

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023年6月28日 第31卷 第12期 (Volume 31 Number 12)



# 12/2023

《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。

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

**基础研究**

- 477 白藜芦醇通过铁死亡途径逆转食管癌细胞Eca109/DDP化疗耐药  
王陈等, 马柏强, 易弼顺
- 485 川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及糖酵解的调控作用  
王韩英, 陈勇, 朱双媚

**临床研究**

- 492 VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数对乙肝纤维化的临床诊断价值  
刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶

**临床实践**

- 501 医联体模式对基层医生幽门螺杆菌感染规范化诊治的干预效果研究  
赵振中, 沈靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀
- 508 丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能及红细胞免疫的影响  
徐军, 夏水风, 方建塔

**病例报告**

- 515 乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例  
萧绮莉, 徐钰婷

## 消息

- 484 《世界华人消化杂志》正文要求  
500 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
507 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
520 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

## 封面故事

刘纯杰, 博士, 博士生导师, 军事科学院军事医学研究院生物工程研究所研究员. 长期从事病原微生物致病机制与基因工程疫苗研究, 作为课题负责人, 负责承担了国家863计划、支撑计划、重点研发计划、新药创制重大专项、重大传染病专项等各类课题十余项. 获军队科技进步奖8项, 其中一等奖2项、二等奖1项. 荣立个人二等功1次. 负责研制的幽门螺杆菌疫苗, 获得了国家预防用生物制品 I 类新药临床试验批件, 现正开展临床研究. 授权国家发明专利8项, 发表各类研究论文130余篇. 兼任国家科技项目评审专家等.

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 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  
(半月刊)

创刊 1993-01-15

改刊 1998-01-25

出版 2023-06-28

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

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

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

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

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

张宗明, 博士, 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

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

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**BASIC RESEARCH**

- 477 Resveratrol reverses drug resistance of esophageal cancer cell line Eca109/DDP via regulating ferroptosis  
*Wang CD, Ma BQ, Yi BS*
- 485 Regulatory effect of tetramethylpyrazine on cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in gastric cancer cells  
*Wang HY, Chen Y, Zhu SM*

**CLINICAL RESEARCH**

- 492 Diagnostic value of shear wave velocity measured by virtual touch tissue imaging quantification combined with hepatic blood flow index measured by single-photon emission computed tomography first-pass method for hepatitis B fibrosis  
*Liu XY, Lu JF, Wang LD, Wang ZY*

**CLINICAL PRACTICE**

- 501 Impact of medical conjoined mode on standardized diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection by primary doctors  
*Zhao ZZ, Shen J, Hua YB, Wang TJ, Zheng YX*
- 508 Effect of propofol combined with different anesthetic drugs on respiratory circulation function and erythrocyte immunity in patients undergoing intestinal endoscopic submucosal dissection  
*Xu J, Xia SF, Fang JT*

**CASE REPORT**

- 515 Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report  
*Xiao QL, Xu YT*

**COVER**

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Jie Liu, PhD, Professor, Doctoral Supervisor. State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, No. 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. liucj@bmi.ac.cn

**Indexed/Abstracted by**

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

**RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE**

Assistant Editor: <i>Yan-Liang Zhang</i>	Review Editor: <i>Yan-Liang Zhang</i>
Production Editor: <i>Yan-Liang Zhang</i>	English Language Editor: <i>Tian-Qi Wang</i>
Proof Editor: <i>Xu Guo</i>	Layout Reviewer: <i>Lian-Sheng Ma</i>

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**Founded** on January 15, 1993  
**Renamed** on January 25, 1998  
**Publication date** June 28, 2023

**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

**Li-Juan Huo**, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi 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

**Yan-Tao Tian**, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, 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**  
 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: [bjpgoffice@wjgnet.com](mailto:bjpgoffice@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 3264 Yuan for one year

**COPYRIGHT**  
 © 2023 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.

# 白藜芦醇通过铁死亡途径逆转食管癌细胞Eca109/DDP化疗耐药

王陈等, 马柏强, 易弼顺

**王陈等, 马柏强, 易弼顺**, 丽水市人民医院胃肠与疝外科、减重代谢外科、急诊创伤外科 浙江省丽水市 323000

王陈等, 住院医师, 主要从事普通外科与腹壁外科方面相关的研究。

**作者贡献分布:** 此课题由马柏强设计; 研究过程由王陈等及易弼顺操作完成; 研究所用试剂及分析工具由王陈等及马柏强提供; 数据分析由王陈等及易弼顺完成; 本论文写作由王陈等完成。

**通讯作者:** 王陈等, 本科, 323000, 浙江省丽水市莲都区岩泉街道丽阳街1188号, 丽水市人民医院东城院区丽水市人民医院胃肠与疝外科、减重代谢外科、急诊创伤外科。wangchendeng522@tom.com

**收稿日期:** 2023-04-03

**修回日期:** 2023-04-28

**接受日期:** 2023-05-24

**在线出版日期:** 2023-06-28

## Resveratrol reverses drug resistance of esophageal cancer cell line Eca109/DDP via regulating ferroptosis

Chen-Deng Wang, Bai-Qiang Ma, Bi-Shun Yi

**Chen-Deng Wang, Bai-Qiang Ma, Bi-Shun Yi**, Department of Gastrointestinal, Hernia, Bariatric metabolic, and Trauma Surgery, Lishui City People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Chen-Deng Wang, Bachelor, Department of Gastrointestinal, Hernia, Bariatric metabolic, and Trauma Surgery, Dongcheng Ward, Lishui City People's Hospital, No. 1188 Liyang Street, Yanquan Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. wangchendeng522@tom.com

**Received:** 2023-04-03

**Revised:** 2023-04-28

**Accepted:** 2023-05-24

**Published online:** 2023-06-28

## Abstract

### BACKGROUND

Resveratrol not only has anti-tumor effects, but also can enhance the chemosensitivity of tumor cells to a variety of chemotherapeutic agents. However, its effect on cisplatin sensitivity of drug-resistant esophageal cancer cells remains unclear.

### AIM

To investigate whether resveratrol reverses the drug resistance of esophageal cancer Eca109/DDP cells and to explore the potential mechanism involved from the perspective of ferroptosis.

### METHODS

The optimal treatment time and concentration of resveratrol and cisplatin were determined by MTT assay. Cell proliferation and the intracellular levels of malon-dialdehyde (MDA), glutathione (GSH), reactive oxygen species (ROS), and ferrous iron were detected. The protein expression of the ferroptosis-related molecules acyl coenzyme A synthetase long chain family member 4 (ACSL4), ferritin heavy chain (FTH), glutathione peroxidase 4 (GPX4), and tumor protein 53 (P53) was detected by Western blot assay.

### RESULTS

MTT assay showed that compared with cisplatin alone, resveratrol combined with cisplatin significantly inhibited the growth of Eca109/DDP cells ( $P < 0.05$ ). The combination of resveratrol and cisplatin not only reduced the number of colonies formed ( $P < 0.05$ ), but also increased the levels of ferrous iron, MDA, and ROS ( $P < 0.05$ ) and decreased the level of GSH ( $P < 0.05$ ) in Eca109/DDP cells. The inhibitory

effect of resveratrol on Eca109/DDP cell proliferation was partially reversed by ferrostatin-1 (Fer-1) and deferoxamine (DFO) ( $P < 0.05$ ). Western blot analysis showed that compared with other groups, the protein expression of FTH and GPX4 in the resveratrol and cisplatin combination group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the protein expression of ACSL4 and P53 was significantly increased ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

Resveratrol can inhibit cell proliferation and reverse cisplatin resistance by regulating ferroptosis in Eca109/DDP cells.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Resveratrol; Esophageal cancer cell line Eca109/DDP; Cisplatin resistance; Ferroptosis

**Citation:** Wang CD, Ma BQ, Yi BS. Resveratrol reverses drug resistance of esophageal cancer cell line Eca109/DDP via regulating ferroptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(12): 477-484  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/477.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.477>

## 摘要

### 背景

白藜芦醇不仅具有抗肿瘤作用, 其还能增强多种化疗药物的化疗敏感性, 但其对食管癌耐药细胞的顺铂敏感性的作用尚不清楚。

### 目的

探讨白藜芦醇逆转食管癌细胞Eca109/DDP的耐药效应并从铁死亡的角度分析其潜在的作用机制。

### 方法

采用MTT法确定白藜芦醇和顺铂的最佳作用时间和浓度; 检测细胞增殖、细胞内丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)及铁离子的水平; Western blot检测铁死亡相关调控因子酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl coenzyme A synthetase long chain family member 4, ACSL4)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和肿瘤蛋白53(tumor protein 53, P53)的蛋白表达情况。

### 结果

MTT检测结果显示, 相较于单用顺铂, 联用白藜芦醇对Eca109/DDP细胞的生长抑制作用较为显著( $P < 0.05$ )。此外, 白藜芦醇和顺铂联用可显著降低Eca109/DDP细胞克隆形成数( $P < 0.05$ ), 增加细胞内铁离子、MDA和ROS水平( $P < 0.05$ ), 降低GSH水平

( $P < 0.05$ )。铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1)和铁离子螯合剂(deferoxamine, DFO)可部分逆转白藜芦醇对细胞增殖的抑制作用( $P < 0.05$ )。Western blot的结果显示相较于其他组, 白藜芦醇和顺铂联用组的FTH和GPX4的蛋白表达显著降低( $P < 0.05$ ), 而ACSL4和P53的蛋白表达显著增加( $P < 0.05$ )。

## 结论

白藜芦醇可通过铁死亡抑制Eca109/DDP细胞的增殖并逆转顺铂耐药。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 白藜芦醇; 食管癌细胞Eca109/DDP; 顺铂耐药; 铁死亡

**核心提要:** 在食管癌细胞Eca109/DDP中, 白藜芦醇对顺铂化疗具有增敏效应, 这种增敏作用与其促进铁死亡有关。

**文献来源:** 王陈等, 马柏强, 易弼顺. 白藜芦醇通过铁死亡途径逆转食管癌细胞Eca109/DDP化疗耐药. *世界华人消化杂志* 2023; 31(12): 477-484  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/477.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.477>

## 0 引言

食管癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 据国家癌症中心发布的最新数据显示, 食管癌的发病率在恶性肿瘤中排第六位, 而死亡率居第四位<sup>[1]</sup>; 其中约90%的食管癌属于食管鳞癌, 由于早期症状不明显, 很多患者均存在诊断晚、治疗效果差的现象。辅助化疗在食管癌的治疗中仍有着不可替代的作用, 获得性耐药的产生则成为影响化疗效果及患者长期生存的主要因素<sup>[2,3]</sup>。肿瘤细胞获得性耐药的发生机制以及逆转耐药的新型药物研发依旧是目前的研究热点和重点<sup>[3]</sup>; 大量的临床实践表明中药在改善化疗药物的多药耐药现象, 缓解化疗所致的不良反应, 提升患者化疗完成度及治疗效果上具有明显的优势<sup>[3-5]</sup>。白藜芦醇是一种非黄酮多酚类化合物, 广泛存在于天然植物及传统中药中; 作为一种天然的抗毒素, 白藜芦醇具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理学功效<sup>[6-8]</sup>。早期有研究显示, 白藜芦醇可通过调节PI3K/AKT/mTOR信号通路逆转卵巢癌细胞化疗耐药<sup>[7]</sup>。此外, 白藜芦醇可靶向miR-122-5p增加乳腺癌细胞MCF-7对阿霉素的敏感性<sup>[8]</sup>。由此可见, 白藜芦醇可与多种化疗药物联用, 增加药物疗效; 然而目前并未有关于白藜芦醇对人食管癌细胞Eca109化疗耐药的影响及相关机制的报道。本研究以人食管癌细胞Eca109及其顺铂耐药细胞系Eca109/DDP为观察对象, 评估白藜芦醇

干预后Eca109/DDP细胞顺铂耐药性的变化, 并从细胞铁死亡的角度初步探究其可能的作用机制, 为白藜芦醇在食管癌化疗中的实践应用提供一定的理论基础。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 人食管癌细胞Eca109及其顺铂耐药细胞系Eca109/DDP购自中科院上海生物化学与细胞生物学研究所; RPMI1640液体细胞培养基购自美国Hyclone公司; 白藜芦醇、铁死亡抑制剂(ferrostatin-1, Fer-1) 和铁离子螯合剂(deferoxamine, DFO)购自Sigma公司; 注射用顺铂购自齐鲁制药有限公司; 铁分析试剂盒购自美国Abnova公司; 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl coenzyme A synthetase long chain family member 4, ACSL4)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain, FTH)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、肿瘤蛋白53(tumor protein 53, P53)和肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体均购自美国Abcam公司; 噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)细胞增殖检测试剂盒以及丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、活性氧(active oxygen species, ROS)检测试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司; 其余试剂均为国产市售分析纯。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养:** 食管癌细胞Eca109及其顺铂耐药细胞系Eca109/DDP常规培养于含10%胎牛血清和1%青-链霉素的RPMI1640液体细胞培养基中, 定期换液和传代。为保证细胞的耐药性, Eca109/DDP细胞培养基中需间断性加入顺铂。培养环境为: 37 °C, 50 mL/L CO<sub>2</sub>。

**1.2.2 MTT检测:** 采用MTT法检测细胞经处理后增殖情况的变化, 将细胞接种至96孔板中( $2 \times 10^4$ 个/mL), 给予相应的药物处理后, 加入MTT试剂, 培养箱中继续孵育4 h。最后用酶标仪检测各孔在490 nm波长处的吸光度值(OD), 分析细胞的增殖情况。每次实验设三个复孔取平均值, 同时设不含细胞的单孔作为空白对照。实验重复三次。不同实验分组设置如下:

检测顺铂对Eca109及Eca109/DDP细胞的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>), 顺铂的浓度梯度设置为0、3.125  $\mu$ M、6.25  $\mu$ M、12.5  $\mu$ M、25  $\mu$ M和50  $\mu$ M。

检测白藜芦醇对食管癌耐药细胞Eca109/DDP的毒性作用, 白藜芦醇的浓度设置为0、15  $\mu$ M、30  $\mu$ M、60  $\mu$ M、120  $\mu$ M和240  $\mu$ M。

**1.2.3 细胞集落形成检测:** 采用细胞集落形成实验评估细胞的增殖情况。将细胞铺板于6孔板(1000个/孔), 依据下述实验分组分别加药处理, 置于细胞培养箱继续培养2 wk。吸弃培养液, PBS清洗后加多聚甲醛固定细胞集落, 而后加结晶紫染液染色, 将染色结果置于显微

镜下拍照观察并计算细胞的集落形成数。

实验分组如下: 对照组(不加顺铂及白藜芦醇; Ctrl); 白藜芦醇组(白藜芦醇浓度为30  $\mu$ M; Res); 顺铂组(顺铂浓度为12.5  $\mu$ M; DDP); 顺铂及白藜芦醇联用组(顺铂浓度为12.5  $\mu$ M, 白藜芦醇浓度为30  $\mu$ M; Res+DDP)。

**1.2.4 细胞内MDA、GSH检测:** 依据实验分组分别处理各组细胞, 按照试剂盒提供的操作说明书进行如下操作: 首先离心收集各组细胞经PBS清洗后, 重悬细胞。超声破碎细胞并离心收集上清液, 依据说明加入相应的工作液孵育, 酶标仪检测450 nm波长处的吸光度值。绘制标准曲线并分析相应的检测指标。实验分组同2.3。

**1.2.5 二价铁离子(Fe<sup>2+</sup>)含量检测:** 依据实验分组分别处理各组细胞, 按照试剂盒提供的操作说明书进行如下操作: 胰酶消化收集各组细胞, 离心后加Assay buffer重悬细胞。涡旋化冰后再次离心收集上清液待检, 向待检样品中依次加入铁还原剂和探针, 孵育后经酶标仪检测593 nm波长处的吸光度值。绘制标准曲线并分析各实验组铁离子的浓度。实验分组同2.3。

**1.2.6 ROS检测:** 将细胞铺板于24孔板( $2 \times 10^4$ 个/孔), 依据实验分组分别处理各组细胞, 并增加空白对照孔(仅溶剂)和阳性对照孔(加ROS对照试剂5 mg/mL Rosup), 更换细胞培养液, 避光加DCFH-DA染液染色30 min。消化收集细胞, PBS洗涤并重悬, 于荧光显微镜下拍照观察并分析荧光强度。实验分组同2.3。

**1.2.7 western blot蛋白表达水平检测:** 细胞经冰PBS洗涤后, 加RIPA裂解液收集各组细胞蛋白。参考BCA蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度, 而后上样进行SDS-PAGE凝胶电泳和电转, 将分离的目的蛋白转移至PVDF膜。加入5%的脱脂乳粉于室温下封闭90 min。依据说明书要求加入相应比例的一抗4 °C孵育过夜, TBST洗涤后加入相对应的二抗室温孵育2 h。TBST洗涤, 暗室中经ECL化学发光法检测目的蛋白的表达情况并行灰度半定量分析。实验分组同2.3。

**统计学处理** 所得数据录入GraphPad8.3软件中进行统计学分析。实验结果以均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示, 多组间的比较采用方差分析, 各组均数间的两两比较用Bonferroni校正的*t*检验, *P*<0.05表示差异有显著性。

## 2 结果

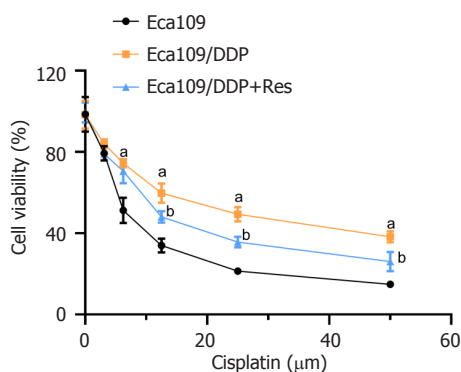
**2.1 白藜芦醇及顺铂在食管癌化疗中的协同增效作用** 本研究首先采用MTT法确定Eca109/DDP细胞对顺铂的耐药性。结果如图1所示, 顺铂可浓度依赖性抑制Eca109及Eca109/DDP细胞的增殖, 其中顺铂对Eca109细胞和Eca109/DDP细胞的IC<sub>50</sub>分别为(7.70 $\pm$ 1.18)  $\mu$ M和



表 1 白藜芦醇对Eca109/DDP细胞活力的影响

时间	白藜芦醇( $\mu\text{M}$ )					
	0	15	30	60	120	240
24 h	100 $\pm$ 0.63	94.67 $\pm$ 3.85	92.33 $\pm$ 6.06	87.93 $\pm$ 4.71	72.99 $\pm$ 5.09 <sup>a</sup>	61.47 $\pm$ 4.55 <sup>a</sup>
48 h	97.32 $\pm$ 5.26	92.81 $\pm$ 3.1	88.46 $\pm$ 5.53	56.98 $\pm$ 5.63 <sup>a</sup>	48.88 $\pm$ 4.1 <sup>a</sup>	36.02 $\pm$ 6.34 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 0  $\mu\text{M}$ ,  $n = 3$ , mean  $\pm$  SD.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 白藜芦醇及顺铂联用对Eca109/DDP细胞活力的影响.  $n = 3$ , <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs Eca109细胞, <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs Eca109/DDP细胞. Res: 白藜芦醇.

(24.73  $\pm$  4.45)  $\mu\text{M}$ ; Eca109/DDP细胞对顺铂具有明显的耐药性, 可用于后续实验分析.

CCK-8细胞活力检测的结果显示(表1), Eca109/DDP细胞经不同浓度的白藜芦醇处理24 h后, 细胞活力随白藜芦醇浓度的增加有所降低, 其中120  $\mu\text{M}$ 及240  $\mu\text{M}$ 的白藜芦醇可显著抑制细胞活力( $P < 0.05$ ); 处理48 h后, 白藜芦醇浓度在60  $\mu\text{M}$ 、120  $\mu\text{M}$ 及240  $\mu\text{M}$ 时的作用较为显著( $P < 0.05$ ). 选取无细胞毒性作用的浓度为白藜芦醇的耐药逆转浓度, 即30  $\mu\text{M}$ .

为进一步验证白藜芦醇是否可逆转Eca109/DDP细胞的耐药性, 本研究采用MTT法检测30  $\mu\text{M}$ 白藜芦醇预孵之后, 顺铂对Eca109/DDP细胞的杀伤作用. 结果图1所示; 30  $\mu\text{M}$ 白藜芦醇预孵后, Eca109/DDP细胞对顺铂的敏感性显著增强, 且在顺铂浓度为12.5  $\mu\text{M}$ 时, 差异较为显著( $P < 0.05$ ), 故而后续实验选用此浓度进行处理.

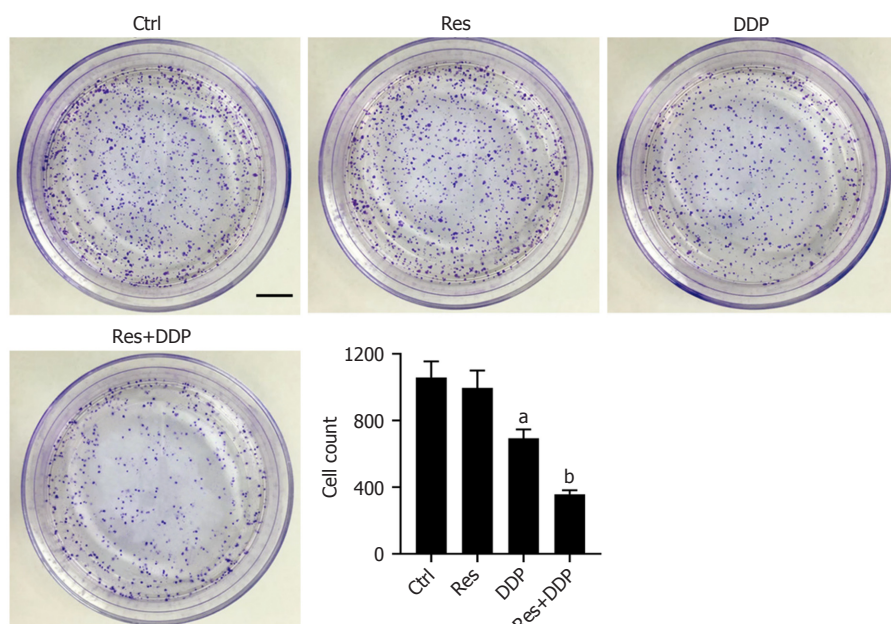
2.2 白藜芦醇和顺铂联用对细胞集落形成的影响 细胞克隆形成实验检测结果显示(图2), 相比于对照组, 单用顺铂处理(DDP组)细胞集落形成数由1058.27  $\pm$  95.82减少至693.69  $\pm$  53.25( $P < 0.05$ ), 而白藜芦醇和顺铂联合处理组(Res+DDP组)细胞集落形成数进一步减少至357.78  $\pm$  23.24. 结果表明在Eca109/DDP细胞中, 白藜芦醇和顺铂联用可进一步增强顺铂对细胞的杀伤力.

