

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2025年5月28日 第33卷 第5期 (Volume 33 Number 5)



**5 / 2025**

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

### 述评

- 337 肠道菌群破坏肠道黏膜屏障调控代谢相关脂肪性肝病炎症、免疫与代谢紊乱的研究进展  
吴松婷, 鲁晓岚

### 文献综述

- 344 线粒体DNA释放通过激活炎症通路介导代谢相关脂肪性肝炎的研究  
刘莹, 胡杨, 单兆良

### 临床研究

- 361 基于影像组学和临床特征构建用于区分胰腺良恶性病变的多模态可解释机器学习模型  
蔡晓晗, 范晓飞, 李姝, 方维丽, 王邦茂, 王玉峰, 冯月, 穆金宝, 刘文天
- 373 PIV、FAR联合CONUT评分预测结直肠癌患者化疗预后的研究  
钟彩琼, 张宁波, 朱剑
- 381 基于脑-肠轴观察米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗成人便秘型肠易激综合征的临床疗效  
吴凤青, 金哲康

### 基础研究

- 389 荷花碱通过抑制氧化应激与炎症反应减轻酒精诱导的小鼠肝损伤  
龔小红, 刘晓君
- 397 肠道菌群、炎症因子与谵妄的因果关系: 孟德尔随机化与中介分析  
周锦航, 徐微懿, 许丹

### 系统综述

- 404 急性胰腺炎患者住院血糖管理最佳证据总结  
柳俊妮, 赵豫鄂

### 荟萃分析

- 412 经皮内镜胃造瘘术与X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术置入效果的Meta分析  
胡云凯, 贺博武, 苏玉钢, 陈永堂, 茹清静

### 病例报告

- 423 经皮经肝穿刺置入导丝联合ERCP治疗肝移植术后胆管吻合口狭窄3例报告  
张雨航, 张文杰, 徐庆祥, 刘洋, 彭赵宏, 鲍峻峻, 孙倍成

## 消息

- 388 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
396 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
411 《腹水诊断、鉴别诊断与治疗学》书讯  
428 《世界华人消化杂志》栏目设置

## 封面故事

本刊编委沙杰, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 扬州大学附属江都人民医院大内科, 中国抗癌协会肿瘤光动力治疗专委会委员, 江苏省第七届消化内镜委员会青年委员, 江苏省“333工程”培养对象, 江苏省肿瘤内镜专委会委员, 江苏省非酒精性脂肪性肝病专委会委员, 《世界华人消化杂志》编委, 主要从事早期消化道肿瘤诊治的研究, 主持省级课题一项、高校课题二项、市级课题二项。

## 本期责任人

编务 吴云晓健; 送审编辑 张佳琳; 组版编辑 郑晓梅; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2025-05-28

原刊名 新消化病学杂志

## 期刊名称

世界华人消化杂志

## 国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

## 共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大

学附属医院临床医学研究中心

## 编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

## 编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

## 出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

## 定价

每期136.00元 全年12期1632.00元

© 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**EDITORIAL**

- 337 Gut microbiota-mediated disruption of intestinal mucosal barrier: Implications in inflammation, immunity, and metabolism in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease  
*Wu ST, Lu XL*

**REVIEW**

- 344 Mitochondrial DNA release mediates metabolic-associated steatohepatitis *via* activation of inflammatory pathways  
*Liu Y, Hu Y, Shan ZL*

**CLINICAL RESEARCH**

- 361 Construction of a multimodal interpretable machine learning model based on radiomics and clinical features for distinguishing benign and malignant pancreatic lesions  
*Cai XH, Fan XF, Li S, Fang WL, Wang BM, Wang YF, Feng Y, Mu JB, Liu WT*
- 373 Prognostic prediction for colorectal cancer patients undergoing chemotherapy using PIV, FAR, and CONUT scores  
*Zhong CQ, Zhang NB, Zhu J*
- 381 Evaluation of clinical efficacy of Oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablets combined with Mosapride tablets in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome in adults based on the brain-gut axis  
*Wu FQ, Jin ZK*

**BASIC RESEARCH**

- 389 Neferine alleviates alcohol-induced liver injury in mice by inhibiting oxidative stress and inflammation  
*Qu XH, Liu XJ*
- 397 Causal relationship between gut microbiota, inflammatory factors, and delirium: Mendelian randomization and mediation analysis  
*Zhou JH, Xu WY, Xu D*

**SYSTEMATIC REVIEWS**

- 404 Summary of best evidence for inpatient blood glucose management in patients with acute pancreatitis  
*Liu JN, Zhao YE*

**META ANALYSIS**

- 412 Meta-analysis of clinical efficacy of percutaneous endoscopic gastrostomy *vs* percutaneous radiologic gastrostomy  
*Hu YK, He BW, Su YG, Chen YT, Ru QJ*

**CASE REPORT**

- 423 Percutaneous transhepatic insertion of guide wire combined with ERCP for treatment of biliary anastomotic stenosis after liver transplantation: Report of three cases  
*Zhang YH, Zhang WJ, Xu QX, Liu Y, Peng ZH, Bao JJ, Sun BC*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Gastroenterology*, Jie Sha, Chief Physician, JingJiang People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, No. 28 Zhongzhou Road, Jingjiang 214500, Jiangsu Province, China. shajie0414@126.com

**Indexed/Abstracted by**

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CSTJ and Superstar Journals Database.

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

Assistant Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*      Review Editor: *Jia-Lin Zhang*  
 Production Editor: *Xiao-Mei Zheng*      English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
 Proof Editor: *Xu Guo*      Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** May 28, 2025

**NAME OF JOURNAL**  
*World Chinese Journal of Digestology*

**ISSN**  
 ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

**CO-EDITORS-IN-CHIEF**  
**Shuang-Suo Dang**, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xiao-Zhong Guo**, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

**Xue-Liang Jiang**, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

**Xiao-Zhong Wang**, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao**, Professor, Clinical Research

Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**EDITORIAL BOARD MEMBERS**  
 All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

**EDITORIAL OFFICE**  
 Jin-Lei Wang, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
 Baishideng Publishing Group Inc  
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
 Telephone: +1-925-3991568  
 E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

**PUBLISHER**  
 Baishideng Publishing Group Inc  
 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
 Telephone: +1-925-3991568  
 E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

**PRODUCTION CENTER**  
 Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu,

Chaoyang District, Beijing 100025, China  
 Telephone: +86-10-85381901

**PRINT SUBSCRIPTION**  
 RMB 136 Yuan for each issue  
 RMB 1632 Yuan for one year

**COPYRIGHT**  
 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

**SPECIAL STATEMENT**  
 All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**  
 Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

# 肠道菌群破坏肠道黏膜屏障调控代谢相关脂肪性肝病炎症、免疫与代谢紊乱的研究进展

吴松婷, 鲁晓岚

吴松婷, 鲁晓岚, 复旦大学附属浦东医院消化内科 上海市 201399

吴松婷, 博士研究生, 研究方向为脂肪肝与肠道菌群.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 82470597.

作者贡献分布: 吴松婷负责论文撰写; 鲁晓岚负责选题设计、论文指导和质量控制.

通讯作者: 鲁晓岚, 教授, 主任医师, 201399, 上海市浦东新区拱为路2800号; 复旦大学附属浦东医院消化内科. xiaolan\_lu@163.com

收稿日期: 2025-03-26

修回日期: 2025-04-21

接受日期: 2025-05-08

在线出版日期: 2025-05-28

## Gut microbiota-mediated disruption of intestinal mucosal barrier: Implications in inflammation, immunity, and metabolism in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Song-Ting Wu, Xiao-Lan Lu

Song-Ting Wu, Xiao-Lan Lu, Department of Gastroenterology, Shanghai Pudong Hospital-Fudan University Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 82470597.

Corresponding author: Xiao-Lan Lu, Chief Physician, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Pudong Hospital-Fudan University Pudong Medical Center, No. 2800 Gongwei Road, Pudong New Area, Shanghai 201399, China. xiaolan\_lu@163.com

Received: 2025-03-26

Revised: 2025-04-21

Accepted: 2025-05-08

Published online: 2025-05-28

## Abstract

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is an increasingly prevalent liver disorder worldwide, with its pathogenesis involving gut microbiota dysbiosis, impaired intestinal barrier function, and abnormal activation of hepatic inflammatory responses. As the most significant microbial community in the human body, the gut microbiota interacts with the liver through the gut-liver axis and plays an increasingly significant role in the onset and progression of MAFLD. This review focuses on how the gut microbiota disrupts the intestinal mucosal barrier, leading to the translocation of bacteria and their metabolites to the liver, thereby activating the hepatic immune system and triggering inflammatory responses. Specifically, we delve into the role of the gut microbiota in maintaining intestinal mucosal integrity, the inflammatory and immune responses triggered by its disruption, and its influence on lipid, glucose, and energy metabolism. Additionally, we discuss the regulatory mechanisms by which the gut microbiota modulates hepatic immune cell function and inflammatory pathways. Through this comprehensive analysis, we aim to provide further insights and evidence regarding the gut-liver axis in the pathogenesis of MAFLD.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; Gut microbiota; Intestinal mucosal barrier; Liver inflammatory; Immune response; Metabolic disorder; Gut-liver axis

**Citation:** Wu ST, Lu XL. Gut microbiota-mediated disruption of intestinal mucosal barrier: Implications in inflammation, immunity, and metabolism in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 337-343

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/337.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i5.337>

## 摘要

代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)是全球范围内日益流行的肝脏疾病,其发病机制涉及肠道菌群失调、肠道屏障功能损伤以及肝脏炎症反应的异常激活。肠道菌群作为人体最重要的微生物群落,经过肠肝轴联通肝脏,在MAFLD的发生发展过程中扮演着越来越重要的角色。本文重点围绕肠道菌群如何通过破坏肠道黏膜屏障,导致细菌及其代谢产物易位至肝脏,进而激活肝脏免疫系统并引发炎症反应展开综述,深入探讨肠道菌群在肠道黏膜屏障维护、破坏引发的炎症反应、免疫反应和脂质代谢、糖代谢、能量代谢等方面的作用,以及其对肝脏免疫细胞功能和炎症通路的调节机制,旨在为MAFLD的肠肝轴发病机制提供较多思路和证据。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 代谢相关脂肪性肝病; 肠道菌群; 肠道黏膜屏障; 肝脏炎症; 免疫反应; 代谢紊乱; 肠肝轴

**核心提要:** 肠道菌群参与肠道黏膜屏障甚或血管屏障的修复与损伤,一旦某些因素,如高脂饮食存在等使屏障易于破坏,细菌及其代谢产物就可通过肠肝轴易位至肝脏,激活肝脏免疫系统,进而触发一系列炎症反应,推动代谢相关脂肪性肝病发生进展。明确肠道菌群对肠道黏膜甚或血管屏障的破坏作用及其对肝脏炎症、免疫反应和能量的调控作用,有助于为代谢相关脂肪性肝病的肠肝轴发病机制提供较多思路和证据。

**文献来源:** 吴松婷, 鲁晓岚. 肠道菌群破坏肠道黏膜屏障调控代谢相关脂肪性肝病炎症、免疫与代谢紊乱的研究进展. 世界华人消化杂志 2025; 33(5): 337-343

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/337.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.337>

## 0 引言

代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)曾被称为非酒精性脂肪性肝病,此次更名更加突出了其与代谢紊乱的密切关联,其疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌等一系列病理过程<sup>[1]</sup>。随着全球肥胖、糖尿病等代谢性疾病的流行,MAFLD的发病率呈显著上升趋势,已成为严重影响公众健康的全球性问题。肠道菌群作为重要的环境因子,从营养感知、能量摄入、糖脂代谢、炎症反应等方面干预宿主的功能状态,越来越多的研究表明肠道菌群参与MAFLD的发病环节,甚至是始动因素,同时某些肠道菌群及代谢产物与

MAFLD的疾病严重程度明显相关<sup>[2-4]</sup>。肠道菌群的失衡(即生态失调)可能通过多种途径参与MAFLD的病理生理过程,特别是在高脂饮食情况下,某些细菌破坏肠道屏障的保护作用,对机体和肝脏的代谢、免疫和炎症反应产生一系列重要的影响,表现出肝脏脂质蓄积、氧化应激、线粒体功能障碍和细胞凋亡,最终导致肝脏纤维化,推动MAFLD的发生发展。

## 1 肠道菌群对肠道黏膜屏障的影响

肠道屏障是维持肠道微环境稳态的关键防线,主要由物理屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障四大屏障组成,这些屏障协同作用,维持肠道炎症平衡和免疫稳态。在MAFLD中,肠道菌群的失衡可能导致肠道屏障功能受损,使得肠道内的病原体和抗原物质进入血液循环,激活炎症免疫系统,诱导机体产生一系列后续反应,引发病理结果。

肠道黏膜屏障是肠道物理防御系统的关键组成部分,其结构主要包括黏液层、肠道上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)以及肠道血管屏障(gut vascular barrier, GVB)。GVB作为阻止肠道菌群及其代谢产物进入血液循环的最后一道防线,近年来逐渐成为研究热点,寻找肠道菌群对GVB的破坏机制可能为MAFLD发病的机制研究提供新的参考。研究证实GVB的破坏依赖于对WNT/ $\beta$ -catenin信号通路的干扰<sup>[5]</sup>,而肠道菌群对该信号通路具有重要的调控作用,如小鼠伤寒沙门菌能依赖其毒力因子Spi2编码的III型分泌系统,抑制肠道内皮细胞中的 $\beta$ -catenin信号传导,进而破坏GVB<sup>[6]</sup>;艰难梭菌通过其外毒素介导的多种信号通路诱导血管内皮生长因子A产生,增加GVB的通透性,促进机体炎症的扩散<sup>[7]</sup>。肠道黏膜屏障功能障碍尤其紧密连接蛋白(tight junction proteins, TJ)的破坏,会导致肠道通透性增加,例如大肠杆菌(*Escherichia coli* 25)可破坏肠道上皮细胞之间的TJs增加GVB的通透性<sup>[8]</sup>,这种病理状态称为“肠漏综合征”,肠道内的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等内毒素会通过门静脉进入肝脏,激活肝脏内的免疫细胞,如枯否细胞(Kupffer cells, KCs),引发免疫反应。例如, *Enterococcus gallinarum*的定植可导致Hp/zonulin的诱导和TJs相关分子(如Cldn3和Ocln)的下调,加剧屏障功能障碍,细菌易位至肝脏上调肝脏自身抗原的表达<sup>[9]</sup>。此外, *Porphyromonas gingivalis*干预已证实可以改变肠道菌群组成并抑制TJs的表达,导致细菌及其代谢产物的全身易位<sup>[10]</sup>。

此外,肠道菌群还可以通过调控肠道内多种免疫细胞的分化和功能,如T细胞、B细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs),维持肠道免疫稳态。在健康状态下,

肠道菌群通过促进免疫细胞的平衡分化, 帮助维持肠道黏膜免疫的非炎症性环境。Tang等<sup>[11]</sup>研究报道了肠道菌群尤其Enterobacter ludwigii产生的L-赖氨酸一方面激活DCs中的丝氨酸、甘氨酸、一碳代谢途径, 另一方面诱导DCs中的S-腺苷甲硫氨酸和脱氧沉默因子1样蛋白表达增加, 导致组蛋白H3赖氨酸79位点二甲基化增强, 进而影响Tgfb和Stat3基因启动子区域, 促进免疫耐受, 维持免疫稳态。然而在某些病理环境下, 例如长期高脂饮食, 肠道菌群的失衡致肠道屏障功能受损, 使得肠道内的病原体和抗原物质进入血液循环, 激活免疫系统<sup>[12]</sup>, 造成慢性炎症反应以及免疫耐受丧失。而在MAFLD患者中, 肠道免疫细胞的功能异常可能导致免疫反应失调, 进一步加重肝脏损伤。

## 2 肠道菌群对抗炎平衡机制的调节

在健康状态下, 机体通过调节多种抗炎机制来维持炎症反应的平衡。肠道菌群可以通过调节抗炎细胞因子如白细胞介素(Interleukin, IL)-10的分泌, 以及抗炎细胞如调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的功能来发挥抗炎作用。然而, 在MAFLD患者中, 肠道菌群的失调可能导致抗炎机制的失衡, 使得抗炎细胞因子的分泌减少, 抗炎细胞的功能受损。例如, 一些研究发现, MAFLD患者肠道中产生IL-10的细菌数量减少, 导致IL-10的分泌不足, 无法有效抑制炎症反应<sup>[13,14]</sup>。此外, Treg细胞的功能异常也可能导致免疫调节失衡, 促进炎症反应的持续发展。一些研究表明炎症性组织环境有利于肠道菌群的扰动, 表现为特定菌群的大量繁殖, 这些细菌往往具有更强的利用炎症肠道营养物质的能力, 例如柠檬酸杆菌和沙门氏菌最初利用毒力因子诱导肠道炎症, 在肠腔内获得生长优势<sup>[15,16]</sup>。

此外, 还有一类肠道菌群具有保护肠道黏膜屏障的作用, 如两歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*; 以下简称*B. bifidum*), Xu等<sup>[17]</sup>的研究证实, 该菌不仅能逆转高脂饮食诱导的小鼠肥胖表型, 还可显著增强肠道黏膜屏障, 改善肝脏的组织学表现, 包括脂肪变性、气球样变性、炎症浸润及纤维化程度。*B. bifidum*参与色氨酸代谢的吡啶途径产生吡啶及其衍生物, 这些物质可以充当芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)的配体<sup>[18,19]</sup>。AHR信号在维持肠道微环境稳态中起着关键作用, 它是肠道屏障免疫反应的核心调控因子, 研究证实AHR可直接作用于 $\alpha$ -防御素1, 调节肠道菌群和免疫平衡, 从而缓解肠道炎症<sup>[20]</sup>。此外, 研究还发现吡啶-3-乙酸等色氨酸代谢产物能够抑制巨噬细胞产生促炎介质, 包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白等, 通过抗炎减轻MAFLD的发生发展<sup>[17,21]</sup>。最新研

究报道吡啶-3-丙酸通过与甲硫氨酸腺苷转移酶2A特异性结合, 促进S-腺苷甲硫氨酸合成, 进而促进USP16去泛素化酶的DNA甲基化, 导致Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)4泛素化, 抑制NF- $\kappa$ B信号传导, 最终下调M1型巨噬细胞产生IL-1 $\beta$ <sup>[22]</sup>。总之, 吡啶类物质通过激活AHR或调控甲基化相关通路, 协同抑制炎症介质或通路活化, 多层次发挥抗炎和调节免疫的作用, 促进MAFLD的缓解。

## 3 肠道菌群对肝脏免疫细胞的调节

肠道菌群具有通过多种途径调节肝脏免疫细胞的功能。KCs是肝脏内主要的巨噬细胞, 在肝脏免疫监视和炎症反应中发挥着重要作用。当肠道黏膜屏障及GVB受损时, 肠道内的细菌代谢产物如LPS等可以通过门静脉激活肝脏KCs, 使其分泌大量的促炎细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-6等), 从而引发肝脏炎症和免疫反应。肠道菌群失调还可通过AHR/TLR4/p-STAT3介导的线粒体氧化应激途径诱导肝脏M1型巨噬细胞极化, 进而触发一系列肝内免疫反应, 促进脂质在肝脏中不断沉积<sup>[23]</sup>。此外, 肠道屏障功能的破坏会导致LPS突破肠黏膜屏障和黏膜下血管屏障, 进入血液循环, 随后通过门静脉到达肝脏, 激活KCs, 这一过程会上调肝脏内TLR4、MyD88和磷酸化NF- $\kappa$ B的表达, 触发过度炎症反应和免疫反应, 造成肝脏损伤<sup>[24,25]</sup>, 而敲除TLR4可抑制TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号传导, 减少炎症和细胞凋亡, 进而减轻LPS诱导的肝损伤<sup>[26]</sup>。

同时, 肠道菌群还可以调节肝内其他多种免疫细胞的功能, 包括自然杀伤(natural killer, NK)细胞、自然杀伤T(natural killer T cells, NKT)细胞、 $\gamma\delta$  T细胞、黏膜相关不变T(mucosa associated invariant T, MAIT)细胞等。NK细胞和NKT细胞不仅在抗病毒感染和抗肿瘤免疫中发挥着重要作用, 同时也参与了MAFLD的免疫病理过程, 肠道菌群的失衡可能导致NK细胞和NKT细胞功能异常, 影响肝脏的免疫防御和修复能力。而MAIT细胞在不同肝脏疾病中扮演着不同角色, 通常被微生物核黄素衍生物激活, 也可通过细胞因子(如IL-12和IL-18)以MHC I类相关分子1非依赖方式激活, 在MAFLD中, MAIT细胞可通过诱导抗炎巨噬细胞极化起到疾病缓解作用<sup>[27]</sup>, 而MAIT细胞缺陷Cd1d<sup>-/-</sup>/Mr1<sup>-/-</sup> MAFLD/MASH小鼠表现为更严重的肝脏脂质蓄积、脂肪变性和炎症<sup>[28]</sup>。此外, 一项最新的研究表明洗涤粪菌移植亦可通过上调3型固有淋巴细胞(innate lymphoid cell type 3, ILC3s)上CXCR6的表达, 促进ILC3s通过CXCL16/CXCR6轴向肝脏归巢, 进而分泌IL-22减轻肝脏脂肪变性<sup>[29]</sup>。

还有一些研究已经发现, 通过16SrRNA可以在肝脏组织中检测到肠道细菌的存在, 尤其在肝细胞癌中<sup>[30,31]</sup>。

这些研究提示, 肝脏内的炎症和系列免疫反应, 不仅仅是LPS的作用, 可能还有肠道细菌或其代谢产物的直接作用, 这方面的工作越来越引发大家的关注. 这些细菌产物是如何进入肝脏的, 除了肠黏膜屏障, GVB也是一个重要研究方面.

#### 4 肠道菌群对 MAFLD 代谢的调控

**4.1 脂质代谢** 肠道菌群在调节宿主脂质代谢方面发挥重要作用. 胆汁酸和短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是脂质消化和吸收的关键物质, 肠道菌群通过调控上述两种物质的代谢过程, 进而影响脂质的吸收和分解. 某些肠道菌群具备将初级胆汁酸代谢为次级胆汁酸的能力, 从而改变胆汁酸的组成和比例, 进一步影响脂质的代谢和转运<sup>[32]</sup>. 在MAFLD患者中, 肠道菌群的改变可能导致胆汁酸代谢异常, 使得胆汁酸的重吸收增加, 从而影响脂质的代谢和转运. 例如, 某些特定的肠道细菌(如Turicibacter属)可以通过调节胆汁酸代谢相关基因的表达, 促进胆汁酸的排泄, 减少脂质在肝脏的蓄积<sup>[33]</sup>. 在两项大规模的队列研究中发现人类肠道菌群的Ruminococcaceae UCG-002和UCG-003与心血管代谢疾病和血脂异常呈显著负相关, 而这种关联与某些胆汁酸(如异石胆酸、鼠胆酸和去甲胆酸)有关<sup>[34]</sup>. Xu等<sup>[35]</sup>使用血脂异常供体的粪菌移植建立人源化血脂异常小鼠模型, 发现Faecalibaculum和Ruminococcaceae UCG-010的丰度显著增加, 这一改变导致了血清胆酸、鹅脱氧胆酸和脱氧胆酸水平升高, 并通过肝脏法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)-小异二聚体伴侣抑制胆汁酸合成, 而在高脂饮食下Muribaculum的丰度下降, 肠道中猪脱氧胆酸减少, 并通过肠道FXR-成纤维细胞生长因子19促进胆汁酸合成, 增加脂质吸收.

另一方面, 肠道菌群还可以通过调控SCFAs的生成来影响脂质代谢. SCFAs(如丁酸、乙酸和丙酸)是肠道菌群发酵膳食纤维的主要产物. 其中, 丁酸不仅是IECs主要的能量来源, 还能通过脂肪酸氧化为宿主提供能量. 此外, 丁酸能够刺激胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)和YY肽(PYY)的释放, 分别调节胰岛素生物合成和大脑饱腹感, 表现出控制血糖和抗肥胖的潜在效应. 与此一致的是, 动物实验表明, 使用丁酸前体药物-三丁酸甘油酯, 能够有效降低饮食诱导的肥胖、胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性发生的风险<sup>[36]</sup>. 丙酸则通过抑制肝脏中脂肪酸的合成促进脂肪酸的氧化, 减少肝脏脂肪的堆积. 在MAFLD动物模型中, 补充含有产SCFAs细菌的益生菌可以改善脂质代谢紊乱, 减轻肝脏脂肪变性<sup>[37]</sup>. 此外, 肠道菌群还能通过代谢胆碱生成氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO), 在结肠中TMAO通过激

活TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B通路、抑制Wnt/ $\beta$ -catenin通路, 破坏肠道屏障结构功能, 在肝脏中TMAO一方面诱导肝窦内皮细胞功能障碍、调节巨噬细胞极化, 另一方面通过KRT17促进体外脂肪肝细胞的脂质沉积和纤维化进程<sup>[25,38]</sup>.

**4.2 糖代谢** 肠道菌群在糖代谢中也扮演着关键角色. 肠道菌群的失衡可能引发胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的发生和发展, 而IR也是MAFLD的重要病理特征之一. IR会使肝脏对胰岛素的敏感性降低, 进而增加肝脏葡萄糖的生成, 同时减少外周组织对葡萄糖的摄取和利用. 肠道菌群通过影响肠道屏障功能和内毒素血症来间接调控糖代谢. 当肠道屏障功能受损, 肠道内的内毒素如LPS进入血液循环, 激活免疫系统, 引发慢性炎症反应, 进而干扰胰岛素信号通路, 最终导致IR的形成. 研究表明, 支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)浓度升高是IR和2型糖尿病风险增加的生物标志物<sup>[39]</sup>, 某些特定细菌如Prevotella copri和Bacteroides vulgatus可升高血浆BCAAs水平, 诱导IR产生, 加剧葡萄糖不耐受<sup>[40]</sup>. 这些细菌通过改变宿主的氨基酸代谢, 影响胰岛素信号通路的正常功能, 从而推动糖代谢紊乱的进展. Liu等<sup>[41]</sup>最新的研究发现短期和长期高脂饮食均能显著提升白色脂肪组织mRNA的N6-甲基腺苷水平, 分别激活内源性逆转录病毒(endogenous retroviruses, ERVs)和长散在重复序列(long interspersed elements, LINEs), 并抑制组蛋白H3K9二甲基化, 通过肠道菌群介导的HGA-m6A-Ehmt2-ERV/LINE信号通路激活转座子, 最终引发葡萄糖不耐受和IR. 相反, 拟杆菌属、产芽孢梭菌产生的吡啶丙酸可改善胰岛素分泌及其敏感性, 降低2型糖尿病发生风险<sup>[42]</sup>.

此外, 肠道菌群还可以通过调节肠道内分泌细胞分泌的激素来影响糖代谢. GLP-1是一种关键的肠促胰岛素激素, 它能够促进胰岛素的分泌, 抑制胰高血糖素的释放, 并延缓胃排空, 从而有效降低血糖水平. 某些肠道细菌能够刺激GLP-1的分泌, 进而改善宿主的糖代谢<sup>[43,44]</sup>. 最近的一项研究发现, 肠道游离脂肪酸受体4通过调控普通拟杆菌及其代谢物泛酸, 影响GLP-1-FGF21轴, 从而调节小鼠的糖偏好, 这一发现表明普通拟杆菌衍生的泛酸可能成为糖尿病治疗的新靶点<sup>[45]</sup>.

**4.3 能量代谢** 肠道菌群对宿主的能量代谢有着深远的影响. 它们能够通过发酵难以消化的碳水化合物, 生成额外的能量供宿主利用. 在MAFLD患者中, 肠道菌群的组成和功能改变可能导致能量代谢的失衡. 一些研究发现, MAFLD患者肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的比例升高<sup>[46,47]</sup>, 而厚壁菌门细菌具有更强的能量获取能力, 可能导致宿主能量摄入增加, 从而促进脂肪在肝脏的蓄积.

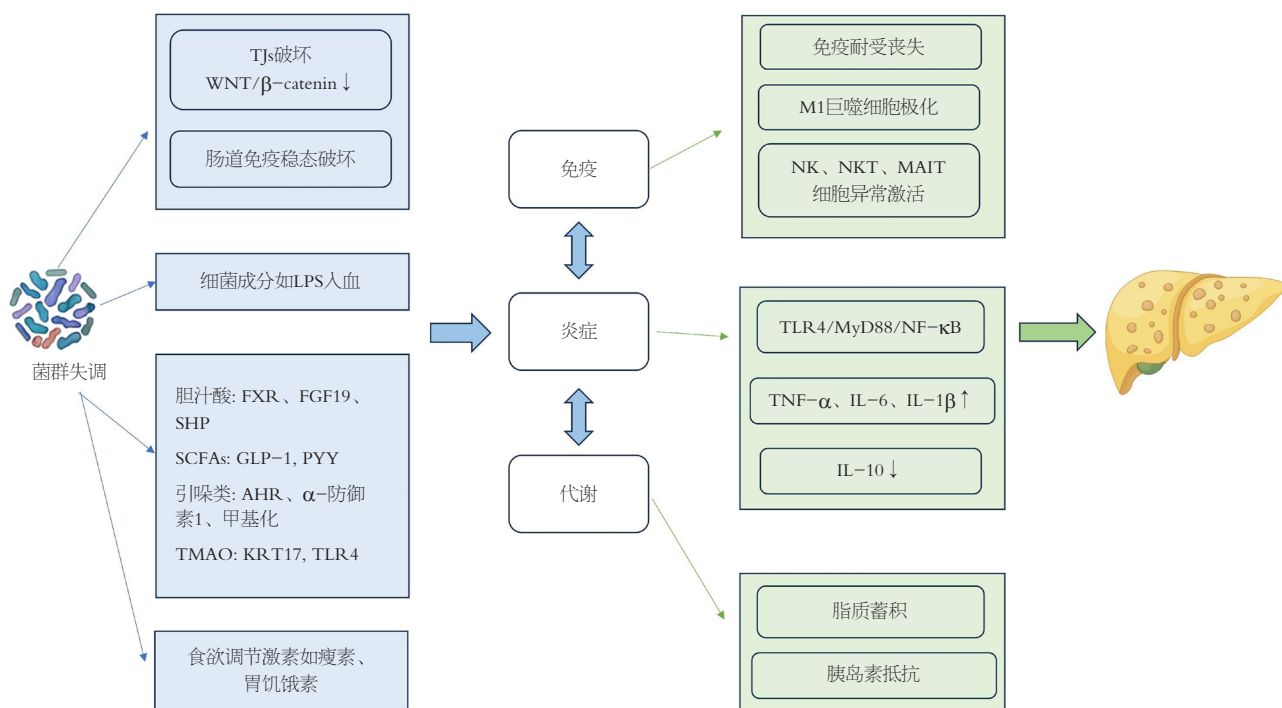


图 1 肠道菌群通过肠肝轴多途径调控代谢相关脂肪性肝病炎症、免疫与代谢的关键机制。TJs: 紧密连接蛋白; LPS: 脂多糖; FXR: 法尼醇X受体; FGF19: 成纤维细胞生长因子19; SHP: 小异源二聚体伴侣; SCFAs: 短链脂肪酸; GLP-1: 胰高血糖素样肽-1; PYY: 肽YY; AHR: 芳香烃受体; TMAO: 氧化三甲胺; TLR4: Toll样受体4; NK: 自然杀伤细胞; NKT: 自然杀伤T细胞; MAIT: 黏膜相关不变T细胞; MyD88: 髓系分化原始反应蛋白88; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; IL: 白介素。

前述提到的*B. bifidum*亦可以调控宿主能量代谢。功能宏基因组学分析表明, 该菌干预可显著富集线粒体电子传递链复合体I相关基因, 提示其通过增强有氧呼吸链功能提升能量代谢效率<sup>[48]</sup>。在高脂饮食诱导的肥胖模型中,*B. bifidum*处理使小鼠腹股沟白色脂肪组织和性腺脂肪组织湿重显著降低, 表明其可能通过提高线粒体氧化磷酸化活性促使白色脂肪从能量储存模式向能量消耗模式转化<sup>[49]</sup>。

肠道菌群还可以通过调节肠道内分泌细胞分泌的食欲调节激素(如胃饥饿素和瘦素)来影响宿主的能量摄入和消耗<sup>[50]</sup>。胃饥饿素具有刺激食欲的作用, 而瘦素则能够抑制食欲, 帮助维持能量平衡。然而, 肠道菌群的失衡可能扰乱这些激素的正常分泌和调节, 进而引发能量代谢紊乱。

## 5 结论

MAFLD的发病机制与肠道菌群失调密切相关, 如图1所示, 肠道菌群通过破坏肠道黏膜屏障甚至血管屏障, 导致细菌及其代谢产物易位至肝脏, 激活肝脏免疫系统引发炎症反应, 进而影响肝脏和机体脂质、糖和能量代谢过程。所以, 肠肝轴在MAFLD发病中很可能起着启动和促进展的重要作用。然而, 关于肠道菌群究竟是MAFLD的因还是果仍存在争议, 肝脏炎症及代谢异常亦可影响

肠道微生态, 形成恶性循环。因此, 肠肝轴更可能呈现双向反馈关系, 未来仍需更多的纵向研究明确其因果关系。

尽管肠道菌群在MAFLD发生发展中起着关键作用, 但开发基于肠道菌群的精准治疗仍存在不少的挑战, 一方面由于肠道菌群与宿主之间的相互作用涉及免疫、代谢等多个层次, 如何精准解析这些复杂的相互作用仍是一个难题; 另一方面, 由于个体差异性使得标准化的治疗方案很难统一, 肠道菌群这一庞大群体非常复杂, 人类对它的了解还远远不够, 干预的有效性及安全性仍需要大量基础研究和临床试验验证。未来应结合多组学技术全面揭示肠道菌群与MAFLD之间的复杂关系, 揭秘肠道菌群与人体代谢的关联, 探讨菌群入肝的路径。同时, 积极开发基于肠道菌群的精准干预策略, 探索其在MAFLD早期诊断和预防中的个体化应用, 将为MAFLD的防治提供新的思路 and 方案。

## 6 参考文献

- 1 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版). 中华肝脏病杂志 2024; 32: 418-434 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163]
- 2 Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32717871 DOI: 10.3390/ijms21155214]
- 3 Wang L, Cao ZM, Zhang LL, Li JM, Lv WL. The Role of Gut Microbiota in Some Liver Diseases: From an Immunological Perspective. *Front Immunol* 2022; 13: 923599 [PMID: 35911738]

- DOI: 10.3389/fimmu.2022.923599]
- 4 Schwenger KJP, Copeland JK, Ghorbani Y, Chen L, Comelli EM, Guttman DS, Fischer SE, Jackson TD, Okrainec A, Allard JP. Characterization of liver, adipose, and fecal microbiome in obese patients with MASLD: links with disease severity and metabolic dysfunction parameters. *Microbiome* 2025; 13: 9 [PMID: 39810228 DOI: 10.1186/s40168-024-02004-7]
  - 5 Mouries J, Brescia P, Silvestri A, Spadoni I, Sorribas M, Wiest R, Mileti E, Galbiati M, Invernizzi P, Adorini L, Penna G, Rescigno M. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol* 2019; 71: 1216-1228 [PMID: 31419514 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.005]
  - 6 Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, Caprioli F, Bottiglieri L, Oldani A, Viale G, Penna G, Dejana E, Rescigno M. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015; 350: 830-834 [PMID: 26564856 DOI: 10.1126/science.aad0135]
  - 7 Huang J, Kelly CP, Bakirtzi K, Villafuerte Gálvez JA, Lyras D, Mileto SJ, Larcombe S, Xu H, Yang X, Shields KS, Zhu W, Zhang Y, Goldsmith JD, Patel JJ, Hansen J, Huang M, Yla-Herttuala S, Moss AC, Paredes-Sabja D, Pothoulakis C, Shah YM, Wang J, Chen X. Clostridium difficile toxins induce VEGF-A and vascular permeability to promote disease pathogenesis. *Nat Microbiol* 2019; 4: 269-279 [PMID: 30510170 DOI: 10.1038/s41564-018-0300-x]
  - 8 Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrì F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med* 2024; 19: 275-293 [PMID: 37505311 DOI: 10.1007/s11739-023-03374-w]
  - 9 Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, Zegarra-Ruiz D, Dehner C, Khan N, Costa FRC, Tiniakou E, Greiling T, Ruff W, Barbieri A, Kriegel C, Mehta SS, Knight JR, Jain D, Goodman AL, Kriegel MA. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; 359: 1156-1161 [PMID: 29590047 DOI: 10.1126/science.aar7201]
  - 10 Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol* 2021; 12: 673708 [PMID: 33968085 DOI: 10.3389/fimmu.2021.673708]
  - 11 Tang Q, Fan G, Peng X, Sun X, Kong X, Zhang L, Zhang C, Liu Y, Yang J, Yu K, Miao C, Yao Z, Li L, Zhang ZS, Wang Q. Gut bacterial L-lysine alters metabolism and histone methylation to drive dendritic cell tolerance. *Cell Rep* 2025; 44: 115125 [PMID: 39932193 DOI: 10.1016/j.celrep.2024.115125]
  - 12 Nian F, Wu L, Xia Q, Tian P, Ding C, Lu X. Akkermansia muciniphila and Bifidobacterium bifidum Prevent NAFLD by Regulating FXR Expression and Gut Microbiota. *J Clin Transl Hepatol* 2023; 11: 763-776 [PMID: 37408808 DOI: 10.14218/JCTH.2022.00415]
  - 13 Si W, Zhao X, Li R, Li Y, Ma C, Zhao X, Bugno J, Qin Y, Zhang J, Liu H, Wang L. Lactobacillus rhamnosus GG induces STING-dependent IL-10 in intestinal monocytes and alleviates inflammatory colitis in mice. *J Clin Invest* 2025; 135 [PMID: 39895628 DOI: 10.1172/JCI174910]
  - 14 Shen Z, Luo W, Tan B, Nie K, Deng M, Wu S, Xiao M, Wu X, Meng X, Tong T, Zhang C, Ma K, Liao Y, Xu J, Wang X. Roseburia intestinalis stimulates TLR5-dependent intestinal immunity against Crohn's disease. *EBioMedicine* 2022; 85: 104285 [PMID: 36182776 DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104285]
  - 15 Barman M, Unold D, Shifley K, Amir E, Hung K, Bos N, Salzman N. Enteric salmonellosis disrupts the microbial ecology of the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun* 2008; 76: 907-915 [PMID: 18160481 DOI: 10.1128/IAI.01432-07]
  - 16 Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, Núñez G. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science* 2012; 336: 1325-1329 [PMID: 22582016 DOI: 10.1126/science.1222195]
  - 17 Xu J, Xia Q, Wu T, Shao Y, Wang Y, Jin N, Tian P, Wu L, Lu X. Prophylactic treatment with Bacteroides uniformis and Bifidobacterium bifidum counteracts hepatic NK cell immune tolerance in nonalcoholic steatohepatitis induced by high fat diet. *Gut Microbes* 2024; 16: 2302065 [PMID: 38196273 DOI: 10.1080/19490976.2024.2302065]
  - 18 Min BH, Devi S, Kwon GH, Gupta H, Jeong JJ, Sharma SP, Won SM, Oh KK, Yoon SJ, Park HJ, Eom JA, Jeong MK, Hyun JY, Stalin N, Park TS, Choi J, Lee DY, Han SH, Kim DJ, Suk KT. Gut microbiota-derived indole compounds attenuate metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by improving fat metabolism and inflammation. *Gut Microbes* 2024; 16: 2307568 [PMID: 38299316 DOI: 10.1080/19490976.2024.2307568]
  - 19 Hubbard TD, Murray IA, Perdeu GH. Indole and Tryptophan Metabolism: Endogenous and Dietary Routes to Ah Receptor Activation. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1522-1535 [PMID: 26041783 DOI: 10.1124/dmd.115.064246]
  - 20 Palrasu M, Kakar K, Marudamuthu A, Hamida H, Thada S, Zhong Y, Staley S, Busbee PB, Li J, Garcia-Buitrago M, Nagarkatti M, Nagarkatti P. AhR Activation Transcriptionally Induces Anti-Microbial Peptide Alpha-Defensin 1 Leading to Reversal of Gut Microbiota Dysbiosis and Colitis. *Gut Microbes* 2025; 17: 2460538 [PMID: 39894796 DOI: 10.1080/19490976.2025.2460538]
  - 21 Taverniti V, Cesari V, Gargari G, Rossi U, Biddau C, Lecchi C, Fiore W, Arioli S, Toschi I, Guglielmetti S. Probiotics Modulate Mouse Gut Microbiota and Influence Intestinal Immune and Serotonergic Gene Expression in a Site-Specific Fashion. *Front Microbiol* 2021; 12: 706135 [PMID: 34539604 DOI: 10.3389/fmicb.2021.706135]
  - 22 Han Z, Fu J, Gong A, Ren W. Bacterial indole-3-propionic acid inhibits macrophage IL-1 $\beta$  production through targeting methionine metabolism. *Sci China Life Sci* 2025; 68: 1118-1131 [PMID: 39825207 DOI: 10.1007/s11427-024-2789-1]
  - 23 Zhang J, Liu H, Shen Y, Cheng D, Tang H, Zhang Q, Li C, Liu M, Yao W, Ran R, Hou Q, Zhao X, Wang JS, Sun X, Zhang T, Zhou J. Macrophage AHR-TLR4 cross-talk drives p-STAT3 (Ser727)-mediated mitochondrial oxidative stress and upregulates IDO/ICAM-1 in the steatohepatitis induced by aflatoxin B(1). *Sci Total Environ* 2024; 923: 171377 [PMID: 38458463 DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.171377]
  - 24 Coste SC, Orășan OH, Cozma A, Negrean V, Sitar-Tăut AV, Filip GA, Hangan AC, Lucaciu RL, Iancu M, Procopciuc LM. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: The Associations between Inflammatory Markers, TLR4, and Cytokines IL-17A/F, and Their Connections to the Degree of Steatosis and the Risk of Fibrosis. *Biomedicine* 2024; 12 [PMID: 39335657 DOI: 10.3390/biomedicine12092144]
  - 25 Nian F, Chen Y, Xia Q, Zhu C, Wu L, Lu X. Gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide promoted NAFLD progression by exacerbating intestinal barrier disruption and intrahepatic cellular imbalance. *Int Immunopharmacol* 2024; 142: 113173 [PMID: 39298816 DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113173]
  - 26 Chen SN, Tan Y, Xiao XC, Li Q, Wu Q, Peng YY, Ren J, Dong ML. Deletion of TLR4 attenuates lipopolysaccharide-induced acute liver injury by inhibiting inflammation and apoptosis. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42: 1610-1619 [PMID: 33495514 DOI: 10.1038/s41401-020-00597-x]
  - 27 Li Y, Huang B, Jiang X, Chen W, Zhang J, Wei Y, Chen Y, Lian M, Bian Z, Miao Q, Peng Y, Fang J, Wang Q, Tang R, Gershwin ME, Ma X. Mucosal-Associated Invariant T Cells Improve Nonalcoholic Fatty Liver Disease Through Regulating Macrophage Polarization. *Front Immunol* 2018; 9: 1994 [PMID: 30233587 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01994]
  - 28 Zheng Q, Xue C, Gu X, Shan D, Chu Q, Wang J, Zhu H, Chen Z. Multi-Omics Characterizes the Effects and Mechanisms of CD1d in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Development. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 830702 [PMID: 35465315 DOI: 10.3389/

- fcell.2022.830702]
- 29 Zhong HJ, Zhuang YP, Xie X, Song JY, Wang SQ, Wu L, Zhan YQ, Wu Q, He XX. Washed microbiota transplantation promotes homing of group 3 innate lymphoid cells to the liver via the CXCL16/CXCR6 axis: a potential treatment for metabolic-associated fatty liver disease. *Gut Microbes* 2024; 16: 2372881 [PMID: 38940400 DOI: 10.1080/19490976.2024.2372881]
  - 30 Xue C, Jia J, Gu X, Zhou L, Lu J, Zheng Q, Su Y, Zheng S, Li L. Intratumoral bacteria interact with metabolites and genetic alterations in hepatocellular carcinoma. *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7: 335 [PMID: 36167691 DOI: 10.1038/s41392-022-01159-9]
  - 31 Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, Rotter-Maskowitz A, Weiser R, Mallel G, Gigi E, Meltzer A, Douglas GM, Kamer I, Gopalakrishnan V, Dadosh T, Levin-Zaidman S, Avnet S, Atlan T, Cooper ZA, Arora R, Cogdill AP, Khan MAW, Ologun G, Busi Y, Weinberger A, Lotan-Pompan M, Golani O, Perry G, Rokah M, Bahar-Shany K, Rozeman EA, Blank CU, Ronai A, Shaoul R, Amit A, Dorfman T, Kremer R, Cohen ZR, Harnof S, Siegal T, Yehuda-Shnaidman E, Gal-Yam EN, Shapira H, Baldini N, Langille MGL, Ben-Nun A, Kaufman B, Nissan A, Golan T, Dadiani M, Levanon K, Bar J, Yust-Katz S, Barshack I, Peeper DS, Raz DJ, Segal E, Wargo JA, Sandbank J, Shental N, Straussman R. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020; 368: 973-980 [PMID: 32467386 DOI: 10.1126/science.aay9189]
  - 32 Ridlon JM, Gaskins HR. Another renaissance for bile acid gastrointestinal microbiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024; 21: 348-364 [PMID: 38383804 DOI: 10.1038/s41575-024-00896-2]
  - 33 Lynch JB, Gonzalez EL, Choy K, Faull KF, Jewell T, Arellano A, Liang J, Yu KB, Paramo J, Hsiao EY. Gut microbiota *Turicibacter* strains differentially modify bile acids and host lipids. *Nat Commun* 2023; 14: 3669 [PMID: 37339963 DOI: 10.1038/s41467-023-39403-7]
  - 34 Jiang Z, Zhuo LB, He Y, Fu Y, Shen L, Xu F, Gou W, Miao Z, Shuai M, Liang Y, Xiao C, Liang X, Tian Y, Wang J, Tang J, Deng K, Zhou H, Chen YM, Zheng JS. The gut microbiota-bile acid axis links the positive association between chronic insomnia and cardiometabolic diseases. *Nat Commun* 2022; 13: 3002 [PMID: 35637254 DOI: 10.1038/s41467-022-30712-x]
  - 35 Xu H, Fang F, Wu K, Song J, Li Y, Lu X, Liu J, Zhou L, Yu W, Yu F, Gao J. Gut microbiota-bile acid crosstalk regulates murine lipid metabolism via the intestinal FXR-FGF19 axis in diet-induced humanized dyslipidemia. *Microbiome* 2023; 11: 262 [PMID: 38001551 DOI: 10.1186/s40168-023-01709-5]
  - 36 Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsohis RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäuml AJ. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science* 2017; 357: 570-575 [PMID: 28798125 DOI: 10.1126/science.aam9949]
  - 37 van der Hee B, Wells JM. Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends Microbiol* 2021; 29: 700-712 [PMID: 33674141 DOI: 10.1016/j.tim.2021.02.001]
  - 38 Nian F, Zhu C, Jin N, Xia Q, Wu L, Lu X. Gut microbiota metabolite TMAO promoted lipid deposition and fibrosis process via KRT17 in fatty liver cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2023; 669: 134-142 [PMID: 37271025 DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.05.041]
  - 39 Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS Jr, Eisensohn H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9: 311-326 [PMID: 19356713 DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.002]
  - 40 Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. Gut microbiota influence in type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Gut Pathog* 2021; 13: 50 [PMID: 34362432 DOI: 10.1186/s13099-021-00446-0]
  - 41 Liu Y, Liu J, Ren R, Xin Z, Luo Y, Chen Y, Huang C, Liu Y, Yang T, Wang X. Short-term and long-term high-fat diet promote metabolic disorder through reprogramming mRNA m(6)A in white adipose tissue by gut microbiota. *Microbiome* 2025; 13: 75 [PMID: 40091072 DOI: 10.1186/s40168-025-02047-4]
  - 42 Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. *Arch Physiol Biochem* 2018; 124: 306-312 [PMID: 29113509 DOI: 10.1080/13813455.2017.1398262]
  - 43 Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, Xiao X. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *mbio* 2024; 15: e0203223 [PMID: 38055342 DOI: 10.1128/mbio.02032-23]
  - 44 Jiang Y, Yang J, Xia L, Wei T, Cui X, Wang D, Jin Z, Lin X, Li F, Yang K, Lang S, Liu Y, Hang J, Zhang Z, Hong T, Wei R. Gut Microbiota-Tryptophan Metabolism-GLP-1 Axis Participates in  $\beta$ -Cell Regeneration Induced by Dapagliflozin. *Diabetes* 2024; 73: 926-940 [PMID: 38471012 DOI: 10.2337/db23-0553]
  - 45 Zhang T, Wang W, Li J, Ye X, Wang Z, Cui S, Shen S, Liang X, Chen YQ, Zhu S. Free fatty acid receptor 4 modulates dietary sugar preference via the gut microbiota. *Nat Microbiol* 2025; 10: 348-361 [PMID: 39805952 DOI: 10.1038/s41564-024-01902-8]
  - 46 Ha S, Wong VW, Zhang X, Yu J. Interplay between gut microbiome, host genetic and epigenetic modifications in MASLD and MASLD-related hepatocellular carcinoma. *Gut* 2024; 74: 141-152 [PMID: 38950910 DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332398]
  - 47 Zhang L, Liu ZX, Liu YH, Chen Y, Chen J, Lu CH. Auricularia auricula Polysaccharides Exert Anti-inflammatory Effects in Hepatic Fibrosis by the Gut-Liver Axis and Enhancing SCFA Metabolism. *J Agric Food Chem* 2025; 73: 4617-4629 [PMID: 39945558 DOI: 10.1021/acs.jafc.4c07952]
  - 48 Feng C, Zhang W, Zhang T, He Q, Kwok LY, Tan Y, Zhang H. Heat-Killed *Bifidobacterium bifidum* B1628 May Alleviate Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice, and the Anti-Inflammatory Effect Is Associated with Gut Microbiota Modulation. *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 36558391 DOI: 10.3390/nu14245233]
  - 49 Kim G, Yoon Y, Park JH, Park JW, Noh MG, Kim H, Park C, Kwon H, Park JH, Kim Y, Sohn J, Park S, Kim H, Im SK, Kim Y, Chung HY, Nam MH, Kwon JY, Kim IY, Kim YJ, Baek JH, Kim HS, Weinstock GM, Cho B, Lee C, Fang S, Park H, Seong JK. Bifidobacterial carbohydrate/nucleoside metabolism enhances oxidative phosphorylation in white adipose tissue to protect against diet-induced obesity. *Microbiome* 2022; 10: 188 [PMID: 36333752 DOI: 10.1186/s40168-022-01374-0]
  - 50 Han H, Yi B, Zhong R, Wang M, Zhang S, Ma J, Yin Y, Yin J, Chen L, Zhang H. From gut microbiota to host appetite: gut microbiota-derived metabolites as key regulators. *Microbiome* 2021; 9: 162 [PMID: 34284827 DOI: 10.1186/s40168-021-01093-y]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



# 线粒体DNA释放通过激活炎症通路介导代谢相关脂肪性肝炎的研究

刘莹, 胡杨, 单兆良

刘莹, 胡杨, 单兆良, 赣南医科大学创新与转化医学研究院 江西省赣州市 341000

刘莹, 硕士研究生, 研究方向为代谢相关脂肪性肝炎.

作者贡献分布: 本文综述由刘莹和胡杨完成; 单兆良审校.

通讯作者: 单兆良, 博士, 341000, 江西省赣州市贡区高新区武当山路1号, 赣南医科大学创新与转化医学研究院. shanzl@gimi.ac.cn

收稿日期: 2025-03-24

修回日期: 2025-04-25

接受日期: 2025-05-19

在线出版日期: 2025-05-28

## Mitochondrial DNA release mediates metabolic-associated steatohepatitis via activation of inflammatory pathways

Ying Liu, Yang Hu, Zhao-Liang Shan

Ying Liu, Yang Hu, Zhao-Liang Shan, Gannan Institute of Medical Innovation and Translational Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou 431000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: Zhao-Liang Shan, PhD, Gannan Institute of Medical Innovation and Translational Medicine, Gannan Medical University, No. 1 Wudangshan Road, High-tech Zone, Gongqu District, Ganzhou 431000, Jiangxi Province, China. shanzl@gimi.ac.cn

Received: 2025-03-24

Revised: 2025-04-25

Accepted: 2025-05-19

Published online: 2025-05-28

### Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis is rapidly emerging as a global health challenge. Mitochondrial dysfunction plays a central role in its pathogenesis, whereby

damaged mitochondria release mitochondrial DNA (mtDNA) into the cytosol or extracellular space. As a damage-associated molecular pattern (DAMP), mtDNA amplifies sterile inflammation by activating innate immune signaling pathways, including the cGAS-STING axis, NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome, and Toll-like receptor 9. Furthermore, mtDNA mutations and methylation modifications are closely associated with hepatic metabolic dysregulation. Released mtDNA exacerbates inflammatory responses, metabolic disturbances, and fibrotic progression through its engagement with immune and inflammatory cascades. This review summarizes the roles and mechanisms of mtDNA in MASH pathogenesis from four perspectives: Its function as a DAMP, its mutations and methylation modifications, its release mechanisms, and the associated signaling pathways.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; mtDNA; mtDNA Release; CGAS-STING; TLR9; Inflammasome

**Citation:** Liu Y, Hu Y, Shan ZL. Mitochondrial DNA release mediates metabolic-associated steatohepatitis via activation of inflammatory pathways. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 344-360

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/344.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v33.i5.344>

### 摘要

代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)正迅速成为全球健康领域的一个重大挑战. 线粒体功能障碍在其病理进程中发挥核心作用, 损伤的线粒体可以释放线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)至胞质或胞外. mtDNA作为一种损伤相关分子模式(damage-associated

molecular patterns, DAMPs), 通过激活先天免疫信号通路, 如cGAS-STING信号轴、NLR家族含Pyrin结构域蛋白3炎性小体和Toll样受体9(Toll-like receptor 9, TLR9)通路, 放大无菌性炎症. 此外, mtDNA的突变和甲基化修饰与肝脏代谢紊乱密切相关. 释放至胞质或胞外的mtDNA通过参与免疫和炎症信号通路, 促进炎症反应、代谢紊乱及纤维化进程. 本文从mtDNA的DAMPs作用、突变和甲基化修饰、释放机制及相关信号通路四个方面总结了其在MASH中的功能和作用机制.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 代谢功能障碍相关脂肪性肝炎; 线粒体DNA; 线粒体DNA释放; cGAS-STING信号轴; Toll样受体9; 炎性小体

**核心提要:** 代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)正迅速成为全球健康领域的一个重大挑战. 本文从线粒体DNA的损伤相关分子模式作用、突变和甲基化修饰、释放机制及相关信号通路四个方面总结了其在MASH中的功能和作用机制.

**文献来源:** 刘莹, 胡杨, 单兆良. 线粒体DNA释放通过激活炎症通路介导代谢相关脂肪性肝炎的研究. 世界华人消化杂志 2025; 33(5): 344-360

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/344.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.344>

## 0 引言

代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)是目前全球最常见的肝病之一, 患病率约为30%, 并且呈逐年增长的趋势. 值得关注的是, 其中约20%的患者会进一步发展为更为严重的代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)<sup>[1]</sup>.

MASH作为MASLD的进展性阶段, 不仅与肝脏炎症和纤维化密切相关, 还被认为是肥胖和2型糖尿病等代谢性疾病的重要关联因素. 它与代谢综合征的疾病谱紧密相连, 包括胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、血脂异常以及心血管疾病等<sup>[2]</sup>. 根据一项全国性匹配队列研究, 在接受肝脏活检并随访的患者中, 与MASH相关的死亡率持续居高不下<sup>[3]</sup>, 这种高死亡率与多因素密切相关, 包括久坐少动的生活方式、高热量饮食习惯以及遗传易感性等<sup>[4]</sup>. 深入研究MASH的机制, 对于全面理解疾病进展和制定精准治疗策略至关重要.

MASH作为一种进行性疾病, 伴有脂肪变性、肝细胞损伤和炎症, 伴或无纤维化. 虽然临床沉默, 但随着时间MASH可进展为肝硬化、终末期肝病或需要进行肝

移植<sup>[5]</sup>. 在无继发性原因时, MASH的肝脏脂肪变性, 以甘油三酯的形式积聚在5%以上的肝细胞中<sup>[6]</sup>, 由脂肪酸(fatty acid, FA)转运和代谢紊乱引起的脂肪积累<sup>[7]</sup>. 本质上是脂质获取和脂质处理之间的不平衡, 其主要调节途径包括: 循环脂质的摄取、de novo脂肪生成、脂肪酸氧化和极低密度脂蛋白中脂质的输出<sup>[8]</sup>. MASH的发病机制复杂<sup>[9,10]</sup>, 涉及到胰岛素抵抗、氧化应激、脂质代谢紊乱、炎症反应、肠道菌群失调和线粒体功能障碍等多个方面<sup>[11,12]</sup>.

线粒体功能障碍是导致MASH病理特征的关键致病因素. 其损害肝脏脂肪平衡, 过度生产活性氧(reactive oxygen species, ROS)<sup>[13-17]</sup>. 其中线粒体呼吸链是ROS的主要细胞来源, 可能会损害线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA). 当受损的线粒体无法清除过度产生的ROS时, 就会发生氧化应激, 会在细胞水平上造成损害, 如细胞坏死和凋亡<sup>[18-20]</sup>, 促炎细胞因子表达, 肝星状细胞激活和纤维生成<sup>[15,21,22]</sup>. 已有证据表明, 由于肥胖、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗综合征引起的MASH患者表现出线粒体超微结构病变<sup>[23,24]</sup>, 呼吸链复合物的活性降低<sup>[25]</sup>, 肝脏ATP水平较低, 最后可能会发展出氧化应激介导的mtDNA的缺失<sup>[26]</sup>. 而mtDNA作为一种mtDAMP<sup>[27]</sup>, 在各种刺激下与MASH的发展显著相关. 在252个MASLD/MASH患者的肝脏标本中, MASH与更高的MT-CYB方差有关, 肝脏mtDNA损伤与晚期疾病和炎症有关<sup>[28]</sup>. 较高的mtDNA拷贝数也揭示了线粒体的数量或质量, 它与导致炎症的氧化应激之间的强烈关联, 从而强调了mtDNA改变与肝损伤严重程度之间的相关性<sup>[29]</sup>.

MASH的发生也与多种遗传和表观遗传因素密切相关<sup>[30]</sup>. DNA作为遗传信息的载体, 其不同存在形式和功能(如核DNA、胞外游离DNA以及mtDNA等)通过调控代谢、炎症和细胞稳态, 在MASH的病理进程中发挥多层次作用. 其中, 核DNA中的多种遗传变异与脂质代谢紊乱和炎症反应密切相关<sup>[31]</sup>; 胞外游离DNA水平反映了肝细胞损伤程度, 具有潜在的生物标志物价值. 并且, 队列研究表明循环DNA水平与MASH患者的肝病严重程度密切相关, 尤其是在肝硬化患者中, 循环DNA水平显著降低, 可作为MASH进展的潜在筛查工具<sup>[32]</sup>.

相比之下, mtDNA不仅在维持细胞代谢稳态中发挥核心作用, 更因其对氧化损伤高度敏感, 成为连接代谢紊乱与慢性炎症的重要桥梁. 在众多DNA分子中, mtDNA因其独特的生物学特性及与能量代谢的核心关联, 逐渐成为理解MASH病理机制的关键突破口. 因此, 本文将聚焦于mtDNA在MASH中的作用机制, 探讨其在疾病发生、进展及潜在干预中的关键价值. 我们总结了mtDNA释放的可能机制以及MASH中mtDNA的致病机制.

## 1 mtDNA在疾病中充当危险相关的分子模式

线粒体是双膜结合细胞器, 拥有其基因组(mtDNA), 编码电子传递链复合物 I - V 和ATP合成的核心蛋白质亚基<sup>[33]</sup>. 它不仅产生绝大多数细胞内ATP, 而且还接收和解码应激的细胞器外源信号, 因此一直被认为是危险信号的主要调节因子. 而位于人体内线粒体基质中的mtDNA作为线粒体的遗传物质, 包含16.5 kb缺乏内含子的环状dsDNA, 编码22个tRNA、2个rRNA和13个mRNA, 这些mRNA编码必需氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)蛋白亚基<sup>[34]</sup>.

当线粒体发生损伤或功能障碍时, mtDNA可以从线粒体释放到细胞质中. 游离的mtDNA作为一种损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)在疾病中发挥着重要作用. mtDNA突变与多种人类疾病有关, 包括糖尿病、急性肺损伤和癌症等<sup>[35]</sup>. 而在mtDNA复制, 转录和修复酶诱导中, 线粒体转录因子A(transcription factor A, TFAM)发挥重要调节作用<sup>[36]</sup>. 破坏TFAM可能会损害mtDNA编码的呼吸链亚基的功能. 当游离FA可用性提高时, 增强了这些亚基对氧化损伤的易感性, 这意味着错误的mtDNA和基因表达可以进一步放大线粒体损伤, 因此mtDNA的健康与功能直接影响肝脏细胞的生存与代谢平衡<sup>[37,38]</sup>.

此外, mtDNA的释放可能通过免疫受体[如TLR9、干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)等]激活脂肪组织中巨噬细胞的浸润等炎症反应, 损害胰岛β细胞的功能, 减少胰岛素的分泌, 进而加重胰岛素抵抗, 影响糖代谢<sup>[39,40]</sup>. 它还能够促进肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1 beta, IL-1β)等促炎因子的释放<sup>[41,42]</sup>, 这些细胞因子直接作用于胰岛β细胞. 并且, mtDNA的释放导致的炎症反应增强, 可能导致脂肪细胞的肥大和脂肪组织的代谢功能紊乱<sup>[43]</sup>, 从而加剧肥胖相关的代谢性疾病(如糖尿病、脂肪肝等)的进展<sup>[44,45]</sup>.

因此, mtDNA在MASH及其他代谢性疾病的发病机制中具有关键作用. mtDNA损伤及其释放通过多种免疫信号通路引发系统性炎症反应, 从而促进MASH的发生与进展. 深入探讨mtDNA在MASH中的作用机制, 有望为该疾病的早期诊断和治疗提供潜在的靶点和新的治疗策略.

## 2 mtDNA在MASH发生发展中的机制

### 2.1 MASH中mtDNA的突变和甲基化

与核DNA相比, mtDNA容易受到ROS攻击, 并且由于缺乏对组蛋白和DNA修复系统的保护而容易发生突变, 尤其是在氧化应激水平较高的病理环境下, 如MASH中<sup>[46]</sup>. 突变的累积不仅会加剧氧化应激<sup>[47]</sup>, 还会影响线粒体基因的稳定性,

破坏线粒体的核心功能, 破坏线粒体呼吸链和能量代谢, 从而促进肝脏疾病的发病机制<sup>[48]</sup>.

当ROS生成较低时, 它可以用作生理信号分子或响应低水平的细胞应激, 但是, 当ROS生成变得太大时, ROS会出现病理后果, 包括信号凋亡. 某些mtDNA改变, 例如与线粒体蛋白质合成减少相关的改变(例如tRNA突变或缺失)通常与OXPHOS复合物稳态水平降低和ROS降低有关<sup>[49]</sup>. 不同的mtDNA缺陷具有不同的下游后果, 影响OXPHOS活性、OXPHOS蛋白水平、ATP产生、膜电位和ROS生成. 除此之外, 可能由母系遗传或体细胞突变引起的mtDNA本身的突变, 包括点突变、缺失和插入, 这些突变会导致线粒体编码的关键蛋白功能异常, 影响电子传递链复合物的正常运行, 从而引发能量代谢紊乱<sup>[50]</sup>.

