

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.08.021

综述

肠道菌群与胆固醇结石、胆色素结石形成关系的研究进展

樊凤良综述 孙海军审校



作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属第一医院普外科

通信作者: 孙海军, E-mail: 15945777708@163.com

【摘要】 胆囊结石作为消化系统中的常见病,近些年发病率不断增加。目前对胆囊结石的具体机制尚不清楚,正常胆囊一般认为不存在细菌,而肠道菌群也有自己的稳态,研究表明肠道菌群失衡在胆囊结石形成过程中发挥重要作用。文章对胆固醇结石和胆色素结石形成与肠道菌群的关系作一综述。

【关键词】 胆囊结石;胆色素;胆固醇;肠道菌群;胆汁酸循环

【中图分类号】 R575.6+2 【文献标识码】 A

Research progress on the relationship between Gut microbiota and the formation of cholesterol gallstones and pigment gallstones Fan Fengliang, Sun Haijun. Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Province, Harbin 150000, China

Corresponding author: Sun Haijun, E-mail: 15945777708@163.com

【Abstract】 As a common disease in the digestive system, the incidence of cholecystolithiasis has been increasing in recent years. At present, the specific mechanism of cholecystolithiasis is not clear. Normal gallbladder is generally believed to be free of bacteria, and Gut microbiota also has its own steady state. Research shows that the imbalance of Gut microbiota plays an important role in the formation of cholecystolithiasis. This article reviews the relationship between the formation of cholesterol gallstones and pigment gallstones and Gut microbiota.

【Key words】 Gallstones, biliary pigment; Gallstones, cholesterol; Intestinal flora; Bile acid cycle

胆囊结石(cholecystolithiasis)作为人类消化系统最常见的疾病之一,随着人们近些年来生活水平的提高,发病率也在逐年攀升。胆囊结石主要包括胆固醇类结石、胆色素类结石和以碳酸钙与磷酸钙为主的混合型结石,相比胆色素类结石,胆固醇类结石发病率要远大于胆色素结石^[1]。胆囊结石的发病主要与高脂饮食、肥胖及女性激素等因素造成胆汁浓缩和淤积密切相关^[2]。近些年发现肠道菌群也参与胆囊结石的形成,并产生重要影响,探究清楚微生物菌群和胆囊结石的关系或许成为治疗或干预胆囊结石的潜在选择。

1 肠道及胆道菌群分类

微生物群落被认为是人体不可替代的成分,它们对于人体的特定生理功能是必不可少的,胃肠道中与人类共生着大量微生物,健康成年人的肠道微生物种群主要由细菌门厚壁菌门和拟杆菌门(90%)组成,其次是其他门,包括比例较低的放线菌(主要是双歧杆菌)、变形杆菌、梭菌和疣微菌^[3]。这些定植于人类胃肠道的微生物通过共生、共同进化,可以影响个体的生理、新陈代谢、营养和免疫功能,其正常比例维持着人体的正常功能,因而即使微生物种群微小变化也会引起菌群的生态失衡,从而导致人体的功能紊乱,继而引发机体一系列疾病,如炎症性肠病、癌症和自身免疫性疾病等^[4]。

目前尚不清楚健康个体和非感染性疾病患者的胆管中是否存在微生物组,普遍认为健康个体的胆管中不存在微生物。但胆管已被证明在疾病条件下携带细菌,胆管结石的复发部分也归因于细菌从小肠的迁移^[5],其迁移存在 2 种途径:一种是通过肠屏障,另一种是通过肝肠轴即 Oddi 括约肌直接回流。研究表明,胆道菌群与十二指肠相似,变形菌门(61.7%)、厚壁菌门(25.1%)、拟杆菌门(5.0%)、梭杆菌门(4.6%)和放线菌门(2.6%)是胆汁中最主要的门^[6]。因此,肠道和胆道菌群失衡的关系也越来越被重视。

