专家述评

消化系统疾病2021年度进展述评

陆伦根，沈　波
上海交通大学附属第一人民医院 消化科（上海 200080）

【摘　要】消化系统疾病十分庞杂，与人类的健康密切相关。在2021年，相关领域取得了重大进展并且达成了新的专家共识。因此，我们就几个热门的研究领域进行了相关述评，包括：幽门螺旋杆菌（*Helicobacter pylori*，Hp）、功能性胃肠病（functional gastrointestinal disease，FGD）、非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）、炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）和急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）等。除此之外，相关热点还包括消化道内镜治疗和免疫治疗、肠道微生态等，也值得我们的关注。最后，我们希望本述评能够起到抛砖引玉的作用，给大家带来一些启发。

【关键字】幽门螺旋杆菌；功能性胃肠病；非酒精性脂肪性肝病；炎症性肠病；急性胰腺炎
【中图分类号】R57　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.001

Progress in the study of digestive system diseases in 2021

LU Lungen，SHEN Bo
Department of Gastroenterology，Shanghai General Hospital，Shanghai Jiao Tong University School of Medicine，Shanghai 200080，China

【**Abstract**】Digestive system diseases are highly diverse and closely associated with human health. In 2021，significant progress and new expert consensus have been made in the study of digestive system diseases. Here，we review the extensively studied areas such as *Helicobacter pylori*，functional gastrointestinal disease，non-alcoholic fatty liver disease，inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. Other research hotspots include gastrointestinal endoscopy and immunotherapy，microbiome，etc.，which also deserve our attention. We hope that this review will provide insights into research in these areas.

【**Key words**】*Helicobacter pylori*；Functional gastrointestinal disease；Nonalcoholic fatty liver disease；Inflammatory bowel disease；Acute pancreatitis



专家简介：陆伦根，上海交通大学附属第一人民医院消化科主任，教授，博士研究生导师。中华医学会肝病学会副主任委员，上海市肝病学会主任委员，中国医师协会消化分会委员，上海市医师协会消化分会委员兼秘书长，中国肝炎防治基金会理事。获国务院政府特殊津贴，首届“国之名医”，上海市优秀学科带头人和上海市领军人才。获发明专利2项。以主要完成人获国家科技进步成果二等奖1项，上海市科技进步一等奖1项、三等奖3项，上海医学科技二等奖1项，中华医学科技三等奖2项，教育部二等奖2项和华夏二等奖1项。主持科技部“863”、“973”、“十一五”、“十二五”和“十三五”及新药创制重大专项课题9项，国家自然科学基金7项及上海市课题8项。担任《临床与转化肝脏病学杂志》（*J Clin Transl Hepatol*）《中华肝脏病杂志》《国际消化病杂志》《肝脏》和《实用肝脏病杂志》副主编。主编专著7部，参编专著30余部。发表论文600余篇，其中SCI收录论文130余篇，组织编写《肝纤维化诊断和治疗共识》和《胆汁淤积性肝病诊断和治疗指南》。

消化系统疾病涉及的领域庞大且复杂，与人类的生命健康密切相关。在2021年，消化系统疾病的研究取得了许多重大的进展，也达成了不少专家共识，涉及幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，Hp）、功能性胃肠病（functional gastrointestinal disease，FGD）、非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）、炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）、急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）、慢性病毒性肝炎及胆胰疾病等诸多领域。这些研究领域的进展和新的专家共识加深了我们对于消化系统疾病的理解，也有助于提高我们临床诊疗的水平。本文将对其中的部分相关研究热点及进展做一述评。

1　幽门螺杆菌（Hp）

Hp是一种寄生于胃粘膜的革兰氏阴性杆菌。有证

基金项目：国家自然科学基金（81970528）
第一作者简介：陆伦根，主任医师，博士研究生导师。E-mail：lungenlu1965@163.com
并列第一作者简介：沈　波，博士研究生。
引用本文：陆伦根，沈波.消化系统疾病2021年度进展述评[J].西南医科大学学报，2022，45（1）：1-6. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.01.001

据表明Hp可以导致胃炎和消化性溃疡的产生，甚至有观点提出Hp是导致胃癌的唯一重要因素[1-3]。在我国，Hp的感染率较高，大约在40%～60%左右，也是我们临床中经常遇到并且需要积极治疗的相关疾病。