最近的研究强调, 与健康人相比, MASLD患者的肝脏mtDNA的突变率更<sup>[51]</sup>. 对已识别的mtDNA突变和多态位点的表达分析表明, OXPHOS是其主要目标. 在晚期纤维化患者中, mtDNA的一种编码基因 mtCYB发现了破坏性的体细胞突<sup>[51]</sup>. 肝脏和血液mtDNA突变的相似性表明, 它们可以从母亲那里遗传. 另有细胞色素b是线粒体呼吸酶体的关键成分, Pirola等<sup>[28]</sup>报告说, 肝组织细胞色素b区域的mtDNA突变在晚期MASH和严重肥胖患者中更常见, 他们有严重的肝氧化损伤和代谢功能受损.

mtDNA是由富含鸟嘌呤核苷酸的重链、富含胞嘧啶的轻链和包含线粒体基因组主要非编码区的控制区组成的环状双链分子<sup>[34]</sup>. mtDNA分子的非编码区也被称为位移环(D-loop), 它包含DNA复制和转录所必需的元件<sup>[52]</sup>. D-loop易发生氧化损伤, 尤其是以8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-oxoG)的形式存在. 事实上, 最常见的DNA突变类型是由ROS驱动的鸟嘌呤(G)修饰, 导致8-oxoG的形成. 当mtDNA复制过程中D-loop扩张时, ox-mtDNA的形成增加. 线粒体氧化损伤的一个主要修复机制是通过8-OxoG糖基化酶1(8-oxoguanine, 8-oxoG) DNA glycosylase 1, OGG1)发生的. OGG1功能受损导致mtDNA中8-oxoG含量升高<sup>[53]</sup>. 线粒体功能障碍也会导致OGG1介导的修复效率低下, 从而导致ox-mtDNA生成增加. 研究表明<sup>[54]</sup>, OGG1的线粒体靶向对饮食诱导的肥胖和IR具有显著保护作用, 即使在完全不存在核OGG1的情况下也是如此. 这些数据首次证明线粒体修复氧化DNA损伤足以保护动物免受长期高脂肪饮食的不良后果. 值得注意的是, 在这个OGG1线粒体过表达模型中, 多个代谢参数主要影响白色脂肪组织<sup>[54]</sup>. 这伴随着这些转基因小鼠脂肪组织中8-oxoG水平的降低, 表明OGG1的DNA修复活性可能介导了在这些小鼠中观察到的代谢保护. 此外, 氧化的DNA成为Flap核酸内切酶-1(flap

endonuclease 1, FEN1)切割的靶点, 与ox-mtDNA和ROS的产生共同产生线粒体DAMPs. FEN1切割氧化的DNA, 产生500-650bp的ox-mtDNA片段, 可穿过线粒体膜的孔道进入细胞胞质, 产生炎症信号<sup>[55]</sup>. 积累的大量证据表明, 在MASH的发育过程中, mtDNA甲基化的表观遗传变异可能会发生<sup>[56,57]</sup>. 人类mtDNA由435个CpG位点和4747个非CpG位点的胞嘧啶残基组成. CpG位点的胞嘧啶和非CpG位点的胞嘧啶都可以被甲基化, 尽管发生的频率不同<sup>[34,58]</sup>.

在氧化应激条件下, DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)通过PGC1 $\alpha$ 和NRF-1<sup>[59,60]</sup>的表达而上调. DNMT1表达的增加通过其基因的甲基化抑制ND6的表达, 而ND1则上调<sup>[59]</sup>. 虽然ND1和ND6(complex I subunit 6, 复合物I亚基6)相反调控的意义尚不清楚, 但已提出的机制中DNMT1的一种亚型靶向mtDNA, 负责CpG二核苷酸中碳-5位置(5mC)的mtDNA甲基化, 涉及MTERF1(线粒体终止因子1)与CpG二核苷酸中的5-甲基胞嘧啶的相互作用和/或其与mtDNA结合的mtDNMT1的相互作用. mtDNA甲基化是非随机的, DNMT1与线粒体基因组发生在特定的点, 这样反向调节线粒体功能和基因转录<sup>[61]</sup>. 由于线粒体是ROS的主要来源和直接靶点, mtDNMT1蛋白水平的快速升高对适应氧化应激至关重要. 此外, 线粒体编码的NADH脱氢酶6(MT-ND6)基因是MASLD/MASH中线粒体甲基化的靶点<sup>[5]</sup>. 据报道<sup>[5]</sup>, MT-ND6高度甲基化( $P < 0.05$ ), MASH患者MT-ND6 mRNA的表达比单纯肥胖患者少得多. 再者发现MT-ND6的肝脏甲基化与MASH的严重程度有关, 这表明mtDNA的表观遗传修饰在MASH的疾病进展和发病机制中起着关键作用.

肝脏细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)有助于肝脂肪变性<sup>[62]</sup>. PPAR $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ 活性的平衡与脂肪酸的合成和氧化有关. 结果表明PPAR $\gamma$ 调节分化和细胞因子的产生, 并被发现可以减少促炎细胞因子的表达. 肝脏PPAR $\gamma$ 共激活剂1 $\alpha$ 和TFAM的甲基化水平与空腹胰岛素和IR的稳态模型评估有关. mtDNA的肝脏水平在正常肝脏中比在MASLD肝脏中高得多, 并被发现与PGC1 $\alpha$ 甲基化、空腹胰岛素和HOMA-IR成反比<sup>[63]</sup>.

**2.2 MASH中mtDNA的释放机制** mtDNA的释放可以通过几种不同的机制发生, 包括通过外线粒体膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上的Bcl-2同源拮抗剂杀伤因子(Bcl-2 homologous antagonist/killer, BAK)和Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, BAX)孔道的内线粒体膜(inner mitochondrial membrane, IMM)膨出<sup>[64]</sup>, 或者通过线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability

transition pore, mPTP)和电压依赖性阴离子通道(Voltage-Dependent Anion Channel, VDAC)孔道的逃逸<sup>[65]</sup>. 已有研究表明, 释放的mtDNA可以是完整的核苷酸形式(通过BAK/BAX)或片段形式(通过VDAC), 且非氧化型和氧化型mtDNA具有不同的信号传导特性<sup>[66,67]</sup>.

细胞质中的mtDNA能够激活多种天然免疫感受器, 包括对低甲基化CpG DNA(包括mtDNA)具有一定特异性的TLR9、环状GMP-AMP合成酶(Cyclic GMP-AMP Synthase, cGAS)、Z-DNA结合蛋白1、NLR家族含Pyrin结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)以及黑色素瘤缺失基因2(absent in melanoma 2, AIM2)炎症体<sup>[68-72]</sup>. 这些不同感受器的激活可以触发广泛的下游信号传导结果, 包括但不限于干扰素刺激基因、I型干扰素(type I interferons, IFN-I)、核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B)以及IL-1 $\beta$ 和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)的分泌<sup>[73-76]</sup>. 因此, mtDNA释放的机制、释放的mtDNA类型(如图1)以及由mtDNA诱导的炎症通路均具有高度的多样性, 并且可能相互作用.

**2.2.1 MOMP介导的mtDNA释放: 线粒体外膜透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)** 导致线粒体膜间空间蛋白的释放, 包括细胞色素c, 激活酪蛋白酶蛋白酶, 导致细胞凋亡. 在稳态条件下, 抗凋亡BCL-2家庭成员(例如BCL-2、BCL-xL、MCL-1)阻止BAX和BAK的亲凋亡行为. 在细胞凋亡触发后, BAX和BAK被激活, 导致它们在线粒体外膜渗透(MOMP)和MOMP中的寡聚化<sup>[77,78]</sup>. 以时间的方式, 发现在MOMP之后, BAX/BAK介导的线粒体外膜孔逐渐变宽. 这允许线粒体内膜挤出到细胞质中, 从而渗透, 允许mtDNA释放. 因此, 内膜渗透性支撑了酪蛋白酶无关细胞死亡的免疫原效应.

如果酪蛋白酶活性在MOMP后被阻断, 细胞死亡仍会发生, 但随后会出现IFN反应和NF- $\kappa$ B激活<sup>[79-81]</sup>. 这导致促炎细胞因子的产生和对死亡细胞的免疫反应<sup>[81]</sup>. MOMP激活炎症和IFN-1反应的能力需要细胞质cGAS-STING DNA传感通路识别mtDNA. 另一方面, mtDNA可以以氧化的和未氧化的mtDNA片段的形式存在<sup>[82]</sup>. 一般来说, 氧化的DNA成为FEN1裂解的靶点, 它与ox-mtDNA和ROS的产生一起产生线粒体DAMP. FEN1对氧化DNA的裂解产生500-650 bp的ox-mtDNA片段, 这些片段可以通过线粒体膜的孔隙排出并进入细胞质, 产生炎症信号<sup>[55]</sup>. mtDNA的未氧化核素由BAK/BAX孔隙释放, 而ox-mtDNA释放在氧化应激下通过IMM上的PTP和OMM上的VDAC孔隙介导<sup>[83]</sup>. mPTP的确切成分尚不清楚, 而参与mtDNA释放过程的VDAC孔似乎涉及VDAC1

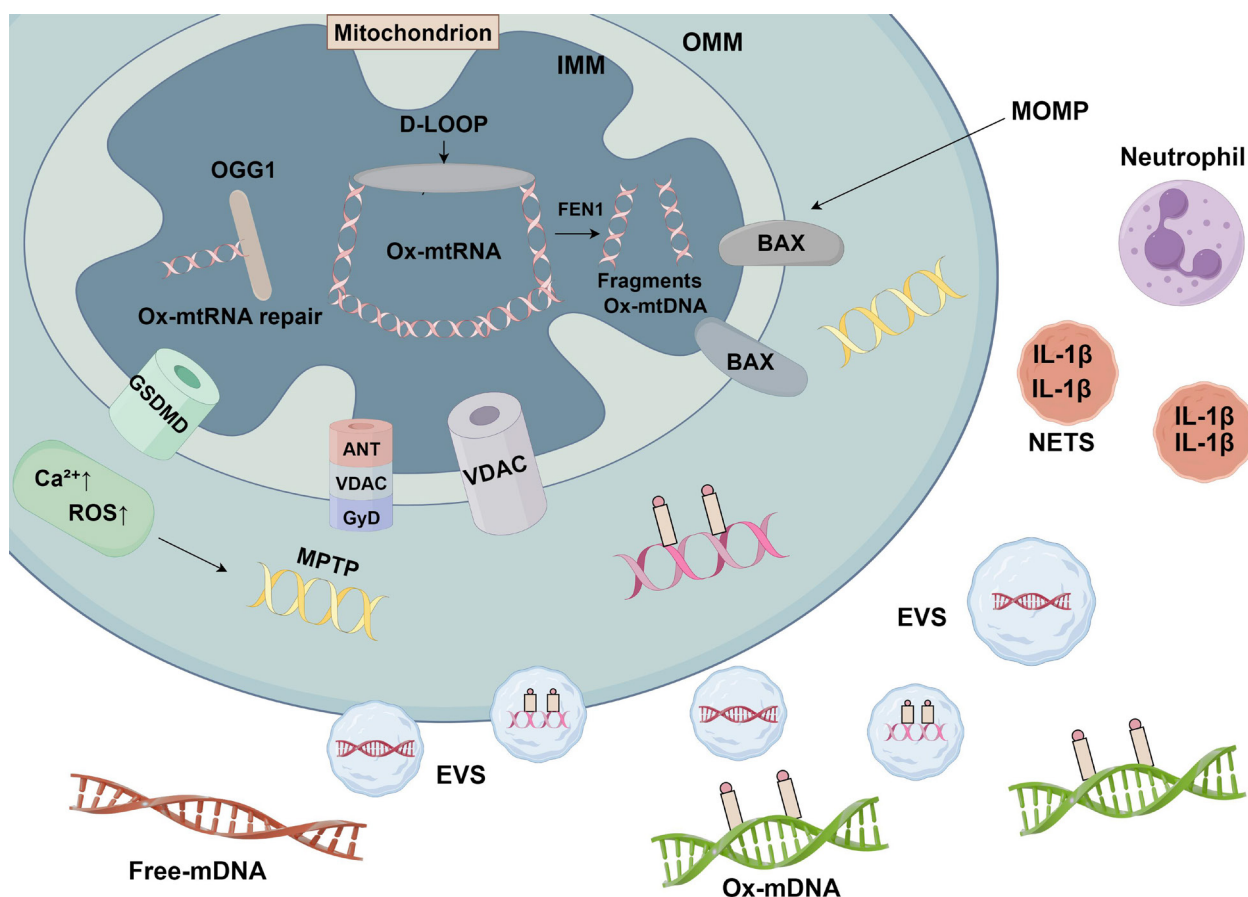


图 1 代谢相关脂肪性肝炎中线粒体DNA的释放机制. mtDNA可以通过BAK/BAX孔道介导的MOMP, 或者通过mPTP、GSDMD孔隙和VDAC孔道的逃逸从线粒体释放到细胞质中, 还可通过EV和ET从细胞质释放到细胞外环境. Mitochondrion: 线粒体; IMM: 内线粒体膜; OMM: 外线粒体膜; MOMP: 线粒体外膜透化; mPTP: 线粒体通透性转换孔; BAX: Bcl-2相关X蛋白; VDAC: 电压依赖性阴离子通道; ANT: 腺苷酸转运蛋白; GsdmD: GsdmD蛋白; FEN1: Flap核酸内切酶-1; Ox-mtRNA: 氧化线粒体RNA; Ox-mtDNA: 氧化线粒体DNA; Free-mtDNA: 细胞外游离线粒体DNA; OGG1: 8-OxoG糖基化酶1; D-loop: 位移环; ROS: 活性氧; Ca<sup>2+</sup>: 钙离子; EVs: 细胞外囊泡; Neutrophil: 中性粒细胞; NETs: 中性粒细胞胞外陷阱; IL-1β: 白细胞介素-1β.

和VDAC3的纯或混合寡聚体. 值得注意的是, VDAC磷酸化水平与患者脂肪变性的严重程度相关. 游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)处理引发的线粒体损伤模型在ob/ob小鼠、高脂饲料诱导的小鼠及体外脂毒性模型中表现出与MASH患者肝细胞相似的病理特征, 包括线粒体形态改变、钙稳态失衡及VDAC磷酸化水平的降低. 这种一致性进一步表明FFA介导的mtDNA释放可能是MASH发病的重要机制之一<sup>[84]</sup>.

研究表明, MAFLD小鼠肝脏中Bax促凋亡蛋白表达增加<sup>[85]</sup>. 并且, 通过铁死亡抑制剂liproxstatin-1或SGLT-2抑制剂(恩格列净)处理, 增加Bcl2/Bax比率并抑制CASPASE-8切割, 可以减少肝细胞凋亡<sup>[85,86]</sup>. 在小鼠中不仅可以改善新陈代谢和炎症进展, 还可以通过抑制肝细胞凋亡过程来减轻MASLD/MASH.

2.2.2 mPTP介导的mtDNA释放: 据报道, 少数IMM衍生的隔间有膜断裂, 这可能解释了mtDNA如何逃逸, 一旦进入膜间空间, mtDNA通过临界赖氨酸和精氨酸残基与VDAC

的N端结合, 并促进VDAC寡聚化和mtDNA释放<sup>[65]</sup>. 然而, 在炎症体激动剂刺激的巨噬细胞中, mPTP激活和VDAC寡聚化可以独立于mtDNA结合和ROS介导的氧化<sup>[87]</sup>.

在线粒体钙和ROS超载的情况下, MD增加继而与Ca<sup>2+</sup>相关的参与复合体样孔隙-mPTP的激活, 诱导线粒体内膜渗透性的丧失<sup>[88]</sup>. PTP的生物架构似乎是ox-mtDNA通过IMM运输的适应性溢出功能<sup>[89]</sup>. 一旦被激活, ox-mtDNA通过PTP和VDAC的开放转移到细胞质中<sup>[87]</sup>. 因此, mPTP的激活被认为是脂肪肝疾病发病机制的一个重要因素, 在MASLD的动物模型中, 对mPTP开放的易感性显著增加<sup>[53,90,91]</sup>. 而其他人则认为, 在酪蛋白酶抑制细胞凋亡下, IMM对小离子的渗透性更强<sup>[92]</sup>. mPTP可以通过渗透性过渡孔复合物(permeability transition pore complex, PTPC)的非特异性打开在线粒体膜上启动. 这两种致命的级联都可以由抗凋亡BCL-2蛋白控制, 这些蛋白不仅与原凋亡的BCL-2蛋白物理结合形成抑制, 而且还与各种PTPC成分结合. 或者, mPTP与线粒体跨膜电位( $\Delta\psi_m$ )

的消失同步, 它与细胞质适配器APAF-1一起, 产生被称为“凋亡体”的caspase-9激活平台<sup>[27]</sup>.

在MASH中, 高脂肪饮食引起的生化变化导致钙吸收增加, 线粒体钙浓度的突然增加对线粒体ATP的产生有害<sup>[93,94]</sup>. 高水平的游离钙通过钠/钙交换器调节钠流入线粒体基质. 钠水平升高与IMM内叶中的磷脂相互作用, 降低其流动性, 从而降低IMM流动性<sup>[95]</sup>.

**2.2.3 通过EV将mtDNA释放到细胞外:** 细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是各种细胞释放的纳米级囊泡, 将生物活性分子输送到靶细胞, 从而介导各种过程, 包括MASH的发展. 最近的研究表明, EV在调节损伤、放大炎症和促进MASH的肝纤维化方面起着重要作用<sup>[96-98]</sup>.

作为膜衍生囊泡, EV由各种细胞类型释放, 包括肝细胞、肝星状细胞和正常或病理条件下的免疫细胞. EV可以携带脂质、蛋白质、编码和非编码RNA以及mtDNA, 导致受体细胞的改变, 作为细胞-细胞通信(自动、副、并列甚至内分泌)的细胞间介质. Garcia-Martinez等<sup>[99]</sup>发现, 小鼠和MASH患者的EV中mtDNA水平更高, 同时激活TLR9的肝细胞特异性标记增加. TLR9的激活将导致巨噬细胞中NF- $\kappa$ B依赖性促炎细胞因子的下游激活<sup>[99,100]</sup>. 在脂质过载下, 受损肝细胞释放的mtDNA通过TLR9诱导巨噬细胞中白介素-33(interleukin-33, IL-33)表达的上调, 并增强脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症细胞因子产生<sup>[101]</sup>.

此外, 脂毒性肝细胞释放还含有mtDNA和氧化DNA以及完整的线粒体的微颗粒. mtDNA被骨髓细胞内切体中表达的TLR9识别, 触发促炎细胞因子的分泌, 如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ , 可以进一步增强肝脏损伤<sup>[102]</sup>. 并且, 大多数血浆mtDNA包含在肝细胞起源的微颗粒(microparticle, MP)中, 从血浆中去除这些MP会导致TLR9激活能力大幅下降<sup>[99]</sup>.

在MASH中, 肝脏细胞中会积累有毒脂类及其下游介质(如氧化脂质、游离脂肪酸等), 这些介质增加了肝细胞形成和释放不同类型的EV的能力<sup>[103,104]</sup>. PA棕榈酸处理的肝细胞激活肌醇需求酶1 $\alpha$ , 可能促进脂肪性肝细胞分泌富含神经酰胺的EV, 从而可能促进巨噬细胞向肝脏募集<sup>[105]</sup>. 肝细胞的脂毒性treatment通过MLK3信号通路促进富含C-X-C基序配体10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)的EV的释放<sup>[53]</sup>. 用非酯化脂肪酸对肝细胞进行体外treatment, 会引起含有许多分子的EV的释放, 包括CXCL10、mtDNA和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体<sup>[96]</sup>. 这些分子可以通过多种机制放大炎症, 如巨噬细胞激活和单核细胞趋化性, 以及炎症体激活和调节靶细胞中的NF- $\kappa$ B途径<sup>[106,107]</sup>. 如前所述, EV可以通过不同的机制释放, 包括caspase-3依赖机制或激活肝细胞

中的死亡受体5<sup>[104]</sup>. 肝细胞衍生的EV能够诱导促炎细胞因子的表达, 并促进肝巨噬细胞的M1极化, 从而促进MASH疾病的发生发展<sup>[103,108]</sup>.

**2.2.4 通过ET将mtDNA释放到细胞外:** mtDNA的释放通过细胞外陷阱(extracellular traps, ETs)在细胞外发挥重要作用, 参与多种疾病的炎症反应和免疫调节<sup>[109-112]</sup>. 这一过程中, 中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)因其与炎症和免疫反应的广泛联系, 成为研究的热点. NETs是一种由染色质解聚和扩散形成的DNA结构, 占据了细胞原本染色质体积的3到5倍. 1996年, Takei等<sup>[113]</sup>发现NETs是不同于细胞凋亡和坏死的一种独特的细胞死亡途径-Netosis. 在Netosis形成的过程中, 炎性小体的激活在中性粒细胞或巨噬细胞中起到了关键作用. 炎性小体的激活导致gasdermin-D裂解, 从而诱导细胞膜孔的形成, 释放促炎细胞因子(如IL-1 $\beta$ 和IL-18)<sup>[76,114]</sup>, 最终引发细胞焦亡或NETs的形成.

mtDNA不仅通过激活免疫细胞促进促炎细胞因子的释放, 还可以直接促进NETs的形成, 并延长中性粒细胞的寿命<sup>[115]</sup>. 实验中与对照组相比, 用纯化的细菌或mtDNA刺激的中性粒细胞表现出更高的活力<sup>[116]</sup>.

Kaikkonen等<sup>[117]</sup>表明, 血清氧化的低密度脂蛋白(oxLDL)水平升高会增加人类患脂肪肝的风险. 最近的另一项研究<sup>[118]</sup>表明, oxLDL在MASLD患者的门静脉中积累, 并与活化的巨噬细胞共定位. 并且, 高度氧化的低密度脂蛋白(HoxLDL)能够引发外周巨噬细胞和库普弗细胞的表型转变, 促使它们向M4样促炎表型转化<sup>[53,119,120]</sup>, 增加中性粒细胞的募集并诱导NET形成, 这将导致内皮损伤. M4巨噬细胞还会降低其吞噬活性, 可能允许内毒素和微生物积累. 这些事件的组合可能导致肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)激活, 从而导致肝细胞损伤和纤维化进展<sup>[121]</sup>. 暴露于HoxLDL的外周巨噬细胞和库普弗细胞转变为M4样表型并获得可能影响MASLD进展的新功能<sup>[121]</sup>. 此外, 这些细胞的促炎趋化因子-8持续高表达, 进一步促进了中性粒细胞的招募<sup>[122]</sup>.

在MASH的早期阶段, 中性粒细胞的招募和NETosis是肝脏炎症加剧的重要驱动因素, 进而促进了MASH的进展以及肝细胞癌的发生<sup>[123,124]</sup>.

**2.3 MASH中mtDNA激活的免疫信号通路** 目前已知释放到细胞质、细胞外或细胞外环境中的mtDNA激活了几种天然免疫信号通路<sup>[69,83]</sup>(如图2).

**2.3.1 cGAS-STING通路:** cGAS是一种细胞质蛋白, 一个长长的 $\alpha$ 螺旋与DNA接触, 在结构上包含3个dsDNA结合位点. 最小活性复合物是一个2:2的单位, 即两个cGAS副本与两个DNA螺旋结合18来识别dsDNA, 通常形成一个寡聚复合物, 其中多个副本的cGAS与DNA结合形成

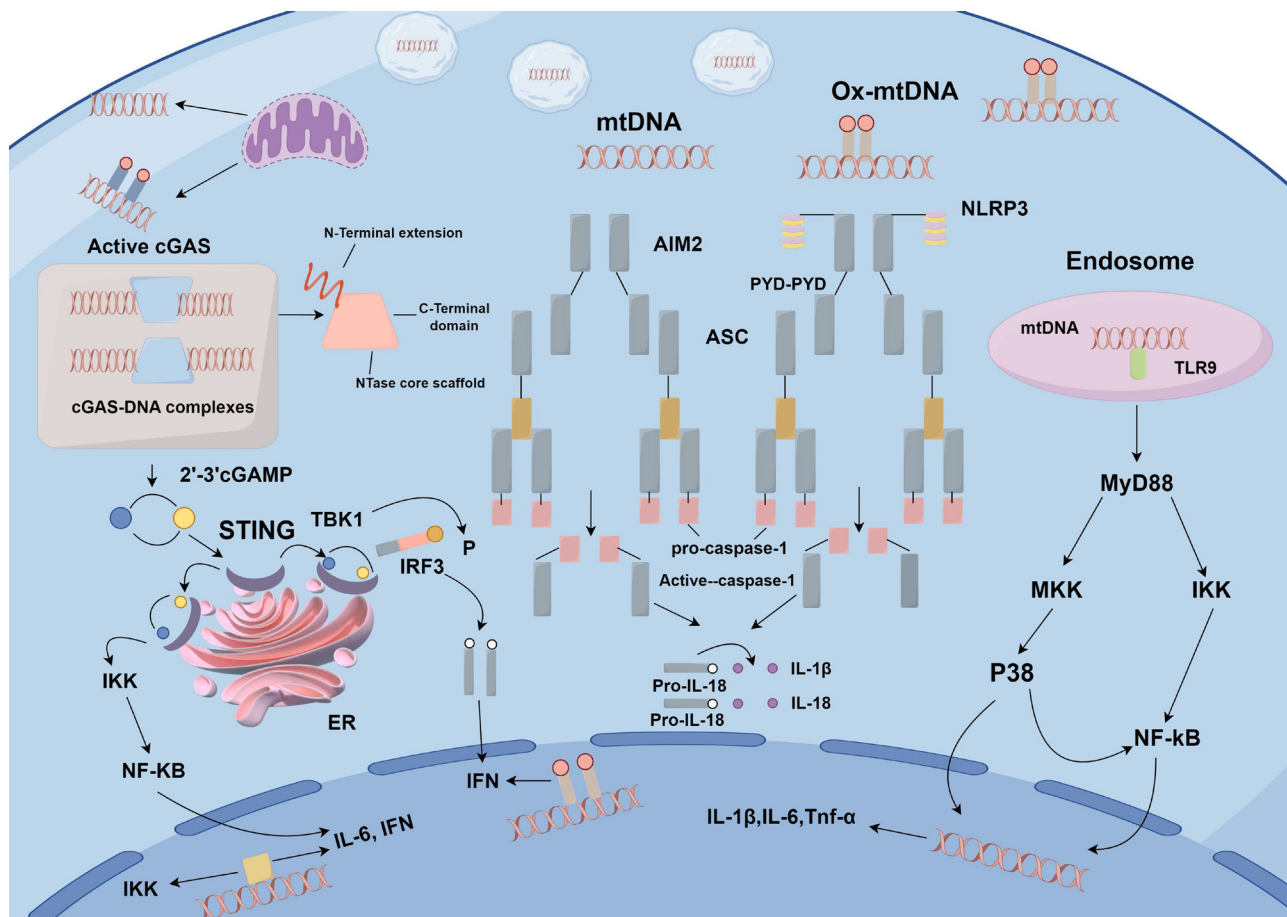


图 2 代谢相关脂肪性肝炎中线粒体DNA激活的免疫信号通路。一旦进入细胞质, 来自细胞内损伤线粒体或细胞外空间的mtDNA能够激活三种天然免疫感受器, 首先, 细胞质mtDNA被cGAS识别, 通过不同的途径导致细胞因子、粘附分子和趋化因子的表达增加, 并可以抑制自噬和内皮细胞增殖。其次, 释放的mtDNA也激活了NLRP3和AIM2等PRR, 招募ASC和caspase-1形成炎症体, 并促进IL-1β和IL-18生成。此外, 释放的mtDNA也可以与红细胞表面对线粒体DNA具有一定特异性的TLR9结合, 以诱导免疫反应或与内体中的TLR9结合, 从而促进下游NF-κB或p38的表达, 导致促炎因子表达的上调。mtDNA: 线粒体DNA; Ox-mtDNA: 氧化线粒体DNA; cGAMP: 环鸟苷三磷酸腺苷; cGAS: 环状GMP-AMP合成酶; STING: 干扰素基因刺激因子; TBK1: TANK结合激酶1; P: 磷酸化; IRF3: 转录因子干扰素调节因子3; IFN: 干扰素; IKK: IκB激酶; NF-κB: 核因子κB; IL-6: 白细胞介素-6; IL-1β: 白细胞介素-1β; Pro-IL-1β: 前体白细胞介素-1β; ER: 内质网; N-terminal extension: N端延伸; C-terminal domain: C端结构域; NTase core scaffold: 核苷酸转移酶核心骨架; AIM2: 黑色素瘤缺失基因2; ASC: 凋亡相关斑点蛋白; PYD: Pyrin结构域; NLRP3: NOD样受体家族蛋白3; Pro-caspase-1: 前体Caspase-1; Active Caspase-1: 活性Caspase-1; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; Endosome: 内体; TLR9: Toll样受体9; MyD88: 髓样分化因子88; MKK: 丝裂原活化蛋白激酶激酶; P38: p38丝裂原活化蛋白激酶。

蛋白质-DNA阶梯, 导致cGAS的激活<sup>[68]</sup>。cGAS可以感知任何类型的dsDNA。19,20°cGAS不仅识别来自病原体的外源DNA, 还敏锐地感知来自各种不同亚细胞定位的自DNA, 如细胞质染色质、微核和线粒体<sup>[80,87,125-128]</sup>。

最近发现的新型细胞质DNA传感器cGAS通过催化环状GMP-AMP的合成, 即催化第二个信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP), 激活STING的下游适配器蛋白刺激剂。而后通过TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)和转录因子干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)的磷酸化介导IFN刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG)和IFN-1的转录<sup>[69,129,130]</sup>。释放各种细胞因子, 引发了先天免疫反应<sup>[131]</sup>。更具体地说, 与cGAMP结合后, STING聚合并易位到高尔基。然后, STING上的PTM稳定聚合物, 这是后续干扰素生产的

关键步骤。激活的STING招募并磷酸化TBK1和IκB激酶复合体(IκB Kinase complex, IKK), 这一事件引发IRF3和IκBα的磷酸化。然后, IRF3二聚体并易位到细胞核, 在那里它刺激IFN-1和其他炎症细胞因子的合成和分泌<sup>[132]</sup>。磷酸化IκBα招募NF-κB, 并启动编码促炎细胞因子的基因转录<sup>[133]</sup>。

FA代谢可能是mtDNA触发cGAS-STING激活的关键调节剂。棕榈酸过载和脂毒性促进mtDNA释放和cGAS-STING信号<sup>[134]</sup>, mtDNA-STING驱动的炎症有助于多种高脂肪饮食的病理生理学<sup>[83,135]</sup>。在LPS处理后, 由mtDNA释放引发的STING信号在Kupffer细胞中明显激活。LPS增加了与动力素相关的蛋白质1-依赖性线粒体裂变, 从而增加线粒体ROS的生成, 这导致mtDNA泄漏到细胞质中, 并随后的STING信号激活<sup>[136,137]</sup>。

在MASH患者中, 肝脏STING的表达已被证明是上调的. STING-IRF3轴参与了MASH中凋亡途径的激活, 上调炎症途径并诱导糖脂代谢紊乱. MASH中的肝细胞不仅是坏死炎症的目标, 而且还积极地协调和放大免疫反应. 炎症的恶性循环是由肝细胞的脂毒性和库弗细胞对肝细胞和/或其他肝外组织释放的压力或损伤信号的反应引起的. 然后, 库珀细胞激活炎症过程, 并通过释放趋化因子来招募单核细胞衍生的巨噬细胞. 随后MASH中细胞外OX-mtDNA引起的cGAS-STING和NLPR3炎症体信号驱动炎症巨噬细胞激活以及HSC转分化的纤维生成反应<sup>[118,138]</sup>. 所有这些都助于MASH的进一步传播<sup>[139-141]</sup>.

此外, cGAS-STING信号通过其他机制, 如自噬和代谢, 影响肝脏炎症的进展<sup>[133]</sup>. cGAS表达因氧化应激/ROS产生而增加, cGAS在诱导自噬和自噬体的初始形成中很重要<sup>[142]</sup>. cGAS-STING不仅诱导自噬, 作为细胞自主防御机制, 相反, 它也受到自噬成分的调节.

例如, 在肝脏缺血再灌注损伤中STING的激活导致NF- $\kappa$ B的激活, 并通过非规范的自噬机制形成LC3+囊泡(自噬体). 最后, 自噬体内的STING和从高尔基流到溶酶体的STING, 在那里发生STING降解. 不仅依赖ULK复合物和TBK1的规范自噬与STING介导的自噬囊泡形成的控制有关, 同时STING的激活也可以触发非规范自噬反应, 细胞因子的产生分别导致脂肪沉积和纤维化<sup>[143-146]</sup>. 这些发现表明了cGAS-STING信号在MASH中的重要地位, 并阐明了先天免疫调节与无菌性炎症和代谢紊乱之间更广泛的潜在联系.

**2.3.2 TLR9信号:** TLR9是一种模式识别受体, 能够识别低甲基化CpG DNA片段, 其内源性分子的主要来源是mtDNA<sup>[147]</sup>. 当细胞受到应激或损伤时, mtDNA从线粒体中排出并进入细胞周围环境, 激活TLR9作为危险或应激的旁分泌或内分泌信号. TLR9主要定位于内质网(Endoplasmic Reticulum, ER). 在受到低甲基化CpG DNA或mtDNA刺激后, TLR9通过Golgi体转位至内体, 完成二聚化过程<sup>[148]</sup>. 在这一过程中, mtDNA从受损线粒体中释放并与TLR9结合. TLR9募集信号转导蛋白M $\tau$ 样分化因子88, 分别导致JNK和IKK激活, 促进NF- $\kappa$ B转录因子的核转位<sup>[131,149]</sup>. 这些转录因子诱导各种炎性细胞因子(TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)和趋化因子的表达, 同时通过MAPK通路激活, 从而诱导炎症因子的释放<sup>[150,151]</sup>. ER应激反应与肝细胞凋亡之间的因果关系已在广泛的肝脏疾病中建立, 包括病毒感染<sup>[152]</sup>、细菌毒素中毒<sup>[153]</sup>、IR损伤<sup>[154]</sup>移植<sup>[155]</sup>、MASLD/MASH<sup>[156]</sup>.

TLR9激活后, TLR9上调炎性细胞因子, 包括白细胞介素IL-1 $\beta$ , 这有助于肝细胞中的脂质积累、炎症、

细胞凋亡和纤维化<sup>[157,158]</sup>. TLR9的衰减导致几种实验动物模型中MASH的缓解<sup>[159,160]</sup>. 在MASH的人和小鼠血浆中发现了大量能够激活TLR9的mtDNA<sup>[131]</sup>. 在炎症状态下, 脂肪组织和肝脏中的TLR激活导致代谢相关基因的下调<sup>[161]</sup>. 而代谢功能障碍患者中循环mtDNA水平的升高在生物学上是有意义的. 研究表明, 经活检确认的MASH患者循环mtDNA水平升高<sup>[162,163]</sup>, 这可能与IL-1 $\beta$ 水平有关<sup>[163]</sup>. 局部炎症反应可能取决于mtDNA与TLR9的相互作用, 并且可能与浸润巨噬细胞有关, 这些巨噬细胞可以通过TLR9-p38MAPK信号转导途径被mtDNA暴露激活<sup>[164]</sup>. 研究显示, TLR9缺失可以减少巨噬细胞的浸润, 降低MCP-1和TNF- $\alpha$ 等炎症因子的表达<sup>[165,166]</sup>, 从而改善胰岛素抵抗<sup>[53]</sup>.

并且, mtDNA与LPS共同刺激骨髓衍生的巨噬细胞时显著增加IL-33的分泌, 而TLR9寡核苷酸拮抗剂或TLR9 siRNA干预均可减少IL-33的释放量, 进一步支持TLR9在炎症中的调控作用<sup>[101]</sup>. TLR9通过多种信号通路参与炎症、自噬及免疫调控, 可能参与到多种MASH发病机制当中.

TLR9在MASH患者T细胞中的活化促进IFN- $\gamma$ 产生, 影响促炎巨噬细胞分化. TLR9表达降低与肝脏炎症和纤维化减轻相关, 可能通过限制IFN- $\gamma$ 产生发挥保护作用, 有利于抗炎Kupffer细胞分化. MASH患者可能存在TLR9表达下调机制的缺陷<sup>[167]</sup>. TLR9缺失还会减少肝脏中的浆细胞样树突状细胞数量, 从而改善IR<sup>[168]</sup>. TLR9不仅通过局部炎症反应在肝脏和脂肪组织内发挥作用, 还通过影响免疫细胞在不同器官之间的迁移与信号传递, 调节MASH的全身性免疫环境.

mtDNA的释放和TLR9的激活形成了一个重要的免疫反应环路, 推动了MASH的炎症反应和组织损伤. mtDNA作为TLR9的天然配体, 在肝脏的免疫激活和疾病进展中发挥着重要作用.

**2.3.3 炎症小体的激活:** 模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)是一组生殖系编码的传感器, 为宿主提供对传染性病原体和生理扰动的防御<sup>[169]</sup>. PRRs识别被称为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)的微生物, 包括LPS、鞭毛蛋白、微生物DNA、RNA. 他们还检测从受损的宿主细胞释放的DAMP, 包括ATP和宿主源性DNA.

DNA是PAMP和DAMP的来源. PAMP和DAMP都与模式识别受体结合, PRR可以是膜结合(Toll样受体和C型凝集素受体)或细胞质(核苷酸和寡聚结构域、富含亮氨酸重复的蛋白质、RIG-I样受体和AIM2样受体)<sup>[170]</sup>. 当细胞损伤时可能导致核或mtDNA的释放, 并激活细胞质DNA传感器<sup>[171-173]</sup>.

在DNA传感的背景下, NLRP3激活剂ATP和黑菌素可以诱导线粒体释放氧化DNA. 氧化mtDNA与NLRP3相关联, 并部分诱导NLRP3依赖性IL-1 $\beta$ 分泌<sup>[172]</sup>. 这一发现提供了一些证据, 证明氧化的mtDNA可能是NLRP3炎症体的潜在激活剂. 除了NLRs外, 其他炎症体传感器蛋白还含有PYD结构域, 如AIM2、干扰素可介素蛋白16或吡啶<sup>[174]</sup>. AIM2作为细胞质DNA受体, 在检测到dsDNA后, 与适配器分子细胞凋亡相关的斑点样蛋白质相连, 该蛋白在其吡啶域内包含酪蛋白酶激活和招募域<sup>[175]</sup>. 然后, AIM2形成炎症体/pyroptosome, 以激活NF- $\kappa$ B和酪蛋白酶-1.

细胞质DNA传感器的激活还导致IFN-1、促炎细胞因子和其他宿主防御基因的转录上调, 大分子信号机制的组装, 以及程序细胞死亡的诱导. 胞浆ox-mtDNA或mtDNA介导的天然免疫信号触发NLRP3炎症小体和DNA感知的cGAS的激活, 进而激活STING是驱动I型IFN信号通路响应细胞质DNA的重要组件<sup>[176-178]</sup>.

过量产生ROS可以通过增加OX-mtDNA的产生来激活炎症体<sup>[179]</sup>. 但细胞内和细胞外线粒体参与促进NLRP3炎症体激活: 细胞内mtDNA作为NLRP3的直接激活配体, 细胞外mtDNA作为参与炎症启动和激活的DAMP<sup>[180]</sup>. 在前一种情况下, ox-mtDNA与NLRP3直接相关联, NLRP3的PYD结构域可能会通过纯合PYD-PYD结合吸引ASC. ASC的羧基末端CARD随后可以与酪蛋白酶1的CARD结构域结合并激活它. 酪蛋白酶1自裂解导致NLRP3-ASC-酪蛋白酶1炎症复合物的形成<sup>[180]</sup>.

在肝脏中, NLRP3在巨噬细胞和单核细胞中高度表达, 而巨噬细胞在红外后在脂肪肝中显示上调的线粒体Ca<sup>2+</sup>积累. 此外, 通过TUDCA治疗抑制ER应激显著降低了线粒体Ca<sup>2+</sup>在肝脏巨噬细胞中的积累, 表明ER应激诱导的线粒体钙超载激活巨噬细胞NLRP3通过线粒体活性氧种在IR后在脂肪肝中产生. 但肝细胞和星状细胞在较低水平中表达NLRP3<sup>[181-183]</sup>. 在MASH中, 已经证明肝脏免疫细胞和实质细胞都参与NLRP3炎症体激活. Pan和同事<sup>[184]</sup>证明, 来自MCD饮食的小鼠的Kupffer细胞会产生大量的IL-1 $\beta$ , 这取决于棕榈酸刺激后释放的mtDNA的NLRP3激活. 此外, Csak等<sup>[185]</sup>证明, 棕榈酸在肝细胞中增强了LPS诱导的酪蛋白酶-1激活和IL-1 $\beta$ 释放. 实验证实LPS和ATP刺激下, 线粒体ROS和线粒体膜渗透性明显增加, 导致mtDNA释放到细胞质中. 转移的mtDNA需要NLRP3的激活, 并可以直接诱导酪蛋白酶-1的下游激活, 以响应LPS和ATP的治疗, 以增强IL-1 $\beta$ 和IL-18的产生<sup>[131,179]</sup>.

据报道, 还有几种条件可以抑制mtDNA释放介导的NLRP3激活, 所有这些都表明直接或通过抑制OXPHOS

作为抑制原因来减少线粒体ROS, 与ox-mtDNA作为激活信号一致<sup>[186-190]</sup>. 大多数慢性肝病的发病机制涉及肝脏的促炎级联激活和由先天性免疫细胞驱动的循环. 虽然有不同的炎症体, 但迄今为止, 大多数研究在ALD、MASLD/MASH和纤维化的发病机制中都关注NLRP3.

### 3 讨论

对于MASH的发生发展, 越来越多的证据表明, 线粒体功能障碍不仅与代谢紊乱密切相关, 还通过诱导炎症和肝细胞损伤, 推动了疾病的进展. 作为一种重要的DAMP, mtDNA的突变、甲基化改变以及释放机制在MASH的病理过程中发挥了核心作用. 探讨了其通过MOMP、mPTP、EVs和ETs等多种机制释放到胞质和胞外的过程. 特别是, 受损线粒体释放的mtDNA及其氧化形式, 不仅显著关联于MASH的严重程度, 还通过激活多个免疫信号通路(如cGAS-STING、TLR9、NLRP3炎症小体等)促进了炎症因子释放和肝纤维化的发生.

考虑MASH的复杂性和潜在的物种差异, 我们发现细胞mtDNA可以从细胞中释放出来, 并作为循环无细胞线粒体DNA(circulating cell-free mitochondrial DNA, ccf mtDNA)在细胞外液中持续存在. ccf mtDNA可以被识别为损伤相关分子模式(DAMP), 因为它与细菌DNA相似, 它激活了先天的免疫反应, 并作为各种疾病的潜在生物标志物<sup>[191]</sup>. 值得注意的是, 近年来越来越多临床研究证实了mtDNA相关异常与MASH进展之间的关联, 为基础研究成果向临床转化提供了关键支撑. 与非MASLD对照相比, MASLD患者外周血单核细胞中的线粒体呼吸能力显著降低. 对于MASLD治疗, 指南建议改变行为和饮食以减轻体重. 最近一项为期12个月的临床试验表明, 通过提高对地中海饮食的依从性和鼓励体育锻炼来改善患者的生活方式会导致MASLD缓解或消退<sup>[192]</sup>, 并改善线粒体功能障碍<sup>[193]</sup>. 近一半患者的脂肪变性严重程度降低, 约20%的病例实现了脂肪变性缓解, 大多数在基线时表现为较轻的脂肪变性<sup>[194]</sup>. 这些结果强调了靶向线粒体功能恢复的现实可行性, 并为后续基于mtDNA调控的治疗策略提供了基础.

基于mtDNA在MASH中的关键作用, 针对mtDNA释放的干预(如减少线粒体损伤、阻断mtDNA相关免疫通路或清除ox-mtDNA)已显示出潜在的治疗效果. 在靶向mtDNA释放通路的药物干预研究领域, 有研究表明使用MOMP的药理抑制剂抑制mtDNA的释放. 例如小分子BAX抑制剂BA11, 它抑制了BAX激活的构象事件, 防止了BAX线粒体易位和寡聚化<sup>[195,196]</sup>. 以及FDA批准的药物eltrombopag, 通过与BA11不同的机制直接抑制

BAX治疗衰老成纤维细胞. 另一些研究中, 抑制线粒体内膜中的mPTP开放, 减少Ca<sup>2+</sup>通过VDAC的流入<sup>[197]</sup>来抑制mtDNA的释放. 如mPTP抑制剂环孢菌素A<sup>[198]</sup>, 以及VDAC抑制剂VBIT-4, 它阻止线粒体外膜的VDAC-1孔隙释放mtDNA进入细胞质, 从而减少由cGAS-STING或其他先天免疫途径介导的ISG或促炎基因表达. 此外, 激活的GsdmD通过形成跨膜孔, 而后释放mtDNA和炎症细胞因子来触发炎症反应, 调节脂肪肝炎中的脂肪生成和NF-κB信号通路<sup>[199]</sup>. 目前, 没有批准治疗脂肪性肝炎的药物, GsdmD是一个潜在的药物靶点. 最后, 肝细胞衍生的EV包裹mtDNA会引发炎症或先天免疫反应和肝恒星细胞激活, 并促进肝脏的肝细胞损伤和纤维化. 四甲基吡嗪通过防止EVs释放mtDNA来保护肝脏免受纤维化<sup>[200]</sup>. 未来, 深入的临床研究将是验证这些策略疗效及安全性的关键步骤, 尤其是在MASH患者异质性较大的背景下, 更需依赖真实世界数据和临床试验来确立其广泛适用性.

结合目前mtDNA在MASH发病机制中作用的研究, 在常见研究方向外梳理了两类不同研究发现: 其一, mtDNA功能完整性具有重要意义, 有临床研究通过线粒体靶向测序发现, 30%的MASH患者存在核基因编码的线粒体蛋白(如TFB1M、POLG)突变, 提示核基因组异常可能独立于mtDNA损伤引发线粒体功能障碍<sup>[201]</sup>. 其二, 替代信号通路假说介绍了内质网应激-UPRmt通路<sup>[202]</sup>和溶酶体功能异常理论<sup>[203]</sup>, 阐述了这些机制如何在脂肪肝发生中与mtDNA损伤通路形成交互作用或独立致病. 另外, MASH发生发展过程中, mtDNA损伤作用可能在MASH不同病理阶段(如脂肪变性期和纤维化期)存在差异, 引用肝脏活检组织的单细胞测序数据<sup>[204]</sup>, 显示晚期纤维化区域mtDNA拷贝数反而升高的矛盾现象, 提示存在代偿性线粒体增殖机制. mtDNA也可能受基因和环境交互作用的影响, 其中mtDNA甲基化修饰(如D-loop区CpG岛甲基化)受高脂饮食、肠道菌群代谢物调控, 形成独立于序列突变的功能异常<sup>[205]</sup>. 当前研究关于mtDNA作用的, 恰恰反映了MASH发病机制的复杂性和多维度特征.

综上所述, 尽管目前关于MASH中mtDNA介导通路及其与肝脏微环境之间相互作用的研究尚不完全, 但已有的证据为揭示其病理机制提供了重要线索. mtDNA在MASH的发病机制中具有核心地位, 其介导的免疫激活和肝脏损伤过程为新型干预策略提供了靶点. 推进临床研究、加强多中心验证, 将有望推动mtDNA靶向治疗从机制研究向临床实践的转化, 最终实现更精准的疾病管理和更优的患者预后. 靶向mtDNA的治疗策略或将成为MASH精准治疗领域的重要突破点, 为患者带来更为积极的预后改善和临床获益.

#### 4 参考文献

- Lee J, Kim Y, Friso S, Choi SW. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med* 2017; 54: 78-88 [PMID: 27889327 DOI: 10.1016/j.mam.2016.11.008]
- Dongiovanni P, Paolini E, Corsini A, Sirtori CR, Ruscica M. Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e13519 [PMID: 33583033 DOI: 10.1111/eci.13519]
- Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* 2021; 70: 1375-1382 [PMID: 33037056 DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322786]
- Fujii H, Kawada N, Japan Study Group Of Nafld Jsg-Nafld. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32485838 DOI: 10.3390/ijms21113863]
- Pirola CJ, Gianotti TF, Burgueño AL, Rey-Funes M, Loidl CF, Mallardi P, Martino JS, Castaño GO, Sookoian S. Epigenetic modification of liver mitochondrial DNA is associated with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut* 2013; 62: 1356-1363 [PMID: 22879518 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302962]
- Banini BA, Sanyal AJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Pathogenesis, Natural History, Diagnosis, and Current Treatment Options. *Clin Med Insights Ther* 2016; 8: 75-84 [PMID: 28670148 DOI: 10.4137/cmt.s18885]
- Ma C, Zhang Q, Greten TF. Nonalcoholic fatty liver disease promotes hepatocellular carcinoma through direct and indirect effects on hepatocytes. *FEBS J* 2018; 285: 752-762 [PMID: 28857485 DOI: 10.1111/febs.14209]
- Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 3313-3327 [PMID: 29936596 DOI: 10.1007/s00018-018-2860-6]
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2]
- Podrini C, Borghesan M, Greco A, Paziienza V, Mazzoccoli G, Vinciguerra M. Redox homeostasis and epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Curr Pharm Des* 2013; 19: 2737-2746 [PMID: 23092327 DOI: 10.2174/1381612811319150009]
- Feng D, Youn DY, Zhao X, Gao Y, Quinn WJ 3rd, Xiaoli AM, Sun Y, Birnbaum MJ, Pessin JE, Yang F. mTORC1 Down-Regulates Cyclin-Dependent Kinase 8 (CDK8) and Cyclin C (CycC). *PLoS One* 2015; 10: e0126240 [PMID: 26042770 DOI: 10.1371/journal.pone.0126240]
- Tacke F, Luedde T, Trautwein C. Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; 36: 4-12 [PMID: 18600481 DOI: 10.1007/s12016-008-8091-0]
- Mantena SK, King AL, Andringa KK, Eccleston HB, Bailey SM. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol- and obesity-induced fatty liver diseases. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1259-1272 [PMID: 18242193 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.029]
- Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 59-69 [PMID: 22064361 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003]
- Begriffe K, Massart J, Robin MA, Bonnet F, Fromenty B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 58: 1497-1507 [PMID: 23299992 DOI: 10.1002/hep.26226]
- García-Ruiz C, Baulies A, Mari M, García-Rovés PM, Fernandez-Checa JC. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: cause or consequence?

- Free Radic Res* 2013; 47: 854-868 [PMID: 23915028 DOI: 10.3109/10715762.2013.830717]
- 17 Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 193-199 [PMID: 18186554 DOI: 10.3748/wjg.14.193]
- 18 Malassagne B, Ferret PJ, Hammoud R, Tulliez M, Bedda S, Trébédén H, Jaffray P, Calmus Y, Weill B, Batteux F. The superoxide dismutase mimetic MnTBAP prevents Fas-induced acute liver failure in the mouse. *Gastroenterology* 2001; 121: 1451-1459 [PMID: 11729124 DOI: 10.1053/gast.2001.29590]
- 19 Alkhoury N, Carter-Kent C, Feldstein AE. Apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and therapeutic implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 201-212 [PMID: 21476915 DOI: 10.1586/egh.11.6]
- 20 Syn WK, Choi SS, Diehl AM. Apoptosis and cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 565-580 [PMID: 19818305 DOI: 10.1016/j.cld.2009.07.003]
- 21 Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41 [PMID: 11296694 DOI: 10.1055/s-2001-12927]
- 22 Begriche K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion* 2006; 6: 1-28 [PMID: 16406828 DOI: 10.1016/j.mito.2005.10.004]
- 23 Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282: G193-G199 [PMID: 11804839 DOI: 10.1152/ajpgi.00426.2001]
- 24 Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-1192 [PMID: 11266382 DOI: 10.1053/gast.2001.23256]
- 25 Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, Wang J, Wu Y, Liu G, Wu Y, Zhu Y. Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology* 1999; 30: 379-383 [PMID: 10421643 DOI: 10.1002/hep.510300204]
- 26 Prasun P, Ginevic I, Oishi K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 5: 4 [PMID: 33437892 DOI: 10.21037/tgh-20-125]
- 27 Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol* 2013; 59: 583-594 [PMID: 23567086 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033]
- 28 Pirola CJ, Garaycochea M, Flichman D, Castañó GO, Sookoian S. Liver mitochondrial DNA damage and genetic variability of Cytochrome b - a key component of the respirasome - drive the severity of fatty liver disease. *J Intern Med* 2021; 289: 84-96 [PMID: 32634278 DOI: 10.1111/joim.13147]
- 29 Ma C, Liu Y, He S, Zeng J, Li P, Ma C, Ping F, Zhang H, Xu L, Li W, Li Y. Association Between Leukocyte Mitochondrial DNA Copy Number and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Population Is Mediated by 8-Oxo-2'-Deoxyguanosine. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 536 [PMID: 33015093 DOI: 10.3389/fmed.2020.00536]
- 30 Zhang Y, Ding R, Hu L, Liu E, Qu P. Epigenetics in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Cell Signal* 2025; 130: 111684 [PMID: 39999913 DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111684]
- 31 Puengel T, Liu H, Guillot A, Heymann F, Tacke F, Peiseler M. Nuclear Receptors Linking Metabolism, Inflammation, and Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23 [PMID: 35269812 DOI: 10.3390/ijms23052668]
- 32 Chrysavgis L, Papatheodoridi A, Cholongitas E, Koutsilieris M, Papatheodoridis G, Chatzigeorgiou A. Significance of Circulating Cell-Free DNA Species in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 34445552 DOI: 10.3390/ijms22168849]
- 33 Middleton P, Vergis N. Mitochondrial dysfunction and liver disease: role, relevance, and potential for therapeutic modulation. *Therap Adv Gastroenterol* 2021; 14: 17562848211031394 [PMID: 34377148 DOI: 10.1177/17562848211031394]
- 34 Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-465 [PMID: 7219534 DOI: 10.1038/290457a0]
- 35 Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, Polak MA, Koontz DA, Wallace DC. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nat Genet* 1992; 1: 11-15 [PMID: 1301992 DOI: 10.1038/ng0492-11]
- 36 Mansouri A, Gattolliat CH, Asselah T. Mitochondrial Dysfunction and Signaling in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology* 2018; 155: 629-647 [PMID: 30012333 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.083]
- 37 Aharoni-Simon M, Hann-Obercyger M, Pen S, Madar Z, Tirosh O. Fatty liver is associated with impaired activity of PPARγ-coactivator 1α (PGC1α) and mitochondrial biogenesis in mice. *Lab Invest* 2011; 91: 1018-1028 [PMID: 21464822 DOI: 10.1038/labinvest.2011.55]
- 38 Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, Rubio JC, Martín A, Castellano G, Colina F, Arenas J, Solís-Herruzo JA. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 38: 999-1007 [PMID: 14512887 DOI: 10.1053/jhep.2003.50398]
- 39 Huang Y, Zhou JH, Zhang H, Canfran-Duque A, Singh AK, Perry RJ, Shulman GI, Fernandez-Hernando C, Min W. Brown adipose TRX2 deficiency activates mtDNA-NLRP3 to impair thermogenesis and protect against diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2022; 132 [PMID: 35202005 DOI: 10.1172/JCI148852]
- 40 Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 325-337 [PMID: 21508971 DOI: 10.1038/nrc3038]
- 41 Willemsen J, Neuhoff MT, Hoyler T, Noir E, Tessier C, Sarret S, Thorsen TN, Littlewood-Evans A, Zhang J, Hasan M, Rush JS, Guerini D, Siegel RM. TNF leads to mtDNA release and cGAS/STING-dependent interferon responses that support inflammatory arthritis. *Cell Rep* 2021; 37: 109977 [PMID: 34758308 DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109977]
- 42 Liu H, Fan H, He P, Zhuang H, Liu X, Chen M, Zhong W, Zhang Y, Zhen C, Li Y, Jiang H, Meng T, Xu Y, Zhao G, Feng D. Prohibitin 1 regulates mtDNA release and downstream inflammatory responses. *EMBO J* 2022; 41: e111173 [PMID: 36245295 DOI: 10.15252/emboj.2022111173]
- 43 Wu H, Wang Y, Li W, Chen H, Du L, Liu D, Wang X, Xu T, Liu L, Chen Q. Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome. *Autophagy* 2019; 15: 1882-1898 [PMID: 30898010 DOI: 10.1080/15548627.2019.1596482]
- 44 Yadav H, Quijano C, Kamaraju AK, Gavrilova O, Malek R, Chen W, Zerfas P, Zhigang D, Wright EC, Stuelten C, Sun P, Lonning S, Skarulis M, Sumner AE, Finkel T, Rane SG. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF-β/Smad3 signaling. *Cell Metab* 2011; 14: 67-79 [PMID: 21723505 DOI: 10.1016/j.cmet.2011.04.013]
- 45 Reyad-Ul-Ferdous M, Song Y. Baicalein modulates mitochondrial function by upregulating mitochondrial uncoupling protein-1 (UCP1) expression in brown adipocytes, cytotoxicity, and computational studies. *Int J Biol Macromol* 2022; 222: 1963-1973 [PMID: 36252624 DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.285]
- 46 Chen P, Yao L, Yuan M, Wang Z, Zhang Q, Jiang Y, Li L. Mitochondrial dysfunction: A promising therapeutic target for liver diseases. *Genes Dis* 2024; 11: 101115 [PMID: 38299199 DOI: 10.1016/j.gendis.2023.101115]
- 47 Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K,

- Wohlgemuth SE, Hofer T, Seo AY, Sullivan R, Jobling WA, Morrow JD, Van Remmen H, Sedivy JM, Yamasoba T, Tanokura M, Weindruch R, Leeuwenburgh C, Prolla TA. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 2005; 309: 481-484 [PMID: 16020738 DOI: 10.1126/science.1112125]
- 48 Prieto I, Monsalve M. ROS homeostasis, a key determinant in liver ischemic-preconditioning. *Redox Biol* 2017; 12: 1020-1025 [PMID: 28511345 DOI: 10.1016/j.redox.2017.04.036]
- 49 Nissanka N, Moraes CT. Mitochondrial DNA damage and reactive oxygen species in neurodegenerative disease. *FEBS Lett* 2018; 592: 728-742 [PMID: 29281123 DOI: 10.1002/1873-3468.12956]
- 50 Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human radiation and disease. *Cell* 2015; 163: 33-38 [PMID: 26406369 DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.067]
- 51 Sookoian S, Flichman D, Scian R, Rohr C, Dopazo H, Gianotti TF, Martino JS, Castaño GO, Pirola CJ. Mitochondrial genome architecture in non-alcoholic fatty liver disease. *J Pathol* 2016; 240: 437-449 [PMID: 27577682 DOI: 10.1002/path.4803]
- 52 Lang BF, Gray MW, Burger G. Mitochondrial genome evolution and the origin of eukaryotes. *Annu Rev Genet* 1999; 33: 351-397 [PMID: 10690412 DOI: 10.1146/annurev.genet.33.1.351]
- 53 Oka S, Leon J, Sakumi K, Abolhassani N, Sheng Z, Tsuchimoto D, LaFerla FM, Nakabeppu Y. MTH1 and OGG1 maintain a low level of 8-oxoguanine in Alzheimer's brain, and prevent the progression of Alzheimer's pathogenesis. *Sci Rep* 2021; 11: 5819 [PMID: 33758207 DOI: 10.1038/s41598-021-84640-9]
- 54 Komakula SSB, Tumova J, Kumaraswamy D, Burchat N, Vartanian V, Ye H, Dobrzyn A, Lloyd RS, Sampath H. The DNA Repair Protein OGG1 Protects Against Obesity by Altering Mitochondrial Energetics in White Adipose Tissue. *Sci Rep* 2018; 8: 14886 [PMID: 30291284 DOI: 10.1038/s41598-018-33151-1]
- 55 Nesci S, Spagnoletta A, Oppedisano F. Inflammation, Mitochondria and Natural Compounds Together in the Circle of Trust. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37047080 DOI: 10.3390/ijms24076106]
- 56 Chen G, Broséus J, Hergalant S, Donnart A, Chevalier C, Bolaños-Jiménez F, Guéant JL, Houlgatte R. Identification of master genes involved in liver key functions through transcriptomics and epigenomics of methyl donor deficiency in rat: relevance to nonalcoholic liver disease. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59: 293-302 [PMID: 25380481 DOI: 10.1002/mnfr.201400483]
- 57 Carabelli J, Burgueño AL, Rosselli MS, Gianotti TF, Lago NR, Pirola CJ, Sookoian S. High fat diet-induced liver steatosis promotes an increase in liver mitochondrial biogenesis in response to hypoxia. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 1329-1338 [PMID: 20629985 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01128.x]
- 58 James SJ, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Caudill MA. Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potential epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology. *J Nutr* 2002; 132: 2361S-2366S [PMID: 12163693 DOI: 10.1093/jn/132.8.2361S]
- 59 Shock LS, Thakkar PV, Peterson EJ, Moran RG, Taylor SM. DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 3630-3635 [PMID: 21321201 DOI: 10.1073/pnas.1012311108]
- 60 Scarpulla RC. Transcriptional activators and coactivators in the nuclear control of mitochondrial function in mammalian cells. *Gene* 2002; 286: 81-89 [PMID: 11943463 DOI: 10.1016/S0378-1119(01)00809-5]
- 61 Infantino V, Castegna A, Iacobazzi F, Spera I, Scala I, Andria G, Iacobazzi V. Impairment of methyl cycle affects mitochondrial methyl availability and glutathione level in Down's syndrome. *Mol Genet Metab* 2011; 102: 378-382 [PMID: 21195648 DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.11.166]
- 62 Gavrilova O, Haluzik M, Matsusue K, Cutson JJ, Johnson L, Dietz KR, Nicol CJ, Vinson C, Gonzalez FJ, Reitman ML. Liver peroxisome proliferator-activated receptor gamma contributes to hepatic steatosis, triglyceride clearance, and regulation of body fat mass. *J Biol Chem* 2003; 278: 34268-34276 [PMID: 12805374 DOI: 10.1074/jbc.M300043200]
- 63 Sookoian S, Rosselli MS, Gemma C, Burgueño AL, Fernández Gianotti T, Castaño GO, Pirola CJ. Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  promoter. *Hepatology* 2010; 52: 1992-2000 [PMID: 20890895 DOI: 10.1002/hep.23927]
- 64 McArthur K, Whitehead LW, Heddleston JM, Li L, Padman BS, Oorschot V, Geoghegan ND, Chappaz S, Davidson S, San Chin H, Lane RM, Dramicanin M, Saunders TL, Sugiana C, Lessene R, Osellame LD, Chew TL, Dewson G, Lazarou M, Ramm G, Lessene G, Ryan MT, Rogers KL, van Delft MF, Kile BT. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis. *Science* 2018; 359 [PMID: 29472455 DOI: 10.1126/science.aao6047]
- 65 Kim J, Gupta R, Blanco LP, Yang S, Shteinfein-Kuzmine A, Wang K, Zhu J, Yoon HE, Wang X, Kerkhofs M, Kang H, Brown AL, Park SJ, Xu X, Zandee van Rilland E, Kim MK, Cohen JJ, Kaplan MJ, Shoshan-Barmatz V, Chung JH. VDAC oligomers form mitochondrial pores to release mtDNA fragments and promote lupus-like disease. *Science* 2019; 366: 1531-1536 [PMID: 31857488 DOI: 10.1126/science.aav4011]
- 66 García N, Chávez E. Mitochondrial DNA fragments released through the permeability transition pore correspond to specific gene size. *Life Sci* 2007; 81: 1160-1166 [PMID: 17870132 DOI: 10.1016/j.lfs.2007.08.019]
- 67 Wang LQ, Liu T, Yang S, Sun L, Zhao ZY, Li LY, She YC, Zheng YY, Ye XY, Bao Q, Dong GH, Li CW, Cui J. Perfluoroalkyl substance pollutants activate the innate immune system through the AIM2 inflammasome. *Nat Commun* 2021; 12: 2915 [PMID: 34006824 DOI: 10.1038/s41467-021-23201-0]
- 68 De Gaetano A, Solodka K, Zanini G, Sella V, Mattioli AV, Nasi M, Pinti M. Molecular Mechanisms of mtDNA-Mediated Inflammation. *Cells* 2021; 10 [PMID: 34831121 DOI: 10.3390/cells10112898]
- 69 Riley JS, Tait SW. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Rep* 2020; 21: e49799 [PMID: 32202065 DOI: 10.15252/embr.201949799]
- 70 Kerur N, Fukuda S, Banerjee D, Kim Y, Fu D, Apicella I, Varshney A, Yasuma R, Fowler BJ, Baghdasaryan E, Marion KM, Huang X, Yasuma T, Hirano Y, Serbulea V, Ambati M, Ambati VL, Kajiwara Y, Ambati K, Hirahara S, Bastos-Carvalho A, Ogura Y, Terasaki H, Oshika T, Kim KB, Hinton DR, Leitinger N, Cambier JC, Buxbaum JD, Kenney MC, Jazwinski SM, Nagai H, Hara I, West AP, Fitzgerald KA, Sadda SR, Gelfand BD, Ambati J. cGAS drives noncanonical-inflammasome activation in age-related macular degeneration. *Nat Med* 2018; 24: 50-61 [PMID: 29176737 DOI: 10.1038/nm.4450]
- 71 Man SM, Kanneganti TD. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 7-21 [PMID: 26655628 DOI: 10.1038/nri.2015.7]
- 72 Wu KKL, Long K, Lin H, Siu PMF, Hoo RLC, Ye D, Xu A, Cheng KKY. The APPL1-Rab5 axis restricts NLRP3 inflammasome activation through early endosomal-dependent mitophagy in macrophages. *Nat Commun* 2021; 12: 6637 [PMID: 34789781 DOI: 10.1038/s41467-021-26987-1]
- 73 Lei Y, Guerra Martinez C, Torres-Odio S, Bell SL, Birdwell CE, Bryant JD, Tong CW, Watson RO, West LC, West AP. Elevated type I interferon responses potentiate metabolic dysfunction, inflammation, and accelerated aging in mtDNA mutator mice. *Sci Adv* 2021; 7 [PMID: 34039599 DOI: 10.1126/sciadv.abe7548]
- 74 Jing R, Hu ZK, Lin F, He S, Zhang SS, Ge WY, Dai HJ, Du XK, Lin