2 胆固醇结石与菌群关系

菌群参与胆固醇结石的形成主要可以通过调节胆汁酸代谢参与胆固醇结石的形成和微生物群代谢物参与胆囊中胆固醇结石形成 2 种机制进行^[7]。

2.1 胆汁酸的肠肝循环 肝细胞是胆固醇合成胆汁酸的场所,其合成途径包括由肝细胞中胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)介导的经典途径,以及由肝细胞中甾醇 27-羟化酶(CYP27A1)介导的替代途径,研究表明 CYP7A1 和 CYP27A1 的表达可受到肠道微生物群的调节^[8],胆固醇首先通过上述 2 种途径合成游离的初级胆汁酸,然后通过酰胺键与牛磺酸和甘氨酸结合形成结合胆汁酸。在进食时通过神经和体液调节刺激胆囊分泌储存

的结合型胆汁酸,其通过胆管分泌进入肠道,来帮助脂类的吸收。而有一部分结合胆汁酸进入肠道后被具有胆汁酸盐水解酶(BSH)的细菌催化成为游离胆汁酸,进而被 7α -脱羟基转化为次级胆汁酸,最后由肠上皮细胞吸收经由门静脉返回肝脏,完成胆汁酸的肠肝循环^[9]。

2.2 HBS 与游离胆汁酸 目前已知在肠道中的部分结合胆汁酸能被肠道中细菌产生的 BSH 水解成游离胆汁酸,这些细菌种类众多,目前已知拟杆菌属、梭菌属、双歧杆菌属、乳酸杆菌以及肠球菌等菌属具有 BSH^[10]。研究表明,小肠中的结合型胆汁酸被肠道微生物群产生的 BSH 代谢,通过 C24 酰胺键水解释放非共轭 BA^[11]。游离胆汁酸代谢主要依赖法尼醇 X 受体(FXR)^[12]和 G 蛋白偶联受体(TGR5)2 种关键的受体^[13]。在肝脏和回肠中 FXR 表达最多,在肝脏中游离胆汁酸可作为信号分子激活 FXR,从而抑制 7α -羟化酶的启动子,进而抑制 7α -羟化酶的表达,最终抑制游离胆汁酸的合成^[12]。回肠中胆汁酸通过刺激成纤维细胞生长因子 15/19 (FGF15/19)的表达,进而将 FGF15/19 释放到门静脉血中,再激活成纤维细胞生长因子 4 (FGFR4)的表达,FGF15/19 调节胆汁酸合成,FGF19 可通过门静脉循环到达肝脏,通过抑制胆固醇 7α -羟化酶(CYP7A1)的活性来抑制肝细胞分泌 Bas^[14]。TGR5 主要依赖次级胆汁酸来激活,作为肠道微生物种群和胆汁酸之间相互作用的另一个靶点,TGR5 的激活会引起细胞内环磷酸腺苷(cAMP)增加,从而导致靶蛋白磷酸化的水平增加^[15],最终引起肠道的运动活跃等变化。内源性 β -葡萄糖醛酸酶可能会影响肝内胆管结石的形成,其表达和分泌增加可以通过脂多糖在 PKC、NF- κ B、c-myc 通路在肝细胞和肝内胆管上皮细胞中级联诱导实现^[16]。而胆汁盐的存在增加了细菌细胞的通透性,并且胆汁盐可以显著增强肠道中细菌的 β -葡萄糖醛酸酶活性,从而影响结石的形成^[17]。

2.3 7α -脱羟基与次级胆汁酸 肠道菌群还可以产生 7α -脱羟基酶,其可将肠道中的游离胆汁酸转变为次级胆汁酸^[18]。和 BSH 不同的是,具有 7α -脱羟基酶的细菌在肠道中占有极少的比例,仅在少数梭状杆菌属及链球菌科中发现了 7α -脱羟基酶,但这些含量相对较少的肠道菌群对宿主的影响却可能很大,而且它们可以增加肠道中的次级胆汁酸,如石胆酸(LCA)和脱氧胆酸(DCA)^[19]。

3 胆色素结石与菌群关系

胆色素结石是由细菌产生的 β -葡萄糖醛酸酶使胆红素解离并与钙结合沉淀而形成的,然后胆红素钙通过阴离子糖蛋白聚集成结石^[20]。肠屏障是肠道结构和功能的总称,它能阻止细菌和毒素等有害物质通过肠黏膜进入人体的组织、器官和血液循环,其功能障碍可能导致细菌易位、内毒素血症和胆汁 β -葡萄糖醛酸酶促进色素性胆结石的形成^[21]。大多数色素性结石都与细菌有关,这些细菌可以产生 β -葡萄糖醛酸苷酶黏液,其促进色素性结石形成的因素包括 β -葡萄糖醛酸酶(bG)、磷脂酶(PhL)和黏液,黏液的产生比 β -葡萄糖醛酸酶的产生与结石形成更相关^[22]。