1.1 Hp感染和胃癌的关系

以往的研究已经认识到Hp不是共生菌，更不是益生菌。如果不通过主动的干预措施，Hp的感染并不会自行消除。中国香港的一项关于根除Hp患者上消化道出血率的研究发现，相较于根除成功者，根除失败的患者上消化道出血概率上升；三个月内成功的Hp根除有效地减少了上消化道出血的风险[4]。中国台湾马祖地区的真实世界研究证实了Hp根除治疗的重要意义。研究发现以人群为基础的大范围根除Hp使得胃癌的发病率得到显著减少[5]。因此，在没有禁忌症的情况下，成年人均需要接受Hp根除治疗。

除此之外，OSTER P等[6]发现Hp感染和肿瘤免疫治疗密切相关，接受程序性细胞死亡受体1（programmed cell death receptor1，PD-1）治疗的非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）患者生存周期与Hp感染显著相关，这一结果提示Hp根除不仅与上消化系疾病相关，也可能与其他肿瘤进展相关，需要我们引起重视并进行进一步的研究。

1.2 Hp治疗的挑战

关于是否需要根除Hp目前已经不存在争议。但是随着Hp多重耐药菌株的出现，广泛使用的经验性Hp根除方案受到了挑战。MEGRAUD F等[7]回顾了欧洲地区Hp耐药性的情况，在1 211例成年患者中，克拉霉素耐药率达到21.4%，左氧氟沙星耐药率达到15.8%。因此，研究者提出上述两个药物在Hp药敏实验前不应用于治疗方案。NYSSEN OP等[8]报道了欧洲地区21 533例患者接受一线经验性Hp根治方案后治疗的结果和趋势。研究表明，Hp感染者对于克拉霉素和甲硝唑的耐药率分别为23%和32%，对两者都耐药的比例为13%。三联疗法是最为常见的治疗方案，根除率为81.5%。而联合铋剂的14 d四联疗法可以达到超过90%的根除率。该结论与临床实践一致，考虑到中国的Hp患者耐药性较高，广泛经验性地使用14 d四联疗法用以有效根除Hp感染是有必要且经济可行的方案。

对于NYSSEN OP等的研究，有评论指出Hp对于克拉霉素、甲硝唑和氟喹诺酮类的耐药性是经验性根除方案的重要问题[9]。梅奥诊所实验室发现，在测试413株Hp中，克拉霉素的耐药率达到了70%。而对于Hp，首次治疗方案是能否成功根除Hp的关键。在大多数国家，克拉霉素、左氧氟沙星和甲硝唑的高耐药程度已经上升到未经药敏实验就不能够应用于根除Hp的三联疗法治疗方案中。相当多的研究人员提出将抗菌药物的管理纳入Hp的治疗方案中[10]。治疗之前进行Hp耐药性的检测可以有效避免根除Hp的失败。在四联疗法中，准确确定Hp对于抗生素的敏感性是治疗的关键。

目前Hp药敏实验的方法包括：Hp培养法和分子水平的检测。Hp培养法只能通过胃镜活检胃粘膜检测Hp耐药性，具有等待周期较长等缺点，不适合大规模Hp耐药性的筛查。而基于Hp分子水平的药敏实验可以使上述问题得到有效解决[11]。基于分子水平的检测可以有效地预测抗生素的耐药性。临床医生也能够根据Hp耐药性决定根除Hp的最佳方案。同时，以Hp药敏实验确定根除方案也可以避免抗生素的滥用。

总的来说，Hp感染是胃溃疡和胃癌的重要因素，也与肿瘤免疫治疗密切相关。但Hp的耐药性给治疗带来了挑战，以往经验性的根除方案可能不再适合耐药Hp的感染。规范化的四联Hp根除方案对于提高Hp根除率有重要的意义，同时是否需要将抗生素管理体系纳入Hp治疗方案也值得我们进一步的思考。

2 功能性胃肠病

功能性胃肠病目前被定义为肠-脑相互作用障碍（disorders of gut-brain interaction，DGBI），包括肠易激综合征（irritable bowel syndrome，IBS）和功能性消化不良（functional dyspepsia，FD）。其以慢性胃肠道症状为特征，诊断主要依赖于在排除器质性病变后患者的症状[12]。根据罗马Ⅳ标准，IBS定义为每周至少发生一次腹痛，与粪便形态或频率改变有关[13]。FD患者每周至少1 d出现的上腹部疼痛或灼烧感，或每周至少3 d出现令人不安的早期饱腹感或餐后饱腹感[13]。