- JY, Pan LH. Mitophagy-Mediated mtDNA Release Aggravates Stretching-Induced Inflammation and Lung Epithelial Cell Injury via the TLR9/MyD88/NF- $\kappa$ B Pathway. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 819 [PMID: 33015037 DOI: 10.3389/fcell.2020.00819]
- 75 Hua KF, Chou JC, Ka SM, Tasi YL, Chen A, Wu SH, Chiu HW, Wong WT, Wang YF, Tsai CL, Ho CL, Lin CH. Cyclooxygenase-2 regulates NLRP3 inflammasome-derived IL-1 $\beta$  production. *J Cell Physiol* 2015; 230: 863-874 [PMID: 25294243 DOI: 10.1002/jcp.24815]
- 76 Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 477-489 [PMID: 31036962 DOI: 10.1038/s41577-019-0165-0]
- 77 Wei MC, Zong WX, Cheng EH, Lindsten T, Panoutsakopoulou V, Ross AJ, Roth KA, MacGregor GR, Thompson CB, Korsmeyer SJ. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science* 2001; 292: 727-730 [PMID: 11326099 DOI: 10.1126/science.1059108]
- 78 Cosentino K, García-Sáez AJ. Bax and Bak Pores: Are We Closing the Circle? *Trends Cell Biol* 2017; 27: 266-275 [PMID: 27932064 DOI: 10.1016/j.tcb.2016.11.004]
- 79 Rongvaux A, Jackson R, Harman CC, Li T, West AP, de Zoete MR, Wu Y, Yordy B, Lakhani SA, Kuan CY, Taniguchi T, Shadel GS, Chen ZJ, Iwasaki A, Flavell RA. Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA. *Cell* 2014; 159: 1563-1577 [PMID: 25525875 DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.037]
- 80 White MJ, McArthur K, Metcalf D, Lane RM, Cambier JC, Herold MJ, van Delft MF, Bedoui S, Lessene G, Ritchie ME, Huang DC, Kile BT. Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production. *Cell* 2014; 159: 1549-1562 [PMID: 25525874 DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.036]
- 81 Giampazolias E, Zunino B, Dhayade S, Bock F, Cloix C, Cao K, Roca A, Lopez J, Ichim G, Proics E, Rubio-Patiño C, Fort L, Yatim N, Woodham E, Orozco S, Taraborrelli L, Peltzer N, Lecis D, Machesky L, Walczak H, Albert ML, Milling S, Oberst A, Ricci JE, Ryan KM, Blyth K, Tait SWG. Mitochondrial permeabilization engages NF- $\kappa$ B-dependent anti-tumour activity under caspase deficiency. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 1116-1129 [PMID: 28846096 DOI: 10.1038/ncb3596]
- 82 Wree A, Marra F. The inflammasome in liver disease. *J Hepatol* 2016; 65: 1055-1056 [PMID: 27660175 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.002]
- 83 Newman LE, Shadel GS. Mitochondrial DNA Release in Innate Immune Signaling. *Annu Rev Biochem* 2023; 92: 299-332 [PMID: 37001140 DOI: 10.1146/annurev-biochem-032620-104401]
- 84 Martel C, Allouche M, Esposti DD, Fanelli E, Boursier C, Henry C, Chopineau J, Calamita G, Kroemer G, Lemoine A, Brenner C. Glycogen synthase kinase 3-mediated voltage-dependent anion channel phosphorylation controls outer mitochondrial membrane permeability during lipid accumulation. *Hepatology* 2013; 57: 93-102 [PMID: 22814966 DOI: 10.1002/hep.25967]
- 85 Tong J, Lan XT, Zhang Z, Liu Y, Sun DY, Wang XJ, Ou-Yang SX, Zhuang CL, Shen FM, Wang P, Li DJ. Ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 alleviates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in mice: potential involvement of PANoptosis. *Acta Pharmacol Sin* 2023; 44: 1014-1028 [PMID: 36323829 DOI: 10.1038/s41401-022-01010-5]
- 86 Nasiri-Ansari N, Nikolopoulou C, Papoutsis K, Kyrou I, Mantzoros CS, Kyriakopoulos G, Chatzigeorgiou A, Kalotychoy V, Randeva MS, Chatha K, Kontzoglou K, Kaltsas G, Papavassiliou AG, Randeva HS, Kassi E. Empagliflozin Attenuates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in High Fat Diet Fed ApoE(-/-) Mice by Activating Autophagy and Reducing ER Stress and Apoptosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33467546 DOI: 10.3390/ijms22020818]
- 87 Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, Offenberger J, Onyuru J, Sampath H, Ying W, Hoffman HM, Shadel GS, Karin M. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling. *Immunity* 2022; 55: 1370-1385.e8 [PMID: 35835107 DOI: 10.1016/j.immuni.2022.06.007]
- 88 Izzo V, Bravo-San Pedro JM, Sica V, Kroemer G, Galluzzi L. Mitochondrial Permeability Transition: New Findings and Persisting Uncertainties. *Trends Cell Biol* 2016; 26: 655-667 [PMID: 27161573 DOI: 10.1016/j.tcb.2016.04.006]
- 89 Nesci S. The mitochondrial permeability transition pore in cell death: A promising drug binding bioarchitecture. *Med Res Rev* 2020; 40: 811-817 [PMID: 31617227 DOI: 10.1002/med.21635]
- 90 Gonçalves IO, Passos E, Diogo CV, Rocha-Rodrigues S, Santos-Alves E, Oliveira PJ, Ascensão A, Magalhães J. Exercise mitigates mitochondrial permeability transition pore and quality control mechanisms alterations in nonalcoholic steatohepatitis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41: 298-306 [PMID: 26905378 DOI: 10.1139/apnm-2015-0470]
- 91 Teodoro JS, Rolo AP, Duarte FV, Simões AM, Palmeira CM. Differential alterations in mitochondrial function induced by a choline-deficient diet: understanding fatty liver disease progression. *Mitochondrion* 2008; 8: 367-376 [PMID: 18765303 DOI: 10.1016/j.mito.2008.07.008]
- 92 Riley JS, Quarato G, Cloix C, Lopez J, O'Prey J, Pearson M, Chapman J, Sesaki H, Carlin LM, Passos JF, Wheeler AP, Oberst A, Ryan KM, Tait SW. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis. *EMBO J* 2018; 37 [PMID: 30049712 DOI: 10.15252/embj.201899238]
- 93 Shum M, Ngo J, Shirihai OS, Liesa M. Mitochondrial oxidative function in NAFLD: Friend or foe? *Mol Metab* 2021; 50: 101134 [PMID: 33276146 DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101134]
- 94 Arruda AP, Pers BM, Parlakgöl G, Güney E, Inouye K, Hotamisligil GS. Chronic enrichment of hepatic endoplasmic reticulum-mitochondria contact leads to mitochondrial dysfunction in obesity. *Nat Med* 2014; 20: 1427-1435 [PMID: 25419710 DOI: 10.1038/nm.3735]
- 95 Hernansanz-Agustín P, Choya-Foces C, Carregal-Romero S, Ramos E, Oliva T, Villa-Piña T, Moreno L, Izquierdo-Álvarez A, Cabrera-García JD, Cortés A, Lechuga-Vieco AV, Jadiya P, Navarro E, Parada E, Palomino-Antolín A, Tello D, Acín-Pérez R, Rodríguez-Aguilera JC, Navas P, Cogolludo Á, López-Montero I, Martínez-Del-Pozo Á, Egea J, López MG, Elrod JW, Ruiz-Cabello J, Bogdanova A, Enríquez JA, Martínez-Ruiz A. Na<sup>(+)</sup> controls hypoxic signalling by the mitochondrial respiratory chain. *Nature* 2020; 586: 287-291 [PMID: 32728214 DOI: 10.1038/s41586-020-2551-y]
- 96 Malhi H. Emerging role of extracellular vesicles in liver diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019; 317: G739-G749 [PMID: 31545919 DOI: 10.1152/ajpgi.00183.2019]
- 97 Eguchi A, Lazaro RG, Wang J, Kim J, Povero D, Williams B, Ho SB, Stärkel P, Schnabl B, Ohno-Machado L, Tsukamoto H, Feldstein AE. Extracellular vesicles released by hepatocytes from gastric infusion model of alcoholic liver disease contain a MicroRNA barcode that can be detected in blood. *Hepatology* 2017; 65: 475-490 [PMID: 27639178 DOI: 10.1002/hep.28838]
- 98 Povero D, Eguchi A, Li H, Johnson CD, Papouchado BG, Wree A, Messer K, Feldstein AE. Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs are potential biomarkers for liver injury in experimental fatty liver disease. *PLoS One* 2014; 9: e113651 [PMID: 25470250 DOI: 10.1371/journal.pone.0113651]
- 99 Garcia-Martinez I, Santoro N, Chen Y, Hoque R, Ouyang X, Caprio S, Shlomchik MJ, Coffman RL, Candia A, Mehal WZ. Hepatocyte mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9. *J Clin Invest* 2016; 126: 859-864 [PMID: 26808498 DOI: 10.1172/JCI83885]
- 100 Sasai M, Linehan MM, Iwasaki A. Bifurcation of Toll-like receptor 9 signaling by adaptor protein 3. *Science* 2010; 329: 1530-

- 1534 [PMID: 20847273 DOI: 10.1126/science.1187029]
- 101 Gao Y, Wang Y, Liu H, Liu Z, Zhao J. Mitochondrial DNA from hepatocytes induces upregulation of interleukin-33 expression of macrophages in nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2020; 52: 637-643 [PMID: 32360132 DOI: 10.1016/j.dld.2020.03.021]
- 102 Inzaugarat ME, Wree A, Feldstein AE. Hepatocyte mitochondrial DNA released in microparticles and toll-like receptor 9 activation: A link between lipotoxicity and inflammation during nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2016; 64: 669-671 [PMID: 27239763 DOI: 10.1002/hep.28666]
- 103 Hirsova P, Ibrahim SH, Krishnan A, Verma VK, Bronk SF, Werneburg NW, Charlton MR, Shah VH, Malhi H, Gores GJ. Lipid-Induced Signaling Causes Release of Inflammatory Extracellular Vesicles From Hepatocytes. *Gastroenterology* 2016; 150: 956-967 [PMID: 26764184 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.037]
- 104 Povero D, Eguchi A, Niesman IR, Andronikou N, de Mollerat du Jeu X, Mulya A, Berk M, Lazic M, Thapaliya S, Parola M, Patel HH, Feldstein AE. Lipid-induced toxicity stimulates hepatocytes to release angiogenic microparticles that require Vanin-1 for uptake by endothelial cells. *Sci Signal* 2013; 6: ra88 [PMID: 24106341 DOI: 10.1126/scisignal.2004512]
- 105 Kakazu E, Mauer AS, Yin M, Malhi H. Hepatocytes release ceramide-enriched pro-inflammatory extracellular vesicles in an IRE1 $\alpha$ -dependent manner. *J Lipid Res* 2016; 57: 233-245 [PMID: 26621917 DOI: 10.1194/jlr.M063412]
- 106 Ibrahim SH, Hirsova P, Tomita K, Bronk SF, Werneburg NW, Harrison SA, Goodfellow VS, Malhi H, Gores GJ. Mixed lineage kinase 3 mediates release of C-X-C motif ligand 10-bearing chemotactic extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes. *Hepatology* 2016; 63: 731-744 [PMID: 26406121 DOI: 10.1002/hep.28252]
- 107 Cannito S, Morello E, Bocca C, Foglia B, Benetti E, Novo E, Chiazza F, Rogazzo M, Fantozzi R, Povero D, Sutti S, Bugianesi E, Feldstein AE, Albano E, Collino M, Parola M. Microvesicles released from fat-laden cells promote activation of hepatocellular NLRP3 inflammasome: A pro-inflammatory link between lipotoxicity and non-alcoholic steatohepatitis. *PLoS One* 2017; 12: e0172575 [PMID: 28249038 DOI: 10.1371/journal.pone.0172575]
- 108 Liu XL, Pan Q, Cao HX, Xin FZ, Zhao ZH, Yang RX, Zeng J, Zhou H, Fan JG. Lipotoxic Hepatocyte-Derived Exosomal MicroRNA 192-5p Activates Macrophages Through Rictor/Akt/Forkhead Box Transcription Factor O1 Signaling in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2020; 72: 454-469 [PMID: 31782176 DOI: 10.1002/hep.31050]
- 109 Tohme S, Yazdani HO, Al-Khafaji AB, Chidi AP, Loughran P, Mowen K, Wang Y, Simmons RL, Huang H, Tsung A. Neutrophil Extracellular Traps Promote the Development and Progression of Liver Metastases after Surgical Stress. *Cancer Res* 2016; 76: 1367-1380 [PMID: 26759232 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1591]
- 110 Hu Q, Ren H, Li G, Wang D, Zhou Q, Wu J, Zheng J, Huang J, Slade DA, Wu X, Ren J. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis. *EBioMedicine* 2019; 41: 497-508 [PMID: 30878597 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.055]
- 111 Yang K, Gao R, Chen H, Hu J, Zhang P, Wei X, Shi J, Chen Y, Zhang L, Chen J, Lyu Y, Dong Z, Wei W, Hu K, Guo Y, Ge J, Sun A. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition. *Eur Heart J* 2024; 45: 1662-1680 [PMID: 38666340 DOI: 10.1093/eurheartj/ehae205]
- 112 Cristinziano L, Modestino L, Antonelli A, Marone G, Simon HU, Varricchi G, Galdiero MR. Neutrophil extracellular traps in cancer. *Semin Cancer Biol* 2022; 79: 91-104 [PMID: 34280576 DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.07.011]
- 113 Takei H, Araki A, Watanabe H, Ichinose A, Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol* 1996; 59: 229-240 [PMID: 8603995 DOI: 10.1002/jlb.59.2.229]
- 114 Paget C, Doz-Deblauwe E, Winter N, Briard B. Specific NLRP3 Inflammasome Assembling and Regulation in Neutrophils: Relevance in Inflammatory and Infectious Diseases. *Cells* 2022; 11 [PMID: 35406754 DOI: 10.3390/cells11071188]
- 115 Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol* 2019; 10: 2536 [PMID: 31736963 DOI: 10.3389/fimmu.2019.02536]
- 116 Bhagirath VC, Dwivedi DJ, Liaw PC. Comparison of the Proinflammatory and Procoagulant Properties of Nuclear, Mitochondrial, and Bacterial DNA. *Shock* 2015; 44: 265-271 [PMID: 25944792 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000397]
- 117 Kaikkonen JE, Kresanov P, Ahotupa M, Jula A, Mikkilä V, Viikari JS, Juonala M, Hutri-Kähönen N, Kähönen M, Lehtimäki T, Kangas AJ, Soininen P, Ala-Korpela M, Raitakari OT. Longitudinal study of circulating oxidized LDL and HDL and fatty liver: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Free Radic Res* 2016; 50: 396-404 [PMID: 26695550 DOI: 10.3109/10715762.2015.1133906]
- 118 Ho CM, Ho SL, Jeng YM, Lai YS, Chen YH, Lu SC, Chen HL, Chang PY, Hu RH, Lee PH. Accumulation of free cholesterol and oxidized low-density lipoprotein is associated with portal inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Inflamm (Lond)* 2019; 16: 7 [PMID: 30983887 DOI: 10.1186/s12950-019-0211-5]
- 119 Gouwy M, Ruytinx P, Radice E, Claudi F, Van Raemdonck K, Bonecchi R, Locati M, Struyf S. CXCL4 and CXCL4L1 Differentially Affect Monocyte Survival and Dendritic Cell Differentiation and Phagocytosis. *PLoS One* 2016; 11: e0166006 [PMID: 27828999 DOI: 10.1371/journal.pone.0166006]
- 120 Ruytinx P, Proost P, Van Damme J, Struyf S. Chemokine-Induced Macrophage Polarization in Inflammatory Conditions. *Front Immunol* 2018; 9: 1930 [PMID: 30245686 DOI: 10.3389/fimmu.2018.01930]
- 121 Maretti-Mira AC, Golden-Mason L, Salomon MP, Kaplan MJ, Rosen HR. Cholesterol-Induced M4-Like Macrophages Recruit Neutrophils and Induce NETosis. *Front Immunol* 2021; 12: 671073 [PMID: 34012454 DOI: 10.3389/fimmu.2021.671073]
- 122 Gao J, Liu J, Lu J, Zhang X, Zhang W, Li Q, Cai J, Li M, Gan Y, Tang Y, Wu S. SKAP1 Expression in Cancer Cells Enhances Colon Tumor Growth and Impairs Cytotoxic Immunity by Promoting Neutrophil Extracellular Trap Formation via the NFATc1/CXCL8 Axis. *Adv Sci (Weinh)* 2024; 11: e2403430 [PMID: 39269257 DOI: 10.1002/advs.202403430]
- 123 Zhao X, Yang L, Chang N, Hou L, Zhou X, Yang L, Li L. Neutrophils undergo switch of apoptosis to NETosis during murine fatty liver injury via SIP receptor 2 signaling. *Cell Death Dis* 2020; 11: 379 [PMID: 32424179 DOI: 10.1038/s41419-020-2582-1]
- 124 van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, Varley PR, Goswami J, Yazdani HO, Tohme S, Loughran P, O'Doherty RM, Minervini MI, Huang H, Simmons RL, Tsung A. Neutrophil extracellular traps promote inflammation and development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2018; 68: 1347-1360 [PMID: 29631332 DOI: 10.1002/hep.29914]
- 125 Heijink AM, Talens F, Jae LT, van Gijn SE, Fehrmann RSN, Brummelkamp TR, van Vugt MATM. BRCA2 deficiency instigates cGAS-mediated inflammatory signaling and confers sensitivity to tumor necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. *Nat Commun* 2019; 10: 100 [PMID: 30626869 DOI: 10.1038/s41467-018-07927-y]
- 126 Glück S, Guey B, Gulen MF, Wolter K, Kang TW, Schmacke NA, Bridgeman A, Rehwinkel J, Zender L, Ablasser A. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 1061-1070 [PMID: 28759028 DOI: 10.1038/ncb3586]

- 127 West AP, Khoury-Hanold W, Staron M, Tal MC, Pineda CM, Lang SM, Bestwick M, Duguay BA, Raimundo N, MacDuff DA, Kaech SM, Smiley JR, Means RE, Iwasaki A, Shadel GS. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature* 2015; 520: 553-557 [PMID: 25642965 DOI: 10.1038/nature14156]
- 128 Barber GN. STING: infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 760-770 [PMID: 26603901 DOI: 10.1038/nri3921]
- 129 Khan S, Godfrey V, Zaki MH. Cytosolic Nucleic Acid Sensors in Inflammatory and Autoimmune Disorders. *Int Rev Cell Mol Biol* 2019; 344: 215-253 [PMID: 30798989 DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.10.002]
- 130 Decout A, Katz JD, Venkatraman S, Ablasser A. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 548-569 [PMID: 33833439 DOI: 10.1038/s41577-021-00524-z]
- 131 Myint M, Oppedisano F, De Giorgi V, Kim BM, Marincola FM, Alter HJ, Nesci S. Inflammatory signaling in NASH driven by hepatocyte mitochondrial dysfunctions. *J Transl Med* 2023; 21: 757 [PMID: 37884933 DOI: 10.1186/s12967-023-04627-0]
- 132 Ritchie C, Carozza JA, Li L. Biochemistry, Cell Biology, and Pathophysiology of the Innate Immune cGAS-cGAMP-STING Pathway. *Annu Rev Biochem* 2022; 91: 599-628 [PMID: 35287475 DOI: 10.1146/annurev-biochem-040320-101629]
- 133 Chen R, Du J, Zhu H, Ling Q. The role of cGAS-STING signalling in liver diseases. *JHEP Rep* 2021; 3: 100324 [PMID: 34381984 DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100324]
- 134 Yuan L, Mao Y, Luo W, Wu W, Xu H, Wang XL, Shen YH. Palmitic acid dysregulates the Hippo-YAP pathway and inhibits angiogenesis by inducing mitochondrial damage and activating the cytosolic DNA sensor cGAS-STING-IRF3 signaling mechanism. *J Biol Chem* 2017; 292: 15002-15015 [PMID: 28698384 DOI: 10.1074/jbc.M117.804005]
- 135 Bai J, Cervantes C, He S, He J, Plasko GR, Wen J, Li Z, Yin D, Zhang C, Liu M, Dong LQ, Liu F. Mitochondrial stress-activated cGAS-STING pathway inhibits thermogenic program and contributes to overnutrition-induced obesity in mice. *Commun Biol* 2020; 3: 257 [PMID: 32444826 DOI: 10.1038/s42003-020-0986-1]
- 136 Zhang Q, Wei J, Liu Z, Huang X, Sun M, Lai W, Chen Z, Wu J, Chen Y, Guo X, Huang Q. STING signaling sensing of DRP1-dependent mtDNA release in kupffer cells contributes to lipopolysaccharide-induced liver injury in mice. *Redox Biol* 2022; 54: 102367 [PMID: 35724543 DOI: 10.1016/j.redox.2022.102367]
- 137 Zhang Z, Zhang Y, Xia S, Kong Q, Li S, Liu X, Junqueira C, Meza-Sosa KF, Mok TMY, Ansara J, Sengupta S, Yao Y, Wu H, Lieberman J. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity. *Nature* 2020; 579: 415-420 [PMID: 32188940 DOI: 10.1038/s41586-020-2071-9]
- 138 Carter JK, Friedman SL. Hepatic Stellate Cell-Immune Interactions in NASH. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 867940 [PMID: 35757404 DOI: 10.3389/fendo.2022.867940]
- 139 Verrier ER, Yim SA, Heydmann L, El Saghire H, Bach C, Turon-Lagot V, Mailly L, Durand SC, Lucifora J, Durantel D, Pessaux P, Manel N, Hirsch I, Zeisel MB, Pochet N, Schuster C, Baumert TF. Hepatitis B Virus Evasion From Cyclic Guanosine Monophosphate-Adenosine Monophosphate Synthase Sensing in Human Hepatocytes. *Hepatology* 2018; 68: 1695-1709 [PMID: 29679386 DOI: 10.1002/hep.30054]
- 140 Luo X, Li H, Ma L, Zhou J, Guo X, Woo SL, Pei Y, Knight LR, Deveau M, Chen Y, Qian X, Xiao X, Li Q, Chen X, Huo Y, McDaniel K, Francis H, Glaser S, Meng F, Alpini G, Wu C. Expression of STING Is Increased in Liver Tissues From Patients With NAFLD and Promotes Macrophage-Mediated Hepatic Inflammation and Fibrosis in Mice. *Gastroenterology* 2018; 155: 1971-1984.e4 [PMID: 30213555 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.010]
- 141 Du S, Chen G, Yuan B, Hu Y, Yang P, Chen Y, Zhao Q, Zhou J, Fan J, Zeng Z. DNA sensing and associated type 1 interferon signaling contributes to progression of radiation-induced liver injury. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 1718-1728 [PMID: 32203191 DOI: 10.1038/s41423-020-0395-x]
- 142 Lei Z, Deng M, Yi Z, Sun Q, Shapiro RA, Xu H, Li T, Loughran PA, Griepentrog JE, Huang H, Scott MJ, Huang F, Billiar TR. cGAS-mediated autophagy protects the liver from ischemia-reperfusion injury independently of STING. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018; 314: G655-G667 [PMID: 29446653 DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2017]
- 143 Gui X, Yang H, Li T, Tan X, Shi P, Li M, Du F, Chen ZJ. Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway. *Nature* 2019; 567: 262-266 [PMID: 30842662 DOI: 10.1038/s41586-019-1006-9]
- 144 Konno H, Konno K, Barber GN. Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling. *Cell* 2013; 155: 688-698 [PMID: 24119841 DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.049]
- 145 Prabakaran T, Bodda C, Krapp C, Zhang BC, Christensen MH, Sun C, Reinert L, Cai Y, Jensen SB, Skouboe MK, Nyengaard JR, Thompson CB, Lebbink RJ, Sen GC, van Loo G, Nielsen R, Komatsu M, Nejsum LN, Jakobsen MR, Gyrd-Hansen M, Paludan SR. Attenuation of cGAS-STING signaling is mediated by a p62/SQSTM1-dependent autophagy pathway activated by TBK1. *EMBO J* 2018; 37 [PMID: 29496741 DOI: 10.15252/emboj.201797858]
- 146 Liu D, Wu H, Wang C, Li Y, Tian H, Siraj S, Sehgal SA, Wang X, Wang J, Shang Y, Jiang Z, Liu L, Chen Q. STING directly activates autophagy to tune the innate immune response. *Cell Death Differ* 2019; 26: 1735-1749 [PMID: 30568238 DOI: 10.1038/s41418-018-0251-z]
- 147 Saber MM, Monir N, Awad AS, Elsherbiny ME, Zaki HF. TLR9: A friend or a foe. *Life Sci* 2022; 307: 120874 [PMID: 35963302 DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120874]
- 148 Latz E, Schoenemeyer A, Visintin A, Fitzgerald KA, Monks BG, Knetter CF, Lien E, Nilsen NJ, Espevik T, Golenbock DT. TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome. *Nat Immunol* 2004; 5: 190-198 [PMID: 14716310 DOI: 10.1038/ni1028]
- 149 Wu HM, Shen QY, Fang L, Zhang SH, Shen PT, Liu YJ, Liu RY. JNK-TLR9 signal pathway mediates allergic airway inflammation through suppressing melatonin biosynthesis. *J Pineal Res* 2016; 60: 415-423 [PMID: 26914888 DOI: 10.1111/jpi.12323]
- 150 Niu Z, Bao L, Chen J. Upregulation of TLR9 may contribute to activation of microglia and painful diabetic neuropathy via the p38 MAPK pathway in rats. *Histol Histopathol* 2022; 37: 81-91 [PMID: 34889455 DOI: 10.14670/HH-18-405]
- 151 Heinz LX, Lee J, Kapoor U, Kartnig F, Sedlyarov V, Papakostas K, César-Razquin A, Essletzbichler P, Goldmann U, Stefanovic A, Bigenzahn JW, Scorzoni S, Pizzagalli MD, Bensimon A, Müller AC, King FJ, Li J, Girardi E, Mbaw ML, Whitehurst CE, Rebsamen M, Superti-Furga G. TASL is the SLC15A4-associated adaptor for IRF5 activation by TLR7-9. *Nature* 2020; 581: 316-322 [PMID: 32433612 DOI: 10.1038/s41586-020-2282-0]
- 152 Merquiol E, Uzi D, Mueller T, Goldenberg D, Nahmias Y, Xavier RJ, Tirosh B, Shibolet O. HCV causes chronic endoplasmic reticulum stress leading to adaptation and interference with the unfolded protein response. *PLoS One* 2011; 6: e24660 [PMID: 21949742 DOI: 10.1371/journal.pone.0024660]
- 153 Kozlov AV, Duvigneau JC, Miller I, Nürnberger S, Gesslbauer B, Kungl A, Ohlinger W, Hartl RT, Gille L, Staniek K, Gregor W, Haindl S, Redl H. Endotoxin causes functional endoplasmic reticulum failure, possibly mediated by mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 521-530 [PMID: 19327397 DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.03.004]
- 154 Peralta C, Brenner C. Endoplasmic reticulum stress inhibition enhances liver tolerance to ischemia/reperfusion. *Curr Med Chem* 2011; 18: 2016-2024 [PMID: 21517773 DOI: 10.2174/092986711795590039]

- 155 Liu J, Ren F, Cheng Q, Bai L, Shen X, Gao F, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW, Zhai Y. Endoplasmic reticulum stress modulates liver inflammatory immune response in the pathogenesis of liver ischemia and reperfusion injury. *Transplantation* 2012; 94: 211-217 [PMID: 22790388 DOI: 10.1097/TP.0b013e318259d38e]
- 156 Ben Mosbah I, Alfany-Fernández I, Martel C, Zaouali MA, Bintanel-Morcillo M, Rimola A, Rodés J, Brenner C, Roselló-Catafau J, Peralta C. Endoplasmic reticulum stress inhibition protects steatotic and non-steatotic livers in partial hepatectomy under ischemia-reperfusion. *Cell Death Dis* 2010; 1: e52 [PMID: 21364657 DOI: 10.1038/cddis.2010.29]
- 157 Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E. Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1beta in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 323-34.e7 [PMID: 20347818 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.052]
- 158 Su T, He Y, Wang M, Zhou H, Huang Y, Ye M, Guo Q, Xiao Y, Cai G, Zhao M, Wang J, Luo X. Macrophage-Hepatocyte Circuits Mediated by Grancalcin Aggravate the Progression of Metabolic Dysfunction Associated Steatohepatitis. *Adv Sci (Weinhl)* 2024; 11: e2406500 [PMID: 39279458 DOI: 10.1002/advs.202406500]
- 159 Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1294-1303 [PMID: 26841783 DOI: 10.1007/s10620-016-4049-x]
- 160 Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH. *Hepatol Int* 2013; 7 Suppl 2: 771-781 [PMID: 24587847 DOI: 10.1007/s12072-013-9468-6]
- 161 Feingold KR, Moser A, Shigenaga JK, Grunfeld C. Inflammation inhibits the expression of phosphoenolpyruvate carboxykinase in liver and adipose tissue. *Innate Immun* 2012; 18: 231-240 [PMID: 21450790 DOI: 10.1177/1753425911398678]
- 162 Bae JH, Jo SI, Kim SJ, Lee JM, Jeong JH, Kang JS, Cho NJ, Kim SS, Lee EY, Moon JS. Circulating Cell-Free mtDNA Contributes to AIM2 Inflammasome-Mediated Chronic Inflammation in Patients with Type 2 Diabetes. *Cells* 2019; 8 [PMID: 30965677 DOI: 10.3390/cells8040328]
- 163 Cataño Cañizales YG, Uresti Rivera EE, García Jacobo RE, Portales Perez DP, Yadira B, Rodríguez Rivera JG, Amaro RG, Enciso Moreno JA, García Hernández MH. Increased Levels of AIM2 and Circulating Mitochondrial DNA in Type 2 Diabetes. *Iran J Immunol* 2018; 15: 142-155 [PMID: 29947343]
- 164 Gu X, Wu G, Yao Y, Zeng J, Shi D, Lv T, Luo L, Song Y. Intratracheal administration of mitochondrial DNA directly provokes lung inflammation through the TLR9-p38 MAPK pathway. *Free Radic Biol Med* 2015; 83: 149-158 [PMID: 25772007 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.034]
- 165 Nishimoto S, Fukuda D, Higashikuni Y, Tanaka K, Hirata Y, Murata C, Kim-Kaneyama JR, Sato F, Bando M, Yagi S, Soeki T, Hayashi T, Imoto I, Sakaue H, Shimabukuro M, Sata M. Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Sci Adv* 2016; 2: e1501332 [PMID: 27051864 DOI: 10.1126/sciadv.1501332]
- 166 Mridha AR, Haczeyni F, Yeh MM, Haigh WG, Ioannou GN, Barn V, Ajamieh H, Adams L, Hamdorf JM, Teoh NC, Farrell GC. TLR9 is up-regulated in human and murine NASH: pivotal role in inflammatory recruitment and cell survival. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131: 2145-2159 [PMID: 28687713 DOI: 10.1042/CS20160838]
- 167 Trujillo G, Meneghin A, Flaherty KR, Sholl LM, Myers JL, Kazerooni EA, Gross BH, Oak SR, Coelho AL, Evanoff H, Day E, Toews GB, Joshi AD, Schaller MA, Waters B, Jarai G, Westwick J, Kunkel SL, Martinez FJ, Hogaboam CM. TLR9 differentiates rapidly from slowly progressing forms of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Transl Med* 2010; 2: 57ra82 [PMID: 21068441 DOI: 10.1126/scitranslmed.3001510]
- 168 Revelo XS, Ghazarian M, Chng MH, Luck H, Kim JH, Zeng K, Shi SY, Tsai S, Lei H, Kenkel J, Liu CL, Tangsombatvisit S, Tsui H, Sima C, Xiao C, Shen L, Li X, Jin T, Lewis GF, Woo M, Utz PJ, Glogauer M, Engleman E, Winer S, Winer DA. Nucleic Acid-Targeting Pathways Promote Inflammation in Obesity-Related Insulin Resistance. *Cell Rep* 2016; 16: 717-730 [PMID: 27373163 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.024]
- 169 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140: 805-820 [PMID: 20303872 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022]
- 170 Man SM, Karki R, Kanneganti TD. DNA-sensing inflammasomes: regulation of bacterial host defense and the gut microbiota. *Pathog Dis* 2016; 74: ftw028 [PMID: 27056948 DOI: 10.1093/femspd/ftw028]
- 171 Muruve DA, Pétrilli V, Zaiss AK, White LR, Clark SA, Ross PJ, Parks RJ, Tschopp J. The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature* 2008; 452: 103-107 [PMID: 18288107 DOI: 10.1038/nature06664]
- 172 Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S, Ramanujan VK, Wolf AJ, Vergnes L, Ojcius DM, Rentsendorj A, Vargas M, Guerrero C, Wang Y, Fitzgerald KA, Underhill DM, Town T, Arditi M. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity* 2012; 36: 401-414 [PMID: 22342844 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.01.009]
- 173 de Carvalho Ribeiro M, Szabo G. Role of the Inflammasome in Liver Disease. *Annu Rev Pathol* 2022; 17: 345-365 [PMID: 34752711 DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-032521-102529]
- 174 Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 407-420 [PMID: 27291964 DOI: 10.1038/nri.2016.58]
- 175 Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, Latz E, Fitzgerald KA. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009; 458: 514-518 [PMID: 19158675 DOI: 10.1038/nature07725]
- 176 Ablasser A, Goldeck M, Cavlari T, Deimling T, Witte G, Röhl I, Hopfner KP, Ludwig J, Hornung V. cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. *Nature* 2013; 498: 380-384 [PMID: 23722158 DOI: 10.1038/nature12306]
- 177 Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science* 2013; 339: 786-791 [PMID: 23258413 DOI: 10.1126/science.1232458]
- 178 Wu J, Sun L, Chen X, Du F, Shi H, Chen C, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science* 2013; 339: 826-830 [PMID: 23258412 DOI: 10.1126/science.1229963]
- 179 Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, Englert JA, Rabinovitch M, Cernadas M, Kim HP, Fitzgerald KA, Ryter SW, Choi AM. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2011; 12: 222-230 [PMID: 21151103 DOI: 10.1038/ni.1980]
- 180 Qiu Y, Huang Y, Chen M, Yang Y, Li X, Zhang W. Mitochondrial DNA in NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol* 2022; 108: 108719 [PMID: 35349960 DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108719]
- 181 Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17: 179-188 [PMID: 21217695 DOI: 10.1038/nm.2279]
- 182 Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. *Immunol Rev* 2009; 227: 95-105 [PMID: 19120479 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00730.x]
- 183 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson

- GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772 [PMID: 17456850 DOI: 10.2337/db06-1491]
- 184 Pan J, Ou Z, Cai C, Li P, Gong J, Ruan XZ, He K. Fatty acid activates NLRP3 inflammasomes in mouse Kupffer cells through mitochondrial DNA release. *Cell Immunol* 2018; 332: 111-120 [PMID: 30103942 DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.08.006]
- 185 Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodycs K, Dolganiuc A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology* 2011; 54: 133-144 [PMID: 21488066 DOI: 10.1002/hep.24341]
- 186 Ren JD, Wu XB, Jiang R, Hao DP, Liu Y. Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide-triggered NLRP3 inflammasome activation in macrophages by targeting the mitochondrial reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1863: 50-55 [PMID: 26488087 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.10.012]
- 187 Jung SS, Moon JS, Xu JF, Ifedigbo E, Ryter SW, Choi AM, Nakahira K. Carbon monoxide negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: L1058-L1067 [PMID: 25770182 DOI: 10.1152/ajplung.00400.2014]
- 188 Li S, Liang F, Kwan K, Tang Y, Wang X, Tang Y, Li J, Yang H, Chavan SS, Wang H, Andersson U, Lu B, Tracey KJ. Identification of ethyl pyruvate as a NLRP3 inflammasome inhibitor that preserves mitochondrial integrity. *Mol Med* 2018; 24: 8 [PMID: 30134814 DOI: 10.1186/s10020-018-0006-9]
- 189 Liu X, Zhou W, Zhang X, Lu P, Du Q, Tao L, Ding Y, Wang Y, Hu R. Dimethyl fumarate ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis by activating Nrf2 and suppressing NLRP3 inflammasome activation. *Biochem Pharmacol* 2016; 112: 37-49 [PMID: 27184504 DOI: 10.1016/j.bcp.2016.05.002]
- 190 Xian H, Liu Y, Rundberg Nilsson A, Gatchalian R, Crother TR, Tourtellotte WG, Zhang Y, Aleman-Muench GR, Lewis G, Chen W, Kang S, Luevanos M, Trudler D, Lipton SA, Sorosh P, Tejjaro J, de la Torre JC, Arditi M, Karin M, Sanchez-Lopez E. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. *Immunity* 2021; 54: 1463-1477.e11 [PMID: 34115964 DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.004]
- 191 Wu S, Yang T, Ma M, Fan L, Ren L, Liu G, Wang Y, Cheng B, Xia J, Hao Z. Extracellular vesicles meet mitochondria: Potential roles in regenerative medicine. *Pharmacol Res* 2024; 206: 107307 [PMID: 39004243 DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107307]
- 192 Segala A, Vezzoli M, Vetturi A, Garrafa E, Zanini B, Bottani E, Marullo M, Marconi S, Ricci C, Valerio A. A Mediterranean Diet-Oriented Intervention Rescues Impaired Blood Cell Bioenergetics in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14 [PMID: 39335721 DOI: 10.3390/diagnostics14182041]
- 193 Kyriazis ID, Vassi E, Alvanou M, Angelakis C, Skaperda Z, Tekos F, Garikipati VNS, Spandidos DA, Kouretas D. The impact of diet upon mitochondrial physiology (Review). *Int J Mol Med* 2022; 50 [PMID: 36129147 DOI: 10.3892/ijmm.2022.5191]
- 194 Zanini B, Benini F, Marullo M, Simonetto A, Rossi A, Cavagnoli P, Bonalumi A, Marconi S, Pigozzi MG, Gilioli G, Valerio A, Donato F, Castellano M, Ricci C. Mediterranean-Oriented Dietary Intervention Is Effective to Reduce Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results from an Italian Clinical Trial. *Int J Clin Pract* 2024; 2024: 8861126 [PMID: 38303926 DOI: 10.1155/2024/8861126]
- 195 Garner TP, Amgalan D, Reyna DE, Li S, Kitsis RN, Gavathiotis E. Small-molecule allosteric inhibitors of BAX. *Nat Chem Biol* 2019; 15: 322-330 [PMID: 30718816 DOI: 10.1038/s41589-018-0223-0]
- 196 Amgalan D, Garner TP, Pekson R, Jia XF, Yanamandala M, Paulino V, Liang FG, Corbalan JJ, Lee J, Chen Y, Karagiannis GS, Sanchez LR, Liang H, Narayanagari SR, Mitchell K, Lopez A, Margulets V, Scarlata M, Santulli G, Asnani A, Peterson RT, Hazan RB, Condeelis JS, Oktay MH, Steidl U, Kirshenbaum LA, Gavathiotis E, Kitsis RN. A small-molecule allosteric inhibitor of BAX protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Nat Cancer* 2020; 1: 315-328 [PMID: 32776015 DOI: 10.1038/s43018-020-0039-1]
- 197 Baines CP, Kaiser RA, Sheiko T, Craigen WJ, Molkentin JD. Voltage-dependent anion channels are dispensable for mitochondrial-dependent cell death. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 550-555 [PMID: 17417626 DOI: 10.1038/ncb1575]
- 198 Liu JC, Liu J, Holmström KM, Menazza S, Parks RJ, Fergusson MM, Yu ZX, Springer DA, Halsey C, Liu C, Murphy E, Finkel T. MICU1 Serves as a Molecular Gatekeeper to Prevent In Vivo Mitochondrial Calcium Overload. *Cell Rep* 2016; 16: 1561-1573 [PMID: 27477272 DOI: 10.1016/j.celrep.2016.07.011]
- 199 Xu B, Jiang M, Chu Y, Wang W, Chen D, Li X, Zhang Z, Zhang D, Fan D, Nie Y, Shao F, Wu K, Liang J. Gasdermin D plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice. *J Hepatol* 2018; 68: 773-782 [PMID: 29273476 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.040]
- 200 Li YJ, Liu RP, Ding MN, Zheng Q, Wu JZ, Xue XY, Gu YQ, Ma BN, Cai YJ, Li S, Lin S, Zhang LY, Li X. Tetramethylpyrazine prevents liver fibrotic injury in mice by targeting hepatocyte-derived and mitochondrial DNA-enriched extracellular vesicles. *Acta Pharmacol Sin* 2022; 43: 2026-2041 [PMID: 35027662 DOI: 10.1038/s41401-021-00843-w]
- 201 Tinguely C, Paulméry M, Terretaz C, Gonzalez D. Diurnal cycles drive rhythmic physiology and promote survival in facultative phototrophic bacteria. *ISME Commun* 2023; 3: 125 [PMID: 38001234 DOI: 10.1038/s43705-023-00334-5]
- 202 Jiang C, Liu X, Yang Z, Li G. Chromosome Rearrangement in *Elymus dahuricus* Revealed by ND-FISH and Oligo-FISH Painting. *Plants (Basel)* 2023; 12 [PMID: 37765432 DOI: 10.3390/plants12183268]
- 203 Battaglini M, Marino A, Montorsi M, Carmignani A, Ceccarelli MC, Ciofani G. Nanomaterials as Microglia Modulators in the Treatment of Central Nervous System Disorders. *Adv Healthc Mater* 2024; 13: e2304180 [PMID: 38112345 DOI: 10.1002/adhm.202304180]
- 204 Shevelev OB, Cherkasova OP, Razumov IA, Zavalov EL. In vivo MRS study of long-term effects of traumatic intracranial injection of a culture medium in mice. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii* 2023; 27: 633-640 [PMID: 38223456 DOI: 10.18699/VJGB-23-74]
- 205 Ferro-Flores G, Ancira-Cortez A, Ocampo-García B, Meléndez-Alafort L. Molecularly Targeted Lanthanide Nanoparticles for Cancer Theranostic Applications. *Nanomaterials (Basel)* 2024; 14 [PMID: 38334567 DOI: 10.3390/nano14030296]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



# 基于影像组学和临床特征构建用于区分胰腺良恶性病变的多模态可解释机器学习模型

蔡晓晗, 范晓飞, 李姝, 方维丽, 王邦茂, 王玉峰, 冯月, 穆金宝, 刘文天

蔡晓晗, 范晓飞, 李姝, 方维丽, 王邦茂, 刘文天, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052

王玉峰, 冯月, 穆金宝, 天津御锦人工智能医疗科技有限公司 天津市 300392

蔡晓晗, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 天津医科大学总医院临床医学研究项目, No. 22ZYLC09.

作者贡献分布: 蔡晓晗与范晓飞对此文所作贡献均等; 此课题由蔡晓晗、范晓飞、刘文天设计; 研究过程由蔡晓晗、范晓飞、李姝、方维丽、王邦茂、王玉峰、冯月、穆金宝、刘文天操作完成; 数据分析由蔡晓晗、范晓飞、王玉峰、冯月、穆金宝完成; 本论文写作由蔡晓晗和范晓飞完成.

通讯作者: 刘文天, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山路154号, 天津医科大学总医院消化内科. [lwentian64@163.com](mailto:lwentian64@163.com)

收稿日期: 2025-04-01

修回日期: 2025-04-21

接受日期: 2025-05-08

在线出版日期: 2025-05-28

## Construction of a multimodal interpretable machine learning model based on radiomics and clinical features for distinguishing benign and malignant pancreatic lesions

Xiao-Han Cai, Xiao-Fei Fan, Shu Li, Wei-Li Fang, Bang-Mao Wang, Yu-Feng Wang, Yue Feng, Jin-Bao Mu, Wen-Tian Liu

Xiao-Han Cai, Xiao-Fei Fan, Shu Li, Wei-Li Fang, Bang-Mao Wang, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Yu-Feng Wang, Yue Feng, Jin-Bao Mu, Tianjin Yujin Artificial Intelligence Medical Technology Co., Ltd., Tianjin 300392, China

Supported by: Clinical Medical Research Project of Tianjin Medical University General Hospital, No. 22ZYLC09.

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, No. 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. [lwentian64@163.com](mailto:lwentian64@163.com)

Received: 2025-04-01

Revised: 2025-04-21

Accepted: 2025-05-08

Published online: 2025-05-28

## Abstract BACKGROUND

Machine learning (ML) has achieved good performance in predicting various clinical events due to its powerful data processing capabilities. This study aimed to develop ML models using clinical and endoscopic ultrasound data to accurately predict benign and malignant pancreatic lesions, and to interpret these models by applying the SHapley Additive exPlanations (SHAP) method.

## AIM

To develop an interpretable machine learning model based on endoscopic ultrasonography (EUS) radiomics features and clinical features to predict the benign and malignant nature of pancreatic lesions.

## METHODS

We collected EUS images and clinical information from 216 patients with pancreatic lesions who underwent EUS examination at Tianjin Medical University General Hospital from January 2014 to December 2024, including a training set of 150 patients and a validation set of 66 patients. We used *t*-tests and the least absolute shrinkage and selection operator logistic regression algorithm to select EUS radiomics features and constructed five radiomics-based machine learning models, ultimately selecting the extreme gradient boosting (XGBoost) model with the best performance for further analysis. Univariate and multivariate logistic regres-

sion analyses were used to identify statistically significant clinical indicators distinguishing benign and malignant pancreatic lesions in the training set, and a clinical feature-based XGBoost model was developed. Finally, a multimodal combined XGBoost model was constructed by integrating radiomics and clinical features. The SHAP method was used to explore the interpretability of the model.

## RESULTS

The radiomics-based XGBoost machine learning model was constructed with 15 radiomics features, achieving area under the curve (AUC) values of 0.8521 and 0.8761 for the training and validation sets, respectively. The clinical feature-based XGBoost machine learning model consisted of three clinical features, with AUC values of 0.9286 and 0.9200 for the training and validation sets, respectively. The multimodal machine learning model included the aforementioned 15 radiomics features and three clinical features, yielding AUC values of 0.9458 and 0.9357 for the training and validation sets, outperforming the other two models. SHAP analysis indicated that the top five contributing features or indicators in the machine learning model included three clinical laboratory indicators and two radiomics features.

## CONCLUSION

The multimodal machine learning model that combines EUS radiomics and clinical features can effectively predict the benign and malignant nature of pancreatic lesions, and the SHAP tool visualizes the prediction process for clinical application.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Pancreas; Endoscopic ultrasonography; Machine learning; Radiomics; SHapley Additive exPlanation

**Citation:** Cai XH, Fan XF, Li S, Fang WL, Wang BM, Wang YF, Feng Y, Mu JB, Liu WT. Construction of a multimodal interpretable machine learning model based on radiomics and clinical features for distinguishing benign and malignant pancreatic lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 361-372

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/361.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.361>

## 摘要

### 背景

机器学习(machine learning, ML)通过强大的数据处理能力在预测各种临床事件中取得良好表现。本研究旨在利用临床和超声内镜数据开发ML模型以实现胰腺良恶性病变的准确预测,并通过沙普利加和解释(SHapley Additive exPlanations, SHAP)方法解释ML模型。

### 目的

根据超声内镜影像组学特征和临床特征开发可解释的机器学习模型,以预测胰腺病变的良恶性。

## 方法

收集天津医科大学总医院2014-01/2024-12接受超声内镜检查的共216名胰腺病变患者的超声内镜图像及临床信息,其中训练集150名,验证集66名。应用t检验和最小绝对收缩和选择运算符逻辑回归算法选择超声内镜影像组学特征并构建5种影像组学机器学习模型,选择性能最优的极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost)模型以进行后续分析。采用单因素和多因素Logistic回归分析训练集胰腺良恶性病变中有统计学差异的临床指标以构建临床XGBoost模型。最后,联合影像组学和临床特征构建多模态联合XGBoost模型。采用SHAP工具探索模型的可解释性。

## 结果

影像组学XGBoost机器学习模型由15个影像组学特征构建,训练集和验证集曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.8521和0.8761。临床XGBoost机器学习模型由3个临床特征构成,训练集和验证集的AUC分别为0.9286和0.9200。多模态机器学习模型由上述15个影像组学特征和3个临床特征构成,其在训练集和验证集的AUC分别为0.9458和0.9357,优于上述2种模型。SHAP分析表明多模态机器学习模型中贡献度居前5位的特征或指标包括3项临床实验室指标和2项影像组学特征。

## 结论

联合影像组学和临床特征的多模态机器学习模型,可以有效预测胰腺病变的良恶性,SHAP工具将预测过程可视化以供临床应用。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 胰腺; 超声内镜; 机器学习; 影像组学; 沙普利加和解释

**核心提要:** 我们收集了天津医科大学总医院2014-01/2024-12接受超声内镜检查的共216名胰腺病变患者的超声内镜图像及临床信息,基于超声内镜影像组学特征和临床特征,构建了多模态机器学习模型以识别胰腺病变的良恶性,并用沙普利加和解释分析以探索模型的可解释性。

**文献来源:** 蔡晓晗, 范晓飞, 李姝, 方维丽, 王邦茂, 王玉峰, 冯月, 穆金宝, 刘文天. 基于影像组学和临床特征构建用于区分胰腺良恶性病变的多模态可解释机器学习模型. *世界华人消化杂志* 2025; 33(5): 361-372

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/361.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.361>

## 0 引言

胰腺癌和胰腺良性病变如慢性胰腺炎、自身免疫性胰腺炎等是常见的胰腺病变<sup>[1]</sup>。其中胰腺癌在2022年全球

癌症统计中占癌症相关死亡率第6名<sup>[2]</sup>, 5年生存率低至10%<sup>[3]</sup>, 具有高度恶性、进展迅速、预后差的特征<sup>[4]</sup>, 手术切除可能是根治胰腺癌的唯一方法<sup>[5]</sup>. 而胰腺良性病变预后相对较好, 不恰当的手术切除可能导致胰腺良性病变患者出现不必要的风险和并发症<sup>[6]</sup>. 因此准确区分胰腺病变的良恶性对胰腺的治疗及预后非常重要.

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)是诊断胰腺病变的一种有价值技术, 与电脑扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)相比, 其可呈现高分辨率和更详细的胰腺空间成像, 为小胰腺肿块和囊肿的成像提供了额外优势<sup>[7]</sup>. 但其诊断性能很大程度上受医生水平影响, 观察者内及观察者间的差异也使影像的解读受到挑战<sup>[8]</sup>. EUS引导下的细针穿刺或活检显著提高了整体诊断准确性, 但因其为侵入性检查, 可引起出血、感染、自限性胰腺炎等并发症<sup>[9]</sup>. 因此需要一些其他技术为临床胰腺病变的诊断提供更多帮助.

机器学习(machine learning, ML)是人工智能的一个子集, 其是一种计算机程序, 使机器能够在没有显式编程的情况下进行学习<sup>[10]</sup>. 与传统的统计方法相比, 其可处理复杂的非线性和交互关系, 从而对临床信息提供深入见解<sup>[11]</sup>. 其在临床预测方面已取得良好表现<sup>[12-14]</sup>, 但上述模型仅在单一模式上运行, 忽略了其他指标(如实验室化验结果)对诊断的潜在影响. 同时传统的机器学习往往由于缺乏可解释性导致“黑匣子”问题, 不利于临床应用<sup>[15,16]</sup>. 因此本研究基于胰腺超声内镜影像组学和临床实验室指标, 构建鉴别胰腺良恶性病变的多模态机器学习诊断模型, 并用沙普利加和解释(SHapley Additive exPlanations, SHAP)法实现模型的可解释性.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象: 本研究回顾性收集了天津医科大学总医院2014-01/2024-12共389例胰腺病变患者的临床和超声内镜图像信息, 其中216名患者被纳入最终分析. 该研究的纳入标准如下: (1)行EUS检查发现胰腺病变的患者; (2)患者的实验室检查、临床资料、影像学资料完备; (3)通过EUS-FNA/FNB、外科术后病理, 或经影像学临床随访确诊, 可以明确病灶良恶性的患者. 排除标准: (1)EUS图像质量差, 不能用于分析; (2)重复的EUS检查图像; (3)非肿块型胰腺病变的患者. 具体流程图见图1(图中其他包括4例胰腺神经内分泌瘤, 3例浆液性囊腺瘤, 3例黏液性囊性肿瘤). 本研究已获得天津医科大学总医院医院伦理委员会的批准(参考编号: IRB2022-YX-249-01).

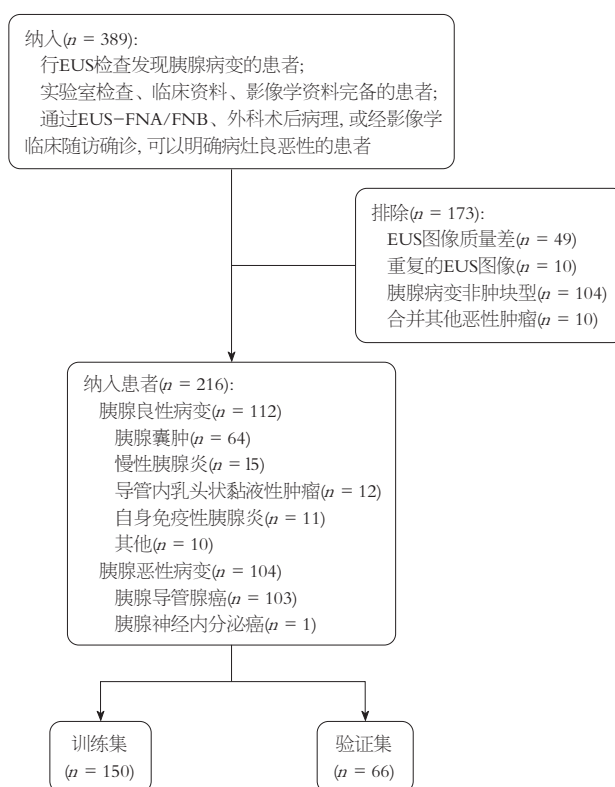


图1 患者筛选流程图. EUS: 超声内镜.

1.1.2 临床特征的收集和筛选: 从本院病历档案中收集记录了每位患者的以下临床资料: 年龄(岁)、病变大小(厘米)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)(U/mL)、直接胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )、癌胚抗原( $\text{ng/mL}$ )、血糖( $\text{mmol/L}$ )、钙( $\text{mmol/L}$ )、白细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )、红细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )、血红蛋白( $\text{g/L}$ )、血小板( $\times 10^9/\text{L}$ )、总蛋白( $\text{g/L}$ )、白蛋白( $\text{g/L}$ )、球蛋白( $\text{g/L}$ )、谷丙转氨酶(U/L)、谷草转氨酶(U/L)、碱性磷酸酶(U/L)、性别(男、女)、糖化血红蛋白(正常、升高)、病变部位(胰腺头颈部、胰腺体尾部、全部胰腺). 采用单因素和多因素Logistic分析确定与胰腺良恶性相关的重要临床因素.

1.1.3 EUS图像采集与分割: 所有患者接受环扫EUS(GF-UCT240-AL5; Olympus Medical, Tokyo, Japan)或扇扫EUS(GF-UE260-AL5; Olympus Medical, Tokyo, Japan)检查. 术前排除EUS及穿刺的禁忌证, 向患者及家属充分告知操作相关风险, 并签署知情同意书. 由高年资的EUS医师以盲法方式对胰腺进行连续性扫查, 探查了病变部位(胰腺头颈、体尾、全部)、病变大小(最大径)等特征, 将采集到的EUS图像导入COCO Annotator软件中手动勾画感兴趣区(regions of Interest, ROI), 并对上述图像进行图像灰度化处理.

### 1.2 方法

1.2.1 影像组学特征提取与筛选: 使用 Python 3.8.0和

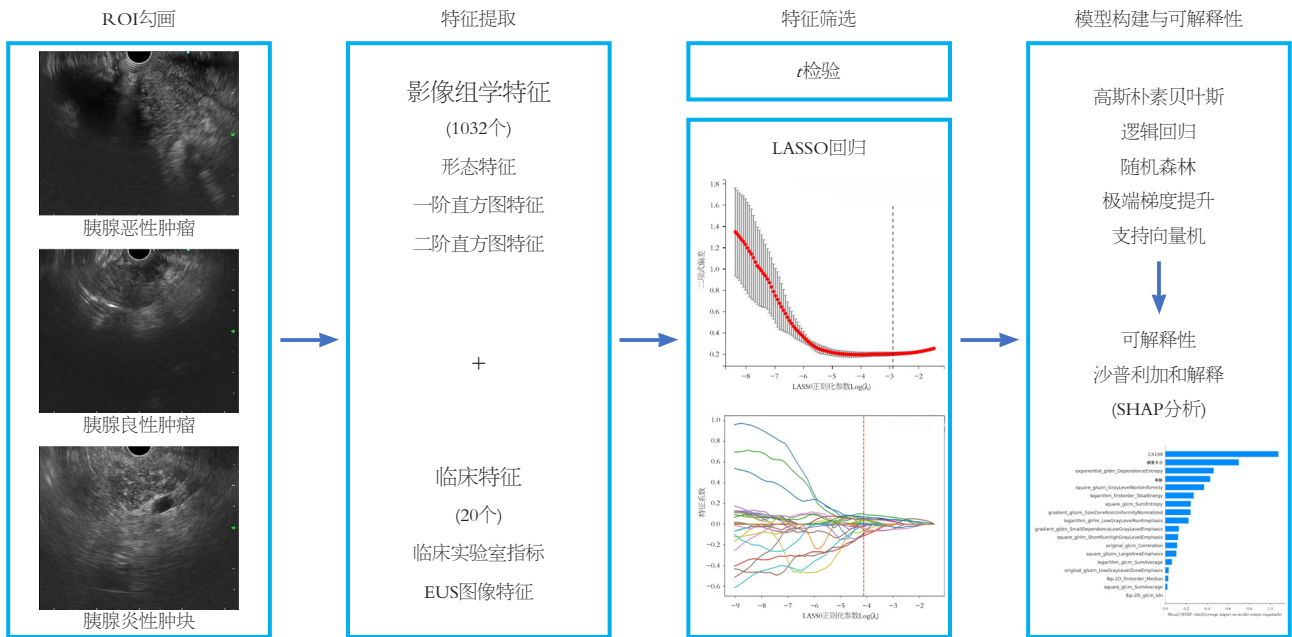


图 2 机器学习模型构建流程图. EUS: 超声内镜; SHAP: 沙普利加和解释.

Pyradiomic自动提取经灰度化处理的ROI中的影像组学特征,以描述病灶的形状、性质、位置和与周围组织的关系等.本研究中每张EUS图像的ROI均提取到1032个影像组学特征,可依据特征类型分为三类:(1)形态特征;(2)一阶直方图特征;(3)二阶直方图特征,包括灰度共生矩阵,灰度依赖矩阵,灰度游程矩阵,灰度级大小区域矩阵和邻域灰度差矩阵.采取了两个连续的步骤,将放射组学特征的维数降低到一个可管理的数量.首先,通过t检验确定了胰腺良恶性病变之间具有统计学意义的放射组学特征.随后,为了最大限度地减少冗余,采用最小绝对收缩和选择运算符逻辑(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO)回归算法进一步进行特征筛选,并执行5倍交叉验证选择最优参数以获得最优影像组学模型.

1.2.2 模型构建:利用上述筛选出的影像组学特征,在训练集中开发了5种影像组学机器学习模型:高斯朴素贝叶斯(gaussian naive bayes, GNB)、逻辑回归(logistic regression, LR)、随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)和极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost).使用5倍交叉验证确定模型中的最佳参数.模型的主要评估指标包括接收者操作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)、准确性、敏感性、特异性、F1.根据上述结果,选择了最具预测性的机器学习分类器.此外,收集有意义的临床信息和EUS病变特征构建了一个临床预测模型;最后将影像组学特征与临床信息相结合,建立多模态联合预测模

型.通过SHAP分析计算每个特征对联合机器学习模型输出的影响以实现模型的可解释性.具体工作流程如图2所示.

统计学处理 本研究采用SPSS 26.0及Python进行统计学分析.符合正态分布及近似正态分布的计量资料用均值±标准差描述,不符合正态分布的计量资料则表示为中位数(四分位数间距);计数资料用例数(百分比)表示.使用Student's t检验或Mann-Whitney U检验对连续变量进行评估,使用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验对分类变量进行评估.多因素回归分析确定了具有统计学差异的临床特征,用于开发临床预测模型.用AUC、准确性、敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值评估每个模型的性能. $P<0.05$ 具有统计学差异.

## 2 结果

2.1 患者基线特征 2014-01至2024-12从我院共收集了439名胰腺病变患者,在应用上述排除与纳入标准后,共有216名患者被纳入(111名男性,105名女性).其中训练集有150人(69.4%),验证集有66例(30.6%).训练集中胰腺良恶性病变患者的年龄、病变大小、CA199、直接胆红素、癌胚抗原、血糖、白细胞、碱性磷酸酶具有统计学差异( $P<0.05$ ).而2组血钙、红细胞、血红蛋白、血小板、总蛋白、白蛋白、球蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、性别、糖化血红蛋白、病变部位无统计学差异( $P>0.05$ ).表1详细说明了训练集和验证集中患者的特征.

2.2 影像组学特征选择和模型构建 最初从每张EUS图像ROI中共提取了1032个放射组学特征.通过t检验筛选出

表 1 患者基线特征

变量	训练集(n = 150)				验证集(n = 66)			
	良性(n = 78)	恶性(n = 72)	统计量	P值	良性(n = 34)	恶性(n = 32)	统计量	P值
年龄(岁, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ))	60.00(46.00, 64.00)	63.50(55.50, 67.00)	Z = -3.17	0.002 <sup>a</sup>	66.50(58.00, 68.00)	68.00(58.00, 70.00)	Z = -1.43	0.152
病变大小(厘米, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ))	2.40(1.33, 3.70)	3.85(3.10, 4.65)	Z = -5.10	<0.001 <sup>a</sup>	2.40(1.21, 3.24)	3.60(3.08, 4.82)	Z = -3.87	<0.001 <sup>a</sup>
CA199[U/mL, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	21.15(7.36, 157.18)	467.67(67.67, 1200.00)	Z = -5.86	<0.001 <sup>a</sup>	8.90(3.78, 21.15)	855.15(185.05, 1200.00)	Z = -6.07	<0.001 <sup>a</sup>
直接胆红素[μmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.90(2.90, 4.70)	4.50(2.95, 12.20)	Z = -2.56	0.011 <sup>a</sup>	2.95(2.62, 4.52)	4.30(2.68, 7.25)	Z = -1.70	0.090
癌胚抗原[ng/mL, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.02(1.89, 3.10)	4.69(2.93, 9.27)	Z = -5.84	<0.001 <sup>a</sup>	1.94(1.77, 2.26)	5.85(3.82, 6.55)	Z = -4.92	<0.001 <sup>a</sup>
血糖[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	4.95(4.95, 6.00)	5.80(5.15, 6.62)	Z = -3.11	0.002 <sup>a</sup>	6.30(5.50, 6.30)	5.40(5.38, 6.35)	Z = -1.39	0.163
钙[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	2.25(2.23, 2.26)	2.27(2.20, 2.33)	Z = -0.99	0.321	2.35(2.21, 2.35)	2.31(2.26, 2.42)	Z = -0.56	0.575
白细胞[× 10 <sup>9</sup> /L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	5.48(5.15, 5.58)	6.43(4.39, 7.58)	Z = -2.26	0.024 <sup>a</sup>	6.07(5.11, 6.10)	6.58(5.75, 7.70)	Z = -2.41	0.016 <sup>a</sup>
红细胞[× 10 <sup>9</sup> /L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	4.27(4.11, 4.34)	4.15(3.71, 4.57)	Z = -0.66	0.508	4.08(3.84, 4.08)	4.22(3.88, 4.70)	Z = -1.89	0.059
血红蛋白[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	127.00(122.00, 131.00)	124.50(112.00, 139.00)	Z = -0.51	0.607	125.00(119.75, 125.00)	125.50(117.25, 138.00)	Z = -0.98	0.327
血小板[× 10 <sup>9</sup> /L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	197.00(186.75, 210.00)	200.00(147.75, 261.50)	Z = -0.75	0.456	239.00(227.25, 243.00)	229.50(187.50, 279.00)	Z = -0.77	0.440
总蛋白[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	68.00(64.00, 68.00)	68.00(62.00, 72.00)	Z = -0.86	0.389	64.00(63.25, 68.75)	68.50(64.75, 74.00)	Z = -1.84	0.066
白蛋白[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	40.00(36.00, 40.00)	38.50(36.00, 42.00)	Z = -0.68	0.497	38.00(35.00, 38.75)	38.00(36.00, 41.00)	Z = -1.23	0.217
球蛋白[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	31.00(27.00, 31.00)	28.50(25.00, 32.00)	Z = -0.78	0.436	28.00(27.00, 31.75)	29.00(26.00, 32.25)	Z = -0.84	0.402
谷丙转氨酶[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	15.00(15.00, 33.25)	23.00(13.75, 61.25)	Z = -1.82	0.068	14.00(12.25, 17.75)	16.50(11.75, 44.25)	Z = -1.40	0.162
谷草转氨酶[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	20.00(17.00, 20.75)	19.00(15.00, 64.50)	Z = -0.58	0.560	17.00(16.25, 19.75)	21.50(15.75, 44.75)	Z = -1.53	0.127
碱性磷酸酶[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	74.00(74.00, 88.75)	107.00(73.00, 195.00)	Z = -3.64	<0.001 <sup>a</sup>	76.00(72.25, 93.50)	97.00(77.00, 246.75)	Z = -2.56	0.011 <sup>a</sup>
糖化血红蛋白(例(%))			$\chi^2 = 0.07$	0.791			$\chi^2 = 0.30$	0.585
正常	61(78.21)	55(76.39)			19(55.88)	20(62.50)		
升高	17(21.79)	17(23.61)			15(44.12)	12(37.50)		
性别(例(%))			$\chi^2 = 1.36$	0.244			$\chi^2 = 0.97$	0.325
男	37(47.44)	41(56.94)			15(44.12)	18(56.25)		
女	41(52.56)	31(43.06)			19(55.88)	14(43.75)		
病变部位(例(%))			$\chi^2 = 0.20$	0.903			-	0.101
胰头颈部	37(47.44)	34(47.22)			16(47.06)	22(68.75)		
胰体尾部	34(43.59)	30(41.67)			15(44.12)	10(31.25)		
全部胰腺	7(8.97)	8(11.11)			3(8.82)	0(0.00)		

<sup>a</sup>P<0.05.

