

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 3 月 28 日 第 27 卷 第 6 期 (Volume 27 Number 6)



6/2019

ISSN 1009-3079



《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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。



述评

- 347 NSAIDs相关性小肠黏膜损伤机制及防治研究进展

杨成, 崔梅花

基础研究

- 352 青藤碱通过MALAT1靶向miR-141调控胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究以及临床意义

陈小兰, 苏丽丽

临床研究

- 361 血清肿瘤标志物检测在不同分化程度进展期胃癌中的表达差异及对肿瘤复发的监测意义

郝永顺, 王依明, 黄晶晶, 张云飞, 陈鹏, 闫西忠, 孙建刚, 樊晓金, 韩记, 陈程煊

- 367 益生菌单独用药和联合用药对比安慰剂治疗溃疡性结肠炎的疗效分析

冯丽伟, 赵岳

- 376 XELOX化疗方案联合贝伐单抗靶向对结肠癌患者免疫功能、治疗效果及生存质量的影响探究

刘莹, 毛青青, 郭欣, 王维

文献综述

- 382 miR-200c在胃癌早期诊断中的作用研究现状及展望

张玲倩, 卢宁

- 389 NLRP3炎症小体对炎症性肠病免疫机制影响的研究进展

郑沁薇, 郝微微, 王凯强, 吴清远, 王孟然, 苑致维, 温红珠

- 395 乳腺癌耐药蛋白在消化道肿瘤中的作用研究

邓凤莲, 黎梨, 黄赞松

临床实践

- 402 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析

付方俊, 王再红

- 408 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

消 息

- 375 《世界华人消化杂志》参考文献要求
381 《世界华人消化杂志》外文字符标准
388 《世界华人消化杂志》正文要求
414 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

王宏, 湖南省长沙医学院附属浏阳医院肝胆外科副主任医师, 副教授, 医学硕士. 浏阳市人民医院首届优秀青年专家, 湖南省抗癌协会胆道肿瘤专业委员会青年委员, 长沙市医学会普外专业委员会委员, 长沙市医学会内镜学专业委员会青年委员, 浏阳市普外专业委员会委员. 在《中华普通外科杂志》、《中华肝胆外科杂志》、《中国实用外科杂志》及SCI期刊*Surgical Endoscopy*、*JAMA Surgery*、*Journal of Gastrointestinal Surgery*等杂志上发表专业论文20余篇, 曾先后获得长沙市自然科学优秀学术奖二等奖四项、三等奖三项. 一直致力于肝胆胰脾外科疾病研究, 擅长复杂型肝胆管结石、各型肝胆胰肿瘤的诊断及手术治疗以及腹腔镜下肝叶切除、脾切除、胆囊切除、肝、胆管切开取石等各型腔镜微创手术治疗.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-03-28

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)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 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

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 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, 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

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: 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: 010-85381892

传真: 010-85381893

《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、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《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24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

EDITORIAL

- 347 NSAID-induced small intestinal mucosal injury: Mechanism, prevention and treatment

Yang C, Cui MH

BASIC RESEARCH

- 352 Sinomenine inhibits proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells via MALAT1 to regulate miR-141:

Clinical implications

Chen XL, Su LL

CLINICAL RESEARCH

- 361 Expression of serum tumor markers in gastric cancer with different degrees of differentiation: Significance for monitoring tumor recurrence

Gao YS, Wang YM, Huang JJ, Zhang YF, Chen P, Yan XZ, Sun JG, Fan XJ, Han J, Chen ZL

- 367 Efficacy and safety of probiotics in adults with ulcerative colitis: A meta-analysis of placebo-controlled trials

Feng LW, Zhao Y

- 376 Effect of XELOX chemotherapy combined with bevacizumab on immune function, therapeutic effect and quality of life in patients with colon cancer

Liu Y, Mao QQ, Guo X, Wang W

REVIEW

- 382 Role of miR-200c in early diagnosis of gastric cancer: Current status and prospects

Zhang LQ, Lu N

- 389 Impact of NLRP3 inflammasome on immune modulation mechanism in inflammatory bowel disease

Zheng QW, Hao WW, Wang KQ, Wu QY, Wang MR, Yuan ZW, Wen HZ

- 395 Role of breast cancer resistance protein in gastrointestinal tumors

Deng FL, Li L, Huang ZS

CLINICAL PRACTICE

- 402 Application value of Shengxue Tiaoyuan granules in patients with advanced esophageal cancer with leucopenia due to concurrent chemoradiotherapy

Fu FJ, Wang ZH

- 408 Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 6 Mar 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hong Wang, Vice Professor, Bachelor Degree of Hepatobiliary Surgery, Department of Hepatobiliary Surgery, Liuyang City People's Hospital, 119 RenMin Road, LiuYang 410300, Hunan Province, China

Indexed/Abstracted by

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

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date March 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

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

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

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

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi 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

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: 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: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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.

乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇

蒙丹丽, 梁列新, 宋怀宇, 广西壮族自治区人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

陈建红, 广西测试中心 广西壮族自治区南宁市 530021

蒙丹丽, 住院医师, 主要从事肝病和功能性胃肠病的研究.

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术与开发项目, No. S201313-04; 广西壮族自治区卫生计生厅医疗卫生科研课题, No. Z2004002.

作者贡献分布: 蒙丹丽负责病例选择、样本取材、提取及文章撰写; 陈建红负责主要测试实验与临床资料整理; 数据分析由梁列新完成; 课题总体设计、文章修改及审阅由宋怀宇完成.

通讯作者: 宋怀宇, 主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市桃源路6号, 广西壮族自治区人民医院消化内科. huaiyu_song@sina.com

收稿日期: 2018-11-03

修回日期: 2019-02-10

接受日期: 2019-03-10

在线出版日期: 2019-03-28

Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure

Dan-Li Meng, Lie-Xin Liang, Jian-Hong Chen, Huai-Yu Song

Dan-Li Meng, Lie-Xin Liang, Huai-Yu Song, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Jian-Hong Chen, Guangxi Testing Center, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Research and Development Project of Medical and Health Appropriate Technology in Guangxi, No. S201313-04; Medical and Health Research Project of the Department of Health of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. Z2004002.

Corresponding author: Huai-Yu Song, Chief Physician, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, 6 Taoyuan Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. huaiyu_song@sina.com

Received: 2018-11-03

Revised: 2019-02-10

Accepted: 2019-03-10

Published online: 2019-03-28

Abstract BACKGROUND

Hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure (ACLF) is a common type of ACLF, which has rapid progression and a high short-term mortality. Systemic inflammation is an important mechanism, and the increase of intestinal permeability and endotoxin translocation are the main causes of inflammatory reaction. Intestinal short chain fatty acids (SCFAs) can reduce intestinal permeability and participate in liver energy supply, which may play a protective role in hepatitis-B-related ACLF. Therefore, to study the changes of intestinal SCFA levels in patients with hepatitis-B-related ACLF may provide a new direction for the treatment of this disease.

AIM

To find out the difference of fecal SCFA levels between hepatitis-B-related ACLF patients and normal controls, and to explore its clinical significance.

METHODS

The levels of fecal acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, isovaleric acid, and total SCFAs were measured by high performance liquid chromatography (HPLC), and twenty-five ACLF patients and 15 healthy individuals were measured separately. The levels of SCFAs were compared when patients were divided into different groups by the characteristics of encephalopathy or Child-Pugh score.

RESULTS

The levels of propionic acid, isovaleric acid, and total SCFAs in the ACLF group were significantly lower than

those in the control group. In the ACLF group, the levels of acetic acid, propionic acid, and total SCFAs of the patients with hepatic encephalopathy were significantly lower than those without ($P < 0.05$). The acetic acid level in the Child-Pugh C group was significantly lower than that in the Child-Pugh B group ($P < 0.05$).

CONCLUSION

The levels of intestinal SCFAs in ACLF patients are lower than those in normal controls, and the levels of intestinal acetic acid, propionic acid, and total SCFAs in ACLF patients with hepatic encephalopathy are lower than those without. These changes may be associated with the pathogenesis of hepatic encephalopathy. The level of intestinal acetic acid may reflect ACLF patients' liver reserve function.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure; Short chain fatty acids; Hepatic encephalopathy; Child-Pugh score

Meng DL, Liang LX, Chen JH, Song HY. Changes of intestinal short chain fatty acids in patients with hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(6): 408-414

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/408.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.408>