3.1 β -葡萄糖醛酸酶与胆色素结石 β -葡萄糖醛酸酶是一种水解酶,其能分解结合胆红素并将其转化为葡萄糖醛酸和非结

合胆红素,再与钙离子结合形成钙胆红素结石,该过程归因于肠道杆菌科细菌(如大肠杆菌和克雷伯菌)、梭菌属的存在^[23]。宿主和环境因素对 β -葡萄糖醛酸酶活性的影响很大,研究表明一些药物存在对 β -葡萄糖醛酸酶活性的抑制作用,如吡啶的噻二唑衍生物(1-22)等^[24], β -葡萄糖醛酸苷酶在医疗等领域越来越受到重视,已成为当今研究的热点,通过抑制 β -葡萄糖醛酸酶有望成为管理疾病和药物治疗的新方法。

3.2 细菌产生黏液和磷脂酶 大多数细菌会产生黏液,黏液是一种由细菌产生的阴离子糖蛋白,这些黏液可以促进结石形成^[20]。体外条件下研究表明在胆结石形成过程中,细菌的黏液活动导致胆结石凝固,而其他活动加速胆结石形成的成核,从而增加疾病的严重程度^[25]。当存在细菌感染时,胆道磷脂酶活性显著升高。大部分从胆汁中分离出的菌株都具有磷脂酶 A1 和磷脂酶 A2 活性,由于胆结石中的脂肪酸主要是棕榈酸,并且必须从胆汁磷脂酰胆碱分子中的第一个位置裂解,由此在棕色色素性结石棕榈酸钙的形成过程中细菌磷脂酶 A1 可能起重要作用^[26]。II 型磷脂酶 A2 (PLA2-II)可能在黏膜炎症反应过程中发挥关键作用,进而可能产生原核剂,增加的胆道 PLA2-II 可能在多种胆固醇结石中具有重要的发病机制,可能是通过加强胆道黏膜炎症反应以及有利于胆固醇晶体形成的相关胆道改变^[27]。

4 肠道菌群对胆囊结石的影响

Liu 等^[28]研究表明 L. christinae (LAE) 水提物通过影响肠道菌群来预防模型动物体内胆固醇结石的能力。在致石饮食诱导的雄性 C57BL/6J 小鼠中 LAE 治疗后胆固醇结石的形成大大减少。此外,肠道菌群表现出显著的变化,喂食生石饲料的模型组中,未分类的卟啉单胞菌属、乳酸杆菌属和别氏菌属的丰度降低,而与正常饲料喂养的对照组相比,阿克曼氏菌的丰度显著增加;LAE 的管理扭转了这些变化^[28]。这些结果表明,LAE 可以被认为是消除由高脂肪和高胆固醇饮食诱导的胆固醇结石的有效疗法,这可以通过影响肠道菌群来实现^[28]。此外,使用肠道益生菌可以最大限度地逆转胆囊结石患者的胆汁成分,从而减少胆结石的形成^[29]。

5 菌群参与胆囊结石治疗

胆囊结石的中西医结合治疗越来越受到关注,其中肠道菌群在治疗中起着重要的作用。肠道菌群通过调节胆汁酸代谢、抑制胆固醇合成影响胆囊结石的形成,其中肠道菌群可通过调节 FXR 信号分子影响胆汁酸代谢,因此可通过次级胆汁酸—熊去氧胆酸抑制肝脏胆固醇的合成,有利于结石中胆固醇逐渐溶解^[30]。此外短链脂肪酸—丁酸可降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇含量^[31]。褐藻膳食纤维可调节肠道菌群的种类和数量,影响肠道菌群代谢产物,从而改善糖脂代谢紊乱,达到预防胆囊结石的效果^[32]。菊粉作为一种膳食纤维,可修复菌群失调导致的胆汁酸含量变化^[33]。此外合成微生物群落是有可能对微生物群落进行精准调控和改造的人工微生物体系,从而达到治疗胆囊结石的效果^[34]。王素英等^[35]推测具有清热利湿作用的中药具有调节肠道菌群失衡的作用,进而影响胆石症的疾病进程。居永慧等^[36]研究表明四妙永汤、大黄、黄连均可促进