2.1 FD与IBS的重叠发病

FD患者发生IBS的几率比未患FD的患者高8倍，40% 的FD患者会并发IBS。根据罗马Ⅳ标准定义的IBS重叠FD发病的患者症状比单纯IBS患者更严重，重叠患者会出现持续性的腹痛，这些症状会限制患者的日常活动。重叠发病的患者也更可能出现异常的焦虑和抑郁症状[13]。一项涉及多国的研究结果显示，多种功能性胃肠病通常都会重叠发病，并且会进一步加重患者的症状，产生不利影响[14]。

2.2 功能性胃肠病的肠粘膜屏障的破坏

以往的研究认为FD是一种功能性疾病，主要原因是胃感觉运动功能的障碍。但最近的研究发现十二指肠轻度炎症和上皮屏障功能障碍也是FD发生的表现。该类患者的十二指肠屏障蛋白（zona occludin-1、occludin、claudin-12、E-cadherin）表达被证实出现下降[15]。激光共聚焦内镜的研究也报道观察到FD患者十二指肠上皮粘膜出现了上皮屏障受损[16]。这些结果都表明十二指肠屏障的破坏和轻度的炎症也是FD发病的重要

原因。

肠粘膜屏障的破坏同样是IBS公认的危险因素。相当多的IBS患者的肠道粘膜通透性出现上升，激光共聚焦内镜发现IBS患者的小肠上皮间隙显著增加，上皮细胞间隙增加可能是IBS肠道通透性改变的重要原因[17]。

2.3 功能性胃肠病的治疗

目前质子泵抑制剂（proton pump inhibitors，PPIs）是针对FD的一线治疗手段。除了发挥抑酸作用之外，研究还发现其可以通过减少嗜酸性粒细胞起到治疗效果[18]。但除了PPIs外，其他治疗效果有限。有研究发现孢子形成的益生菌混合物可以对FD有着较好的治疗效果，益生菌改善肠道菌群和免疫系统可能是其产生治疗作用的机制[19]。

而针对IBS的药物仍然以对症为主，对于部分患者起不到好的治疗效果[20]。因此，有研究提出了饮食干预的方式治疗IBS。可发酵寡糖、二糖、单糖和多元醇被证实可能起到有限的治疗效果[21]。而指南强烈推荐将膳食纤维用于治疗IBS，研究发现膳食纤维可以安全有效地起到治疗作用。目前，大多数专家建议IBS患者每天摄入25～35 g 纤维以达到治疗效果[21]。

总之，功能性胃肠病以临床症状为主，虽然没有器质性的改变但是仍然会给患者的正常生活带来巨大的影响。最新的研究逐渐意识到了功能性胃肠病可能在小肠出现了某些轻微的器质性改变。而益生菌和纤维膳食给这类疾病带来了新的疗法，值得进一步的关注。

3 非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）

NAFLD指的是以肝脏细胞脂肪变性为特征的肝脏疾病，并且需要排除饮酒或者其它肝脏疾病。NAFLD影响全世界大约25%的成年人[22]。在最近一项针对美国中年人的前瞻性研究中，NAFLD发病率为38%，非酒精性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）发病率为14%，6%的无症状中年美国人被诊断为肝纤维化[23]。在中国，预计到2030年将会有3亿多的NAFLD患者[24]，会给我国带来沉重的健康和经济负担。而最近NAFLD的更名给临床的诊治带来了极其重要的影响。

3.1 NAFLD更名为代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）

国际专家小组已经建议将NAFLD更名为MAFLD，并且重新提出了新的诊断标准：肝脏活检病理学或者影像学提示患者存在脂肪肝，甚至患者的血液指标提示存在脂肪肝，并且下面三个指标：超重/肥胖、2型糖尿病、代谢功能障碍有一个达到标准[25-26]。MAFLD也获得了中华肝脏病学会（CSH）的提议[27]。其诊断不再是排除性的，而是基于阳性的检查结果。新的命名方式有两个优点：①更好地将具有脂肪肝遗传基因的危险因素纳入考虑中；②更容易将NAFLD伴有酒精性脂肪肝/病毒性肝炎的患者纳入诊断[25]。但NAFLD更名也引起了争议，特别是更名后可能会对NAFLD相关的药物研发带来不利影响[28]。除此之外，MAFLD本身也存在较大的异质性，有必要进行亚型分类[29]。