300个有显著差异的特征. 随后使用LASSO回归进一步筛选, 其通过制定包含惩罚项的优化目标函数来完成变量选择和复杂性调整, 最终保留了15个稳健的放射组学特征, 详见图3A和B. 利用最终筛选的15个影像组学特征开

发了5种机器学习模型, 包括GNB、LR、RF、XGBoost、SVM. 其中LR、RF和XGBoost模型在训练集中表现较佳, 但在验证集中XGBoost模型的AUC为0.8761、准确性为0.7955、敏感性为0.7206、特异性为0.8750、F1分数为

表 2 5种机器学习模型在训练集中的表现

机器学习模型	AUC	准确性	敏感性	特异性	F1分数
GNB	0.8250	0.8333	0.7333	0.9583	0.8302
LR	0.8819	0.7963	0.7333	0.8750	0.8000
RF	0.8500	0.8148	0.8000	0.8750	0.8421
XGBoost	0.8521	0.8333	0.7333	0.8750	0.8000
SVM	0.8369	0.7931	0.6667	0.9167	0.7692

AUC: 曲线下面积; GNB: 高斯朴素贝叶斯; LR: 逻辑回归; RF: 随机森林; XGBoost: 极端梯度提升; SVM: 支持向量机.

表 3 5种机器学习模型在验证集中的表现

机器学习模型	AUC	准确性	敏感性	特异性	F1分数
GNB	0.7229	0.6212	0.7794	0.4531	0.6795
LR	0.8196	0.7727	0.6765	0.8750	0.7541
RF	0.8095	0.7576	0.6471	0.8750	0.7333
XGBoost	0.8761	0.7955	0.7206	0.8750	0.7840
SVM	0.7096	0.6288	0.6176	0.6406	0.6316

AUC: 曲线下面积; GNB: 高斯朴素贝叶斯; LR: 逻辑回归; RF: 随机森林; XGBoost: 极端梯度提升; SVM: 支持向量机.

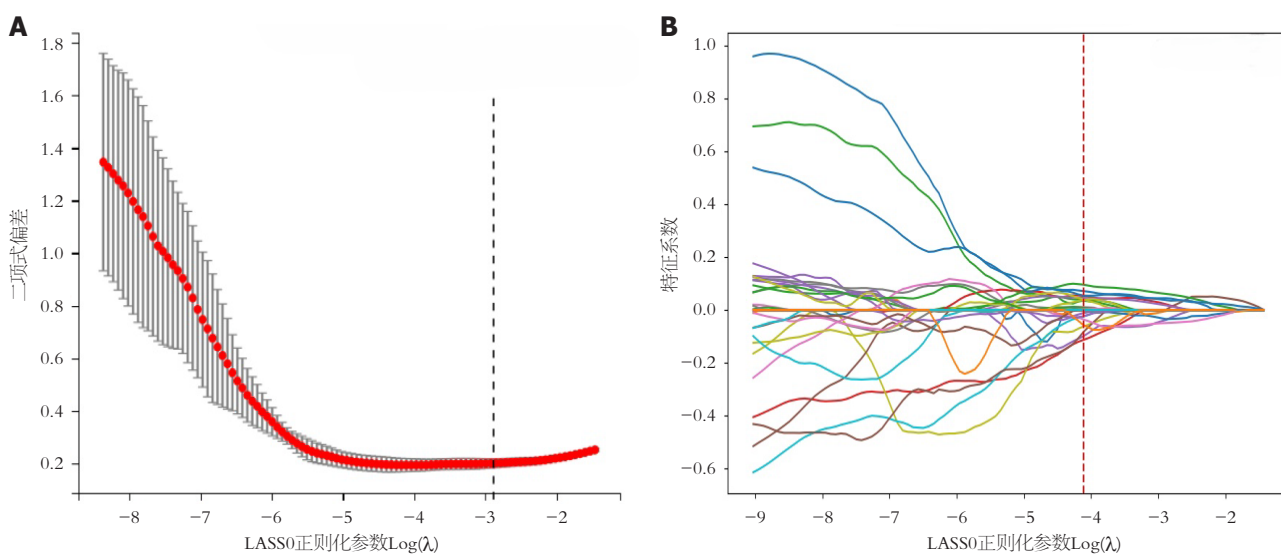


图 3 LASSO回归筛选影像组学特征. A: LASSO回归分析交叉验证曲线; B: LASSO系数路径图.

0.7840, 优于LR和RF模型. 综合考虑训练集和验证集性能, XGBoost模型表现更稳定优异(详见表2和表3).

2.3 临床特征选择和模型构建 对训练集患者的临床实验室指标和EUS图像特征进行单因素Logistic回归分析, 选取 $P < 0.05$ 的指标进行多因素Logistic回归分析. 单因素Logistic回归结果表明, 年龄、CA199、病变最大径、谷丙转氨酶、谷草转氨酶和碱性磷酸酶与胰腺病变的良恶性鉴别相关( $P < 0.05$ ). 多因素回归分析表明年龄(OR = 1.05, 95%CI: 1.01-1.09,  $P = 0.008$ )、CA199(OR = 1.27, 95%CI: 1.06-1.54,  $P = 0.011$ )、病变最大径(OR = 1.01,

95%CI: 1.01-1.01,  $P < 0.001$ )是影响胰腺良恶性病变诊断的因素(详见表4). 因此基于上述3个特征构建临床XGBoost机器学习模型, 该模型在训练集和测试集中的AUC分别为0.9286和0.9200.

2.4 多模态联合模型的构建 利用XGBoost机器学习模型开发一个包含上述3个临床特征和15个影像组学特征的多模态联合模型. 该联合模型在训练集和验证集中的AUC均为0.9458, 联合模型表现优于影像组学模型和临床模型的性能(详见表5, 图4A和B).

2.5 基于SHAP的模型可解释性分析 我们采用SHAP方

表 4 用于选择临床特征的单因素和多因素逻辑回归

变量variables	单因素逻辑回归					多因素逻辑回归				
	$\beta$	S.E	Z	P值	OR(95%CI)	$\beta$	S.E	Z	P值	OR(95%CI)
年龄[岁, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.04	0.01	3.09	0.002 <sup>a</sup>	1.05(1.02–1.08)	0.05	0.02	2.64	0.008 <sup>a</sup>	1.05(1.01–1.09)
病变大小[厘米, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.28	0.10	2.85	0.004 <sup>a</sup>	1.33(1.09–1.61)	0.24	0.09	2.56	0.011 <sup>a</sup>	1.27(1.06–1.54)
CA199 [U/mL, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.01	0.00	5.12	<0.001 <sup>a</sup>	1.01(1.01–1.01)	0.01	0.00	4.63	<0.001 <sup>a</sup>	1.01(1.01–1.01)
直接胆红素[ $\mu$ mol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.01	0.00	1.58	0.114	1.01(1.00–1.01)					
癌胚抗原[ng/mL, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.01	0.01	1.39	0.163	1.01(1.00–1.02)					
血糖[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.04	0.05	0.85	0.397	1.04(0.95–1.15)					
钙[mmol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	-0.16	0.25	-0.64	0.520	0.85(0.53–1.39)					
白细胞[ $\times 10^9/L$ , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.15	0.09	1.67	0.095	1.16(0.98–1.37)					
红细胞[ $\times 10^9/L$ , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	-0.39	0.32	-1.20	0.230	0.68(0.36–1.28)					
血红蛋白[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	-0.01	0.01	-0.65	0.515	0.99(0.97–1.01)					
血小板[ $\times 10^9/L$ , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.00	0.00	1.70	0.088	1.00(1.00–1.01)					
总蛋白[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.02	0.03	0.82	0.411	1.02(0.97–1.08)					
白蛋白[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.01	0.04	0.16	0.875	1.01(0.94–1.08)					
球蛋白[g/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	-0.03	0.04	-0.79	0.430	0.97(0.91–1.04)					
谷丙转氨酶[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.01	0.00	2.26	0.024 <sup>a</sup>	1.01(1.01–1.01)	0.00	0.01	0.87	0.385	1.00(0.99–1.01)
谷草转氨酶[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.01	0.00	2.12	0.034 <sup>a</sup>	1.01(1.01–1.01)	-0.00	0.01	-0.49	0.623	1.00(0.98–1.01)
碱性磷酸酶[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	0.01	0.00	2.48	0.013 <sup>a</sup>	1.01(1.01–1.01)	0.00	0.00	1.35	0.176	1.00(1.00–1.01)
糖化血红蛋白(例(%))										
正常					1.00(reference)					
升高	0.10	0.39	0.27	0.791	1.11(0.52–2.38)					
性别[例(%)]										
男					1.00(reference)					
女	-0.38	0.33	-1.16	0.245	0.68(0.36–1.30)					
病变部位[例(%)]										
胰腺头颈部					1.00(reference)					
胰腺体尾部	-0.04	0.35	-0.12	0.906	0.96(0.49–1.89)					
全部胰腺	0.22	0.57	0.38	0.702	1.24(0.41–3.80)					

<sup>a</sup>P<0.05. CA199: 糖类抗原199.

表 5 不同预测模型的性能比较

模型	训练集			验证集		
	AUC	敏感性	特异性	AUC	敏感性	特异性
影像组学模型	0.8521	0.7333	0.8750	0.8761	0.7206	0.8750
临床模型	0.9286	0.6667	0.9167	0.9200	0.7353	0.9062
多模态联合模型	0.9458	0.8667	1.000	0.9357	0.7941	0.9357

AUC: 曲线下面积.

法实现对多模态XGBoost模型特征重要性的概述. SHAP为模型每个特征分配重要性值, 从而帮助识别对给定预测产生最重大影响的关键因素<sup>[17]</sup>. SHAP条形图(图5)显示了在整体水平上不同特征对联合AI模型预测影响的重要性排序, 其根据平均绝对SHAP值从高到低进行排序. 平均绝对SHAP值越高, 对模型预测结果的影响越大. 本研究中对联合XGBoost模型贡献度前5的特征包括3项临床指标及2项影像组学特征. 其中临床指标包括CA199、病变大小、患者年龄, 影像组学特征包括exponential\_gldm\_DependenceEntropy和square\_glszm\_

GrayLevelNonUniformity, 表明它们与胰腺良恶性诊断密切相关. 同时, SHAP方法除了可在整体队列层面实现对机器学习模型的解释外, 还具有在单个受试者的水平上解释机器学习算法的能力<sup>[18]</sup>. 因此在本研究中, 我们选取2名代表性样本进行详细的可解释性分析以加强对模型在个人层面决策过程的理解, 如图6和图7. 通过可视化样本的SHAP值, 我们可以判断特征对这些特定样本的预测影响.

### 3 讨论

本研究通过逐步的特征选择和多模型的比较验证, 确定

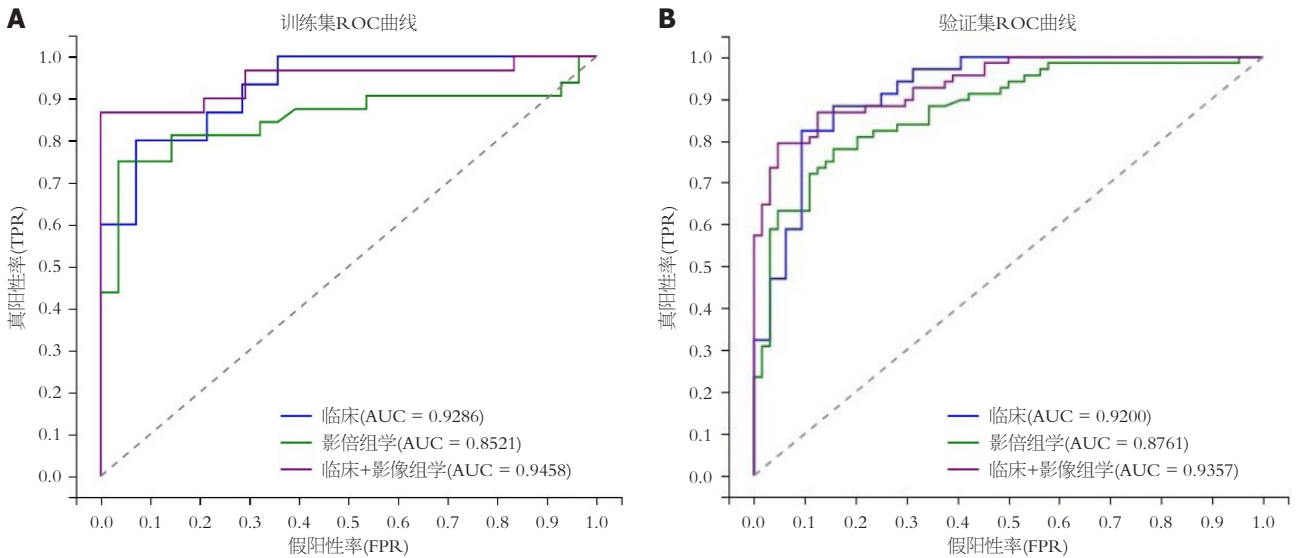


图 4 机器学习模型ROC曲线. A: 3种模型在训练集上的ROC曲线; B: 3种模型在验证集上的ROC曲线. ROC: 受试者工作特征曲线; AUC: 受试者工作特征曲线及曲线下面积.

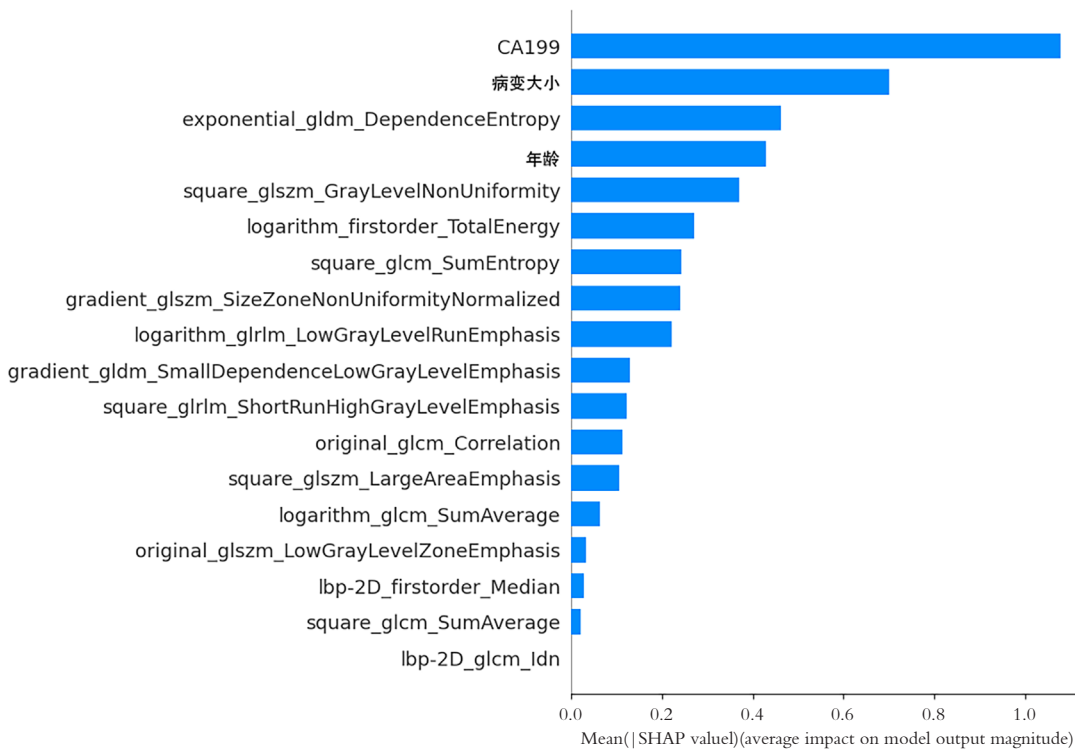


图 5 沙普利加和解释条形图实现模型的整体可视化.

了在胰腺良恶性病变诊断中有意义的临床实验室指标及影像组学特征, 开发了一种基于XGBoost的多模态机器学习模型来有效地区分胰腺病变的良恶性. 同时使用SHAP方法提供了模型的可解释性. 据我们所知, 这是第一项通过构建多模态ML模型来预测胰腺病变的良恶性的研究.

本研究对训练集的临床指标进行单因素、多因素Logistic回归分析, 结果显示年龄、病变大小及CA199是区分胰腺病变良恶性的独立影响因素( $P < 0.05$ ). 年龄越

大、病变大小越大、CA199水平越高, 胰腺病变恶性概率越大. 既往有研究表明, 胰腺癌的发病率随年龄增长而升高, 90%新诊断的胰腺癌患者年龄在55岁以上, 大多数患者诊断为胰腺癌时的中位年龄为70岁<sup>[17,18]</sup>. 本研究训练集中胰腺恶性病变患者的中位年龄为63.5岁, 高于胰腺良性病变患者中位年龄(60岁), 表明年龄是影响胰腺癌发病的因素之一. CA199是美国食品药品监督管理局批准用于胰腺癌常规治疗的唯一标志物<sup>[19]</sup>. 在胰腺肿块

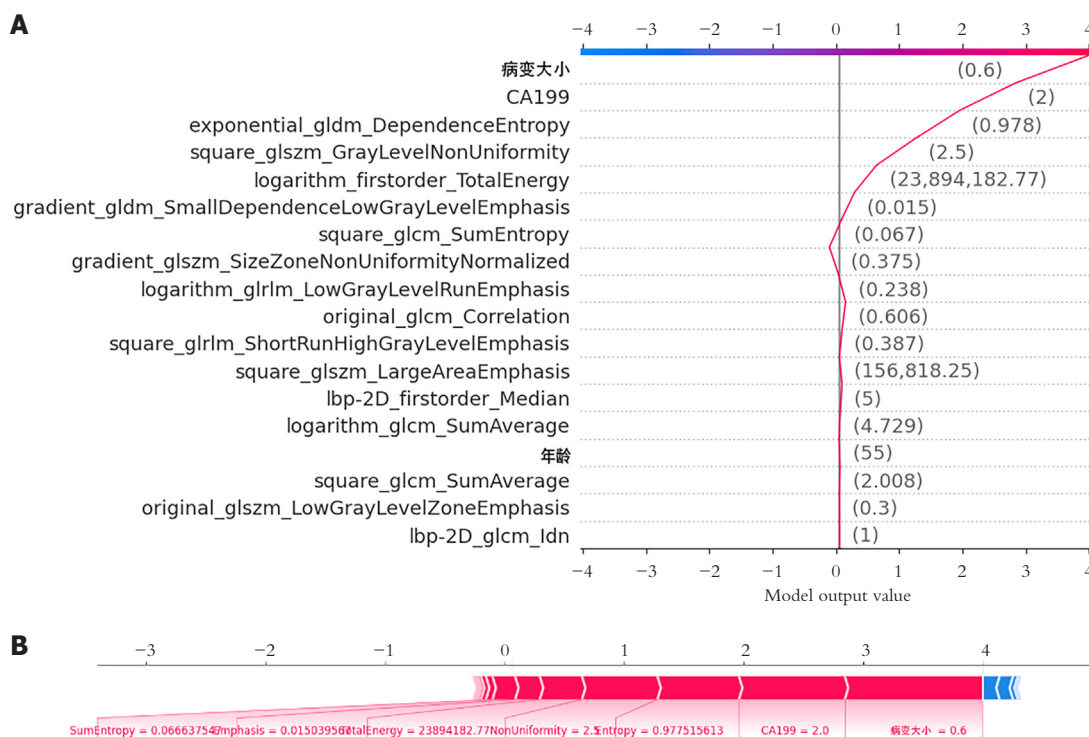


图 6 胰腺良性患者的沙普利加和解释决策图和力图. A: 决策图; B: 力图.

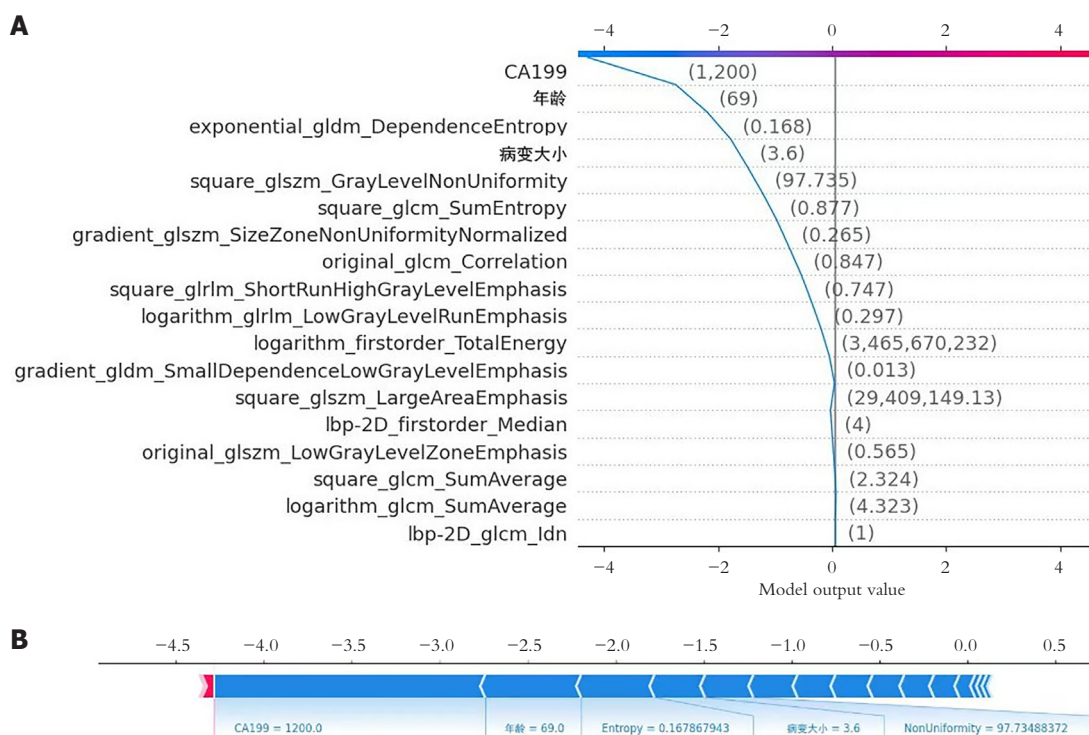


图 7 胰腺恶性患者的沙普利加和解释决策图和力图. A: 决策图; B: 力图.

患者中, 升高的CA199对胰腺癌有较高的预测价值<sup>[20]</sup>. 本研究中, 胰腺恶性病变的CA199明显高于胰腺良性病变 (467.67 vs 21.15,  $P < 0.001$ ), 表明CA199是影响胰腺癌诊断的因素之一. 先前有研究表明, 胰腺癌的中位大小显著

大于胰腺神经内分泌肿瘤<sup>[21,22]</sup>, 本研究与之类似, 胰腺恶性病变的大小大于胰腺良性病变, 差距具有统计学意义 (3.85 vs 2.40,  $P < 0.001$ ), 表明病变大小也是胰腺恶性病变的预测因素之一. 综上所述, 本研究中观察到的有意义的

临床特征与既往所报道的特征存在一致性, 验证了结果的可靠性。

影像组学通过将传统医学图像转化为可挖掘的高通量特征以分析人类肉眼无法观察到的纹理特征<sup>[4]</sup>, 是一种无创操作。其对图像的辨别基于算法的客观计算, 非医生的主观判断<sup>[23]</sup>。目前, 影像组学在肿瘤学中的应用最成熟, 可提供基于形状、大小或纹理的图像特征以反映肿瘤表型和(或)微环境的信息<sup>[24]</sup>。Ren等<sup>[25]</sup>从未增强CT图像中筛选并提取特征, 利用4个最具有预测性的参数生成RF模型, 并进行十次交叉验证, 该模型的平均AUC达0.84; Mukherjee等<sup>[26]</sup>选择了34个CT影像组学特征构建识别胰腺癌的机器学习模型, 其中SVM的AUC达0.9220; Mo等<sup>[22]</sup>利用6个非零系数的EUS影像组学特征构建ML模型以准确识别胰腺癌和胰腺神经内分泌肿瘤, 其中RF模型在训练集和测试集中AUC分别为0.999和0.649。本研究通过差异性分析和LASSO回归最终确定了15个影像组学特征, 包括2个一阶特征和13个二阶特征。其中一阶特征描述图像强度值的分布, 如平均值、最大值、最小值等; 二阶特征描述体素之间的统计关系, 与肿瘤异质性相关<sup>[27,28]</sup>。基于上述影像组学特征使用多种主流机器学习算法(GNB、LR、RF、XGBoost和SVC)构建预测模型以区分胰腺病变的良恶性, 以克服单一算法的局限性。其中XGBoost模型在训练集中AUC为0.8521、准确性为0.8333、敏感性为0.7333、特异性为0.8750、F1分数为0.8000, 在验证集中AUC为0.8761、准确性为0.7955、敏感性为0.7206、特异性为0.8750、F1分数为0.7840, 表现出卓越稳定的性能。XGBoost算法是梯度提升的优化实现, 具有高偏差和低方差的特点。近年来因其计算速度快、泛化能力强、预测性能高而引起广泛关注<sup>[29]</sup>, 既往有研究也证明了XGBoost模型的高预测性能<sup>[30,31]</sup>, 因此本研究选取XGBoost模型作为我们分析的基础模型。然而, 仅仅利用上述影像组学特征构建的预测模型在训练集和验证集中的AUC分别为0.8521和0.8761, 预测能力有限。因此, 我们考虑将有意义的临床特征加入模型以进一步提高预测模型的性能。

Liu等<sup>[32]</sup>利用243名肝内胆管癌患者的CT影像组学特征和临床放射学特征构建基于机器学习的预测模型, 其中组合XGBoost模型在外部验证和前瞻性队列中的AUC均为0.831, 优于影像组学和临床放射学模型。Guo等<sup>[33]</sup>利用B超影像组学特征和临床实验室指标构建血吸虫肝纤维化分级诊断模型, 其中多模态联合SVM模型的AUC在验证集中达0.913, 性能最优。Zhang等<sup>[34]</sup>根据影像组学特征和临床指标构建ML模型以区分肺纯浸润性粘液腺癌和混合性粘液腺癌, 同样地, 该研究中联合ML模型表现出最佳性能。但目前尚未发现联合多模态ML模型在预测胰腺良恶性诊断中的应用。因此, 本研究使

用上述15个影像组学参数特征及3个临床特征构建基于XGBoost算法的多模态联合模型, 结果表明多模态联合模型在验证集中AUC为0.9357, 优于临床模型和影像组学模型, 与之前研究结果相似, 表明多模态模型对单影像组学模型具有补充优化能力。

尽管机器学习模型在临床应用中展现出卓越性能, 但其存在“黑匣子”问题, 人类无法理解模型如何做出决策。因此, 现已出现了多种可解释性人工智能算法来解决该问题。SHAP算法是一种可应用于不同机器学习模型的临床实用的可解释性工具, 其可可视化每个特征的整体或单独贡献, 促进模型的临床应用, 增强临床医生使用预测模型的信心<sup>[35]</sup>。Gong等研究发现<sup>[36]</sup>, SHAP法与传统的基于权重的解释方法相比, 表现出卓越的一致性和性能。因此在这项研究中, 我们使用SHAP方法提供ML模型的全局和局部解释, 确定某些特征对模型预测结果的具体贡献, 增加了模型的透明度和可解释性。

本研究构建了多模态模型以预测胰腺病变的良恶性, 有以下三方面优点: 首先与之前研究相比, 该模型结合了EUS影像组学与临床实验室指标多方面信息, 可进一步提高诊断性能; 其次该联合模型与临床工作流程具有一致性。在临床工作中, 对胰腺病变的诊断不仅仅基于EUS图像, 还要综合临床信息进行综合判断。因此该模型可通过联合临床实验室指标和EUS图像信息模拟临床决策过程, 更有可能集成到临床工作流程中; 最后我们通过SHAP方法提供了模型的可解释性, 增加医师对模型结果的信任性。

尽管本研究取得上述成果, 但仍存在几个局限性。首先, 这是一项回顾性研究, 可能存在选择偏倚。其次, 本研究是单中心研究, 缺乏外部数据验证, 可能会限制研究结果的普遍性。未来可能需要纳入多中心大样本数据进一步验证模型的稳健性和有效性。第三, 本研究仅收集临床实验室指标和EUS影像组学特征来构建多模态模型, 未来可进一步纳入病史、CT报告等数据进一步提高诊断性能。

## 4 结论

总之, 我们构建了一种基于机器学习的组合模型, 该模型结合了超声内镜影像组学特征和临床特征以有效识别胰腺病变的良恶性。SHAP分析提供了模型的可解释性, 有助于提高临床医生对模型预测结果的接受度和信任度。

## 文章亮点

### 实验背景

超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)是诊断胰腺病变的一种有价值工具, 但不同医师间的诊断能力差异很

大, 限制了EUS诊断的特异性和敏感性. 目前机器学习(machine learning, ML)可通过处理非线性关系、应对复杂的交互以及挖掘大数据中的细微相关性, 从而在预测各种临床结局方面取得了良好的表现. 因此, 本文构建ML模型以提高胰腺良恶性病变的诊断准确性.

### 实验动机

本文将利用胰腺病变患者的EUS影像组学特征和临床特征构建首例多模态ML模型以提高临床上胰腺良恶性病变的诊断.

### 实验目标

本文旨在构建多模态ML模型以实现胰腺病变的良恶性诊断, 并通过可解释方法克服模型“黑匣子”问题, 帮助临床医师理解接受模型结果.

### 实验方法

本文回顾性收集利用了天津医科大学总医院2014-2024年216例胰腺病变患者的临床和超声内镜图像信息. 使用Python 3.8.0和Pyradiomic自动提取经灰度化处理的感兴趣区域中的影像组学特征, 通过 $t$ 检验和最小绝对收缩和选择运算符逻辑回归算法进行影像组学特征筛选; 通过单因素和多因素Logistic回归进行临床特征筛选. 利用上述影像组学特征开发了5种影像组学机器学习模型: 高斯朴素贝叶斯、逻辑回归、随机森林、支持向量机和极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost), 并选取最优XGBoost模型构建多模态联合模型. 沙普利加和解释法(SHapley Additive exPlanations, SHAP)实现模型的可解释性. 据我们所知, 这是首例将临床特征和EUS影像组学特征联合构建可解释机器学习模型以实现胰腺良恶性病变诊断的研究.

### 实验结果

本研究构建的多模态联合ML模型在胰腺良恶性病变的诊断中取得优异结果, 其在验证集中曲线下面积达0.9357, 优于临床ML模型和影像组学ML模型. SHAP分析表明对联合XGBoost模型贡献度前5的特征包括3项临床特征及2项影像组学特征.

### 实验结论

本研究首次构建联合临床特征和EUS影像组学特征的多模态ML模型以有效识别胰腺病变的良恶性, SHAP分析提供了模型的可解释性, 增加了医师对模型结果的信任.

### 展望前景

未来可将病史、CT报告等其他临床信息进一步纳入多

模态模型并在多中心进行模型验证以提高模型诊断的准确性及稳健性.

## 5 参考文献

- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020; 76: 182-188 [PMID: 31433515 DOI: 10.1111/his.13975]
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-263 [PMID: 38572751 DOI: 10.3322/caac.21834]
- Lyu J, Jiang M, Zhu Z, Wu H, Kang H, Hao X, Cheng S, Guo H, Shen X, Wu T, Chang J, Wang C. Identification of biomarkers and potential therapeutic targets for pancreatic cancer by proteomic analysis in two prospective cohorts. *Cell Genom* 2024; 4: 100561 [PMID: 38754433 DOI: 10.1016/j.xgen.2024.100561]
- Liu J, Hu L, Zhou B, Wu C, Cheng Y. Development and validation of a novel model incorporating MRI-based radiomics signature with clinical biomarkers for distinguishing pancreatic carcinoma from mass-forming chronic pancreatitis. *Transl Oncol* 2022; 18: 101357 [PMID: 35114568 DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101357]
- Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, Niedergethmann M, Zülke C, Fahlke J, Arning MB, Sinn M, Hinke A, Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1473-1481 [PMID: 24104372 DOI: 10.1001/jama.2013.279201]
- Kennedy T, Preczewski L, Stocker SJ, Rao SM, Parsons WG, Wayne JD, Bell RH, Talamonti MS. Incidence of benign inflammatory disease in patients undergoing Whipple procedure for clinically suspected carcinoma: a single-institution experience. *Am J Surg* 2006; 191: 437-441 [PMID: 16490563 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.10.051]
- Yousaf MN, Chaudhary FS, Ehsan A, Suarez AL, Muniraj T, Jamidar P, Aslanian HR, Farrell JJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and the management of pancreatic cancer. *BMJ Open Gastroenterol* 2020; 7 [PMID: 32414753 DOI: 10.1136/bmjgast-2020-000408]
- Yin H, Yang X, Sun L, Pan P, Peng L, Li K, Zhang D, Cui F, Xia C, Huang H, Li Z. The value of artificial intelligence techniques in predicting pancreatic ductal adenocarcinoma with EUS images: A meta-analysis and systematic review. *Endosc Ultrasound* 2023; 12: 50-58 [PMID: 35313419 DOI: 10.4103/EUS-D-21-00131]
- Yang Y, Li L, Qu C, Liang S, Zeng B, Luo Z. Endoscopic ultrasound-guided fine needle core biopsy for the diagnosis of pancreatic malignant lesions: a systematic review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 22978 [PMID: 26960914 DOI: 10.1038/srep22978]
- Huang J, Fan X, Liu W. Applications and Prospects of Artificial Intelligence-Assisted Endoscopic Ultrasound in Digestive System Diseases. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 [PMID: 37685350 DOI: 10.3390/diagnostics13172815]
- Hsu WH, Ko AT, Weng CS, Chang CL, Jan YT, Lin JB, Chien HJ, Lin WC, Sun FJ, Wu KP, Lee J. Explainable machine learning model for predicting skeletal muscle loss during surgery and adjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023; 14: 2044-2053 [PMID: 37435785 DOI: 10.1002/jcsm.13282]
- Warkentin MT, Al-Sawaihey H, Lam S, Liu G, Diergaard B, Yuan JM, Wilson DO, Atkar-Khattra S, Grant B, Brhane Y, Khodayari-Moez E, Murison KR, Tammemagi MC, Campbell KR, Hung RJ. Radiomics analysis to predict pulmonary nodule

- malignancy using machine learning approaches. *Thorax* 2024; 79: 307-315 [PMID: 38195644 DOI: 10.1136/thorax-2023-220226]
- 13 Stanzione A, Cuocolo R, Verde F, Galatola R, Romeo V, Mainenti PP, Aprea G, Guadagno E, Del Basso De Caro M, Maurea S. Handcrafted MRI radiomics and machine learning: Classification of indeterminate solid adrenal lesions. *Magn Reson Imaging* 2021; 79: 52-58 [PMID: 33727148 DOI: 10.1016/j.mri.2021.03.009]
- 14 Yildirim M, Yildirim H. CT radiomics-based machine learning model for differentiating between enchondroma and low-grade chondrosarcoma. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103: e39311 [PMID: 39151512 DOI: 10.1097/MD.00000000000039311]
- 15 Ali S, Akhlaq F, Imran AS, Kastrati Z, Daudpota SM, Moosa M. The enlightening role of explainable artificial intelligence in medical & healthcare domains: A systematic literature review. *Comput Biol Med* 2023; 166: 107555 [PMID: 37806061 DOI: 10.1016/j.combiomed.2023.107555]
- 16 Yang F, Li C, Yang W, He Y, Wu L, Jiang K, Sun C. Development and validation of an explainable machine learning model for predicting multidimensional frailty in hospitalized patients with cirrhosis. *Brief Bioinform* 2024; 25 [PMID: 39358034 DOI: 10.1093/bib/bbae491]
- 17 McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 4846-4861 [PMID: 30487695 DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846]
- 18 Cai J, Chen H, Lu M, Zhang Y, Lu B, You L, Zhang T, Dai M, Zhao Y. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis. *Cancer Lett* 2021; 520: 1-11 [PMID: 34216688 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.06.027]
- 19 Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 182-186 [PMID: 14731128 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x]
- 20 Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878 DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021]
- 21 Baxi AC, Jiang Q, Hao J, Yang Z, Woods K, Keilin S, Willingham FF, Cai Q. The effect of solid pancreatic mass lesions on pancreatic duct diameter at endoscopic ultrasound. *Endosc Ultrasound* 2017; 6: 103-108 [PMID: 28440235 DOI: 10.4103/2303-9027.204812]
- 22 Mo S, Huang C, Wang Y, Zhao H, Wei H, Qin H, Jiang H, Qin S. Construction and validation of an endoscopic ultrasonography-based ultrasonomics nomogram for differentiating pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic cancer. *Front Oncol* 2024; 14: 1359364 [PMID: 38854733 DOI: 10.3389/fonc.2024.1359364]
- 23 Deng Y, Ming B, Zhou T, Wu JL, Chen Y, Liu P, Zhang J, Zhang SY, Chen TW, Zhang XM. Radiomics Model Based on MR Images to Discriminate Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Mass-Forming Chronic Pancreatitis Lesions. *Front Oncol* 2021; 11: 620981 [PMID: 33842325 DOI: 10.3389/fonc.2021.620981]
- 24 Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 2016; 278: 563-577 [PMID: 26579733 DOI: 10.1148/radiol.2015151169]
- 25 Ren S, Zhao R, Zhang J, Guo K, Gu X, Duan S, Wang Z, Chen R. Diagnostic accuracy of unenhanced CT texture analysis to differentiate mass-forming pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 1524-1533 [PMID: 32279101 DOI: 10.1007/s00261-020-02506-6]
- 26 Mukherjee S, Patra A, Khasawneh H, Korfiatis P, Rajamohan N, Suman G, Majumder S, Panda A, Johnson MP, Larson NB, Wright DE, Kline TL, Fletcher JG, Chari ST, Goenka AH. Radiomics-based Machine-learning Models Can Detect Pancreatic Cancer on Prediagnostic Computed Tomography Scans at a Substantial Lead Time Before Clinical Diagnosis. *Gastroenterology* 2022; 163: 1435-1446.e3 [PMID: 35788343 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.066]
- 27 Lohmann P, Bousabarah K, Hoevels M, Treuer H. Radiomics in radiation oncology-basics, methods, and limitations. *Strahlenther Onkol* 2020; 196: 848-855 [PMID: 32647917 DOI: 10.1007/s00066-020-01663-3]
- 28 Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, Sun K, Li L, Li B, Wang M, Tian J. The Applications of Radiomics in Precision Diagnosis and Treatment of Oncology: Opportunities and Challenges. *Theranostics* 2019; 9: 1303-1322 [PMID: 30867832 DOI: 10.7150/thno.30309]
- 29 Wang K, Tian J, Zheng C, Yang H, Ren J, Liu Y, Han Q, Zhang Y. Interpretable prediction of 3-year all-cause mortality in patients with heart failure caused by coronary heart disease based on machine learning and SHAP. *Comput Biol Med* 2021; 137: 104813 [PMID: 34481185 DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104813]
- 30 Mao B, Zhang L, Ning P, Ding F, Wu F, Lu G, Geng Y, Ma J. Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning-based radiomics. *Eur Radiol* 2020; 30: 6924-6932 [PMID: 32696256 DOI: 10.1007/s00330-020-07056-5]
- 31 Xu Q, Lu X. Development and validation of an XGBoost model to predict 5-year survival in elderly patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after surgery: a SEER-based study. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 3290-3299 [PMID: 36636060 DOI: 10.21037/jgo-22-1238]
- 32 Liu X, Luo C, Chen X, Feng Y, Feng J, Zhang R, Ouyang F, Li X, Tan Z, Deng L, Chen Y, Cai Z, Zhang X, Liu J, Liu W, Guo B, Hu Q. Noninvasive prediction of perineural invasion in intrahepatic cholangiocarcinoma by clinicoradiological features and computed tomography radiomics based on interpretable machine learning: a multicenter cohort study. *Int J Surg* 2024; 110: 1039-1051 [PMID: 37924497 DOI: 10.1097/JS9.0000000000000881]
- 33 郭照宇, 邵菊萍, 邹小青, 赵琴平, 钱沛君, 王文雅, 黄璐璐, 薛靖波, 许静, 杨坤, 周晓农, 李石柱. 基于影像组学与临床实验室指标构建血吸虫病肝纤维化分级诊断模型. *中国血吸虫病防治杂志* 2024; 36: 251-258
- 34 Zhang J, Hao L, Xu Q, Gao F. Radiomics and Clinical Characters Based Gaussian Naive Bayes (GNB) Model for Preoperative Differentiation of Pulmonary Pure Invasive Mucinous Adenocarcinoma From Mixed Mucinous Adenocarcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2024; 23: 15330338241258415 [PMID: 38819419 DOI: 10.1177/15330338241258415]
- 35 Ma J, Bo Z, Zhao Z, Yang J, Yang Y, Li H, Yang Y, Wang J, Su Q, Wang J, Chen K, Yu Z, Wang Y, Chen G. Machine Learning to Predict the Response to Lenvatinib Combined with Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023; 15 [PMID: 36765583 DOI: 10.3390/cancers15030625]
- 36 Gong K, Lee HK, Yu K, Xie X, Li J. A prediction and interpretation framework of acute kidney injury in critical care. *J Biomed Inform* 2021; 113: 103653 [PMID: 33338667 DOI: 10.1016/j.jbi.2020.103653]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



# PIV、FAR联合CONUT评分预测结直肠癌患者化疗预后的研究

钟彩琼, 张宁波, 朱剑

钟彩琼, 临平区第一人民医院血液肿瘤科 浙江省杭州市 311100

张宁波, 临平区第一人民医院肿瘤科 浙江省杭州市 311100

朱剑, 临平区第一人民医院普外科 浙江省杭州市 311100

钟彩琼, 本科, 护师, 研究方向: 血液肿瘤。

**作者贡献分布:** 钟彩琼负责项目研究文章撰写; 张宁波负责文章资料搜集; 朱剑负责文章数据分析。

**通讯作者:** 钟彩琼, 本科, 护师, 311100, 杭州市临平区南苑街道迎宾路369号, 临平区第一人民医院血液肿瘤科. zhonghanfa260140@163.com

收稿日期: 2025-04-14

修回日期: 2025-05-09

接受日期: 2025-05-16

在线出版日期: 2025-05-28

## Prognostic prediction for colorectal cancer patients undergoing chemotherapy using PIV, FAR, and CONUT score

Cai-Qiong Zhong, Ning-Bo Zhang, Jian Zhu

**Cai-Qiong Zhong**, Department of Hematology and Oncology, The First People's Hospital of Linping District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

**Ning-Bo Zhang**, Department of Oncology, The First People's Hospital of Linping District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

**Jian Zhu**, Department of General Surgery, The First People's Hospital of Linping District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Cai-Qiong Zhong, Bachelor, Nurse Practitioner, Department of Hematology and Oncology, The First People's Hospital of Linping District, No. 369 Yingbin Road, Nanyuan Sub-district, Linping District, Hangzhou 311100, Zhejiang Province, China. zhonghanfa260140@163.com

Received: 2025-04-14

Revised: 2025-05-09

Accepted: 2025-05-16

Published online: 2025-05-28

## Abstract

### BACKGROUND

Colorectal cancer has a high incidence and mortality rate. Radical surgery is currently the main clinical treatment method, while chemotherapy is one of the main treatment methods for patients who do not meet the surgical indications. However, some patients may still have recurrence and metastasis after chemotherapy due to serious conditions and other reasons.

### AIM

To evaluate the predictive value of pan-immune inflammation value (PIV), fibrinogen to albumin ratio (FAR), and controlled nutritional status (CONUT) score, individually and in combination, for the prognosis of patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy.

### METHODS

A prospective study was conducted on 98 colorectal cancer patients who underwent chemotherapy treatment at The First People's Hospital of Linping District from January 2021 to January 2024. Based on the prognosis after chemotherapy, the patients were categorized into two groups: Good prognosis and poor prognosis. The clinical data, as well as PIV, FAR, and CONUT score, were compared between the two groups. The correlation between each indicator and patient prognosis was analyzed, and the factors influencing the prognosis of patients undergoing chemotherapy were investigated. The predictive value of PIV, FAR, and CONUT score, individually and jointly, for prognosis was also analyzed. Kaplan-Meier curves were used to analyze the survival of patients with different PIV, FAR, and CONUT scores.

## RESULTS

The poor prognosis group had a high proportion of patients with greater tumor diameter, clinical stage IV, lymph node metastasis, and high PIV, FAR, and CONUT score than the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). PIV, FAR, and CONUT score were positively correlated with prognosis of patients undergoing chemotherapy ( $P < 0.05$ ). PIV, FAR, and CONUT score were independent factors affecting the prognosis of colorectal cancer patients undergoing chemotherapy ( $P < 0.05$ ). The area under the curve, Youden's index, sensitivity, and specificity of the combined prediction of PIV, FAR, and CONUT score for the prognosis of colorectal cancer patients undergoing chemotherapy were 0.921%, 0.734%, 90.62%, and 82.81%, respectively, indicating higher predictive value than individual indicators ( $P < 0.05$ ). Patients with high PIV, FAR, and CONUT score had a lower 1-year survival rate than those with low values ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

PIV, FAR, and CONUT score are associated with the prognosis of patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy, and the combination of these indicators can provide appreciated reference value for clinicians in predicting the prognosis of these patients.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Colorectal cancer; Pan-immune inflammation value; Fibrinogen to albumin ratio; Controlled nutritional status score; Chemotherapy; Prognosis

**Citation:** Zhong CQ, Zhang NB, Zhu J. Prognostic prediction for colorectal cancer patients undergoing chemotherapy using PIV, FAR, and CONUT score. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 373-380  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/373.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.373>

## 摘要

### 背景

结直肠癌具有较高的发病率和死亡率。根治性手术是目前临床主要治疗手段，而化疗是不符合手术适应症的患者主要治疗手段之一，但部分患者化疗后可能由于病情较重等原因，仍存在一定的复发转移率。

### 目的

探讨泛免疫炎症值(pan-immune inflammation value, PIV)、纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)、控制营养状态(controlled nutritional status, CONUT)评分单独及联合检测对结直肠癌患者化疗预后的预测价值。

### 方法

选取2021-01/2024-01于杭州市临平区第一人民医院

行化疗治疗的结直肠癌患者98例进行前瞻性研究，依据化疗后随访情况，将患者分为预后良好组、预后不良组。比较两组临床资料及PIV、FAR、CONUT评分，分析各指标与患者预后的相关性，分析患者化疗预后的影响因素，分析PIV、FAR、CONUT评分单独及联合对化疗预后的预测价值，采用卡普兰-迈耶曲线分析不同PIV、FAR、CONUT评分患者的生存情况。

## 结果

预后不良组肿瘤直径、临床分期IV期、有淋巴结转移占比、PIV、FAR、CONUT评分高于预后良好组( $P < 0.05$ )；PIV、FAR、CONUT评分与化疗预后呈正相关( $P < 0.05$ )；PIV、FAR、CONUT评分是结直肠癌患者化疗预后的独立影响因素( $P < 0.05$ )；PIV、FAR、CONUT评分联合预测结直肠癌患者化疗预后的受试者工作特征曲线及曲线下面积为0.921，约登指数为0.734，敏感度为90.62%，特异度为82.81%，预测价值高于各指标单独检测( $P < 0.05$ )；PIV、FAR、CONUT评分高值患者1年生存率低于低值患者( $P < 0.05$ )。

## 结论

PIV、FAR、CONUT评分与结直肠癌患者化疗预后有关，各指标联合可为临床预测患者化疗预后提供一定参考价值。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 结直肠癌；泛免疫炎症值；纤维蛋白原与白蛋白比值；控制营养状态评分；化疗；预后

**核心提要:** 本研究通过检测化疗患者泛免疫炎症值、纤维蛋白原与白蛋白比值、控制营养状态评分，并分析各指标与患者化疗预后的相关性，旨在为临床预测患者化疗预后提供参考。

**文献来源:** 钟彩琼, 张宁波, 朱剑. PIV、FAR联合CONUT评分预测结直肠癌患者化疗预后的研究. *世界华人消化杂志* 2025; 33(5): 373-380

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/373.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.373>

## 0 引言

结直肠癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤，具有较高的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。根治性手术是目前临床主要治疗手段，而化疗是不符合手术适应症的患者主要治疗手段之一，但部分患者化疗后可能由于病情较重等原因，仍存在一定的复发转移率<sup>[2,3]</sup>。目前临床研究多倾向于采用血清肿瘤标志物对结直肠癌患者化疗预后进行预测，但预测结果特异性较低，寻找可有效预测结直肠癌患者化疗

预后的相关指标, 对后续治疗方案的制定有重要临床意义<sup>[4,5]</sup>. 泛免疫炎症值(pan-immune inflammation value, PIV)属于新型免疫炎症标志物, 通过综合多种血常规指标, 有效反映机体炎症水平、免疫状态. 研究显示, PIV与多种实体肿瘤患者的预后关系密切<sup>[6,7]</sup>. 纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)是以患者营养状况和凝血功能为基础的指标, 与肿瘤发生发展有关<sup>[8]</sup>. 控制营养状态(controlled nutritional status, CONUT)评分是用于评估患者免疫情况和营养状态的指标, 常用于预测结直肠癌患者术后并发症的发生风险<sup>[9]</sup>. 目前国内研究中, 上述各指标多用于结直肠癌的诊断或术后预后的预测中, 较少涉及化疗患者预后预测, 基于此, 本研究通过检测化疗患者PIV、FAR、CONUT评分, 并分析各指标与患者化疗预后的相关性, 旨在为临床预测患者化疗预后提供参考.

## 1 材料和方法

1.1 材料 一般资料: 前瞻性选取2021-01/2024-01于杭州市临平区第一人民医院行化疗治疗的结直肠癌患者98例进行研究. 纳入标准: (1)经临床病理检查确诊为结直肠癌, 且符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[10]</sup>相关诊断标准; (2)化疗前无其他放化疗、免疫治疗、靶向治疗史; (3)肿瘤下缘距肛缘 $>5$  cm; (4)预期生存时间 $\geq 6$  mo; (5)临床分期III-IV期; (6)签署知情同意书. 排除标准: (1)合并其他种类恶性肿瘤; (2)近期有输血、大量失血史; (3)存在严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍, 或其他可能影响本研究指标的疾病; (4)近期有免疫抑制剂、抗凝药物使用史; (5)存在精神类疾病.

### 1.2 方法

1.2.1 资料收集: 由两位经统一培训后的医护人员对患者资料进行收集, 包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、既往史(饮酒史、糖尿病、高血压、高脂血症)、肿瘤类型(结肠癌、直肠癌)、组织学类型(腺癌、粘液腺癌)、肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移、分化程度及化疗方案(FOLFOX、FOLFIRI)情况. 其中,  $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ ; 饮酒史为每周饮酒 $>1$ 次且每次饮酒量 $\geq 50$  mL; 糖尿病定义为存在既往糖尿病史并使用降糖药, 或本次入院时快速血糖检测结果 $>7.0$  mol/L, 或随机血糖 $>11.1.0$  mol/L; 高血压定义为存在既往高血压史且服用降压药, 收缩压 $\geq 140$  mmHg, 或舒张压 $\geq 90$  mmHg; 高脂血症定义为既往高脂血症史并使用降脂药物, 或本次入院胆固醇 $>5.2$  mmol/L或三酰甘油 $>1.7$  mmol/L; 临床分期采用结直肠癌TNM分期<sup>[11]</sup>进行评估. 收集统计患者PIV、FAR值及CONUT评分情况, 采集患者入院时外周静脉血3 mL于抗凝管中, 采用全自动血

细胞分析仪(济南希森美康医用电子有限公司, 鲁械注准20182220002, 型号XS-500ix)检测中性粒细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数, 计算 $PIV = \text{中性粒细胞计数} \times \text{单核细胞计数} \times \text{血小板计数} / \text{淋巴细胞计数}$ ; 采用全自动凝血分析仪(北京倍肯恒业科技发展股份有限公司, 京械注准20182220238, 型号MRX-auto400)检测血浆纤维蛋白原, 采用全自动生化分析仪(武汉尚宜康健科技有限公司, 鄂械注准20182222359, 型号KEA-TR100)检测血浆白蛋白及总胆固醇,  $FAR = \text{血浆纤维蛋白原} / \text{血浆白蛋白}$ , 并依据相关标准<sup>[12]</sup>, 以血浆白蛋白、淋巴细胞计数、总胆固醇评分总和计算CONUT评分.

1.2.2 化疗预后评估: 依据患者实际情况及《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[10]</sup>相关标准对患者进行治疗, 化疗方案包括FOLFOX和FOLFIRI. 化疗后随访12 mo, 随访期间发生复发、转移或死亡的患者纳入预后不良组, 否则纳入预后良好组.

1.3 观察指标 (1)比较两组临床资料, 包括性别、年龄、BMI、既往史(饮酒史、糖尿病、高血压、高脂血症)、肿瘤类型(结肠癌、直肠癌)、组织学类型(腺癌、粘液腺癌)、肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移、分化程度及化疗方案(FOLFOX、FOLFIRI)情况; (2)比较两组PIV、FAR、CONUT评分; (3)分析PIV、FAR、CONUT评分与患者化疗预后的相关性; (4)分析患者化疗预后的影响因素; (5)分析PIV、FAR、CONUT评分单独及联合评估对患者化疗预后的预测价值; (6)分析PIV、FAR、CONUT评分高值与低值患者的1年生存情况.

**统计学处理** 采用SPSS 22.0统计学软件进行分析, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 $\chi^2$ 检验, 计量资料以(mean $\pm$ SD)表示, 行 $t$ 检验; 采用点二列相关性分析指标与患者化疗预后的相关性; 采用Logistic回归分析患者化疗预后的影响因素, 并采用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)进行多重共线性的诊断, 当 $VIF > 10$ , 则认为自变量间存在共线性; 采用受试者工作特征曲线分析各指标单独及联合的预测价值; 采用卡普兰-迈耶曲线(Kaplan-Meier, KM)分析各指标高值、低值患者1年生存率情况;  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组临床资料 化疗后随访12 mo, 失访2例, 预后良好64例, 预后不良32例, 其中复发转移22例, 死亡10例. 预后不良组与预后良好组性别、年龄、BMI、既往史、肿瘤类型、组织学类型、分化程度、化疗方案比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 预后不良组肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移与预后良好组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表1.

表 1 两组临床资料比较[n(%)/(mean ± SD)]

资料	预后不良组(n = 32)	预后良好组(n = 64)	$t/\chi^2$	P值
性别			0.086	0.770
男	18(56.25)	38(59.38)		
女	14(43.75)	26(40.63)		
年龄(岁)	51.13 ± 3.76	50.59 ± 4.02	0.634	0.528
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.08 ± 1.44	20.87 ± 1.51	0.652	0.516
既往史				
饮酒史	13(40.63)	24(37.50)	0.088	0.767
糖尿病	4(12.50)	7(10.94)	0.013	0.910
高血压	8(25.00)	18(28.13)	0.105	0.745
高脂血症	8(25.00)	15(23.44)	0.029	0.866
肿瘤类型			0.190	0.663
结肠癌	19(59.38)	35(54.69)		
直肠癌	13(40.63)	29(45.31)		
组织学类型			0.107	0.743
腺癌	27(84.38)	57(89.06)		
黏液腺癌	5(15.63)	7(10.94)		
肿瘤直径(cm)	4.38 ± 0.61	3.72 ± 0.48	5.791	<0.001
临床分期			6.776	0.009
III期	11(34.38)	40(62.50)		
IV期	21(65.63)	24(37.50)		
淋巴结转移			6.023	0.014
无	10(31.25)	37(57.81)		
有	22(68.75)	27(42.19)		
分化程度			0.091	0.763
中高分化	20(62.50)	42(65.63)		
低分化	12(37.50)	22(34.38)		
化疗方案			0.118	0.731
FOLFOX	24(75.00)	50(78.13)		
FOLFIRI	8(25.00)	14(21.88)		

BMI: 体质量指数.

表 2 两组PIV、FAR、CONUT评分比较(mean ± SD)

组别	例数	PIV	FAR	CONUT评分(分)
预后不良组	32	618.27 ± 164.78	0.14 ± 0.04	5.38 ± 1.37
预后良好组	64	475.93 ± 121.30	0.10 ± 0.03	4.21 ± 1.05
<i>t</i>		4.793	5.494	4.637
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

PIV: 泛免疫炎症值; FAR: 纤维蛋白原与白蛋白比值; CONUT: 控制营养状态.

2.2 两组PIV、FAR、CONUT评分 预后不良组PIV、FAR、CONUT评分高于预后良好组( $P < 0.05$ ), 见表2.

2.3 PIV、FAR、CONUT评分与化疗预后的相关性 点二列相关性分析, PIV、FAR、CONUT评分与化疗预后(预后良好 = 0, 预后不良 = 1)呈正相关( $P < 0.05$ ), 见表3.

2.4 化疗预后的影响因素分析 以结直肠癌患者化疗预

后作为因变量(预后良好 = 0, 预后不良 = 1), 肿瘤直径(以原值录入)、临床分期(III期 = 1, IV期 = 2)、淋巴结转移(无 = 0, 有 = 1)、PIV(以原值录入)、FAR(以原值录入)、CONUT评分(以原值录入)作为自变量, Logistic回归分析, 肿瘤直径(以原值)、临床分期、淋巴结转移、PIV、FAR、CONUT评分是结直肠癌患者化疗预后的

表 3 PIV、FAR、CONUT评分与化疗预后的相关性

指标	化疗预后	
	$r_{pb}$	$P$ 值
PIV	0.735	<0.001
FAR	0.718	<0.001
CONUT评分	0.707	<0.001

PIV: 泛免疫炎症值; FAR: 纤维蛋白原与白蛋白比值; CONUT: 控制营养状态。

独立影响因素( $P<0.05$ ), 经多重共线性诊断,  $VIF>10$ , 提示存在多重共线性。将肿瘤直径、临床分期、淋巴结转移剔除, 结果显示, PIV、FAR、CONUT评分是结直肠癌患者化疗预后的独立影响因素( $P<0.05$ ), 且 $VIF<10$ , 不存在多重共线性, 见表4。

2.5 PIV、FAR、CONUT评分对化疗预后的预测价值 以预后良好组作为阴性组, 预后不良组作为阳性组, PIV、FAR、CONUT评分作为源数据, 绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 结果显示, PIV、FAR、CONUT评分预测结直肠癌患者化疗预后的受试者工作特征曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.770、0.715、0.740, 约登指数为0.453、0.453、0.391, 最佳截断值为529.66、0.12、4.68分, 敏感度为78.12%、75.00%、75.00%, 特异度为67.19%、70.31%、64.06%; 根据Logistic回归分析模型2构建PIV、FAR、CONUT评分联合预测模型, 绘制ROC曲线, 结果显示, PIV、FAR、CONUT评分联合预测结直肠癌患者化疗预后的AUC为0.921, 约登指数为0.734, 敏感度为90.62%, 特异度为82.81%, 预测价值显著提升( $Z = 3.081$ 、 $3.869$ 、 $3.341$ ,  $P<0.05$ ), 见图1。

2.6 不同PIV、FAR、CONUT评分患者的生存分析 根据ROC曲线获取PIV、FAR、CONUT评分最佳截断值为界分为低值与高值。KM曲线分析, PIV、FAR、CONUT评分高值患者1年生存率71.74%(33/46)、74.42%(32/43)、72.34%(34/47)低于低值患者96.00%(48/50)、92.45%(49/53)、95.92%(47/49)(Log-rank = 3.114、2.867、3.023,  $P<0.05$ ), 见图2。

### 3 讨论

随着经济社会的快速发展, 人们生活习惯、饮食习惯发生改变, 导致结直肠癌的发病率和死亡率呈现一定上升趋势<sup>[13]</sup>。有学者指出, 结直肠癌的发生发展与机体免疫炎症反应和营养状态关系密切, 而炎症反应可促进机体释放促肿瘤因子, 并诱导免疫抑制影响肿瘤微环境, 导致患者病情加剧<sup>[14,15]</sup>。目前临床多针对结直肠癌患者术

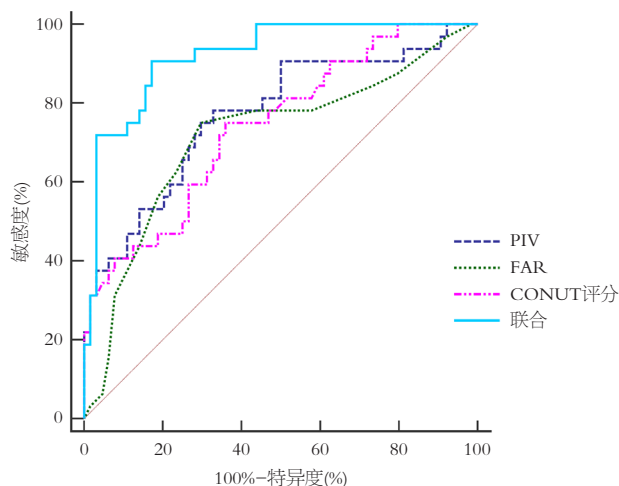


图 1 PIV、FAR、CONUT评分对化疗预后的预测价值。PIV: 泛免疫炎症值; FAR: 纤维蛋白原与白蛋白比值; CONUT: 控制营养状态。

后并发症进行评估, 而本研究则侧重于患者化疗预后进行分析, 旨在为结直肠癌化疗患者的后续治疗提供一定参考。

免疫炎症生物标志物是反映机体炎症和免疫状态平衡情况的指标, 而PIV是学者通过整合中性粒细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数开发出的新型免疫炎症生物标志物, 临床研究认为, PIV与多种恶性肿瘤的临床病理特征及预后关系密切<sup>[16,17]</sup>。本研究结果显示, 预后不良组PIV值显著高于预后良好组, 通过采用点二列相关性分析显示, PIV与患者化疗预后呈正相关, 提示PIV与患者化疗预后有关, 与Efil等<sup>[18]</sup>研究结果类似。原因在于, 肿瘤可通过分泌炎症介质促进自身进展, 同时, 炎症因子的大量产生可激活全身炎症反应, 影响机体免疫平衡状态和组织修复能力, 而失衡的免疫环境可显著升高PIV值<sup>[19,20]</sup>。PIV是衡量全身炎症状态的综合指标, 化疗前异常升高的PIV可能提示机体免疫状态异常, 甚至损害血管内皮功能, 影响组织供氧和修复功能, 提高患者化疗预后不良风险<sup>[21]</sup>。通过结果分析, 本研究发现, PIV是结直肠癌化疗预后的影响因素, 进一步表明PIV值与患者化疗预后有关。临床可通过在化疗前检测患者PIV值以评估机体免疫炎症水平, 并对PIV值异常升高患者进行进一步检查并制定针对性治疗方案, 尽可能改善患者预后。

FAR是纤维蛋白原与白蛋白的比值, 有学者指出, 纤维蛋白原可参与肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成等重要病理生理学过程, 而白蛋白对维持细胞稳定增殖有一定影响, 同时, 白蛋白异常降低是肿瘤相关疾病患者预后不良的危险因素<sup>[22,23]</sup>。本研究结果显示, 预后不良组FAR值显著高于预后良好组, 提示FAR与结直肠癌患者化疗预后有关, 与Li等<sup>[24]</sup>研究结果基本一致。原因在于,

表 4 化疗预后的影响因素分析

变量	$\beta$	S.E.	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P值
<b>模型1</b>						
肿瘤直径	0.783	0.223	12.332	2.188	1.593-3.006	<0.001
临床分期						
III期				1.000		
IV期	1.719	0.410	17.577	5.579	2.045-15.218	<0.001
淋巴结转移						
无				1.000		
有	1.819	0.424	18.412	6.168	2.186-17.402	<0.001
PIV	0.754	0.205	13.517	2.125	1.627-2.775	<0.001
FAR	0.664	0.185	12.885	1.943	1.503-2.511	<0.001
CONUT评分	0.585	0.172	11.562	1.795	1.383-2.329	<0.001
常数项				-	-	<0.001
<b>模型2</b>						
PIV	0.687	0.190	13.067	1.987	1.511-2.614	<0.001
FAR	0.609	0.192	10.073	1.839	1.428-2.369	<0.001
CONUT评分	0.507	0.158	10.295	1.660	1.302-2.117	<0.001
常数项				-	-	<0.001

PIV: 泛免疫炎症值; FAR: 纤维蛋白原与白蛋白比值; CONUT: 控制营养状态.