摘要 背景

乙肝相关慢加急性肝衰竭(hepatitis-B-related acute-on-chronic liver failure, ACLF)是慢加急性肝衰竭中的常见类型,病情进展快,短期死亡率高。全身炎症反应是慢加急性肝衰竭重要的机制,而肠道通透性增加、内毒素移位增加是引起炎症反应的原因之一。肠道短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可减少肠道通透性、参与肝脏能量供应,可能在ACLF中起到一定保护作用。因此研究ACLF患者的肠道SCFAs水平变化,可能为该疾病的治疗提供新的方向。

目的

探讨ACLF患者与正常人相比肠道SCFAs浓度的变化及其临床意义。

方法

25名ACLF患者(病例组)、15名健康者(对照组)。应用高效液相色谱法检测两组粪便SCFAs(乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸及总SCFAs)的水平。根据病例组是否合并肝性脑病,Child-Pugh分级等不同病情分组,对SCFAs水平差别进行分析。

结果

ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平显著低于对照组($P < 0.05$)。病例组伴肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平显著低于不伴肝性脑病患者($P < 0.05$)。Child-Pugh C级的患者乙酸水平低于Child-Pugh B级患者($P < 0.05$)。

结论

ACLF患者肠道SCFAs水平下降;肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降,可能参与肝性脑病的发病;肠道乙酸水平可在一定程度上反映肝脏的储备功能。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙肝相关慢加急性肝衰竭, 肠道短链脂肪酸, 肝性脑病, Child-Pugh分级

核心提要: 本文以乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者为研究对象,发现ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总短链脂肪酸谱(short chain fatty acids, SCFAs)水平下降,而发生肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较未发生者下降,SCFAs下降可能在慢加急性肝衰竭中起到一定作用,值得探索。

蒙丹丽, 梁列新, 陈建红, 宋怀宇. 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者肠道短链脂肪酸的变化研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(6): 408-414

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i6/408.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i6.408>

0 引言

慢加急性肝衰竭患者病情重,病情变化快,死亡率高达50%-90%^[1],虽然经过多年攻关研究,但仍然疗效不够理想,值得深入研究。我们的前期研究发现,慢性重度乙型肝炎患者肠黏膜通透性较正常人明显增高,肠道屏障功能受损^[2]。而慢性重度乙型肝炎病毒性肝炎进展到慢性加急性肝衰竭的病人并不少见。肠道短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)可减少肠道通透性,增强肠黏膜屏障,同时还参与肝脏能量供应^[3,4]。但目前少见慢加急性肝衰竭与肠道SCFAs水平的相关研究。本研究应用高效液相色谱法(High efficiency liquid chromatography, HPLC)检测乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者粪便SCFAs水平变化,旨在研究其变化与正常人有无不同,并探讨肠道SCFAs水平与肝性脑病、肝功能储备的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-01/2015-12在广西壮族自治区人民

医院消化内科、南宁市第四人民医院肝病科确诊的乙肝相关ACLF住院患者作为病例组, 同期体检健康者作为对照组. 研究取得广西壮族自治区人民医院医学伦理委员会的批准同意.

纳入的病例组患者满足2012年修订的《肝衰竭诊治指南》^[5]中慢加急性肝衰竭的诊断标准. 合并肝性脑病者的诊断符合《中国肝性脑病诊治共识意见(2013)》^[6]中肝性脑病的诊断标准. 病例组共25例, 其中男21例, 女4例, 年龄范围21-65岁, 平均年龄42岁 \pm 12岁.

病例组的排除标准为: 同时患有其他型病毒性肝炎、肝癌、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病或者自身免疫性肝病者; 合并高血压病、糖尿病、胃肠道肿瘤、慢性胃肠道疾病(克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征等); 有消化道手术史, 近1 mo内有急性胃肠道疾病症状者; 孕妇、哺乳期女性, 或患有精神疾病者; 取标本前4 wk内使用抗生素、微生态制剂; 取标本3 d前使用抗性淀粉、欧车前/卵叶车前、燕麦麸、菊粉、乳果糖等.

对照组为体检健康者, 既往无肝炎病史、无肝病症状、体征, 肝功能无异常, 肝炎病毒标记物阴性. 共15名, 其中男5例, 女10例, 年龄范围24-57岁, 平均39岁 \pm 10岁.

1.2 方法

1.2.1 资料收集: 收集病例组及对照组的一般人口学资料、病史资料、实验室检查等. 予改良的Child-Pugh分级对肝功能储备进行评估.

