

获得性喉气管狭窄发生机制的研究进展*

胡彬¹ 陈佳瑞¹ 李为² 汪景¹ 李晓艳¹

[关键词] 喉气管狭窄;纤维化;成纤维细胞

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2022.04.016

[中图分类号] R767 [文献标志码] A

An updated review of the mechanism of fibrosis in acquired laryngotracheal stenosis

Summary Acquired laryngotracheal stenosis is a laryngeal obstruction disease due to pathologic scar formation. Although acquired laryngotracheal stenosis is hypothesized to be related to fibrosis, its specific mechanisms have yet to be characterized. This article reviews the latest research progress on the mechanisms of laryngotracheal fibrosis, including metabolic changes, immune cell dysregulation, extracellular matrix changes and microbiota.

Key words laryngotracheal stenosis; fibrosis; fibroblast

获得性喉气管狭窄(acquired laryngotracheal stenosis, ALTS)是一种多因素导致的喉气道狭窄,造成气流量减少,出现喉喘鸣、呼吸困难等喉梗阻的临床症状,严重时危及患者的生命,ALTS的主要治疗方式有药物治疗、呼吸支持治疗和手术治疗^[1]。药物治疗包括激素类药物的全身及局部使用,呼吸支持治疗包括气管插管、气管切开术,手术治疗包括球囊扩张术、喉气管重建术、低温射频消融术或CO₂激光手术等^[2-3]。但这些治疗都存在喉气管再狭窄的风险,病情容易出现反复。因此,寻找新的治疗方法是临床的迫切需求。

ALTS的本质是喉气管组织的纤维化,是各种刺激因素(包括持续感染、自身免疫反应、过敏反应、机械化学损伤等)引起成纤维细胞持续激活,细胞因子分泌改变,导致细胞外基质成分改变、胶原过度沉积瘢痕形成的过程。纤维化参与许多慢性疾病的进展,在组织形态学上具有一定相似性及异质性^[4]。随着近年来针对组织纤维化的研究进展,发现组织纤维化的新机制,有望成为治疗ALTS的潜在靶点。

1 代谢改变

当成纤维细胞被激活时,它们的增殖速度加快,并以不可控制的速率沉积细胞外基质,从而导致异常的组织重塑。因此有人提出研究纤维化组织与代谢之间的关系。有学者取正常喉气管组织和医源性喉气管狭窄组织活检,分离培养成纤维细

胞,进行细胞增殖、细胞组织学、基因表达和代谢分析,发现与正常喉气管成纤维细胞相比,ALTS的成纤维细胞增殖率、细胞表面积和1型胶原表达均增加,氧化磷酸化降低,糖酵解/氧化磷酸化比率增加^[5]。在特发性肺纤维化的肺组织中也可以观察到这种有氧糖酵解的现象^[6]。

进一步研究发现,谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)在喉气管瘢痕中过度表达。在体外实验中,GLS的特效阻断剂BPTES(选择性抑制GLS1)可显著抑制ALTS成纤维细胞的增殖和功能^[7]。另一种谷氨酰胺拮抗剂DON(diazooxonorleucine, 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine)也可以使ALTS瘢痕成纤维细胞的糖酵解受到抑制,ATP生成减少,胶原基因表达、蛋白质生成、代谢率和增殖显著降低,纤维化进程减缓^[8]。

然而,目前对于糖酵解影响组织纤维化的具体机制仍然不清楚。有研究发现细胞代谢失调与转化生子因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)有关,而已糖激酶2(hexokinase)可以调节肌成纤维细胞中的TGF-β,从而影响组织纤维化^[9]。葡萄糖转运体1(glucosetransporter 1, GLUT1)和TGF-β存在相互作用,TGF-β对GLUT1起促进作用,而阻断GLUT1又会抑制TGF-β介导的纤维化过程^[10],并且阻断这种有氧糖酵解现象^[11]。在研究肿瘤的有氧糖酵解^[12]时,有学者发现转录因子SIX1在体内外直接增加了许多糖酵解基因的表达^[13]。而SIX1还能诱导的TGF-β受体上调,激活TGF-β信号^[14]。但是对于ALTS中该基因是否影响纤维化进程仍然是未知的。