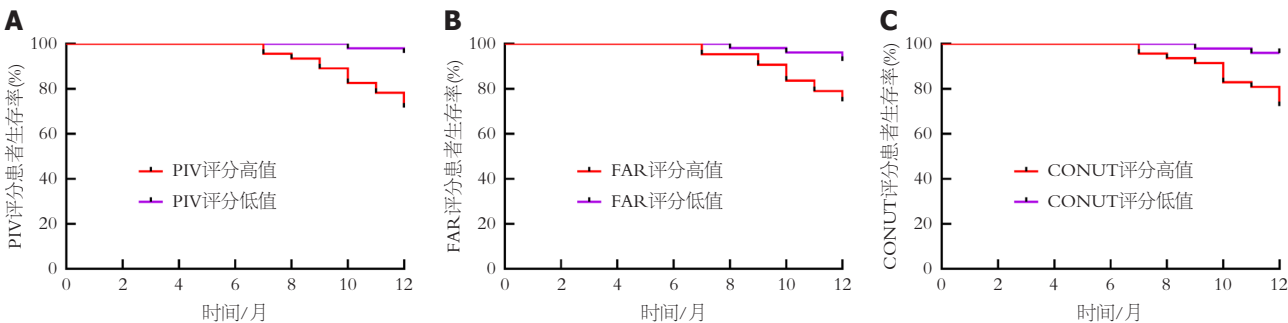


图 2 不同PIV、FAR、CONUT评分患者的生存分析. A: PIV评分患者生存率; B: FAR评分患者生存率; C: CONUT评分患者生存率. PIV: 泛免疫炎症值; FAR: 纤维蛋白原与白蛋白比值; CONUT: 控制营养状态.

纤维蛋白原是凝血系统相关指标之一, 可作为癌细胞外基质框架, 诱导生长因子进入癌细胞以加速癌细胞增殖和侵袭<sup>[25]</sup>. 白蛋白也可用于反映患者营养状态, 而肿瘤患者多存在营养不良情况, 极低的白蛋白水平与患者免疫功能异常有关<sup>[26]</sup>. 故化疗前FAR值异常提升, 提示癌细胞进展风险较高, 患者免疫功能下降, 可能提高患者化疗预后不良风险. 本研究结果显示, FAR与结直肠癌患者化疗预后存在正相关关系, 且为患者化疗预后的影响因素, 进一步表明FAR与结直肠癌患者化疗预后有关. 临床工作中, 对于化疗前FAR值较高的患者应进行重点关注, 因为相关患者化疗后复发转移风险较高, 临床需进行进一步辅助治疗以改善患者预后.

CONUT评分是临床常用快速、客观的营养筛查工具, 通过检测白蛋白、淋巴细胞计数和总胆固醇指标水平对患者营养状态进行评估, 对临床患者身体状况的评

估有一定应用价值<sup>[27,28]</sup>. 本研究结果显示, 随着预后转好, CONUT评分逐渐升高, 且CONUT评分与患者化疗预后呈正相关, 为患者化疗预后的影响因素, 提示CONUT评分与结直肠癌患者化疗预后有关. Wang等<sup>[29]</sup>研究结果指出, 高CONUT评分患者住院时间有明显延长, 是因为高CONUT评分患者营养不良情况更严重, 该情况可能导致患者化疗后死亡率显著升高. 目前临床对CONUT评分的研究侧重于对患者生存期的分析, 但仅针对生存期评估患者预后可能导致结果较片面, 本研究中预后不良组纳入了复发转移患者, 结果仍显示CONUT评分与患者化疗预后有关, 提示临床可扩大对CONUT评分的应用范围.

由于各指标侧重点不同, 临床上单独应用可能存在一定局限性, 基于上述结果, 本研究创新性的以Logistic回归分析模型为基础, 将PIV、FAR、CONUT评分进行

联合以预测患者化疗预后, 结果显示, 三者联合预测的AUC值显著高于各指标单独预测, 提示各指标联合可为临床预测患者化疗预后提供一定参考价值. 虽然本研究采用前瞻性研究方法, 可在一定程度上提高研究的准确性与科学性, 但纳入病例数较少, 可能导致结果存在一定偏差, 未来需要进一步开展大样本、多中心研究, 以进一步明确PIV、FAR、CONUT评分联合对结直肠癌化疗预后的预测价值.

## 4 结论

综上所述, PIV、FAR、CONUT评分与结直肠癌患者化疗预后有关, 临床可通过联合各指标检测为患者化疗预后预测提供参考.

### 文章亮点

#### 实验背景

结直肠癌具有较高的发病率和死亡率. 根治性手术是目前临床主要治疗手段, 而化疗是不符合手术适应症的患者主要治疗手段之一, 但部分患者化疗后可能由于病情较重等原因, 仍存在一定的复发转移率.

#### 实验动机

目前国内研究中, 上述各指标多用于结直肠癌的诊断或术后预后的预测中, 较少涉及化疗患者预后预测.

#### 实验目标

探讨泛免疫炎症值、纤维蛋白原与白蛋白比值、控制营养状态评分单独及联合检测对结直肠癌患者化疗预后的预测价值.

#### 实验方法

选取2021-01/2024-01于杭州市临平区第一人民医院行化疗治疗的结直肠癌患者98例进行前瞻性研究, 依据化疗后随访情况, 将患者分为预后良好组、预后不良组. 分析泛免疫炎症值(pan-immune inflammation value, PIV)、纤维蛋白原与白蛋白比值(fibrinogen to albumin ratio, FAR)、控制营养状态(controlled nutritional status, CONUT)评分单独及联合对化疗预后的预测价值, 采用卡普兰-迈耶曲线分析不同PIV、FAR、CONUT评分患者的生存情况.

#### 实验结果

三者联合预测的受试者工作特征曲线及曲线下面积值显著高于各指标单独预测, 提示各指标联合可为临床预测患者化疗预后提供一定参考价值. 虽然本研究采用前

瞻性研究方法, 可在一定程度上提高研究的准确性与科学性, 但纳入病例数较少, 可能导致结果存在一定偏差, 未来需要进一步开展大样本、多中心研究, 以进一步明确PIV、FAR、CONUT评分联合对结直肠癌化疗预后的预测价值.

#### 实验结论

PIV、FAR、CONUT评分与结直肠癌患者化疗预后有关, 临床可通过联合各指标检测为患者化疗预后预测提供参考.

#### 展望前景

本研究则侧重于患者化疗预后进行分析, 旨在为结直肠癌化疗患者的后续治疗提供一定参考.

## 5 参考文献

- Huang A, Sun Z, Hong H, Yang Y, Chen J, Gao Z, Gu J. Novel hypoxia- and lactate metabolism-related molecular subtyping and prognostic signature for colorectal cancer. *J Transl Med* 2024; 22: 587 [PMID: 38902737 DOI: 10.1186/s12967-024-05391-5]
- Riesco-Martinez MC, Modrego A, Espinosa-Olarte P, La Salvia A, Garcia-Carbonero R. Perioperative Chemotherapy for Liver Metastasis of Colorectal Cancer: Lessons Learned and Future Perspectives. *Curr Treat Options Oncol* 2022; 23: 1320-1337 [PMID: 35980520 DOI: 10.1007/s11864-022-01008-5]
- Wang H, Yang W, Qin Q, Yang X, Yang Y, Liu H, Lu W, Gu S, Cao X, Feng D, Zhang Z, He J. E3 ubiquitin ligase MAG3B degrades c-Myc and acts as a predictor for chemotherapy response in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2022; 21: 151 [PMID: 35864508 DOI: 10.1186/s12943-022-01622-9]
- Manojlovic N, Savic G, Nikolic B, Rancic N. Dynamic monitoring of carcinoembryonic antigen, CA19-9 and inflammation-based indices in patients with advanced colorectal cancer undergoing chemotherapy. *World J Clin Cases* 2022; 10: 899-918 [PMID: 35127905 DOI: 10.12998/wjcc.v10.i3.899]
- Lehtomäki K, Heervä E, Kellokumpu-Lehtinen PL, Mustonen H, Salminen T, Joensuu H, Hermunen K, Boisen MK, Johansen JS, Haglund C, Osterlund P. Transient Changes in Serum CEA, CA19-9, CRP, YKL-40, and IL-6 during Adjuvant Chemotherapy and Survival of Patients with Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2023; 24 [PMID: 37047727 DOI: 10.3390/ijms24076753]
- 刘贤明, 彭丽丽, 任燕燕, 王发艳, 张洪珍. HER2阴性晚期胃癌患者外周血LMR、SII与PIV对生存结局的预测价值及预后影响因素研究. *临床误诊误治* 2022; 35: 47-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.11.011]
- Liao W, Li J, Feng W, Kong W, Shen Y, Chen Z, Yang H. Pan-immune-inflammation value: a new prognostic index in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2024; 24: 1052 [PMID: 39187781 DOI: 10.1186/s12885-024-12809-2]
- Sun H, Ma J, Lu J, Yao ZH, Ran HL, Zhou H, Yuan ZQ, Huang YC, Xiao YY. Fibrinogen-to-albumin ratio predicts overall survival of hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2023; 15: 1662-1672 [PMID: 37746650 DOI: 10.4251/wjgo.v15.i9.1662]
- Martínez-Escribano C, Arteaga Moreno F, Pérez-López M, Cunha-Pérez C, Belenguer-Varea Á, Cuesta Peredo D, Blanco González FJ, Tarazona-Santabalbina FJ. Malnutrition and Increased Risk of Adverse Outcomes in Elderly Patients Undergoing Elective Colorectal Cancer Surgery: A Case-Control

- Study Nested in a Cohort. *Nutrients* 2022; 14 [PMID: 35011082 DOI: 10.3390/nu14010207]
- 10 国家卫生和计划生育委员会《中国结直肠癌诊疗规范(年版)》专家组. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版). 中华临床医师杂志(电子版) 2018; 12: 3-23 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2018.01.003]
  - 11 Mahmoud NN. Colorectal Cancer: Preoperative Evaluation and Staging. *Surg Oncol Clin N Am* 2022; 31: 127-141 [PMID: 35351269 DOI: 10.1016/j.soc.2021.12.001]
  - 12 Cao LY, Cheng S, Lin L, Chen MX. Effect of Controlling Nutritional Status Score (CONUT) and Prognostic Nutritional Index (PNI) on patients after spinal tuberculosis surgery. *Sci Rep* 2022; 12: 16056 [PMID: 36163373 DOI: 10.1038/s41598-022-19345-8]
  - 13 GBD 2019 Colorectal Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 627-647 [PMID: 35397795 DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00044-9]
  - 14 Li H, Wang K, Hao M, Liu Y, Liang X, Yuan D, Ding L. The role of intestinal microecology in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: A review. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102: e36590 [PMID: 38134100 DOI: 10.1097/MD.00000000000036590]
  - 15 Ye J, Hu Y, Chen X, Chang C, Li K. Comparative Effects of Different Nutritional Supplements on Inflammation, Nutritional Status, and Clinical Outcomes in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients* 2023; 15 [PMID: 37375676 DOI: 10.3390/nu15122772]
  - 16 Arici MO, Kivrak Salim D, Kocer M, Alparslan AS, Karakas BR, Ozturk B. Predictive and Prognostic Value of Inflammatory and Nutritional Indexes in Patients with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Medicina (Kaunas)* 2024; 60 [PMID: 39597034 DOI: 10.3390/medicina60111849]
  - 17 Wang QY, Zhong WT, Xiao Y, Lin GL, Lu JY, Xu L, Zhang GN, Du JF, Wu B. Pan-immune-inflammation value as a prognostic biomarker for colon cancer and its variation by primary tumor location. *World J Gastroenterol* 2024; 30: 3823-3836 [PMID: 39351432 DOI: 10.3748/wjg.v30.i33.3823]
  - 18 Efil SC, Guner G, Guven DC, Celikten B, Celebiyev E, Taban H, Akyol A, Isik A, Kilickap S, Yalcin S, Dizdar O. Prognostic and predictive value of tumor infiltrating lymphocytes in combination with systemic inflammatory markers in colon cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2023; 47: 102171 [PMID: 37352926 DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102171]
  - 19 Bhat AA, Nisar S, Singh M, Ashraf B, Masoodi T, Prasad CP, Sharma A, Maacha S, Karedath T, Hashem S, Yasin SB, Bagga P, Reddy R, Frennaux MP, Uddin S, Dhawan P, Haris M, Macha MA. Cytokine- and chemokine-induced inflammatory colorectal tumor microenvironment: Emerging avenue for targeted therapy. *Cancer Commun (Lond)* 2022; 42: 689-715 [PMID: 35791509 DOI: 10.1002/cac2.12295]
  - 20 Long L, Xiong B, Luo Z, Yang H, She Q. Association between Pan-Immune Inflammation Value and Sarcopenia in Hypertensive Patients, NHANES 1999-2018. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2025; 27: e14944 [PMID: 39552179 DOI: 10.1111/jch.14944]
  - 21 Ning X, Wu C, Song B, Wang HM, Jin HZ. Evaluation of hematological inflammatory parameters in patients with palmoplantar pustulosis. *Int J Dermatol* 2024; 63: 1713-1719 [PMID: 38736134 DOI: 10.1111/ijd.17230]
  - 22 Mai RY, Bai T, Luo XL, Wu GB. Preoperative fibrinogen-to-albumin ratio predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma subjected to hepatectomy. *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 261 [PMID: 35606690 DOI: 10.1186/s12876-022-02328-4]
  - 23 Chen W, Shan B, Zhou S, Yang H, Ye S. Fibrinogen/albumin ratio as a promising predictor of platinum response and survival in ovarian clear cell carcinoma. *BMC Cancer* 2022; 22: 92 [PMID: 35062908 DOI: 10.1186/s12885-022-09204-0]
  - 24 Li K, Yan J, Zhang H, Lu C, Wang W, Guo M, Zhang X, Zhang Z. Prognostic value of preoperative white blood cell to hemoglobin ratio and fibrinogen to albumin ratio in patients with colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103: e37031 [PMID: 38241544 DOI: 10.1097/MD.00000000000037031]
  - 25 Shen Y, Li Y, Wang Z, Xu W, Wang W, Chen X. The prognostic value of FAR and a novel FAR-CA125 score in resectable gastric signet ring cell carcinoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149: 9597-9608 [PMID: 37222811 DOI: 10.1007/s00432-023-04870-4]
  - 26 Han R, Tian Z, Jiang Y, Guan G, Sun X, Yu Y, Zhang L, Zhou J, Jing X. Prognostic significance of systemic immune-inflammation index and platelet-albumin-bilirubin grade in patients with pancreatic cancer undergoing radical surgery. *Gland Surg* 2022; 11: 576-587 [PMID: 35402206 DOI: 10.21037/gs-22-117]
  - 27 Di Vincenzo O, D'Elia L, Ballarin G, Pasanisi F, Scalfi L. Controlling Nutritional Status (CONUT) score and the risk of mortality or impaired physical function in stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023; 33: 1501-1510 [PMID: 37336716 DOI: 10.1016/j.numecd.2023.05.012]
  - 28 Xue W, Hu X, Zhang Y. The Association of Controlling Nutritional Status (CONUT) Score with Survival in Patients with Surgically Treated Renal Cell Carcinoma and Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer* 2022; 74: 1907-1916 [PMID: 34490808 DOI: 10.1080/01635581.2021.1974894]
  - 29 Wang Z, Bian J, Yuan J, Zhao S, Huang S, Wu R, Fei F. Study on the correlation between controlling nutritional status score and clinical biochemical indicators in patients with colorectal cancer. *Heliyon* 2024; 10: e27202 [PMID: 38486724 DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27202]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



# 基于脑-肠轴观察米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗成人便秘型肠易激综合症的临床疗效

吴凤青, 金哲康

吴凤青, 金哲康, 兰溪市人民医院感染科 浙江省兰溪市 321100

吴凤青, 主治医师, 主要从事感染性疾病及肝病领域.

作者贡献分布: 吴凤青负责文章撰写和修改; 金哲康负责资料收集整理.

通讯作者: 吴凤青, 本科, 主治医师, 321100, 浙江省金华市兰溪市兰江街道西山脚1359号, 兰溪市人民医院感染科. [zugulj@163.com](mailto:zugulj@163.com)

收稿日期: 2025-02-25

修回日期: 2025-03-30

接受日期: 2025-05-08

在线出版日期: 2025-05-28

## Evaluation of clinical efficacy of Oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablets combined with Mosapride tablets in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome in adults based on the brain-gut axis

Feng-Qing Wu, Zhe-Kang Jin

Feng-Qing Wu, Zhe-Kang Jin, Department of Infectious Diseases, Lanxi People's Hospital, Lanxi 321100, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Feng-Qing Wu, Undergraduate, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, Lanxi People's Hospital, No. 1359 Xishan Road, Lanjiang Street, Lanxi 321100, Zhejiang Province, China. [zugulj@163.com](mailto:zugulj@163.com)

Received: 2025-02-25

Revised: 2025-03-30

Accepted: 2025-05-08

Published online: 2025-05-28

### Abstract

#### BACKGROUND

With the change of people's lifestyle and eating habits,

the incidence of constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) has increased year by year. The combination of Oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablets and Mosapride tablets can improve gastrointestinal symptoms by improving digestive function and enhancing gastrointestinal motility, but the effect of the combination of the two in the treatment of IBS-C remains to be explored.

#### AIM

To explore the clinical effects of Oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablets combined with Mosapride tablets in the treatment of BS-C in adults based on the brain-gut axis.

#### METHODS

A total of 162 IBS-C patients who were treated in our hospital from January 2023 to March 2024 were selected and randomly assigned to a control group ( $n = 81$ ) and an observation group ( $n = 81$ ) using the random number table method. The control group was given Mosapride tablets alone, while the observation group was given Oryz-aspergillus enzyme and pancreatin tablets + Mosapride tablets. The efficacy, clinical symptom scores, intestinal flora, levels of inflammatory factors [serum interleukin-18 (IL-18), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-23 (IL-23)], serum motilin, brain-gut axis related indicators [serotonin (5HT), vasoactive intestinal peptide (VIP), somatostatin (SS), substance P (SP), neuropeptide Y (NPY), and calcitonin gene-related peptide (CGRP)], adverse reactions, and recurrence rate were compared between the two groups.

#### RESULTS

The total effective rate of the observation group was 92.59%, which was higher than that of the control group (81.48%;  $P < 0.05$ ). The scores for abdominal distension, constipation, abdominal pain, and frequency of bowel movements in the observation group were lower than those of the control

group ( $P < 0.05$ ). The number of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* in the observation group was higher than that of the control group, while the number of enterobacteria and enterococci was lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-18, TNF- $\alpha$ , IL-23, VIP, 5HT, SS, NPY, and CGRP in the observation group were lower than those of the control group, while the levels of motilin and SP were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the groups ( $P > 0.05$ ). The recurrence rate in the observation group was lower than that of the control group 6 months after treatment ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

The combination of *Oryz-aspergillus* enzyme and pancreatin tablets and Mosapride tablets has a definite effect in treating IBS-C, effectively ameliorating clinical symptoms, regulating intestinal microecological balance and gastrointestinal hormone levels, improving brain-gut axis disorders, reducing intestinal inflammatory reactions, and decreasing the recurrence rate of IBS-C, with high safety.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Constipation-predominant irritable bowel syndrome; *Oryz-aspergillus* enzyme and pancreatin tablets; Mosapride tablets; Intestinal flora; Brain-gut axis

**Citation:** Wu FQ, Jin ZK. Evaluation of clinical efficacy of *Oryz-aspergillus* enzyme and pancreatin tablets combined with Mosapride tablets in treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome in adults based on the brain-gut axis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 381-388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/381.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.381>

## 摘要

### 背景

随着人们生活方式、饮食习惯的改变,便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)发病率逐年升高,米曲菌胰酶片联合莫沙必利片可通过改善消化功能、增强胃肠动力改善胃肠症状,但两者联合治疗IBS-C的效果仍待临床探讨。

### 目的

基于脑-肠轴探讨米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗成人便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS-C)的临床效果。

### 方法

选取我院2023-01/2024-03就诊的IBS-C患者162例,以随机数字表法分为对照组( $n = 81$ )、观察组( $n = 81$ ),

对照组给予莫沙必利片,观察组给予米曲菌胰酶片+莫沙必利片。比较两组疗效、临床症状评分、肠道菌群、炎症因子水平[血清白介素-18(serum interleukin-18, IL-18)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-23(interleukin-23, IL-23)]、血清胃动素、脑-肠轴相关指标[5-羟色胺(serotonin, 5HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、生长抑素(somatostatin, SS)、P物质(substance P, SP)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、降钙素相关基因肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)]、不良反应及复发率。

## 结果

观察组总有效率92.59%高于对照组81.48%( $P < 0.05$ );观察组腹胀、便秘、腹痛、排便次数评分低于对照组( $P < 0.05$ );观察组双歧杆菌、乳杆菌数量高于对照组,肠杆菌、肠球菌数量低于对照组( $P < 0.05$ );观察组IL-18、TNF- $\alpha$ 、IL-23、VIP、5HT、SS、NPY、CGRP低于对照组,胃动素、SP高于对照组( $P < 0.05$ );不良反应发生率组间比较无差异( $P > 0.05$ );观察组治疗后6 mo复发率低于对照组( $P < 0.05$ )。

## 结论

米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗IBS-C效果确切,可有效改善临床症状,调节肠道微生态平衡及胃肠激素水平,改善脑-肠轴紊乱情况,减轻肠道炎症反应,降低IBS-C复发率,且安全性高。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 便秘型肠易激综合征;米曲菌胰酶片;莫沙必利片;肠道菌群;脑-肠轴

**核心提要:** 米曲菌胰酶片由胰酶、米曲菌酶组成,其所含米曲菌纤维素酶可分解难于消化的植物细胞壁和骨架,胰酶中的淀粉酶可分解食物中的碳水化合物,促进蛋白质消化,但其在便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)中单独应用效果有限。而米曲菌胰酶片联合西沙比利片则可从改善消化功能、增强胃肠动力两个关键环节作用于肠道,协同改善IBS-C临床症状。但目前两者联合用于IBS-C中的研究较少,基于此,本研究尝试探讨米曲菌胰酶片联合西沙比利片治疗IBS-C的效果。

**文献来源:** 吴凤青, 金哲康. 基于脑-肠轴观察米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗成人便秘型肠易激综合征的临床疗效. *世界华人消化杂志*. 2025; 33(5): 381-388

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/381.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.381>

## 0 引言

便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)是临床常见胃肠疾病,且近年来,随着人们生活方式、饮食习惯的改变,其发病率呈上升趋势<sup>[1,2]</sup>. IBS-C临床症状主要表现为腹痛、腹胀、大便干结、排便困难,且易反复发作,严重影响患者生活质量<sup>[3,4]</sup>. 但IBS-C病因复杂,临床尚无特效治疗方法,探寻更加安全、高效的IBS-C治疗方案仍是临床亟需解决的难题. 莫沙必利片是一种胃肠动力药,其可通过促进胃肠道平滑肌收缩,刺激胃肠蠕动,促进排便,目前已用于胃肠动力障碍性疾病中<sup>[5]</sup>. 但IBS-C病因复杂,单独使用莫沙必利片治疗效果欠佳. 米曲菌胰酶片由胰酶、米曲菌酶组成,其所含米曲菌纤维素酶可分解难于消化的植物细胞壁和骨架,胰酶中的淀粉酶可分解食物中的碳水化合物,促进蛋白质消化,但其在IBS-C中单独应用效果有限<sup>[6,7]</sup>. 而米曲菌胰酶片联合莫沙必利片则可从改善消化功能、增强胃肠动力两个关键环节作用于肠道,协同改善IBS-C临床症状,但目前两者联合用于IBS-C中的研究较少. 此外,随着对IBS-C发病机制研究的深入,脑-肠轴理论逐渐成为焦点,脑-肠轴神经内分泌功能紊乱是IBS-C主要诱因. 因此,本研究尝试基于脑-肠轴探讨米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗IBS-C的效果,以期临床治疗提供新思路.

## 1 材料和方法

1.1 材料 选取我院2023-01/2024-03就诊的IBS-C患者162例,以随机数字表法分为对照组( $n = 81$ )、观察组( $n = 81$ ). 纳入标准:符合IBS-C诊断标准<sup>[8]</sup>;年龄>18岁;病程>3 mo;治疗依从性良好;认知功能正常;签署知情同意书. 排除标准:伴有肠道肿瘤、炎症性肠病等器质性肠道疾病;对本研究药物过敏;严重肝肾心功能不全;精神病史;治疗前4 wk使用过影响胃肠动力药、消化酶、益生菌等药物;妊娠及哺乳期女性;严重自身免疫性疾病. 两组一般资料均衡可比( $P > 0.05$ ). 见表1.

### 1.2 方法

1.2.1 对照组:给予莫沙必利片(山东齐康药业有限公司,批准文号:H20050853)治疗,5 mg/次,3次/d. 治疗14 d.

1.2.2 观察组:在对照组基础上给予米曲菌胰酶片(德国Nordmark Arzneimittel GmbH&Co.KG,批准文号:HJ20191029)治疗,每片分别含米曲菌酶、胰酶24 mg、及220 mg,1片/次,3次/d. 治疗14 d.

1.3 疗效评估标准 显效:临床症状显著改善,疗效指数>75%;有效:临床症状有所减轻,50%≤疗效指数≤75%;无效:未达上述标准. 总有效率 = 显效率+有效率. 疗效指数 = (治疗前总症状积分-治疗后总症状积分)/治疗前总症状积分×100%<sup>[9]</sup>.

1.4 观察指标 (1)临床症状评分:治疗前、治疗14 d后(治疗后)进行评估,腹痛、腹胀评分为,5分:症状轻微,未影响正常生活;10分:症状明显,轻微影响正常生活;15分:症状明显,严重影响正常生活. 便秘评分:粪便表面存在裂痕计5分,块状便计10分,段块状便且粪质坚硬计15分. 排便次数评分:排便次数≥2次/周计5分,排便次数1次/周计10分,一周内未排便计15分;(2)肠道菌群:治疗前、后采集两组新鲜粪便标本5 g,按10倍稀释法稀释至 $10^{-9}$ ,接种于不同培养基,每种稀释度接种3个平板. 取3个平板菌落均值,计算每克标本中双歧杆菌、肠杆菌、乳杆菌、肠球菌含量;(3)炎症因子、血清胃动素及脑-肠轴相关指标:治疗前、后采集两组晨起空腹静脉血5 mL,3000 r/min离心12 min(离心半径10 cm)取血清,以放射免疫法测定血清胃动素、P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP),以酶联免疫吸附法测定白介素(interleukin, IL)-18、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-23、5-羟色胺(serotonin, 5HT)、生长抑素(somatostatin, SS)、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、降钙素相关基因肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP);(4)不良反应:比较两组恶心呕吐、皮疹、头晕率;(5)复发率:治疗后6 mo通过电话随访、门诊复诊等方式了解患者症状变化情况,再次出现符合IBS-C诊断标准<sup>[8]</sup>的IBS-胃动素、SP升高, VIP、5HT、SS、NPY、CGRP较低C症状计为复发.

统计学处理 以SPSS 27.0分析数据,计量资料以(mean±SD)表示, $t$ 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示, $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 疗效 观察组总有效率92.59%较对照组81.48%高( $P < 0.05$ ). 见表2.

2.2 临床症状评分 治疗后观察组腹胀、便秘、腹痛、排便次数评分低于对照组( $P < 0.05$ ). 见表3.

2.3 肠道菌群 治疗后与对照组对比,观察组双歧杆菌、乳杆菌数量较高,肠杆菌、肠球菌数量较低( $P < 0.05$ ). 见表4.

2.4 炎症因子 治疗后观察组IL-18、TNF- $\alpha$ 、IL-23较对照组降低( $P < 0.05$ ). 见表5.

2.5 血清胃动素及脑-肠轴相关指标 与对照组对比,治疗后观察组胃动素、SP较高, VIP、5HT、SS、NPY、CGRP较低( $P < 0.05$ ). 见表6和表7.

2.6 不良反应 两组不良反应发生率比较无显著差异( $P > 0.05$ ). 见表8.

2.7 复发率 治疗后随访6 mo,观察组脱落失访4例,对照组脱落失访5例. 观察组复发9例,复发率为11.69%(9/77);

表 1 两组一般资料比较[mean ± SD, n(%)]

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)	合并症			体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )	疾病严重程度		
		男	女			高血压	糖尿病	高脂血症		轻度	中度	重度
观察组	81	39 (48.15)	42 (51.85)	23-68 (47.63 ± 8.43)	0.5-8 (3.12 ± 0.85)	16 (19.75)	14 (17.28)	10 (12.35)	18-27 (23.17 ± 1.52)	19 (23.46)	47 (58.02)	15 (18.52)
对照组	81	36 (44.44)	45 (55.56)	21-70 (49.03 ± 9.15)	0.5-7 (2.97 ± 0.78)	18 (22.22)	12 (14.81)	11 (13.58)	18-27 (23.17 ± 1.52)	18 (22.22)	50 (61.73)	13 (16.05)
$\chi^2/t/tu$		0.223	-1.013	1.170	0.149	0.183	0.055	1.650	0.097			
<i>P</i> 值		0.636	0.313	0.244	0.700	0.669	0.815	0.101	0.922			

表 2 两组疗效比较, n(%)

组别	<i>n</i>	无效	有效	显效	总有效
观察组	81	6(7.41)	23(28.40)	52(64.20)	75(92.59)
对照组	81	15(18.52)	29(35.80)	37(45.68)	66(81.48)
$\chi^2$					4.432
<i>P</i> 值					0.035

表 3 两组治疗前后临床症状评分比较(mean ± SD, 分)

时间	组别	<i>n</i>	腹胀	便秘	腹痛	排便次数
治疗前	观察组	81	12.12 ± 1.23	11.78 ± 1.17	12.82 ± 1.02	10.85 ± 1.51
	对照组	81	11.97 ± 1.37	12.09 ± 1.08	13.03 ± 0.74	11.24 ± 1.72
	<i>t</i>		0.733	-1.752	-1.500	-1.534
	<i>P</i> 值		0.464	0.082	0.136	0.127
治疗后	观察组	81	3.25 ± 0.62 <sup>a</sup>	4.03 ± 1.14 <sup>a</sup>	3.56 ± 0.75 <sup>a</sup>	4.35 ± 1.03 <sup>a</sup>
	对照组	81	6.47 ± 1.12 <sup>a</sup>	7.11 ± 1.35 <sup>a</sup>	6.72 ± 1.27 <sup>a</sup>	7.03 ± 1.08 <sup>a</sup>
	<i>t</i>		-22.638	-15.688	-19.282	-16.162
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与同组治疗前比较。

对照组复发19例, 复发率为25.00%(19/76); 观察组复发率明显低于对照组(*P*<0.05)。

### 3 讨论

IBS-C病因、病机复杂, 且在全球范围内影响广泛, 严重影响患者生活质量<sup>[10-15]</sup>。因此, 积极探讨IBS-C的有效治疗方案具有重要意义。

莫沙必利片可增强胃肠动力, 促进胃肠蠕动, 加快肠道内容物排出, 但由于IBS病因复杂, 莫沙必利片常与其他药物联合治疗IBS-C<sup>[16,17]</sup>。米曲菌胰酶片由胰酶、米曲菌酶组成, 米曲菌酶可结合纤维素、蛋白质淀粉, 促进食物消化, 胰酶可持续性酶解食物, 增强食管下端括约肌张力, 增强食管蠕动, 促进排便<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, 观察组疗效高于对照组, 腹胀、便秘、腹痛、排便次数评分低于对照组, 提示两者联合治疗可提升治疗效

果, 有效缓解临床症状。其原因可能在于: 莫沙必利片可作用于胃肠道平滑肌细胞特定受体, 增强平滑肌收缩力, 促进肠道内容物排出<sup>[5]</sup>。米曲菌胰酶片中所含米曲菌纤维素酶可分解植物细胞壁及骨架, 促进食物的消化吸收<sup>[9]</sup>。两者联合治疗时米曲菌胰酶片可改善机体消化功能, 促进食物分解, 为肠道内容物排出奠定基础, 莫沙必利片可增强胃肠动力, 继而加速已被米曲菌胰酶片分解的肠道内容物排出, 因此, 两者联合可有效提升治疗效果, 缓解腹胀、便秘等临床症状。

既往研究指出, 肠道微生态失衡、肠道炎症、胃肠动力共同参与IBS-C的发生、发展<sup>[20-22]</sup>。肠道菌群参与肠道防御、营养代谢, 肠道菌群失调时肠杆菌、肠球菌等有效菌数量增加, 双歧杆菌、乳杆菌等有益菌数量减少, 可促进免疫抑制性蛋白分泌, 引发肠黏膜免疫失调, 增加IBS-C发生风险<sup>[23]</sup>。肠道感染可破坏肠道黏膜屏障, 激

表 4 两组治疗前后肠道菌群数量比较(mean ± SD, lgCFU/g)

时间	组别	n	双歧杆菌	肠杆菌	乳杆菌	肠球菌
治疗前	观察组	81	8.14 ± 0.63	8.78 ± 0.50	6.12 ± 0.65	8.28 ± 0.72
	对照组	81	8.09 ± 0.59	8.81 ± 0.49	6.06 ± 0.57	8.31 ± 0.78
	t		0.521	-0.386	0.625	-0.254
	P值		0.603	0.700	0.533	0.800
治疗后	观察组	81	8.78 ± 0.36 <sup>a</sup>	7.92 ± 0.33 <sup>a</sup>	6.75 ± 0.30 <sup>a</sup>	7.55 ± 0.37 <sup>a</sup>
	对照组	81	8.46 ± 0.31 <sup>a</sup>	8.16 ± 0.35 <sup>a</sup>	6.52 ± 0.32 <sup>a</sup>	7.89 ± 0.45 <sup>a</sup>
	t		6.062	-4.490	4.719	-5.252
	P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>P<0.05, 与同组治疗前比较.

表 5 两组治疗前后炎症因子水平比较(mean ± SD, ng/L)

时间	组别	n	IL-18	TNF-α	IL-23
治疗前	观察组	81	123.26 ± 14.12	81.32 ± 11.09	76.52 ± 7.85
	对照组	81	119.75 ± 12.27	79.85 ± 9.85	78.13 ± 8.19
	t		1.689	0.892	-1.277
	P值		0.093	0.374	0.203
治疗后	观察组	81	50.39 ± 6.72 <sup>a</sup>	40.06 ± 8.76 <sup>a</sup>	37.82 ± 9.24 <sup>a</sup>
	对照组	81	75.63 ± 8.59 <sup>a</sup>	57.79 ± 10.35 <sup>a</sup>	53.26 ± 10.11 <sup>a</sup>
	t		-20.828	-11.768	-10.146
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>P<0.05, 与同组治疗前比较. IL: 白介素; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α.

表 6 两组治疗前后血清胃动素及脑-肠轴相关指标比较(mean ± SD)

时间	组别	n	胃动素(ng/L)	SP(ng/L)	VIP(ng/L)
治疗前	观察组	81	205.32 ± 31.25	21.15 ± 6.25	45.38 ± 7.11
	对照组	81	198.87 ± 29.42	20.82 ± 5.83	44.75 ± 6.85
	t		1.353	0.347	0.574
	P值		0.178	0.729	0.567
治疗后	观察组	81	302.17 ± 18.59 <sup>a</sup>	32.09 ± 3.75 <sup>a</sup>	28.67 ± 4.29 <sup>a</sup>
	对照组	81	264.29 ± 15.96 <sup>a</sup>	26.12 ± 3.39 <sup>a</sup>	33.23 ± 4.58 <sup>a</sup>
	t		13.914	10.629	-6.540
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>P<0.05, 与同组治疗前比较. SP: P物质; VIP: 血管活性肠肽.

活炎症免疫细胞, 刺激IL-18、TNF-α、IL-23等炎症因子释放<sup>[24]</sup>. 脑-肠轴紊乱也与IBS-C密切相关, 其中SP可促进肠道蠕动, 增加血管渗透性; VIP可作用于平滑肌上的VIP受体, 松弛胃肠道平滑肌, 降低胃肠动力<sup>[25]</sup>; 5HT水平过高易导致肠神经系统呈高度敏感性状态, 引发胃肠动力障碍, 促进IBS-C发生; SS可抑制胃肠的激素、胃酸分泌, 拮抗胃肠道运动, 诱发IBS-C; CGRP是传递疼痛信号的重要神经递质, 其水平异常升高可增加腹痛感; NPY

可抑制肠道平滑肌收缩及胃肠道运动, 导致排便次数减少. 此外, 胃动素可刺激神经元去极化, 促进胃肠道平滑肌收缩, 增强胃肠动力<sup>[26]</sup>. 本研究中, 观察组治疗后双歧杆菌、乳杆菌数量及胃动素、SP水平较对照组高, 肠杆菌、肠球菌数量及IL-18、TNF-α、IL-23、VIP、5HT、CGRP、NPY、SS水平对照组较低, 提示联合治疗可通过改善肠道菌群、胃肠动力, 调节脑-肠互动紊乱状态, 减轻肠道炎症, 促进病情改善. 分析为: 米曲菌胰酶片可

表 7 两组治疗前后血清胃动素及脑-肠轴相关指标比较(mean ± SD)

时间	组别	5HT(μg/L)	SS(ng/L)	NPY(ng/L)	CGRP(ng/L)
治疗前	观察组	98.98 ± 8.22	30.17 ± 4.09	31.57 ± 3.89	15.85 ± 3.16
	对照组	101.63 ± 9.16	29.78 ± 3.85	32.08 ± 3.92	16.11 ± 3.24
	<i>t</i>	-1.938	0.625	-0.831	-0.517
	<i>P</i> 值	0.054	0.533	0.407	0.606
治疗后	观察组	71.26 ± 4.28 <sup>a</sup>	15.43 ± 2.13 <sup>a</sup>	17.85 ± 2.09 <sup>a</sup>	7.25 ± 1.09 <sup>a</sup>
	对照组	85.39 ± 6.34 <sup>a</sup>	18.54 ± 2.56 <sup>a</sup>	22.09 ± 2.66 <sup>a</sup>	10.07 ± 2.24 <sup>a</sup>
	<i>t</i>	-16.625	-8.405	-11.280	-10.188
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>*P*<0.05, 与同组治疗前比较. 5HT: 5-羟色胺; SS: 生长抑素; NPY: 神经肽Y; CGRP: 降钙素相关基因肽.

表 8 两组不良反应比较, *n*(%)

组别	<i>n</i>	皮疹	头晕	恶心呕吐	总发生率
观察组	81	1(1.23)	1(1.23)	2(2.47)	4(4.94)
对照组	81	0(0.00)	1(1.23)	1(1.23)	2(2.47)
$\chi^2$					0.173
<i>P</i> 值					0.677

促进食物消化, 为有益菌提供营养, 促进其大量生长繁殖. 何汝等<sup>[6]</sup>还指出, 米曲菌胰酶片可特异性消灭肠道致病菌, 保持肠道菌群平衡. 莫沙必利片可加快胃肠蠕动, 缩短有害菌在肠道内的停留时间, 抑制肠杆菌、肠球菌等有害菌过度增殖. 此外, 有害菌产生的内毒素等物质是刺激炎症因子释放的重要因素, 两者联合治疗可有效调节肠道微生态, 继而减轻刺激源, 缓解肠道炎症反应<sup>[27]</sup>. 此外, 米曲菌胰酶片促进食物充分消化后可进一步刺激肠道内分泌细胞, 促进胃动素、SP的合成、释放. 莫沙必利片促进胃肠蠕动时可刺激肠神经系统中的神经元, 调节胃肠道内分泌细胞功能, 抑制VIP释放. 同时联合治疗可增强胃肠动力, 改善肠道内环境, 继而可减少5HT、SS、NPY的释放, 联合治疗还可改善肠道炎症状态, 减轻炎症因子对感觉神经末梢的刺激, 抑制CGRP的释放, 因此, 两组联合治疗可有效调节肠道微生态平衡, 减轻肠道炎症反应, 调节胃肠激素水平及脑-肠轴紊乱, 继而提升治疗效果, 改善临床症状. 此外, 本研究结果还显示, 治疗期间两组不良反应比较无显著差异, 治疗后6 mo观察组复发率低于对照组, 表明联合治疗可抑制IBS-C复发, 且安全性高.

#### 4 结论

综上所述, 米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗IBS-C效果确切, 可有效改善临床症状, 调节肠道微生态平衡及胃肠激素水平, 改善脑-肠轴紊乱情况, 减轻肠道炎症反应, 降

低IBS-C复发率, 且安全性高. 但本研究样本量较小、研究时间较短, 未来需开展大规模、多中心、长期随访研究, 以进一步验证联合治疗的效果与安全性.

#### 文章亮点

##### 实验背景

便秘型肠易激综合征发病率逐年升高, 米曲菌胰酶片联合莫沙必利片可通过改善消化功能、增强胃肠动力改善胃肠症状, 但两者联合治疗便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)的效果仍待临床探讨.

##### 实验动机

本研究尝试基于脑-肠轴探讨米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗IBS-C的效果, 以期为临床治疗提供新思路.

##### 实验目标

基于脑-肠轴探讨米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗成人便秘型肠易激综合征的临床效果.

##### 实验方法

选取我院2023-01/2024-03就诊的IBS-C患者162例, 以随机数字表法分为对照组(*n* = 81)、观察组(*n* = 81), 对照组给予莫沙必利片, 观察组给予米曲菌胰酶片+莫沙必利片. 比较两组疗效、临床症状评分、肠道菌群、炎

症因子水平[血清白介素(interleukin, IL)-18、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-23、血清胃动素]、脑-肠轴相关指标[5-羟色胺(serotonin, 5HT)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、生长抑素(somatostatin, SS)、P物质、神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、降钙素相关基因肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)]、不良反应及复发率。

### 实验结果

观察组总有效率92.59%高于对照组81.48%( $P<0.05$ ); 观察组腹胀、便秘、腹痛、排便次数评分低于对照组( $P<0.05$ ); 观察组双歧杆菌、乳杆菌数量高于对照组, 肠杆菌、肠球菌数量低于对照组( $P<0.05$ ); 观察组IL-18、TNF- $\alpha$ 、IL-23、VIP、5HT、SS、NPY、CGRP低于对照组, 胃动素、SP高于对照组( $P<0.05$ ); 不良反应发生率组间比较无差异( $P>0.05$ ); 观察组治疗后6 mo复发率低于对照组( $P<0.05$ )。

### 实验结论

米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗IBS-C效果确切, 可有效改善临床症状, 调节肠道微生态平衡及胃肠激素水平, 改善脑-肠轴紊乱情况, 减轻肠道炎症反应, 降低IBS-C复发率, 且安全性高。

### 展望前景

本研究尝试基于脑-肠轴探讨米曲菌胰酶片联合莫沙必利片治疗IBS-C的效果, 以期为临床治疗提供新思路。

## 5 参考文献

- Alavinejad P, Mousavi Ghanavati P, Alboraei M, Emara M, Baghaee S, Baran B, Ebrahimi Daryani N, Farsi F, Hajiani E, Hashemi SJ, Lak E, Taheri Y, Dangi A. Irritable Bowel Syndrome Demographics: A Middle Eastern Multinational Cross-sectional Study. *Middle East J Dig Dis* 2022; 14: 222-228 [PMID: 36619142 DOI: 10.34172/mejdd.2022.276]
- 阳燕琳, 阳淑容, 曾贵利. 利那洛肽与乳果糖治疗便秘型肠易激综合征效果比较. *临床误诊误治* 2023; 36: 118-122 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.02.025]
- Di Rosa C, Altomare A, Terrigno V, Carbone F, Tack J, Cicala M, Guarino MPL. Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-C): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms. *Nutrients* 2023; 15: 1647 [PMID: 37049488 DOI: 10.3390/nu15071647]
- Chang L, Sultan S, Lembo A, Verne GN, Smalley W, Heidelbaugh JJ. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology* 2022; 163: 118-136 [PMID: 35738724 DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.016]
- 阎婷婷, 聂莹, 杨莹. 赖氨酸维B12合剂联合西沙比利对功能性消化不良腹痛患儿肠道菌群及胃肠功能的影响. *中国微生态学杂志* 2024; 36: 201-205 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202402012]
- 何汝, 栗凤霞, 郝瑞军, 王红云, 王俊平. 米曲菌胰酶片对肝硬化相关消化不良患者肠道菌群、胃肠功能及血清GLP-1和PYY水平的影响. *现代生物医学进展* 2024; 24: 4317-4319 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.034]
- 金利红, 程华军, 虞笑娟, 陈星. 调中健脾汤联合米曲菌胰酶片对功能性消化不良患者胃肠激素及细胞因子水平的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2022; 30: 780-784 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2022.11.05]
- 张文静. 成人肠易激综合征诊治新指南. *现代消化及介入诊疗* 2007; 12:141 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2007.02.029]
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261 [PMID: 27147121 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035]
- Napolitano M, Fasulo E, Ungaro F, Massimino L, Sinagra E, Danese S, Mandarino FV. Gut Dysbiosis in Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review on Correlation with Disease Subtypes and Novel Therapeutic Implications. *Microorganisms* 2023; 11: 2369 [PMID: 37894027 DOI: 10.3390/microorganisms11102369]
- Zeng XY, He JJ, Li XY, Chen P, Zuo JH, Cai XL, Fan ZY, Qu JP. Clinical efficacy of one-finger meditation massage on IBS-C based on the "gut-brain axis" theory: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther* 2023; 23: 185 [PMID: 37280574 DOI: 10.1186/s12906-023-04019-3]
- Wang YQ, Ma WJ, Mehta R, Nguyen LH, Song MY, Drew DA, Asnicar F, Huttenhower C, Segata N, Wolf J, Spector T, Berry S, Staller K, Chan AT. Diet and gut microbial associations in irritable bowel syndrome according to disease subtype. *Gut Microbes* 2023; 15: 2262130 [PMID: 37786251 DOI: 10.1080/19490976.2023.2262130]
- Zhou JY, Wei HQ, Zhou A, Xiao X, Xie X, Tang B, Lin H, Tang L, Meng RP, Yuan XY, Zhang J, Huang C, Huang BB, Liao XP, Zhong TT, He SY, Gu S, Yang SM. The gut microbiota participates in the effect of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a multicenter, prospective, pre-post study. *J Transl Med* 2024; 22: 98 [PMID: 38263117 DOI: 10.1186/s12967-024-04898-1]
- JanssenDuijghuijsen L, van den Belt M, Rijnaarts I, Vos P, Guillemet D, Witteman B, de Wit N. Acacia fiber or probiotic supplements to relieve gastrointestinal complaints in patients with constipation-predominant IBS: a 4-week randomized double-blinded placebo-controlled intervention trial. *Eur J Nutr* 2024; 63: 1983-1994 [PMID: 38653808 DOI: 10.1007/s00394-024-03398-8]
- Kwon H, Nam EH, Kim H, Jo H, Bang WY, Lee M, Shin H, Kim D, Kim J, Kim H, Lee J, Jung YH, Yang J, Won DD, Shin M. Effect of Lactocaseibacillus rhamnosus IDCC 3201 on irritable bowel syndrome with constipation: a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Sci Rep* 2024; 14: 22384 [PMID: 39333245 DOI: 10.1038/s41598-024-72887-x]
- 李博林, 杨倩, 梅建强, 杨铸锋, 郭子敬, 杜姚, 赵丹阳, 杜朋丽. 基于肺与大肠相表里探讨宣肺降浊方治疗IBS-C的临床疗效及对患者脑-肠轴的影响. *河北中医学报* 2018; 33: 7-10 [DOI: 10.16370/j.cnki.13-1214/r.2018.05.003]
- 程红杰. 中西医结合治疗便秘型肠易激综合征84例临床观察. *北京中医* 2007; 26: 351-352 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-1307.2007.06.012]
- 陈勇, 郑霞, 陈中原, 等. 米曲菌胰酶片辅助治疗对功能性消化不良患者胃排空率和消化功能的影响. *中国药物与临床* 2024; 24: 38-41 [DOI: 10.11655/zgywylc.2024.01.008]
- 于宏环, 耿同磊, 刘艳红. 曲美布汀联合米曲菌胰酶片治疗功能性消化不良的疗效及对患者肠道菌群和胃肠动力的影响. *检验医学与临床* 2023; 20: 3653-3657 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.24.016]
- Cui L, Zhang B, Zou ST, Liu J, Wang PR, Li H, Zhang ZH. Fenchone Ameliorates Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome via Modulation of SCF/c-Kit Pathway and Gut Microbiota. *J Microbiol Biotechnol* 2024; 34: 367-378 [PMID: 38073315 DOI: 10.4014/jmb.2308.08011]
- 高炼, 黄晓明, 吴清明. 肠易激综合征治疗与预防的研究

进展. 中国全科医学 2022; 25: 1148-1154 [DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.138]

22 张坤容, 古赛. 便秘型肠易激综合征的治疗进展. 中国医药 2024; 19: 1271-1275 [DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2024.08.033]

23 Shang X, E FF, Guo KL, Li YF, Zhao HL, Wang Y, Chen N, Nian T, Yang CQ, Yang KH, Li XX. Effectiveness and Safety of Probiotics for Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2022; 14: 2482 [PMID: 35745212 DOI: 10.3390/nu14122482]

24 徐菁, 刘坤, 马竹芳. IBS患者神经内分泌轴功能与肠道菌群、炎症反应及胃肠症状的相关性. 临床和实验医学杂志 2023; 22: 360-364 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.04.007]

25 臧希, 窦志芳. 脑肠肽与肠易激综合征相关性研究进展. 辽宁中医药大学学报 2019; 21: 110-115 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2019.12.028]

26 徐逸, 庄瑞斐, 陈亮, 景姍, 杨芳. 枳术丸合四逆散治疗肝郁气滞证便秘型肠易激综合征的临床效果及对胃肠激素的影响. 广西医学 2023; 45: 2972-2976, 2989 [DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2023.24.08]

27 赵红艳, 张慧文, 徐琦德. 肠道菌群治疗炎症性肠病的研究进展. 武警医学 2023; 34: 1090-1094 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2023.12.022]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

# 荷花碱通过抑制氧化应激与炎症反应减轻酒精诱导的小鼠肝损伤

蓬小红, 刘晓君

**蓬小红**, 武义第一人民医院检验科 浙江省金华市 321200

**刘晓君**, 武义县中医院检验科 浙江省金华市 321200

蓬小红, 本科, 主管技师, 研究方向为医学检验.

**作者贡献分布:** 蓬小红负责设计课题、研究执行和数据分析; 刘晓君协同进行研究并撰写初稿.

**通讯作者:** 蓬小红, 本科, 主管技师, 321200, 浙江省金华市武义县南门街2号, 武义第一人民医院检验科. 13566939720@163.com

**收稿日期:** 2025-02-27

**修回日期:** 2025-04-16

**接受日期:** 2025-05-08

**在线出版日期:** 2025-05-28

## Neferine alleviates alcohol-induced liver injury in mice by inhibiting oxidative stress and inflammation

Xiao-Hong Qu, Xiao-Jun Liu

**Xiao-Hong Qu**, Department of Laboratory Medicine, Wuyi First People's Hospital, Jinhua 321200, Zhejiang Province, China

**Xiao-Jun Liu**, Department of Laboratory Medicine, Wuyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinhua 321200, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Xiao-Hong Qu, Bachelor, Senior Technician, Department of Laboratory Medicine, Wuyi First People's Hospital, No. 2 Nanmen Street, Wuyi County, Jinhua 321200, Zhejiang Province, China. 13566939720@163.com

**Received:** 2025-02-27

**Revised:** 2025-04-16

**Accepted:** 2025-05-08

**Published online:** 2025-05-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Neferine (NeF) inhibits hepatotoxic substance-induced damage and inflammatory responses in various liver inju-

ry models and shows potential against alcoholic liver injury (ALI), but its specific mechanisms and efficacy require further in-depth research and validation.

#### AIM

To explore the effects of NeF on liver inflammation and oxidative stress in ALI model mice, and to investigate the underlying mechanisms.

#### METHODS

Forty-two mice were randomly divided into six groups, with seven mice in each group: Blank control group (Control), NeF control group (NeF), ALI model group (Model), and low-, medium-, and high-dose NeF intervention groups (Model + NeF-L, Model + NeF-M, and Model + NeF-H, respectively). The ALI model was established using a chronic-plus-binge ethanol feeding method. During the 16-day modeling period, mice in the low-, medium-, and high-dose NeF intervention groups received intragastric administration of 25, 50, and 100 mg/kg NeF, respectively. Serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP) were measured using a biochemical analyzer. Liver tissues were subjected to HE staining and oil red O staining to observe morphological changes. Additionally, biochemical methods were used to determine the levels of triglycerides (TG), malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP), superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT) in liver tissues. ELISA was employed to detect the levels of 4-hydroxynonenal (4-HNE), myeloperoxidase (MPO), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in liver tissues. Finally, Western blot analysis was conducted to evaluate the expression levels of nuclear factor-kappaB (NF- $\kappa$ B), nuclear factor E2-related factor (Nrf-2), and heme oxygenase-1 (HO-1) in liver tissues.

#### RESULTS

Compared with the model group, the NeF intervention

groups exhibited significantly reduced levels of liver injury markers (AST, ALT, ALP, and TG) in serum, oxidative stress markers (MDA, 4-HNE, and AOPP), and inflammatory markers (MPO, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$ ) in liver tissue, while the activities of antioxidant enzymes (SOD and CAT) were significantly increased. Histological analysis revealed that NeF intervention improved alcohol-induced liver injury, steatosis, and lipid accumulation. Western blot analysis demonstrated that NeF intervention up-regulated the expression of Nrf-2 and HO-1 and down-regulated the expression of NF- $\kappa$ B in liver tissue compared to the model group. All these results showed dose-dependent changes.

### CONCLUSION

NeF ameliorates alcohol-induced liver injury through its antioxidant and anti-inflammatory effects, and the underlying mechanism may involve the enhancement of the Nrf-2/HO-1 signaling pathway and the inhibition of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in liver tissue.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Neferine; Alcoholic liver injury; Oxidative stress; Inflammatory response; Nrf-2/HO-1; NF- $\kappa$ B

**Citation:** Qu XH, Liu XJ. Neferine alleviates alcohol-induced liver injury in mice by inhibiting oxidative stress and inflammation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 389-396  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/389.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.389>

### 摘要

#### 背景

荷花碱(neferine, NeF)在多种肝损伤模型中可抑制肝毒性物质诱导的损伤及炎症反应, 或具抗酒精性肝损伤(alcoholic liver injury, ALI)潜力, 但其具体机制和效果需深入研究验证.

#### 目的

探讨NeF对ALI模型小鼠肝脏炎症和氧化应激的影响及其潜在机制.

#### 方法

将42只小鼠随机分为6组, 每组7只: 空白对照组(Control)、NeF对照组(NF)、ALI模型组(Model), 以及低、中、高剂量NeF干预组(Model+NeF-L、Model+NeF-M、Model+NeF-H). 通过慢性结合急性酒精喂养法构建ALI模型. 在ALI造模期间, 低、中、高剂量NeF干预组小鼠分别接受25、50、100 mg/kg NeF灌胃, 持续16 d. 实验结束后, 使用生化分析仪测定血清中丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和碱性磷酸酶

(alkaline phosphatase, ALP)的活性. 肝组织进行HE染色和油红O染色以观察组织形态学变化. 此外, 采用生化法测定肝组织中甘油三酯(triglycerides, TG)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)含量及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性, 并通过ELISA法检测肝组织中4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal, 4-HNE)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、白介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平. 最后, 利用Western blot检测肝组织中核因子 $\kappa$ B(nuclear factor-kappaB, NF- $\kappa$ B)、核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor, Nrf-2)和血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达.

### 结果

与模型组相比, NeF干预组小鼠的血清中肝损伤指标(AST、ALT、ALP及TG)、肝组织中的氧化应激标志物(MDA、4-HNE和AOPP)以及炎症指标(MPO、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ )均显著降低, 而抗氧化酶(SOD和CAT)活性则明显升高. 组织学结果显示, NeF干预治疗能够改善酒精诱导的肝损伤、脂肪变性和脂质蓄积等组织形态学改变. Western blot分析表明, 与模型组相比, NeF干预治疗可上调肝组织中Nrf-2和HO-1的表达并下调NF- $\kappa$ B表达. 上述结果均呈现剂量依赖性变化.

### 结论

NeF通过抗氧化和抗炎作用改善酒精诱导的肝损伤, 其机制可能与其增强肝组织中Nrf-2/HO-1信号通路并抑制NF- $\kappa$ B信号通路有关.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 荷花碱; 酒精性肝损伤; 氧化应激; 炎症反应; Nrf-2/HO-1; NF- $\kappa$ B

**核心提要:** 荷花碱(neferine, NeF)作为一种有效的抗氧化剂和抗炎剂, 可以抑制酒精性肝损伤(alcoholic liver injury, ALI)小鼠肝脏中的氧化和炎症现象. 尽管本研究揭示了NeF的多重保护机制, 仍需进一步探讨其生物利用度及组织特异性分布. 未来研究可结合基因敲除模型验证关键信号节点的作用, 并通过结构修饰优化其药代动力学特性, 为其在ALI临床应用奠定基础.

**文献来源:** 袁小红, 刘晓君. 荷花碱通过抑制氧化应激与炎症反应减轻酒精诱导的小鼠肝损伤. *世界华人消化杂志* 2025; 33(5): 389-396

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/389.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.389>

## 0 引言

酒精相关性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)是全球范围内一个重大的公共卫生问题,也是慢性肝病的主要病因之一<sup>[1]</sup>. ALD涵盖了由长期饮酒或间歇性大量饮酒诱导的单纯性脂肪变性到脂肪性肝炎,并可能进一步进展为不可逆的肝硬化及肝细胞癌等一系列肝脏病变<sup>[1,2]</sup>. 根据世界卫生组织的数据,每年因ALD导致的死亡人数超过200万,占全球总死亡人数的4%,已被确认为导致伤残调整生命年的主要风险因素之一<sup>[1,3]</sup>. 我国酒文化源远流长,近年来酗酒人数剧增,且饮酒年龄呈年轻化趋势,这使得由酒精诱导的ALD或酒精相关肝病造成的肝损伤问题尤为突出<sup>[4]</sup>. 此外,酒精成瘾是一种慢性复发性疾病,伴有强迫性饮酒行为,这使得治疗更具挑战性. 尽管戒酒被认为是治疗ALD的最佳策略,但对于已经造成肝损伤的患者的干预选择在过去几十年中进展有限,这表明迫切需要开发新的ALD治疗方法<sup>[4,5]</sup>.

酒精性肝损伤(alcoholic liver injury, ALI)最初表现为肝脂肪变性,且随着脂质过载,肝脏组织会遭受氧化应激损伤,并引发库普弗细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的浸润,进而产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等炎症细胞因子<sup>[2,6]</sup>. 此外,长期饮酒及酗酒等饮酒模式本身在肝内代谢也会导致反复的肝脏损伤、氧化应激和炎症反应<sup>[2,5,6]</sup>. 荷花碱(neferine, NeF),一种从睡莲莲心中提取的双苜基异喹啉类生物碱,具有抗氧化、抗炎、调节血脂、器官保护以及抑制器官纤维化的作用<sup>[7-9]</sup>. 在肝损伤相关的动物模型中,NeF能够抑制对乙酰氨基酚、D-半乳糖胺和脂多糖等肝毒性物质以及缺血再灌注等因素引起的肝损伤,抑制组织炎症及氧化应激反应的激活<sup>[10-12]</sup>. 基于其药理性质,推测NeF可能是潜在的抗ALI药物,但其在ALI中的作用尚未得到验证. 因此,本研究旨在评估NeF在酒精诱导的小鼠ALI中的作用,并分析其机制.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验试剂: NeF(纯度>99%,货号: PR0987)购自信阳莱耀生物科技有限公司; HE染色试剂盒(货号: RC0062)和油红O染色试剂盒(货号: RC0067)购自上海睿远生物医药科技有限公司; 甘油三酯(triglyceride, TG)测定试剂盒(货号: A110-1-1)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测定试剂盒(货号: A003-1-1)、晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products, AOPP)测定试剂盒(货号: H596)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定试剂盒(货号: A001-3-1)和过氧化氢酶(catalase, CAT)测定

试剂盒(货号: A007-1-1)购自南京建成生物研究所; 4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal, 4-HNE)ELISA试剂盒(货号: D751041)、IL-1 $\beta$  ELISA试剂盒(货号: D721017)和TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒(货号: D721217)购自上海生工生物工程股份有限公司; 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO) ELISA试剂盒(货号: MB-3074A)购自江苏酶标生物科技有限公司; 核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)抗体(货号: 10745-1-AP)、核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-derived factor 2-related factor, Nrf-2)抗体(货号: 16396-1-AP)和血红素氧合酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)抗体(货号: 66743-1-Ig)购自武汉三鹰生物技术有限公司; GAPDH抗体(货号: CSB-MA000071M2m)和HRP标记二抗购自武汉华美生物工程有限公司.

1.1.2 实验动物: 42只SPF级雄性C57BL/6J小鼠(10-12周龄, 20-22 g)购自金华市食品药品检验检测研究院[SCXK(浙)2024-0003], 饲养于屏障环境动物房, 饲养条件控制为: 室温24  $\pm$  4  $^{\circ}$ C, 湿度50%-65%, 人工照明12 h/12 h循环交替. 在6 d适应新环境性饲养时, 小鼠以常规的颗粒动物饲料, 不限制饮水; 在动物造模时给予特殊造模饮食.

### 1.2 方法

1.2.1 分组和ALI造模: 动物实验获得了武义第一人民医院动物伦理批准(伦理号: 伦审医研[2023]176)并严格遵循《实验动物护理和使用指南》进行. 42只小鼠随机分为6组, 每组7只: 空白对照组(Control)、NeF对照组(NeF)、ALI模型组(Model), 以及低、中、高剂量NeF干预组(Model+NeF-L、Model+NeF-M、Model+NeF-H). 根据文献<sup>[13]</sup>方案, 采用慢性结合急性酒精喂养法构建ALI模型. 具体造模步骤如下: 首先, 所有小鼠连续5 d接受Lieber-DeCarli液体对照饲料(货号: TP 4030C, 南通特洛菲饲料科技有限公司); 随后, 除Control组和NeF组外, 其余小鼠连续10 d接受含5%酒精的Lieber-DeCarli标准型酒精液体饲料(货号: TP 4030D, 南通特洛菲饲料科技有限公司). 在第16天, ALI模型组及各剂量NeF干预组给予大剂量酒精(5 g/kg), 而Control组和NeF组则给予等体积的9 g/kg麦芽糊精. 此外, NeF组在整个实验期间(共16天)每天接受100 mg/kg NeF灌胃; 低、中、高剂量NeF干预组分别接受25、50、100 mg/kg NeF灌胃, 每日一次. 最后一次给药后9 h, 对小鼠进行称重, 并通过眼眶静脉采血, 随后实施安乐死并收集肝组织, 称重; 计算肝/体比(肝脏重量/体重比).

1.2.2 血生化检测: 用全自动生化分析仪检测血清中肝损伤标记物丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT), 天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性.

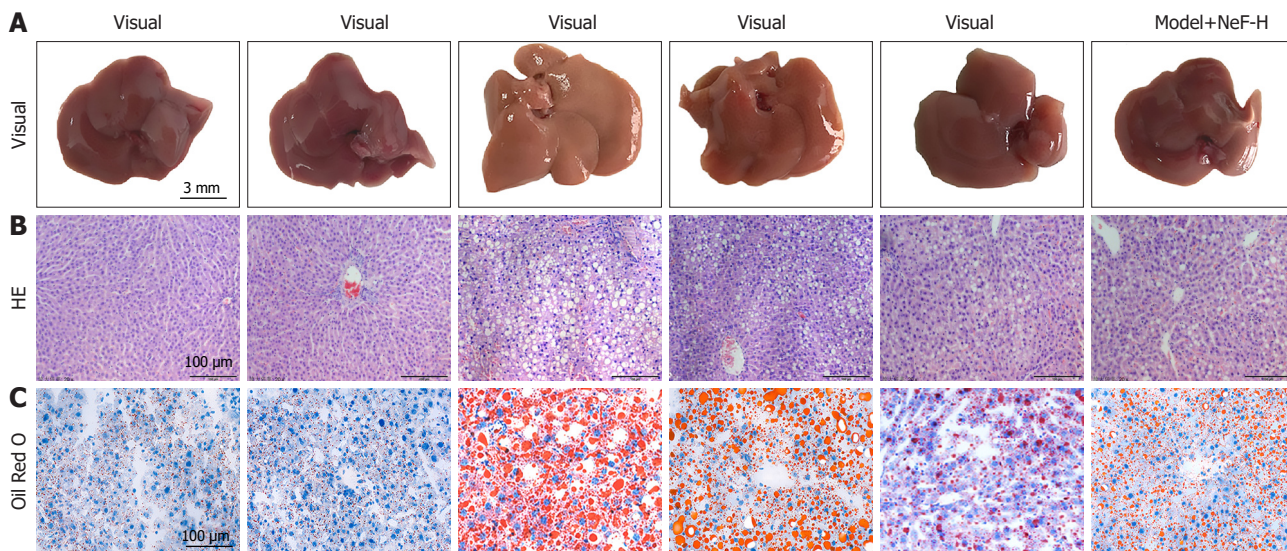


图 1 各组小鼠肝脏的肉眼外观及组织形态学图像. A: 各肝脏的代表性肉眼观; B: 各组肝脏组织代表性HE染色图像; C: 各组肝脏组织代表性油红O染色图像. NeF: 荷花碱.