1.2.2 血标本的采集、检测: 清晨时抽取空腹静脉血, 统一检测血常规、肝肾功能、病毒性肝炎(甲、乙、丙、丁、戊型)抗原抗体检测、HBV-DNA、甲胎蛋白等.

1.2.3 粪便标本的采集、保存、预处理及测定: (1)采集、保存、预处理: 取当日新鲜粪便10 g, 置于清洁粪便盒, -80 °C冰箱中冷冻保存, 待成批检测. 取0.5 g粪便样本自然解冻, 取其中0.3 g粪便标本装到塑料管, 加入1000 μ l超纯水, 涡旋振荡, 离心(4 °C, 1900 g, 10 min), 初步去除粗颗粒, 取上清液, 再次离心(4 °C, 10000 g, 10 min)后, 取上清液经Millex-GS 0.22 μ m滤膜过滤, 留取滤过液送检. (3)测定: 用HPLC法, 采用美国Waters 2695高效液相色谱仪, 检测器为2996-紫外检测器, 检测波长为217 nm. 乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸等SCFAs的标准品购自sigma公司. 色谱条件: 色谱柱: YMC-Pack ODS-AQ色谱柱(250 mm \times 4.6 mm), 磷酸二氢铵(pH 2.7): 甲醇=7: 3, 流速: 0.8 mL/min, 进样量50 μ L, 柱温: 30 °C. 以上5种SCFAs及总SCFAs水平通过色谱图峰面积计算.

统计学处理 满足正态分布数据予 t 检验, 不满足正态性数据, 则采用Mann-Whitney秩和检验. 数据用中

位数和四分位数间距[M(QR)]或mean \pm SD表示, 采用SPSS 22.0进行统计分析. $P<0.05$ 为具有统计学意义.

2 结果

2.1 病例组基本资料 病例组与对照组的年龄差别无统计学意义($P>0.05$), 病例组及对照组基本资料如表1所示.

2.2 肠道SCFAs色谱图 采用HPLC法, 测出病例组及对照组粪便中5种SCFAs水平图谱, 如图1所示, 从色谱图可以看出, 两组标本的谱峰分离良好, 满足测定要求.

2.3 两组肠道SCFAs水平比较 病例组、对照组的各SCFAs及总SCFAs水平如表2所示, 其中丙酸、异戊酸、总SCFAs水平差异具有统计学意义($P<0.05$).

2.4 ACLF患者伴/不伴肝性脑病组肠道SCFAs水平比较 病例组中按是否合并肝性脑病分为肝性脑病组($n=6$)、无肝性脑病组($n=19$)两组, 对比肠道SCFAs水平差异. 如表3所示, 发现合并肝性脑病的慢重肝患者肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较无肝性脑病患者低, 具有统计学意义($P<0.05$).

2.5 ACLF患者不同Child-Pugh分级、HBV-DNA水平的肠道SCFAs水平比较 将病例组患者按肝功能储备不同可分为2组: Child-Pugh B级($n=9$)、Child-Pugh C级($n=16$), 本研究无Child-Pugh评分为A级的病人. 如表4所示, Child-Pugh B级粪便乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、总SCFAs水平均低于Child-Pugh B级的患者. 其中, Child-Pugh C级组的乙酸水平降低有统计差异($P<0.05$). 如表5所示, 病例组中, HBV阳性与阴性的患者各SCFAs及总SCFAs水平无统计学差异(P 均 <0.05).

3 讨论

SCFAs是包含1-6个碳原子的有机酸, 包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、乳酸等. 肠道SCFAs对肠道的能量供应、肠黏膜屏障的维持、肠道免疫调节等方面有重要作用^[3]. SCFAs可通过营养肠上皮细胞、加粘液层分泌、增加紧密连接蛋白合成等增强肠道屏障、减少肠道通透性^[7-9], 此外肠道SCFAs还参与肝脏能量供应^[4]. 我们的前期研究发现, 慢性重度乙型肝炎患者肠黏膜通透性较正常人明显增高, 存在早期肠道屏障损害, 并对其病情发展有促进作用^[2].