2.3 白藜芦醇和顺铂联用对细胞铁死亡的影响 细胞铁死亡相关指标的检测结果显示(图3), 相比于对照组, 顺铂处理组(DDP组)细胞内二价铁离子的含量有所升高,

同时MDA和ROS水平显著升高( $P < 0.05$ ), 而GSH水平显著降低. 加入30  $\mu\text{M}$ 的白藜芦醇预孵后, 细胞内二价铁离子的含量以及MDA和ROS水平显著高于DDP组; GSH水平则显著低于DDP组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 结果说明白藜芦醇联用顺铂可显著促进Eca109/DDP细胞内铁离子的蓄积, 并诱导细胞铁死亡.

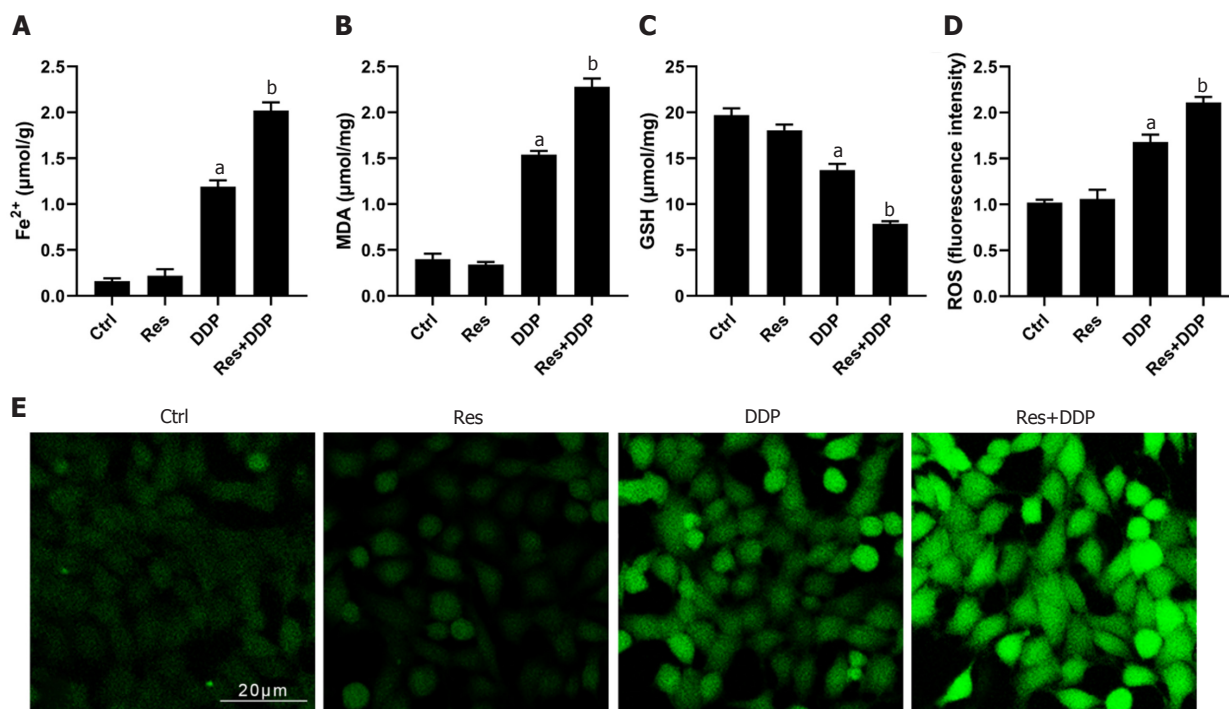
2.4 白藜芦醇和顺铂联用逆转耐药性与铁死亡的相关性 本部分实验通过Fer-1和DFO进一步验证白藜芦醇和顺铂联用逆转耐药性与铁死亡的相关性(图4), MTT细胞毒性检测结果显示Fer-1和DFO对Eca109/DDP细胞无明显损伤; 白藜芦醇和顺铂联用组(Res+DDP)细胞活力为(48.05  $\pm$  2.83)%, 加2.5  $\mu\text{M}$ 铁死亡抑制剂Fer-1或者2.5  $\mu\text{M}$ 铁离子螯合剂DFO干预, 细胞活力分别回升至(60.36  $\pm$  2.87)%和(57.70  $\pm$  2.74)%, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ). 结果表明, 白藜芦醇和顺铂联用所致的Eca109/DDP细胞增殖抑制作用可被铁死亡抑制剂Fer-1和铁离子螯合剂DFO部分逆转.

2.5 白藜芦醇和顺铂联用对细胞中铁死亡相关调控因子的影响 Western blot检测结果如图5所示, 相比于对照组, 顺铂处理组(DDP组)细胞内FTH及GPX4的蛋白表达有所降低( $P < 0.05$ ); ACSL4及P53的蛋白表达则呈增加趋势( $P < 0.05$ ). 白藜芦醇和顺铂联合处理组(Res+DDP组)细胞内FTH及GPX4的蛋白表达相比于DDP组显著降低( $P < 0.05$ ); ACSL4及P53的蛋白表达相比于DDP组则进一步增加( $P < 0.05$ ). 结果说明白藜芦醇可影响Eca109/DDP



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 白藜芦醇及顺铂联用对Eca109/DDP细胞集落形成的影响(比例尺 = 5 mm). Ctrl: 对照组; Res: 白藜芦醇组; DDP: 顺铂组; Res+DDP: 顺铂及白藜芦醇联用组.  $n = 3$ , <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs Ctrl组, <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs DDP组.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.477 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 白藜芦醇及顺铂联用对Eca109/DDP细胞铁死亡的影响. A: 二价铁离子含量; B: MDA水平; C: GSH水平; D和E: ROS水平, 放大倍数 400 ×, 比例尺 = 20 μm.  $n = 3$ , <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs Ctrl组, <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs DDP组. MDA: 丙二醛; GSH: 谷胱甘肽; ROS: 活性氧; Ctrl: 对照组; Res: 白藜芦醇组; DDP: 顺铂组; Res+DDP: 顺铂及白藜芦醇联用组.

细胞内铁死亡相关调控因子的蛋白表达.

### 3 讨论

中药往往具有多种药理学功效, 且自身毒副作用较小,

在应对复杂疾病上具有天然的优势. 本研究探究了白藜芦醇对食管癌顺铂耐药细胞Eca109/DDP化疗耐药性的影响. MTT药敏实验结果显示白藜芦醇自身对食管癌细胞Eca109和Eca109/DDP的毒性较小, 联合应用白藜芦醇

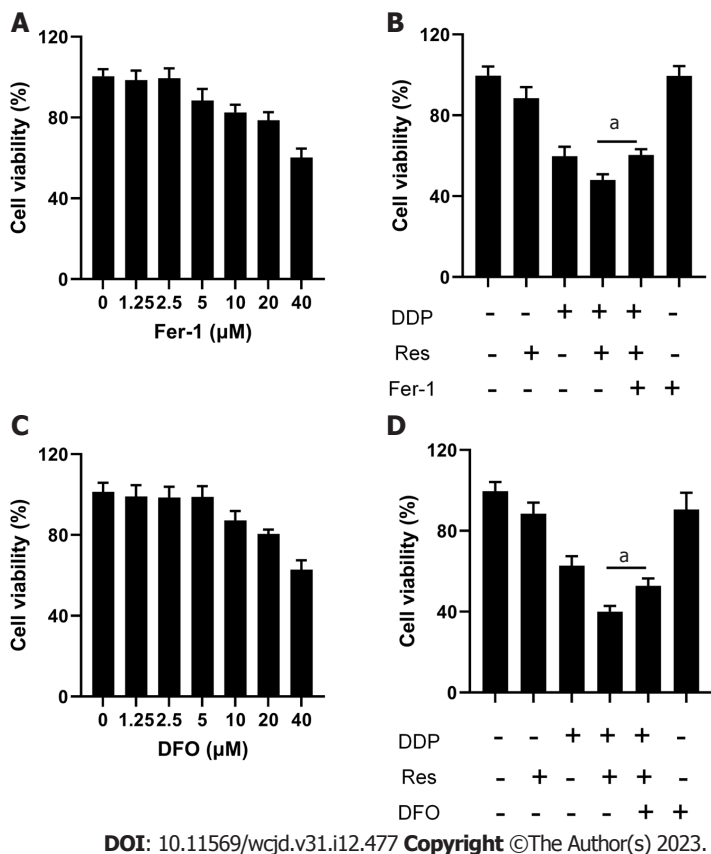


图 4 铁死亡抑制剂Fer-1和铁离子螯合剂DFO对Eca109/DDP细胞活力的影响. A: Fer-1的细胞毒性检测; B: MTT检测Fer-1、Res和DDP对Eca109/DDP细胞活力的影响; C: DFO的细胞毒性检测; D: MTT检测DFO、Res和DDP对Eca109/DDP细胞活力的影响. Res: 白藜芦醇; DDP: 顺铂.  $n = 3$ ,  $^a P < 0.05$  vs Res+DDP组.

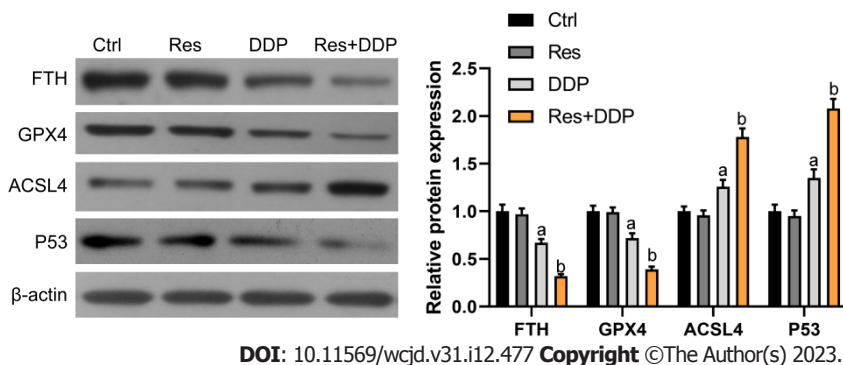


图 5 白藜芦醇及顺铂联用对Eca109/DDP细胞铁死亡相关调控因子的影响.  $n = 3$ ,  $^a P < 0.05$  vs Ctrl组,  $^b P < 0.05$  vs DDP组. FTH: 丙二醛; GPX4: 谷胱甘肽; ACSL4: 活性氧; Ctrl: 对照组; Res: 白藜芦醇组; DDP: 顺铂组; Res+DDP: 顺铂及白藜芦醇联用组.

和顺铂可增加Eca109/DDP细胞对顺铂的敏感性, 具有一定的耐药逆转效应. 同时克隆形成实验的结果显示相较于单用顺铂, 白藜芦醇和顺铂联用可进一步抑制Eca109/DDP细胞克隆形成, 提升顺铂的作用效果. 结果提示, 白藜芦醇可逆转食管癌顺铂耐药细胞Eca109/DDP对顺铂的耐药性.

化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用主要体现在抑制肿瘤细胞的无限增殖, 诱导其多种模式的死亡上<sup>[9]</sup>. 细胞

死亡的方式主要包括: 细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡、铁死亡以及自噬等, 它们具有不同的形态和生化特征<sup>[9-11]</sup>. 本研究从铁死亡的角度初步探究了白藜芦醇逆转Eca109/DDP细胞顺铂耐药性的作用机制. 铁死亡是一种铁和脂质过氧化依赖性的细胞死亡模式, 其主要特征表现为细胞内铁离子蓄积通过芬顿反应生成大量的ROS, 同时伴随GSH耗竭, 导致细胞内脂质过氧化物水平升高, 最终诱发细胞死亡<sup>[12]</sup>. 目前有大量的文献报道, 在

包括胃癌<sup>[13]</sup>、结直肠癌<sup>[14]</sup>以及食管癌<sup>[15]</sup>中, 诱导细胞铁死亡是改善肿瘤细胞化疗耐药的重要策略. 本研究的检测结果显示, 白藜芦醇联用顺铂可促进Eca109/DDP细胞内铁离子的蓄积, 并诱导细胞铁死亡; 同时白藜芦醇和顺铂联用所致的Eca109/DDP细胞增殖抑制作用可被铁死亡抑制剂Fer-1和铁离子螯合剂DFO部分逆转. 结果表明, 白藜芦醇可通过铁死亡途径逆转食管癌顺铂耐药细胞Eca109/DDP的耐药性.

铁离子依赖性脂质过氧化是铁死亡发生的关键特征, 故而细胞内调节脂质过氧化和铁代谢的相关因子也是调节铁死亡的关键因子<sup>[12]</sup>. GPX4是含硒GPX家族的成员之一, 可通过催化谷胱甘肽还原反应, 抑制脂质过氧化物的蓄积, 是抵抗铁死亡的核心因素<sup>[16]</sup>; ACSL4则是长链脂酰CoA合成酶家族的成员之一, 可通过参与合成易被氧化的膜磷脂诱发铁死亡<sup>[17]</sup>. 另一方面, 铁蛋白则是胞内铁的主要储存形式, 由铁蛋白重链1和轻链组成, 对防止铁超载进而产生ROS具有重要的意义<sup>[18]</sup>. 除了依赖于GPX4的铁死亡途径外, P53信号也被证明通过SLC7A11以及ALOX12等途径参与调控铁死亡<sup>[19]</sup>. 本实验的检测结果显示, 白藜芦醇联用顺铂可显著降低Eca109/DDP细胞内FTH和GPX4的蛋白表达, 而增加ACSL4以及P53的蛋白表达水平, 这可能是其促进铁死亡的调控机制之一.

## 4 结论

综上所述, 白藜芦醇联合顺铂使用可显著提高食管癌细胞Eca109/DDP对顺铂的敏感性, 其作用机制可能是通过影响细胞铁死亡相关调控因子FTH、GPX4、ACSL4和P53的表达, 促进细胞内二价铁离子的蓄积, 进而诱导细胞铁死亡.

## 文章亮点

### 实验背景

诱导癌细胞铁死亡是改善包括食管癌在内的多种肿瘤细胞化疗耐药的重要策略.

### 实验动机

白藜芦醇被报道其可作为多种化疗药的增敏剂, 但其在食管癌耐药细胞的顺铂化疗中的作用以及其中是否涉及铁死亡途径并不清楚.

### 实验目标

探讨白藜芦醇对食管癌耐药细胞的顺铂敏感性的影响, 并验证铁死亡途径在此过程中所起的作用.

## 实验方法

白藜芦醇+顺铂处理Eca109/DDP细胞后, 检测细胞活性和集落形成以验证白藜芦醇对顺铂的增敏作用, 并检测铁死亡关键表征和调控因子的水平. 用铁死亡抑制剂和铁离子螯合剂处理细胞, 观察是否消除了白藜芦醇对顺铂的增敏作用.

## 实验结果

白藜芦醇在增强Eca109/DDP细胞对顺铂敏感过程中伴随促进铁死亡, 抑制铁死亡能在一定程度上消除白藜芦醇对顺铂的增敏作用.

## 实验结论

白藜芦醇可通过诱导细胞铁死亡来恢复食管癌顺铂耐药细胞Eca109/DDP对顺铂的敏感性.

## 展望前景

白藜芦醇可能是改善食管癌耐药的潜在药剂.

## 5 参考文献

- 1 Qiu H, Cao S, Xu R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020. *Cancer Commun (Lond)* 2021; 41: 1037-1048 [PMID: 34288593 DOI: 10.1002/cac2.12197]
- 2 Demarest CT, Chang AC. The Landmark Series: Multimodal Therapy for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 3375-3382 [PMID: 33629251 DOI: 10.1245/s10434-020-09565-5]
- 3 Mwachiro M, White R. Management of Esophageal Cancer Treatment in Resource-Limited Settings. *Thorac Surg Clin* 2022; 32: 397-404 [PMID: 35961747 DOI: 10.1016/j.thorsurg.2022.04.007]
- 4 Lohan-Codeço M, Barambo-Wagner ML, Nasciutti LE, Ribeiro Pinto LF, Meireles Da Costa N, Palumbo A Jr. Molecular mechanisms associated with chemoresistance in esophageal cancer. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79: 116 [PMID: 35113247 DOI: 10.1007/s00018-022-04131-6]
- 5 Tang KY, Du SL, Wang QL, Zhang YF, Song HY. Traditional Chinese medicine targeting cancer stem cells as an alternative treatment for hepatocellular carcinoma. *J Integr Med* 2020; 18: 196-202 [PMID: 32067923 DOI: 10.1016/j.joim.2020.02.002]
- 6 Ren B, Kwah MX, Liu C, Ma Z, Shanmugam MK, Ding L, Xiang X, Ho PC, Wang L, Ong PS, Goh BC. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives. *Cancer Lett* 2021; 515: 63-72 [PMID: 34052324 DOI: 10.1016/j.canlet.2021.05.001]
- 7 Muhanmode Y, Wen MK, Maitinuri A, Shen G. Curcumin and resveratrol inhibit chemoresistance in cisplatin-resistant epithelial ovarian cancer cells via targeting P13K pathway. *Hum Exp Toxicol* 2022; 41: 9603271221095929 [PMID: 35722665 DOI: 10.1177/09603271221095929]
- 8 Zhang W, Jiang H, Chen Y, Ren F. Resveratrol chemosensitizes adriamycin-resistant breast cancer cells by modulating miR-122-5p. *J Cell Biochem* 2019; 120: 16283-16292 [PMID: 31155753 DOI: 10.1002/jcb.28910]
- 9 Zhao S, Tang Y, Wang R, Najafi M. Mechanisms of cancer cell death induction by paclitaxel: an updated review. *Apoptosis* 2022; 27: 647-667 [PMID: 35849264 DOI: 10.1007/s10495-022-01750-z]
- 10 Das S, Shukla N, Singh SS, Kushwaha S, Shrivastava R.

- Mechanism of interaction between autophagy and apoptosis in cancer. *Apoptosis* 2021; 26: 512-533 [PMID: 34510317 DOI: 10.1007/s10495-021-01687-9]
- 11 王婷安, 吴留成, 韦尉元, 凌通, 黄名威, 覃宇周. 铁死亡调控通路及其在肿瘤放化疗和免疫治疗抵抗中的研究进展. *中国癌症防治杂志* 2022; 14: 682-686 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2022.06.15]
- 12 Valashedi MR, Najafi-Ghalehlou N, Nikoo A, Bamshad C, Tomita K, Kuwahara Y, Sato T, Roushandeh AM, Roudkenar MH. Cashing in on ferroptosis against tumor cells: Usher in the next chapter. *Life Sci* 2021; 285: 119958 [PMID: 34534562 DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119958]
- 13 Ouyang S, Li H, Lou L, Huang Q, Zhang Z, Mo J, Li M, Lu J, Zhu K, Chu Y, Ding W, Zhu J, Lin Z, Zhong L, Wang J, Yue P, Turkson J, Liu P, Wang Y, Zhang X. Inhibition of STAT3-ferroptosis negative regulatory axis suppresses tumor growth and alleviates chemoresistance in gastric cancer. *Redox Biol* 2022; 52: 102317 [PMID: 35483272 DOI: 10.1016/j.redox.2022.102317]
- 14 Zhang Q, Deng T, Zhang H, Zuo D, Zhu Q, Bai M, Liu R, Ning T, Zhang L, Yu Z, Zhang H, Ba Y. Adipocyte-Derived Exosomal M1TP Suppresses Ferroptosis and Promotes Chemoresistance in Colorectal Cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2022; 9: e2203357 [PMID: 35978266 DOI: 10.1002/advs.202203357]
- 15 Yao W, Wang J, Meng F, Zhu Z, Jia X, Xu L, Zhang Q, Wei L. Circular RNA CircPVT1 Inhibits 5-Fluorouracil Chemosensitivity by Regulating Ferroptosis Through MiR-30a-5p/FZD3 Axis in Esophageal Cancer Cells. *Front Oncol* 2021; 11: 780938 [PMID: 34966683 DOI: 10.3389/fonc.2021.780938]
- 16 Wang Z, Wu S, Zhu C, Shen J. The role of ferroptosis in esophageal cancer. *Cancer Cell Int* 2022; 22: 266 [PMID: 35999642 DOI: 10.1186/s12935-022-02685-w]
- 17 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Imler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Angeli JP, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 91-98 [PMID: 27842070 DOI: 10.1038/nchembio.2239]
- 18 Hu W, Zhou C, Jing Q, Li Y, Yang J, Yang C, Wang L, Hu J, Li H, Wang H, Yuan C, Zhou Y, Ren X, Tong X, Du J, Wang Y. FTH promotes the proliferation and renders the HCC cells specifically resist to ferroptosis by maintaining iron homeostasis. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 709 [PMID: 34965856 DOI: 10.1186/s12935-021-02420-x]
- 19 Liu Y, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian. *Cell Death Differ* 2022; 29: 895-910 [PMID: 35087226 DOI: 10.1038/s41418-022-00943-y]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 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。(2) 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) 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。(4) 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。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> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注)。如同一表中另有一套  $P$  值, 则 <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为 <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <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  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

# 川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及糖酵解的调控作用

王韩英, 陈勇, 朱双媚

王韩英, 陈勇, 朱双媚, 丽水市人民医院肿瘤放疗科 浙江省丽水市 323000

王韩英, 主治医师, 主要从事肿瘤方面的基础与临床研究.

**作者贡献分布:** 此课题由王韩英设计; 研究过程由王韩英及陈勇操作完成; 研究所用试剂及分析工具由王韩英提供; 数据分析由王韩英及朱双媚完成; 本论文写作由王韩英及陈勇完成.

**通讯作者:** 王韩英, 本科, 主治医师, 浙江省丽水市莲都区岩泉街道丽阳街 1188号, 丽水市人民医院东院区肿瘤放疗科. wanghanying225@2980.com

收稿日期: 2023-03-24

修回日期: 2023-04-26

接受日期: 2023-05-24

在线出版日期: 2023-06-28

## Regulatory effect of tetramethylpyrazine on cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in gastric cancer cells

Han-Ying Wang, Yong Chen, Shuang-Mei Zhu

Han-Ying Wang, Yong Chen, Shuang-Mei Zhu, Department of Tumor Chemoradiotherapy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Han-Ying Wan, Physician-in-Charge, Department of Tumor Chemoradiotherapy, Lishui City People's Hospital, No. 1188 Liyang Street, Yanquan Street, Liandu District, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. wanghanying225@2980.com

Received: 2023-03-24

Revised: 2023-04-26

Accepted: 2023-05-24

Published online: 2023-06-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Tetramethylpyrazine (TMP) has been reported to have

antitumor effects, but its effect on gastric cancer and the underlying mechanism are not fully understood.