3.2 NAFLD/MAFLD的诊断

NAFLD/MAFLD明确诊断仍然主要依靠肝脏组织病理学，但也存在局限性。特别是NAFLD/MAFLD的肝穿组织病理学评分存在可重复性较低等问题[30]。而人工智能辅助病理学诊断的方式有望解决上述问题[31]。除此之外，肝脏病理学评估依赖于肝穿等有创操作，有导致并发症（如：胆漏）的风险。美国肝病研究协会实践指南不再推荐除晚期纤维化的NAFLD患者接受肝穿刺检查[32]。

而无创性检查的发展也在逐渐替代肝脏组织病理学。无创检查主要包括：血清学和影像学。基于Dixon扫描的氢质子密度脂肪分数值（MRI-PDFF）对于肝脏脂肪沉积有较高的准确性，可以作为评估的参考标准[32]。超声的受控衰减参数（CAP）也可以评估肝脏脂肪沉积情况。但主要问题是受控衰减参数（CAP）临界值的界定及具体数值对于诊断的意义难以达成共识[25]。

影像学也可以用于对肝脏纤维化的检查，包括超声弹性成像技术和磁共振弹性成像（MRE）。目前认为MRE是NAFLD中肝脏硬度测量（LSM）的最准确方法，已被建议作为肝脏活检的替代方法[33]。但是考虑到磁共振在临床上应用的局限性，超声弹性成像技术可能更具应用前景。

除此之外，血清学的评估也是重要的无创检查手段，包括Fibrosis-4指数（FIB-4）、NAFLD纤维化评分（NFS）、AST/PLT比值（APRI）和AST/血小板比值（APRI）。但是这些指数并不能够可靠预测纤维化进展。联合影像学和血清学检查可能更具有应用前景。MEFIB（MRE和FIB-4的组合）和FAST（FibroScan-AST，通过振动控制的瞬态弹性成像、受控衰减参数和天冬氨酸进行联合肝脏硬度测量）都可以有效地检测肝纤维化进展。特别是MEFIB具有更高的诊断准确性[34]。

3.3 新冠病毒与NAFLD/MAFLD间的关系

肥胖是NAFLD/MAFLD的公认危险因素，并且与2019冠状病毒病（COVID-19）患者的不良结局相关[35]。NAFLD的存在是COVID-19住院患者轻度至中度肝损伤的独立预测因素。但NAFLD不是新冠病毒的患者死亡率、疾病严重程度或疾病进展的独立预测因子[36]。伴有NASH的肥胖患者*ACE2*和*TMPRSS2*基因的表达的增加提示了NAFLD患者对于新冠病毒的易感性[37]。而灭活新冠病毒疫苗已被报道对于NAFLD患者具有良

好的安全性和免疫原性[38]。

3.4 NAFLD/MAFLD治疗

目前公认有效治疗NAFLD/MAFLD的方式仍然是通过运动和饮食控制体重。当NASH患者体重减轻大于5%，肝脏脂肪变性得到改善；NASH患者体重减轻大于7%，肝脏炎症进展可以得到改善；当NASH患者减少10%的体重，肝脏的纤维化可以得到改善。低热量饮食和适度的有氧运动同样具有积极作用[39]。

由于患者对于上述治疗方法依从性较差，相关药物研发具有广阔的市场前景。最近多项NAFLD相关药物研究结果公布，包括Aldafermin（成纤维细胞生长因子19类似物）、PXL770（AMPK激活剂）、Saroglitazar（双重过氧化物酶体增殖物激活受体-α/γ激动剂）、Semaglutide（胰高血糖素样肽-1受体激动剂）和efruxifermin（长效Fc-FGF21融合蛋白）等[40-44]。除了PXL770没有达到肝脏脂肪改善的效果外，其余药物均达到了主要的研究目标[43]。虽然这些研发药物在II期临床研究中取得了积极进展，但III期临床的研究结果才是决定这些药物能否进入临床的关键。截止目前为止，还没有任何一款针对NAFLD/MAFLD的药物获得批准进入临床。

总的来说，NAFLD更名为MAFLD必定会给目前的临床诊疗带来新的机遇和挑战。相关无创性检查的进展也有助于我们更加快捷安全地监测NAFLD的进展。而NAFLD/MAFLD的药物研发也给我们治疗NAFLD/MAFLD带来了新的希望。