本研究发现, ACLF患者的肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平明显低于正常人. 有报道富膳食纤维饮食、肠道产SCFAs菌多、肠道转运时间延长等均可使肠道SCFAs产生增多^[10]. 慢加急性肝衰竭患者消化道症状明显, 食欲明显减退, 从而导致SCFAs饮食来源减少. Li等^[11]发现, 慢性重型肝炎患者肠道拟杆菌、双歧杆菌等主要产SCFAs细菌数量明显减少, 而肠杆菌数

表 1 基本资料

分组	性别/n	年龄(岁)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	PT(s)	肝性脑病分级/n	CP分级/n	HBeAg/n	HBV-DNA/n
病例组	男/21	42 \pm 12	358.41 \pm 156.77	32.41 \pm 6.25	19.95 \pm 6.27	1级/2	B级/9	阳性/3	阳性/16
	女/4					2级/4	C级/16	阴性/22	阴性/9
						无/19			
对照组	男/10	39 \pm 10	10.62 \pm 2.81	41.25 \pm 2.75	13.3 \pm 0.74	—	—	阳性/0	阳性/0
	女/5							阴性/15	阴性/15
P值		0.853	0.00	0.000	0.000	—	—	—	—

TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PT: 凝血酶原时间; CP分级: Child-Pugh分级; HBeAg: 乙肝e抗原; HBV-DNA阳性: HBV-DNA病毒拷贝数 $> 500/\text{mL}$; HBV-DNA阴性: HBV-DNA病毒拷贝数 $< 500/\text{mL}$.

表 2 病例组、对照组短链脂肪酸的水平[M(QR), mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
病例组	25	1.89 (4.17)	1.11 (4.01)	0.96 (2.79)	0.0 (0.58)	0.22 (1.14)	6.55 (11.13)
对照组	15	5.59 (11.67)	6.28 (6.63)	2.96 (7.84)	0.9 (1.59)	3.08 (7.57)	29.37 (36.61)
Z值	—	-1.728	-2.478	-1.171	-1.7	-3.101	-2.952
P值	—	0.088	0.013 ^a	0.255	0.112	0.002 ^a	0.003 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组比较.

表 3 病例组肝性脑病及无肝性脑病组患者的短链脂肪酸水平对比[M(QR)/mean \pm SD, mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
肝性脑病组	6	0.51 \pm 0.49	0.41 \pm 0.59	0.34 (1.16)	0.00 (0.24)	0.00 (1.85)	2.51 \pm 2.78
无肝性脑病组	19	3.59 \pm 3.78	2.48 \pm 2.23	0.98 (5.16)	0.07 (0.69)	0.25 (1.18)	11.50 \pm 9.91
t值/Z值	—	-3.463	-3.663	1.303	1.373	0.986	-2.165
P值	—	0.002 ^a	0.001 ^a	0.221	0.221	0.366	0.041 ^a

^a $P < 0.05$, 与对照组比较.

表 4 病例组不同Child-Pugh分级的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短链脂肪酸水平[M(QR)/mean \pm SD, mmol/L]

	n	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
Child-Pugh B级	9	4.45 (3.50)	2.62 \pm 2.40	0.98 (4.37)	0.11 (0.74)	0.75 (1.03)	9.57 (13.1)
Child-Pugh C级	16	1.01 (1.91)	1.62 \pm 1.99	0.82 (2.99)	0.00 (0.41)	0.00 (1.06)	5.72 (10.08)
t值/Z值	—	-1.990	1.122	-0.406	-1.649	-1.755	-1.645
P值	—	0.049 ^a	0.273	0.718	0.136	0.095	0.108

^a $P < 0.05$, 与对照组比较.

量增加. 拟杆菌则主要产丙酸、乙酸, 双歧杆菌主要产乙酸、乳酸. 产SCFAs菌群减少可能使肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs等水平下降. 因此, ACLF患者肠道SCFAs水平下降, 可能是食物摄入不足和肠道菌群变化共同作用的结果. 肠道SCFA的减少, 反过来加重肠道上皮细胞损害, 使得肠道通透性增加、内毒素移位增加, 促进疾

病进展.