#### AIM

To investigate the regulatory effect and potential mechanism of TMP on the proliferation, migration, invasion, and glycolysis of gastric cancer cells.

#### METHODS

Gastric cancer cells cultured *in vitro* were randomly divided into four groups: Control group (Ctrl), low-dose TMP group (TMP-L, 10  $\mu$ M), medium-dose TMP group (TMP-M, 20  $\mu$ M), and high-dose TMP group (TMP-H, 40  $\mu$ M). After treatment, cell viability was detected by CCK-8 assay, and cell proliferation, migration, and invasion were detected by colony formation assay and transwell assay. Glucose metabolism was determined by measurements of glucose uptake, lactate production, oxygen consumption rate (OCR), and extracellular acidification rate (ECAR). The activity of hexokinase (HK) and lactate dehydrogenase (LDH) was determined. The expression of glycolysis-related proteins and activation of the protein kinase B (AKT)/glucose transporter-1 (GLUT1) axis were assessed by Western blot assay.

#### RESULTS

TMP reduced the viability of gastric cancer cells in a dose-dependent manner ( $P < 0.05$ ). Compared to the Ctrl group, medium- and high-dose TMP inhibited cell proliferation, migration, and invasion ( $P < 0.05$ ). After treatment with TMP, glucose uptake, lactate production, OCR, and ECAR were decreased significantly ( $P < 0.05$ ), and the activity of HK and LDH was reduced significantly in the TMP-H group ( $P < 0.05$ ). Western blot analysis showed that the expression of p-AKT/AKT, GLUT1, HK2, and LDHA in gastric cancer cells treated with TMP was downregulated ( $P < 0.05$ ).

#### CONCLUSION

TMP reduces glycolysis and inhibits cell proliferation and

migration in gastric cancer cells.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Tetramethylpyrazine; Gastric cancer cells; Proliferation; Migration; Glycolysis

**Citation:** Wang HY, Chen Y, Zhu SM. Regulatory effect of tetramethylpyrazine on cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in gastric cancer cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(12): 485-491

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/485.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.485>

## 摘要

### 背景

川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)被报道具有抗肿瘤作用,但其对胃癌的作用及其机制并不完全清楚。

### 目的

探讨TMP对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和葡萄糖代谢的影响及潜在的作用机制。

### 方法

体外培养的胃癌细胞随机分为4组: 对照组(control, Ctrl)、低剂量TMP组(TMP-L, 10  $\mu$ M)、中剂量TMP组(TMP-M, 20  $\mu$ M)、高剂量TMP组(TMP-H, 40  $\mu$ M)。胃癌细胞经相应处理后,采用CCK-8检测细胞活力、集落形成实验及transwell细胞实验分别用来检测细胞的增殖及迁移侵袭能力;此外,检测细胞的葡萄糖摄取、乳酸生成、氧消耗速率(oxygen consumption rate, OCR)以及胞外酸化率(extra-cellular acidification rate, ECAR)来反映细胞的葡萄糖代谢情况并分析糖酵解关键酶[己糖激酶(hexokinase, HK)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)]的活性;Western blot检测糖酵解相关蛋白的表达以及蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter-1, GLUT1)信号通路的活性。

### 结果

TMP可剂量依赖性抑制胃癌细胞的活力( $P<0.05$ )。相较于对照组,中、高剂量TMP可抑制细胞增殖、迁移及侵袭( $P<0.05$ )。此外,给予TMP干预后,胃癌细胞中葡萄糖摄取量和乳酸产量降低( $P<0.05$ ),OCR及ECAR也显著降低( $P<0.05$ );高剂量的TMP可显著降低细胞HK和LDH的活性( $P<0.05$ )。Western blot检测结果显示,TMP干预后细胞内p-AKT/AKT、GLUT1、HK2以及LDHA蛋白表达水平均显著下调( $P<0.05$ )。

### 结论

TMP可降低胃癌细胞的糖酵解水平,抑制细胞的增殖、迁移及侵袭。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 川芎嗪; 胃癌细胞; 增殖; 迁移; 糖酵解

**核心提要:** 川芎嗪可抑制胃癌细胞糖酵解、增殖、迁移、侵袭和蛋白激酶B/葡萄糖转运蛋白1信号活性。

**文献来源:** 王韩英, 陈勇, 朱双媚. 川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及糖酵解的调控作用. *世界华人消化杂志* 2023; 31(12): 485-491

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/485.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.485>

## 0 引言

据国家癌症中心2022年发布的全国癌症统计学数据显示,胃癌作为常见的消化系统肿瘤,其发病例数和死亡率均位居第三<sup>[1]</sup>。临床上胃癌早期筛出率较低,常见为中晚期胃癌患者,手术及放疗化疗效果有限<sup>[2,3]</sup>,寻找高效的抗肿瘤药物及靶点依旧是临床胃癌辅助治疗的重点研究领域。2000年和2011年Weinberg及其研究伙伴<sup>[4,5]</sup>总结了包括能量代谢异常、持续的增殖信号、逃避生长抑制以及侵袭转移等在内的肿瘤十大特征。能量代谢在肿瘤细胞的恶性增殖过程中具有重要的作用,研究显示,胃癌细胞的糖酵解代谢十分活跃,符合Warburg效应的代谢特征<sup>[3,6]</sup>。抑制肿瘤细胞的糖酵解代谢对抑制肿瘤的生长具有重要的意义,也为抗肿瘤药物的研发提供了新的方向和思路。中医药在肿瘤的治疗上具有独特的优势,川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)是中药川芎的主要活性成分,目前常用于辅助治疗心脑血管疾病。但现代药理学研究显示,TMP具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多效作用,且对机体多个系统均具有调节效应,临床应用前景广阔<sup>[7-9]</sup>。本研究以胃癌细胞株为对象,评估TMP对其增殖、迁移的影响,并从葡萄糖代谢的角度初步探讨其可能的作用机制,为TMP的临床应用提供一定理论基础。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 细胞培养用RPMI-1640培养基购自美国Invitrogen公司;川芎嗪(TMP,纯度>98%)购自上海源叶生物科技有限公司;胃癌细胞株AGS和SGC7901购自武汉中国典型培养物保藏中心;蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、p-AKT和 $\beta$ -actin抗体购自美国Cell Signaling公司;葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter-1, GLUT1)、己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)及乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)抗体购自美国Abcam公司;CCK-8细胞增殖检测试剂盒购自上海苑试生物技术有限公司;葡萄糖(glucose, GLU)、乳酸(lactic acid, LD)、己糖激酶(hexokinase, HK)及乳酸脱氢酶(lactate

dehydrogenase, LDH)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;其余试剂均为国产市售分析纯。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养及CCK-8细胞活力测定:** 胃癌细胞株AGS和SGC7901生长于含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素及100 U/mL链霉素的RPMI-1640细胞培养基中,培养条件:5%二氧化碳、37 °C细胞培养箱,定期更换培养基并传代,维持细胞良好的生长状态。将消化后的AGS和SGC7901细胞(5000个/孔)分别接种至细胞培养皿中,同步化处理后加TMP浓度梯度设置:(0、5、10、20、40、80)  $\mu\text{M}$ 分别干预24 h、48 h、72 h。每孔中加入10  $\mu\text{L}$ 的CCK-8试剂,孵育2 h后经酶标仪检测450 nm波长处各孔的吸光度值(OD)。每组均设置三个复孔,结果取其均值,同时设不加细胞的单孔作为空白对照;绘制细胞生长曲线。实验重复3次( $n = 3$ )。

**1.2.2 细胞增殖检测:** 采用细胞克隆形成实验检测细胞增殖情况。将生长良好的细胞接种至培养皿中,贴壁同步化后,依据实验分组加药干预至实验预定的时间。吸弃培养基,加4%多聚甲醛固定后,结晶紫染色并于显微镜下拍照计数细胞克隆数,计算细胞克隆形成率。细胞分组设置:对照组(control, Ctrl)、低剂量TMP组(TMP-L,培养基中TMP浓度为10  $\mu\text{M}$ )、中剂量TMP组(TMP-M,培养基中TMP浓度为20  $\mu\text{M}$ )、高剂量TMP组(TMP-H,培养基中TMP浓度为40  $\mu\text{M}$ )。

**1.2.3 细胞迁移检测:** 采用transwell细胞迁移实验检测细胞的迁移。依据实验分组设计,将AGS和SGC7901细胞对应的各自的细胞悬液加入transwell小室的上室中,下室中加入相应的培养基,置于细胞培养箱中继续培养48 h。移除上室表面未迁移的细胞,迁移细胞经甲醇固定后加结晶紫染色液染色,置于显微镜下拍照观察并计算细胞迁移率。

**1.2.4 细胞侵袭检测:** 采用transwell细胞侵袭实验检测细胞的侵袭能力。预先将Matrigel胶均匀铺至Transwell小室底部膜的上室面,37 °C培养箱中孵育,使基质胶聚合成薄膜,用以模拟细胞外基质;而后将各组处理的AGS和SGC7901细胞对应的各自的细胞悬液加入transwell小室的上室中,操作步骤同1.2.3,最后经结晶紫染色,并置于显微镜下拍照观察并计算细胞侵袭率。

**1.2.5 细胞葡萄糖代谢指标检测:** AGS和SGC7901细胞分别经相应的上述分组处理后,均依据公司提供的试剂盒说明书进行GLU摄取、LD产量、HK及LDH指标的检测操作。

**1.2.6 氧消耗速率(oxygen consumption rate, OCR)及细胞外酸化率(extra-cellular acidification rate, ECAR)检测:** 采用细胞能量分析仪(Seahorse XF24, 美国Seahorse

Bioscience公司)检测细胞经TMP干预后OCR以及ECAR。将胃癌细胞株AGS和SGC7901细胞分别接种至专用培养板(10000个/孔)。依据说明书操作如下:贴壁后更换细胞培养基为检测液,先监测基础条件下的OCR和ECAR,依次加药(寡霉素、解偶联剂FCCP、抗霉素A)后检测并分析OCR和ECAR的结果。

**1.2.7 细胞相关蛋白表达水平检测:** 采用western blot实验检测各组胃癌细胞株AGS和SGC7901经TMP干预后葡萄糖代谢相关蛋白的表达以及AKT/GLUT1信号通路的活性。RIPA裂解并离心收集细胞蛋白,BCA蛋白定量法对细胞蛋白进行定量后,采用SDS-PAGE蛋白凝胶电泳上样并分离目的蛋白,之后通过电转法将目的蛋白转移至PVDF膜上。5%的脱脂牛奶孵育封闭后,按说明书要求依次加入相应的一抗和二抗孵育,暗室中利用ECL化学发光液显影,定影并对结果进行灰度半定量分析。

**统计学处理** 所得数据录入GraphPad 8.3软件中进行统计学分析。实验结果以均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示,多组间的比较采用方差分析,各组均数间的两两比较用Bonferroni校正的*t*检验, $P < 0.05$ 表示有显著差异。

## 2 结果

**2.1 TMP对胃癌细胞活力的影响** CCK-8法检测细胞活力的结果显示如图1所示,随TMP浓度及作用时间增加,胃癌细胞AGS和SGC7901的活力均逐步降低。本实验后续选取10  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$ 和40  $\mu\text{M}$ 的TMP处理胃癌细胞48 h分别作为低、中、高剂量处理组。

**2.2 TMP对胃癌细胞增殖和迁移的影响** 克隆形成实验检测胃癌细胞的增殖情况,结果如图2A所示,TMP可剂量依赖性抑制AGS和SGC7901细胞增殖形成的细胞群落;统计学结果显示,中、高剂量组克隆形成数显著低于对照组( $P < 0.05$ )。

Transwell细胞迁移及侵袭实验检测胃癌细胞AGS和SGC7901的迁移情况及侵袭情况,结果如图2B和C所示,TMP可剂量依赖性抑制AGS和SGC7901细胞迁移及侵袭;统计学分析表明,中、高剂量组细胞迁移率和侵袭率均显著低于对照组( $P < 0.05$ )。

**2.3 TMP对胃癌细胞葡萄糖代谢的影响** 检测结果如表1所示,中、高剂量的TMP可显著抑制胃癌细胞对葡萄糖的利用,并抑制细胞内乳酸生成;同时中、高剂量TMP组的OCR和ECAR值较对照组显著降低。

**2.4 TMP对胃癌细胞葡萄糖代谢过程中关键酶活性的影响** 进一步检测TMP对胃癌细胞葡萄糖代谢过程中关键酶HK、LDH活性的影响,结果显示(图3),高剂量TMP可显著抑制HK和LDH的活性,差异有统计学意义



表 1 川芎嗪对胃癌细胞葡萄糖代谢的影响

组别	葡萄糖摄取( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )	乳酸产量( $\text{mM}$ )	氧消耗速率( $\text{mph}/\text{min}/105\text{cells}$ )	胞外酸化率( $\text{mMol}/\text{min}/105\text{cells}$ )	
AGS	Ctrl	$2.97 \pm 0.49$	$4.59 \pm 0.41$	$277.38 \pm 25.56$	$443.37 \pm 38.95$
	TMP-L	$2.31 \pm 0.55$	$3.84 \pm 0.53$	$235.74 \pm 35.12$	$399.54 \pm 30.65$
	TMP-M	$1.07 \pm 0.52^a$	$3.37 \pm 0.45^b$	$202.19 \pm 18.74^c$	$321.28 \pm 25.36^d$
	TMP-H	$0.76 \pm 0.43^a$	$2.03 \pm 0.38^b$	$179.26 \pm 10.33^c$	$300.56 \pm 21.28^d$
SGC7901	Ctrl	$3.05 \pm 0.62$	$4.78 \pm 0.43$	$301.56 \pm 27.32$	$474.82 \pm 41.26$
	TMP-L	$2.74 \pm 0.57$	$3.89 \pm 0.52$	$256.63 \pm 25.48$	$409.28 \pm 35.51$
	TMP-M	$2.05 \pm 0.43^e$	$3.01 \pm 0.44$	$212.91 \pm 20.76^g$	$337.72 \pm 27.34^h$
	TMP-H	$0.89 \pm 0.45^e$	$2.26 \pm 0.51^f$	$183.46 \pm 12.38^g$	$306.65 \pm 23.27^h$

$n = 3$ , mean  $\pm$  SD, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.05$  vs Ctrl组AGS细胞; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.05$ , <sup>g</sup> $P < 0.05$ , <sup>h</sup> $P < 0.05$  vs Ctrl组SGC7901细胞. Ctrl: 对照组; TMP-L: 低剂量川芎嗪组; TMP-M: 中剂量川芎嗪组; TMP-H: 高剂量川芎嗪组.

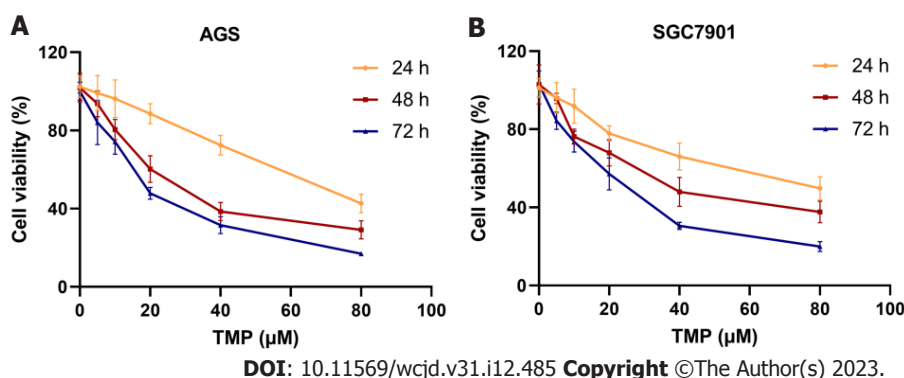


图 1 川芎嗪对胃癌细胞增殖活力的影响. A: CCK-8法检测的梯度浓度(0  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$ 、40  $\mu\text{M}$ 和80  $\mu\text{M}$ )TMP干预AGS细胞不同时间(24 h、48 h、72 h)后的细胞活力数据的统计结果; B: CCK-8法检测的梯度浓度(0  $\mu\text{M}$ 、5  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、20  $\mu\text{M}$ 、40  $\mu\text{M}$ 和80  $\mu\text{M}$ )TMP干预SGC7901细胞不同时间(24 h、48 h、72 h)后的细胞活力数据的统计结果. TMP: 川芎嗪.  $n = 3$ .

( $P < 0.05$ ).

2.5 TMP对胃癌细胞AKT/GLUT1信号及葡萄糖代谢相关蛋白的影响 Western blot检测结果如图4所示, 与对照组相比, TMP孵育可显著降低胃癌AGS及SGC7901细胞中磷酸化AKT的水平, 总AKT蛋白表达不变; 同时可抑制AGS及SGC7901细胞中GLUT1、HK2及LDHA的蛋白表达水平.

### 3 讨论

TMP具有抗肿瘤活性, 在胃癌中的研究显示, TMP可通过激活ROS/AMPK通路促进SGC7901胃癌细胞经线粒体途径凋亡<sup>[9]</sup>. 另一项研究也表明<sup>[10]</sup>, 在SGC7901胃癌细胞中TMP可通过核因子 $\kappa\text{B}$ 及周期调控因子发挥抑制增殖及促凋亡的效应. 本研究旨在探讨TMP对AGS及SGC7901胃癌细胞增殖及迁移能力的影响以及其中涉及的能量代谢异常问题. 结果显示TMP可浓度依赖性降低AGS及SGC7901胃癌细胞活力, 并抑制其增殖及迁移.

本实验进一步从能量代谢的角度研究了TMP抑制胃癌细胞生长可能涉及的作用机制. 依据Warburg效应,

AGS和SGC7901胃癌细胞与其他肿瘤细胞类似, 以有氧糖酵解代谢为主要的能量来源; 为维持自身无限增殖的信号, 胃癌细胞对一方面培养环境中葡萄糖的需求量较大, 另一方面有氧糖酵解代谢会生成大量的乳酸, 维持其生存所需的酸性微环境<sup>[11,12]</sup>. 故而本研究首先检测了胃癌细胞及培养体系中葡萄糖的消耗量和乳酸的生成量, 结果显示经TMP干预后, AGS细胞及SGC7901细胞消耗的葡萄糖量及乳酸的生成量显著降低. OCR测量细胞的耗氧量可以反应线粒体的氧化磷酸化作用, ECAR测定的培养基酸化速率也是一种检测葡萄糖代谢的方法. 检测结果表明TMP可降低胃癌细胞的耗氧量和培养基酸化速率; 这些结果均提示TMP可抑制AGS及SGC7901胃癌细胞利用葡萄糖进行有氧糖酵解代谢, 能量代谢异常可能是导致肿瘤细胞增殖及迁移能力下降的原因之一.

肿瘤细胞有氧糖酵解代谢过程中同样需要己糖激酶、乳酸脱氢酶等关键酶的催化. 胃癌细胞中HK2表达上调与细胞的恶性生物学行为密切相关<sup>[13]</sup>, HK2水平降低可阻碍细胞利用葡萄糖, 抑制糖酵解的顺利进行. 作

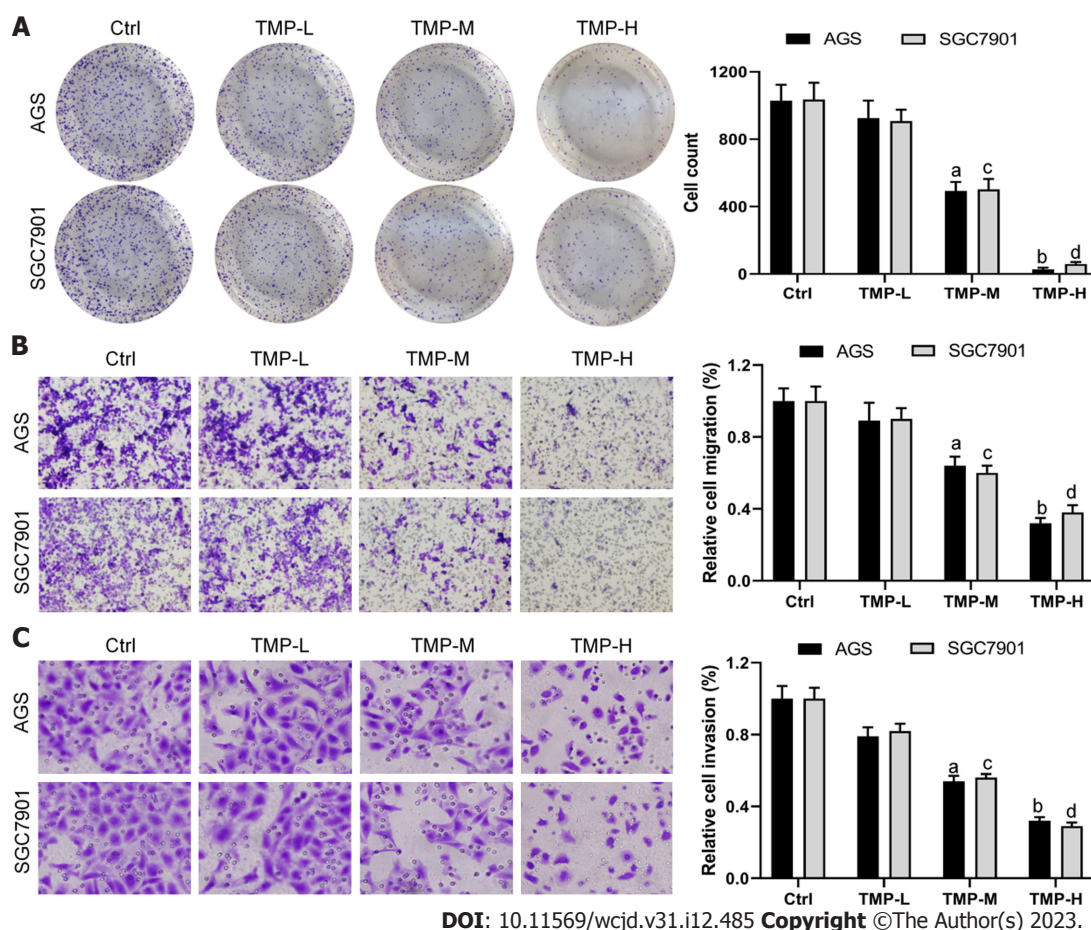


图 2 川芎嗪对胃癌细胞增殖和迁移的影响。A: 集落形成实验的代表性图像和统计学结果,  $n = 3$ , mean  $\pm$  SD, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组AGS细胞; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组SGC7901细胞。B: Transwell迁移实验的代表性图像和统计学结果,  $n = 3$ , mean  $\pm$  SD, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组AGS细胞; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组SGC7901细胞。C: Transwell侵袭实验的代表性图像和统计学结果,  $n = 3$ , mean  $\pm$  SD, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组AGS细胞; <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组SGC7901细胞。Ctrl: 对照组; TMP-L: 低剂量川芎嗪组; TMP-M: 中剂量川芎嗪组; TMP-H: 高剂量川芎嗪组。