1.2.3 组织学染色: 将肝组织分为两部分, 一部分用于肝组织生化和Western blot检测, 另外一部分用于组织学染色检测. 将肝组织固定和石蜡包埋后, 切片(5 μm厚), 肝组织切片脱蜡至水后, 按厂家说明书, 分别进行HE染色和油红O染色. 显微镜下观察肝组织形态学表现, 按文献<sup>[12,13]</sup>方法, 统计肝组织损伤评分和脂滴(油红O染色)面积.

1.2.4 肝组织生化检测: 将肝组织匀浆后, 按照厂家说明书, 采用生化法测定肝组织中TG、MDA和AOPP的含量, 以及SOD和CAT的活性; 同时, 采用ELISA法检测肝组织中4-HNE、MPO、IL-1β和TNF-α的水平.

1.2.5 Western blot检测: 将肝组织匀浆后, 使用RIPA裂解液提取蛋白质. 随后, 按照等量蛋白上样原则进行Western blot转印. 将蛋白样品转印至PVDF膜后, 用封闭液封闭非特异性结合位点. 接着, 分别加入以下一抗: NF-κB抗体(工作浓度1:3000)、Nrf-2抗体(工作浓度1:2000)、HO-1抗体(工作浓度1:1000)和GAPDH抗体(工作浓度1:8000), 4 °C孵育过夜. 次日, 经充分漂洗后, 加入HRP标记的二抗(工作浓度1:1000), 室温孵育60 min. 再次漂洗后, 采用化学发光法显像, 并使用Image J软件量化目标蛋白的相对表达量.

**统计学处理** 使用Graphpad Prism 9.0软件对数据进行分析. 数据表示为均数±标准差(mean±SD), 组间均数两两比较采用单因素方差分析后的LSD检验.  $P < 0.05$ 认为有统计学差异.

## 2 结果

2.1 NeF对酒精诱导ALI小鼠肝脏组织形态学的影响 肉眼观察(图1A)显示, Control组和NeF组的肝脏表面光滑

且有光泽; Model组的肝脏则呈现水肿形态, 表面泛黄或发白. 低、中、高剂量NeF干预组(Model+NeF-L、Model+NeF-M、Model+NeF-H)的肝脏形态和光泽明显优于Model组. 统计学分析(表1)表明, 与Control组相比, Model组的肝/体比显著升高( $P < 0.05$ ), 而低、中、高剂量NeF干预组的肝/体比较Model组显著降低( $P < 0.05$ ). HE染色(图1B)结果显示, Control组和NeF组的肝脏组织结构正常; Model组的肝脏切片中观察到明显的肝细胞气球样变、坏死及炎细胞浸润, 肝组织损伤评分显著高于对照组( $P < 0.05$ , 表1). 与Model组相比, 低、中、高剂量NeF干预组的肝组织形态显著改善, 肝组织损伤评分显著降低( $P < 0.05$ , 表1). 油红O染色(图1C)显示, Model组的肝脏切片中存在大量脂滴或融合成的大脂滴(油红O染色呈红色), 而低、中、高剂量NeF干预组的脂滴面积显著低于Model组( $P < 0.05$ , 表1). 以上结果呈现出NeF的剂量依赖性效应.

2.2 NeF对酒精诱导ALI小鼠肝损伤指标的影响 与Control组相比, Model组血清中ALT、AST和ALP活性以及肝组织中TG含量均明显增高( $P < 0.05$ ); 与Model组相比, 低、中、高剂量NeF干预组血清中ALT、AST和ALP活性以及肝组织中TG含量均明显降低( $P < 0.05$ ), 且呈现出NeF的剂量依赖性效应. 而Control组和NeF组中的上述指标无明显差异. 见表2.

2.3 NeF对酒精诱导ALI小鼠肝组织中炎症指标的影响 与Control组相比, Model组肝组织中MPO、IL-1β和TNF-α的水平均明显增高( $P < 0.05$ ); 与Model组相比, 低、中、高剂量NeF干预组肝组织中MPO、IL-1β和TNF-α的水平均明显降低( $P < 0.05$ ), 且呈现出NeF的剂量依赖性效应. 而Control组和NeF组中的上述指标无明显差异. 见表3.

表 1 各组小鼠的肝/体比、肝组织损伤评分和脂滴面积的比较(mean ± SD, n = 7)

组别	肝/体比	肝损伤评分	脂滴面积(%)
Control组	4.23 ± 0.32	0.00 ± 0.00	3.64 ± 1.18
NeF组	4.31 ± 0.26	0.00 ± 0.00	4.29 ± 1.31
Model组	5.54 ± 0.47 <sup>a</sup>	5.83 ± 0.62 <sup>a</sup>	47.54 ± 7.86 <sup>a</sup>
Model+NeF-L组	5.12 ± 0.35 <sup>b</sup>	3.42 ± 0.58 <sup>b</sup>	35.26 ± 6.75 <sup>b</sup>
Model+NeF-M组	4.64 ± 0.53 <sup>b</sup>	2.56 ± 0.43 <sup>b</sup>	24.32 ± 5.62 <sup>b</sup>
Model+NeF-H组	4.37 ± 0.33 <sup>b</sup>	1.96 ± 0.35 <sup>b</sup>	14.18 ± 3.76 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>P<0.01 vs Control组; <sup>b</sup>P<0.05 vs Model组. NeF: 荷花碱.

表 2 各组小鼠的血清中ALT、AST和ALP活性以及肝组织中TG含量的比较(mean ± SD, n = 7)

组别	血清ALT(U/L)	血清AST(U/L)	血清ALP(U/L)	肝组织TG(mg/g 蛋白)
Control组	51.04 ± 7.38	67.56 ± 7.89	88.45 ± 18.58	2.36 ± 0.36
NeF组	58.05 ± 9.54	59.82 ± 7.51	94.29 ± 10.42	2.18 ± 0.47
Model组	152.15 ± 24.32 <sup>b</sup>	178.77 ± 24.38 <sup>b</sup>	323.54 ± 57.37 <sup>b</sup>	10.62 ± 1.84 <sup>b</sup>
Model+NeF-L组	121.35 ± 13.51 <sup>a</sup>	135.43 ± 19.56 <sup>a</sup>	245.53 ± 46.24 <sup>a</sup>	8.41 ± 0.73 <sup>a</sup>
Model+NeF-M组	90.25 ± 11.26 <sup>a</sup>	106.73 ± 15.35 <sup>a</sup>	204.16 ± 21.39 <sup>a</sup>	5.35 ± 0.66 <sup>a</sup>
Model+NeF-H组	70.63 ± 9.04 <sup>a</sup>	80.56 ± 10.68 <sup>a</sup>	145.86 ± 23.14 <sup>a</sup>	3.78 ± 0.41 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P<0.01 vs Control组; <sup>b</sup>P<0.05 vs Model组. ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; TG: 甘油三酯; NeF: 荷花碱.

表 3 各组小鼠的组织中MPO、IL-1β和TNF-α的水平的比较(mean ± SD, n = 7)

组别	MPO(mg/g 蛋白)	IL-1β(mg/g 蛋白)	TNF-α(mg/g 蛋白)
Control组	52.15 ± 9.89	536.78 ± 75.64	41.53 ± 6.84
NeF组	46.47 ± 7.13	512.53 ± 43.96	46.53 ± 8.76
Model组	395.69 ± 52.38 <sup>a</sup>	2475.89 ± 314.56 <sup>a</sup>	185.36 ± 26.58 <sup>a</sup>
Model+NeF-L组	243.66 ± 47.52 <sup>b</sup>	1743.53 ± 412.44 <sup>b</sup>	144.18 ± 17.32 <sup>b</sup>
Model+NeF-M组	184.53 ± 29.78 <sup>b</sup>	1214.45 ± 273.19 <sup>b</sup>	105.71 ± 11.59 <sup>b</sup>
Model+NeF-H组	94.75 ± 13.56 <sup>b</sup>	862.47 ± 95.82 <sup>b</sup>	74.64 ± 9.84 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>P<0.01 vs Control组; <sup>b</sup>P<0.05 vs Model组. NeF: 荷花碱; MPO: 髓过氧化物酶; IL-1β: 白介素1β; TNF-α: 肿瘤坏死因子α.

2.4 NeF对酒精诱导ALI小鼠肝组织中氧化应激指标的影响 与Control组相比, Model组肝组织中MDA、4-HNE和AOPP的水平均明显增高(P<0.05), 而抗氧化酶(SOD和CAT)活性明显降低(P<0.05); 与Model组相比, 低、中、高剂量NeF干预组肝组织中MDA、4-HNE和AOPP的水平均明显降低(P<0.05), 抗氧化酶(SOD和CAT)活性明显增高(P<0.05), 且呈现出NeF的剂量依赖性效应. 而Control组和NeF组中的上述指标无明显差异. 见表4.

2.5 NeF对酒精诱导ALI小鼠肝组织中Nrf-2、HO-1和NF-κB表达的影响 Western blot检测结果(见图2)显示, 与Control组相比, Model组肝组织中Nrf-2和HO-1的表达水平均明显降低(P<0.05), 而NF-κB表达水平明显增高(P<0.05); 与Model组相比, 低、中、高剂量NeF干预组肝组织中

Nrf-2和HO-1的表达水平均明显增高(P<0.05), 而NF-κB表达水平明显降低(P<0.05), 且呈现出NeF的剂量依赖性效应. 而Control组和NeF组中的上述指标无明显差异.

### 3 讨论

NeF在多种因素诱导的器官损伤动物模型中表现出显著的器官保护作用, 其机制涉及抗炎和抗氧化作用<sup>[7-11]</sup>. ALD的发病机制涉及氧化应激与炎症反应之间的恶性循环以及肝脂代谢障碍<sup>[2,5,6]</sup>, 提示NeF可能是ALD潜在的有效肝保护剂. 本研究通过酒精诱导的小鼠肝损伤模型发现, NeF能够显著降低血清中的AST、ALT、ALP及TG水平, 表明其具有改善肝功能损伤和调节脂质代谢紊乱的双重功效, 初步证实了NeF在ALI中的肝保护效应.

表 4 各组小鼠的组织中MDA、4-HNE和AOPP的水平以及SOD和CAT活性比较(mean ± SD, n = 7)

组别	MDA(nmol/g 蛋白)	4-HNE(μmol/g 蛋白)	AOPP(nmol/g 蛋白)	SOD(U/g 蛋白)	CAT(U/g 蛋白)
Control组	5.04 ± 0.76	7.65 ± 0.83	154.65 ± 23.36	386.72 ± 56.12	58.61 ± 9.54
NeF组	5.23 ± 0.87	8.04 ± 0.51	148.78 ± 20.18	373.54 ± 40.86	51.47 ± 6.25
Model组	27.83 ± 4.62 <sup>a</sup>	703.54 ± 102.45 <sup>a</sup>	935.42 ± 78.34 <sup>a</sup>	78.64 ± 12.15 <sup>a</sup>	16.44 ± 3.25 <sup>a</sup>
Model+NeF-L组	18.54 ± 2.38 <sup>b</sup>	365.56 ± 72.86 <sup>b</sup>	602.51 ± 83.68 <sup>b</sup>	152.68 ± 45.53 <sup>b</sup>	25.17 ± 4.42 <sup>b</sup>
Model+NeF-M组	13.76 ± 1.89 <sup>b</sup>	151.13 ± 51.02 <sup>b</sup>	429.68 ± 67.27 <sup>b</sup>	259.75 ± 83.56 <sup>b</sup>	36.89 ± 6.23 <sup>b</sup>
Model+NeF-H组	8.56 ± 1.16 <sup>b</sup>	45.69 ± 18.04 <sup>b</sup>	293.28 ± 47.51 <sup>b</sup>	397.56 ± 78.64 <sup>b</sup>	48.75 ± 8.64 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>P<0.01 vs Control组; <sup>b</sup>P<0.05 vs Model组. NeF: 荷花碱; MDA: 丙二醛; 4-HNE: 4-羟基壬烯酸; AOPP: 晚期氧化蛋白产物; SOD: 超氧化物歧化酶; CAT: 过氧化氢酶.

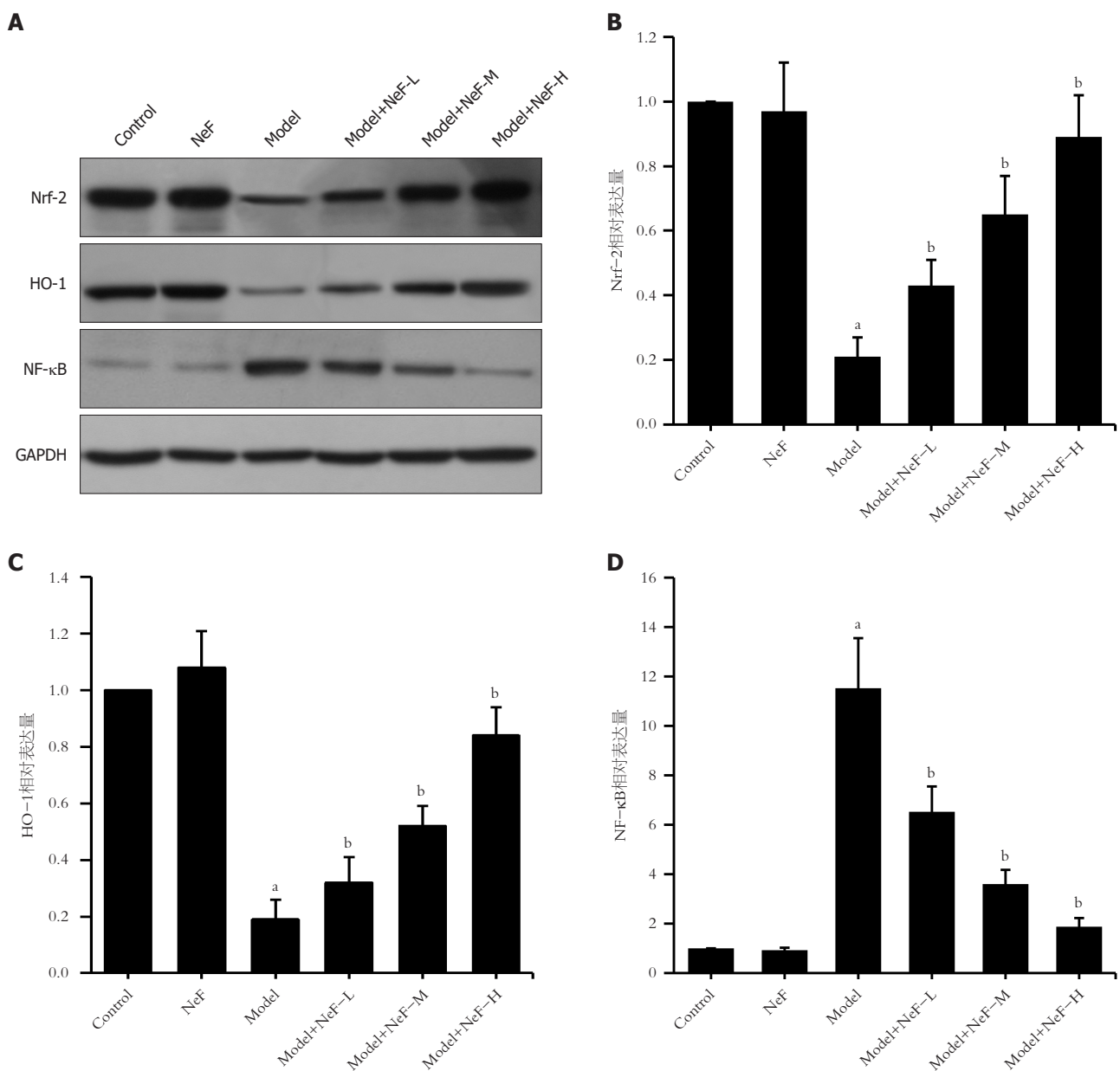


图 2 各组小鼠肝组织中Nrf-2、HO-1和NF-κB表达情况. A: Western blot检测各组小鼠肝组织中Nrf-2、HO-1和NF-κB表达; B-D: 各组小鼠的组织中Nrf-2、HO-1和NF-κB相对表达水平的比较. mean ± SD, n = 7; <sup>a</sup>P<0.01 vs Control组; <sup>b</sup>P<0.05 vs Model组. Nrf-2: 核因子E2相关因子2; HO-1: 血红素氧合酶-1; NF-κB: 核因子κB.

在氧化应激调控方面, NeF通过降低MDA、4-HNE和AOPP等脂质过氧化产物, 并提升SOD和CAT活性, 展现了卓越的抗氧化能力. 这种双向调节作用的关键机制可能与激活Nrf2/HO-1信号通路有关<sup>[14]</sup>. Nrf2作为氧化应激应答的核心转录因子, 其激活可诱导HO-1等II相解毒酶的表达, 进而上调下游抗氧化酶如SOD和CAT, 以保护生物膜免受氧化应激介导的细胞器损伤和脂质过氧化<sup>[14,15]</sup>. 值得注意的是, 本研究发现NeF能上调Nrf2/HO-1信号通路, 这一过程与经典抗氧化剂的作用机制形成互补, 揭示了天然产物独特的调控方式.

在炎症调控方面, NeF对MPO活性和IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平的抑制作用提示其可以有效阻断中性粒细胞浸润和炎症因子级联反应. 深入机制研究表明, 这种抗炎效应与NF- $\kappa$ B信号通路的抑制密切相关. NF- $\kappa$ B信号通路各种因素诱导的炎症反应的中枢调节通路之一<sup>[16]</sup>. 本研究显示, 在ALI小鼠模型中NF- $\kappa$ B信号活性显著增强, 而给予NeF治疗则抑制了NF- $\kappa$ B的表达. 值得注意的是, Nrf2激活与NF- $\kappa$ B抑制之间可能存在交互调控, Nrf2可通过竞争性消耗共同转录辅因子或直接结合NF- $\kappa$ B亚基<sup>[7]</sup>, 形成抗氧化-抗炎的协同网络. 然而, 二者的具体关系仍需进一步研究.

从转化医学的角度来看, NeF的双通路调控特性具有重要价值. 酒精代谢产生的乙醛不仅直接激活NF- $\kappa$ B, 还耗竭抗氧化酶引发氧化应激<sup>[5-6,17]</sup>. 传统治疗多采用单一靶点策略, 而NeF通过同时增强内源性抗氧化防御系统和抑制炎症信号传导, 可能更有效地阻断ALD的病理进程. 此外, HO-1的诱导不仅增强了抗氧化能力, 其代谢产物胆红素和一氧化碳本身也具有抗炎特性<sup>[18]</sup>, 但这些效应需经进一步检测.

## 4 结论

综上所述, 以上结果均表明NeF作为一种有效的抗氧化剂和抗炎剂, 可以抑制ALI小鼠肝脏中的氧化和炎症现象. 尽管本研究揭示了NeF的多重保护机制, 仍需进一步探讨其生物利用度及组织特异性分布. 未来研究可结合基因敲除模型验证关键信号节点的作用, 并通过结构修饰优化其药代动力学特性, 为在ALI临床应用奠定基础.

### 文章亮点

#### 实验背景

酒精相关性肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)系全球重大公共卫生问题. 我国酗酒年轻化加剧ALD负担, 酒精成瘾伴强迫性饮酒致治疗困难. 戒酒虽为首选疗法但收效有限, 亟需开发新型治疗策略.

#### 实验动机

荷花碱(neferine, NeF)具有抗炎、抗氧化和肝保护作用, 或具抗酒精性肝损伤(alcoholic liver injury, ALI)潜力, 具体机制及疗效需深入研究.

#### 实验目标

验证NeF是否具有抗ALI的作用, 并探讨其机制.

#### 实验方法

构建ALI小鼠, 并给予NeF干预. 用生化法和病理法研究NeF对ALI小鼠肝损伤、氧化应激以及炎症反应的影响, 用Western blot法分析肝组织中核因子 $\kappa$ B(nuclear factor-kappaB, NF- $\kappa$ B)以及核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor, Nrf-2)/血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路相关蛋白表达.

#### 实验结果

NeF能改善ALI小鼠肝损伤、氧化应激以及炎症. 机制研究表明, NeF能增强肝组织中Nrf-2/HO-1信号并抑制NF- $\kappa$ B信号活性.

#### 实验结论

NeF可改善ALI小鼠肝损伤, 抑制肝脏中的氧化和炎症现象.

#### 展望前景

NeF可能是潜在的抗ALI的药物.

## 5 参考文献

- Mackowiak B, Fu Y, Maccioni L, Gao B. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest* 2024; 134 [PMID: 38299591 DOI: 10.1172/JCI176345]
- Wu X, Fan X, Miyata T, Kim A, Cajigas-Du Ross CK, Ray S, Huang E, Taiwo M, Arya R, Wu J, Nagy LE. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *Annu Rev Pathol* 2023; 18: 411-438 [PMID: 36270295 DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435]
- Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol* 2023; 79: 516-537 [PMID: 36990226 DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017]
- Han S, Yang Z, Zhang T, Ma J, Chandler K, Liangpunsakul S. Epidemiology of Alcohol-Associated Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2021; 25: 483-492 [PMID: 34229835 DOI: 10.1016/j.cld.2021.03.009]
- Jophilin LL, Singal AK, Bataller R, Wong RJ, Sauer BG, Terrault NA, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2024; 119: 30-54 [PMID: 38174913 DOI: 10.14309/ajg.0000000000002572]
- Huai Q, Zhu C, Zhang X, Dai H, Li X, Wang H. Mesenchymal stem/stromal cells armored by FGF21 ameliorate alcohol-induced liver injury through modulating polarization of macrophages. *Hepatol Commun* 2024; 8 [PMID: 38551384 DOI: 10.1097/HCC.0000000000000410]
- Sun X, Gu Y, Liu X, Korla PK, Hao J. Neferine Pretreatment Attenuates Isoproterenol-Induced Cardiac Injury Through Modulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis

in Rats. *Appl Biochem Biotechnol* 2024; 196: 7404-7428 [PMID: 38526658 DOI: 10.1007/s12010-024-04917-3]

8 Zhang X, Li J, Cao C, Liu Z, Chen Q, Gu Z, Wang W, Fang D, Ge Q, Ding L, Pang C, Wang X. Nrf2 activation by neferine mitigates microglial neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage through inhibiting TAK1-NF-κB signaling. *Int Immunopharmacol* 2024; 130: 111693 [PMID: 38428144 DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111693]

9 Wang MY, Zhang SS, An MF, Xia YF, Fan MS, Sun ZR, Zhang LJ, Zhao YL, Sheng J, Wang XJ. Neferine ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through regulating AMPK pathway. *Phytomedicine* 2023; 114: 154798 [PMID: 37031639 DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154798]

10 Wang Y, Wang S, Wang R, Li S, Yuan Y. Neferine Exerts Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects on Carbon Tetrachloride-Induced Liver Fibrosis by Inhibiting the MAPK and NF-κB/IκBα Pathways. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 4136019 [PMID: 33680053 DOI: 10.1155/2021/4136019]

11 王念, 魏纯玲, 蒋世双, 陶武, 唐泽. 甲基莲心碱减轻D-半乳糖胺/脂多糖诱导的小鼠急性肝损伤作用研究. *实用肝脏病杂志* 2018; 21: 545-548 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.04.015]

12 郑伟, 海军, 宋晓雪, 常虎林, 杜立学. 甲基莲心碱对肝缺血再灌注损伤模型小鼠氧化应激和炎症反应的影响. *中国药房* 2018; 29: 2068-2072 [DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.12]

13 Chao X, Wang S, Zhao K, Li Y, Williams JA, Li T, Chavan H, Krishnamurthy P, He XC, Li L, Ballabio A, Ni HM, Ding WX. Impaired TFEB-Mediated Lysosome Biogenesis and Autophagy Promote Chronic Ethanol-Induced Liver Injury and Steatosis in Mice. *Gastroenterology* 2018; 155: 865-879.e12 [PMID: 29782848 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.027]

14 Lu C, Jiang B, Xu J, Zhang X, Jiang N. Neferine protected cardiomyocytes against hypoxia/oxygenation injury through SIRT1/Nrf2/HO-1 signaling. *J Biochem Mol Toxicol* 2023; 37: e23398 [PMID: 37421224 DOI: 10.1002/jbt.23398]

15 Jiang XX, Zhang R, Wang HS. Neferine mitigates angiotensin II-induced atrial fibrillation and fibrosis via upregulation of Nrf2/HO-1 and inhibition of TGF-β/p-Smad2/3 pathways. *Aging (Albany NY)* 2024; 16: 8630-8644 [PMID: 38775722 DOI: 10.18632/aging.205829]

16 Xiong Y, Zhong J, Chen W, Li X, Liu H, Li Y, Xiong W, Li H. Neferine alleviates acute kidney injury by regulating the PPAR-α/NF-κB pathway. *Clin Exp Nephrol* 2024; 28: 969-987 [PMID: 38658442 DOI: 10.1007/s10157-024-02504-8]

17 Wang W, Liu M, Fu X, Qi M, Zhu F, Fan F, Wang Y, Zhang K, Chu S. Hydroxysafflor yellow A ameliorates alcohol-induced liver injury through PI3K/Akt and STAT3/NF-κB signaling pathways. *Phytomedicine* 2024; 132: 155814 [PMID: 38878526 DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155814]

18 Ryter SW. Heme Oxygenase-1: An Anti-Inflammatory Effector in Cardiovascular, Lung, and Related Metabolic Disorders. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11 [PMID: 35326205 DOI: 10.3390/antiox11030555]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生<sup>[1]</sup>报告……,研究<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6,7]</sup>.文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准.通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>).期刊:序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.

# 肠道菌群、炎症因子与谵妄的因果关系: 孟德尔随机化与中介分析

周锦航, 徐微懿, 许丹

周锦航, 徐微懿, 许丹, 金华市婺城区人民医院消化内科 浙江省金华市 321000

周锦航, 副主任医师, 研究方向: 主要从事消化内科及消化道肿瘤筛查诊治。

**作者贡献分布:** 研究过程由周锦航、徐微懿操作完成; 数据分析由许丹完成; 本论文写作由周锦航及徐微懿完成。

**通讯作者:** 许丹, 本科, 主治医师, 321025, 浙江省金华市婺城区白龙桥镇金衢路3337号, 金华市婺城区人民医院消化内科. 413419548@qq.com

收稿日期: 2025-01-20

修回日期: 2025-04-08

接受日期: 2025-05-16

在线出版日期: 2025-05-28

## Causal relationship between gut microbiota, inflammatory factors, and delirium: Mendelian randomization and mediation analysis

Jin-Hang Zhou, Wei-Yi Xu, Dan Xu

Jin-Hang Zhou, Wei-Yi Xu, Dan Xu, Department of Gastroenterology, Wucheng District People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Dan Xu, Undergraduate, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Wucheng District People's Hospital, No. 3337 Jinqu Road, Bailongqiao Town, Wucheng District, Jinhua 321025, Zhejiang Province, China. 413419548@qq.com

Received: 2025-01-20

Revised: 2025-04-08

Accepted: 2025-05-16

Published online: 2025-05-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Recent studies have found that the gut microbiota is close-

ly related to human brain activity. Delirium is associated with the intestinal microbiota and various inflammatory factors that it secretes. In this study, the Mendelian randomization (MR) method was used to clarify the causal relationship between the two.

#### AIM

To investigate the causal relationship between the gut microbiota and delirium through MR analysis, and to analyze the mediating role of inflammatory factors in this relationship.

#### METHODS

The study primarily used a two-sample MR approach, utilizing genome-wide association study data to explore the causal relationship between the gut microbiota and the risk of delirium. Subsequently, mediation analysis using the product method was conducted to examine the potential mediating role of inflammatory factors.

#### RESULTS

The results of MR analysis showed significant associations between six types of gut microbiota and the risk of delirium. The unknown genus (ID 1000001215) [odds ratio (OR) = 1.046, 95% confidence interval (CI): 1.007-1.086,  $P = 0.019$ ], genus *Erysipelatoclostridium* (ID 11381) (OR = 1.472, 95%CI: 1.266-1.711,  $P = 7.85E-07$ ), and genus *Bifidobacterium* (ID 436) (OR = 1.043, 95%CI: 1.001-1.088,  $P = 0.047$ ) were positively associated with delirium risk. Conversely, the genus *Tyzzarella3* (ID 11335) (OR = 0.938, 95%CI: 0.914-0.963,  $P = 2.09E-06$ ), genus *Faecalibacterium* (ID 2057) (OR = 0.918, 95%CI: 0.868-0.972,  $P = 0.003$ ), and family Oxalobacteraceae (ID 2966) (OR = 0.916, 95%CI: 0.854-0.983,  $P = 0.015$ ) were negatively associated with delirium risk. Mediation analysis indicated that interleukin-6 (IL-6) partially mediated this relationship.

### CONCLUSION

Certain gut microbiota species are causally related to delirium, and this relationship may be mediated through IL-6.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gut microbiota; Delirium; Inflammatory factors; Mendelian randomization; Mediation analysis

**Citation:** Zhou JH, Xu WY, Xu D. Causal relationship between gut microbiota, inflammatory factors, and delirium: Mendelian randomization and mediation analysis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 397-403

**URL:** <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v33/i5/397.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.397>

### 摘要

#### 背景

近年来研究发现, 肠道微生物群与人类大脑活动关系密切。谵妄与肠道菌群及其分泌的多种炎症因子相关, 本研究利用MR方法阐明两者之间的因果关系。

#### 目的

通过孟德尔随机化分析研究肠道菌群与谵妄之间的因果关系, 并分析炎症因子在其中所起的中介作用。

#### 方法

主要采用两样本孟德尔随机化的方法, 利用全基因组关联研究数据, 探究肠道菌群与谵妄发生风险的因果关系。随后采用乘法中介分析, 探究炎症因子可能起到的中介作用。

#### 结果

孟德尔随机化分析结果显示, 6种肠道菌群与谵妄发生风险之间存在显著关联。其中*unknown genus*属(ID 1000001215)(OR = 1.046, 95%CI: 1.007-1.086,  $P = 0.019$ )、*Erysipelatoclostridium*属(ID 11381)(OR = 1.472, 95%CI: 1.266-1.711,  $P = 7.85E-07$ )和*Bifidobacterium*属(ID 436)(OR = 1.043, 95%CI: 1.001-1.088,  $P = 0.047$ )与谵妄风险呈正相关。*Tyzzereilla3*属(ID 11335)(OR = 0.938, 95%CI: 0.914-0.963,  $P = 2.09E-06$ )、*Faecalibacterium*属(ID 2057)(OR = 0.918, 95%CI: 0.868-0.972,  $P = 0.003$ )和Oxalobacteraceae科(ID 2966)(OR = 0.916, 95%CI: 0.854-0.983,  $P = 0.015$ )与谵妄风险呈负相关。中介分析结果显示白介素-6(interleukin-6, IL-6)在其中起到部分中介作用。

#### 结论

部分肠道菌群与谵妄存在因果关系, 该关系可能通过IL-6介导。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肠道菌群; 谵妄; 炎症因子; 孟德尔随机化; 中介分析

**核心提要:** 通过两样本孟德尔分析及中介效应分析全面评估了肠道菌群与谵妄风险之间的因果关系, 并揭示了白介素-6在其中发挥潜在的中介作用, 为肠道菌群与谵妄风险的因果关系提供了新的见解, 也为谵妄的预防和治疗提供新的思路。

**文献来源:** 周锦航, 徐微懿, 许丹. 肠道菌群、炎症因子与谵妄的因果关系: 孟德尔随机化与中介分析. *世界华人消化杂志* 2025; 33(5): 397-403

**URL:** <https://www.wjnet.com/1009-3079/full/v33/i5/397.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.397>

### 0 引言

谵妄是一种急性脑功能障碍, 在危重症患者中发病率高达70%-80%<sup>[1]</sup>。谵妄的发生延长患者住院时间, 增加住院费用, 影响患者预后, 降低患者出院后的日常生活能力<sup>[2]</sup>。谵妄的发病机制尚不明确, 有研究发现炎症因子会破坏血脑屏障, 导致神经元损伤和神经退行性病变, 进而发生谵妄<sup>[3]</sup>。肠道菌群是寄生在肠道内与寄主共生的特定微生物群落的总称, 包括细菌、病毒和真菌, 其中98%是细菌<sup>[4]</sup>。肠道菌群与多种神经及精神病学疾病的发生发展密切相关<sup>[5]</sup>。

孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)是一种利用遗传变异作为工具变量来评估危险因素和疾病之间因果关系的方法, 该方法的优点是减少潜在混杂因素和逆向因果推断的影响, 提高研究结果的可靠性。MR研究发现肠道微生物群与阿尔茨海默病、重度抑郁症和精神分裂症等疾病有因果关系<sup>[6]</sup>。因此, 本研究将肠道菌群作为暴露因素, 谵妄和炎症因子作为结局因素, 采用MR以及中介分析探讨肠道菌群与谵妄和炎症因子的关系, 为该领域的进一步研究提供了新的依据。

### 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究以肠道菌群作为暴露因素, 谵妄作为结局变量, 炎症因子作为潜在中介因素进行MR分析(图1)。进行MR分析的工具变量必须满足以下3个基本条件: (1)工具变量必须与暴露相关; (2)工具变量不能与混杂因素存在关联; (3)工具变量只能通过暴露因素影响结局。

**1.2 方法** 数据来源: 肠道菌群的数据来自公共数据库MiBioGen研究的肠道菌群全基因组关联分析研究(genome-wide association study, GWAS)<sup>[7]</sup>。该研究涉及

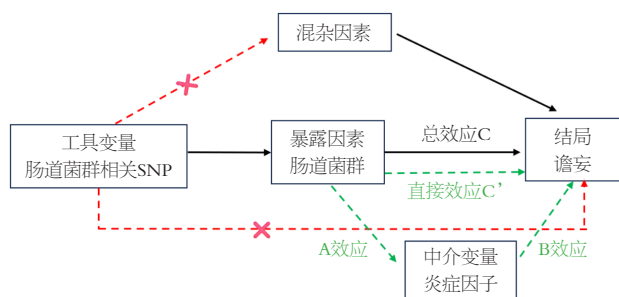


图1 Mendelian randomization分析流程图. SNP: 单核苷酸多态性.

来自11个国家的18340名参与者(24个队列), 包括了211个细菌分群, 含有131种属水平, 35种科水平, 20个目水平, 16个纲水平和9个门水平. 谵妄患者的遗传数据来源于FinnGen R10<sup>[8]</sup>, 其中包含了3371例谵妄患者和388560例对照, 研究对象均为欧洲人群. 炎症因子的GWAS数据分为白介素-1(interleukin-1, IL-1)(研究编号: ebi-a-GCST90012004)、IL-2(研究编号: ebi-a-GCST90019480)、IL-4(研究编号: prot-a-1532)、IL-6(研究编号: ebi-a-GCST90012005)、IL-8(研究编号: ebi-a-GCST90011994)、IL-10(研究编号: prot-a-1464)、IL-12(研究编号: prot-a-1468)、IL-16(研究编号: prot-a-1479)、IL-18(研究编号: ebi-a-GCST90012024)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )(研究编号: ebi-a-GCST004426). 本研究的所有数据都是从公开的数据库中获取, 因此无需经过伦理审批.

**工具变量筛选:** 为了确保肠道菌群与谵妄间因果关系结论的真实性和准确性, 研究采用如下的筛选条件: (1)从肠道菌群的GWAS数据中选择与肠道菌群最具相关性的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP), 选取 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的SNP; (2)基于MR的独立性假设, 各个SNP需相互独立, 为确保各工具变量(instrumental variables, IV)间不存在连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD), 设定LD系数 $r^2$ 为0.001, 域宽度为10000 kb; (3)为确保同一SNP在肠道菌群组和谵妄组具有相同的等位基因, 去除了回文SNP; (4)通过计算 $F$ 值排除弱工具变量. $F$ 值的简化计算公式:  $F = \beta^2 / se^2$ , 其中 $\beta$ 和 $se$ 分别为该SNP与菌群关联的回归系数和标准误.  $F$ 值 $< 10$ 的SNP被认为是弱工具变量而被排除, 同时也去除包含混杂因素的SNP.

**MR分析:** 本研究用R 4.3.3进行统计分析, 其中“Two-sample MR”包用于MR分析, 使用随机效应逆方差加权法(inverse variance weighted, IVW)作为主要方法<sup>[9]</sup>, 采用加权模式、MR-Egger回归、加权中位数、简单模式4种方法来支持和验证主要分析结果, 以 $P < 0.05$ 表示存在相关性. 采用两样本孟德尔随机化方法, 分别计算以肠道菌群为暴露因素, 中介变量为结局变量的效应值和

以中介变量为暴露因素, 谵妄为结局变量的效应值, 随后用乘积法来估计中介效应的OR值, 用乘积分布法检验计算中介效应的 $P$ 值的95%置信区间, 如果置信区间不包括0, 则表明中介效应显著.

**统计学处理** 为了评价因果效应评估结果的可靠性, 本研究进行了敏感性分析. 本研究采用留一法(leave-one-out)检验单个IV对整体结果的影响, 从而评估因果关联结果的稳定性, 若未观察到显著的统计学差异, 则表明总效应并不依赖于单一的IV<sup>[10]</sup>. 异质性检验在两样本MR分析中用于评估IVs之间是否存在差异, 本研究采用Cochran's  $Q$ 检验异性, 若 $P > 0.05$ , 则表明不存在异质性; 反之则存在<sup>[11]</sup>. 本研究采用MR-Egger法来检测水平多效性, 即当截距项与0的差异显著( $P < 0.05$ )时, 表明存在水平多效性<sup>[9]</sup>. 当检测到水平多效性时, 应用MR多效性残差和离群值(MR pleiotropy residual sum and outlier, MR-PRESSO)离群值检验来校正多效性, 提高因果估计的准确性<sup>[12]</sup>.

## 2 结果

**2.1 肠道菌群与谵妄的因果关系** 通过两样本MR分析发现6种菌群与谵妄风险有因果关系( $P < 0.05$ ), *Unknowngenus*属(ID 1000001215)(OR = 1.046, 95%CI: 1.007-1.086,  $P = 0.019$ )、*Erysipelatoclostridium*属(ID 11381)(OR = 1.472, 95%CI: 1.266-1.711,  $P = 7.85E-07$ )和*Bifidobacterium*属(ID 436)(OR = 1.043, 95%CI: 1.001-1.088,  $P = 0.047$ )与谵妄风险增加有关. *Tyzzereella*3属(ID 11335)(OR = 0.938, 95%CI: 0.914-0.963,  $P = 2.09E-06$ )、*Faecalibacterium*属(ID 2057)(OR = 0.918, 95%CI: 0.868-0.972,  $P = 0.003$ )和Oxalobacteraceae科(ID 2966)(OR = 0.916, 95%CI: 0.854-0.983,  $P = 0.015$ )与谵妄风险降低有关(图2). 以上 $P$ 值均用FDR控制进行多重检验校正, 结果表明均有显著性水平.

**2.2 炎症因子与谵妄的因果关系** 分别以炎症因子IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-16、IL-18和TNF- $\alpha$ 作为暴露变量, 以谵妄作为结局变量, 进行两样本MR分析. 研究结果显示仅IL-6与谵妄发生风险降低有关(OR = 0.578, 95%CI: 0.390-0.856,  $P = 0.006$ )(图3).

**2.3 肠道菌群与炎症因子的因果关系** 将6种谵妄相关的菌群作为暴露变量, 分别以炎症因子IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-16、IL-18和TNF- $\alpha$ 作为结局变量, 进行两样本MR分析, 研究结果显示该6种菌群与炎症因子均无因果关系. 故我们调整肠道菌群SNP的 $P$ 值, 以 $P < 1 \times 10^{-5}$ 为标准纳入更多的SNP, 结果显示*Coprococcus*1属(ID 11301)(OR = 2.004, 95%CI: 1.061-3.785,  $P = 0.038$ )、*Eubacteriumhalli*group属(ID 11338)(OR = 2.080, 95%CI:

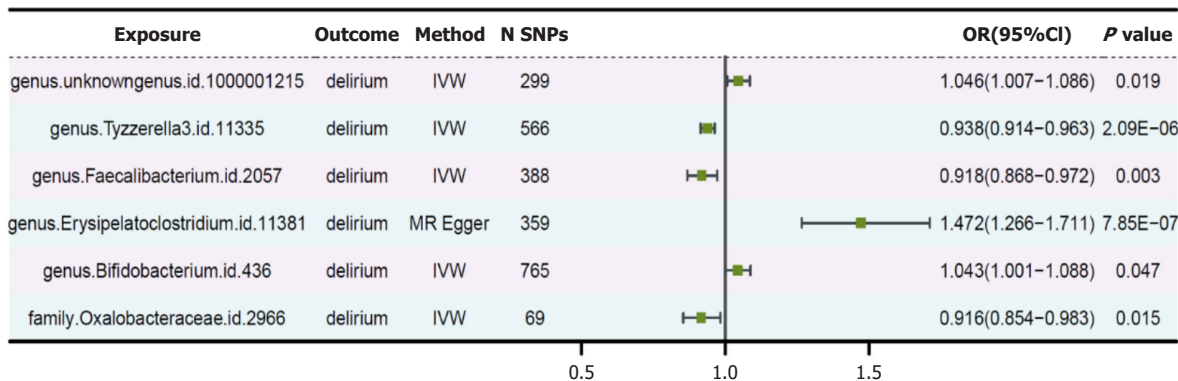


图 2 6种谵妄关联细菌的森林图. SNP: 单核苷酸多态性; IVW: 逆方差加权法.

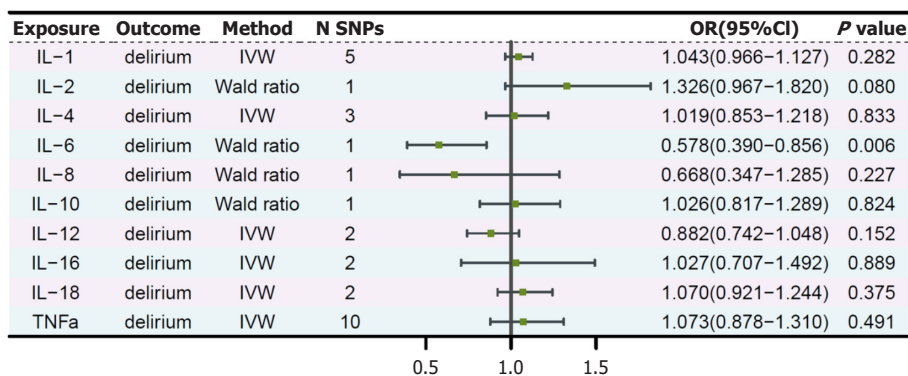


图 3 炎症因子与谵妄因果关系的森林图. SNP: 单核苷酸多态性; IL: 白介素; IVW: 逆方差加权法.

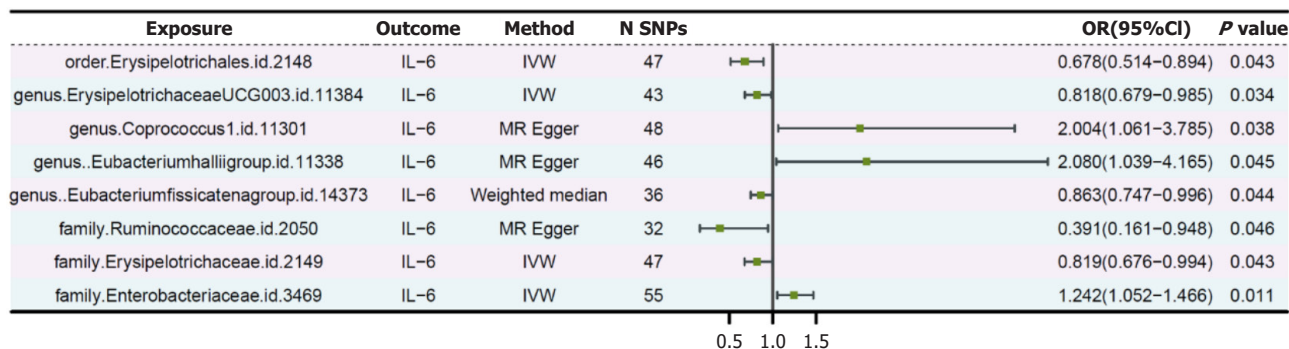


图 4 肠道菌群与IL-6因果关系的森林图. SNP: 单核苷酸多态性; IVW: 逆方差加权法; IL: 白介素.

1.039-4.165,  $P = 0.045$ )和Enterobacteriaceae科(ID 3469)(OR = 1.242, 95%CI: 1.052-1.466,  $P = 0.011$ )与IL-6呈正相关. Erysipelotrichales目(ID 2148)(OR = 0.819, 95%CI: 0.676-0.994,  $P = 0.043$ )、ErysipelotrichaceaeUCG003属(ID 11384)(OR = 0.818, 95%CI: 0.679-0.985,  $P = 0.034$ )、Eubacteriumfissicatenagroup属(ID 14373)(OR = 0.863, 95%CI: 0.747-0.996,  $P = 0.044$ )、Ruminococcaceae科(ID 2050)(OR = 0.391, 95%CI: 0.161-0.948,  $P = 0.046$ )和Erysipelotrichaceae科(ID 2149)(OR = 0.819, 95%CI: 0.676-0.994,  $P = 0.043$ )与IL-6呈负相关(图4).

#### 2.4 敏感性分析 对所有的暴露-结局关联进行敏感性分

析, 利用留一法检验单个SNP对整体因果关系的影响. 当去除任意一个SNP并重复MR分析时, 整体因果关系差异无统计学意义, 表明所得结果并非由单个SNP所导致, 因果效应稳定. 研究结果显示, Cochran's Q检验的MR-Egger和IVW 2种方法所得均 $P > 0.05$ , 不存在显著的异质性. MR-Egger截距测试所得截距项均趋近于0且 $P > 0.05$ , 同时MR-PRESSO全局检验得到的均 $P > 0.05$ , 提示不存在显著的水平多效性(表1).

2.5 IL-6作为肠道菌群和谵妄的中介分析 为了进一步探究炎症因子影响谵妄的具体机制, 根据上述研究结果我们选取了IL-6作为中介变量进行中介分析. 结果显示在

表 1 异质性和水平多效性检验结果

		MR Egger (异质性)		IVW (异质性)		MR Egger截距测试 (水平多效性)		MR-PRESSO全局检验 (水平多效性)	
		Cochran's Q	P值	Cochran's Q	P值	截距项	P值	残差平方和	P值
<i>Unknowngenus</i> 属(ID 1000001215)	谵妄	213.370	1.000	227.713	0.999	0.027	0.184	3.577	0.872
<i>Tyzzereella3</i> 属(ID 11335)	谵妄	474.318	0.997	538.700	0.781	-0.048	0.328	9.257	0.641
<i>Faecalibacterium</i> 属(ID 2057)	谵妄	433.462	0.478	457.343	0.079	0.020	0.114	5.732	0.664
<i>Erysipelatoclostridium</i> 属(ID 11381)	谵妄	319.764	0.922	341.567	0.725	-0.027	0.529	9.040	0.592
<i>Bifidobacterium</i> 属(ID 436)	谵妄	929.419	0.315	1001.651	0.000	0.034	0.075	8.327	0.711
<i>Oxalobacteraceae</i> 科(ID 2966)	谵妄	62.367	0.638	62.613	0.662	0.007	0.621	10.438	0.320
Erysipelotrichales目(ID 2148)	IL-6	35.886	0.832	36.969	0.827	0.019	0.304	18.330	0.341
ErysipelotrichaceaeUCG003属(ID 11384)	IL-6	42.000	0.427	42.681	0.442	-0.016	0.420	3.792	0.942
<i>Coprococcus1</i> 属(ID 11301)	IL-6	46.442	0.454	51.470	0.303	-0.041	0.031	12.674	0.674
<i>Eubacteriumhalli</i> group属(ID 11338)	IL-6	54.538	0.133	60.360	0.063	-0.045	0.036	3.788	0.901
<i>Eubacteriumfissicatena</i> group属(ID 14373)	IL-6	33.726	0.481	35.932	0.425	0.049	0.147	5.035	0.496
Ruminococcaceae科(ID 2050)	IL-6	21.774	0.862	24.592	0.786	0.041	0.104	4.882	0.499
Erysipelotrichaceae科(ID 2149)	IL-6	35.886	0.832	36.969	0.827	0.019	0.304	14.538	0.335
Enterobacteriaceae科(ID 3469)	IL-6	55.751	0.372	56.028	0.399	-0.010	0.610	6.636	0.143

SNP: 单核苷酸多态性; IVW: 逆方差加权法; IL: 白介素.

表 2 白介素-6在肠道菌群影响谵妄发生风险中的中介作用

菌群	中介	结局	OR(95%CI)				中介效应比(%)
			总效应	A效应	B效应	中介效应	
Erysipelotrichales目(ID 2148)	IL-6	谵妄	0.837 (0.786-0.89)	0.819 (0.676-0.994)	0.578 (0.390-0.856)	0.473 (0.0004-0.2698)	56.51
<i>ErysipelotrichaceaeUCG003</i> 属 (ID 11384)	IL-6	谵妄	0.923 (0.878-0.97)	0.818 (0.679-0.985)	0.578 (0.390-0.856)	0.473 (0.0033-0.2671)	51.2
Erysipelotrichaceae科(ID 2149)	IL-6	谵妄	0.837 (0.786-0.89)	0.819 (0.676-0.994)	0.578 (0.390-0.856)	0.473 (0.0004-0.2698)	56.51
Enterobacteriaceae科(ID 3469)	IL-6	谵妄	0.904 (0.859-0.952)	1.242 (1.052-1.466)	0.578 (0.390-0.856)	0.718 (-0.2691至-0.0147)	79.4

IL: 白介素.

Erysipelotrichales目(ID 2148)、*ErysipelotrichaceaeUCG003*属(ID 11384)、Erysipelotrichaceae科(ID 2149)和Enterobacteriaceae科(ID 3469)与谵妄的因果关系中, IL-6的中介效应分别为56.51%(OR = 0.473, 95%CI: 0.0004-0.2698)、51.2%(OR = 0.473, 95%CI: 0.0033-0.2671)、56.51%(OR = 0.473, 95%CI: 0.0004-0.2698)、79.4%(OR = 0.718, 95%CI: -0.2691至-0.0147)(表2).

### 3 讨论

本研究采用MR和中介分析了肠道中的211种常见微生物群与谵妄和炎症因子的关系, 结果显示6种菌群与谵妄发生风险有因果关系, 其中*Unknowngenus*属(ID 1000001215)、*Erysipelatoclostridium*属(ID 11381)

和*Bifidobacterium*属(ID 436)与谵妄风险增加有关,*Tyzzereella3*属(ID 11335)、*Faecalibacterium*属(ID 2057)和*Oxalobacteraceae*科(ID 2966)与谵妄风险降低有关. IL-6在部分肠道菌群与谵妄因果关系中存在中介效应.

已有研究表明肠道微生物群的变化与谵妄密切相关. 动物模型的研究发现, 腹部手术后肠道微生物群的异常组成可能会增加术后谵妄的风险<sup>[13]</sup>. 尤其是志贺氏菌被认为能够预测老年人术后谵妄的发生<sup>[14]</sup>. 此外, 肠道菌群通过“微生物-肠-脑轴”对神经系统的影响发挥着重要作用. 异常的肠道微生物群组成可以通过该轴与神经系统、内分泌系统和免疫系统的双向通路互相联系, 进而调节中枢神经系统的功能<sup>[15]</sup>. 而肠道菌群失调会导致炎症因子的合成增加, 例如IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ ,

这些因子可以通过血脑屏障激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴, 进而引发神经炎症、神经损伤等, 直接影响脑功能, 从而导致谵妄的发生<sup>[16,17]</sup>。研究表明<sup>[18]</sup>, 焦虑和谵妄与炎症因子有关。

已有研究发现, 脱硫弧菌科与各种神经系统疾病密切相关<sup>[19]</sup>, 这与本研究中*Erysipelatoclostridium*与谵妄风险增加的结论相一致。此外, 本研究结果还表明, 某些肠道微生物群可以降低谵妄发生的风险。其主要机制似乎是加强上皮细胞连接、保护粘膜屏障、降低肠道通透性, 从而减少肠道炎症因子进入血液循环时对神经系统的损伤<sup>[20]</sup>。肠道微生物群还通过分解有害物质来减少对机体的损害。特别是草杆菌科, 它在草酸盐的代谢中起着重要作用, 草酸代谢失衡可能引发肾脏疾病、炎症及心脑血管并发症<sup>[21]</sup>, 本研究中*Oxalobacteraceae*属于草杆菌科, 它降低谵妄发生风险的机制可能与草酸代谢平衡有关。在中介分析中, 本研究发现*Erysipelotrichaceae*等部分厚壁菌门肠道菌群与谵妄风险之间的因果效应由IL-6介导。这一发现与先前的一项研究结果相符, 该研究显示厚壁菌门与炎症和氧化应激密切相关, 从而可能会导致谵妄的发生<sup>[22]</sup>。

与观察性研究相比, 本研究采用MR分析方法减少混杂因素和反向因果关系的偏倚, 并通过敏感性分析验证了结果的稳健性。同时进一步中介分析, 阐述了IL-6的中介效应。然而, 本研究也存在一些局限性。本研究中的GWAS汇总数据多来自欧洲, 其结论推广到其他种族和地区的个体时应谨慎。肠道微生物群的丰度可能会受到饮食、性别、药物和采样时间等因素的影响, 可能潜在地减少由遗传表达的变异比例。本研究仅分析了部分炎症因子与肠道菌群和谵妄的关联, 进行了IL-6的中介分析, 忽略了其他可能的中介途径。

## 4 结论

综上所述, 通过两样本孟德尔分析及中介效应分析全面评估了肠道菌群与谵妄风险之间的因果关系, 并揭示了IL-6在其中发挥潜在的中介作用, 为肠道菌群与谵妄风险的因果关系提供了新的见解, 也为谵妄的预防和治疗提供新的思路。

### 文章亮点

#### 实验背景

谵妄是住院患者的常见并发症, 估计发病率为20%-50%, 可能导致机械通气和住院时间延长, 再次住院的风险增加, 住院患者的发病率和死亡率增加。但是谵妄病因尚未明确, 本研究为谵妄与肠道菌群之间的关系提供部分理论依据。

#### 实验动机

本研究通过MR分析评估肠道菌群与谵妄发生风险的因果关系, 同时利用中介分析评估部分炎症因子在其中所起的中介作用, 为谵妄的防治提供新思路。

#### 实验目标

基于以往MR研究在评估因果关系方面的极高可靠性, 我们希望利用MR方法阐明肠道微生物群与谵妄之间的关系, 并为该领域的进一步研究提供新的证据。

#### 实验方法

本研究利用MR分析从211个肠道微生物群和谵妄的大规模GWAS汇总数据中选择工具变量, 主要采用逆方差加权及中介分析方法进行统计分析, 同时评估多效性和异质性确保实验结果的可靠性。

#### 实验结果

本实验结果发现在211种肠道菌群中, 3种与谵妄发生风险之间呈正相关, 3种呈负相关, 中介分析结果显示白介素-6(interleukin-6, IL-6)在该关系中起部分中介作用。

#### 实验结论

本实验利用MR及中介分析, 从遗传基因层面分析因果关系, 通过大规模数据分析结果可靠性强, 我们结果发现6种肠道菌群与谵妄发生风险存在因果关系, 且IL-6在部分关系中存在中介效应, 为谵妄的发生机制提供新的见解, 同时为临床防治谵妄提供新思路。

#### 展望前景

肠道菌群作为人体内重要的微生物生态系统, 对人体健康和疾病的发生发展有着深远影响。本研究只分析了部分炎症因子的中介作用, 我们希望有更多的研究, 尤其是随机对照试验研究来发现肠道菌群与谵妄发生风险之间的关系, 及其病理生理机制, 从而为临床预防和治疗谵妄提供理论依据。

## 5 参考文献

- Zhang S, Han Y, Xiao Q, Li H, Wu Y. Effectiveness of Bundle Interventions on ICU Delirium: A Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2021; 49: 335-346 [PMID: 33332818 DOI: 10.1097/CCM.0000000000004773]
- 潘燕彬, 颜建龙, 骆谏英, 利雪燕, 童金燕, 高燕霞, 何青青. 谵妄患者远期预后的研究进展. *中华护理杂志* 2019; 54: 1415-1418 [DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2019.09.027]
- 刘阳, 成琴琴, 冀有文, 杨索, 湛永毅. 终末期癌症患者谵妄危险因素的Meta分析. *军事护理* 2023; 40: 101-104
- Kc D, Sumner R, Lippmann S. Gut microbiota and health. *Postgrad Med* 2020; 132: 274 [PMID: 31566046 DOI: 10.1080/00325481.2019.1662711]
- Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, Ducarmon QR, Keller JJ, Kuijper EJ, Contarino MF. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological

- Disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 98 [PMID: 32266160 DOI: 10.3389/fcimb.2020.00098]
- 6 Xiang K, Wang P, Xu Z, Hu YQ, He YS, Chen Y, Feng YT, Yin KJ, Huang JX, Wang J, Wu ZD, Yang XK, Wang DG, Ye DQ, Pan HF. Causal Effects of Gut Microbiome on Systemic Lupus Erythematosus: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Immunol* 2021; 12: 667097 [PMID: 34557183 DOI: 10.3389/fimmu.2021.667097]
  - 7 Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, Radjabzadeh D, Wang J, Demirkan A, Le Roy CI, Raygoza Garay JA, Finnicum CT, Liu X, Zhernakova DV, Bonder MJ, Hansen TH, Frost F, Rühlemann MC, Turpin W, Moon JY, Kim HN, Lüll K, Barkan E, Shah SA, Fornage M, Szopinska-Tokov J, Wallen ZD, Borisevich D, Agreus L, Andreasson A, Bang C, Bedrani L, Bell JT, Bisgaard H, Boehnke M, Boomsma DI, Burk RD, Claringbould A, Croitoru K, Davies GE, van Duijn CM, Duijts L, Falony G, Fu J, van der Graaf A, Hansen T, Homuth G, Hughes DA, Ijzerman RG, Jackson MA, Jaddoe VVW, Joossens M, Jørgensen T, Keszthelyi D, Knight R, Laakso M, Laudes M, Launer LJ, Lieb W, Lusi AJ, Masclee AAM, Moll HA, Mujagic Z, Qibin Q, Rothschild D, Shin H, Sørensen SJ, Steves CJ, Thorsen J, Timpson NJ, Tito RY, Vieira-Silva S, Völker U, Völzke H, Vösa U, Wade KH, Walter S, Watanabe K, Weiss S, Weiss FU, Weissbrod O, Westra HJ, Willemsen G, Payami H, Jonkers DMAE, Arias Vasquez A, de Geus EJC, Meyer KA, Stokholm J, Segal E, Org E, Wijmenga C, Kim HL, Kaplan RC, Spector TD, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Franke A, Lerch MM, Franke L, Sanna S, D'Amato M, Pedersen O, Paterson AD, Kraaij R, Raes J, Zhernakova A. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet* 2021; 53: 156-165 [PMID: 33462485 DOI: 10.1038/s41588-020-00763-1]
  - 8 Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, Sipilä TP, Kristiansson K, Donner KM, Reeve MP, Laivuori H, Aavikko M, Kaunisto MA, Loukola A, Lahtela E, Mattsson H, Laiho P, Della Briotta Parolo P, Lehisto AA, Kanai M, Mars N, Rämö J, Kiiskinen T, Heyne HO, Veerapen K, Rieger S, Lemmelä S, Zhou W, Ruotsalainen S, Pärn K, Hiekkalinna T, Koskelainen S, Paajanen T, Llorens V, Gracia-Tabuenca J, Siirtola H, Reis K, Elnahas AG, Sun B, Foley CN, Aalto-Setälä K, Alasoo K, Arvas M, Auro K, Biswas S, Bizaki-Vallaskangas A, Carpen O, Chen CY, Dada OA, Ding Z, Ehm MG, Eklund K, Färkkilä M, Finucane H, Ganna A, Ghazal A, Graham RR, Green EM, Hakanen A, Hautalahti M, Hedman ÅK, Hiltunen M, Hinttala R, Hovatta I, Hu X, Huertas-Vazquez A, Huilaja L, Hunkapiller J, Jacob H, Jensen JN, Joensuu H, John S, Julkunen V, Jung M, Juntila J, Kaamiranta K, Kähönen M, Kajanne R, Kallio L, Kälviäinen R, Kaprio J, FinnGen, Kerimov N, Kettunen J, Kilpeläinen E, Kilpi T, Klinger K, Kosma VM, Kuopio T, Kurra V, Laisk T, Laukkanen J, Lawless N, Liu A, Longgerich S, Mägi R, Mäkelä J, Mäkitie A, Malarstig A, Mannerman A, Maranville J, Matakidou A, Meretoja T, Mozaffari SV, Niemi MEK, Niemi M, Niiranen T, O'Donnell CJ, Obeidat ME, Okafo G, Ollila HM, Palomäki A, Palotie T, Partanen J, Paul DS, Pelkonen M, Pendergrass RK, Petrovski S, Pitkäranta A, Platt A, Pulford D, Punkka E, Pussinen P, Raghavan N, Rahimov F, Rajpal D, Renaud NA, Riley-Gillis B, Rodosthenous R, Saarentaus E, Salminen A, Salminen E, Salomaa V, Schleutker J, Serpi R, Shen HY, Siegel R, Silander K, Siltanen S, Soini S, Soininen H, Sul JH, Tachmazidou I, Tasanen K, Tienari P, Toppila-Salmi S, Tukiainen T, Tuomi T, Turunen JA, Ulirsch JC, Vaura F, Virolainen P, Waring J, Waterworth D, Yang R, Nelis M, Reigo A, Metspalu A, Milani L, Esko T, Fox C, Havulinna AS, Perola M, Ripatti S, Jalanko A, Laitinen T, Mäkelä TP, Plenge R, McCarthy M, Runz H, Daly MJ, Palotie A. Author Correction: FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population. *Nature* 2023; 615: E19 [PMID: 36829046 DOI: 10.1038/s41586-023-05837-8]
  - 9 Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 512-525 [PMID: 26050253 DOI: 10.1093/ije/dyv080]
  - 10 Gronau QF, Wagenmakers EJ. Limitations of Bayesian Leave-One-Out Cross-Validation for Model Selection. *Comput Brain Behav* 2019; 2: 1-11 [PMID: 30906917 DOI: 10.1007/s42113-018-0011-7]
  - 11 Yuan S, Kim JH, Xu P, Wang Z. Causal association between celiac disease and inflammatory bowel disease: A two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Immunol* 2022; 13: 1057253 [PMID: 36685511 DOI: 10.3389/fimmu.2022.1057253]
  - 12 Boehm FJ, Zhou X. Statistical methods for Mendelian randomization in genome-wide association studies: A review. *Comput Struct Biotechnol J* 2022; 20: 2338-2351 [PMID: 35615025 DOI: 10.1016/j.csbj.2022.05.015]
  - 13 Zhang J, Bi JJ, Guo GJ, Yang L, Zhu B, Zhan GF, Li S, Huang NN, Hashimoto K, Yang C, Luo AL. Abnormal composition of gut microbiota contributes to delirium-like behaviors after abdominal surgery in mice. *CNS Neurosci Ther* 2019; 25: 685-696 [PMID: 30680947 DOI: 10.1111/cns.13103]
  - 14 Liu H, Cheng G, Xu YL, Fang Q, Ye L, Wang CH, Liu XS. Preoperative Status of Gut Microbiota Predicts Postoperative Delirium in Patients With Gastric Cancer. *Front Psychiatry* 2022; 13: 852269 [PMID: 35308872 DOI: 10.3389/fpsy.2022.852269]
  - 15 Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science* 2021; 374: 1087-1092 [PMID: 34822299 DOI: 10.1126/science.abi6087]
  - 16 王露露, 郑晋伟. 肠道菌群与老年患者术后谵妄的研究进展. *现代实用医学* 2021; 33: 748-850
  - 17 Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther* 2021; 27: 36-47 [PMID: 33381913 DOI: 10.1111/cns.13569]
  - 18 Stamenkovic DM, Rancic NK, Latas MB, Neskovic V, Rondovic GM, Wu JD, Cattano D. Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. *Minerva Anestesiol* 2018; 84: 1307-1317 [PMID: 29624026 DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12520-X]
  - 19 Murros KE, Huynh VA, Takala TM, Saris PEJ. Desulfovibrio Bacteria Are Associated With Parkinson's Disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 652617 [PMID: 34012926 DOI: 10.3389/fcimb.2021.652617]
  - 20 Yu H, Wan X, Yang M, Xie J, Xu K, Wang J, Wang G, Xu P. A large-scale causal analysis of gut microbiota and delirium: A Mendelian randomization study. *J Affect Disord* 2023; 329: 64-71 [PMID: 36842654 DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.078]
  - 21 Ermer T, Nazzari L, Tio MC, Waikar S, Aronson PS, Knauf F. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19: 123-138 [PMID: 36329260 DOI: 10.1038/s41581-022-00643-3]
  - 22 Zou XY, Zhang M, Tu WJ, Zhang Q, Jin ML, Fang RD, Jiang S. *Bacillus subtilis* inhibits intestinal inflammation and oxidative stress by regulating gut flora and related metabolites in laying hens. *Animal* 2022; 16: 100474 [PMID: 35220172 DOI: 10.1016/j.animal.2022.100474]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



## 急性胰腺炎患者住院血糖管理最佳证据总结

柳俊妮, 赵豫鄂

柳俊妮, 赵豫鄂, 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部 湖北省武汉市 430030

柳俊妮, 护师, 研究方向为消化系统疾病护理.