当肝功能严重受损或者存在门体分流等时, 氨、SCFAs、硫醇、酚类等产物进入脑组织增多, 协同参与肝性脑病的发生. SCFAs进入大脑后可能通过影响神经传导、干扰脑组织能量代谢, 导致动物出现意识障碍症状^[12]. 在王慧^[13]的研究中, 30名肝性脑病患者肠道

表 5 病例组不同HBV-DNA水平的乙肝相关慢加急性肝衰竭患者短链脂肪酸水平[M(QR)/mean ± SD, mmol/L]

	<i>n</i>	乙酸	丙酸	异丁酸	丁酸	异戊酸	总短链脂肪酸
HBV-DNA阳性	8	5.64 ± 4.96	0.89 (5.57)	2.79 (12)	0.06 (0.23)	0.32 (1.09)	15.75 ± 13.06
HBV-DNA阴性	17	1.54 ± 1.55	1.18 (3.81)	0.07 (1.39)	0.00 (0.72)	0.22 (1.51)	6.33 ± 5.57
<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值	—	2.290	-0.471	-1.670	0.000	0.241	1.956
<i>P</i> 值	—	0.053	0.669	0.110	1.000	0.842	0.085

HBV-DNA阳性: HBV-DNA病毒拷贝数 > 500/mL; HBV-DNA阴性: HBV-DNA病毒拷贝数 < 500/mL.

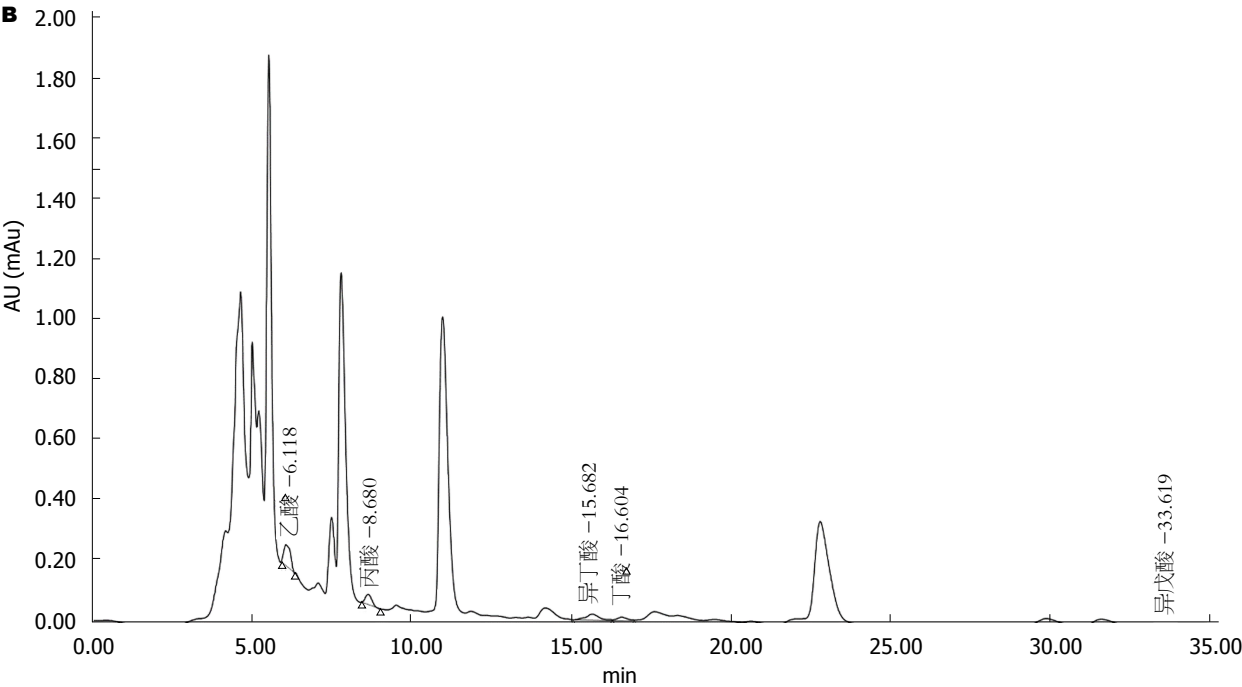
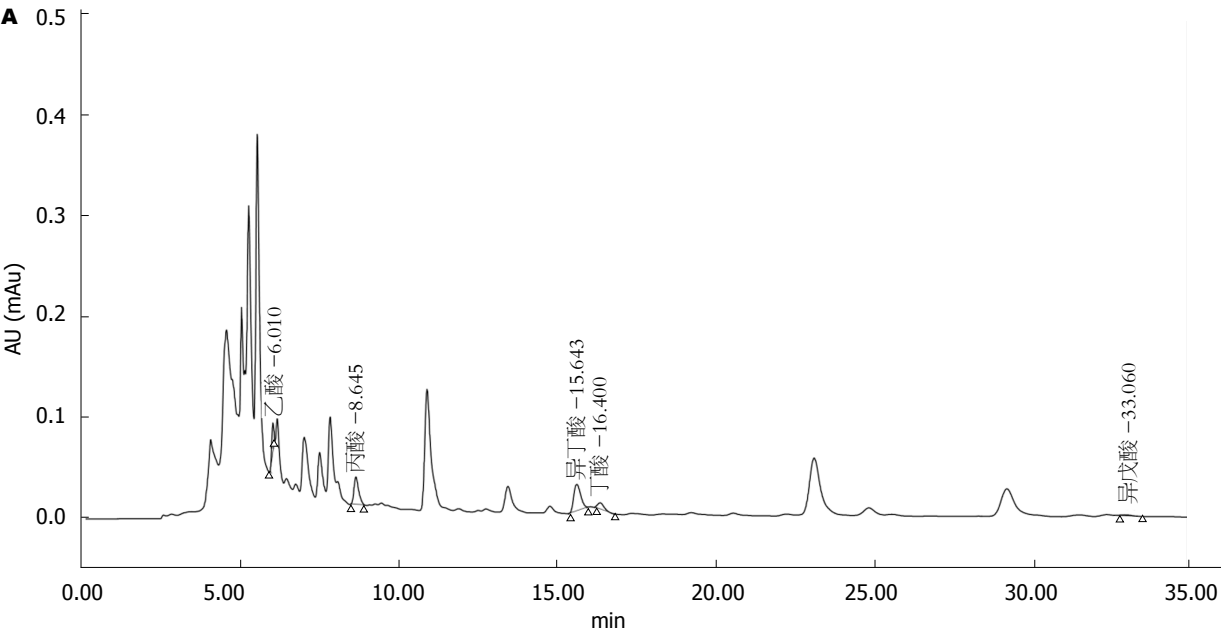