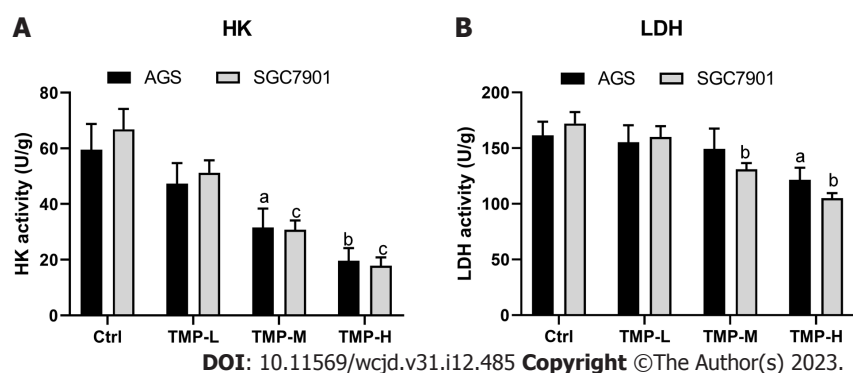
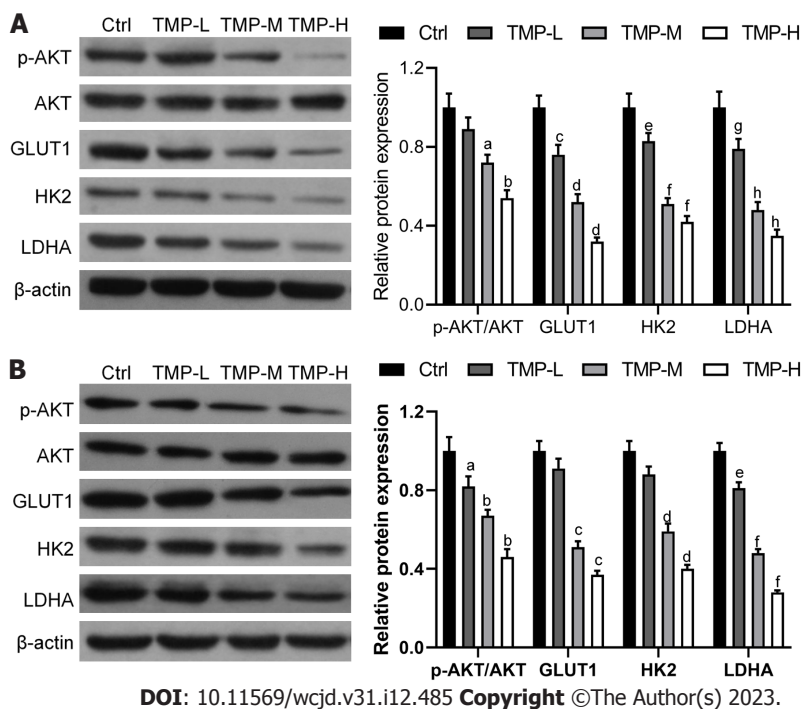


图 3 川芎嗪对胃癌细胞葡萄糖代谢过程中关键酶活性的影响。A: HK活性的统计学结果,  $n = 3$ , mean  $\pm$  SD, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组AGS细胞; <sup>a</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组SGC7901细胞。B: LDH活性的统计学结果;  $n = 3$ , mean  $\pm$  SD, <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs Ctrl组AGS细胞; <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs Ctrl组SGC7901细胞。Ctrl: 对照组; TMP-L: 低剂量川芎嗪组; TMP-M: 中剂量川芎嗪组; TMP-H: 高剂量川芎嗪组; HK: 己糖激酶; LDH: 乳酸脱氢酶。

为乳酸生成的关键酶之一, LDHA在胃癌组织中表达显著高于癌旁正常对照组织, 且LDHA的高表达与胃癌患者的不良预后密切相关<sup>[14,15]</sup>。故而本研究进一步检测了胃癌细胞中, HK2和LDH的表达以及活性。结果显示,

TMP可显著抑胃癌细胞中HK2和LDH的活性, 同时抑制HK2和LDHA的蛋白表达。AKT信号已被证实参与调节肿瘤生长代谢, 磷酸化激活AKT之后可促进肿瘤细胞膜上葡萄糖转运蛋白的表达以及转位, 进而增加细胞摄取



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.485 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 川芎嗪对胃癌细胞AKT/GLUT1信号及葡萄糖代谢相关蛋白的影响. A: AGS细胞,  $n = 3$ , mean  $\pm$  SD, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ , <sup>g</sup> $P < 0.01$ , <sup>h</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组; B: SGC7901细胞, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ , <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs Ctrl组. Ctrl: 对照组; TMP-L: 低剂量川芎嗪组; TMP-M: 中剂量川芎嗪组; TMP-H: 高剂量川芎嗪组.

葡萄糖的速度, 促进肿瘤细胞的有氧糖酵解代谢和肿瘤的生长<sup>[16,17]</sup>. 本研究的检测结果显示, TMP可显著抑制胃癌细胞中AKT的磷酸化和GLUT1的蛋白表达水平. 以上结果提示TMP可抑制AKT/GLUT1信号轴, 下调糖酵解代谢关键酶HK2和LDHA的表达, 进而抑制胃癌细胞的有氧糖酵解代谢; 然而该信号轴是否会对胃癌细胞其他相关的生物学行为产生影响, 所涉及的具体机制如何, 还需进一步的研究.

#### 4 结论

综上所述, TMP可抑制AGS及SGC7901胃癌细胞增殖及迁移, 并通过AKT/GULT1信号轴抑制胃癌细胞有氧糖酵解代谢.

#### 文章亮点

##### 实验背景

川芎嗪具有多种抗癌作用, 而其对胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的影响和潜在的细胞学机制尚不完全清楚.

##### 实验动机

糖酵解在胃癌细胞的生长以及转移中发挥巨大作用, 川芎嗪抑制胃癌细胞的增殖、迁移与侵袭的过程中是否涉及抑制糖酵解并不清楚.

##### 实验目标

评估川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 并以糖酵解的角度初步探讨其涉及的细胞学机制.

##### 实验方法

用10  $\mu$ M、20  $\mu$ M和40  $\mu$ M川芎嗪处理胃癌细胞后, 检测细胞活性、迁移与侵袭、葡萄糖代谢指标、葡萄糖代谢关键酶活性的变化; 并用Western blot分析糖酵解相关蛋白的表达和蛋白激酶B/葡萄糖转运蛋白1信号活性.

##### 实验结果

川芎嗪抑制胃癌细胞糖酵解、增殖、迁移、侵袭和蛋白激酶B/葡萄糖转运蛋白1信号活性.

##### 实验结论

川芎嗪抑制胃癌细胞增殖及转移的作用可能涉及到抑制蛋白激酶B/葡萄糖转运蛋白1信号轴介导的糖酵解.

##### 展望前景

川芎嗪可能是潜在的抗胃癌药剂.

#### 5 参考文献

1 Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, Wang SM, Sun KX, Chen R, Li L, Wei WQ, He J. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center* 2022; 2: 1-9 [DOI: 10.1016/

- jjncc.2022.02.002]
- 2 Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 534-542 [PMID: 31362118 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045]
  - 3 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21 [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]
  - 4 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
  - 5 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70 [PMID: 10647931 DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9]
  - 6 Luo Y, Liu JS, Dai B, Qian K. The influence of metabolic syndrome on gastric cancer: A meta-analysis. *Asian J Surg* 2021; 44: 1596-1597 [PMID: 34511362 DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.08.014]
  - 7 Zou J, Gao P, Hao X, Xu H, Zhan P, Liu X. Recent progress in the structural modification and pharmacological activities of ligustrazine derivatives. *Eur J Med Chem* 2018; 147: 150-162 [PMID: 29432947 DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.097]
  - 8 Lin J, Wang Q, Zhou S, Xu S, Yao K. Tetramethylpyrazine: A review on its mechanisms and functions. *Biomed Pharmacother* 2022; 150: 113005 [PMID: 35483189 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113005]
  - 9 Yi B, Liu D, He M, Li Q, Liu T, Shao J. Role of the ROS/AMPK signaling pathway in tetramethylpyrazine-induced apoptosis in gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2013; 6: 583-589 [PMID: 24137375 DOI: 10.3892/ol.2013.1403]
  - 10 Ji AJ, Liu SL, Ju WZ, Huang XE. Anti-proliferation effects and molecular mechanisms of action of tetramethylpyrazine on human SGC-7901 gastric carcinoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 3581-3586 [PMID: 24870761 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.8.3581]
  - 11 Zhao M, Wei F, Sun G, Wen Y, Xiang J, Su F, Zhan L, Nian Q, Chen Y, Zeng J. Natural compounds targeting glycolysis as promising therapeutics for gastric cancer: A review. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1004383 [PMID: 36438836 DOI: 10.3389/fphar.2022.1004383]
  - 12 Deng P, Li K, Gu F, Zhang T, Zhao W, Sun M, Hou B. LINC00242/miR-1-3p/G6PD axis regulates Warburg effect and affects gastric cancer proliferation and apoptosis. *Mol Med* 2021; 27: 9 [PMID: 33514309 DOI: 10.1186/s10020-020-00259-y]
  - 13 Xu J, Xu Y, Ye G, Qiu J. LncRNA-SNHG1 promotes paclitaxel resistance of gastric cancer cells through modulating the miR-216b-5p-hexokinase 2 axis. *J Chemother* 2022: 1-12 [PMID: 36548909 DOI: 10.1080/1120009X.2022.2157618]
  - 14 Sun X, Sun Z, Zhu Z, Li C, Zhang J, Xu H, Sun M. Expression of SIP1 is strongly correlated with LDHA and shows a significantly poor outcome in gastric cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 7521-7530 [PMID: 25913622 DOI: 10.1007/s13277-015-3470-7]
  - 15 Li X, Zhang C, Zhao T, Su Z, Li M, Hu J, Wen J, Shen J, Wang C, Pan J, Mu X, Ling T, Li Y, Wen H, Zhang X, You Q. Lysine-222 succinylation reduces lysosomal degradation of lactate dehydrogenase a and is increased in gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 172 [PMID: 32859246 DOI: 10.1186/s13046-020-01681-0]
  - 16 Xu L, Chen J, Jia L, Chen X, Awaleh Moumin F, Cai J. SLC1A3 promotes gastric cancer progression via the PI3K/AKT signalling pathway. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 14392-14404 [PMID: 33145952 DOI: 10.1111/jcmm.16060]
  - 17 Zhou D, Jiang L, Jin L, Yao Y, Wang P, Zhu X. Glucose Transporter-1 Cooperating with AKT Signaling Promote Gastric Cancer Progression. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 4151-4160 [PMID: 32581586 DOI: 10.2147/CMAR.S251596]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数对乙肝纤维化的临床诊断价值

刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶

刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶, 树兰(杭州)医院肝胆外科 浙江省杭州市 310000

刘相艳, 主治医师, 主要从事肝硬化、肝癌以及肝衰竭等终末期肝病的诊治。

**作者贡献分布:** 刘相艳、鲁剑芳负责课题设计和主导课题研究实施及撰写文章; 王立东负责资料收集数据统计; 王卓轶负责提供实验材料。

**通讯作者:** 王卓轶, 副主任医师, 310000, 浙江省杭州市拱墅区东新路848号, 树兰(杭州)医院肝胆外科. roopheyog@163.com

**收稿日期:** 2022-09-29

**修回日期:** 2023-02-17

**接受日期:** 2023-06-16

**在线出版日期:** 2023-06-28

## Diagnostic value of shear wave velocity measured by virtual touch tissue imaging quantification combined with hepatic blood flow index measured by single-photon emission computed tomography first-pass method for hepatitis B fibrosis

Xiang-Yan Liu, Jian-Fang Lu, Li-Dong Wang, Zhuo-Yi Wang

**Xiang-Yan Liu, Jian-Fang Lu, Li-Dong Wang, Zhuo-Yi Wang**, Department of Hepatological Surgery, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Zhuo-Yi Wang, Associate Chief Physician, Department of Hepatological Surgery, Shulan (Hangzhou) Hospital, No. 848 Dongxin Road, Gongshu District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. roopheyog@163.com

**Received:** 2022-09-29

**Revised:** 2023-02-17

**Accepted:** 2023-06-16

**Published online:** 2023-06-28

## Abstract

### BACKGROUND

The degree of liver fibrosis in patients with chronic liver disease can be evaluated by combining single-photon emission computed tomography (SPECT) first-pass method to measure hepatic blood flow index with virtual touch tissue imaging quantification (VTIQ) to detect shear wave velocity (SWV).

### AIM

To evaluate the clinical value of VTIQ combined with SPECT first-pass method for the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB).

### METHODS

Forty-two CHB patients with liver fibrosis at our hospital from August 2020 to August 2021 were selected as a study group, and another 42 patients with CHB without hepatic fibrosis were selected as a control group. VTIQ was performed to obtain the shear wave transverse velocity (SWV), and SPECT examination was performed to obtain liver blood flow index. General data, routine blood indexes [white blood cell count (WBC), absolute monocyte count (AMC), and neutrophil count (NEUT)], blood coagulation function [prothrombin time (PT) and prothrombin activity (PTA)], liver function indexes [total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and albumin (ALB)] and SWV, and liver blood flow index were compared between the two groups. The degree of liver fibrosis in the study group was determined through liver tissue pathology, and SWV and liver blood flow index were compared among patients with different liver fibrosis degrees. Spearman correlation coefficient was used to assess the correlation of SWV and liver blood flow index with CHB liver fibrosis degree. The value of SWV and liver blood flow index in diagnosing

CHB liver fibrosis was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

## RESULTS

The SWV and liver blood flow index of the study group were significantly higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The SWV and hepatic blood flow index were significantly higher in patients with liver fibrosis grade S3-S4 in the study group than in those with grade S1-S2, and and in those with grade S2 than in those with grade S1 ( $P < 0.05$ ). SWV and liver blood flow index were positively correlated with CHB liver fibrosis degree ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) values of SWV and liver blood flow index, alone or in combination, for the diagnosis of CHB liver fibrosis were all  $> 0.7$ , and the AUC of the combination was the largest (0.930).

## CONCLUSION

SWV measured by VTIQ combined with liver blood flow index measured by SPECT has appreciated value in the diagnosis of CHB liver fibrosis and in the assessment of the degree of liver fibrosis.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Hepatic fibrosis; Virtual touch tissue imaging quantification; Single photon emission computed tomography; Diagnosis

**Citation:** Liu XY, Lu JF, Wang LD, Wang ZY. Diagnostic value of shear wave velocity measured by virtual touch tissue imaging quantification combined with hepatic blood flow index measured by single-photon emission computed tomography first-pass method for hepatitis B fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(12): 492-500

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/492.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.492>

## 摘要

### 背景

通过单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)首次通过法测定肝血流指数, 定量声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging quantification, VTIQ)检测剪切波横向速度(shear wave velocity, SWV), 将两种方法结合评估慢性肝病患者的肝纤维化程度。

### 目的

探究VTIQ和SPECT首次通过法诊断慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝纤维化的临床诊断价值。

### 方法

选取2020-08/2021-08我院42例CHB肝纤维化患者作

为研究组, 另选42例CHB无肝纤维化患者作为对照组, 开展前瞻性研究。均行VTIQ获取SWV, 行SPECT检查获取肝血流指数, 比较两组一般资料、血常规指标[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、血小板计数(platelet count, PLT)]、凝血功能[血酶原时间(prothombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)]、肝功能指标[总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)]、AST与PLT比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)-4及SWV、肝血流指数, 通过肝组织病理确定研究组肝纤维化程度, 比较不同肝纤维化程度患者SWV、肝血流指数, 采用Spearman相关系数模型分析SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性, 并通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的价值。

## 结果

研究组APRI、Fib-4、SWV、肝血流指数均高于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组肝纤维化S3-S4级患者SWV、肝血流指数均高于S2级、S1级患者, S2级患者高于S1级患者( $P < 0.05$ ); SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度呈正相关( $P < 0.05$ ); SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的曲线下面积(area under the curve, AUC)均 $> 0.7$ , 联合诊断的AUC最大, 为0.930。

## 结论

VTIQ中SWV值和SPECT首次通过法测定肝血流指数CHB肝纤维化诊断方面具有良好价值, 且能评估肝纤维化程度, 具有一定应用价值。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 定量声触诊组织成像; 单光子发射计算机断层显像; 诊断

**核心提要:** 定量声触诊组织成像检测肝纤维化程度具有较高的诊断准确度, 单光子发射计算机断层显像核素首次通过法测定肝动脉血流指数在预测肝纤维化方面具有一定价值, 两者联合诊断能够更大程度地精准评估肝纤维化程度。

**文献来源:** 刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶. VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数对乙肝纤维化的临床诊断价值. *世界华人消化杂志* 2023; 31(12): 492-500

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/492.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.492>

## 0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的肝脏疾病, HBV反复感染会导致肝脏发生纤维化, 若不加以控制, 25%-40%的患者最终发展为肝硬化甚至肝癌等难治性肝病, 延缓、阻止甚至逆转肝纤维化已成为影响CHB患者预后及生存质量的关键<sup>[1,2]</sup>. 因此, 及时、准确的评估肝纤维化程度, 对于HBV防治及评估CHB都具有重要的临床价值. 目前, 诊断肝纤维化的金标准依然是肝穿刺活检病理诊断, 但该方法属于有创检查, 临床应用存在一定局限性<sup>[3]</sup>. 血清学指标是近年常用评估肝纤维化程度的无创方法, 包括常规生化、细胞因子、免疫功能和肝纤维化指标等<sup>[4,5]</sup>, 但迄今为止, 还没有任何单一指标能足够敏感、准确地反映肝纤维化程度. 定量声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging quantification, VTIQ)作为超声无创检测肝纤维化程度的新方式, 具有较高诊断准确度<sup>[6]</sup>. 前期研究笔者发现, 单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)核素首次通过法测定肝动脉血流指数在预测血吸虫肝纤维化方面具有一定价值<sup>[7]</sup>. 为进一步扩大VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数应用, 本研究以CHB患者为研究对象, 以肝活检病理指标为金标准, 分析VTIQ和SPECT技术对CHB肝纤维化的临床诊断价值, 旨在为临床医师诊治CHB肝纤维化提供依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究经我院伦理委员会审批通过, 开展前瞻性研究. 选取2020-08/2021-08我院42例CHB肝纤维化患者作为研究组, 纳入标准: (1)参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[8]</sup>诊断为CHB; (2)年龄 $\geq 18$ 岁; (3)肝穿刺取肝组织病理检查结果S1-S4级; (4)无神经系统疾病, 能正常沟通交流; (5)无肝脏手术史; (6)已签署知情同意书. 排除标准: (1)肝癌及其他慢性肝病等患者; (2)高血压、糖尿病等疾病患者; (3)有夹杂症及顽固性腹水者; (4)凝血功能障碍者; (5)妊娠期或哺乳期女性; (6)严重心脑血管疾病、肺肾功能障碍者.

另选42例CHB无肝纤维化患者作为对照组, 纳入标准: (1)参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[8]</sup>诊断为CHB; (2)肝穿刺取肝组织病理检查显示无肝纤维化; (3)无肝脏手术史; (4)无神经系统疾病, 能正常沟通交流; (5)无肝脏手术史; (6)已签署知情同意书. 排除标准: (1)肝癌及其他慢性肝病等患者; (2)高血压、糖尿病等疾病患者; (3)有夹杂症及顽固性腹水者; (4)凝血功能障碍者; (5)妊娠期或哺乳期女性; (6)严重心脑血管疾病、肺肾功能障碍者.

## 1.2 方法

**1.2.1 VTIQ检查:** 入院当天采用Ascendus超声诊断仪(日本日立), 高频探头, 频率4.0 MHz-9.0 MHz, 配有声辐射力脉冲VTIQ成像软件. 患者取仰卧位或侧卧位, 充分暴露腹部, 由一位经验丰富并熟练掌握VTIQ技术的高年资超声医师完成操作, 选取图像最清晰的切面, 首先行腹部肝常规超声检查, 记录肝大小、内部回声、血流分布等数据. 随后行VTIQ检查, 选取6-7肋间隙肝切面, 注意不可对探头施压. 重点观察VTIQ速度模式图, 分别采集图像. 尽量将取样框置于感兴趣区(regions of interest, ROI)内, 避开肝内较大血管、钙化或囊肿区域. VTIQ速度模式可直观显示所获得图像的剪切波弹性分布, 在表示数据稳定的区域观察肝的VTIQ图像, 并嘱患者屏住呼吸, 可测得ROI的剪切波横向速度(shear wave velocity, SWV). VTIQ速度模式下, 可在图像内直观显示ROI内部二维空间分布的剪切波弹性成像图. 将ROI放置于肝内部不同区域, 每个测量7次, 去掉最大测值及最小测值, 留取5次测量值并计算其平均值. 在实际操作过程中排除操作的方法学错误后, 如果所测组织硬度过硬或过软, 超出机器设定的SWV 0-10 m/s, 则会显示为“HIGH”或“NA”, 此时, 则根据二维声像图进行判断. 仪器存储全部资料, 与病理结果对照, 由另一位经验丰富的并熟练掌握统计学非医师完成分析.

**1.2.2 SPECT检查:** 入院当天采用本院自有设备HAWKEYE Millennium VG核素检测仪(美国GE公司), 试剂采用上海欣科<sup>99</sup>Tc-MDP, 采用肘静脉“弹丸”注射方式, 注射剂量25 mCi, 注射即刻采集60 s, 每秒采集1帧图像, 放大倍数1.0, 矩阵128 $\times$ 128. 分别测出肝区与肾区的时间-同位素<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>计数曲线图. 以肾时间-同位素<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>计数曲线图峰值时间点为肝时间-同位素<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>计数曲线图中肝动脉与门静脉供血的分界点, 最后计算出肝动脉供血期同位素<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>计数峰值与门静脉供血期同位素<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>计数峰值的比值, 即为肝血流指数.