在肺纤维化中,PFKFB3抑制剂可使肺成纤维

*基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划 [沪卫计人事(2019)72号]

¹上海市儿童医院 上海交通大学附属儿童医院耳鼻咽喉科(上海,200333)

²河北省唐山市妇幼保健院

通信作者:李晓艳, E-mail: chhshent@163.com

细胞向肌成纤维细胞的分化减弱,但不会影响细胞的增殖和生长能力^[15]。有学者研究发现革兰阴性杆菌分泌的内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可能通过激活PI3K-Akt-mTOR/PFKFB3途径介导肺成纤维细胞有氧糖酵解,促进胶原合成,诱发肺纤维化^[16]。这提示微生物菌群可能通过影响成纤维细胞的代谢功能参与纤维化进程。

有研究认为,正是由于细胞外基质的改变影响细胞周围环境的硬度,产生了机械信号从而影响代谢^[17]。当组织周围环境改变,肌动球蛋白细胞骨架发生改变,纤维肌动蛋白通过释放TRIM21(属于Tripartite motif蛋白家族),靶向降解磷酸果糖激酶,从而影响细胞的糖酵解^[18]。

目前对于有氧糖酵解现象的研究大多集中在肿瘤领域,而在纤维化的组织中,发现其不仅影响肌成纤维细胞的增殖,还与TGF- β 、微生物菌群、细胞外基质有联系。深入研究有氧糖酵解纤维化,有助于更好地了解ALTS纤维化机制,探索复杂纤维化机制背后的联系性,针对性的代谢靶向治疗也有望进一步指导ALTS的治疗^[19]。

2 免疫细胞失调

炎症反应是机体常见的刺激因素,有学者认为,免疫细胞失调是ALTS纤维化发展的重要机制。在多器官纤维化疾病模型中,不同的免疫细胞亚群具有不同的作用。与正常人相比,在ALTS患者的喉气管中白细胞介素4(interleukin-4, IL-4), γ 干扰素(interferon, INF- γ)等炎症相关细胞因子基因表达显著增加^[20],且CD3+T细胞、CD4+细胞和CD3+/CD4+TH细胞增多^[21]。CD4+T细胞在纤维化过程中起着重要作用。B细胞和T细胞还参与介导喉气道肉芽组织形成^[22]。Th1细胞是炎症细胞因子INF- γ 的主要来源。在ALTS中,INF- γ 减少了ALTS成纤维细胞的增殖,可溶性胶原蛋白的产生和胶原蛋白的表达,同时还降低了促纤维化细胞因子TGF- β 的表达^[23],因此TH1具有抑制纤维化的作用。TH2细胞分泌IL-4,促进纤维化的发生^[24]。除了通过分泌细胞因子参与纤维化过程,T细胞还提供单核细胞向成纤维细胞转化的微环境,对纤维化负调控^[25]。巨噬细胞会产生多种炎症细胞因子和趋化因子,有助于推动炎症反应向前发展,当细胞功能失调则会导致伤口愈合异常,最终导致纤维化。ALTS存在M2巨噬细胞失调的现象^[26],M2巨噬细胞有促进喉气管狭窄成纤维细胞中胶原蛋白的表达和合成的作用^[26]。一种非典型单核细胞(segregated-nucleus-containing atypical monocytes, SatM)具有粒细胞特征,受CCAAT/增强子结合蛋白 β 调节,在完全缺乏SatM的小鼠中,用博莱霉素诱导纤维化,虽然炎症反应仍然存在,但是纤维化并没有发生,如将SatM

转移至该小鼠中,则导致纤维化,证明该单核细胞在纤维化的发生发展中有至关重要的作用^[27]。

综合以上研究,不难发现炎症细胞在喉纤维化的发生发展过程当中具有重要作用。而人们也一直没有停下针对免疫细胞的靶向治疗的探索。T细胞免疫疗法可以特异性靶向小鼠心脏病理性纤维细胞,减缓纤维化进程^[28]。

了解ALTS中的炎症细胞信号传导途径和潜在的免疫机制,将有助于寻找合适的治疗靶点,同时抑制促炎细胞因子、加强免疫抑制因子,寻找炎症平衡点,帮助伤口生理性愈合,减少成纤维细胞增殖和胶原蛋白沉积,维持ALTS的气道通畅。