图 1 病例组、对照组短链脂肪酸测定液相色谱图. A: 乙肝相关慢加急性肝衰竭患者粪便短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)高效液相色谱图; B: 健康体检者粪便SCFAs高效液相色谱图.

产SCFAs菌拟杆菌、双歧杆菌较正常对照组明显减少。我们研究发现伴肝性脑病的ACLF患者, 肠道乙酸、丙酸、总SCFAs等水平下降, 其原因我们推测一方面可能有肠道SCFAs总合成水平降低的原因, 另一方面不排除是肠道通透性增加, 由肠道进入外周血中的SCFAs相对增多, 进而中枢神经系统的SCFAs水平增高, 参与ACLF患者肝性脑病的发生。

有研究发现, 慢性乙型病毒性肝炎后肝硬化患者肠道主要产SCFAs菌——拟杆菌丰度与Child-Pugh评分呈负相关关系^[14]。肝硬化患者肠道产乙酸菌双歧杆菌减少, Child-Pugh B、C级患者菌群失调较A级严重^[15]。本研究中, Child-Pugh C级的患者乙酸水平显著低于Child-Pugh B级患者, 与上述研究有吻合之处, 但其他肠道SCFA水平未提示有统计学差异, 可能和本研究样本量偏小有关, 仍待今后进一步研究。本文中研究对象为ACLF, 并未发现不同HBV-DNA水平的患者肠道SCFAs水平存在统计学差别, 两者关系有待研究。

总之, 我们发现ACLF患者肠道SCFAs水平明显低于正常人, 伴肝性脑病的患者肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平较无肝性脑病患者下降, Child-Pugh评分为C级的患者乙酸水平较Child-Pugh B级患者低, 以上发现提示肠道SCFAs的变化可能在ACLF患者的病情进展中发挥一定的作用, 针对肠道SCFAs的干预措施有可能是改善其预后是一个新的研究方向, 值得临床进一步深入研究。

文章亮点

实验背景

乙肝相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)病情进展快, 预后差。慢性重型乙肝患者肠道黏膜通透性增高短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)在营养肠道、维持肠道屏障、肝脏能量代谢中发挥作用, 其变化可能在该病中起到一定保护作用。