**1.2.3 生物学指标检测:** 入院当天采集空腹静脉血5 mL, 采用德国罗氏COBAS 8000全自动生化分析仪, 血常规指标[白细胞计数(white blood cell count, WBC)、单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)、血小板计数(platelet count, PLT)], 凝血功能[凝血酶原时间(prothombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)], 肝功能指标[总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)], 试剂由德国罗氏提供. 并计算AST

与PLT比值(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)-4.

1.2.4 肝纤维程度评估: 所有患者均于VTIQ和SPECT检查后进行肝组织病理检查, 无创检查与肝穿刺操作的间隔时间 $\leq 2$  d. 采用肝脏活体组织穿刺针(直径2.1 mm)于右侧腋中线第8、9肋间、肝实音处穿刺, 肝组织穿刺样本长度2 cm以上并且显微镜下包含11个汇管区. 通过肝组织病理确定研究组肝纤维化程度, 参照《肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)》<sup>[9]</sup>将肝纤维程度分为: S0: 无纤维化; S1: 轻度纤维化; S2: 中度纤维化; S3: 进展期肝纤维化; S4: 肝硬化.

1.3 观察指标 (1)两组一般资料(性别、年龄、吸烟史、饮酒史、体重指数)、血常规指标、凝血功能、肝功能指标及SWV、肝血流指数;(2)研究组不同肝纤维化程度患者SWV、肝血流指数.

**统计学处理** 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用 $\chi^2$ 检验. 方差齐性且服从正态分布的计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两组间比较采用SNK- $q$ 检验, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验. 采用Spearman相关系数模型分析SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性. 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的价值, 采用DeLong检验.  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 两组一般资料及临床指标比较 两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、体重指数、WBC、AMC、NEUT、PT、PTA、TBIL、ALT、AST、ALB水平比较, 均差异无统计学意义; 研究组APRI、Fib-4、SWV、肝血流指数均较对照组高( $P < 0.05$ ), 见表1. 前期预实验中本研究分别用SPECT技术检测对照组的受试者、肝纤维化S1和S3级患者各1例, 应用VTIQ成像技术检测S3级患者1例, 见图1-3.

2.2 不同肝纤维化程度患者SWV、肝血流指数比较 研究组42例中, 肝纤维化S1级18例, S2级15例, S3级6例, S4级3例. 随着患者肝纤维化程度加重, SWV、肝血流指数呈逐渐升高趋势( $P < 0.05$ ). 见表2.

2.3 SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性 经Spearman相关系数模型分析显示, SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度呈显著正相关关系( $r = 0.732$ 、 $0.747$ ,  $P < 0.05$ ). 见图4.

2.4 SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的价值 以研究组为阳性样本, 对照组为阴性样本, 绘制SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的ROC曲线, 结果显示, 二者

单独诊断的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.721、0.789, 联合诊断的AUC最大, 为0.930, 阳性预测值和阴性预测值及准确度分别为86.05%、87.80%、89.02%. 见表3、图5.

## 3 讨论

肝纤维化是由于慢性非自限性肝损伤所致, 是一种可逆性创伤修复反应, 及时发现并得到正确治疗, 可以阻断、减轻乃至逆转肝纤维化, 可在很大程度上改善慢性肝病患者预后<sup>[10]</sup>. 因此, 尽早明确肝纤维化的程度并对症治疗, 对延缓肝硬化和肝癌的发生, 降低病死率有着重要作用.

影像学是目前肝纤维化检查的主要方法, 目前临床上较普及的有超声、CT和MRI等, 其中超声具有操作便捷、无辐射、价格低廉等优势, 临床应用最为广泛<sup>[11]</sup>. 超声弹性成像技术测定肝纤维化是最近几年兴起的利用超声波方法测定肝脏组织硬度的方法, 最新的VTIQ技术是超声弹性成像的技术之一, 该技术通过声脉冲辐射力使ROI组织产生横向振动, 通过剪切波相邻波峰间隔和波长得出SWV, 从而检测ROI组织质地方面信息, 为诊断提供帮助, 可避免不必要的创伤性诊断<sup>[12]</sup>. 国内常建东等<sup>[13]</sup>研究显示, 随着CHB患者肝纤维化程度加重, VTIQ测得的SWV值逐渐升高, 且SWV值不受合并脂肪肝的影响. 国外也有研究指出SWV可作为评估肝纤维化程度的定量指标<sup>[14]</sup>. 本研究结果显示, CHB肝纤维化患者SWV值明显高于CHB无肝纤维化患者, 且SWV值与CHB肝纤维化程度呈正相关, 其原因在于: 肝纤维化主要病理变化为肝脏内纤维组织异常增生, 随着纤维化程度加重, 增生组织所涉及范围更广, 肝脏实质硬度随之升高, 导致SWV值升高. 进一步说明SWV值可应用于评估CHB肝纤维化程度.

另外, 同位素<sup>99m</sup>Tc检测在肝病肝纤维化诊断中的应用研究也有报道<sup>[15,16]</sup>. 肝脏是唯一接受双重血液供应的器官, 20%-30%的血供源于肝动脉, 70%-80%源于门静脉系统, 且两者的供应存在时间差, 为核素肝脏灌注显像区分灌注成分及计算比例提供了生理学基础, 利用核素作为标记物, 测定肝动脉与门静脉供血比例, 可以推算出肝纤维化程度<sup>[17]</sup>. 国外Iranpour等<sup>[18]</sup>研究了大量文献后指出, 观察肝门静脉、肝动脉、肝静脉与肝硬化程度有相关性, 可以帮助诊断肝硬化与分期, 并提供预后信息. 本研究结果显示, 通过SPECT首次通过法测定CHB患者肝血流指数, 其中发生肝纤维化患者的肝血流指数明显高于无肝纤维化患者, 且肝纤维化程度越高, 肝血流指数越大, 二者呈现出明显正相关关系. 说明肝血流指数可应用于评估CHB肝纤维化程度.



表 1 两组一般资料及临床指标比较[(mean ± SD)/n(%)]

项目	研究组(n = 42)	对照组(n = 42)	t/ $\chi^2$	P
一般资料				
性别(男/女)	25/17	22/20	0.435	0.510
年龄(岁)	40.35 ± 7.20	37.54 ± 6.95	1.820	0.072
吸烟史	12(28.57)	9(21.43)	0.571	0.450
饮酒史	9(21.43)	5(11.90)	1.371	0.342
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.41 ± 1.86	23.19 ± 1.77	0.555	0.580
血常规				
WBC( $\times 10^9$ /L)	5.83 ± 1.28	5.91 ± 1.33	0.281	0.780
AMC( $\times 10^9$ /L)	0.43 ± 0.15	0.45 ± 0.16	0.591	0.556
NEUT( $\times 10^9$ /L)	3.46 ± 1.35	3.71 ± 1.42	0.827	0.411
PLT	171.03 ± 45.12	150.69 ± 49.75	1.963	0.053
凝血功能				
PT(s)	13.76 ± 1.63	13.25 ± 1.52	1.483	0.142
PTA(%)	82.43 ± 2.64	83.52 ± 2.51	1.939	0.056
肝功能				
TBIL( $\mu$ mol/L)	40.56 ± 13.31	35.88 ± 11.92	1.698	0.093
ALT(U/L)	80.04 ± 25.37	69.86 ± 22.59	1.942	0.056
AST(U/L)	82.79 ± 27.24	72.93 ± 23.20	1.786	0.078
ALB(g/L)	42.59 ± 4.13	44.27 ± 4.36	1.813	0.074
APRI	0.47 ± 0.14	0.23 ± 0.07	9.937	<0.001
Fib-4	1.82 ± 0.51	1.35 ± 0.37	4.834	<0.001
VTIQ				
SWV	1.62 ± 0.55	0.93 ± 0.31	7.083	<0.001
SPECT				
肝血流指数	1.81 ± 0.79	0.68 ± 0.35	8.475	<0.001

WBC: 白细胞计数; AMC: 单核细胞计数; NEUT: 中性粒细胞计数; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; PTA: 凝血酶原活动度; TBIL: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALB: 白蛋白; APRI: AST与PLT比值; Fib-4: 纤维蛋白原-4; VTIQ: 定量声触诊组织成像; SWV: 剪切波横向速度; SPECT: 单光子发射计算机断层显像。

表 2 不同肝纤维化程度患者SWV、肝血流指数比较(mean ± SD)

肝纤维化程度	n	SWV(m/s)	肝血流指数
S1级	18	1.28 ± 0.35	0.87 ± 0.35
S2级	15	1.71 ± 0.49 <sup>a</sup>	1.96 ± 0.86 <sup>a</sup>
S3-S4级	9	2.13 ± 0.67 <sup>ab</sup>	3.42 ± 1.28 <sup>ab</sup>
F		9.804	30.208
P		<0.001	<0.001

SWV: 剪切波横向速度; 与S1级对比, <sup>a</sup>P<0.01; 与S2级对比, <sup>b</sup>P<0.01。

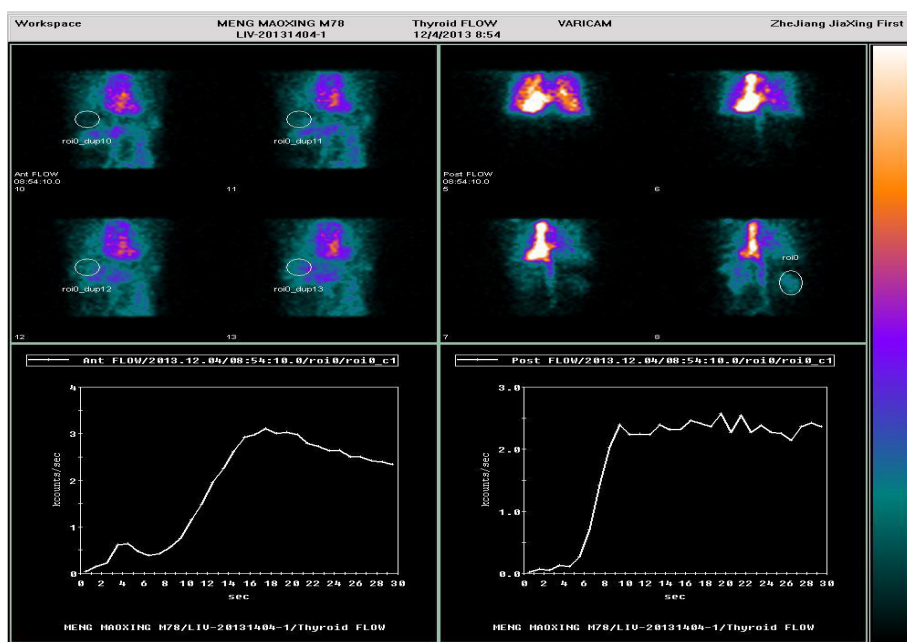
基于上述研究结果, 本研究认为SWV、肝血流指数或许能作为诊断CHB肝纤维化的定量参数, 进一步通过ROC曲线分析发现, SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的AUC分别为0.721、0.789, 均在0.7以上, 具有一定诊断效能, 但二者单独诊断仍存在敏感度偏低的不足, 为此本研究采用SWV、肝血流指数联合诊断, 结果发现

联合诊断的AUC为0.930, 诊断敏感度、特异度分别为88.10%、85.71%。说明SWV、肝血流指数联合可为临床诊断CHB肝纤维化提供更准确参考依据, 其原因可能在于, SWV是反映肝脏硬度指标, 而肝血流指数可通过肝脏血流情况反映肝纤维化程度, 二者联合能更全面评估肝纤维化情况, 从而提高诊断效能。

表 3 SWV、肝血流指数诊断CHB肝纤维化的价值

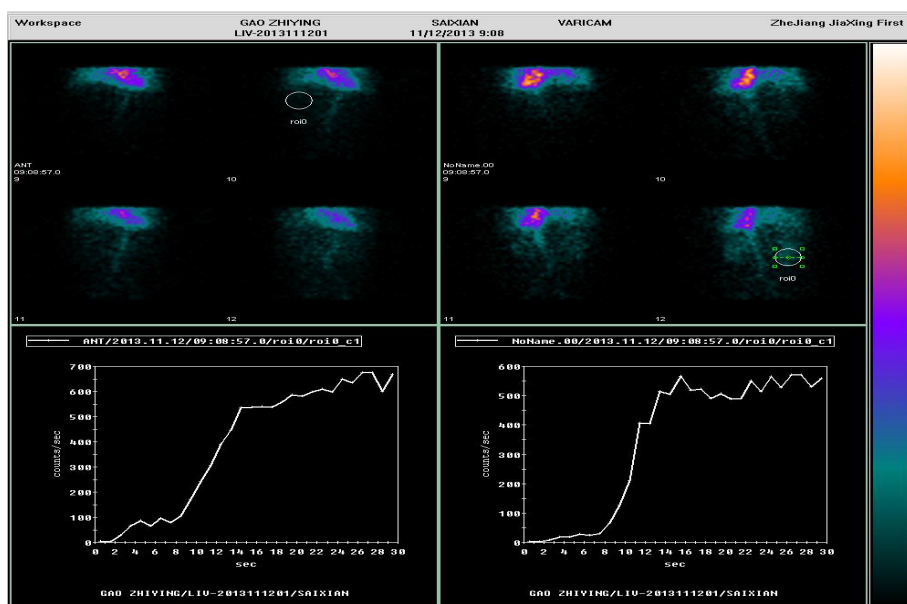
指标	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	P
SWV	0.721	0.612-0.813	61.90	85.71	<0.001
肝血流指数	0.789	0.686-0.871	62.03	92.86	<0.001
联合诊断	0.930	0.853-0.974	88.10	85.71	<0.001

CHB: 慢性乙型肝炎; SWV: 剪切波横向速度; AUC: 曲线下面积; 95%CI: 95%可信区间.



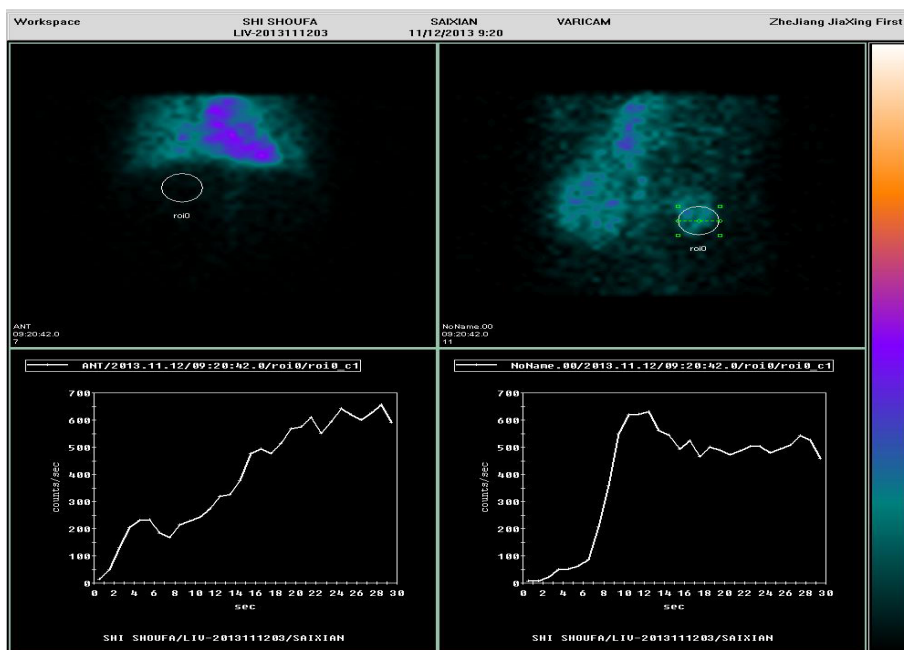
DOI: 10.11569/wjcd.v31.i12.492 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 对照组患者SPECT图像. 动脉期峰值: 506; 静脉期峰值: 1756; 动脉期/静脉期: 0.28. SPECT: 单光子发射计算机断层显像.



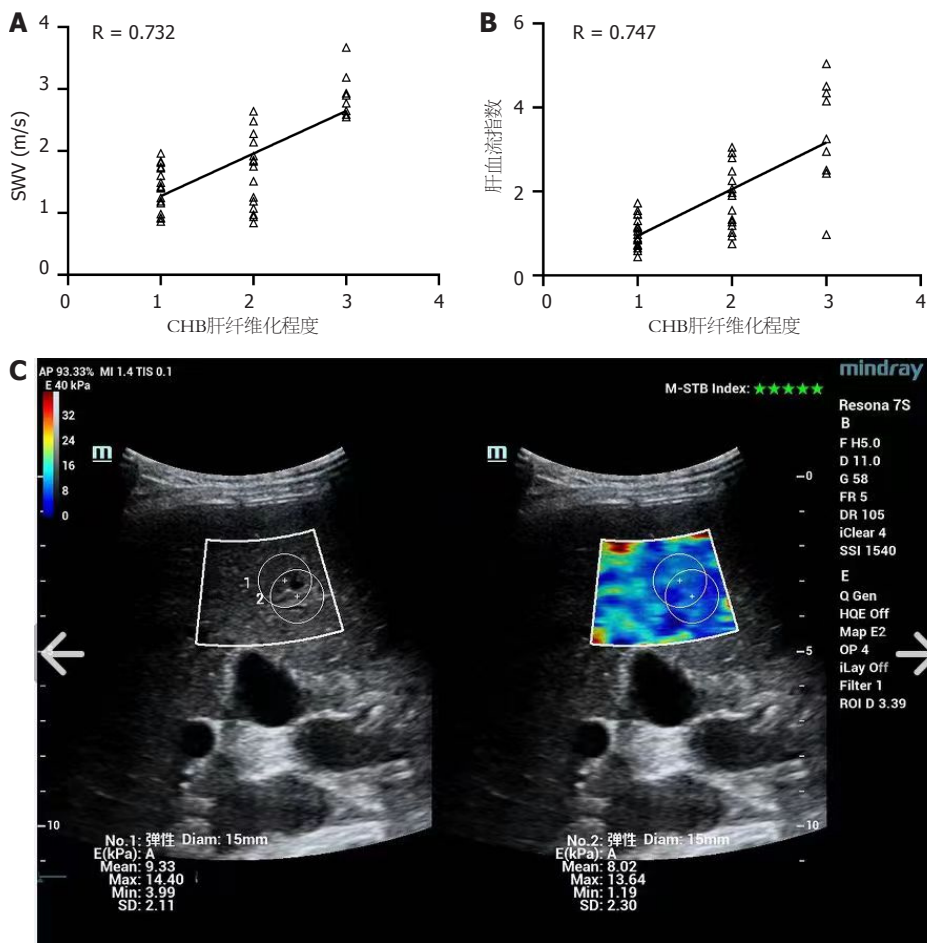
DOI: 10.11569/wjcd.v31.i12.492 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 肝纤维化S1级患者SPECT图像. 动脉期峰值: 911; 静脉期峰值: 1962; 动脉期/静脉期: 0.86. SPECT: 单光子发射计算机断层显像.



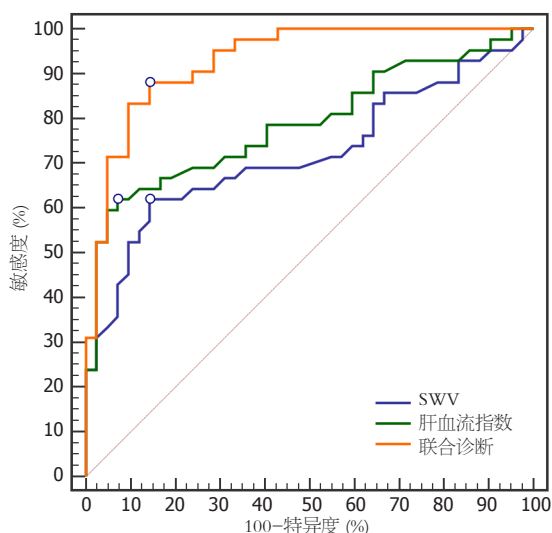
DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 3 肝纤维化S3级患者SPECT图像. 动脉期峰值: 1073; 静脉期峰值: 311; 动脉期/静脉期: 3.45. SPECT: 单光子发射计算机断层显像.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 4 SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性. A: SWV与CHB肝纤维化程度的相关性图; B: 肝血流指数与CHB肝纤维化程度的相关性图. SWV: 剪切波横向速度; CHB: 慢性乙型肝炎. 赋值情况: S1 = 1, S2 = 2, S3-S4 = 3. C: SWV值检测.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.492 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 5 诊断ROC曲线. SWV: 为剪切波横向速度; ROC曲线: 受试者工作特征曲线.

#### 4 结论

综上所述, VTIQ中SWV值、SPECT首次通过法测定肝血流指数均与CHB肝纤维化程度呈正相关关系, 二者联合在CHB肝纤维化诊断方面具有一定价值, 有助于临床建立对肝纤维化程度测定的无创、多模态诊断模型, 为乙肝纤维化临床无创诊断提供更多选择. 但本研究仍存在一定不足, 如样本量较少, 且样本选取范围较狭窄, 仅为CHB患者, 未来工作中仍需纳入更多样本、扩大样本选取范围进一步验证. 但本研究仍存在一定不足, 如未与APRI、Fib-4等现有无创肝纤维化方法比较, 未来工作中仍需进一步完善.

#### 文章亮点

##### 实验背景

乙肝病毒携带者受病毒的影响, 在一定程度上会发生肝纤维化的现象, 严重者会转变成肝硬化, 危及生命. 因此, 早确诊、早治疗、减少误诊率是降低肝纤维化进一步恶化的关键.

##### 实验动机

影像学诊断是目前肝纤维化的主要诊断方法之一, 其具有无创性, 准确性高的优点, 但是结果可能受到炎症影响. 因此, 优化影像学诊断方法对于降低肝纤维化的误诊率具有重要意义.

##### 实验目标

定量声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging

quantification, VTIQ)检测和单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)核素首次通过法在肝纤维化程度的诊断方面均具有较高的准确度和临床应用价值, 探讨两者联合诊断对精准评估肝纤维化程度的临床应用价值.

##### 实验方法

通过对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝纤维化患者进行前瞻性研究, 采用VTIQ检测和SPECT核素首次通过法进行检测, 比较血常规指标、凝血功能、肝功能指标、纤维蛋白原等生物学指标, 分析肝纤维化的程度.