**作者贡献分布:** 本文章由柳俊妮完成, 赵豫鄂指导及审校.

**通讯作者:** 赵豫鄂, 主管护师, 430000, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院护理部. happyzhlove@163.com

**收稿日期:** 2025-03-17

**修回日期:** 2025-04-25

**接受日期:** 2025-05-16

**在线出版日期:** 2025-05-28

### Summary of best evidence for inpatient blood glucose management in patients with acute pancreatitis

Jun-Ni Liu, Yu-E Zhao

Jun-Ni Liu, Yu-E Zhao, Department of Nursing, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

**Corresponding author:** Yu-E Zhao, Nurse in Charge, Department of Nursing, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, No. 1095 Jiefang Avenue, Qiaokou District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. happyzhlove@163.com

**Received:** 2025-03-17

**Revised:** 2025-04-25

**Accepted:** 2025-05-16

**Published online:** 2025-05-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Good blood glucose control in patients with acute pancreatitis (AP) can reduce complications and mortality, but there is currently a lack of effective and comprehensive

blood glucose management in AP patients. With the help of evidence-based methods, this study summarizes the best evidence on inpatient blood glucose management in AP patients to provide reference for clinical blood glucose management in AP patients.

#### AIM

To synthesize the best available evidence on inpatient blood glucose management for patients with AP and formulate a blood glucose management plan under the guidance of the "Joanna Briggs Institute evidence-based health care model".

#### METHODS

With the help of 6S pyramid system, all literature related to inpatient blood glucose management for patients with AP was retrieved in relevant domestic and foreign databases from the inception of the database to May 2023. Two researchers who underwent evidence-based training conducted literature quality evaluation according to relevant literature quality evaluation standards, and extracted and summarized the relevant evidence.

#### RESULTS

A total of 8 articles were included, including 2 guidelines, 1 systematic review, and 5 expert consensus. Finally, 31 pieces of best evidence in ten aspects were summarized, including team formation, blood glucose related definitions and thresholds, evaluation and treatment, blood glucose control goals, blood glucose monitoring, medication management, hypoglycemia identification, hypoglycemia management, hyperglycemia management, and discharge guidance.

#### CONCLUSION

This study synthesizes the best evidence on inpatient blood glucose management for patients with AP, formulates an intervention plan for inpatient blood glucose

management, and provides a scientific, standardized, and feasible blood glucose management model in order to reduce the incidence of adverse blood glucose events during hospitalization, shorten the hospitalization time of patients, and reduce complications and mortality.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Acute pancreatitis; Blood sugar management; Inpatient; Evidence summary

**Citation:** Liu JN, Zhao YE. Summary of best evidence for inpatient blood glucose management in patients with acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 404-411  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/404.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.404>

## 摘要

### 背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者良好的血糖控制可以减少并发症和死亡率, 目前却缺乏AP患者血糖管理的有效全面方案, 希望借助循证方法, 汇总目前AP患者住院期间血糖管理的最佳证据, 为AP患者临床血糖管理提供参考。

### 目的

以“JBI循证卫生保健模式”为理论指导, 基于循证汇总AP患者住院期间血糖管理的最佳证据, 制定AP患者住院期间血糖管理方案。

### 方法

借助6S金字塔系统检索建库至2025-03国内外相关数据库中中与AP患者住院期间血糖管理的所有文献。经过循证培训的2人依据相关文献质量评价标准进行文献质量评价, 并提取、总结相关证据。

### 结果

共纳入8篇文献, 包括指南2篇、系统评价1篇、专家共识5篇, 最终总结出包括组建团队, 血糖相关定义及阈值, 评估及处理, 血糖控制目标, 血糖监测, 用药管理, 低血糖识别, 低血糖处理, 高血糖处理, 出院指导十个方面的31条最佳证据。

### 结论

本研究形成的AP患者住院期间血糖管理的最佳证据, 制定AP患者住院期间血糖管理干预方案, 提供科学、规范、可行的AP患者住院期间血糖管理模式, 降低患者住院期间不良血糖事件发生率、缩短患者住院时间, 减少并发症和死亡率。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 急性胰腺炎; 血糖管理; 住院; 证据总结

**核心提要:** 借助6S金字塔系统检索建库至2023-05国内外相关数据库中中与急性胰腺炎患者住院期间血糖管理的所有文献, 经过循证培训的2人依据相关文献质量评价标准进行文献质量评价, 并提取、总结相关证据, 总结出包括组建团队, 血糖相关定义及阈值, 评估及处理, 血糖控制目标, 血糖监测, 用药管理, 低血糖识别, 低血糖处理, 高血糖处理, 出院指导十个方面的31条最佳证据。

**文献来源:** 柳俊妮, 赵豫鄂. 急性胰腺炎患者住院血糖管理最佳证据总结. *世界华人消化杂志* 2025; 33(5): 404-411

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/404.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.404>

## 0 引言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见的危重疾病, 发病率逐年升高. AP的总死亡率约为5%, 重症急性胰腺炎患者病死率更高, 已成为严重危及我国人民健康和生命的重大疾病之一<sup>[1]</sup>. AP患者受炎症因子、自体消化的影响, 而致胰腺缺血、水肿、坏死, 引起胰腺内胰岛功能严重受损, 直接导致体内葡萄糖糖代谢紊乱, 出现超高血糖(>16.7 mmol/L)<sup>[2]</sup>; 胰岛素组织损伤后引发胰岛素的异常释放加之大量活性酶作用, 可致AP患者出现低血糖; 此外, AP恢复期, 胰腺内的胰岛素细胞生成胰岛素逐步恢复过程中, 可能因为患者能量摄入总量不足, 引发低血糖<sup>[3]</sup>. 无论是高血糖还是低血糖都会增加AP患者并发症的风险, 还可增加疾病死亡风险, 严重影响患者预后. 此外, 胰腺炎发病期间不当的血糖管理可能导致远期3C糖尿病的不可逆发生<sup>[4]</sup>, 导致患者带病, 严重影响患者生活质量. 故有必要加强AP患者住院期间血糖管理, 然而, 国内外研究者对于AP的血糖管理缺乏系统全面的研究<sup>[5]</sup>. 希望借助循证方法, 汇总目前AP患者住院期间血糖管理的最佳证据, 为指导AP患者临床血糖管理提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 问题确立: 采用上海复旦大学循证护理中心的问题开发工具<sup>[6]</sup>构建循证问题, 即P(证据应用的目标人群): AP血糖异常患者; I(干预措施): 涉及AP血糖管理的干预措施; P(应用证据的专业人员): 医院医务人员; O(结局): 表示临床结局, 即AP患者血糖结局, 高血糖、低血糖等并发症发生情况以及住院时长等结局指标; S(证据应用场所): 各级医疗机构; T(证据类型): 最佳实践、证据总结、指南、系统评价、专家共识等。

**1.2 方法** 文献检索策略: 按照循证检索资源的“6S”分

类模型<sup>[7]</sup>, 从上至下进行计算机证据检索, 检索BMJ best practice、美国指南网、加拿大安大略注册护士协会指南网、苏格兰学院间指南网、英国国家卫生与临床优化研究所指南网、国际指南网、Up To Date、Joanna Briggs Institute循证卫生保健中心数据库、Cochrane library等循证资源数据库. 并补充检索了综合数据库PubMed、Embase、CINAHL、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中国知网, 以及英国胸科协会、医脉通指南网等网站. 检索临床决策、证据总结、临床实践指南及专业学会网站时, 中文检索词包括“急性胰腺炎/血糖管理”, 英文检索词包括“Acute pancreatitis/Blood sugar management”等. 检索时限均为建库至2025-03-01.

**1.3 文献的纳入和排除标准** 文献纳入标准: 研究内容涉及AP患者血糖管理, 如血糖相关定义及阈值, 评估及处理, 血糖控制目标, 血糖监测, 用药管理, 低血糖识别, 低血糖处理, 高血糖处理, 出院指导等研究; 文献类型为指南、推荐实践、最佳临床实践、政策文件、证据总结、系统评价等; 研究语种为中文或英文。文献排除标准: (1)重复收录或直接翻译的文献; (2)各类证据的摘要或者信息不全; (3)文献质量评价未通过的研究。

**1.4 证据评价标准** 评价工具中指南选用《临床指南研究与评价系统》. 系统评价选用系统评价评估工具. 专家共识选用澳大利亚的乔安娜布里格斯研究所(Joanna Briggs institute, JBI)循证卫生保健中心专家共识评价标准(2016).

**1.5 证据分级与推荐级别** 纳入证据根据JBI证据分级推荐系统(2014年版)进行证据分级. 推荐级别根据JBI的FAME结构分为A级(强推荐)和B级(弱推荐).

**1.6 证据总结过程** 2名研究人员首先对纳入文献进行证据提取, 注明证据的出处及等级, 并对提取的证据进行归类, 出现归类不一致的情况时双方协商解决, 若仍有分歧则与专家讨论决议. 当不同来源的证据结论冲突时, 本研究所遵循的纳入原则为循证证据优先, 高质量证据优先, 最新发表权威文献优先。

证据综合的原则: (1)相同主题, 表达内容相同者合并; 表达内容互补者, 根据逻辑关系合并; 推荐结论冲突时, 遵循高质量证据、近期证据优先, 同时参考专家意见来决定最终证据综合条目; (2)独立条目, 保留原始表达; (3)删除与主题无关以及与我临床实际情况不相符者. 以上综合条目均注明文献来源、发表年份、文献类型、文献质量评价结果、原文献中的证据质量评价等级。

## 2 结果

**2.1 纳入文献的一般情况** 共纳入8篇文章, 包括指南2

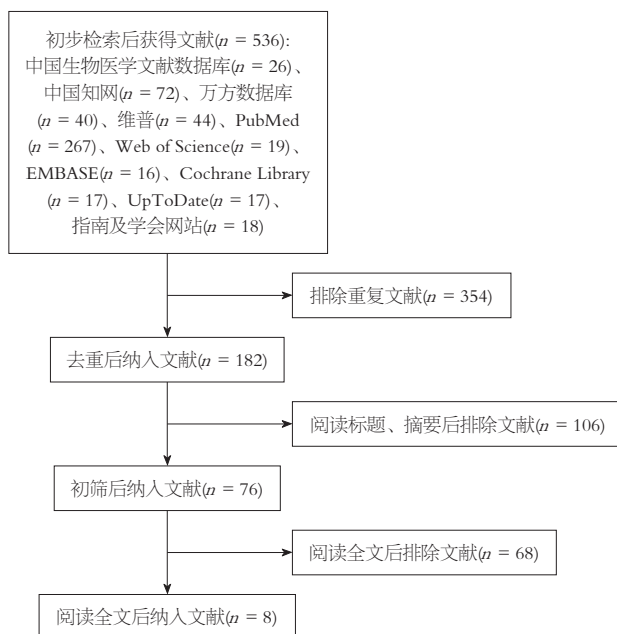


图1 文献筛选流程图。

篇、系统评价1篇、专家共识5篇, 具体过程见图1, 文献清单见表1。

## 2.2 文献质量评价结果

**2.2.1 指南质量评价:** 本研究共纳入2篇指南, 由2名指南评价者独立评价, 各领域标准化百分比质量评价结果见表2。

**2.2.2 系统评价的质量评价:** 本研究共评价1篇系统评价, 系统评价来源于PubMed数据库, 所有条目均为“是”, 研究设计比较完整, 整体质量较高, 准予纳入, 见表3。

**2.2.3 专家共识的质量评价:** 本研究纳入的5篇专家共识分别来源于中国知网和Pubmed数据库, 按照澳大利亚JBI循证卫生保健中心对应的评价标准, 所有条目均为“是”, 见表4。

**2.2.4 证据汇总:** 结果共纳入8篇文章, 包括指南2篇、系统评价1篇、专家共识5篇, 最终总结出包括组建团队, 血糖相关定义及阈值, 评估及处理, 血糖控制目标, 血糖监测, 用药管理, 低血糖识别, 低血糖处理, 高血糖处理, 出院指导十个方面的31条最佳证据, 见表5。

## 3 讨论

**3.1 本研究的重要性和科学性** AP是消化科常见的危重症疾病之一, 全球范围内发病率约为34-80人每10万人每年, 在我国和欧美各国均呈逐年上升趋势<sup>[8]</sup>, AP时约50%的患者可有血糖升高的表现<sup>[9]</sup>, 血糖升高不仅会影响患者此次就医治疗, 影响患者胰腺的恢复, 产生高血糖和低血糖等不良事件, 有研究显示, AP发病期应激

表 1 纳入文献的一般情况

纳入文献	证据来源	证据类型	研究主题/内容	发表年份
中华护理学会糖尿病专业委员会	知网	专家共识	高血糖患者围手术期血糖护理工作指引 <sup>[12]</sup>	2017
广东省药学会	万方	专家共识	围手术期血糖管理医药专家共识 <sup>[13]</sup>	2018
中国医师协会内分泌代谢医师分会, 中国住院患者血糖管理专家组	知网	专家共识	中国住院患者血糖管理专家共识 <sup>[14]</sup>	2017
中华护理学会糖尿病护理专委会	知网	专家共识	住院成人高血糖患者血糖监测医护协议处方共识 <sup>[15]</sup>	2019
Paka等 <sup>[16]</sup>	PubMed	系统评价	肝移植受者围手术期血糖管理 <sup>[16]</sup>	2018
美国糖尿病协会	PubMed	指南	住院糖尿病照护: 糖尿病医疗标准, 2021 <sup>[17]</sup>	2021
美国糖尿病协会	PubMed	指南	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012 <sup>[18]</sup>	2016
Wu等 <sup>[19]</sup>	PubMed	专家共识	危重症患者血糖管理专家共识 <sup>[19]</sup>	2022

表 2 纳入指南的AGREE II评分

纳入文献	范围和目的(%)	牵涉人员(%)	严谨性(%)	指南呈现的清晰性(%)	指南的适用性(%)	指南编纂的独立性(%)	≥60%领域数	≥30%领域数
美国糖尿病协会 <sup>[17]</sup>	85.71	61.90	69.64	78.57	75.00	92.86	6	6
美国糖尿病协会 <sup>[18]</sup>	86.11	80.56	77.08	72.22	79.17	79.17	6	6

表 3 纳入系统评价的质量评价

评价指标	Paka等 <sup>[16]</sup>
1 所提出的循证问题是否清晰明确	是
2 文献的纳入标准是否恰当	是
3 采用的检索策略是否恰当	是
4 研究论文的来源是否恰当	是
5 采用的文献质量评价标准是否恰当	是
6 是否由2名或2名以上的评价者独立完成文献质量评价	是
7 提取资料时是否采用一定的措施减少误差	是
8 综合/合并研究的方法是否恰当	是
9 是否对可能的发表偏倚进行评估	是
10 是否在报道数据的支持下对政策和(或)实践提出推荐意见	是
11 对今后进一步研究的特定方向是否提出恰当建议	是

表 4 纳入专家意见、共识JBI, 2016

评价标准	高血糖患者围手术期血糖护理工作指引 <sup>[12]</sup>	围手术期血糖管理医药专家共识 <sup>[13]</sup>	中国住院患者血糖管理专家共识 <sup>[14]</sup>	住院成人高血糖患者血糖监测医护协议处方共识 <sup>[15]</sup>	危重症患者血糖管理专家共识 <sup>[19]</sup>
1 是否明确标注了观点的文献来源?	是	是	是	是	是
2 观点是否来源于该领域有影响力的专家?	是	是	是	是	是
3 所提出的观点是否以研究相关的人群利益为中心?	是	是	是	是	是
4 陈述的结论是否是基于分析的结果? 观点的表达是否具有逻辑性?	是	是	是	是	是
5 是否参考了现有的其他文献?	是	是	是	是	是
6 所提出的观点与以往文献是否有不一致的地方?	是	是	是	是	是

表 5 急性胰腺炎患者血糖管理的最佳证据内容及等级

主题	证据内容	质量等级	推荐强度
组建团队	1 住院患者的血糖管理涉及多学科团队,需要各部门的合作 <sup>[12]</sup>	5b	B
	2 团队成员包括住院医师、护士、糖尿病专家、营养师、心理治疗师等,需接受统一培训 <sup>[17]</sup>	5b	A
	3 针对团队成员,开展根据血糖有关胰岛素静脉给药算法和根据血糖水平调整胰岛素输注率的有效监测和控制等相关培训 <sup>[15]</sup>	5b	A
血糖相关定义及阈值	4 血糖不良事件:低血糖事件或者高血糖事件:低血糖:血糖小于3.9 mmol/L;严重低血糖:血糖小于3.0 mmol/L;高血糖:无论患者是否有糖尿病,血糖大于7.8 mmol/L;严重高血糖:血糖大于10 mmol/L <sup>[18]</sup>	5b	A
	5 原发疾病评估:年龄,是否存在器官功能不全,精神或智力障碍、心脑血管疾病,是否需重症监护,是否需进行手术、手术的类型;患者手术后血糖控制与感染状况,术后反应,用药情况,患者的营养状态、进食情况(禁食、正常摄食或胃肠外营养)等 <sup>[12,14,16]</sup>	5b	A
评估与处理	6 血糖评估:AP患者入院评估时询问糖尿病史,并行床旁快速检测,包括随机血糖与空腹血糖.对于危重症、手术时间长、创伤大的术中患者应通过动脉血气分析监测即时血糖 <sup>[13,15]</sup>	5b	A
	7 若随机血糖>7.8 mmol/L,予以血糖监测每天4次,监测至少24-48 h,若空腹血糖>7.8 mmol/L,非空腹血糖>10.0 mmol/L,应予以降血糖干预治疗.评估患者是否接受奥曲肽、肠内营养以及肠外营养等升高血糖的治疗,若有则在治疗开始后每天监测血糖4次,至少24-48 h,如发现血糖持续高于7.8 mmol/L,应当持续进行血糖监测,并予以降血糖干预治疗.对于既往有糖尿病史或有高血糖(随机血糖>7.8 mmol/L)的住院患者,入院后应该评估糖化血红蛋白水平 <sup>[12]</sup>	5b	A
	8 低血糖高危人群,特殊群体(AP合并中重度肝肾功能不全,精神或智力障碍):空腹或餐前血糖7.8-10.0 mmol/L,餐后2 h血糖或随机血糖7.8-13.9 mmol/L <sup>[14]</sup>	5b	A
	9 正常进食+口服降糖药/皮下注射胰岛素/胰岛素泵:空腹或餐前血糖6.1-7.8 mmol/L,餐后2 h血糖或随机血糖7.8-10.0 mmol/L <sup>[15]</sup>	5b	A
血糖控制目标	10 正常进食+静脉滴注胰岛素:空腹或餐前血糖7.8-10.0 mmol/L,餐后2 h血糖或随机血糖目标7.8-13.9 mmol/L <sup>[15]</sup>	5b	A
	11 肠内或肠外营养+口服降糖药/每日1-2次皮下注射胰岛素:空腹或餐前血糖目标6.1-7.8 mmol/L,餐后2 h血糖或随机血糖7.8-10.0 mmol/L <sup>[15]</sup>	5b	A
	12 肠内或肠外营养+每日多次皮下注射胰岛素/静脉滴注胰岛素:空腹或餐前血糖7.8-10.0 mmol/L,餐后2 h血糖或随机血糖7.8-13.9 mmol/L <sup>[15]</sup>	5b	A
血糖监测	13 建议SAP患者的目标血糖水平维持在7.8-10.0 mmol/L;当SAP患者的血糖超过10.0 mmol/L时,建议启动胰岛素治疗 <sup>[19]</sup>	5b	A
	14 对正常饮食的患者,监测空腹血糖、三餐后血糖和睡前血糖.对禁食患者,每4-6 h监测1次血糖;对危重患者/大手术或持续静脉输注胰岛素的患者,应1-2 h监测1次血糖;对特殊的手术或根据临床情况,需要适当增加监测频率.若血糖≤3.9 mmol/L,应及时给予纠正低血糖措施,并增加血糖监测频度,直至低血糖得到纠正 <sup>[2]</sup>	5b	A
	15 AP接受胰岛素静脉治疗的患者,每1-2 h监测血糖1次 <sup>[14]</sup>	5b	A
	16 AP接受胰岛素皮下注射的患者,必要时监测夜间(凌晨2-3 h)血糖 <sup>[14]</sup>	5b	A
用药管理	17 经历过低血糖的危重症患者的血糖监测:在低血糖高风险的危重症患者中,应每1-2 h监测一次血糖水平;若患者经历低血糖发作,应在采取葡萄糖治疗后15 min内监测血糖,直到血糖稳定在目标范围 <sup>[19]</sup>	5b	A
	18 (1)小型手术服用短效促胰岛素分泌剂口服药者:手术当日早晨停药1次,晚餐剂量遵医嘱使用;(2)服用长效促胰岛素分泌剂口服药患者:手术当天停用,次日再服;(3)服用双胍类药者:停药,以防引发乳酸酸中毒;(4)服用二肽基肽酶IV抑制剂者:可常规继续服用 <sup>[12]</sup>	5b	A
	19 表现为心悸、出汗、饥饿感、无力、手抖、视力模糊、面色苍白等,或者中枢神经症状头痛、头晕、意识改变、认知障碍、抽搐和昏迷 <sup>[12]</sup>	5b	A
低血糖的识别	20 当重症胰腺炎患者出现心率加快、血压下降、脉压增宽和出汗等症状无法用其他原因解释时,可考虑低血糖的可能,应立即进行血糖检测以明确判断 <sup>[19]</sup>	5b	A
	21 老年患者发生低血糖时常表现为行为异常或其他非典型症状 <sup>[12]</sup>	5b	A
	22 夜间低血糖常因难以发现而得不到及时处理,有些患者屡发低血糖后,可表现为无先兆症状的低血糖昏迷 <sup>[12]</sup>	5b	A

低血糖的处理	23 怀疑低血糖时, 立即测定血糖水平, 以明确诊断. 无法测定血糖时暂时按低血糖处理 <sup>[12]</sup>	5b	A
	24 意识清醒的患者: 应立即采用15原则处理, 即给予15 g的碳水化合物, 15 min后再次检测血糖, 若没有纠正, 则重复以上措施. 如果血糖已经纠正到3.9 mmol/L以上, 但距离下一次就餐时间在1 h以上, 则继续给予含淀粉或蛋白质食物, 如2块饼干或一小碗米饭或面 <sup>[12]</sup>	5b	A
	25 意识障碍患者: 给予50%葡萄糖液20–40 mL静脉注射, 或者胰高血糖素0.5–1.0 mg肌肉注射, 复测血糖仍 $\leq$ 3.0 mmol/L继续给予50%葡萄糖60 mL静脉注射 <sup>[12]</sup>	5b	A
	26 使用胰岛素患者: 应立即停止胰岛素输注. 静脉注射葡萄糖15–20 g, 复测血糖, 根据血糖水平进一步补充葡萄糖, 直到血糖水平在目标范围内 <sup>[19]</sup>	5b	A
	27 血糖值 $\geq$ 11.1 mmol/L, 对于这类患者可以通过短效人胰岛素注射方式进行血糖水平控制, 按照3–4 g糖水中加入一个单位胰岛素的比例进行拮抗, 通过皮下给药方式持续注入患者体内. 给注初保持基础量, 从0.05 U/(kg $\times$ h)开始, 以0.5 U为单位, 逐步增加, 并根据血糖变化水平调节给药速度和频率, 当患者饮食恢复后, 将胰岛素调整为餐前胰岛素, 同时补充充足液体, 避免患者脱水, 并检测患者血酮和尿酮, 避免出现酸中毒 <sup>[12,20]</sup>	5b	B
高血糖的处理	28 当血糖 $>$ 13.9 mmol/L或出现恶心、呕吐的症状时, 应监测尿酮体, 以及时发现酮症, 已发糖尿病酮症的患者, 应该立刻使用胰岛素皮下持续给注, 暂时用基础量即可, 从0.05–0.1 U/(kg $\times$ h)开始. 根据血糖调整输注速度, 等患者开始进食后再给予餐前胰岛素输注, 同时补足液体防止脱水, 检测血酮, 尿酮, 尽快使酮体消失 <sup>[12,20]</sup>	5b	B
	29 关注患者水平衡, 如果成年人1 d之中排尿不满2次, 提示有脱水风险, 需要引起高度注意, 应立即补充水分, 预防出现高血糖高渗综合征 <sup>[12]</sup>	5b	B
出院指导	30 若患者服用的是二甲双胍类药物, 出现了呕吐、腹泻、呼吸困难等情况, 需要立即报告医生 <sup>[12]</sup>	5b	A
	31 患者出院前医护人员向患者及家属进行健康宣教, 内容包括高血糖与低血糖症状与处理, 用药指导、饮食指导, 体力活动指导, 给予完整的出院小结以利于患者复诊 <sup>[15]</sup>	5b	A

AP: 急性胰腺炎.

性高血糖与AP短期临床结局如胰腺脓肿密切相关, 同时也与AP器官衰竭密切相关<sup>[10]</sup>, 且有研究提示AP患者在首次发作后, 患糖尿病前期和(或)糖尿病的风险与普通人群相比明显增高, 发作5年以后风险翻倍<sup>[8]</sup>, 会造成很大的医疗和经济负担, 因此AP患者住院血糖管理应受到足够重视. 本研究聚集了AP患者血糖管理的最佳证据, 最终总结出包括组建团队, 血糖相关定义及阈值, 评估及处理, 血糖控制目标, 血糖监测, 用药管理, 低血糖识别, 低血糖处理, 高血糖处理, 出院指导十个方面的31条最佳证据, 提供科学、规范、可行的AP患者住院期间血糖管理模式, 降低患者住院期间不良血糖事件发生率、缩短患者住院时间, 减少并发症和死亡率.

3.2 AP血糖管理需要多方协作 护理人员在AP患者血糖的监测和管理中承担了比较大的部分, 但要全面加强对血糖异常住院患者的管理, 提高住院患者的血糖管理水平, 仅仅依靠护理人员是远远不够的. 糖尿病管理团队的人员覆盖范围应尽进一步扩大, 使之包含更多不同专业的医务工作者<sup>[11]</sup>, 团队成员包括需接受统一培训的住院护士、医师、糖尿病专家、营养师、心理治疗师等, 针对团队成员开展根据血糖有关胰岛素静脉给药算法和根据血糖水平调整胰岛素输注率的有效监测和控制等的相关培训, 使得各个成员在胰岛素的管理上更加专业,

通过各个成员的合作和努力, 从而对患者进行综合、全面管理.

3.3 本研究的局限性和前景展望 本研究总结了关于AP患者血糖管理的最佳证据, 证据主要来源于国内外权威指南、专家共识以及系统评价等, 证据级别较高, 可信度较强, 可为临床相关科室医务人员及医疗决策者提供依据. 但本研究纳入的证据大多来源于住院患者血糖管理及围手术期患者血糖管理等的相关文献, 而AP患者住院血糖管理证据存在一定不足, 需要临床更多原始资料补充, 以便制定出适合本医疗机构的患者血糖管理方案, 提高临床护理工作质量. 建议未来继续AP患者血糖管理相关领域的高质量原始研究, 为制订行业项目执行标准增加科学依据, 推动AP患者血糖管理最佳证据的实施与落实, 从而降低患者住院期间不良血糖事件发生率、缩短患者住院时间, 减少并发症和死亡率.

## 4 结论

本研究聚集了AP患者血糖管理的最佳证据, 最终总结出包括组建团队, 血糖相关定义及阈值, 评估及处理, 血糖控制目标, 血糖监测, 用药管理, 低血糖识别, 低血糖处理, 高血糖处理, 出院指导十个方面的31条最佳证据, 提供科学、规范、可行的AP患者住院期间血糖管理模式, 以期降低患者住院期间不良血糖事件发生率、缩短患

者住院时间, 减少并发症和死亡率. 所纳入证据具有较高的科学性和可靠性, 可为临床诊疗决策提供重要参考依据. 然而, 现有证据多集中于住院患者及围手术期患者的血糖管理, 针对AP患者这一特殊人群的高级别研究证据仍相对不足. 未来在将该研究结果应用于临床的同时, 也要开展更多针对AP患者的原始临床研究, 以进一步完善证据体系, 从而制定出更符合本院实际情况的个体化血糖管理方案, 最终达到提升临床护理质量、改善患者预后的目的.

## 文章亮点

### 实验背景

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)患者常出现血糖异常, 而良好的血糖控制与改善预后密切相关. 但目前针对这类患者的血糖管理仍缺乏统一规范. 本研究将通过循证方法整合现有最佳证据, 为临床提供AP患者住院期间的血糖管理指导.

### 实验动机

目前缺乏对于AP的血糖管理缺乏系统全面的研究, 希望借助循证方法, 汇总目前AP患者住院期间血糖管理的最佳证据, 为指导AP患者临床血糖管理提供参考和指导, 从而降低AP患者住院期间不良事件发生率, 同时改善临床预后并降低病死率.

### 实验目标

本研究通过系统检索、评价和整合国内外AP住院患者血糖管理的最佳证据, 形成循证实践推荐意见, 为临床医护人员制定标准化血糖管理方案提供依据, 最终达到改善患者临床结局、降低并发症发生率的目的.

### 实验方法

借助6S金字塔系统检索建库至2025-03国内外相关数据库中AP患者住院期间血糖管理的所有文献. 经过循证培训的2人依据相关文献质量评价标准进行文献质量评价, 并提取、总结相关证据.

### 实验结果

最终总结出包括组建团队, 血糖相关定义及阈值, 评估及处理, 血糖控制目标, 血糖监测, 用药管理, 低血糖识别, 低血糖处理, 高血糖处理, 出院指导十个方面的31条最佳证据.

### 实验结论

本研究基于循证医学方法, 系统整合了国内外权威指南、专家共识及高质量系统评价中关于AP患者血糖管

理的最佳证据, 所纳入证据具有较高的科学性和可靠性, 可为临床诊疗决策提供重要参考依据, 达到提升临床护理质量、改善患者预后的目的.

### 展望前景

本研究通过循证方法系统梳理了AP患者血糖管理的最佳证据, 为临床实践提供了重要参考. 展望未来, 我们可以开展更多针对AP患者血糖管理的多中心、大样本的随机对照试验的临床研究, 以弥补当前证据的不足. 同时可探索建立AP患者血糖管理的标准化评估体系. 其次, 可基于本研究总结的证据, 结合不同医疗机构的实际情况, 开发个体化的血糖管理方案和临床路径. 建议组建多学科协作团队, 将循证证据转化为可操作的临床实践指南. 最后, 在未来工作中可建立AP患者血糖管理的质量评价体系, 定期评估临床实施效果, 形成“证据-实践-评价-优化”的良性循环. 通过持续质量改进, 最终实现提升患者预后、改善医疗质量的目标. 未来还可探索将血糖管理纳入AP患者整体治疗的重要组成部分, 为临床决策提供更全面的循证依据.

## 5 参考文献

- 杜奕奇, 陈其奎, 李宏宇, 曾悦, 郭晓钟, 李兆中, 唐承薇, 袁耀宗, 王兴鹏. 中国急性胰腺炎诊治指南. 临床肝胆病杂志 2019; 35: 2706-2711 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.013]
- 申红梅, 张琼予, 王冠. 改良波特兰草案对重症急性胰腺炎患者血糖控制效果及预后的影响. 临床护理杂志 2020; 19: 38-39
- 杨洁, 鲍红波, 鲁汉锋, 刘燕妙, 潘海燕. 个体化护理在预防急性胰腺炎患者低血糖反应中的应用. 中国高等医学教育 2021; 140-141 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-1701.2021.05.073]
- 王璐, 惠晓丽, 许静, 崔巍. 3c型糖尿病研究进展. 中华糖尿病杂志 2019; 11: 493-496 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.07.010]
- 石泽亚, 唐四元, 周煦, 祝益民, 秦月兰, 蒋波, 胡红娟, 蒋丽, 刘艳辉. 目标导向性血糖控制策略在急性重症胰腺炎中的应用. 中国现代医学杂志 2014; 24: 49-53 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2014.34.012]
- 朱政, 胡雁, 邢唯杰, 周英凤, 顾莺. 不同类型循证问题的构成. 护士进修杂志 2017; 32: 1991-1994 [DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2017.21.025]
- Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Evid Based Nurs* 2009; 12: 99-101 [PMID: 19779069 DOI: 10.1136/ebn.12.4.99-b]
- 袁琳, 李学良. 急性胰腺炎与新发糖尿病的关系. 胃肠病学 2015; 20: 500-502 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.08.012]
- Gornik I, Vujaklija A, Lukić E, Madzarac G, Gasparović V. Hyperglycemia in sepsis is a risk factor for development of type II diabetes. *J Crit Care* 2010; 25: 263-269 [PMID: 19914033 DOI: 10.1016/j.jcrr.2009.10.002]
- 李冰清, 张琪, 毛涛, 房良, 张文清, 田宇彬, 李晓宇. 慢性胰腺炎后新发糖尿病的患病率及危险因素的荟萃分析. 中华胰腺病杂志 2023; 5: 335-341 [DOI: 10.3760/cma.j.cn115667-20230225-00026]
- 熊真真, 袁丽, 贺莉, 朱红彦, 马丽, 杨雪, 欧青. 大型综合医院血糖管理团队对非内分泌科血糖异常住院患者血糖控制的效果研究. 中国全科医学 2015; 18: 443-445 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.04.022]
- 莫永珍, 赵芳. 高血糖患者围手术期血糖护理工作指引. 中华护理杂志 2017; 52: 794-798

- 13 围手术期血糖管理医-药专家共识. 今日药学 2018; 28: 73-83 [DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2018.02.001]
- 14 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中国住院患者血糖管理专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识. 中华内分泌代谢杂志 2017; 33: 1-10 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.01.001]
- 15 莫永珍, 赵芳, 袁丽. 住院成人高血糖患者血糖监测医护协议处方共识. 中华护理杂志 2019; 54: 1142-1114
- 16 Paka P, Lieber SR, Lee RA, Desai CS, Dupuis RE, Barritt AS. Perioperative glucose management and outcomes in liver transplant recipients: A qualitative systematic review. *World J Transplant* 2018; 8: 75-83 [PMID: 29988867 DOI: 10.5500/wjt.v8.i3.75]
- 17 American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44: S15-S33 [PMID: 33298413 DOI: 10.2337/dc21-S002]
- 18 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012; 35 Suppl 1: S11-S63 [PMID: 22187469 DOI: 10.2337/dc12-s011]
- 19 Wu Z, Liu J, Zhang D, Kang K, Zuo X, Xu Q, Pan A, Fang W, Liu F, Shang Y, Yin H, Hu J, Liu J, Fu J, Zhang W, Zong Y, Shao M, Zhao F, Meng M, Mao Y, Li Y, Chen D. Expert consensus on the glycemic management of critically ill patients. *J Intensive Med* 2022; 2: 131-145 [PMID: 36789019 DOI: 10.1016/j.jointm.2022.06.001]
- 20 雷江宁. 血糖控制在急性胰腺炎诊疗护理过程中的重要性. 中西医结合心血管病电子杂志 2020; 8: 137+139 [DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.30.102]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《腹水诊断、鉴别诊断与治疗学》由天津科学技术出版社出版。

全书分总论和各论两大部分, 总论分别介绍腹膜的临床解剖学、病理生理学; 腹水的病因学、基本发病因素; 腹水的临床诊断、内镜诊断、实验室诊断和影像诊断; 腹水的内科治疗、内镜治疗、恶性腹水的放化疗; 突出介绍了顽固性腹水诊断、鉴别诊断和治疗的现状和进展; 为了阐明我国医学中医特色, 专章介绍腹水的中医诊断、鉴别诊断与治疗; 随着肝移植的逐步开展, 对肝移植引起腹水的发病机制与处理也做了专题介绍. 各论分别对肝脏、胰腺、肿瘤、心脏、肾脏、血液、内分泌与代谢、免疫系统等疾病, 以及药物、中毒、营养等引起腹水的诊断、鉴别诊断与治疗做了详尽论述. 全书96万余字, 图文并茂, 是目前国内最新的有关腹水诊治方面的专著, 内容实用, 面向基层, 可供消化内科、临床相关科室诊治腹水时参考使用. 本书定价128.00元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购. 购书联系电话022-23332392; 联系人: 何老师.

# 经皮内镜胃造瘘术与X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术置入效果的Meta分析

胡云凯, 贺博武, 苏玉钢, 陈永堂, 茹清静

**胡云凯, 贺博武, 苏玉钢, 陈永堂**, 浙江省长兴县中医院消化科 浙江省湖州市 313100

**茹清静**, 浙江中医药大学附属第二医院肝病中心 浙江省杭州市 310005

胡云凯, 主治中医师, 研究方向为中医药防治脾胃肝胆疾病的研究。

**基金项目:** 陈永堂全国基层名老中医药专家传承工作室, No. 国中医药人教函[2024]256号。

**作者贡献分布:** 此课题由胡云凯、贺博武、苏玉钢、陈永堂及茹清静设计; 研究过程由胡云凯、贺博武、苏玉钢及陈永堂操作完成; 研究所用分析工具由胡云凯提供; 数据分析由胡云凯、贺博武及苏玉钢完成; 本文撰写由胡云凯完成。

**通讯作者:** 茹清静, 主任中医师, 310005, 浙江省杭州市拱墅区潮王路318号, 浙江中医药大学附属第二医院. [cshru@163.com](mailto:cshru@163.com)

**收稿日期:** 2025-03-06

**修回日期:** 2025-04-16

**接受日期:** 2025-05-08

**在线出版日期:** 2025-05-28

## Meta-analysis of clinical efficacy of percutaneous endoscopic gastrostomy vs percutaneous radiologic gastrostomy

Yun-Kai Hu, Bo-Wu He, Yu-Gang Su, Yong-Tang Chen, Qing-Jing Ru

**Yun-Kai Hu, Bo-Wu He, Yu-Gang Su, Yong-Tang Chen**, Department of Gastroenterology, Changxing County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313100, Zhejiang Province, China

**Qing-Jing Ru**, Liver Disease Center, The Second Affiliated College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China

**Supported by:** National Administration of Traditional Chinese Medicine, No. NATCM-PE[2024]256.

**Corresponding author:** Qing-Jing Ru, Chief Traditional Chinese Medicine Physician, The Second Affiliated College of Zhejiang Chinese Medical University, No. 318 Chaowang Road, Gongshu District, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China. [cshru@163.com](mailto:cshru@163.com)

**Received:** 2025-03-06

**Revised:** 2025-04-16

**Accepted:** 2025-05-08

**Published online:** 2025-05-28

## Abstract

### BACKGROUND

The optimal technique for gastrostomy in patients with impaired oral intake remains controversial. While surgical gastrostomy has become less common in clinical practice, percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) and percutaneous radiologic gastrostomy (PRG) have emerged as the predominant techniques.

### AIM

To systematically evaluate the clinical efficacy of PEG vs PRG.

### METHODS

A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Embase, Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang, and VIP databases up to December 2024. Comparative clinical studies on PEG and PRG were included. Data extraction and quality assessment were performed, followed by Meta-analysis using RevMan 5.3 software.

### RESULTS

Sixteen studies involving 2770 patients were included. Significant differences were observed in tube placement success rate (95% confidence interval [CI]: 0.01-0.12,  $P < 0.05$ ), tube obstruction/stricture (95%CI: 0.23-0.50,  $P < 0.05$ ), and 30-day mortality (95%CI: 0.42-0.95,  $P < 0.05$ ), favoring PRG

for procedural success and PEG for reduced tube-related complications and mortality. No statistical differences were found in stoma infection (95%CI: 0.53-1.10,  $P > 0.05$ ), pain (95%CI: 0.40-1.32,  $P > 0.05$ ), or peritonitis (95%CI: 0.36-3.94,  $P > 0.05$ ).

### CONCLUSION

The PRG group demonstrated superior catheterization success rates compared to the PEG group. However, the PEG group exhibited lower incidences of postoperative fistula obstruction/stenosis and lower 30-day postoperative mortality rates. No statistically significant differences were observed between the two groups in terms of stoma infection, pain, or peritonitis.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastrostomy; Percutaneous endoscopic gastrostomy; Percutaneous radiologic gastrostomy; Meta-analysis

**Citation:** Hu YK, He BW, Su YG, Chen YT, Ru QJ. Meta-analysis of clinical efficacy of percutaneous endoscopic gastrostomy vs percutaneous radiologic gastrostomy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 412-422

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/412.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.412>

## 摘要

### 背景

对于无法经口进食的患者,胃造瘘的最佳应用技术一直存在争议,目前外科胃造瘘术在临床上已较少应用,而经皮内镜胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)和X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术(percutaneous radiologic gastrostomy, PRG)应用较为广泛。

### 目的

系统评价经皮内镜胃造瘘术和X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术的临床疗效。

### 方法

截止至2024-12,在PubMed、Embase、Cochrane Library、中国生物医学数据库、中国知网、万方、维普等数据库收集关于PEG和PRG对比的临床研究,对纳入的文献进行资料提取和质量评价后,采用RevMan5.3软件进行Meta分析。

### 结果

(1)共纳入16篇研究,总计2770例患者;(2)结果显示:PEG和PRG在置管成功率(95%CI: 0.01-0.12,  $P < 0.05$ )、瘘管堵塞或狭窄(95%CI: 0.23-0.50,  $P < 0.05$ )、30天死亡率(95%CI: 0.42-0.95,  $P < 0.05$ )差异有显著性意义;(3)但2种方法在瘘口感染(95%CI: 0.53-1.10,  $P > 0.05$ )、疼

痛(95%CI: 0.40-1.32,  $P > 0.05$ )、腹膜炎(95%CI: 0.36-3.94,  $P > 0.05$ )方面差异无显著性意义。

### 结论

提示PRG组在置管成功率方面优于PEG组,PEG组术后瘘管堵塞或狭窄发生率、术后30 d死亡率较PRG组更低,但二者在瘘口感染、疼痛、腹膜炎方面没有统计学差异。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 胃造瘘术; 经皮内镜胃造瘘术; X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术; Meta分析

**核心提要:** 胃造瘘的最佳应用技术临床存在争议,目前中文期刊未搜索到相关系统评价,本文通过荟萃分析,为临床提供胃造瘘术的建议。

**文献来源:** 胡云凯, 贺博武, 苏玉钢, 陈永堂, 茹清静. 经皮内镜胃造瘘术与X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术置入效果的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2025; 33(5): 412-422

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/412.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.412>

## 0 引言

据报道,全球约有29%-33%的住院患者存在营养不良的状况,同时有高达43%的患者存在营养不良的风险<sup>[1,2]</sup>。适当的营养支持能防止肠道内细菌和内毒素的移位,促进人体代谢,保持消化道粘膜屏障和网状内皮细胞的正常功能<sup>[3,4]</sup>。因此,对于吞咽困难或无法经口进食的患者,进行必需的营养支持治疗对患者的健康恢复有着积极意义。胃造瘘术的常见技术包括外科胃造瘘术、经皮内镜胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)、X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术(percutaneous radiologic gastrostomy, PRG)<sup>[5]</sup>。目前,外科胃造瘘术在临床上已较少应用,而PEG和PRG应用较为成熟、广泛和安全<sup>[6,7]</sup>。过去经皮内镜胃造瘘术是肠内营养支持的首选治疗手段。然而,对于严重食管裂孔疝或上消化道狭窄的患者,PEG容易失败,而PRG可有效避开梗阻段,越来越受到临床医师的重视。但目前对经皮内镜胃造瘘术和X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术缺乏大样本研究,二者在技术成功率、术后并发症、死亡率等方面也存在较大争议。

文章通过对符合纳入标准的文献进行Meta分析,通过对比二者在置管成功率、轻微并发症、严重并发症、死亡率等方面的差异,比较PEG和PRG进行肠内营养支持的优劣,为临床决策提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 文献检索方法: 计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国生物医学数据库、中国知网、万方、维普等数据库, 检索时间自数据库建立至2024-12, 英文检索词: Gastrostomy, percutaneous endoscopic gastrostomy, percutaneous radiologic gastrostomy, radiologically inserted gastrostomy; 中文检索词: 胃造瘘术, 经皮内镜胃造瘘术, 经皮放射胃造瘘术, X线引导下经皮穿刺胃造瘘术, CT引导下经皮穿刺胃造瘘术。

### 1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)短期内(4 wk)不太可能经口进食的患者, 且伴有高度的营养不良的风险; (2)国内外发表的经皮内镜胃造瘘术和X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术进行营养支持的病例对照研究或队列研究; (3)各组样本量均需 $\geq 10$ ; (4)研究成果以论文形式发表, 并能获取原文。

1.2.2 排除标准: (1)研究对象为儿童患者; (2)文献类型为综述、会议论文、个案报道等; (3)the Newcastle-Ottawa Scale评分 $\leq 5$ 分的文献; (4)存在数据雷同或抄袭、反复发表、或无法获取原文数据的文献。

1.3 数据提取及资料评价 此项Meta分析的评价指标包括置管成功率、轻微并发症(瘘口感染、造瘘管堵塞或狭窄、疼痛)、严重并发症(腹膜炎), 30 d死亡率。由两位研究员分析、审核所有文献及数据, 如遇分歧, 采取讨论解决或第三方协助裁定。所纳入的文献质量由质量评估员评估, 随机对照试验采用Cochrane系统评价标准, 回顾性研究采用NOS评分。

**统计学处理** 采用RevMan 5.3软件进行分析。OR表示计数资料, WMD表示计量资料, 两者均给出95%CI。当各研究间有统计学异质性( $P < 0.05$ ,  $I^2 > 50\%$ )时, 采用随机效应模型进行分析, 或考虑采用亚组分析、敏感性分析; 反之则采用固定效应模型。

## 2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价 初步检索出相关文献4196篇, 根据纳入及排除标准进行剔除, 最终纳入16篇文献<sup>[8-23]</sup>。其中13篇回顾性研究<sup>[8-11,13-15,17-21,23]</sup>, 3篇随机对照研究<sup>[12,16,22]</sup>, 随机对照研究根据Cochrane风险评估为低风险, 回顾性研究根据NOS评分标准, 其中13篇文献中, 1篇为稍高质量文献, 12篇均为中等质量文献, 纳入的13篇文献中共计2770例患者, 文献流程图、纳入研究基本特征、NOS评分表详见图1, 表1和表2。

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 置管成功率: 纳入4篇文献对PEG和PRG置管成功

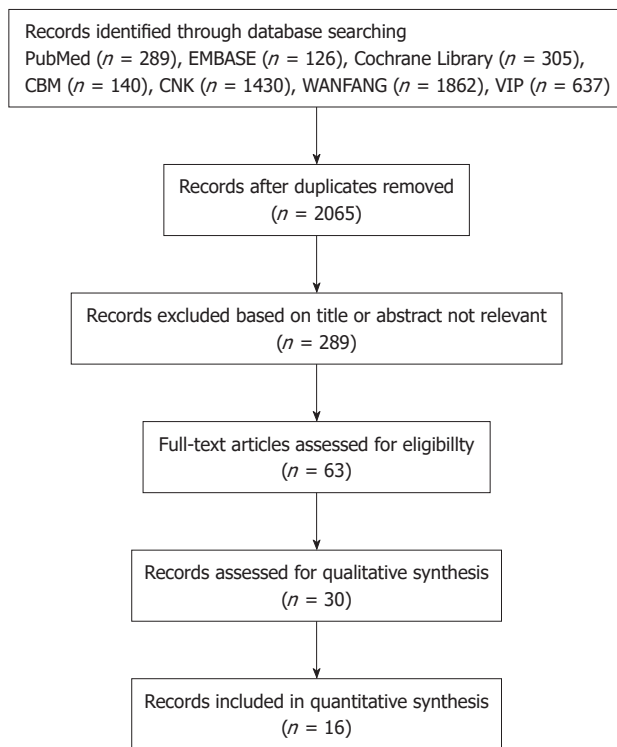


图1 文献流程图。

率做了比较<sup>[8,9,18,23]</sup>, 各研究结果间异质性较低( $I^2 = 0\%$ ), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 相对于经皮内镜胃造瘘术, X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术置管成功率更高, 2组间差异有显著性意义(95%CI: 0.01-0.12,  $P < 0.05$ ), 漏斗图显示可能存在发表偏移, 见图2和图3。

2.2.2 瘘口感染: 纳入10篇文献对PEG和PRG术后瘘口感染率做了比较<sup>[8,10,11,14,15,17,20-23]</sup>, 各研究结果间异质性较低( $I^2 = 22\%$ ), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 经皮内镜胃造瘘术相对于X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术在术后瘘口感染率方面差异无显著性意义(95%CI: 0.53-1.10,  $P > 0.05$ ), 漏斗图显示可能存在发表偏倚, 见图4和图5。

2.2.3 瘘管堵塞或狭窄: 纳入9篇文献对PEG和PRG术后瘘管堵塞或狭窄发生率做了比较<sup>[8,11,12,14,15,19,20,21,23]</sup>, 各研究结果间异质性较低( $I^2 = 44\%$ ), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 相对于X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术, 经皮内镜胃造瘘术术后瘘管堵塞或狭窄发生率更低, 2组间差异有显著性意义(95%CI: 0.23-0.50,  $P < 0.05$ ), 漏斗图显示不存在发表偏倚, 见图6和图7。

2.2.4 疼痛: 纳入6篇文献对PEG和PRG术后疼痛发生率做了比较<sup>[11,12,17,21-23]</sup>, 各研究结果间异质性较低( $I^2 = 21\%$ ), 采用固定效应模型进行合并分析。结果显示: 经皮内镜胃造瘘术相对于X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术在术

表 1 纳入研究基本信息

研究	国家	稿件类型	治疗方法	样本量	年龄(year)	性别(M/F)	结果指标
Wollman and D'Agostino <sup>[8]</sup> , 1997	United States	Retrospective	PEG; PRG	114	55	71/43	①②③④⑤⑥
Bazarah <i>et al</i> <sup>[9]</sup> , 2001	Saudi Arabia	Retrospective	PEG; PRG	19	65	14/5	①⑤⑥
Neeff <i>et al</i> <sup>[10]</sup> , 2003	New Zealand	Retrospective	PEG; PRG	33	51	16/17	①⑤⑥
Silas <i>et al</i> <sup>[11]</sup> , 2005	United States	Retrospective	PEG; PRG	56	65	43/13	①⑤
				18	66	13/5	
Desport <i>et al</i> <sup>[12]</sup> , 2005	France	Prospective	PEG; PRG	177	68 ± 15	100/77	②③④
				193	63 ± 14	114/79	
Eze <i>et al</i> <sup>[13]</sup> , 2006	United Kingdom	Retrospective	PEG; PRG	30	65.7 ± 10.3	Not described	①④⑥
				20	66.1 ± 9.7	Not described	
MacLean <i>et al</i> <sup>[14]</sup> , 2007	United States	Retrospective	PEG; PRG	44	Not described	Not described	⑤⑥
				15			
Galaski <i>et al</i> <sup>[15]</sup> , 2009	Canada	Retrospective	PEG; PRG	268	51 ± 21	115/155	①③
				110	57 ± 19	74/36	
Leeds <i>et al</i> <sup>[16]</sup> , 2009	United Kingdom	Prospective	PEG; PRG	30	55 ± 21	19/11	②③
				40	65 ± 19	31/9	
La Nauze <i>et al</i> <sup>[17]</sup> , 2012	Australia	Retrospective	PEG; PRG	233	61.6	146/87	⑥
				170	62.8	119/51	
Allen <i>et al</i> <sup>[18]</sup> , 2012	United States	Retrospective	PEG; PRG	80	61	53/27	②④⑤
				97	61	69/28	
McAllister <i>et al</i> <sup>[19]</sup> , 2013	United States	Retrospective	PEG; PRG	57	61.7	Not described	①⑥
				51	61.2	Not described	
Vidhya <i>et al</i> <sup>[20]</sup> , 2018	United Kingdom	Retrospective	PEG; PRG	21	Not described	Not described	③⑥
				89			
Park <i>et al</i> <sup>[21]</sup> , 2018	Australia	Retrospective	PEG; PRG	85	65	Not described	②③⑤⑥
				52	64		
Sundbom <i>et al</i> <sup>[22]</sup> , 2023	Korea	Retrospective	PEG; PRG	324	66.7 ± 14.8	234/90	②③④
				94	66.2 ± 13.3	58/36	
Du <i>et al</i> <sup>[23]</sup> , 2023	Sweden	Prospective	PEG; PRG	51	51	28/23	②④⑥
				55	56	30/25	
	China	Retrospective	PEG; PRG	38	67.1 ± 7.7	19/19	①②③④
				38	65.6 ± 8.2	21/17	

PEG: 经皮内镜胃造瘘术; PRG: X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术; ①置管成功率; ②瘘口感染率; ③造瘘管堵塞或狭窄; ④疼痛; ⑤腹膜炎; ⑥30天死亡率。

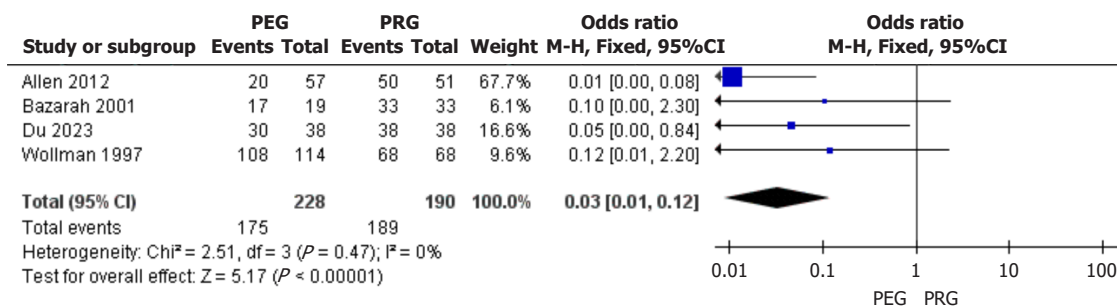


图 2 两组置管成功率比较的森林图. PEG: 经皮内镜胃造瘘术; PRG: X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术。

后疼痛发生率方面差异无显著性意义(95%CI: 0.40-1.32, P>0.05), 漏斗图显示不存在发表偏倚, 见图8和图9。

2.2.5 腹膜炎: 纳入6篇文献对PEG和PRG术后腹膜炎发生率做了比较<sup>[8-10,13,17,20]</sup>, 各研究结果间异质性较低(I<sup>2</sup> =

表 2 纳入回顾性研究文献的质量评价(NOS评分)

研究	选择	可比性	暴露
Wollman and D'Agostino <sup>[8]</sup> , 1997	★★	★★	★★
Bazarah <i>et al</i> <sup>[9]</sup> , 2001	★★	★★	★★
Neeff <i>et al</i> <sup>[10]</sup> , 2003	★★	★★	★★
Silas <i>et al</i> <sup>[11]</sup> , 2005	★★	★★	★★
Eze <i>et al</i> <sup>[13]</sup> , 2006	★★	★★	★★
MacLean <i>et al</i> <sup>[14]</sup> , 2007	★★★	★★	★★
Galaski <i>et al</i> <sup>[15]</sup> , 2009	★★	★★	★★
La Nauze <i>et al</i> <sup>[17]</sup> , 2012	★★	★★	★★
Allen <i>et al</i> <sup>[18]</sup> , 2012	★★	★★	★★
McAllister <i>et al</i> <sup>[19]</sup> , 2013	★★	★★	★★
Vidhya <i>et al</i> <sup>[20]</sup> , 2018	★★	★★	★★
Park <i>et al</i> <sup>[21]</sup> , 2018	★★	★★	★★
Du <i>et al</i> <sup>[23]</sup> , 2023	★★	★★	★★

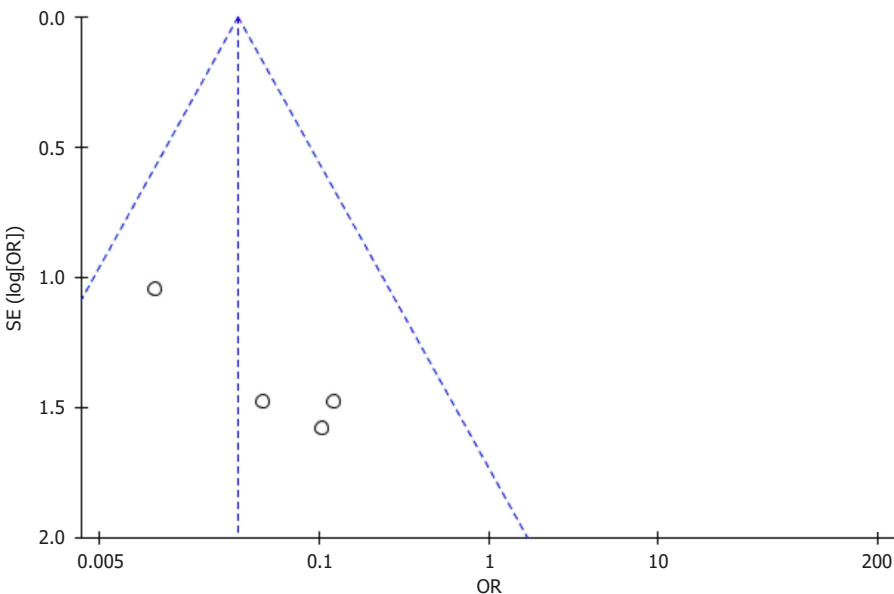


图 3 两组置管成功率比较的漏斗图.

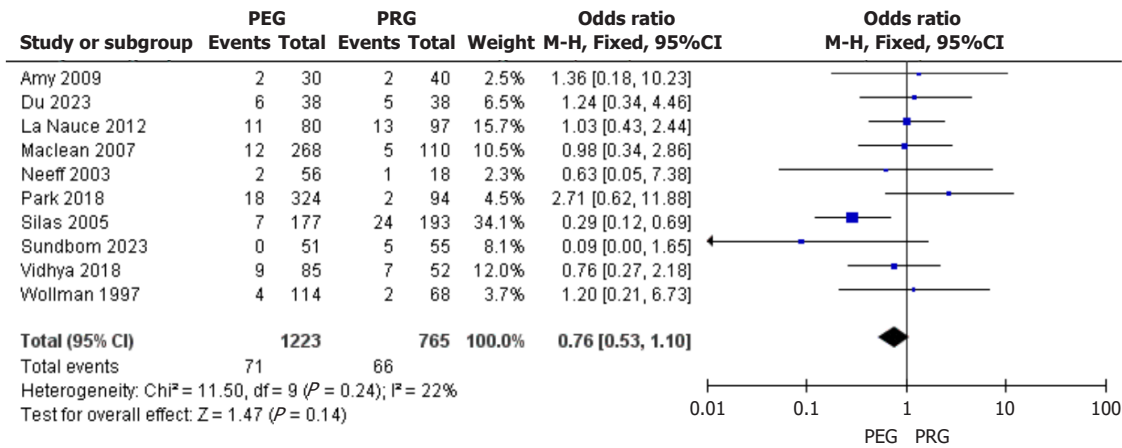


图 4 两组瘘口感染率比较的森林图. PEG: 经皮内镜胃造瘘术; PRG: X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术.

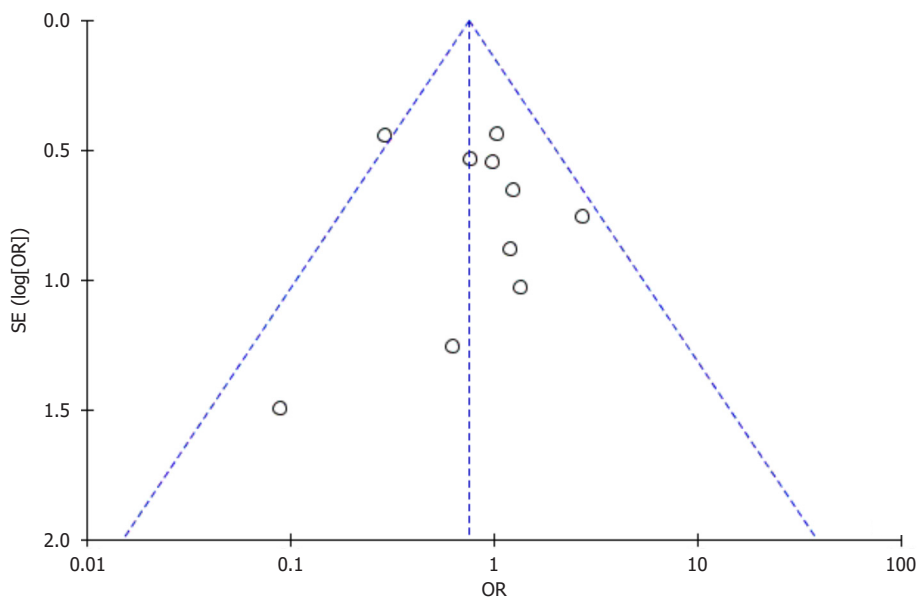


图 5 两组瘘口感染率比较的漏斗图.

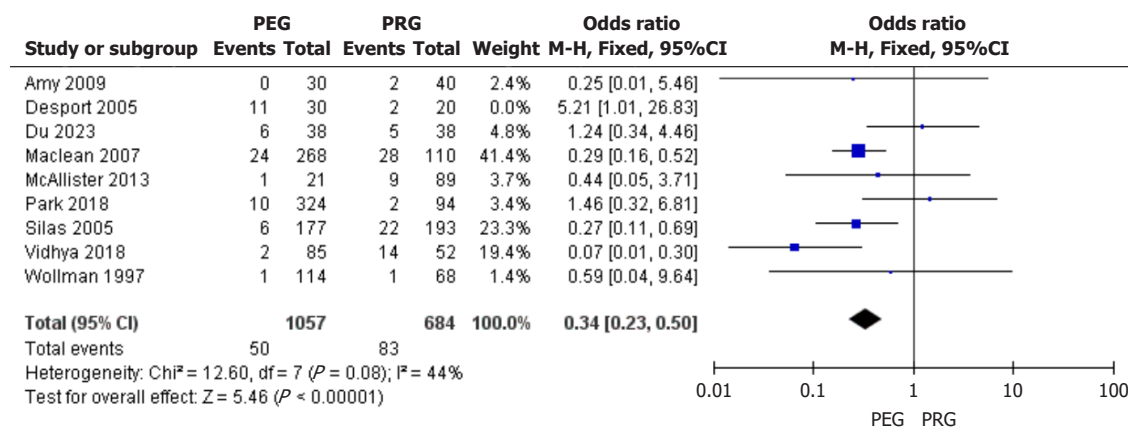


图 6 两组瘘管堵塞或狭窄比较的森林图. PEG: 经皮内镜胃造瘘术; PRG: X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术.

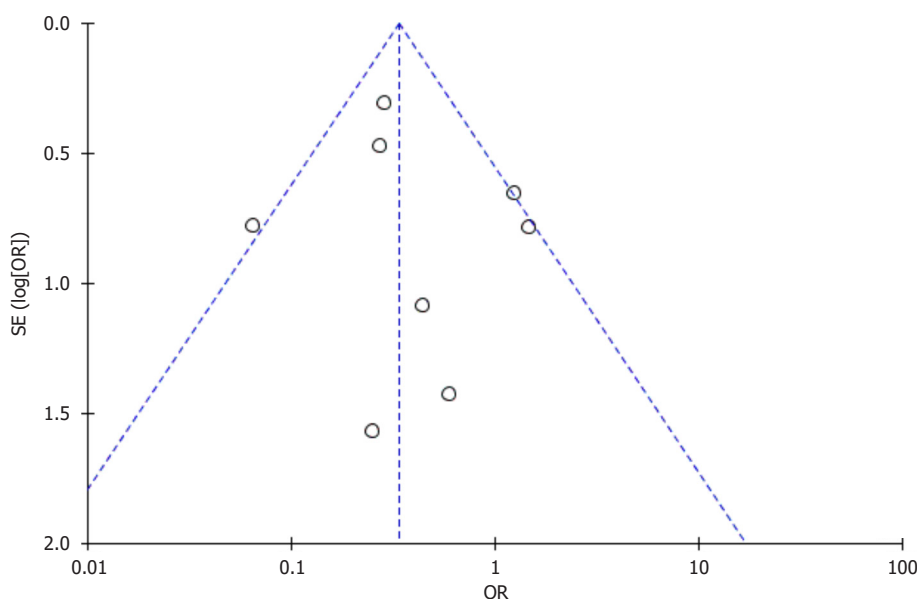


图 7 两组瘘管堵塞或狭窄比较的漏斗图.