实验动机

通过比较ACLF与正常对照、不同病情(肝性脑病, Child-Pugh分级等)患者粪便SCFAs变化情况, 初步探究肠道SCFAs与该病的关联。

实验目标

本研究结果为探索SCFAs在ACLF患者疾病治疗、病情预后评估方面提供了线索, 为未来的深入研究提供了方法参考。

实验方法

通过高效液相色谱技术, 检测到患者的肠道SCFAs水平

下降, 并且在合并症较多、病情较重时某些SCFAs含量下降, 并具有统计学意义, 为SCFAs在该病的进一步应用提供线索, 达到了研究目的。

实验结果

研究发现ACLF患者肠道丙酸、异戊酸、总SCFAs水平下降, 而发生肝性脑病患者较未发生肝性脑病患者的肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降, 病情较重的Child-Pugh C级的患者乙酸水平低于Child-Pugh B级患者, 提示SCFAs可能在这一疾病的发生发展中有一定作用, 某些SCFAs可能与特定疾病进展有关, 未来值得进一步研究。

实验结论

ACLF患者肠道SCFAs水平下降; 肠道乙酸、丙酸、总SCFAs水平下降, 可能参与肝性脑病的发病; 肠道乙酸水平可在一定程度上反映肝脏的储备功能。本研究采用高效液相法检测SCFAs, 提示结果较稳定, 适合推广。

展望前景

因本研究为初步探索性研究, 研究病例数相对偏少, 且未能纳入肝硬化等患者人群, 未来有待扩大样本量、扩大患者人群, 也有待从分子水平等进一步探究, 以期对临床有更大的指导意义。

4 参考文献

- Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20: 252-261 [PMID: 11867872 DOI: 10.1159/000047017]
- 宋怀宇, 姜春华, 杨建荣, 陈秋虹, 黄云花, 梁列新. 重度慢性乙型病毒性肝炎患者肠黏膜通透性的变化及其机制. *世界华人消化杂志* 2008; 31: 3561-3565 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2008.31.018]
- Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014; 121: 91-119 [PMID: 24388214 DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9]
- Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 412-425 [PMID: 27273168 DOI: 10.1038/nrgastro.2016.85]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版). *实用肝脏病杂志* 2013; 3: 210-216
- 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆). *中国医学前沿杂志(电子版)* 2014; 2: 81-93
- Inagaki A, Sakata T. Dose-dependent stimulatory and inhibitory effects of luminal and serosal n-butyric acid on epithelial cell proliferation of pig distal colonic mucosa. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2005; 51: 156-160 [PMID: 16161765]
- Tong LC, Wang Y, Wang ZB, Liu WY, Sun S, Li L, Su DF, Zhang LC. Propionate Ameliorates Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis by Improving Intestinal Barrier Function and Reducing Inflammation and Oxidative Stress. *Front Pharmacol* 2016; 7: 253 [PMID: 27574508 DOI: 10.3389/fphar.2016.00253]
- Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis

- M, Bouma J, Boehm G, van Goudoever JB, van Seuningen I, Renes IB. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochemical J* 2009; 420: 211-219 [PMID: 19228118 DOI: 10.1042/BJ20082222]
- 10 Macfarlane S, Macfarlane GT. Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 67-72 [PMID: 12740060 DOI: 10.1079/PNS2002207]
- 11 Li L, Wu Z, Ma W, Yu Y, Chen Y. Changes in intestinal microflora in patients with chronic severe hepatitis. *Chin Med J (Engl)* 2001; 114: 869-872 [PMID: 11780370]
- 12 李兆申, 贾林. 肝性脑病. 人民军医出版社; 2007
- 13 王慧, 张艳鹤, 常文娟, 杨记康. 初步分析肝性脑病患者肠道菌群结构的变化. *临床医药文献电子杂志* 2016; 25: 4991; 4993
- 14 Wei X, Yan X, Zou D, Yang Z, Wang X, Liu W, Wang S, Li X, Han J, Huang L, Yuan J. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 175 [PMID: 24369878 DOI: 10.1186/1471-230X-13-175]
- 15 黄晓宇, 李刚平, 寇继光, 李蕾, 夏秀梅, 杨玲-, 侯晓华. 肝硬化患者肠道菌群失调与Child-Pugh分级的关系. *临床肝胆病杂志* 2015; 3: 392-395

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