##### 实验结果

随着患者肝纤维化程度加重, 剪切波横向速度(shear wave velocity, SWV)、肝血流指数呈逐渐升高趋势, 经Spearman相关系数模型分析显示, SWV、肝血流指数与CHB肝纤维化程度呈显著正相关关系, 2种方法联合诊断的特异度更高.

##### 实验结论

VTIQ检测和SPECT核素首次通过法联合检测CHB肝纤维化程度的特异性更高, 对于临床的精准诊断具有较高的应用价值.

##### 展望前景

VTIQ检测和SPECT核素首次通过法联合检测在CHB肝纤维化诊断方面具有较高的价值, 为乙肝纤维化临床无创诊断提供更多选择. 但本研究的样本仅为CHB患者, 对其他病因引起的肝纤维化是否可行需进一步验证.

#### 5 参考文献

- 1 Dawood RM, El-Meguid MA, Salum GM, El Awady MK. Key Players of Hepatic Fibrosis. *J Interferon Cytokine Res* 2020; 40: 472-489 [PMID: 32845785 DOI: 10.1089/jir.2020.0059]
- 2 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 1444-1449 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.07.007]
- 3 Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 5919-5943 [PMID: 33132645 DOI: 10.3748/wjg.v26.i39.5919]
- 4 Cho HJ, Choi J, Kim B, Ko J, Choi JI, Huh J, Lee JH, Kim JK. Combining hepatic surface nodularity and serum tests better predicts hepatic fibrosis stages in chronic liver disease. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46: 4189-4199 [PMID: 33977353 DOI: 10.1007/s00261-021-03113-9]
- 5 Chin J, Powell LW, Ramm LE, Hartel GF, Olynyk JK, Ramm GA. Utility of Serum Biomarker Indices for Staging of Hepatic Fibrosis Before and After Venesection in Patients With Hemochromatosis Caused by Variants in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 1459-1468.e5 [PMID: 32745684 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.052]
- 6 朱晨旭, 陈素华. VTIQ技术在慢性乙肝肝纤维化程度评估中的应用价值. *临床研究* 2021; 29: 140-142

7 吴一鸣, 高树兴, 殷新光. 测定肝动脉血流指数预测血吸虫肝纤维化的临床研究. *世界华人消化杂志* 2018; 26: 434-440 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i7.434]

8 中华医学会感染病学分会; 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版). *临床肝胆病杂志* 2019; 35: 2648-2669 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007]

9 中华医学会肝病学会; 中华医学会消化病学分会; 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年). *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 657-667 [DOI: 10.3760/cmaj.issn.1007-3418.2019.09.001]

10 Wang S, Friedman SL. Hepatic fibrosis: A convergent response to liver injury that is reversible. *J Hepatol* 2020; 73: 210-211 [PMID: 32402525 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.011]

11 Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 13: 361-374 [PMID: 30791772 DOI: 10.1080/17474124.2019.1579641]

12 林惜丽, 陈俐莹, 陈桐榜. 肝硬化超声弹性成像及分期和肝功能临床分级的相关性研究. *黑龙江医学* 2020; 44: 240-241 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2020.02.042]

13 常建东, 郭争捷, 陈小燕, 张艳平, 许梅娜. 慢性乙型肝炎及其合并脂肪肝患者各级纤维化声触诊组织量化技术测值的对比研究. *中国中西医结合影像学杂志* 2018; 16: 51-52 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2018.01.016]

14 Özkan MB, Bilgici MC, Eren E, Caltepe G, Yilmaz G, Kara C, Gun S. Role of Point Shear Wave Elastography in the Determination of the Severity of Fibrosis in Pediatric Liver Diseases With Pathologic Correlations. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 2337-2344 [PMID: 28586157 DOI: 10.1002/jum.14277]

15 程苗苗, 刘沛武. SPECT/CT融合成像对肝脏纤维化程度的定量分析. *影像科学与光化学* 2020; 38: 844-848

16 Tokorodani R, Sumiyoshi T, Okabayashi T, Hata Y, Noda Y, Morita S, Daisaki H, Okada Y, Yasuda E. Liver fibrosis assessment using 99mTc-GSA SPECT/CT fusion imaging. *Jpn J Radiol* 2019; 37: 315-320 [PMID: 30656542 DOI: 10.1007/s11604-019-00810-w]

17 王莉, 裘云庆. 核素肝门静脉血流显像对肝硬化诊断及预后判断的临床意义. *肝脏* 2016; 21: 319-320, 332 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2016.04.024]

18 Iranpour P, Lall C, Houshyar R, Helmy M, Yang A, Choi JL, Ward G, Goodwin SC. Altered Doppler flow patterns in cirrhosis patients: an overview. *Ultrasonography* 2016; 35: 3-12 [PMID: 26169079 DOI: 10.14366/usg.15020]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 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、中医药学、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.

# 医联体模式对基层医生幽门螺杆菌感染规范化诊治的干预效果研究

赵振中, 沈靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀

赵振中, 沈靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀, 浙江省杭州市余杭区第二人民医院 浙江省杭州市 311121

赵振中, 副主任医师, 研究方向为消化内科常见疾病的诊疗.

基金项目: 浙江省杭州市卫生科技计划项目, No. B20220169.

作者贡献分布: 此课题由赵振中设计; 研究过程由赵振中、沈靖、华益波、汪铁军及郑元秀共同完成.

通讯作者: 赵振中, 副主任医师, 311121, 杭州市余杭区余杭街道安乐路80号, 浙江省杭州市余杭区第二人民医院. 936375213@qq.com

收稿日期: 2023-02-27

修回日期: 2023-03-24

接受日期: 2023-06-16

在线出版日期: 2023-06-28

## Impact of medical conjoined mode on standardized diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection by primary doctors

Zhen-Zhong Zhao, Jing Shen, Yi-Bo Hua, Tie-Jun Wang, Yuan-Xiu Zheng

Zhen-Zhong Zhao, Jing Shen, Yi-Bo Hua, Tie-Jun Wang, Yuan-Xiu Zheng, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China

Supported by: Projects of Medical and Health Technology Development Program in Hangzhoucity Zhejiang Province, No. B20220169.

Corresponding author: Zhen-Zhong Zhao, Associate Professor, Yuhang District Second People's Hospital of Hangzhou, No. 80 Anle Road, Yuhang Street, Yuhang District, Hangzhou 311121, Zhejiang Province, China. 936375213@qq.com

Received: 2023-02-27

Revised: 2023-03-24

Accepted: 2023-06-16

Published online: 2023-06-28

## Abstract

### BACKGROUND

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection has close relationship with chronic nonerosive gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. The great majority of patients with *H. pylori* infection first visit grass-root health centers, where the diagnostic and therapeutic procedure of *H. pylori* infection is not standard. This study aimed to enhance the levels of diagnosis and treatment of *H. pylori* infection by standardized management and training of grassroots doctors under medical conjoined mode.

### AIM

To investigate the effect of medical conjoined mode on the standardized diagnosis and treatment of *H. pylori* infection by primary doctors.

### METHODS

Totally 112 primary doctors at our hospital and associated community service centers were selected. The primary doctors received a 3-d rotation training about the standardized diagnosis and treatment of *H. pylori* infection within 6 mo. The understanding and application of the *Fifth Chinese National Consensus on the Management of H. pylori Infection (Fifth Consensus)* among the primary doctors were compared before and after the training.

### RESULTS

A total of 106 primary doctors completed the rotation training and questionnaire survey. The understanding and application of the *Fifth Consensus* among the primary doctors were poor before training. The *Fifth Consensus* has not been fully applied to the clinical diagnosis and treatment by primary doctors. After intervention, the understanding and application of the *Fifth Consensus* among the primary doctors were significantly improved compared with those

before intervention( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively). About 88.24% of the primary doctors thought that the training was extremely essential, 87.25% considered that the result of the training was fairly satisfactory, and 95.10% approved the training model.

### CONCLUSION

The primary doctors have low compliance to the *Fifth Consensus*, and their diagnosis and treatment of *H. pylori* infection are nonstandard. The medical conjoined mode can improve the understanding of the *Fifth Consensus* among primary doctors and enhance their levels of diagnosis and treatment of *H. pylori* infection.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Medical conjoined mode; *Helicobacter pylori*; Primary doctors; Cognition

**Citation:** Zhao ZZ, Shen J, Hua YB, Wang TJ, Zheng YX. Impact of medical conjoined mode on standardized diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection by primary doctors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(12): 501-507  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/501.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.501>

### 摘要

#### 背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)与慢性胃炎、消化性溃疡和胃癌关系密切。多数*H. pylori*感染者首诊于社区卫生服务中心等基层医疗卫生机构,而当前基层医生在*H. pylori*感染诊治过程中存在一些不规范之处。本研究通过医共体模式对基层医生进行规范化管理和培训,提高了基层医生*H. pylori*规范化诊疗水平。

#### 目的

观察医联体模式对基层医生*H. pylori*感染规范化诊治的干预效果。

#### 方法

选取我院所辖5家社区卫生服务中心的基层医生112人,在6 mo内分批对其进行为期3 d的*H. pylori*感染规范化诊治轮训,比较轮训前后基层医生对《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识》的掌握情况。

#### 结果

共有106名基层医生完成模块化培训及问卷调查。培训前,基层医生对《第五次共识》的了解较为薄弱,在诊治工作中没有完全应用《第五次共识》;培训后,基层医生对《第五次共识》的知晓和接受程度较培训前明显提高( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。其中,88.24%的学员认为培训非常有必要,87.25%的学员认为培训效果非

常好,95.10%的学员认同该培训模式。

### 结论

基层医生对《第五次共识》的依从性低,*H. pylori*感染诊治欠规范,医联体模式可明显提高基层医生对《第五次共识》的知晓、接受程度,较好的提高了*H. pylori*诊疗知识水平。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 医联体; 幽门螺杆菌; 基层医生; 指南

**核心提要:** 当前,基层医生在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染诊治过程中存在一些不规范之处甚至误区,在诊治工作中没有完全应用指南或共识。医共体模式对基层医生进行规范化管理和培训,有效地提高了基层医生*H. pylori*规范化诊疗水平。

**文献来源:** 赵振中, 沈靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀. 医联体模式对基层医生幽门螺杆菌感染规范化诊治的干预效果研究. *世界华人消化杂志* 2023; 31(12): 501-507

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/501.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.501>

### 0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染作为体内最常见的一种慢性感染,与胃癌的关系十分密切,在慢性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌的癌变过程中,*H. pylori*感染起着先导作用。国内外大量的临床研究<sup>[1,2]</sup>均证实根除*H. pylori*可有效地降低胃癌发病率。目前,社区卫生服务中心、卫生院等基层医院依然是多数*H. pylori*感染者的首诊医疗机构<sup>[3]</sup>,基层医生依然是*H. pylori*临床诊治(尤其是初次治疗)及健康宣教的主力军,但目前基层医生对*H. pylori*患者的诊疗水平仍不容乐观。如何通过行之有效的适宜技术规范基层医生*H. pylori*感染的诊治显得尤为重要。本课题通过医联体这一桥梁,对基层医生进行规范化管理和培训,实现医疗资源共享,较大的提高了基层医生*H. pylori*规范化诊疗水平,现报道如下。

### 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2022-06/2022-12杭州市余杭区第二人民医院医联体所属5家基层医院参加*H. pylori*规范化诊疗模块化培训的消化科医生或全科医生,共8批,每批12-15人,共112人。纳入标准:(1)具有临床执业医师资格;(2)临床工作5年及以上;(3)有*H. pylori*感染的治疗或*H. pylori*宣教经历。排除标准:(1)未按要求完成模块化培训的医生;(2)拒绝填写问卷调查或填写不完整、不规范的医

生.

## 1.2 方法

1.2.1 培训方法: 对每批参加*H. pylori*规范化诊疗模块的学员采用“1+2”模式进行培训, 共24学时, 即1 d的理论授课与病例讨论、2 d临床轮训的教学模式(其中集体现场理论授课10学时、指南自主学习2学时、一对一临床带教8学时、模拟病例演练4学时), 参加模块培训前后进行问卷调查测定. 培训方式主要通过我院消化内科专科医师或聘请三级医院的专家定期下沉到社区服务中心对当地基层医生授课培训并予实地指导. 培训教材参考《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》以及新近发表的《幽门螺杆菌感染基层诊疗指南实践版2019》. 培训内容包括: *H. pylori*的生物学特性、危害性、根除的必要性; *H. pylori*的预防及健康管理; *H. pylori*感染的临床症状、常用的诊断方法、诊断标准及流程、鉴别诊断、根除指征、治疗方案及时间、复查方法及时间、转诊建议; *H. pylori*患者的管理、筛查和随访及预防等. 模拟方案演练或选择典型、有针对性的案例进行讲解, 并让学员们讨论, 掌握*H. pylori*的规范诊疗, 在“一对一”的临床带教轮训过程中, 每个学员对自身诊治*H. pylori*患者的心得体会及病例进行总结汇报, 加深对*H. pylori*的规范诊疗的理解, 更好应用于临床. 同时, 建立*H. pylori*的规范诊疗微信群, 基层医师可对临床遇到的问题在群里讨论, 或在群里公布疾病最新进展, 最终达到持续学习的目的.

1.2.2 调查问卷的设计及调查方法: 采用问卷调查方式在培训前及完成模块化培训后1天对学员进行考核. 问卷设计: 根据《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》<sup>[4]</sup>内容, 并参考文献<sup>[5]</sup>设计调查问卷. 问卷题型菌为选择题, 内容主要包括5个方面一共50个问题, 每题1分: (1)对“第五次全国共识”的了解及执行情况共10个问题, 包括对共识的了解程度、推广执行情况的依据及障碍等; (2)对*H. pylori*根除指征的判断, 10个问题. 给出*H. pylori*阳性伴随的因素, 选择出第五次共识中推荐或强烈推荐的适应症; 设计5个*H. pylori*阳性病例, 被调查者需选择是否进行根除, 包括伴有消化不良症状未行胃镜检查及病理检查患者、无任何症状的*H. pylori*阳性患者主动要求根除者、*H. pylori*阳性伴胃大部切除患者、长期服用阿司匹林肠溶片或氯吡格雷片患者、长期服用PPI患者; (3)*H. pylori*感染诊断相关问题共10个, 包括侵入性检测及非侵入性检测方法、检测前注意事项、停药时间及治疗后复查时机、复查方法及注意事项等; (4)*H. pylori*感染的治疗问题, 共10个, 包括治疗方案的选择、药物的不良反应、治疗疗程的选择、补救方案的选择、抗生素耐药情况

等; (5)特殊人群的*H. pylori*感染问题及*H. pylori*感染的预防问题10个, 包括儿童是否常规行*H. pylori*感染的检测、检测方案如何选择、*H. pylori*感染的老年人是否根除及*H. pylori*如何有效预防等. 问卷调查: 成立专项调查小组, 成员3-5名, 调查开始前对成员进行培训, 采取现场填写调查问卷的方式进行. 问卷填写前由小组成员向被调查者讲解填写方法和注意事项, 填写完毕后统一收回问卷并详细检查回收问卷, 剔除填写无效的问卷(如填写不完整、问卷答案全为同一个选项、重复填写问卷等)后统一上交至项目组成员进行数据分析.

**统计学处理** 应用SPSS 19.0软件进行统计, 所有数据行描述性分析、正态性检验及方差齐性检验, 在描述性分析中, 对于正态分布的数据, 以均数±标准差(mean±SD)表示, 正态分布数据经方差齐性检验后采用独立样本的*t*检验, 计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验或四格表确切概率法,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 基层医生一般情况及干预后反馈情况 5家基层医疗机构共选派112名学员参加培训, 完成模块化培训及问卷106名, 其中4名学员问卷填写不合格, 均剔除, 剩余102名纳入研究中分析, 其中女性48人, 男性54人; 平均年龄36.19岁; 平均工作年限为8.36年. 大专学历58人, 占56.86%; 本科学历41人, 占40.2%; 硕士学历3人, 占2.94%. 初级职称者45人, 占44.12%; 中级职称者28人, 占27.45%, 高级职称者29人, 占28.43%. 102位基层医生考核合格率达100%, 其中88.24%的学员认为培训非常有必要, 87.25%的学员认为培训效果非常好, 95.10%的学员认同该培训模式, 见表1.

2.2 干预前后基层医生“第五次共识”了解及应用情况比较 培训前基层医生对《第五次共识》的了解较为薄弱, 无论是对*H. pylori*的根除指征、检测及诊断, 还是对*H. pylori*治疗药物选择及特殊人群感染治疗及预防等方面的得分均较低. 经模块化培训干预后, 基层医生无论是对“第五次共识”了解及应用情况得分, 还是对*H. pylori*的根除指征、检测及诊断、治疗情况及特殊人群感染治疗及预防等方面得分及知晓率均较干预前有显著提高, 差异具有统计学意义( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 见表2-7.

## 3 讨论

*H. pylori*感染是慢性胃炎、消化道溃疡和胃癌的重要致病因素. 我国是胃癌发病和*H. pylori*感染的“双高”国家, *H. pylori*感染率高达50%. 有研究发现<sup>[6]</sup>, 我国归因于感染的恶性肿瘤负担占24.2%, 其中归因于*H. pylori*感染



表 1 基层医生培训后反馈情况

选项	培训必要性	培训效果	是否提高业务水平	是否认同该培训模式
	例数(构成比%)	例数(构成比%)	例数(构成比%)	例数(构成比%)
非常好	90(88.24)	89(87.25)	87(85.29)	97(95.10)
较好	11(10.78)	10(9.81)	11(10.79)	4(3.92)
一般	1(0.98)	3(2.94)	4(3.92)	1(0.98)
较差	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

表 2 干预前后基层医生“第五次共识”了解及应用情况比较(mean ± SD)

组别	共识了解情况得分	根除指征得分	检测及诊断得分	治疗情况得分	特殊人群及预防情况得分
干预前	3.16 ± 0.16	4.33 ± 1.62	5.40 ± 1.18	5.55 ± 0.97	3.21 ± 1.12
干预后	8.25 ± 0.07 <sup>b</sup>	8.57 ± 0.42 <sup>b</sup>	9.10 ± 0.09 <sup>a</sup>	8.49 ± 0.11 <sup>b</sup>	7.88 ± 1.01 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , 与干预前比。

表 3 干预前后基层医生“第五次共识”了解情况比较(人/%)

项目	干预前	干预后	$\chi^2$	$P$
仔细阅读	49(48.04)	92(90.20)	40.51	<0.01
大致浏览	53(51.96)	10(9.80)	40.51	<0.01
未关注内容	0(0.00)	0(0.00)		

表 4 干预前后基层医生对 *H. pylori* 根除指征判断的比较(人/%)

项目	干预前	干预后	$\chi^2$	$P$
消化性溃疡	88(86.27)	101(99.01)	9.4	<0.01
胃黏膜相关淋巴组织瘤	82(80.39)	97(95.10)	1.65	>0.05
慢性胃炎伴消化不良症状	79(77.45)	96(94.18)	10.29	<0.01
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂	82(80.39)	95(93.14)	6.15	<0.05
早期胃肿瘤已行内镜下切除	78(76.47)	89(87.25)	3.3	>0.05
长期服用质子泵抑制剂者	80(78.43)	99(97.06)	14.77	<0.01
胃癌家族史	88(86.27)	100(98.04)	8.21	<0.01
计划长期服用非甾体抗炎药	72(70.59)	85(83.33)	3.98	<0.05
特发性血小板减少紫癜	70(68.63)	90(88.24)	10.46	<0.01
不明原因的缺铁性贫血	68(66.67)	72(70.59)	0.2	>0.05
其他 <i>H. pylori</i> 相关疾病证实有 <i>H. pylori</i> 感染	64(62.75)	77(75.49)	3.31	>0.0

*H. pylori*: 幽门螺杆菌。

的恶性肿瘤负担则高达42.0%, 严重危害人类健康。我国《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》<sup>[4]</sup>以及近年发表的《中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海)》<sup>[7]</sup>均认为, *H. pylori* 感染是我国胃癌发病的主要病因, 根除 *H. pylori* 已作为我国胃癌一级预防的重要措施。

目前, 社区卫生服务中心、卫生院等基层医院依然

是多数 *H. pylori* 感染患者的首诊医疗机构<sup>[3]</sup>, 基层医生依然是 *H. pylori* 临床诊治(尤其是初治)及健康宣教的主力军。因此, 基层医生进行 *H. pylori* 感染的规范化诊治, 对提高 *H. pylori* 初治根除率, 降低我国 *H. pylori* 感染率和胃癌发病率具有十分重要的意义。然而, 目前我国的基层医生对 *H. pylori* 感染的诊疗水平仍不容乐观。有调查显示<sup>[8]</sup>, 尽管近年来, 基层医生对 *H. pylori* 感染的危害认识

表 5 干预前后基层医生对 *H. pylori* 检测及诊断认知比较(人/%)

项目	干预前	干预后	$\chi^2$	<i>P</i>
检测方法的选择				
胃黏膜RUT	76(74.51)	96(94.18)	13.38	<0.01
14C或13C呼气试验	102(100)	102(100)		
血清学检测	67(65.69)	84(82.35)	6.53	<0.05
胃黏膜涂片染色	36(35.29)	58(56.86)	13.82	<0.01
胃黏膜组织切片染色	65(63.73)	88(86.27)	12.65	<0.01
<i>H. pylori</i> 细菌培养	41(40.20)	77(75.49)	24.63	<0.01
粪便抗原试验	18(17.65)	39(38.24)	9.74	<0.01
检测前是否停用PPI、抗菌药、铋剂等药				
是	78(76.47)	99(97.06)	17.07	<0.01
否	24(23.53)	3(2.94)	17.07	<0.01
未听说过	0(0.00)	0(0.00)		
根除治疗后是否需要复查				
是	100(98.04)	102(100)	0.34	>0.05
否	2(1.96)	1(0.08)	0.34	>0.05
未听说过	0(0.00)	0(0.00)		
<i>H. pylori</i> 根除治疗后复查时间				
治疗结束后即可复查	5(4.90)	2(1.96)	1.33	>0.05
治疗结束后至少4 wk	97(95.10)	100(98.04)	1.33	>0.05
治疗结束半年后	0(0.00)	0(0.00)		
<i>H. pylori</i> 根除后复查方法				
胃黏膜组织快速尿素酶试验	10(9.80)	2(1.96)	4.34	<0.05
14C或13C尿素呼气试验	92(91.20)	100(98.04)	0.54	>0.05
血清学试验	0(0.00)	0(0.00)		
组织学或培养	0(0.00)	0(0.00)		
粪便抗原试验	0(0.00)	0(0.00)		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌; PPI: 质子泵抑制剂.