3 细胞外基质改变

在组织发生纤维化的过程中,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的改变也是一种重要的机制。ECM为细胞提供位置信息以及用于黏附和迁移的机械支架,指导细胞分化、迁移、增殖和纤维化激活或失活。它由ECM相关蛋白,如胶原蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖、信号分子、相关蛋白酶组成。ECM是动态变化的,ECM的组成、结构、刚度和丰度失调会导致多种病理状况。

目前的研究认为,ECM通过2种方式影响纤维化进程:组成成分的改变和硬度的改变^[29]。Fibulin-1(Fbln1)是一种重要的ECM蛋白,可稳定其他ECM蛋白,与骨膜素相互作用参与胶原沉积,敲除Fbln1基因的小鼠表现为胶原沉积减少,气道纤维化进程减缓^[30]。骨膜蛋白是一种不参与细胞外基质结构的基质细胞蛋白,可与其他细胞外基质蛋白相互作用,从而调节基质的组成。骨膜素还诱导TGF- β 信号传导,可以进一步促进ECM沉积^[31]。ECM交联酶:赖氨酰氧化酶样蛋白-2、转谷氨酰胺酶-2促进基质交联,交联后的ECM能增强成纤维细胞的黏附和增殖^[32]。

细胞成分改变的具体机制仍处于探索中。其中基质金属蛋白酶(MMP)和特异性抑制剂金属蛋白酶的抑制剂(TIMPs)的失衡是主要机制之一,失衡后会形成I、III和IV型胶原,导致胶原蛋白沉积。MMP是一类基质降解酶,参与组织的再生修复,MMP-9高表达可以改善肝纤维化^[33],在肝纤维化和恢复过程的基质重塑中起着关键作用。MMP-7、MMP-9和MMP-12可以通过将纤溶酶原转化为血管生成抑制素来阻断血管生成,在调节血管生成中起着复杂的作用。在喉气管狭窄患者气管的样本中发现TGF- β 信使RNA的表达显著增加^[34]。TGF- β 通过Smad和激活蛋白1(AP-1)/JNK依赖性信号传导诱导人皮肤成纤维细胞中内皮素(endothelin, ET)的表达。ET-1通过ET-A受体引发的几种细胞内信号参与结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的合

成,而 CTGF 参与 TGF- β 和血管紧张素 II 介导的纤维化。IFN- γ 、IL-1b、TNF- α 、TGF-1 等炎症相关细胞因子会上调透明质酸酶表达,同时上调 I 型和 III 型胶原蛋白的表达。相应的,ECM 的改变也会影响中性粒细胞的运动速度,改变其趋向趋化性^[35]。有学者从声带分离并培养了一种新的细胞,称为声带星状细胞(vocal fold stellate cell, VFSC),激活的 VFSC 导致 ECM 失调^[36]。

根据 ECM 失调机制,有研究尝试用透明质酸和胶原蛋白聚乙烯吡咯烷酮治疗气管创伤,发现其可以调节 MMP-1 以及 I 型和 III 型胶原蛋白及其沉积,改善喉部创伤愈合^[37]。

ECM 硬度改变影响纤维化机制进程在 ALTS 中未见报道。在特发性肺纤维化中 ECM 胶原的沉积,导致细胞周围环境硬度增加,整合素聚集并激活 Rho 激酶(ROCK)和黏着斑激酶的磷酸化,从而促进肌动蛋白的聚合,增加了肌球蛋白的活性和肌动球蛋白的收缩性,刺激成纤维细胞分化为成肌纤维细胞^[38]。