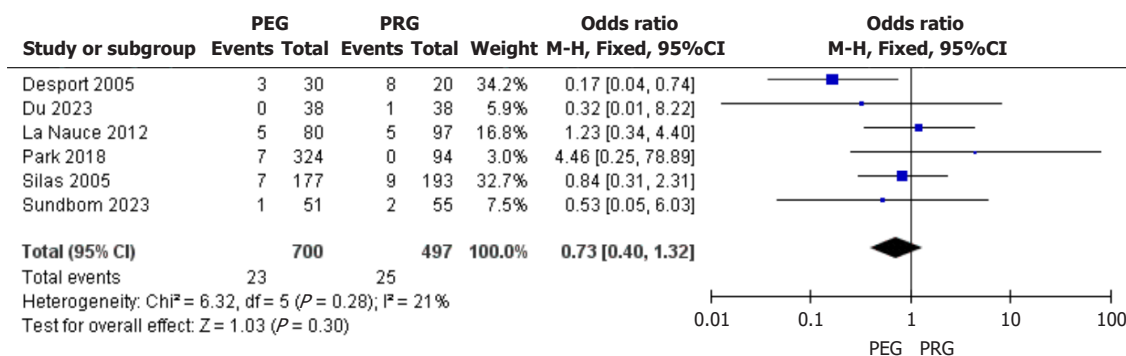


图 8 两组疼痛发生率比较的森林图. PEG: 经皮内镜胃造瘘术; PRG: X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术.

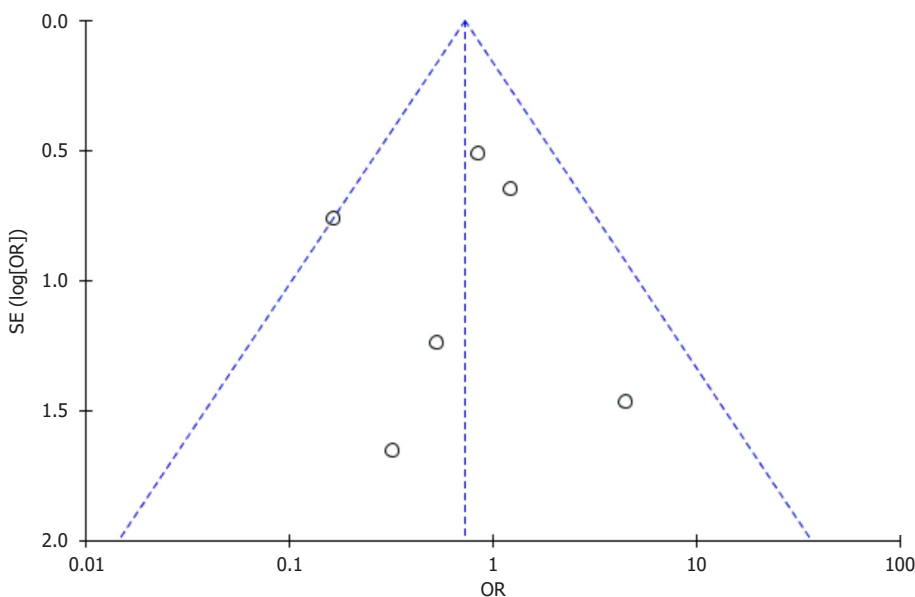


图 9 两组疼痛发生率比较的漏斗图.

0%), 采用固定效应模型进行合并分析. 结果显示: 经皮内镜胃造瘘术相对于X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术在术后腹膜炎发生率方面差异无显著性意义(95%CI: 0.36-3.94,  $P > 0.05$ ), 漏斗图显示不存在发表偏倚, 见图10和图11.

2.2.6 30 d死亡率: 纳入9篇文献对PEG和PRG术后30 d死亡率做了比较<sup>[8,9,12,13,16,18-20,22]</sup>, 各研究结果间异质性较低( $I^2 = 46\%$ ), 采用固定效应模型进行合并分析. 结果显示: 相对于X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术, 经皮内镜胃造瘘术术后30 d死亡率更低, 2组间差异有显著性意义(95%CI: 0.42-0.95,  $P < 0.05$ ), 漏斗图显示不存在发表偏倚, 见图12和图13.

### 3 讨论

对于各种原因(如上消化道肿瘤、心脑血管意外、颅脑神经损伤等)引起吞咽功能障碍、或长期不能经口进食的患者, 营养支持是治疗的重要手段. 临床常见的营养

支持途径包括鼻胃管置入和胃造瘘术. 相较于胃造瘘术, 鼻胃管置入术操作简单、手术风险低, 但长期留置鼻胃管容易引起胃潴留、吸入性肺炎, 甚至继发全身严重感染等风险<sup>[24,25]</sup>, 难以广泛应用于长期营养支持治疗. 目前, 对于超过30 d的营养支持治疗, 首选方式是经皮内镜胃造瘘术<sup>[26]</sup>. PEG是通过胃镜介导下, 经腹部皮肤穿刺置入胃造瘘管而建立肠内营养. PEG有多种方法, 如拉出法(Pull-PEG)、推入法(Push-PEG)、插入法(Introducer-PEG). 我国目前普遍采用的是由Gauderer于1980年报道的Pull法<sup>[27]</sup>. 这一术式须经上消化道置入胃镜和造瘘管, 因此不适用于开口受限、上消化道狭窄或梗阻者, 同时也有可能造成口咽部肿瘤或细菌的播散种植. Introducer法因无需经上消化道置入造瘘管, 故可代替Pull法, 用来解决部分上消化道狭窄或梗阻者. 有学者对比了几种PEG方法的临床效果, 但研究结果存在差异<sup>[28-30]</sup>. 随着微创影像技术的迅速发展, X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术由于具备成功率高、手术时间短、并发症少等优点, 越

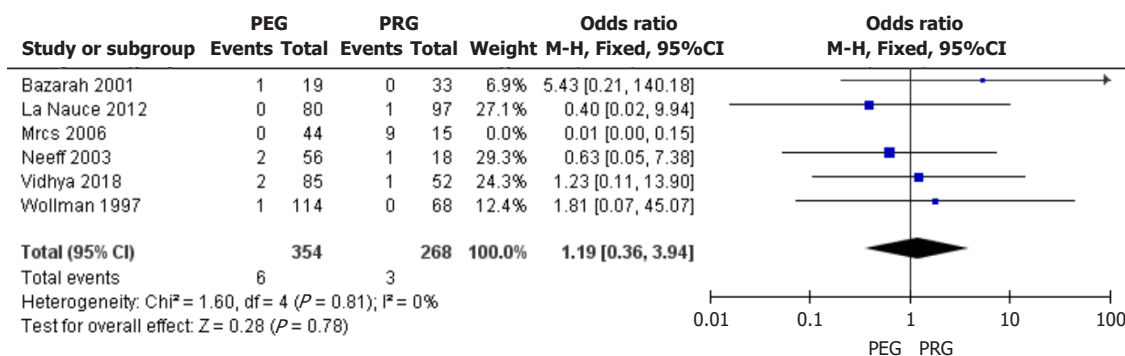


图 10 两组腹膜炎比较的森林图. PEG: 经皮内镜胃造瘘术; PRG: X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术.

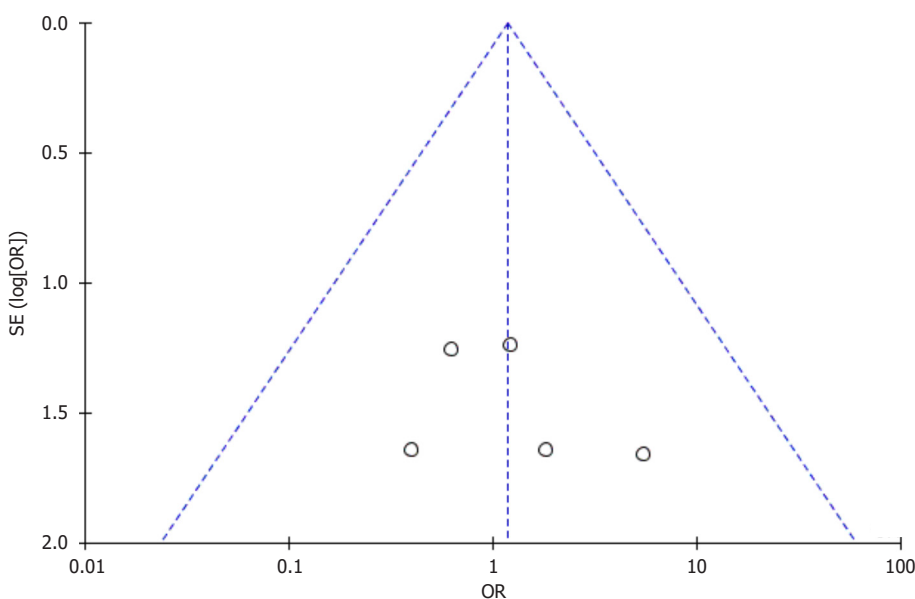


图 11 两组腹膜炎比较的漏斗图.

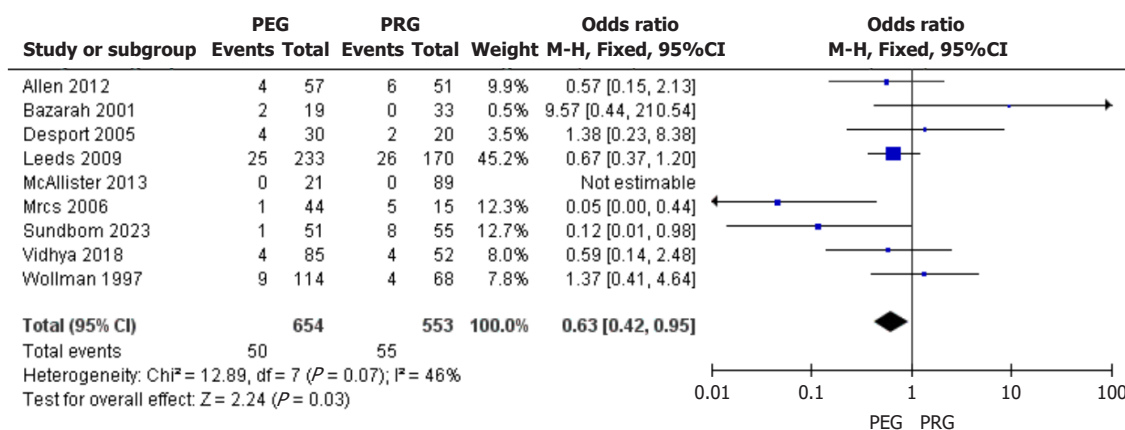


图 12 两组30 d死亡率比较的森林图. PEG: 经皮内镜胃造瘘术; PRG: X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术.

来越得到临床医师的重视<sup>[31,32]</sup>. PRG技术方法选择包括X线透视引导、DSA透视联合C-arm CT引导、全程CT引导<sup>[33]</sup>. X线透视引导是较为传统的技术方法, 主要优点是设备要求低, 辐射剂量少, 容易推广普及, 但存在容易误

伤左肝或结肠等严重并发症. DSA透视联合C-arm CT引导避免了上述方法的不足, 使其临床应用更加安全. 全程CT扫描对于精确定位和评估胃与周围脏器的解剖关系作用更好, 对于残胃造瘘患者应首先考虑, 缺点是增

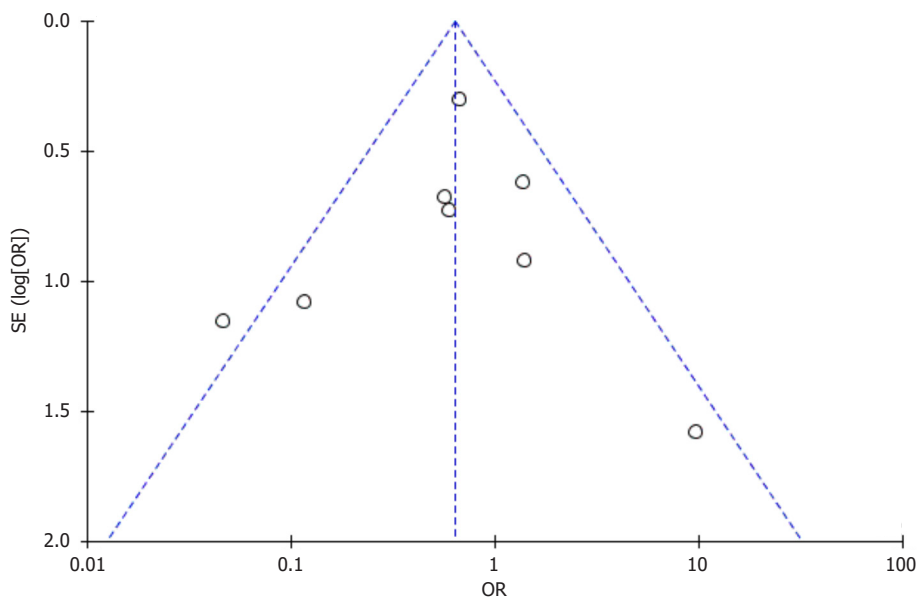


图 13 两组30 d死亡率比较的漏斗图.

加了患者手术期间的辐射剂<sup>[34]</sup>. 胃造瘘术通常被认为是一种安全的手术, 但在不同的受试群体中, 其并发症的发生率存在很大差异. PEG和PRG的并发症按照介入放射学的分类可以分为轻微并发症和严重并发症<sup>[35]</sup>. 轻微并发症主要包括导管堵塞或脱落、造瘘口周围感染、渗漏、气腹等; 严重并发症包括腹膜炎、结肠穿孔、出血、死亡等.

近年来, 有不少临床作者发表了关于PEG和PRG对比的临床研究及荟萃分析, 讨论比较二者的疗效差异. 但许多研究存在着诸如样本量较小, 研究质量参差不齐的缺陷, 故此次笔者以Meta分析的方法, 增加样本研究量, 剔除低质量文献, 以期得出客观可靠的结论, 为肠内营养支持治疗提供一定的参考.

本次研究共纳入16项关于PEG和PRG对比的临床研究. Meta分析结果显示: PRG置管成功率更高, 差异具有统计学意义, 这与Kohli等<sup>[36]</sup>的Meta分析结果相一致. 相较于PEG, PRG整个操作过程具有实时可视性, 可清晰显示胃与周围肠管、腹壁的解剖关系, 视野更广, 可操作性更强, 同时不需经口操作, 对咽喉部及食管明显狭窄的患者更具优势. 在瘘管堵塞或狭窄发生率、术后30 d死亡率方面, PEG组低于PRG组, 差异具有统计学意义. 最新一项Meta分析<sup>[37]</sup>结果显示: PEG组的导管相关并发症是2.7%, 30 d全因死亡率较PRG组降低40%, 与本研究结果相近. 造瘘管堵塞或狭窄最常见的原因是半流有渣食物、片剂药物碾碎不够充分、药物食物配伍不当形成凝块堵塞管道等<sup>[38]</sup>, 有学者认为采用20F的胃造瘘管可有效避免发生阻塞<sup>[39]</sup>. PRG组30 d全因死亡率较高的原因可能与X线/CT引导穿刺充气时存在一定的滞后性,

操作医师经验不丰富, 诱发胃肠道出血、胃肠穿孔等不良事件<sup>[40]</sup>. PEG组在瘘口感染率、疼痛发生率方面低于PRG组, 但差异无统计学意义.

本次研究尚存在以下不足: (1)纳入研究多为单中心病例对照研究, 样本量较少, 具有潜在的发表性偏倚; (2)受试者基础疾病存在差异, 可能影响部分数据结果; (3)各研究术者操作水平不一, 可能导致相关研究指标异质性偏高; (4)本研究尚未对其他结局指标(例如出血、结肠穿孔等)进行Meta分析, 可能影响最终结果的研判.

#### 4 结论

综上所述, PEG优势是可以同时进行内镜下检查和治疗, 置入管径相对较粗, 能够注入匀浆流质, 不易堵塞造瘘管, 为患者提供全面均衡的营养摄入, 从而降低30 d全因死亡率, 改善患者的预后, 是一种适合长期提供肠内营养的有效方法; 而PRG不需静脉麻醉、不需经口操作, 理论上能够提高造瘘的成功率与安全性, 同时也降低了口咽部肿瘤或细菌播散种植的可能性, 因此特别适合头颈部或食管上段肿瘤致严重管腔狭窄的患者. 但在临床实际操作中, 临床医师应根据患者具体病情, 结合医院实际情况, 合理选择胃造瘘术方法; 同时也建议开展多中心、大样本的前瞻性临床队列研究, 以得出证据等级更高的研究结论.

#### 文章亮点

##### 实验背景

对各种原因引起的吞咽功能障碍或长期不能经口进食的患者, 肠内营养支持治疗能够维持患者的营养水平,

改善生活质量. 但目前就肠内营养的应用时机、方式选择、适宜人群尚未形成统一的临床实践指南, 因此, 亟需研究深入探讨, 以建立基于循证医学证据的胃造瘘术式选择.

### 实验动机

旨在评估经皮内镜胃造瘘术(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)与X线或CT引导下经皮穿刺胃造瘘术(percutaneous radiologic gastrostomy, PRG)的临床效果.

### 实验目标

通过Meta分析对PEG与PRG的病例对照研究进行系统评价, 为指导个体化肠内营养干预策略提供循证医学依据.

### 实验方法

对国内外主流数据库进行文献检索, 根据文献纳入及排除标准纳入文献, 对符合纳入的研究进行Meta分析.

### 实验结果

共纳入16篇研究, 总计2770例患者, PEG术后瘘管堵塞或狭窄发生率、术后30 d死亡率低于PRG, PRG置管成功率高于PEG.

### 实验结论

PRG的成功率与安全性更高, 特别适合头颈部或食管上段肿瘤致严重管腔狭窄的患者, 而PEG可以同时进行内镜下检查和治疗, 不易堵塞造瘘管, 能降低30 d全因死亡率, 改善患者的预后.

### 展望前景

希望未来能开展更大样本的真实世界临床研究, 优化评判标准, 为制定精准的胃造瘘术式选择提供依据.

## 5 参考文献

- Liu H, Jiao J, Zhu M, Wen X, Jin J, Wang H, Lv D, Zhao S, Sun X, Wu X, Xu T. Nutritional Status According to the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF) and Clinical Characteristics as Predictors of Length of Stay, Mortality, and Readmissions Among Older Inpatients in China: A National Study. *Front Nutr* 2022; 9: 815578 [PMID: 35145987 DOI: 10.3389/fnut.2022.815578]
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C; Society of Critical Care Medicine; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159-211 [PMID: 26773077 DOI: 10.1177/0148607115621863]
- Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, Lyman B, Metheny NA, Mueller C, Robbins S, Wessel J; A.S.P.E.N. Board of Directors. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 122-167 [PMID: 19171692 DOI: 10.1177/0148607108330314]
- Luo QF, Zhang XF, Jin HB, Lv W, Yang JF, Shen HZ, Zheng LY. Comparative study of two small intestinal nutrient tubes by percutaneous endoscopic gastrostomy. *Zhongguo Nei Jing Zazhi* 2022; 28: 20-23
- Kohli DR, Kennedy KF, Desai M, Sharma P. Comparative Safety of Endoscopic vs Radiological Gastrostomy Tube Placement: Outcomes From a Large, Nationwide Veterans Affairs Database. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 2367-2373 [PMID: 34506328 DOI: 10.14309/ajg.0000000000001504]
- Itkin M, DeLegge MH, Fang JC, McClave SA, Kundu S, Janne d'Othee B, Martinez-Salazar GM, Sacks D, Swan TL, Towbin RB, Walker TG, Wojak JC, Zuckerman DA, Cardella JF; Interventional Radiology and American Gastroenterological Association; American Gastroenterological Association Institute; Canadian Interventional Radiological Association; Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1089-1106 [PMID: 21782465 DOI: 10.1016/j.jvir.2011.04.006]
- Blondet A, Lebigot J, Nicolas G, Boursier J, Person B, Laccoureye L, Aubé C. Radiologic versus endoscopic placement of percutaneous gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: multivariate analysis of tolerance, efficacy, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21: 527-533 [PMID: 20172742 DOI: 10.1016/j.jvir.2009.11.022]
- Wollman B, D'Agostino HB. Percutaneous radiologic and endoscopic gastrostomy: a 3-year institutional analysis of procedure performance. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1551-1553 [PMID: 9393163 DOI: 10.2214/ajr.169.6.9393163]
- Bazarah SM, Al-Rawas M, Akbar H, Qari Y. Percutaneous gastrostomy and gastrojejunostomy: radiological and endoscopic approach. *Ann Saudi Med* 2002; 22: 38-42 [PMID: 17259765 DOI: 10.5144/0256-4947.2002.38]
- Neeff M, Crowder VL, McIvor NP, Chaplin JM, Morton RP. Comparison of the use of endoscopic and radiologic gastrostomy in a single head and neck cancer unit. *ANZ J Surg* 2003; 73: 590-593 [PMID: 12887525 DOI: 10.1046/j.1445-2197.2003.t01-1-02695.x]
- Silas AM, Pearce LF, Lestina LS, Grove MR, Tosteson A, Manganiello WD, Bettmann MA, Gordon SR. Percutaneous radiologic gastrostomy versus percutaneous endoscopic gastrostomy: a comparison of indications, complications and outcomes in 370 patients. *Eur J Radiol* 2005; 56: 84-90 [PMID: 16168268 DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.02.007]
- Desport JC, Mabrouk T, Bouillet P, Perna A, Preux PM, Couratier P. Complications and survival following radiologically and endoscopically-guided gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6: 88-93 [PMID: 16036431 DOI: 10.1080/14660820410021258a]
- Eze N, Jefford JM, Wolf D, Williamson P, Neild P. PEG and RIG tube feeding in Head and Neck patients: a retrospective review of complications and outcome. *J Eval Clin Pract* 2007; 13: 817-819 [PMID: 17824878 DOI: 10.1111/j.1365-2753.2006.00741.x]
- MacLean AA, Alvarez NR, Davies JD, Lopez PP, Pizano LR. Complications of percutaneous endoscopic and fluoroscopic gastrostomy tube insertion procedures in 378 patients. *Gastroenterol Nurs* 2007; 30: 337-341 [PMID: 18049202 DOI: 10.1097/01.SGA.0000296252.70834.19]
- Galaski A, Peng WW, Ellis M, Darling P, Common A, Tucker E. Gastrostomy tube placement by radiological versus endoscopic

methods in an acute care setting: a retrospective review of frequency, indications, complications and outcomes. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 109-114 [PMID: 19214286 DOI: 10.1155/2009/801925]

16 Leeds JS, McAlindon ME, Grant J, Robson HE, Lee FK, Sanders DS. Survival analysis after gastrostomy: a single-centre, observational study comparing radiological and endoscopic insertion. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 591-596 [PMID: 19966570 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328332d2dd]

17 La Nauze RJ, Collins K, Lyon S, Bailey M, Kemp W, Nyulasi I, Roberts SK. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy versus radiologically inserted gastrostomy tube insertion at a tertiary hospital. *ESPEN J* 2012; 7: 144-148 [DOI: 10.1016/j.clnme.2012.05.001]

18 Allen JA, Chen R, Ajroud-Driss S, Sufit RL, Heller S, Siddique T, Wolfe L. Gastrostomy tube placement by endoscopy versus radiologic methods in patients with ALS: a retrospective study of complications and outcome. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14: 308-314 [PMID: 23286755 DOI: 10.3109/21678421.2012.751613]

19 McAllister P, MacIver C, Wales C, McMahon J, Devine JC, McHattie G, Makubate B. Gastrostomy insertion in head and neck cancer patients: a 3 year review of insertion method and complication rates. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51: 714-718 [PMID: 23954134 DOI: 10.1016/j.bjoms.2013.07.005]

20 Vidhya C, Phoebe D, Dhina C, Jayne S, Robert F. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) versus radiologically inserted gastrostomy (RIG): A comparison of outcomes at an Australian teaching hospital. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 23: 136-140 [PMID: 29460789 DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.10.014]

21 Park SK, Kim JY, Koh SJ, Lee YJ, Jang HJ, Park SJ; Small Intestine and Nutrition Research Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). Complications of percutaneous endoscopic and radiologic gastrostomy tube insertion: a KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) study. *Surg Endosc* 2019; 33: 750-756 [PMID: 30132209 DOI: 10.1007/s00464-018-6339-1]

22 Sundbom M, Cabrera E, Nyman R, Barbier CE, Johnson U, Ljungdahl M. A randomized trial comparing percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) and radiologically inserted percutaneous gastrostomy (RIG). *Scand J Surg* 2023; 112: 69-76 [PMID: 36852550 DOI: 10.1177/14574969231156354]

23 Du KP, He YC, Lou XF, Wang M, Li YD, Gao MY, Gao F, Zhou ZG. A comparative study on the success rate and safety between computed tomography-guided gastrostomy and endoscopic gastrostomy. *Zhonghua Xiaohua Zazhi* 2023; 43: 102-106

24 Lu J, Yu Q, Shen Y, Zhuang ZW. Application of percutaneous endoscopic gastrostomy in elderly patients with high risk of aspiration. *Jiangsu Yiyao* 2017; 43: 1087-1089

25 Dietrich CG, Schoppmeyer K. Percutaneous endoscopic gastrostomy - Too often? Too late? Who are the right patients for gastrostomy? *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2464-2471 [PMID: 32523304 DOI: 10.3748/wjg.v26.i20.2464]

26 Chang WK, Lin KT, Tsai CL, Chung CH, Chien WC, Lin CS. Trends regarding percutaneous endoscopic gastrostomy: A nationwide population-based study from 1997 to 2010. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3910 [PMID: 27310995 DOI: 10.1097/MD.0000000000003910]

27 曾丽婷, 吴嘉骏, 范晶娟, 王伟, 杨天页, 王繁麟, 徐兵, 葛奎. 拉出法与插入法经皮内镜下胃造瘘术在口腔颌面部恶性肿瘤患者中的应用效果比较. *中国口腔颌面外科杂志* 2022; 20: 401-404 [DOI: 10.37155/2717-5650-0303-42]

28 Lee SW, Lee JH, Cho H, Ha Y, Lim H, Ahn JY, Choi KS, Kim DH, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jung HY, Kim JH. Comparison of clinical outcomes associated with pull-type and introducer-type percutaneous endoscopic gastrostomies. *Clin Endosc* 2014; 47: 530-537 [PMID: 25505719 DOI: 10.5946/ce.2014.47.6.530]

29 Van Dyck E, Macken EJ, Roth B, Pelckmans PA, Moreels TG. Safety of pull-type and introducer percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in oncology patients: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 23 [PMID: 21410958 DOI: 10.1186/1471-230X-11-23]

30 Chang A, Watcharamon C, Rattanasupa A, Thongsongkleeb K, Chowdok B, Khaimook A, Ovartharnporn B, Prachayakul V. Comparison of Clinical Outcomes Between Surgical Gastrostomy and Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Introducer Technique in Patients with Upper Aerodigestive Malignancies: A Single-Center Analysis. *World J Surg* 2020; 44: 3070-3076 [PMID: 32358639 DOI: 10.1007/s00268-020-05532-z]

31 沈洁云, 王忠敏, 陈克敏, 袁建明. 经皮内镜引导下、经皮影像学引导下施行胃造瘘术的比较研究. *介入放射学杂志* 2010; 19: 669-672

32 王谭, 黎海亮, 胡鸿涛, 王栋, 贾争艳. 胃造瘘术和支架置入在吞咽困难的老年食管癌患者治疗中的效果比较. *介入放射学杂志* 2020; 29: 942-945 [DOI: 10.26549/yzlcyxzz.v3i7.6224]

33 黎海亮, 胡鸿涛. X线和CT引导下经皮穿刺胃造瘘术专家共识(2022年版). *介入放射学杂志* 2022; 31: 846-851 [DOI: 10.26549/yzlcyxzz.v3i8.6241]

34 姚全军, 胡鸿涛, 黎海亮, 郭晨阳, 耿翔, 孟艳莉, 李亚楠. C臂CT引导下经皮胃造瘘术的临床应用. *中华放射学杂志* 2015; 49: 713-714

35 Covarrubias DA, O'Connor OJ, McDermott S, Arellano RS. Radiologic percutaneous gastrostomy: review of potential complications and approach to managing the unexpected outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: 921-931 [PMID: 23521471 DOI: 10.2214/AJR.11.7804]

36 Kohli DR, Radadiya DK, Patel H, Sharma P, Desai M. Comparative outcomes of endoscopic and radiological gastrostomy tube placement: a systematic review and meta-analysis with GRADE analysis. *Ann Gastroenterol* 2022; 35: 592-602 [PMID: 36406969 DOI: 10.20524/aog.2022.0752]

37 Radadiya D, Desai M, Patel HK, Khurana S, Melquist SJ, Chandrasekar VT, Devani K, Sharma P, Kohli DR. Comparison of outcomes between percutaneous endoscopic and percutaneous radiological gastrostomy placement: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2022; 95: 471-472 [DOI: 10.1016/j.gie.2022.04.1177]

38 Hoang PT, Menias CO, Niemyer MM. Percutaneous Gastrostomy Tube Placement: Recognizing When Things Go Wrong. *Semin Intervent Radiol* 2019; 36: 264-274 [PMID: 31435135 DOI: 10.1055/s-0039-1693983]

39 Trerotola SO, Shah H, Johnson MS, Namyslowski J, Moresco K, Patel NH. Single-step dilation for large-bore percutaneous gastrostomy and gastrojejunostomy. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 579-582 [PMID: 9684826 DOI: 10.1016/S1051-0443(98)70325-2]

40 吴嘉骏, 王繁麟, 葛卫文, 范晶娟, 曾丽婷, 王齐, 谢挺, 张霖, 徐兵, 葛奎. Introduce法经皮胃造瘘术在上消化道狭窄肿瘤患者中的应用. *中国口腔颌面外科杂志* 2020; 18: 60-63

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



# 经皮经肝穿刺置入导丝联合ERCP治疗肝移植术后胆管吻合口狭窄3例报告

张雨航, 张文杰, 徐庆祥, 刘洋, 彭赵宏, 鲍峻峻, 孙倍成

张雨航, 安徽医科大学 安徽省合肥市 230032

张文杰, 徐庆祥, 刘洋, 孙倍成, 安徽医科大学第一附属医院肝胆胰及移植外科 安徽省合肥市 230022

彭赵宏, 安徽医科大学第一附属医院肿瘤与血管介入科 安徽省合肥市 230022

鲍峻峻, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥 230022

张雨航, 在读硕士研究生, 主要研究方向为肝胆胰疾病的临床与基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 82371850; No. 82171737.

作者贡献分布: 张雨航负责收集数据, 资料分析, 拟定写作思路, 撰写论文; 张文杰负责课题设计, 收集数据, 修改论文; 徐庆祥、刘洋参与收集数据, 彭赵宏负责PTCD操作与完成; 鲍峻峻负责ERCP操作与完成; 孙倍成负责审核并最终定稿.

通讯作者: 孙倍成, 教授, 230022, 安徽省合肥市绩溪路218号, 安徽医科大学第一附属医院肝胆胰及移植外科. [sunbc@ahmu.edu.cn](mailto:sunbc@ahmu.edu.cn)

收稿日期: 2025-03-06

修回日期: 2025-04-23

接受日期: 2025-05-19

在线出版日期: 2025-05-28

## Percutaneous transhepatic insertion of guide wire combined with ERCP for treatment of biliary anastomotic stenosis after liver transplantation: Report of three cases

Yu-Hang Zhang, Qing-Xiang Xu, Yang Liu, Zhao-Hong Peng, Jun-Jun Bao, Bei-Cheng Sun, Wen-Jie Zhang

Yu-Hang Zhang, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Qing-Xiang Xu, Yang Liu, Bei-Cheng Sun, Wen-Jie Zhang, Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Zhao-Hong Peng, Department of Tumor and Vascular Intervention, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Jun-Jun Bao, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Supported by: The National Natural Science Foundation of China, No. 82371850 and No. 82171737.

Corresponding author: Bei-Cheng Sun, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, No. 218 Jixi Road, Hefei 230022, Anhui Province, China. [sunbc@ahmu.edu.cn](mailto:sunbc@ahmu.edu.cn)

Received: 2025-03-06

Revised: 2025-04-23

Accepted: 2025-05-19

Published online: 2025-05-28

## Abstract

### BACKGROUND

Biliary anastomotic stenosis is a common complication after liver transplantation, seriously affecting the prognosis of patients.

### CASE SUMMARY

In three patients with difficult endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) intubation caused by middle and high bile duct stenosis or severe bile duct stenosis, successful treatment with percutaneous transhepatic insertion of guide wire combined with ERCP (realignment technique) was achieved. After the failure of ERCP treatment, the guide wire was inserted through percutaneous transhepatic cholangial drainage (PTCD) and successfully passed through the stenosis area. Subsequently, ERCP was combined to complete stent implantation.

### CONCLUSION

The realignment technique can significantly improve the

success rate of ERCP stent placement in middle and high bile duct stenosis or severe bile duct stenosis, and reduce the incidence of secondary pancreatitis and the risk of bleeding and infection, thus improving the quality of life of patients. Therefore, the realignment technique should be widely promoted and applied in clinical practice as an alternative treatment for middle and high bile duct stenosis or severe bile duct stenosis after liver transplantation.

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Liver transplantation; Postoperative complications after liver transplantation; Bile duct stenosis; New technology; Case report

**Citation:** Zhang YH, Zhang WJ, Xu QX, Liu Y, Peng ZH, Bao JJ, Sun BC. Percutaneous transhepatic insertion of guide wire combined with ERCP for treatment of biliary anastomotic stenosis after liver transplantation: Report of three cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2025; 33(5): 423-428

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/423.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.423>

## 摘要

### 背景

胆管吻合口狭窄是肝移植术后常见并发症,严重影响患者预后。

### 病例简介

对于中高位胆管狭窄或胆管严重狭窄导致内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)插管困难的患者,本文报道了3例采用经皮经肝穿刺置入导丝联合ERCP(会师技术)成功治疗的病例。ERCP治疗失败后,通过经肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)置入导丝并成功穿越狭窄区域,再联合ERCP完成支架置入。

### 结论

会师技术能显著提高中高位胆管狭窄或胆管严重狭窄ERCP置入支架的成功率,降低继发胰腺炎发生率以及出血、感染等风险,改善患者生活质量。因此,会师技术应作为肝移植术后中高位胆管狭窄或胆管严重狭窄的替代治疗方案,在临床实践中广泛推广和应用。

© The Author(s) 2025. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肝移植; 肝移植术后并发症; 胆管狭窄; 新技术; 病例报告

**核心提要:** 对于肝移植后中高位胆管狭窄或胆管严重狭窄导致内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)插管困难的患者,采用经皮经肝穿刺置入导丝联合ERCP(会师技术),能显著提高中高位胆管狭窄或胆管严重狭窄ERCP置入支架的成功率,降低胰腺炎发生率。因此,会师技术在临床实践中广泛推广和应用。

**文献来源:** 张雨航, 张文杰, 徐庆祥, 刘洋, 彭赵宏, 鲍峻峻, 孙培成. 经皮经肝穿刺置入导丝联合ERCP治疗肝移植术后胆管吻合口狭窄3例报告. *世界华人消化杂志* 2025; 33(5): 423-428

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v33/i5/423.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v33.i5.423>

## 0 引言

胆管吻合口狭窄作为肝移植术后最为常见的并发症之一,是导致肝功能衰竭及受体死亡的重要因素。据研究统计,其发病率介于4%-9%之间<sup>[1]</sup>。目前,针对胆管吻合口狭窄的治疗方法主要包括治疗性内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)、经皮经肝穿刺胆道引流术(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)以及外科手术<sup>[2]</sup>,其中ERCP被广泛视为首选治疗方案<sup>[3-5]</sup>。然而,对于部分中高位胆管狭窄或胆管狭窄程度较为严重的患者,ERCP插管可能无法顺利通过狭窄部位,并增加了产生急性胰腺炎的风险。此时,可联合应用PTCD技术,通过顺行方式插入导丝穿越狭窄区域,采用会师技术<sup>[6]</sup>,从而成功实现ERCP插管,解决胆管狭窄问题(图1)。但该技术临床上应用并不广泛。本文旨在报道3例ERCP插管未获成功的病例,详细阐述了采用经皮经肝穿刺置入导丝联合ERCP(即会师技术)治疗肝移植术后胆管狭窄患者的诊疗过程。

## 1 病例简介

1.1 主诉 病例1: 患者,女性,48岁,因“检查发现肝功能异常2 wk”于2024-10-08入院。

病例2: 患者,女性,50岁,因“腹胀伴间断性腹痛1 mo余”于2024-08-26入院。

病例3: 患者,女性,15岁,因“皮肤及巩膜黄染1 mo余”入院。

1.2 现病史 病例1: 患者2 wk前于我院检查发现肝功能异常,谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)119 U/L,天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)120 U/L,碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)338 U/L,谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transferase, GGT)205 U/L,总胆红素20.6

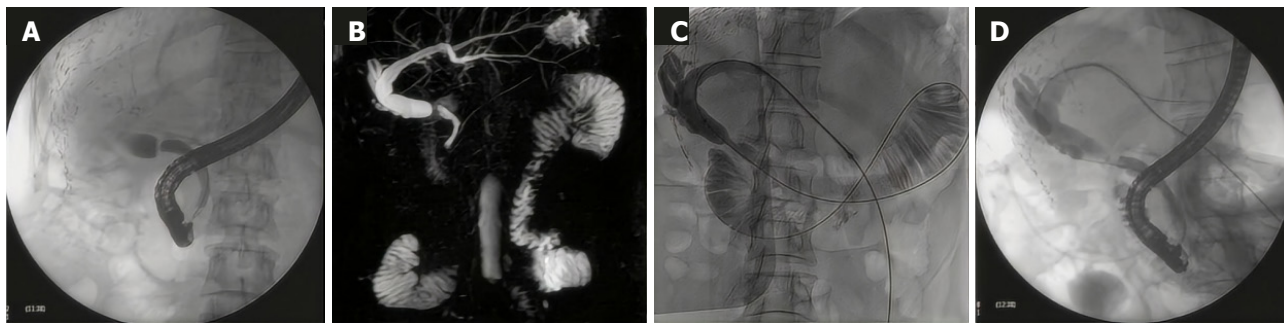


图1 肝移植术后胆管吻合口狭窄诊疗影像资料。A: ERCP胆道造影; B: 核磁共振胰胆管成像; C: 经皮经肝穿刺导丝置入; D: ERCP支架置入后胆道造影。ERCP: 内镜逆行胰胆管造影术。

mmol/L, 直接胆红素13.9 mmol/L。伴有皮肤瘙痒, 无皮肤、巩膜黄染, 无腹痛、腹胀, 为求进一步诊治, 门诊以“肝功能异常”收入我科。病程中, 患者神清、精神可, 饮食、夜眠正常, 体重无明显变化, 大小便无特殊。

病例2: 患者1 mo余前因肝移植后胆管吻合口狭窄入院置入支架治疗, 术后出现腹胀伴间断性腹痛, 伴有皮肤、巩膜黄染及小便发黄, 查肝功能示: ALT 69.8 U/L, AST 48.8 U/L, ALP 412.9 U/L, GGT 345.5 U/L, 总胆红素235.25 mmol/L, 直接胆红素140.58 mmol/L。为求进一步诊治, 门诊以“肝移植术后胆道吻合口狭窄并发胆管炎”收入我科。病程中, 患者神清、精神可, 饮食、夜眠尚可, 体重无明显变化, 大便无特殊。

病例3: 患者1 mo余前出现皮肤及巩膜黄染, 伴有小便发黄, 皮肤无瘙痒, 查肝功能示: ALT 371.0 U/L, AST 256.1 U/L, ALP 332.7 U/L, GGT 143.0 U/L, 总胆红素107.54 mmol/L, 直接胆红素69.54 mmol/L。为求进一步诊治, 门诊以“肝移植术后胆道吻合口狭窄并发胆管炎”收入我科。病程中, 患者神清、精神可, 饮食、夜眠尚可, 体重无明显变化, 大便无特殊。

1.3 既往史 病例1: 患者因“乙型肝炎后肝硬化失代偿期”于2024-02-01在本院成功接受同种异体经典原位肝移植术, 术中采用胆管对胆管端端吻合方式。手术历时700 min, 无肝期48 min, 过程顺利。患者于2024-03-20顺利出院。

病例2: 2023-10-18因“慢加急性肝衰竭、原发性胆汁性肝硬化及自身免疫性肝炎后肝硬化”在本院接受不带肝中静脉的活体右半肝背驮式肝移植术。术中采用胆管对胆管端端吻合方式, 手术过程顺利, 总时长420 min, 无肝期35 min。患者术后恢复良好, 于2024-12-04顺利出院。2024-07-10, 患者因肝移植后胆管吻合口狭窄再次入院, 并在本院成功置入支架。

病例3: 2024-04-07因“肝母细胞瘤”在本院接受活体扩大左外叶供肝肝移植术, 术中采用胆管对胆管端端吻合方式。手术过程顺利, 总时长435 min。患者术后恢复

良好, 于2024-05-21顺利出院。

1.4 个人史和家族史 病例1-3: 生于原籍, 否认长期外地居住史, 否认毒物接触史。无吸烟、饮酒史。家族中否认遗传性疾病及类似病史。

1.5 查体 病例1: 腹平坦, 上腹部可见陈旧性手术瘢痕, 未见腹壁静脉曲张, 未见胃型蠕动波, 未见肠蠕动波。腹部柔软, 全腹无明显压痛、反跳痛。肝脏肋下未触及, 脾脏肋下未触及, 腹部移动性浊音阴性。肠鸣音未见异常。

病例2: 皮肤、巩膜黄染, 体温正常, 腹平坦, 上腹部可见陈旧性手术瘢痕, 未见腹壁静脉曲张, 未见胃型蠕动波, 未见肠蠕动波。腹部柔软, 右上腹有压痛, 全腹无明显反跳痛。肝脏肋下未触及, 脾脏肋下未触及, 腹部移动性浊音阴性。肠鸣音未见异常。

病例3: 皮肤、巩膜黄染, 体温正常, 腹平坦, 上腹部可见陈旧性手术瘢痕, 未见腹壁静脉曲张, 未见胃型蠕动波, 未见肠蠕动波。腹部柔软, 全腹无明显压痛、反跳痛。肝脏肋下未触及, 脾脏肋下未触及, 腹部移动性浊音阴性。肠鸣音未见异常。

1.6 实验室检查 病例1: 2024-09-25肝功能: ALT 119 U/L, AST 120 U/L, ALP 338 U/L, GGT 205 U/L, 总胆红素20.6 mmol/L, 直接胆红素13.9 mmol/L。2024-10-08肝功能: ALT 68.4 U/L, AST 83.1 U/L, ALP 344.2 U/L, GGT 200.8 U/L, 总胆红素21.61 mmol/L, 直接胆红素11.61 mmol/L。

病例2: 肝功能: ALT 69.8 U/L, AST 48.8 U/L, ALP 412.9 U/L, GGT 345.5 U/L, 总胆红素235.25 mmol/L, 直接胆红素140.58 mmol/L。

病例3: 肝功能: ALT 371.0 U/L, AST 256.1 U/L, ALP 332.7 U/L, GGT 143.0 U/L, 总胆红素107.54 mmol/L, 直接胆红素69.54 mmol/L。

1.7 影像学检查 病例1: 肝脏核磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)检查, 发现胆管吻合口狭窄, 胆总管走行迂曲、稍扩张。

病例2: 肝脏MRCP检查, 结果显示肝内胆管扩张, 胆管吻合口处胆管显影不清, 管腔狭窄。

病例3: 胆道造影, 提示胆管吻合口处可见一线样狭窄.

## 2 最终诊断

2.1 病例1和3 肝移植术后胆道吻合口狭窄.

2.2 病例2 肝移植术后胆道吻合口狭窄并发胆管炎.

## 3 治疗

3.1 病例1 患者于2024-10-12接受ERCP治疗. 术中导丝无法通过狭窄部. 由于ERCP置入支架无法直接完成, 患者于2024-10-17接受PTCD治疗, 于左肝胆管内置入引流管, 引流通畅. 2024-10-18, 患者复查肝功能, 结果显示肝功能指标有所改善: ALT 38.3 U/L, AST 31.2 U/L, ALP 266.2 U/L, GGT 163.5 U/L, 总胆红素16.33 mmol/L, 直接胆红素6.09 mmol/L. 同日上午, 患者行胆道狭窄球囊扩张及引流管置入术. 术中, 经原引流管造影, 提示肝内胆管扩张、胆总管吻合口段狭窄. 随后, 经导丝于狭窄处置入球囊进行扩张. 扩张完毕后, 将导丝留置于肠腔, 以备ERCP置入胆道支架. 支架植入完毕后, 再在数字减影-血管造影(digital subtraction angiography, DSA)引导下, 于胆管内置入胆道外引流管. 手术顺利, 引流通畅. 同日下午, 患者再次接受ERCP术. 术中透视见经皮穿刺导丝已在肠腔成圈. 沿导丝置入探条通过吻合口, 放置塑料支架进行引流并固定支架.

3.2 病例2 2024-08-28尝试行ERCP, 但导丝在直视下反复探插均无法通过吻合口. 2024-09-03行肝脏MRCP检查, 结果显示肝内胆管扩张, 胆管吻合口处胆管显影不清, 管腔狭窄. 鉴于胆道吻合口狭窄导致ERCP置入支架无法直接完成, 遂于2024-09-06行PTCD, 术中胆道造影显示肝内外胆管扩张, 胆总管中上段梗阻. 随后利用导丝导管技术越过胆总管中段狭窄处, 将鞘管留置于狭窄远端. 同日下午, 患者再次行ERCP, 术中自穿刺鞘管置入导丝并自开口插出, 探条对接后, 沿导丝置入深条通过吻合口, 成功在右前叶放置改制支架及塑料支架.

3.3 病例3 2024-07-10, 患者接受ERCP治疗, 但导丝反复尝试超选后, 位置无法确定, 操作遂结束. 2024-07-11, 患者行经皮移植肝胆管穿刺置管术, 引流通畅. 2024-07-17, 经原PTCD管行胆道造影, 提示胆管吻合口处可见一线样狭窄. 随后, 在DSA引导下, 利用导丝导管技术成功越过胆管狭窄处, 留置鞘管和导管导丝, 并妥善固定. 同日, 患者再次接受ERCP术, 于内镜下完成胆管导丝对接、胆管扩张及支架置入.

## 4 结果和随访

4.1 病例1 2024-10-21, 患者复查肝功能, 结果显示肝功能较前明显好转: ALT 24.9 U/L, AST 29.5 U/L, ALP 231.0

U/L, GGT 136.8 U/L, 总胆红素14.80 mmol/L, 直接胆红素5.33 mmol/L.

4.2 病例2 2024-09-11复查肝功能, 结果显示: ALT 16.4 U/L, AST 14.1 U/L, ALP 208.0 U/L, GGT 201.1 U/L, 总胆红素38.87 mmol/L, 直接胆红素16.4 mmol/L, 肝功能较前明显好转.

4.3 病例3 2024-07-18, 患者行常规肝功能复查, 结果显示: ALT 47.2 U/L, AST 28.1 U/L, ALP 288.7 U/L, GGT 118.7 U/L, 总胆红素30.19 mmol/L, 直接胆红素13.97 mmol/L. 患者黄疸症状较前明显减轻, 肝功能显著好转.

## 5 讨论

肝移植是目前治疗各种终末期肝病唯一有效的方法<sup>[7,8]</sup>, 但是术后的各种并发症仍对患者术后生活质量和长期存活均有较大的影响, 也是导致手术失败和再次移植的重要原因. 胆道并发症是肝移植术后患者最常见的并发症之一, 其发生率为5%-20%<sup>[1]</sup>, 被称为肝移植的“阿喀琉斯之踵”<sup>[9]</sup>, 可导致长期重复治疗甚至是死亡. 胆道并发症中胆道狭窄的总发生率高达10%-37%, 并且吻合口狭窄占据了胆道狭窄的绝大多数<sup>[10-12]</sup>. 吻合口狭窄在肝移植术后的任何时间均可发生, 但主要出现于肝移植术后12 mo内<sup>[13]</sup>, 其危险因素主要与手术技术、动脉并发症或胆管局部缺血、胆道重建类型等相关. 更有研究指出供体年龄是吻合口狭窄发生的独立危险因素, 老年供体的使用, 往往伴随着更多胆道并发症的出现<sup>[14]</sup>.

胆道狭窄通常采用内镜治疗、PTCD或手术治疗, 内镜治疗创伤小, 疗效确切, 一般可作为治疗的首选方法<sup>[15]</sup>. 现在普遍提倡内镜下球囊扩张结合胆道支架放置, 对于一些由于术后水肿和炎症导致的早期吻合口狭窄, 可以仅通过球囊扩张来治疗. 但是针对一些胆管吻合口严重狭窄或高位胆管狭窄的患者, 单纯的ERCP治疗很难发挥作用, 导丝反复探插无法通过狭窄部位, 使得治疗无法顺利完成, 并增加了产生急性胰腺炎的风险. 虽然与无肝移植病史患者相比, 肝移植后患者胰腺炎发生率较低, 但其死亡率明显更高, 预后更差<sup>[16]</sup>.

随着内镜技术的成熟和推广, 括约肌切开术已经成为内镜诊疗的基本操作之一. 为了方便内镜下胆道插管造影、支架植入、放置引流等, Oddi括约肌通常需要被切开, 括约肌被破坏后势必会对患者胆道功能造成影响. 括约肌功能的丧失意味着抗反流机制的消失, 十二指肠液因此得以反流到胆胰管, 并随之带来激活的消化酶和肠道菌群污染. 肠液反流、消化酶的活化、细菌污染破坏了胆胰管正常的生理环境, 胆管壁可存在不同程度的慢性炎症改变和纤维化, 这可能会进一步加重患者胆管狭窄的程度.

胆囊结石是肝胆外科常见疾病, 很多患者往往合并有胆总管结石, 临床上针对这类患者, 常采用一期ERCP取石, 二期再行腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)治疗, 但ERCP术后常引起高淀粉酶血症、急性胆管炎、急性胰腺炎和Oddi括约肌的破坏, 也有可能致结石残留<sup>[17]</sup>. 近年来, LC联合术中ERCP取石的应用, 取得了较好的疗效. 该技术通过LC术中先由胆囊管置入导丝至十二指肠, 再由十二指肠镜医师常规插镜至十二指肠乳头, 夹住导丝, 经十二指肠拉出导丝, 经导丝置入造影导管, 进入胆总管, 完成相关操作. 术中ERCP因其由导丝牵引进入胆总管, 避免了高淀粉酶血症和急性胰腺炎的产生, 保护了Oddi括约肌的功能, 且能直接造影, 避免了结石残留<sup>[18]</sup>.

我们借鉴通过LC置入导丝联合术中ERCP取石这种方法, 对于胆管吻合口严重狭窄或高位胆管狭窄的患者, 当常规ERCP插管不成功时, 我们采用经皮经肝穿刺置入导丝联合ERCP(即会师技术)进行治疗. 此联合疗法不仅能显著提高ERCP置入支架的成功率, 还能有效降低急性胰腺炎的发生率. 在具体实施联合治疗时, 应首先进行PTCD, 因为PTCD的入路部位与胆道狭窄距离较近并且PTCD导管的进入方向与狭窄胆管的走行一致, 有利于导管在稳定的支撑下穿越狭窄的胆道. 随后, 可根据患者的临床情况, 灵活运用多种介入设备和技术进行针对性治疗<sup>[19-21]</sup>. 随着介入技术和数字减影套件的不断发展, 这一手术过程的安全性也得到了进一步提升<sup>[22]</sup>. 当PTCD导丝成功插入后, 狭窄段的一端会变得更易辨识, 其尖端位置更加清晰, 这有助于我们准确选择导丝来突破狭窄段, 导丝需选择超滑或超硬类型以穿透狭窄段, 从而顺利完成插管, 并在狭窄部位放置支架, 取得显著的治疗效果. 在第一步PTCD穿刺寻找到胆道狭窄部位到第二步由PTCD和ERCP配合将支架置入狭窄部位过程中, 失败尝试可能多次发生, 操作需要内镜医师与介入医师的密切配合, 对导丝操控、圈套技术等经验要求较高, 甚至需要反复操作. 更有研究指出, 对于狭窄时间超过1 mo, 闭塞区超过1.5 cm的受者要慎重选择. 因为其术中导丝穿过狭窄困难, 无法到达同一腔隙, 导致手术失败<sup>[23]</sup>.

## 6 结论

综上所述, 会师技术已在肝移植术后中高位胆管狭窄或胆管严重狭窄的治疗中展现出显著疗效, 避免了传统开腹行胆肠吻合术所带来的严重创伤. 它不仅能有效提升ERCP胆管支架置入的成功率, 还能降低ERCP后胰腺炎的发生率以及出血、感染等风险. 并且通过支架置入等方式恢复胆汁生理流向, 改善患者生活质量, 避免了长

期单纯PTCD外引流易导致电解质紊乱和消化功能减退. 该技术可在术中根据患者解剖特点选择不同的会师路径, 如导丝胆道内会师、肠腔内会师或腹腔内会师, 更进一步增加了其成功率. 因此, 会师技术应被视为高位胆管狭窄或胆管严重狭窄治疗中一种具有前瞻性的替代治疗方案, 值得在临床实践中广泛推广和应用.

## 7 参考文献

- Magro B, Tacelli M, Mazzola A, Conti F, Celsa C. Biliary complications after liver transplantation: current perspectives and future strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2021; 10: 76-92 [PMID: 33575291 DOI: 10.21037/hbsn.2019.09.01]
- Araim MA, Attam R, Freeman ML. Advances in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 482-498 [PMID: 23417867 DOI: 10.1002/lt.23624]
- ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, Chalhoub JM, Chowdhury A, Coelho-Prabhu N, Das R, Desai M, Elhanafi SE, Forbes N, Fujii-Lau LL, Kohli DR, Kwon RS, Machicado JD, Marya NB, Pawa S, Ruan WH, Sadik J, Sheth SG, Thiruvengadam NR, Thosani NC, Zhou S, Qumseya BJ; (ASGE Standards of Practice Committee Chair). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: methodology and review of evidence. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 163-183.e40 [PMID: 36517309 DOI: 10.1016/j.gie.2022.09.011]
- Kohli DR, Amateau SK, Desai M, Chinnakotla S, Harrison ME, Chalhoub JM, Coelho-Prabhu N, Elhanafi SE, Forbes N, Fujii-Lau LL, Kwon RS, Machicado JD, Marya NB, Pawa S, Ruan W, Sheth SG, Thiruvengadam NR, Thosani NC, Qumseya BJ; (ASGE Standards of Practice Committee Chair). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on management of post-liver transplant biliary strictures: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 607-614 [PMID: 36797162 DOI: 10.1016/j.gie.2022.10.007]
- Elmunzer BJ, Maranki JL, Gómez V, Tavakkoli A, Sauer BG, Limketkai BN, Brennan EA, Attridge EM, Brigham TJ, Wang AY. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Biliary Strictures. *Am J Gastroenterol* 2023; 118: 405-426 [PMID: 36863037 DOI: 10.14309/ajg.0000000000002190]
- Bai Y, Qi CC, Cheng CL, Zhang YM. Treatment of bile-duct anastomotic stricture after liver transplantation with the rendezvous technique. *Asian J Surg* 2022; 45: 2840-2841 [PMID: 35739030 DOI: 10.1016/j.asjsur.2022.06.059]
- Schwenk L, Rauchfuß F, Ali-Deeb A, Dondorf F, Rohland O, Ardel M, Settmacher U. [Individualized curative treatment for malignant diseases through liver transplantation]. *Chirurgie (Heidelb)* 2024; 95: 122-128 [PMID: 37847311 DOI: 10.1007/s00104-023-01973-z]
- 郑树森, 俞军, 张武. 肝移植在中国的发展现状. *临床肝胆病杂志* 2014; 30: 2-4
- Amateau SK, Kohli DR, Desai M, Chinnakotla S, Harrison ME, Chalhoub JM, Coelho-Prabhu N, Elhanafi SE, Forbes N, Fujii-Lau LL, Kwon RS, Machicado JD, Marya NB, Pawa S, Ruan W, Sheth SG, Thiruvengadam NR, Thosani NC, Qumseya BJ; (ASGE Standards of Practice Committee Chair). American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on management of post-liver transplant biliary strictures: methodology and review of evidence. *Gastrointest Endosc* 2023; 97: 615-637.e11 [PMID: 36792483 DOI: 10.1016/j.gie.2022.10.006]
- DaVee T, Geevarghese SK, Slaughter JC, Yachimski PS. Refractory anastomotic bile leaks after orthotopic liver transplantation are

associated with hepatic artery disease. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 984-992 [PMID: 27623104 DOI: 10.1016/j.gie.2016.08.050]

11 Egea Valenzuela J, Jijón Crespín R, Serrano Jiménez A, Alberca de Las Parras F. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111: 909-913 [PMID: 31633375 DOI: 10.17235/reed.2019.6284/2019]

12 Chang JH, Lee I, Choi MG, Han SW. Current diagnosis and treatment of benign biliary strictures after living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1593-1606 [PMID: 26819525 DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1593]

13 Macías-Gómez C, Dumonceau JM. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation: An evidence-based review. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 606-616 [PMID: 26078829 DOI: 10.4253/wjg.v7.i6.606]

14 Lué A, Solanas E, Baptista P, Lorente S, Araiz JJ, Garcia-Gil A, Serrano MT. How important is donor age in liver transplantation? *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4966-4976 [PMID: 27275089 DOI: 10.3748/wjg.v22.i21.4966]

15 Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. *Gut Liver* 2011; 5: 133-142 [PMID: 21814591 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.133]

16 Ghambari K, de Jong DM, Bruno MJ, Polak WG, van Driel LMJW, den Hoed CM. Risks of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis After Liver Transplantation. *Clin Transplant* 2024; 38: e15399 [PMID: 39023321 DOI: 10.1111/ctr.15399]

17 Chen M, Wang L, Wang Y, Wei W, Yao YL, Ling TS, Shen YH, Zou XP. Risk factor analysis of post-ERCP cholangitis: A single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 55-58 [PMID: 29428105 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.002]

18 Mallick R, Rank K, Ronstrom C, Amateau SK, Arain M, Attam R, Freeman ML, Harmon JV. Single-session laparoscopic cholecystectomy and ERCP: a valid option for the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 639-645 [PMID: 26975235 DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.050]

19 Na GH, Kim DG, Choi HJ, Han JH, Hong TH, You YK. Interventional treatment of a biliary stricture after adult right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct anastomosis. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 312-319 [PMID: 23981034 DOI: 10.1111/hpb.12151]

20 Yoon HM, Kim JH, Ko GY, Song HY, Gwon DI, Sung KB. Alternative techniques for cannulation of biliary strictures resistant to the 0.035" system following living donor liver transplantation. *Korean J Radiol* 2012; 13: 189-194 [PMID: 22438686 DOI: 10.3348/kjr.2012.13.2.189]

21 Kim EH, Lee HG, Oh JS, Chun HJ, Choi BG. Extraluminal Recanalization of Bile Duct Anastomosis Obstruction after Liver Transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2018; 29: 1466-1471 [PMID: 30217748 DOI: 10.1016/j.jvir.2018.02.033]

22 Lorenz JM. Management of Malignant Biliary Obstruction. *Semin Intervent Radiol* 2016; 33: 259-267 [PMID: 27904244 DOI: 10.1055/s-0036-1592330]

23 史瑞, 陈光, 刘子荣, 高海军, 张雅敏. ERCP联合PTCD胆道会师术治疗肝移植后胆道闭塞. *中华器官移植杂志* 2021; 42: 413-416 [DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20201119-00393]

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 郑晓梅



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2025 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评、文献综述、临床研究、研究快报、临床实践、基础研究和病例报告。文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确。



## 1 投稿总则

1.1 性质: 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 月刊, 每月28号在线出版.

1.2 目的: 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病领域多学科的前沿进展和原创文章, 促进胃肠病学和肝病事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围: 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目: 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、文献综述、临床研究、研究快报、临床实践、基础研究和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录: 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2023年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.2; SJR: 0.111; SNIP: 0.032; 在胃肠病学排名156/167. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版: 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下: 7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

Telephone: +1-925-3991568

1.7 生产: 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<https://www.wjgnet.com>

1.8 编辑部: 《世界华人消化杂志》编辑部主任王金磊, 联系地址如下:

《世界华人消化杂志》编辑部

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号

远洋国际中心D座903室

电话: 010-5908-0035

E-mail: [j.l.wang@wjgnet.com](mailto:j.l.wang@wjgnet.com)

Help Desk: <https://www.baishideng.com/helpdesk>

<http://www.wjgnet.com>

1.9 编委: 《世界华人消化杂志》编辑委员会由171位专家组成, 来自中国28个省、市、自治区. 编辑委员会成员名单见: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>.

1.10 审稿: 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿: 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: <https://www.baishideng.com/>.

1.12 主页: 《世界华人消化杂志》主页网站见: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>.

1.13 稿酬: 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权: 著作权归作者所有. 版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

## 2 手稿要求

2.1 总体标准: 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语: 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符: 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成t1/2或T, Vmax不能写成Vmax,  $\mu$ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn. var. glaber* Chang (命名者勿划横线); 常

数K; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), *l*-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, °C), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq),  $\rho$  (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*<sub>max</sub>, *C*<sub>max</sub>, *V*<sub>d</sub>, *T*<sub>1/2</sub> *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位: 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kDa改为*Mr* 30000或30 kDa (*M*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A<sub>r</sub>* (*A*大写斜体, *r*小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 °C ± 1.2 °C, 45.6岁 ± 24岁, 56.4 d ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ± 0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1 × 10<sup>12</sup>/L, WBC数用1 × 10<sup>9</sup>/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *Mr*明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO<sub>2</sub>结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酐、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5

周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位 IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 $1 \times 10^{-3}$  g与 $5 \times 10^{-7}$  g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量 $\gamma$ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO<sub>2</sub>应为50 mL/L CO<sub>2</sub>; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm =  $45 \times 10^{-6}$ ; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号: 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写 $\chi^2$ ; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写*v*; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第三套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*P*<0.01等.

2.6 数字用法: 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密密度, 例如6347意指6000分之二的精密密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时

20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号: 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

2.8 图表: 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用<sup>a</sup>*P*<0.05或<sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用<sup>c</sup>*P*<0.05和<sup>d</sup>*P*<0.01; 第3套为<sup>e</sup>*P*<0.05和<sup>f</sup>*P*<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如*P*<0.01, *t* = 4.56 vs对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/°C表达.

2.9 医学伦理问题及知情同意: (1)以人为研究对象的伦理、知情同意陈述: 当论文的主体是以人为研究对象, 包括人体器官移植时, 作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验委员会或人体器官移植伦理委员会

(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 以及是否获得了研究对象或其监护人的知情同意. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)和知情同意书的PDF版本; (2)以动物为研究对象的伦理陈述: 所有研究人员需提倡人道地进行动物实验, 必须严格遵守动物实验的各项伦理条例. 请提供伦理委员会批准文件(批准文号著录于手稿中)的PDF版本. 注意: 以上两个伦理批准文件上必须有机构公章和签发日期.

2.10 关于图片或者表的引用: 手稿中所有图片或者表的引用必须严格遵照BPG出版物引用图片或者表的政策. BPG出版物引用图与表的政策如下: (1)获取许可. 如果作者提交的手稿中引用了一张或者多张已发表的图片或者表, 或者拥有版权的图片和表, 作者必须提供之前的出版商或者版权拥有者出具的图片或者表可被再次发表的许可文件; (2)正确标注引用文献来源和版权. 举例如: Figure 1 Histopathological examination by hematoxylin-eosin staining (200×). A: Control group; B: Model group; C: Pioglitazone hydrochloride group; D: Chinese herbal medicine group. Citation: Yang JM, Sun Y, Wang M, Zhang XL, Zhang SJ, Gao YS, Chen L, Wu MY, Zhou L, Zhou YM, Wang Y, Zheng FJ, Li YH. Regulatory effect of a Chinese herbal medicine formula on non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 5105-5119. Copyright ©The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. 如果作者未按照上述要求对已发表或受版权保护的图片或表格进行合理引用, 则将面临被BPG撤稿, 甚至被追究法律责任.

### 3 手稿全文中文格式

3.1 题名: 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者: 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee of Medical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 作者对文章具有合理的同等贡献时, 允许设置不超过两位的共同第

一作者和共同通讯作者. 其中, 共同第一作者不能同时作为共同通讯作者, 两位共同通讯作者应选择其中一位负责与期刊的所有联系和通信.

3.3 单位: 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介: 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布: 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目: 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者: 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com

3.8 中文摘要: 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在350字. 摘要包括背景、目的、方法、结果和结论. 背景应简要阐述研究的基本原理和设想. 目的应阐明研究所要达到的预期效果. 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写 $P$ 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 关键词: 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版Index Medicus中医学主题词表(MeSH)内所列的词. 必要时可采用惯用的自由词. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

3.10 引言: 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

3.11 材料和方法: 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

3.12 结果: 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3.13 讨论: 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾.

3.14 参考文献: 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号, 如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 研究<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献<sup>[8]</sup>. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

#### 4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名: 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者: 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓; 首字母大写; 双名之间用半横线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位: 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目: 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者: 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wjcd@wjgnet.com

4.6 摘要: 英文摘要包括背景、目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

4.7 关键词: 作者应在关键词列表中提供3-10个关键词, 来反映论文中的核心内容. 每个关键词之间用“;”分隔. 格式如: 肠道菌群; 急性胰腺炎; 慢性胰腺炎; 自身免疫性胰腺炎. 每个英文关键词第一个字母大写. 每个关键词之间用“;”分隔.

#### 5 手稿写作格式实例

5.1 述评写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.2 文献综述写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.3 临床研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.4 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>

5.5 临床实践写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.6 基础研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.7 病例报告写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