表 6 干预前后基层医生根除 *H. pylori* 治疗情况的选择比较(人/%)

项目	干预前	干预后	$\chi^2$	<i>P</i>
治疗方案				
PPI/铋剂+2种抗生素	36(35.29)	11(10.78)	17.28	<0.01
PPI+铋剂+2种抗生素	56(54.90)	90(88.24)	26.23	<0.01
其他	10(9.80)	1(0.98)	6.15	<0.05
治疗时间				
7 d	0(0.00)	0(0.00)		
10 d	42(41.18)	9(8.82)	26.77	<0.01
14 d	58(57.84)	92(90.20)	27.43	<0.01
1 mo	2(1.96)	1(0.98)	0.34	>0.05
未听说	0(0.00)	0(0.00)		

*H. pylori*: 幽门螺杆菌; PPI: 质子泵抑制剂.

及诊治水平有显著提高, 但仍有40%的基层医生未遵照共识进行 *H. pylori* 临床诊断、超过30%的基层医生选择根除方案或抗菌药物欠规范、超过20%的基层医生在根除治疗后不会常规进行复查评估等. 杨丽卡等学者调

查<sup>[8]</sup>发现, 部分基层医生未按照“第四次全国 *H. pylori* 感染处理共识报告”中推荐的抗生素组合方案选择抗菌药物, 比如使用头孢类药物、红霉素或螺旋霉素等“第四次共识”不推荐的抗生素. 部分基层医院抗菌药物可

表 7 干预前后基层医生对特殊人群 *H. pylori* 感染处理情况比较(人/%)

项目	干预前	干预后	$\chi^2$	<i>P</i>
14周岁以下儿童是否常规行 <i>H. pylori</i> 检测				
是	55(53.92)	10(9.80)	43.71	<0.01
否	54(52.94)	91(89.22)	31.75	<0.01
未听说	3(2.94)	1(0.98)	1.02	>0.05
老年人根除 <i>H. pylori</i> 治疗是否需综合评估				
是	47(46.08)	93(91.18)	46.1	<0.01
否	53(51.96)	8(8.82)	45.28	<0.01
未听说	2(1.96)	1(0.98)	0.34	>0.05

*H. pylori*: 幽门螺杆菌.

获得性受限制, 基层医生不得不使用如克拉霉素、左氧氟沙星、甲硝唑等耐药率较高的抗生素进行根除. 此外, 基层医生对 *H. pylori* 根除适应证的认知和内镜检查手段的使用认知均较低<sup>[9]</sup>. 这些调查结果显示, 不少基层医生在 *H. pylori* 根除治疗中指征、治疗方案、疗程和抗菌药物的选用等多方面与指南或共识尚存在较大出入, 也反映其对 *H. pylori* 相关指南或共识的理解和执行存在一定局限性甚至误区. 因此, 在基层医院推广 *H. pylori* 诊治指南和共识的应用, 规范基层医生 *H. pylori* 诊治显得尤为重要.

医联体模式是一种合理分配资源提高服务效能的举措. 实践证明<sup>[9,10]</sup>, 医联体模式对多种疾病的防治和规范化管理起到了较理想的效果, 但对 *H. pylori* 的诊治方面仍鲜有报道. 国内仅有的一项研究<sup>[9]</sup>则侧重于医联体模式对 *H. pylori* 患者的管理, 而在基层医生的规范化诊治上仍未见报道. 本研究中, 我们应用了医联体的资源整合优势, 三级医院的消化科专家医生提供技术支持, 将 *H. pylori* 规范诊治的指南和共识的知识技能带到基层卫生院, 基层医院提供大量病例资源和实践资料, 二级医院进行技术推广的督导和执行, 促进质量改进. 医联体团队利用微信等互动平台对各类问题进行分析交流, 在问题反馈过程中, 不断学习获益, 达到了互学共赢的效果. 研究表明, 培训前基层医生对《第五次共识》的了解较为薄弱, 在诊治工作中没有完全应用《第五次共识》; 医联体模式干预后, 基层医生无论是对“第五次共识”了解及应用情况得分, 还是对 *H. pylori* 的根除指征、检测及诊断、治疗情况及特殊人群感染治疗及预防等方面得分均较干预前有显著提高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 接受推广培训的基层医生都充分肯定了推广培训的必要性和效果, 并充分认同该培训模式, 这提示医联体模式可明显提高基层医生对指南或共识的知晓、接受程度, 较好的提高了 *H. pylori* 诊疗知识水平, 因此, 此

模式是提高基层医生 *H. pylori* 规范化诊治的可行途径.

#### 4 结论

基层医生对《第五次共识》的依从性低, *H. pylori* 感染诊治欠规范, 医联体模式可明显提高基层医生对《第五次共识》的知晓、接受程度, 较好的提高了 *H. pylori* 诊疗知识水平.

#### 文章亮点

##### 实验背景

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染与胃癌的关系十分密切, 目前, 社区卫生服务中心、卫生院等基层医院依然是多数 *H. pylori* 感染者的首诊医疗机构, 基层医生依然是 *H. pylori* 临床诊治(尤其是初次治疗)及健康宣教的主力军, 但目前基层医生对 *H. pylori* 患者的诊疗水平仍不容乐观.

##### 实验动机

本课题拟通过医联体这一桥梁, 对基层医生进行小班化模块化培训, 提高基层医生 *H. pylori* 规范化诊疗水平, 减少耐药率, 提高 *H. pylori* 的根除率, 为降低我国 *H. pylori* 感染相关疾病及胃癌发病率做出重要贡献.

##### 实验目标

本研究通过医联体模式对基层医生进行 *H. pylori* 感染规范化诊治培训和指导, 提高基层医生对 *H. pylori* 的诊治水平, 减少耐药率, 提高 *H. pylori* 的根除率.

##### 实验方法

选取我院所辖5家社区卫生服务中心的基层医生112人, 在6 mo内分批对其进行为期3 d的 *H. pylori* 感染规范化诊治轮训, 比较轮训前后基层医生对《第五次全国幽门螺杆菌

菌感染处理共识》的掌握情况。

### 实验结果

共有106名基层医生完成模块化培训及问卷调查。培训前, 基层医生对《第五次共识》的了解较为薄弱, 在诊治工作中没有完全应用《第五次共识》; 培训后, 基层医生对《第五次共识》的知晓和接受程度较培训前明显提高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ )。其中, 88.24%的学员认为培训非常有必要, 87.25%的学员认为培训效果非常好, 95.10%的学员认同该培训模式。

### 实验结论

基层医生对《第五次共识》的依从性低, *H. pylori*感染诊治欠规范, 医联体模式可明显提高基层医生对《第五次共识》的知晓、接受程度, 较好的提高了*H. pylori*诊疗知识水平。

### 展望前景

提升基层医师对*H. pylori*感染危害的认识, 使更多基层医师掌握规范的*H. pylori*临床诊治方法, 可极大地降低我国*H. pylori*感染相关疾病及胃癌发病率。

## 5 参考文献

1 Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family

History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med* 2020; 382: 427-436 [PMID: 31995688 DOI: 10.1056/NEJMoa1909666]

- 2 Li WQ, Zhang JY, Ma JL, Li ZX, Zhang L, Zhang Y, Guo Y, Zhou T, Li JY, Shen L, Liu WD, Han ZX, Blot WJ, Gail MH, Pan KF, You WC. Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ* 2019; 366: l5016 [PMID: 31511230 DOI: 10.1136/bmj.l5016]
- 3 谢川, 祝荫. 重视基层医生对幽门螺杆菌感染的规范化诊治. *中华全科医师杂志* 2020; 19: 394-396
- 4 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. *中华内科杂志* 2017; 56: 532-545
- 5 杨丽卡, 潘勤聪, 沈强, 刘敏, 张李霞, 程诺, 陈凤媛. 上海市医务人员对幽门螺杆菌感染诊疗的认知情况调查. *中华全科医师杂志* 2017; 16: 930-936
- 6 Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e609-e616 [PMID: 27470177 DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7]
- 7 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海). *中华消化杂志* 2019; 29: 310-316
- 8 Song C, Xie C, Zhu Y, Liu W, Zhang G, He S, Zheng P, Lan C, Zhang Z, Hu R, Du Q, Xu J, Chen Y, Zeng Z, Cheng H, Wang X, Zuo X, Lu H, Guo T, Chen Z, Xie Y, Lu N. Management of Helicobacter pylori infection by clinicians: A nationwide survey in a developing country. *Helicobacter* 2019; 24: e12656 [PMID: 31571330 DOI: 10.1111/hel.12656]
- 9 王登学, 刘露霞, 许光军, 刘钰, 陈再洪. 医联体模式下糖尿病视网膜病变社区干预效果研究. *重庆医学* 2020; 49: 1855-1858
- 10 张楠, 张娜, 鲁秀玲, 尤秀梅, 薛兵, 陆红柳, 杨慧鹃, 夏文斌. 医联体药师团队参与COPD患者长期用药安全评估管理工作模式的实践研究. *中国药师* 2018; 21: 441-444

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 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。

# 丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能及红细胞免疫的影响

徐军, 夏水风, 方建塔

徐军, 夏水风, 方建塔, 杭州市富阳区第二人民医院麻醉科 浙江省杭州市 311404

徐军, 本科, 副主任医师, 研究方向为麻醉.

**作者贡献分布:** 徐军负责文章选题和撰写; 夏水风负责修复; 方建塔负责收集文献.

**通讯作者:** 徐军, 本科, 副主任医师, 311404, 浙江省杭州市富阳区新登镇登城北路71号, 杭州市富阳区第二人民医院麻醉科. [goujiaozhizaip@163.com](mailto:goujiaozhizaip@163.com)

收稿日期: 2023-04-18

修回日期: 2023-04-30

接受日期: 2023-06-16

在线出版日期: 2023-06-28

## Effect of propofol combined with different anesthetic drugs on respiratory circulation function and erythrocyte immunity in patients undergoing intestinal endoscopic submucosal dissection

Jun Xu, Shui-Feng Xia, Jian-Ta Fang

Jun Xu, Shui-Feng Xia, Jian-Ta Fang, Department of Anesthesiology, The Second People's Hospital of Fuyang District, Hangzhou 311404, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Jun Xu, Undergraduate, Deputy Chief Physician, Department of Anesthesiology, The Second People's Hospital of Fuyang District, No. 71 Dengcheng North Road, Xindeng Town, Fuyang District, Hangzhou 311404, Zhejiang Province, China. [goujiaozhizaip@163.com](mailto:goujiaozhizaip@163.com)

Received: 2023-04-18

Revised: 2023-04-30

Accepted: 2023-06-16

Published online: 2023-06-28

## Abstract

### BACKGROUND

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a difficult procedure with disadvantages of long operating time, intraoperative stimulation of sympathetic nerve excitation and postoperative pain, and suppression of immune function.

### AIM

To investigate the effect of propofol combined with different anesthesia drugs in patients undergoing intestinal ESD.

### METHODS

One hundred and fifty patients who planned to undergo intestinal ESD at our hospital from January 2019 to August 2022 were selected and randomly divided into three groups: A, B, and C, with 50 patients in each group. Group A was given propofol + sufentanil + nalbuphine, group B was given propofol + sufentanil, and group C was given propofol. Mean arterial pressure (MAP) and respiratory and circulatory function (pressure airway,  $P_{aw}$ ), partial pressure of end-expiratory carbon dioxide ( $P_{ET}CO_2$ ), bispectral index (BIS), red blood cell immunity [RBC immunocomplex rosette rate (RBC-ICR), erythrocyte cell membrane C3b receptor rosette rate (RBC-C3bR), and cooperative tumor erythrocyte rosette rate (ATER)], intraoperative and postoperative conditions, and adverse reactions were compared among the groups.

### RESULTS

$P_{aw}$  and  $P_{ET}CO_2$  in group A were significantly lower than those in group B and group C from T1 to T3 ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in BIS values among the three groups from T0 to T3 ( $P < 0.05$ ). The amount of propofol used, the number of analgesic pump compressions within 48 h after surgery, and the consumption of analgesic

pump drugs were significantly lower in group A than in group B and group C ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ( $P > 0.05$ ).

### CONCLUSION

Propofol combined with sufentanil and nalbuphine can better alleviate respiratory and circulatory function inhibition, improve red cell immunity, and reduce the dosage of analgesic drugs in patients with intestinal ESD, with high safety.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Intestinal endoscopic submucosal dissection; Propofol; Sufentanil; Nalbuphine

**Citation:** Xu J, Xia SF, Fang JT. Effect of propofol combined with different anesthetic drugs on respiratory circulation function and erythrocyte immunity in patients undergoing intestinal endoscopic submucosal dissection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(12): 508-514

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/508.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.508>

### 摘要

#### 背景

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)操作难度高,手术时间长,术中易刺激交感神经兴奋,术后易引发较强疼痛感,抑制机体免疫功能,舒芬太尼、纳布啡均是常用镇痛药物,但丙泊酚联合两种麻醉药物在肠道ESD中的应用效果仍待明确。

#### 目的

探讨丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD患者中的应用效果。

#### 方法

选取2019-01/2022-08我院150例拟行肠道ESD患者,随机数字表法分为3组,各50例。A组给予丙泊酚+舒芬太尼+纳布啡, B组给予丙泊酚+舒芬太尼, C组给予丙泊酚。比较3组平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)及呼吸循环功能[气道压力(pressure airway, Paw)、呼气末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide,  $P_{ET}CO_2$ )]、脑电双频指数(bispectral index, BIS)、红细胞免疫[红细胞免疫复合物花环率(RBC-immuno complexosetate, RBC-ICR)、红细胞膜C3b受体花环率(erythrocyte cell membrane C3b receptor wreath rate, RBC-C3bR)、协同肿瘤红细胞花环率(cooperative tumor erythrocyte wreath rate, ATER)]、术中及术后情况、不良反应。

### 结果

(1)T1-T3时, A组Paw、 $P_{ET}CO_2$ 低于B组、C组( $P < 0.05$ ); (2)T0-T3时3组BIS值比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); (3)术后24 h A组PGE<sub>2</sub>、RBC-ICR、SP、5-HT<B组<C组, RBC-C3bR、ATER>B组>C组( $P < 0.05$ ); (4)A组丙泊酚用量<B组<C组( $P < 0.05$ ); (5)3组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

### 结论

丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡可更好减轻肠道ESD患者呼吸循环功能抑制,改善红细胞免疫,且安全性高。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肠道内镜黏膜下剥离术; 丙泊酚; 舒芬太尼; 纳布啡

**核心提要:** 相比单独应用丙泊酚, 丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能抑制较小, 还可改善红细胞免疫, 且不会增加不良反应发生风险。

**文献来源:** 徐军, 夏水凤, 方建塔. 丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能及红细胞免疫的影响. *世界华人消化杂志* 2023; 31(12): 508-514

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/508.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.508>

### 0 引言

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是一种广泛开展的内镜微创技术,因具有创伤小、术后恢复快等特点被广泛应用于胃肠道疾病治疗中,可有效剥离病变<sup>[1,2]</sup>。但其操作难度高,手术时间长,术中操作易刺激交感神经兴奋,影响手术顺利进行。且其作为一种有创操作,术后易引发较强疼痛感,抑制机体免疫功能,影响术后病情康复<sup>[3,4]</sup>。因此,临床应积极探索安全有效的麻醉方案,促进手术顺利进行及术后康复。丙泊酚是临床常用麻醉药物,已被广泛应用于胃肠道手术中,但镇痛效果较差,且会抑制患者呼吸、循环功能,常与其它麻醉药物联合应用<sup>[5,6]</sup>。舒芬太尼是围术期常用强效阿片类镇痛药,起效快,药效强<sup>[7,8]</sup>。纳布啡是一种阿片受体激动拮抗药,镇痛效果显著,对呼吸抑制作用较小<sup>[9,10]</sup>。但丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD中应用效果如何,临床尚无相关研究报道。基于此,本研究选取我院150例拟行肠道ESD患者,通过对照实验原则,探讨丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD患者中的应用效果。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 研究对象与分组方法: 本研究经我院伦理委员会审核批准, 选取2019-01/2022-08我院拟行肠道ESD患者作为研究对象. 纳入标准: 符合肠道ESD指征; 年龄>18岁; 美国麻醉医师协会分级(ASA)<sup>[1]</sup> I-III级; 无神经功能障碍; 认知功能正常; 体质量指数(body mass index, BMI)<30 kg/m<sup>2</sup>; 无精神病史; 患者及家属均签署知情同意书. 排除标准: 凝血功能障碍; 对本研究药物过敏; 止痛、麻醉药滥用史; 肝、肾、心功能不全; 处于急性消化道出血活动期; 依从性较差; 长期服用镇痛类药物; 伴有其它恶性肿瘤. 共150例患者符合上述纳入标准, 按随机数字表法分为3组, 各50例. 具体步骤: 根据就诊顺序预先设置1-150个编号, 将所有编号导入随机数字表中, 设置1:1:1比例, 随机生成3组, 对应就诊序号患者入院就诊时, 征得患者同意后自动纳入分组, 并给予对应方案治疗.

1.1.2 基线资料对比: 3组性别、年龄、BMI、ASA分级、疾病分类、手术时间等一般资料见表1, 经SPSS统计学分析资料具有均衡性( $P>0.05$ ), 可进行对照研究.

1.2 方法 术前禁食6 h, 禁水4 h, 入室后开放外周静脉, 鼻导管吸氧3 L/min, 连接心电监护设备, 密切监测患者平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、呼吸频率、心率等生命体征. 3组给予不同麻醉方案: A组给予丙泊酚(四川国瑞药业有限责任公司, 批准文号: H20030113)+舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 批准文号: H20054256)+纳布啡(宜昌人福药业有限责任公司, 批准文号: H20130128), 先给予0.1 mg/kg纳布啡复合0.05 μg/kg舒芬太尼静脉注射, 5 min后持续静脉泵注丙泊酚, 丙泊酚起始剂量为2 μg/mL, 泵注速度2 mg/(kg·h); B组给予丙泊酚+舒芬太尼泵注麻醉, 静脉注射舒芬太尼0.05 μg/kg, 5 min后持续静脉泵注丙泊酚, 丙泊酚泵注剂量、速度同A组; C组单纯靶控输注丙泊酚, 泵注剂量、速度同A组; 待患者睫毛反射消失完全入睡后, 进行肠道ESD. 术中监测心电图(electrocardiograph, ECG)、血氧饱和度(oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)、血压(blood pressure, BP)、呼末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)、脑电双频指数(bispectral index, BIS)、七氟醚呼末浓度; 术中若患者出现体动反应或痛苦表情, 适当追加丙泊酚维持麻醉; 若患者血压低于基础血压30%, 静脉注射麻黄碱(成都第一制药有限公司, H51022745)10 mg-15 mg; 若心率<60次/min, 给予阿托品(辽宁新高制药有限公司, H21024272)0.5 mg静脉注射; 若呼吸频率<6次/min或血氧饱和度<90%, 给予面罩给氧、呼吸囊加压等辅助通气处理. 手术结束即停止用药.

### 1.3 观察指标

1.3.1 MAP及呼吸循环功能: 麻醉诱导前(T<sub>0</sub>)、手术开始后5 min(T<sub>1</sub>)、手术开始后30 min(T<sub>2</sub>)、术毕拔管(T<sub>3</sub>)以彩色超声诊断仪(飞利浦公司, 型号: IE33型)测定3组MAP、气道压力(Pressure airway, Paw)、呼气末二氧化碳分压(P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>).

1.3.2 红细胞免疫: 于术前、术后24 h、术后48 h抽取3组晨起静脉血3 mL, 以刘景田法测定红细胞免疫复合物花环率(RBC-immuno complexosseterate, RBC-ICR)、红细胞膜C3b受体花环率(erythrocyte cell membrane C3b receptor wreath rate, RBC-C3bR)、协同肿瘤红细胞花环率(cooperative tumor erythrocyte wreath rate, ATER).

1.3.3 麻醉深度监测: 记录并比较3组T<sub>0</sub>-T<sub>3</sub>时BIS值.

1.3.4 术中及术后情况: 比较3组手术时间、苏醒时间、丙泊酚用量.

1.3.5 不良反应: 比较3组呛咳、体动、呼吸抑制、恶心呕吐、嗜睡等不良反应发生率.

**统计学处理** 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以(mean±SD)表示, 3组MAP、呼吸循环功能、红细胞免疫、疼痛因子、术中及术后情况等采用单因素方差分析, 不良反应等计数资料以n(%)表示,  $\chi^2$ 检验, 若理论频数<1, 用Fisher's精确检验, 理论频数≥1且≤5, 用校正检验,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

2.1 3组MAP及呼吸循环功能 T<sub>0</sub>-T<sub>3</sub>时3组MAP比较差异无统计学意义; T<sub>0</sub>时3组Paw、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>比较差异无统计学意义, T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>时, A组Paw、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>低于B组、C组( $P<0.05$ ), B组和C组Paw、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>比较差异无统计学意义. 见表2.

2.2 3组BIS值 T<sub>0</sub>-T<sub>3</sub>时3组BIS值比较差异无统计学意义. 见表3.

2.3 3组红细胞免疫 术前、术后48 h 3组外周血RBC-ICR、RBC-C3bR、ATER比较差异无统计学意义; 术后24 h A组RBC-ICR<B组<C组, RBC-C3bR、ATER>B组>C组( $P<0.05$ ). 见表4、图1.

2.4 3组术中及术后情况 3组手术时间、苏醒时间比较差异无统计学意义; A组丙泊酚用量<B组<C组( $P<0.05$ ). 见表5.

2.5 3组不良反应 3组不良反应发生率比较差异无统计学意义. 见表6.

## 3 讨论

肠道ESD是治疗胃肠道疾病的主要方式之一, 但由于手术器械多, 操作难度大, 手术时间长, 故对麻醉效果要求

表 1 3组基线资料比较

项目	A组(n = 50)	B组(n = 50)	C组(n = 50)	<i>t/χ<sup>2</sup></i>	<i>P</i>
性别(男/女)	24/26	27/23	26/24	0.374	0.830
年龄(岁)	29-72(51.85 ± 5.74)	31-74(52.07 ± 5.19)	32-72(51.58 ± 4.93)	0.107	0.898
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21-27(24.17 ± 0.83)	21-26(23.95 ± 0.74)	20-27(24.06 ± 0.76)	1.001	0.370
ASA分级				0.433	0.980
I级	7(14.00)	8(16.00)	8(16.00)		
II级	33(66.00)	34(68.00)	32(64.00)		
III级	10(20.00)	8(16.00)	10(20.00)		
疾病分类				0.927	0.988
消化道早期癌症	14(28.00)	12(24.00)	13(26.00)		
黏膜层病变	15(30.00)	15(30.00)	16(32.00)		
胃肠道息肉	19(38.00)	22(44.00)	20(40.00)		
其它	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)		
手术时间(min)	28-79(39.22 ± 4.42)	31-82(40.48 ± 3.76)	27-76(38.96 ± 5.50)	1.551	0.216

BMI: 体质量指数.