4 炎症性肠病（IBD）

IBD是一种由于多种原因导致的肠道慢性炎症，其在全球范围都已经成为影响人类健康的重要疾病，主要包括克罗恩病（Crohn's disease，CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）。IBD的流行阶段可以分为IBD出现期、加速期、复合流行期和流行平衡期。特别在我国，目前处于新兴的工业化阶段，IBD发病率处于加速期，相关患者数量仍在不断上升中[45]。

4.1 与肠粘膜屏障和肠道菌群的关系

免疫失调被认为是导致IBD的主要原因，但肠粘膜屏障在IBD进展中的作用也不能被忽视。BRAND EC等发现CD患者的肠道通透性改变早于CD发病3年，是重要危险因素。异常的肠道粘膜通透性同时也是CD发生的危险标志物。针对肠道屏障的治疗也是未来治疗IBD的重要策略[46]。

肠道菌群也与IBD肠道炎症密切相关。但两者间是否存在因果关系仍然有待研究。EK WE等[47]发现双胞胎中如果出现IBD患者，另一位健康者发生IBD的风险将显著增加。而双胞胎中健康者的肠道菌群出现了类似双胞胎中IBD患者肠道菌群的特征。这些患IBD风险较高的双胞胎中健康者肠道菌群组成与双胞胎中IBD患者和其他IBD患者肠道菌群组成相似，与健康对照组不同。这些类似IBD肠道菌群特征提示了肠道微生态的改变可能先于IBD的发展[48]。

4.2 与新冠病毒的关系

随着新冠病毒在全球范围内的大流行，IBD与新冠病毒的关系日益得到重视。研究表明，与非IBD患者相比，IBD患者感染新冠病毒的风险并未显著增加[49]。IBD与新冠病毒感染并不存在联系。除了感染率之外，关于IBD患者是否应该接种新冠疫苗也存在争议。目前国际炎症性肠病研究组织（IOIBD）建议IBD患者都应尽早接种新冠疫苗。这些疫苗包括mRNA疫苗、灭活疫苗和重组疫苗等。即使IBD患者正在接受免疫调节疗法，也应当接种新冠疫苗[50]。

4.3 治疗

IBD主要使用免疫调节疗法进行治疗，包括皮质类固醇、免疫调节剂、生物制剂等。特别是抗肿瘤坏死因子抑制剂（如英夫利昔单抗）对重度IBD患者有着很好的治疗效果。持续英夫利昔单抗治疗的患者维持缓解时间显著多于停药患者。但长期使用可能会增加患恶性肿瘤的风险。因此有必要谨慎讨论停用英夫利昔单抗，同时考虑IBD复发的风险和再治疗效果[51]。

除了药物治疗之外，饮食疗法也有助于IBD缓解期患者康复。除了肠内营养作为CD主要治疗外，少数已发表的饮食干预研究提示其有益作用[52]。低脂高纤维饮食可以显著提高IBD患者的生活质量，对缓解期UC患者有益[53]。

总之，IBD不仅与自身免疫异常相关，也与肠道微生态改变密切相关。肠道菌群失调和黏膜屏障受损可能早于IBD发生之前，为相关的诊疗提供了新的思路。同时抗TNF药物对于中重度IBD有很好的治疗效果，但目前对于是否需要停用和何时停用抗TNF药物仍然存在争议，其对于IBD患者的利弊仍然在讨论中。最后，目前的专家共识都认为对于IBD患者，接受新冠疫苗接种是必要的。

5 急性胰腺炎（AP）的早期诊断和治疗

AP是由于不同病因导致的胰腺急性炎症。病变轻重程度不一，有的表现为轻度的胰腺炎症，严重的则会出现广泛的组织坏死和多系统器官衰竭。AP患者通常具有自限性，但20%的AP患者会进展为严重的器官衰竭，死亡率在15%至35%。因此，早期诊断和治疗AP有着重要的意义。

5.1 诊断

AP只要达到以下3项中的2项即可被诊断，分别

是特征性的腹痛，胰酶水平（淀粉酶和/或脂肪酶）升高至正常上限的3倍或更多，影像学检查显示特征性发现（包括右上腹超声提示结石或胆管扩张，CT提示胰腺坏死或胰液聚集形成），但影像学可能在发病的初期并不明显，应延迟至入院后数天进行检查。MRI和磁共振胆胰管成像（MRCP）在特定情况下提供替代方案，但成本更高[54]。