综上所述,进一步了解 ALTS 中 ECM 失调机制,深入研究其相关靶向药物,有助于开发临床上 ALTS 的新治疗靶点。

4 微生物菌群

在喉气管狭窄术后的患者中,研究发现细菌生物膜的生成、细菌数量的增加与 ALTS 存在相关性^[34]。具有明显炎症和肉芽组织迹象的 LTS 患者经抗生素治疗后,喉气管狭窄也能得到改善^[39]。但是在临床上,并非所有的喉气管狭窄患者在接受抗生素治疗后都能有效地预防或者控制喉纤维化的进程。在正常喉气道组织和有瘢痕形成的喉气道组织中,微生物群落存在明显的差异,且莫拉菌(Moraxellaceae)与特发性狭窄具有相关性^[40]。有学者发现,在囊型肺纤维化内微生物菌群在不同个体之间存在高度特异性,且微生物菌群组成稳定,并不具有预测和指导疾病发展的作用^[41]。而在特发性肺纤维化中,微生物群与特发性肺纤维化的病程具有高相关性,微生物群增加意味着预后较差^[42]。故此,可以通过检测喉气道中微生物菌群的变化预测特发性肺纤维化的预后情况,但是其中的具体机制仍然是未知的^[43-44]。使用无菌动物模型进一步研究,O'Dwyer 等^[42]发现微生物菌群缺乏的小鼠在注射博来霉素后死亡率下降,体液和细胞免疫改变,但纤维化的组织学特征和肺中羟脯氨酸含量并没有明显差异。

目前对于微生物菌群的研究大多集中在肠道微生物菌群中。研究发现肠道菌群可以产生各种各样的化合物,这些化合物在调节远端器官的活动中起作用,如通过成纤维细胞生长因子调节维生素 D 的分泌^[45]。Lang 等^[46]还发现肠道菌群与肝纤

维化程度具有相关性,基于这一发现,有人构建模型,通过检测肠道菌群来了解肝纤维化程度^[47]。

虽然微生物菌群的具体作用机制我们仍然不清楚,但是进一步探索微生物菌群在 ALTS 纤维化过程中扮演的角色,寻找微生物菌群与 ALTS 纤维化发生发展的关系,有助于预防 ALTS 的发生。

纤维化是一个十分复杂、由多种因素相互影响的病理生理过程。例如 ECM 的改变会造成糖酵解改变、影响免疫细胞运动,而糖酵解和免疫细胞的失调,又会激活 TGF- β ,从而引起 ECM 改变。另外还有许多与喉纤维化具有相关性的可能机制本文并没有探讨,例如 microRNA 的作用、微血管系统失调、上皮-间质转化等。目前针对喉纤维化研究还需要进一步深入,找到纤维化的关键靶点以及多个机制的交叉点,也许是未来控制喉气管纤维化进程、喉气管狭窄靶向治疗的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王颖. 儿童喉气管狭窄的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(21): 1684-1686.
- [2] 郭志华, 崔鹏程, 赵大庆, 等. 15 例特发性声门下狭窄诊疗分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(2): 173-176.
- [3] 郭志华, 赵大庆, 邢园, 等. 复发性多软骨炎并发喉气管狭窄的诊断和治疗[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(6): 524-527.
- [4] Hu B, Wang J, Chen J, et al. The heterogeneity of fibroblasts in laryngotracheal stenosis and skin hypertrophic scar in pediatric patients[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2021, 145: 110709.
- [5] Ma G, Samad I, Motz K, et al. Metabolic variations in normal and fibrotic human laryngotracheal-derived fibroblasts; A Warburg-like effect[J]. Laryngoscope, 2017, 127(3): E107-E113.
- [6] Kang YP, Lee SB, Lee JM, et al. Metabolic Profiling Regarding Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. J Proteome Res, 2016, 15(5): 1717-1724.
- [7] Tsai HW, Motz KM, Ding D, et al. Inhibition of glutaminase to reverse fibrosis in iatrogenic laryngotracheal stenosis [J]. Laryngoscope, 2020, 130(12): E773-E781.
- [8] Murphy MK, Motz KM, Ding D, et al. Targeting metabolic abnormalities to reverse fibrosis in iatrogenic laryngotracheal stenosis[J]. Laryngoscope, 2018, 128(2): E59-E67.
- [9] Yin X, Choudhury M, Kang JH, et al. Hexokinase 2 couples glycolysis with the profibrotic actions of TGF-beta[J]. Sci Signal, 2019, 12(612): eaax4067.
- [10] Andrianifahanana M, Hernandez DM, Yin X, et al. Profibrotic up-regulation of glucose transporter 1 by TGF-beta involves activation of MEK and mammalian target of rapamycin complex 2 pathways[J]. FASEB