胆汁酸的生物合成。在动物模型中,发酵刺梨汁可通过活性酵母发酵,调节肠道微生物及其代谢物,改善肠道菌群紊乱,保护肠道屏障,调节猪去氧胆酸、石胆酸、脱氧胆酸等胆汁酸代谢物^[37]。

6 小结

胆囊结石患者越来越多,但对于胆囊结石的具体病因尚不清楚,目前对胆囊结石的治疗仅仅通过外科手术来完成。研究表明肠道菌群失衡不仅与胆固醇结石相关,还与胆色素结石相关。此外,肠道菌群代谢产物对胆囊结石的影响机制越来越受到重视。这为胆囊结石的治疗及预防提供了方向。但胆囊结石与肠道菌群具体机制尚待研究,未来有望通过基因测序和严格的临床试验来确定肠道菌群与胆囊结石的具体机制,进而通过生物疗法代替外科手术对胆囊结石的治疗。肠道微生物组成的改变还可能导致免疫失调,促进慢性炎症反应和肿瘤的发展。肠道微生物及其代谢产物可能通过循环系统迁移到身体其他部位,导致宿主生理状态失衡,并通过肠—脑轴、肠—肝轴分泌各种神经活性分子,影响特定器官的炎症反应和肿瘤发生。因此,肠道微生物群有望为肿瘤进展提供思路,并可能为恶性肿瘤的发病机制提供新的见解。

参考文献

[1] Atamanalp SS, Keles MS, Atamanalp RS, et al. The effects of serum cholesterol, LDL, and HDL levels on gallstone cholesterol concentration [J]. Pak J Med Sci, 2013, 29 (1): 187-190. DOI: 10. 12669/ pjms. 291. 2798.

[2] Hjaltadottir K, Haraldsdottir KH, Moller PH. Gallstones - review [J]. Laeknabladid, 2020, 106 (10): 464-472. DOI: 10. 17992/lbl. 2020. 10. 602.

[3] Bezek K, Petelin A, Praznikar J, et al. Obesity measures and dietary parameters as predictors of gut microbiota phyla in healthy individuals [J]. Nutrients, 2020, 12 (9): 1-18. DOI: 10. 3390/nu12092695.

[4] Mukherjee S, Joardar N, Sengupta S, et al. Gut microbes as future therapeutics in treating inflammatory and infectious diseases: Lessons from recent findings [J]. J Nutr Biochem, 2018, 61: 111-128. DOI: 10. 1016/j. jnubio. 2018. 07. 010.

[5] Chen B, Fu SW, Lu L, et al. A preliminary study of biliary microbiota in patients with bile duct stones or distal cholangiocarcinoma [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 1092563. DOI: 10. 1155/2019/1092563.

[6] Kim B, Park JS, Bae J, et al. Bile microbiota in patients with pigment common bile duct stones [J]. J Korean Med Sci, 2021, 36 (15): e94. DOI: 10. 3346/jkms. 2021. 36. e94.

[7] 王强, 薛东波. 肠道菌群通过影响胆汁酸代谢参与胆囊胆固醇结石形成 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32 (1): 6-8, 25. DOI: 10. 11952/j. issn. 1007-1954. 2020. 01. 002.

Wang Q, Xue DB. Intestinal flora is involved in the formation of cholesterol stones in the gallbladder by influencing bile acid metabolism [J]. Journal of Hepatopancreatobiliary Surgery, 2020, 32 (1): 6-8, 25. DOI: 10. 11952/j. issn. 1007-1954. 2020. 01. 002.

[8] Pandak WM, Kakiyama G. The acidic pathway of bile acid synthesis: Not just an alternative pathway [J]. Liver Res, 2019, 3 (2): 88-98. DOI: 10. 1016/j. livres. 2019. 05. 001.

[9] Duan Z, Yang T, Li L, et al. Comparison of bile acids profiles in the

enterohepatic circulation system of mice and rats [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2022, 220: 106100. DOI: 10. 1016/j. jsmb. 2022. 106100.