有研究提出脂肪酶在诊断AP过程中效率可能优于淀粉酶。AP患者脂肪酶水平在症状出现后3至6 h内升高，在24 h达到峰值，并持续升高长达2周；相比之下，淀粉酶水平在3至6 h内达到峰值并仅持续3至5 d。同时，脂肪酶也具有更高的特异性。研究报道脂肪酶升高超过正常上限3倍相较于淀粉酶对AP诊断有更好的敏感性[55]。尽管脂肪酶可能具有某些优势，比如敏感性更高，但目前的国际胰腺病学会仍建议同时使用脂肪酶和淀粉酶两个指标。两者间的区别及临床意义仍需要我们的进一步研究。

5.2 治疗

无论病因如何，AP治疗都有两个基石：① 液体复苏以维持或恢复组织灌注；②营养支持以对抗分解代谢状态并降低感染并发症的发生率。但液体复苏的最佳类型和速度尚未确定。多个临床液体复苏指南认为，AP诊断确诊后，患者应立即开始静脉容量复苏治疗，首选等渗晶体制剂。大多数指南推荐使用乳酸林格溶液并设定静脉输液的具体目标[56]。但以心率、平均动脉压和尿量作为限制液体治疗的指标容易产生错误的解释。AP中的过度炎症反应也会导致患者心率过快。平均动脉压也不适合作为指导无低血压患者液体治疗的目标[57]。因此需要更多关于预测的重症AP患者的液体治疗的临床研究，以找到更好的补液标准。

对于AP患者是否需要常规使用抗生素，最近的研究指出抗生素仅推荐用于出现感染的AP患者，不应用于严重AP以预防感染性坏死。AP早期的炎症主要是无菌的，受感染的胰腺坏死发生得较晚，早期预防性抗生素没有作用。只有在出现胰腺感染性坏死的情况后，抗生素才被建议使用[57]。

AP患者的健康教育在预防AP复发过程中也起着重要作用。生活方式措施的改变，例如戒酒和戒烟，对于患者的预后起到至关重要的作用。同时高甘油三酯血症导致的AP患者也需要调整饮食和坚持服用降脂药物[58]。

6 小结与展望

消化系统疾病涉及到了消化系统的各个器官，相关疾病更是十分庞杂。本文挑选了数个热门的研究领域进行了相关述评，希望能够起到抛砖引玉的作用，引起大家的思考。除此之外，相关热点还包括消化道内镜治疗、消化道肿瘤分子靶向药和免疫治疗、肠道微生态等，这些领域也都取得了重要的进展，值得我们关注。最后，希望随着我国消化内科医生临床水平和科研能力的不断提升，更多本土的创新性研究可以得到国际的认可并且为推动该领域疾病的诊治做出贡献。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] SHARARA AI. Confirmatory testing for eradication of *Helicobacter pylori*: challenges and opportunities[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(2): 232-234.

[2] YOUNES R, CAVIGLIA GP, GOVAERE O, *et al*. Long-term outcomes and predictive ability of non-invasive scoring systems in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 786-794.

[3] PETROFF D, BLANK V, NEWSOME PN, *et al*. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(3): 185-198.

[4] GUO CG, CHEUNG KS, ZHANG FF, *et al*. Delay in retreatment of *Helicobacter pylori* infection increases risk of upper gastrointestinal bleeding[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(2): 314-322.e2.

[5] CHIANG TH, CHANG WJ, CHEN SLS, *et al*. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands[J]. Gut, 2021, 70(2): 243-250.

[6] OSTER P, VAILLANT L, RIVA E, *et al*. *Helicobacter pylori* infection has a detrimental impact on the efficacy of cancer immunotherapies[J]. Gut, 2021, gutjnl-2020-323392. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323392.

[7] MEGRAUD F, BRUYNDONCKX R, COENEN S, *et al*. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community[J]. Gut, 2021, 70(10): 1815-1822.

[8] NYSSEN OP, BORDIN D, TEPES B, *et al*. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients[J]. Gut, 2021, 70(1): 40-54.

[9] GRAHAM DY, EL-SERAG HB. European registry on *Helicobacter pylori* management shows that gastroenterology has largely failed in its efforts to guide practitioners[J]. Gut, 2021, 70(1): 1-2.