- J,2016,30(11):3733-3744.
- [11] Leone RD, Zhao L, Englert JM, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J]. *Science*,2019,366(6468):1013-1021.
- [12] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? [J]. *Trends Biochem Sci*,2016,41(3):211-218.
- [13] Li L, Liang Y, Kang L, et al. Transcriptional Regulation of the Warburg Effect in Cancer by SIX1 [J]. *Cancer Cell*,2018,33(3):368-385. e7.
- [14] Micalizzi DS, Wang CA, Farabaugh SM, et al. Homeoprotein Six1 increases TGF-beta type I receptor and converts TGF-beta signaling from suppressive to supportive for tumor growth[J]. *Cancer Res*,2010,70(24):10371-10380.
- [15] Xie N, Tan Z, Banerjee S, et al. Glycolytic Reprogramming in Myofibroblast Differentiation and Lung Fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2015,192(12):1462-1474.
- [16] Hu X, Xu Q, Wan H, et al. PI3K-Akt-mTOR/PFKFB3 pathway mediated lung fibroblast aerobic glycolysis and collagen synthesis in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis[J]. *Lab Invest*,2020,100(6):801-811.
- [17] Romani P, Valcarcel-Jimenez L, Frezza C, et al. Crosstalk between mechanotransduction and metabolism[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2021,22(1):22-38.
- [18] Park JS, Burckhardt CJ, Lazcano R, et al. Mechanical regulation of glycolysis via cytoskeleton architecture [J]. *Nature*,2020,578(7796):621-626.
- [19] Zhao X, Kwan J, Yip K, et al. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*,2020,19(1):57-75.
- [20] Motz KM, Yin LX, Samad I, et al. Quantification of Inflammatory Markers in Laryngotracheal Stenosis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2017,157(3):466-472.
- [21] Hillel AT, Ding D, Samad I, et al. T-Helper 2 Lymphocyte Immunophenotype Is Associated With Iatrogenic Laryngotracheal Stenosis [J]. *Laryngoscope*,2019,129(1):177-186.
- [22] Ghosh A, Malaisrie N, Leahy KP, et al. Cellular adaptive inflammation mediates airway granulation in a murine model of subglottic stenosis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2011,144(6):927-933.
- [23] Motz K, Samad I, Yin LX, et al. Interferon- γ Treatment of Human Laryngotracheal Stenosis-Derived Fibroblasts[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*,2017,143(11):1134-1140.
- [24] Gieseck RL, 3rd, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis[J]. *Nat Rev Immunol*,2018,18(1):62-76.
- [25] Dong Y, Yang M, Zhang J, et al. Depletion of CD8+ T Cells Exacerbates CD4+ T Cell-Induced Monocyte-to-Fibroblast Transition in Renal Fibrosis[J]. *J Immunol*,2016,196(4):1874-1881.
- [26] Motz K, Lina I, Murphy MK, et al. M2 Macrophages Promote Collagen Expression and Synthesis in Laryngotracheal Stenosis Fibroblasts [J]. *Laryngoscope*,2021,131(2):E346-E353.
- [27] Satoh T, Nakagawa K, Sugihara F, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis[J]. *Nature*,2017,541(7635):96-101.
- [28] Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells[J]. *Nature*,2019,573(7774):430-433.
- [29] Herrera J, Henke CA, Bitterman PB. Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis[J]. *J Clin Invest*,2018,128(1):45-53.
- [30] Liu G, Cooley MA, Nair PM, et al. Airway remodeling and inflammation in asthma are dependent on the extracellular matrix protein fibulin-1c[J]. *J Pathol*,2017,243(4):510-523.
- [31] Odwyer DN, Moore BB. The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling[J]. *Cell Mol Life Sci*,2017,74(23):4305-4314.
- [32] Philp CJ, Siebeck I, Clements D, et al. Extracellular Matrix Cross-Linking Enhances Fibroblast Growth and Protects against Matrix Proteolysis in Lung Fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2018,58(5):594-603.
- [33] Roderfeld M, Rath T, Pasupuleti S, et al. Bone marrow transplantation improves hepatic fibrosis in Abcb4^{-/-} mice via Th1 response and matrix metalloproteinase activity[J]. *Gut*,2012,61(6):907-916.
- [34] Mazhar K, Gunawardana M, Webster P, et al. Bacterial biofilms and increased bacterial counts are associated with airway stenosis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2014,150(5):834-840.
- [35] Harkness LM, Weckmann M, Kopp M, et al. Tumstatin regulates the angiogenic and inflammatory potential of airway smooth muscle extracellular matrix[J]. *J Cell Mol Med*,2017,21(12):3288-3297.
- [36] Fuja TJ, Probst-Fuja MN, Titze IR. Changes in expression of extracellular matrix genes, fibrogenic factors, and actin cytoskeletal organization in retinol treated and untreated vocal fold stellate cells[J]. *Matrix Biol*,2006,25(1):59-67.
- [37] Olmos-Zuniga JR, Baltazares-Lipp M, Hernandez-Jimenez C, et al. Treatment with Hyaluronic Acid and Collagen-Polyvinylpyrrolidone Improves Extracellular Matrix Assembly for Scarring after Tracheal Resection[J]. *Biomed Res Int*,2020,2020:3964518.
- [38] Upagupta C, Shimbori C, Alsilmi R, Kolb M. Matrix abnormalities in pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir Rev*,2018,27(148):180033.