[10] Morinaga K, Kusada H, Tamaki H. Bile salt hydrolases with extended substrate specificity confer a high level of resistance to bile toxicity on atopobiaceae bacteria [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (18): 1-13. DOI: 10. 3390/ijms231810980.

[11] Parasar B, Zhou H, Xiao X, et al. Chemoproteomic profiling of gut microbiota-associated bile salt hydrolase activity [J]. ACS Cent Sci, 2019, 5 (5): 867-873. DOI: 10. 1021/acscentsci. 9b00147.

[12] Jiang L, Zhang H, Xiao D, et al. Farnesoid X receptor (FXR): Structures and ligands [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19: 2148-2159. DOI: 10. 1016/j. csbj. 2021. 04. 029.

[13] Pols TW, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: A valuable metabolic target [J]. Dig Dis, 2011, 29 (1): 37-44. DOI: 10. 1159/000324126.

[14] Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis [J]. Cell Metab, 2005, 2 (4): 217-225. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2005. 09. 001.

[15] Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (11): 9435-9440. DOI: 10. 1074/jbc. M209706200.

[16] Yao D, Dong Q, Tian Y, et al. Lipopolysaccharide stimulates endogenous beta-glucuronidase via PKC/NF-kappaB/c-myc signaling cascade: A possible factor in hepatolithiasis formation [J]. Mol Cell Biochem, 2018, 444 (1-2): 93-102. DOI: 10. 1007/s11010-017-3234-3.

[17] Fujisawa T, Mori M. Influence of bile salts on beta-glucuronidase activity of intestinal bacteria [J]. Lett Appl Microbiol, 1996, 22 (4): 271-274. DOI: 10. 1111/j. 1472-765x. 1996. tb01159. x.

[18] Rezasoltani S, Sadeghi A, Radinnia E, et al. The association between gut microbiota, cholesterol gallstones, and colorectal cancer [J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2019, 12 (Suppl 1): S8-S13.

[19] Ridlon JM, Hylemon PB. Identification and characterization of two bile acid coenzyme A transferases from Clostridium scindens, a bile acid 7 α -dehydroxylating intestinal bacterium [J]. Journal of Lipid Research, 2012, 53 (1): 66-76. DOI: 10. 1194/jlr. M020313.

[20] Stewart L, Ponce R, Oesterle AL, et al. Pigment gallstone pathogenesis: slime production by biliary bacteria is more important than beta-glucuronidase production [J]. J Gastrointest Surg, 2000, 4 (5): 547-553. DOI: 10. 1016/s1091-255x(00)80100-6.

[21] Su Y, Wu S, Fan Y, et al. The preliminary experimental and clinical study of the relationship between the pigment gallstone and intestinal mucosal barrier [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24 (8): 1451-1456. DOI: 10. 1111/j. 1440-1746. 2009. 05842. x.

[22] Stewart L, Oesterle AL, Erdan I, et al. Pathogenesis of pigment gallstones in Western societies: the central role of bacteria [J]. J Gastrointest Surg, 2002, 6 (6): 891-903; discussion 903-4. DOI: 10. 1016/s1091-255x(02)00035-5.

[23] Leung JW, Liu YL, Leung PS, et al. Expression of bacterial beta-glucuronidase in human bile: An in vitro study [J]. Gastrointest Endosc, 2001, 54 (3): 346-350. DOI: 10. 1067/mge. 2001. 117546.