[10] GRAHAM DY, LIOU JM. Primer for development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antimicrobial stewardship[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, S1542-3565(21)00336-0. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.026.

[11] GRAHAM DY. Molecular-based *Helicobacter pylori* susceptibility testing is almost ready for prime time[J]. Gastroenterology, 2021, 160(6): 1936-1937.

[12] FORD AC, MAHADEVA S, CARBONE MF, *et al*. Functional dyspepsia[J]. Lancet, 2020, 396(10263): 1689-1702.

[13] BARBERIO B, YIANNAKOU Y, HOUGHTON LA, *et al*. Overlap of Rome IV irritable bowel syndrome and functional dyspepsia and effect on natural history: a longitudinal follow-up study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, S1542-3565(21)00445-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.011.

[14] SPERBER AD, FREUD T, AZIZ I, *et al*. Greater overlap of Rome IV disorders of gut-brain interactions leads to increased disease severity and poorer quality of life[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, S1542-3565(21)00580-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.042.

[15] PUTHANMADHOM Narayanan S, O'BRIEN DR, SHARMA M, *et al*. Duodenal mucosal barrier in functional dyspepsia[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, S1542-3565(21)01043-0. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.029.

[16] NOJKOV B, ZHOU SY, DOLAN RD, *et al*. Evidence of duodenal epithelial barrier impairment and increased pyroptosis in patients with functional dyspepsia on confocal laser endomicroscopy and "*Ex Vivo*" mucosa analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(11): 1891-1901.

[17] TURCOTTE JF, KAO DN, MAH SJ, *et al*. Breaks in the wall: increased gaps in the intestinal epithelium of irritable bowel syndrome patients identified by confocal laser endomicroscopy (with videos)[J]. Gastrointest Endosc, 2013, 77(4): 624-630.

[18] WAUTERS L, CEULEMANS M, FRINGS D, *et al*. Proton pump inhibitors reduce duodenal eosinophilia, mast cells, and permeability in patients with functional dyspepsia[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1521-1531.e9.

[19] BURNS GL, HOEDT EC, KEELY S. Spore-forming probiotics for functional dyspepsia[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(10): 772-773.

[20] CHEY WD, KEEFER L, WHELAN K, *et al*. Behavioral and diet therapies in integrated care for patients with irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 47-62.

[21] LACY BE, PIMENTEL M, BRENNER DM, *et al*. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(1): 17-44.

[22] SHEKA AC, ADEYI O, THOMPSON J, *et al*. Nonalcoholic steatohepatitis: a review[J]. JAMA, 2020, 323(12): 1175-1183.

[23] HARRISON SA, GAWRIEH S, ROBERTS K, *et al*. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort[J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 284-291.

[24] ESTES C, ANSTEE QM, ARIAS-LOSTE MT, *et al*. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030[J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 896-904.

[25] ESLAM M, RATZIU V, GEORGE J. Yet more evidence that MAFLD is more than a name change[J]. J Hepatol, 2021, 74(4): 977-979.

[26] ESLAM M, NEWSOME PN, SARIN SK, *et al*. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 202-209.

[27] NAN YM, AN JH, BAO JF, *et al*. The Chinese Society of Hepatology position statement on the redefinition of fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 454-461.

[28] YOUNOSSI ZM, RINELLA ME, SANYAL AJ, *et al*. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology[J]. Hepatology, 2021, 73(3): 1194-1198.

[29] CHEN X, CHEN S, PANG J, *et al*. Are the different MAFLD subtypes based on the inclusion criteria correlated with all-cause mortality?[J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 987-989.

[30] FORLANO R, MULLISH BH, MAURICE JB, *et al*. NAFLD: time to apply quantitation in liver biopsies as endpoints in clinical trials[J]. J Hepatol, 2021, 74(1): 241-242.

[31] TAYLOR-WEINER A, POKKALLA H, HAN L, *et al*. A machine learning approach enables quantitative measurement of liver histology and disease monitoring in NASH[J]. Hepatology, 2021, 74(1): 133-147.

[32] KOZŁOWSKA-PETRICZKO K, WUNSCH E, MILKIEWICZ P. Controlled attenuation parameter in nonalcoholic fatty liver disease: the thresholds do matter[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(7): 1507-1508.