- [39] Gross JH, Giraldez-Rodriguez LA, Klein AM. Bacterial Laryngotracheitis and Associated Upper Airway Obstruction: A Case Series[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2015, 124(12):1002-1005.
- [40] Hillel AT, Tang SS, Carlos C, et al. Laryngotracheal Microbiota in Adult Laryngotracheal Stenosis [J]. mSphere, 2019, 4(3):e00211-00219.
- [41] Leite C, de Freitas F, de Cássia Firmida M, et al. Analysis of airway microbiota in adults from a Brazilian cystic fibrosis center [J]. Braz J Microbiol, 2020, 51(4):1747-1755.
- [42] O'Dwyer DN, Ashley SL, Gurczynski SJ, et al. Lung Microbiota Contribute to Pulmonary Inflammation and Disease Progression in Pulmonary Fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(9):1127-1138.
- [43] Dickson RP, Harari S, Kolb M. Making the case for causality: what role do lung microbiota play in idiopathic pulmonary fibrosis? [J]. Eur Respir J, 2020, 55(4):2000318.
- [44] Invernizzi R, Barnett J, Rawal B, et al. Bacterial burden in the lower airways predicts disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis and is independent of radiological disease extent [J]. Eur Respir J, 2020, 55(4):1901519.
- [45] Bora SA, Kennett MJ, Smith PB, et al. The Gut Microbiota Regulates Endocrine Vitamin D Metabolism through Fibroblast Growth Factor 23 [J]. Front Immunol, 2018, 9:408.
- [46] Lang S, Farowski F, Martin A, et al. Prediction of advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease using gut microbiota-based approaches compared with simple non-invasive tools [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):9385.
- [47] Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. Cell Metab, 2019, 30(3):607.

(收稿日期:2021-04-19)

读者·作者·编者

论文中数字使用的注意事项

论文中数字使用的注意事项:①尾数“0”多的5位以上数字,可以改写为以万和亿为单位的数。一般情况下不得以十、百、千、十万、百万、千万、十亿、千亿等作单位(百、千、兆等词头除外)。如1 800 000可写成180万;142 500可写成14.25万,不能写成14万2千5百;5 000字不能写5千字。②纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。数值有效位数末尾的“0”也不能省略,即应全部写出。如“1.500、1.750、2.000”不能写作“1.5、1.7、2”。③数值的修约不能简单地采用“四舍五入”,应按照GB 8170—87的规则修约,其简明口诀为“4舍6入5看齐,5后有数进上去,尾数为零向左看,左数奇进偶舍弃”。如:修约到一位小数,12.149修约为12.1;16.169修约为16.2;12.150修约为12.2,12.250修约为12.2。④附带长度单位的数值相乘,每个数值后单位不能省略。例如:50 cm×80 cm×100 cm,不能写成50×80×100 cm或50×80×100 cm³。⑤一系列数值的计量单位相同时,可以仅在最末一个数字后写出单位符号。例如:60、80、100 mmol/L,不必写作60 mmol/L、80 mmol/L、100 mmol/L。⑥“大约”“多”“余”“左右”“上下”等均可表示概数的词,不要与表示范围的数据重叠使用。例如:3~5 cm不要写成3~5 cm左右、约3~5 cm、或3~5 cm多等等。