- [24] Almandil NB, Taha M, Gollapalli M, et al. Indole bearing thiadiazole analogs: synthesis, beta-glucuronidase inhibition and molecular docking study [J]. BMC Chem, 2019, 13 (1): 14. DOI: 10.1186/s13065-019-0522-x.
- [25] Sharma R, Sachan SG, Sharma SR. In vitro analysis of gallstone formation in the presence of bacteria [J]. Indian J Gastroenterol, 2020, 39(5): 473-480. DOI: 10.1007/s12664-020-01055-6.
- [26] Nakano T, Yanagisawa J, Nakayama F. Phospholipase activity in human bile [J]. Hepatology, 1988, 8(6): 1560-1564. DOI: 10.1002/hep.1840080615.
- [27] Shoda J, Ueda T, Ikegami T, et al. Increased biliary group II phospholipase A2 and altered gallbladder bile in patients with multiple cholesterol stones [J]. Gastroenterology, 1997, 112(6): 2036-2047. DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178697.
- [28] Liu S, Luorong Q, Hu K, et al. Aqueous extract of *Lysimachia christinae* hance prevents cholesterol gallstone in mice by affecting the intestinal microflora [J]. J Microbiol Biotechnol, 2021, 31(9): 1272-1280. DOI: 10.4014/jmb.2106.06043.
- [29] Gao F, Guan D, Wang G, et al. Effects of oral tauroursodeoxycholic acid and/or intestinal probiotics on serum biochemical indexes and bile composition in patients with cholecystolithiasis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 882764. DOI: 10.3389/fphar.2022.882764.
- [30] 曾忠花, 刘容容, 汤俐, 等. 肠道菌群与胆汁酸代谢的相互作用[J]. 中国微生物学杂志, 2021, 33(7): 849-856. DOI: 10.13381/cnki.cjm.202107022.
- Zeng ZH, Liu RR, Tang L, et al. Interaction between gut microbiota and bile acid metabolism [J]. Chinese Journal of Microecology, 2021, 33(7): 849-856. DOI: 10.13381/cnki.cjm.202107022.
- [31] 党文呈, 张有成. 丁酸与胆固醇型胆结石形成的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(8): 994-999. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.011.
- Dang WC, Zhang YC. Relationship between butyrate and formation of cholesterol gallstone [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(8): 994-999. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.08.011.
- [32] 邱霞, 张德蒙, 高翔宇, 等. 褐藻膳食纤维对糖脂代谢调节作用的研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2023, 29(1): 51-56. DOI: 10.19870/j.cnki.11-3716/ts.20220721.001.
- [33] 方城杰, 吴漫漫, 于海宁. 膳食纤维对肠道菌群紊乱及脂代谢异常的修复作用 [J]. 中国食品学报, 2021, 21(12): 127-134. DOI: 10.16429/j.1009-7848.202112.014.
- [34] 魏勇军, 李晓琪, 耿博阳, 等. 肠道菌群与宿主关系解析及肠道菌群调控/合成研究进展 [J]. 中国科学, 2022, 52(2): 249-256. DOI: 10.1360/SSV-2021-0088.
- Wei YJ, Li XQ, Ji BY, et al. Recent advances on the recovery, modulation and synthetic biology of gut microbiota and hosts [J]. Sci Sin Vitae, 2022, 52(2): 249-256. DOI: 10.1360/SSV-2021-0088.
- [35] 王素英, 闵莉. 从异病同治探讨肠道菌群对胆石症湿热病理的影响 [J]. 中医药学报, 2022, 50(6): 1-5. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.220121.
- [36] 居永慧, 姚卫峰, 张丽. 胆汁酸代谢在中药研究中的应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2360-2367. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200221.301.
- Ju YH, Yao WF, Zhang L. Progress of application bile acid metabolism in traditional Chinese medicine study [J]. Chinese Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(10): 2360-2367. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200221.301.
- [37] Ji JC, Zhang S, Yuan MY, et al. Fermented *rosa roxburghii* trutt juice alleviates high-fat diet-induced hyperlipidemia in rats by modulating gut microbiota and metabolites [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 883629. DOI: 10.3389/fphar.2022.883629.

(收稿日期: 2023-03-24)

(上接 892 页)

- [32] Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 737. DOI: 10.1186/s12885-017-3738-y.
- [33] Zhang M, Ding C, Xu L, et al. A nomogram to predict risk of lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 22873. DOI: 10.1038/s41598-021-02305-z.
- [34] 罗东明, 陈德伦, 汪志华, 等. 血清中 AFP、FGA、PG、PSA 在预测早期胃癌患者淋巴结转移和手术疗效监测中的临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5): 1081-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.05.018.
- [35] Cai F, Dong Y, Wang P, et al. Risk assessment of lymph node metastasis in early gastric cancer: Establishment and validation of a Seven-point scoring model [J]. Surgery, 2022, 171(5): 1273-1280. DOI: 10.1016/j.surg.2021.10.049.

(收稿日期: 2023-03-21)