[33] SELVARAJ EA, MÓZES FE, JAYASWAL ANA, *et al*. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 770-785.

[34] TAMAKI N, IMAJO K, SHARPTON S, *et al*. MRE plus FIB-4 (MEFIB) versus FAST in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis[J]. Hepatology, 2021, 32145.DOI: 10.1002/HEP.32145.

[35] JI D, QIN EQ, XU J, *et al*. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study[J]. J Hepatol, 2020, 73(2): 451-453.

[36] MUSHTAQ K, KHAN MU, IQBAL F, *et al*. NAFLD is a predictor of liver injury in COVID-19 hospitalized patients but not of mortality, disease severity on the presentation or progression - the debate continues[J]. J Hepatol, 2021, 74(2): 482-484.

[37] FONDEVILA MF, MERCADO-GÓMEZ M, RODRÍGUEZ A, *et al*. Obese patients with NASH have increased hepatic expression of SARS-CoV-2 critical entry points[J]. J Hepatol, 2021, 74(2): 469-471.

[38] WANG JT, HOU ZY, LIU JX, *et al*. Safety and immunogenicity of COVID-19 vaccination in patients with non-alcoholic fatty liver disease (CHESS2101): a multicenter study[J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 439-441.

[39] YOUNOSSI ZM, COREY KE, LIM JK. Aga clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review[J]. Gastroenterology, 2021, 160(3): 912-918.

[40] HARRISON SA, NEFF G, GUY CD, *et al*. Efficacy and safety of aldafermin, an engineered FGF19 analog, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 219-231.e1.

[41] HARRISON SA, RUANE PJ, FREILICH BL, *et al*. Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. Nat Med, 2021, 27(7): 1262-1271.

[42] GAWRIEH S, NOUREDDIN M, LOO N, *et al*. Saroglitazar, a PPAR-α /γ agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial[J]. Hepatology, 2021, 74(4): 1809-1824.

[43] CUSI K, ALKHOURI N, HARRISON SA, *et al*. Efficacy and safety of PXL770, a direct AMP kinase activator, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (STAMP-NAFLD):a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(11): 889-902.

[44] NEWSOME PN, BUCHHOLTZ K, CUSI K, *et al*. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1113-1124.

[45] KAPLAN GG, WINDSOR JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1): 56-66.

[46] TURPIN W, LEE SH, RAYGOZA Garay JA, *et al*. Increased intestinal permeability is associated with later development of Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2020, 159(6): 2092-2100.e5.

[47] EK WE, D´AMATO M, HALFVARSON J. The history of genetics in inflammatory bowel disease[J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(4): 294-303.

[48] BRAND EC, KLAASSEN MAY, GACESA R, *et al*. Healthy cotwins share gut microbiome signatures with their inflammatory bowel disease twins and unrelated patients[J]. Gastroenterology, 2021, 160(6): 1970-1985.

[49] KHAN N, PATEL D, XIE DW, *et al*. Are patients with inflammatory bowel disease at an increased risk of developing SARS-CoV-2 than patients without inflammatory bowel disease? Results from a nationwide veterans´ affairs cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(4): 808-810.

[50] SIEGEL CA, MELMED GY, MCGOVERN DP, *et al*. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting[J]. Gut, 2021, 70(4): 635-640.

[51] KOBAYASHI T, MOTOYA S, NAKAMURA S, *et al*. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(6): 429-437.

[52] SASSON AN, ANANTHAKRISHNAN AN, RAMAN M. Diet in treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(3): 425-435.e3.

[53] FRITSCH J, GARCES L, QUINTERO MA, *et al*. Low-Fat, high-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improves quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(6): 1189-1199.e30.

[54] GARDNER TB. Acute Pancreatitis[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(2): ITC17-ITC32.

[55] ALTER D, KOCH DD. A review of acute pancreatitis[J]. JAMA, 2021, 325(23): 2402.

[56] MEDEROS MA, REBER HA, GIRGIS MD. Acute pancreatitis: a review[J]. JAMA, 2021, 325(4): 382-390.

[57] ELHENCE A, MAHAPATRA SJ, GARG PK. A review of acute pancreatitis[J]. JAMA, 2021, 325(23): 2403.

[58] BARRETO SG, HABTEZION A, GUKOVSKAYA A, *et al*. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis[J]. Gut, 2021, 70(1): 194-203.

(2021-10-12 收稿;2021-11-12修回)