表 2 比较3组MAP呼吸循环功能(mean ± SD)

组别 <i>n</i>	Paw(cmH <sub>2</sub> O)				MAP(mmHg)				PETCO <sub>2</sub> (mmHg)			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
A组 50	12.65 ± 2.24	13.34 ± 2.30 <sup>a</sup>	13.68 ± 2.87 <sup>a</sup>	14.11 ± 3.56 <sup>a</sup>	89.89 ± 6.61	92.63 ± 6.24	95.51 ± 6.33	96.72 ± 7.12	36.64 ± 4.11	37.42 ± 4.52 <sup>a</sup>	38.01 ± 4.89 <sup>a</sup>	38.56 ± 5.03 <sup>a</sup>
B组 50	13.03 ± 1.89	17.96 ± 2.28	19.75 ± 3.94	18.33 ± 3.56	90.92 ± 5.46	94.40 ± 5.59	96.62 ± 5.98	96.82 ± 6.88	35.72 ± 4.86	39.94 ± 4.82	42.85 ± 4.36	43.73 ± 5.77
C组 50	13.24 ± 1.75	18.29 ± 3.52	20.24 ± 4.12	22.05 ± 4.46	91.11 ± 4.87	93.78 ± 5.74	95.12 ± 7.42	97.79 ± 5.54	37.01 ± 3.91	41.08 ± 4.33	43.46 ± 5.01	44.71 ± 4.22
<i>F</i>	1.151	50.217	49.171	52.328	0.665	1.173	0.694	0.407	1.186	8.430	19.663	21.437
<i>P</i>	0.319	<0.001	<0.001	<0.001	0.516	0.312	0.501	0.666	0.308	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>*P*<0.001, 与B组比较; <sup>a</sup>*P*<0.001, 与C组比较. Paw: 气道压力; MAP: 平均动脉压; PETCO<sub>2</sub>: 呼末二氧化碳分压.

表 3 比较3组BIS值(mean ± SD)

组别	<i>n</i>	T0	T1	T2	T3
A组	50	90.92 ± 3.31	45.52 ± 4.96	46.01 ± 4.32	90.81 ± 4.46
B组	50	91.12 ± 2.89	46.13 ± 4.02	45.88 ± 4.59	89.92 ± 5.14
C组	50	89.89 ± 4.46	46.45 ± 3.81	46.14 ± 4.31	90.56 ± 4.38
<i>F</i>		1.667	0.606	0.043	0.483
<i>P</i>		0.192	0.547	0.957	0.618

BIS: 脑电双频指数.

较高. 丙泊酚是临床常用麻醉药物, 起效快、时效短、恢复快, 已被广泛应用于肠道ESD中<sup>[12,13]</sup>. 但临床研究显示, 丙泊酚治疗窗窄, 对血流动力学影响较大, 存在明显呼吸抑制作用<sup>[14]</sup>. 且丙泊酚缺乏拮抗剂, 不具备镇痛效果, 需与其它阿片类镇痛药物联合应用. 本研究尝试分析丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD患者中的应用效果, 结果显示, T0-T3时3组MAP、BIS值比较差异无统计学意义, 表明3组术中麻醉深度相近, 且丙泊酚联合舒

芬太尼或丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡均可维持术中血压稳定, 且效果相近. 此外, 本研究结果还显示, T1-T3时, A组Paw、PETCO<sub>2</sub>低于B组、C组, 表明丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对患者呼吸循环功能影响更小, 可能机制为: 舒芬太尼是一种强效阿片类镇痛药, 药效强, 起效快, 但其也是一种特异性阿片受体激动剂, 与丙泊酚联合应用会加强呼吸抑制作用, 影响麻醉安全性<sup>[15,16]</sup>. 纳布啡是一种阿片受体激动-拮抗剂, 可通过拮抗分布于痛觉、呼



表 4 比较3组红细胞免疫(mean ± SD, %)

组别	n	RBC-ICR			RBC-C3bR			ATER		
		术前	术后24 h	术后48 h	术前	术后24 h	术后48 h	术前	术后24 h	术后48 h
A组	50	10.12 ± 1.33	12.23 ± 2.04 <sup>bc</sup>	10.08 ± 1.35	15.54 ± 2.38	10.90 ± 1.13 <sup>bc</sup>	15.50 ± 2.41	57.65 ± 5.57	55.56 ± 4.04 <sup>bc</sup>	57.58 ± 5.61
B组	50	9.87 ± 1.52	14.08 ± 2.14 <sup>a</sup>	9.94 ± 1.44	14.69 ± 3.41	8.86 ± 0.89 <sup>a</sup>	14.73 ± 3.58	58.14 ± 4.36	52.02 ± 4.13 <sup>a</sup>	58.08 ± 4.22
C组	50	10.06 ± 1.41	16.56 ± 2.85	10.10 ± 1.36	15.24 ± 2.50	7.15 ± 0.68	15.20 ± 2.77	56.95 ± 5.89	49.43 ± 4.56	57.01 ± 5.53
F		0.421	41.986	0.198	1.184	208.859	0.859	0.633	26.220	0.538
P		0.657	<0.001	0.820	0.309	<0.001	0.426	0.532	<0.001	0.585

<sup>a</sup>P<0.001, 与C组比较; <sup>b</sup>P<0.001, 与B组比较. RBC-ICR: 红细胞免疫复合物花环率; RBC-C3bR: 红细胞膜C3b受体花环率; ATER: 协同肿瘤红细胞花环率.

表 5 比较3组术中及术后情况(mean ± SD)

组别	n	丙泊酚用量(mg)	苏醒时间(min)
A组	50	330.21 ± 23.34 <sup>bc</sup>	9.96 ± 1.12
B组	50	351.18 ± 24.77 <sup>a</sup>	10.03 ± 0.95
C组	50	370.55 ± 27.56	10.11 ± 0.87
F		31.836	0.290
P		<0.001	0.749

<sup>a</sup>P<0.001, 与C组比较; <sup>b</sup>P<0.001, 与B组比较.

表 6 比较3组不良反应n(%)

组别	n	呛咳	体动	呼吸抑制	恶心呕吐	嗜睡
A组	50	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)
B组	50	3(6.00)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)
C组	50	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)
$\chi^2$		0.300	0.414	1.042	1.042	0.514
P		0.861	0.813	0.594	0.594	0.774

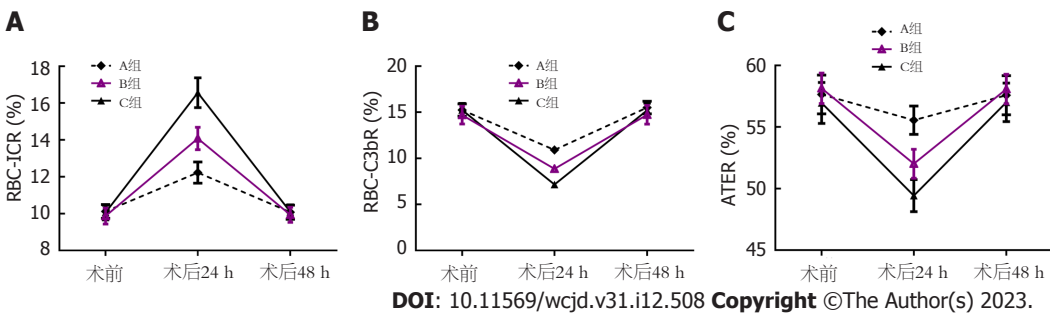


图 1 3组术前、术后24 h、术后48 h红细胞免疫变化情况. A: 3组术前、术后24 h、术后48 h RBC-ICR变化情况; B: 3组术前、术后24 h、术后48 h RBC-C3bR变化情况; C: 3组术前、术后24 h、术后48 h ATER变化情况. RBC-ICR: 红细胞免疫复合物花环率; RBC-C3bR: 红细胞膜C3b受体花环率; C: ATER: 协同肿瘤红细胞花环率.

吸等相关区域的 $\mu$ 受体, 增强术中镇痛效果, 减轻呼吸抑制<sup>[17,18]</sup>. 本研究结果还显示, A组丙泊酚用量最少, 因此A组还可通过减少丙泊酚用量, 减轻丙泊酚引发的呼吸循

环抑制, 改善机体呼吸循环功能.

另有研究表明<sup>[19]</sup>, 手术创伤易引发机体应激反应, 影响机体免疫平衡, 阻碍病情恢复. RBC-ICR、RBC-

C3bR、ATER均为红细胞免疫相关指标, 当机体免疫功能受损时, RBC-ICR升高, RBC-C3bR、ATER降低<sup>[20]</sup>. 本研究结果显示, 术后24 h A组RBC-ICR<B组<C组, RBC-C3bR、ATER>B组>C组( $P<0.05$ ), 表明丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对机体红细胞免疫功能影响小, 有利于维持机体免疫平衡, 可能与A组对机体呼吸循环功能影响较小, 机体应激反应较轻有关. 本研究结果还显示3组不良反应发生率、手术时间、苏醒时间比较差异无统计学意义, 表明丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡不会增加不良反应发生风险, 也不会延缓术后苏醒.

#### 4 结论

综上, 丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对肠道ESD患者呼吸循环功能及红细胞免疫影响较小, 且不会增加不良反应发生风险. 但本研究还存在些许不足, 本研究样本量较小, 临床还应多中心、多渠道取样, 做进一步研究探讨.

#### 文章亮点

##### 实验背景

肠道内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是治疗胃肠道疾病的主要方式之一, 因具有创伤小、术后恢复快等特点被广泛应用于胃肠道疾病治疗中, 但由于手术器械多, 操作难度大, 手术时间长, 故对麻醉效果要求较高. 因此, 临床应积极探索安全有效的麻醉方案. 丙泊酚是临床常用麻醉药物, 起效快、时效短、恢复快, 已被广泛应用于肠道ESD中, 但镇痛效果较差, 且会抑制患者呼吸、循环功能, 常与其它麻醉药物联合应用. 舒芬太尼是围术期常用强效阿片类镇痛药, 起效快, 药效强. 纳布啡是一种阿片受体激动拮抗药, 镇痛效果显著, 对呼吸抑制作用较小. 但丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD中应用效果如何, 临床尚无相关研究报道.

##### 实验动机

本研究选取我院150例拟行肠道ESD患者, 通过对照实验原则, 探讨丙泊酚联合不同麻醉药物在肠道ESD患者中的应用效果.

##### 实验目标

舒芬太尼、纳布啡均是常用镇痛药物, 但丙泊酚联合两种麻醉药物在肠道ESD中的应用效果仍待明确, 本研究以呼吸循环功能及红细胞免疫为切入点, 探讨丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者的应用效果.

##### 实验方法

选取2019-01/2022-08我院150例拟行肠道ESD患者, 随机数字表法分为3组, 各50例. A组给予丙泊酚+舒芬太尼+纳布啡, B组给予丙泊酚+舒芬太尼, C组给予丙泊酚. 比较3组平均动脉压及呼吸循环功能[气道压力(pressure airway, Paw)、呼气末二氧化碳分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide,  $P_{ET}CO_2$ )]、脑电双频指数(bispectral index, BIS)、红细胞免疫[红细胞免疫复合物花环率(RBC-immuno complexosseterate, RBC-ICR)、红细胞膜C3b受体花环率(erythrocyte cell membrane C3b receptor wreath rate, RBC-C3bR)、协同肿瘤红细胞花环率(cooperative tumor erythrocyte wreath rate, ATER)]、术中及术后情况、不良反应. 采用SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以(mean±SD)表示, 3组MAP、呼吸循环功能、红细胞免疫、疼痛因子、术中及术后情况等采用单因素方差分析, 不良反应等计数资料以 $n(\%)$ 表示,  $\chi^2$ 检验, 若理论频数 $<1$ , 用Fisher's精确检验, 理论频数 $\geq 1$ 且 $\leq 5$ , 用校正检验,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

##### 实验结果

丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对肠道ESD患者呼吸循环功能影响较小, 减少丙泊酚用量, 且不会增加不良反应发生风险, 而且通过对红细胞免疫的影响探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实.

##### 实验结论

丙泊酚治疗窗窄, 对血流动力学影响较大, 存在明显呼吸抑制作用. 且丙泊酚缺乏拮抗剂, 不具备镇痛效果. 但联合舒芬太尼、纳布啡等阿片类镇痛药物, 能达到满意的麻醉深度, 且丙泊酚联合舒芬太尼或丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡均可维持术中血压稳定, 且效果相近; 丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡对患者呼吸循环功能影响更小, 可以在肠道ESD患者中的应用, 安全性高.

##### 展望前景

应用丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡在肠道ESD患者麻醉中从临床和实验证明是有效的, 而且通过呼吸循环功能及红细胞免疫探讨了作用机制, 设计合理, 数据详实; 且丙泊酚联合舒芬太尼、纳布啡不会增加不良反应发生风险, 也不会延缓术后苏醒, 值得推广继承和研究, 对内窥镜黏膜下剥离手术麻醉的研究具有借鉴意义.

#### 5 参考文献

- Landin MD, Guerrón AD. Endoscopic Mucosal Resection and Endoscopic Submucosal Dissection. *Surg Clin North Am* 2020;

- 100: 1069-1078 [PMID: 33128880 DOI: 10.1016/j.suc.2020.07.004]
- 2 DE Moura EGH, Monte Junior ESD. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection: progress, techniques, and new directions. *Arq Gastroenterol* 2021; 58: 129-130 [PMID: 34378650 DOI: 10.1590/S0004-2803.202100000-22]
- 3 Luo X, An LX, Chen PS, Chang XL, Li Y. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative pain in patients undergoing gastric and esophageal endoscopic submucosal dissection: a study protocol for a randomized controlled prospective trial. *Trials* 2022; 23: 491 [PMID: 35698203 DOI: 10.1186/s13063-022-06432-4]
- 4 Li J, Kang G, Liu T, Liu Z, Guo T. Feasibility of Enhanced Recovery After Surgery Protocols Implemented Perioperatively in Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Single-Center Retrospective Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2023; 33: 74-80 [PMID: 35723625 DOI: 10.1089/lap.2022.0269]
- 5 Tekeli AE, Oğuz AK, Tunçdemir YE, Almali N. Comparison of dexmedetomidine-propofol and ketamine-propofol administration during sedation-guided upper gastrointestinal system endoscopy. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e23317 [PMID: 33285707 DOI: 10.1097/MD.00000000000023317]
- 6 Momeni M, Khalifa C, Lemaire G, Watremez C, Tircoveanu R, Van Dyck M, Kahn D, Rosal Martins M, Mastrobuoni S, De Kerchove L, Zango SH, Jacquet LM. Propofol plus low-dose dexmedetomidine infusion and postoperative delirium in older patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2021; 126: 665-673 [PMID: 33358336 DOI: 10.1016/j.bja.2020.10.041]
- 7 Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparison of Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanil and Alfentanil in Combination with Propofol for General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Clin Pharmacol* 2019; 14: 116-124 [PMID: 30868958 DOI: 10.2174/1567201816666190313160438]
- 8 Xiao X, Xiao N, Zeng F, Chen H, Zhang L, He X. Gastroscopy sedation: clinical trial comparing propofol and sufentanil with or without remimazolam. *Minerva Anesthesiol* 2022; 88: 223-229 [PMID: 35072431 DOI: 10.23736/S0375-9393.21.15917-6]
- 9 Sun Z, Zhu Z, Yang G, Zheng H. The 95% effective dose of nalbuphine in patient-controlled intravenous analgesia for patients undergoing laparoscopic total hysterectomy compared to equivalent sufentanil. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e20424 [PMID: 32481441 DOI: 10.1097/MD.00000000000020424]
- 10 Ji K, Gong X, Luan T, Gao X, Zang B. Pain management of nalbuphine and sufentanil in patients admitted intensive care unit of different ages. *BMC Emerg Med* 2022; 22: 50 [PMID: 35346051 DOI: 10.1186/s12873-022-00592-x]
- 11 Thepmankorn P, Choi CB, Haimowitz SZ, Parray A, Grube JG, Fang CH, Baredes S, Eloy JA. ASA Physical Status Classification and Complications Following Facial Fracture Repair. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2022; 131: 1252-1260 [PMID: 34918565 DOI: 10.1177/00034894211059599]
- 12 Han RH, Huang HM, Han H, Chen H, Zeng F, Xie X, Liu DY, Cai Y, Zhang LQ, Liu X, Xia ZY, Tang J. Propofol postconditioning ameliorates hypoxia/reoxygenation induced H9c2 cell apoptosis and autophagy via upregulating forkhead transcription factors under hyperglycemia. *Mil Med Res* 2021; 8: 58 [PMID: 34753510 DOI: 10.1186/s40779-021-00353-0]
- 13 Vellinga R, Hannivoort LN, Introna M, Touw DJ, Absalom AR, Eleveld DJ, Struys MMRF. Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2021; 126: 386-394 [PMID: 33317804 DOI: 10.1016/j.bja.2020.10.027]
- 14 阿尔达克·夏买提, 魏靖茹, 陆天佑, 麦康凤, 李佳媛, 陈潮金, 黑子清, 李晓芸. 胸腹按压对无痛胃镜患者丙泊酚镇静引起呼吸抑制的预防. *中山大学学报(医学科学版)* 2022; 43: 631-638 [DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ.(med.sci).20220509.002]
- 15 Wu W, Zhou Y, Zhu Y, Liu J. Sufentanil target controlled infusion (TCI) versus remifentanyl TCI for monitored anaesthesia care for patients with severe tracheal stenosis undergoing fiberoptic bronchoscopy: protocol for a prospective, randomised, controlled study. *BMJ Open* 2022; 12: e058662 [PMID: 36041770 DOI: 10.1136/bmjopen-2021-058662]
- 16 张勃雯, 王俊. 羟考酮与舒芬太尼对腹腔镜胆囊切除术气腹早期循环功能影响的比较. *临床麻醉学杂志* 2020; 36: 296-298 [DOI: 10.12089/jca.2020.03.018]
- 17 Wang P, Chen Y, Guo Y, Cao J, Wang H, Mi W, Xu L. Comparison of propofol-nalbuphine and propofol-fentanyl sedation for patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2022; 22: 47 [PMID: 35172747 DOI: 10.1186/s12871-022-01578-9]
- 18 Rao J, Gao Z, Qiu G, Gao P, Wang Q, Zhong W, Wang Y, Li Y. Nalbuphine and dexmedetomidine as adjuvants to ropivacaine in ultrasound-guided erector spinae plane block for video-assisted thoracoscopic lobectomy surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26962 [PMID: 34397949 DOI: 10.1097/MD.00000000000026962]
- 19 张卫强, 刘克强, 裴迎新, 谭健, 马静, 波赵京. 胸腹腔镜联合Ivor Lewis食管癌根治术对食管癌患者肺功能、红细胞免疫及应激反应的影响. *现代生物医学进展* 2021; 21: 66-69+111 [DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.013]
- 20 杨锋, 杨三虎. 非小细胞肺癌胸腔镜下亚肺叶切除术后患者肿瘤标志物、红细胞免疫功能及外周血P选择素、CD63的变化情况. *中国内镜杂志* 2021; 27: 6-13 [DOI: 10.12235/E20210146]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



# 乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例

萧绮莉, 徐钰婷

萧绮莉, 徐钰婷, 广州中医药大学附属中山市中医院肛肠科 广东省中山市 528400

萧绮莉, 主治医师, 研究方向为炎症性肠病、结直肠肛门良性疾病。

作者贡献分布: 本论文写作由萧绮莉完成, 文献整理由徐钰婷完成。

通讯作者: 萧绮莉, 主治医师, 528400, 广东省中山市西区康欣路3号, 广州中医药大学附属中山市中医院肛肠科. sabbat.lareysmile@163.com

收稿日期: 2023-04-19

修回日期: 2023-05-23

接受日期: 2023-06-21

在线出版日期: 2023-06-28

## Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report

Qi-Li Xiao, Yu-Ting Xu

Qi-Li Xiao, Yu-Ting Xu, Department of Proctology, Zhongshan Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China

Corresponding author: Qi-Li Xiao, Attending Physician, Department of Proctology, Zhongshan Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, No. 3 Kangxin Road, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China. sabbat.lareysmile@163.com

Received: 2023-04-19

Revised: 2023-05-23

Accepted: 2023-06-21

Published online: 2023-06-28

### Abstract

#### BACKGROUND

Refractory ulcerative colitis is clinically irresponsive or intolerant to multiple drugs, with recurrent episodes and difficulties in treatment.

#### CASE SUMMARY

The patient in this case was diagnosed with ulcerative colitis

due to repeated bloody stools for 4 mo after hemorrhoid surgery. After multiple drug treatment failures, the off-label treatment with ustekinumab was effective, and the patient's condition was under control.

#### CONCLUSION

The diagnosis and treatment of refractory ulcerative colitis should not be limited to the indications of existing drugs. Integrating domestic and foreign medical experiences and guidelines can broaden the diagnosis and treatment approach and bring benefits to such patients.

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Refractory ulcerative colitis; Ustekinumab; Elderly patient; Medication beyond indications

**Citation:** Xiao QL, Xu YT. Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(12): 515-520

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/515.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.515>

### 摘要

#### 背景

难治性溃疡性结肠炎在临床上表现为对多种药物无效或不耐受, 病情反复发作, 治疗存在一定困难。

#### 病例简介

本例患者因“痔术后反复便血4月”来诊, 诊断为溃疡性结肠炎, 经多种药物治疗无效后, 超适应症使用乌司奴单抗治疗显著, 病情得以控制。

#### 结论

难治性溃疡性结肠炎的诊疗不应拘泥于现有药物的用药适应证, 综合国内外诊治经验及指南建议可拓宽诊疗思路, 为该类患者带来获益。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 难治性溃疡性结肠炎; 乌司奴单抗; 老年患者; 超适应证用药

**核心提要:** 本文报道广州中医药大学附属中山医院肛肠科收治的1例溃疡性结肠炎患者的诊治过程, 以期老年难治性溃疡性结肠炎的临床诊治提供经验及参考。

**文献来源:** 萧绮莉, 徐钰婷. 乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(12): 515-520

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/515.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.515>

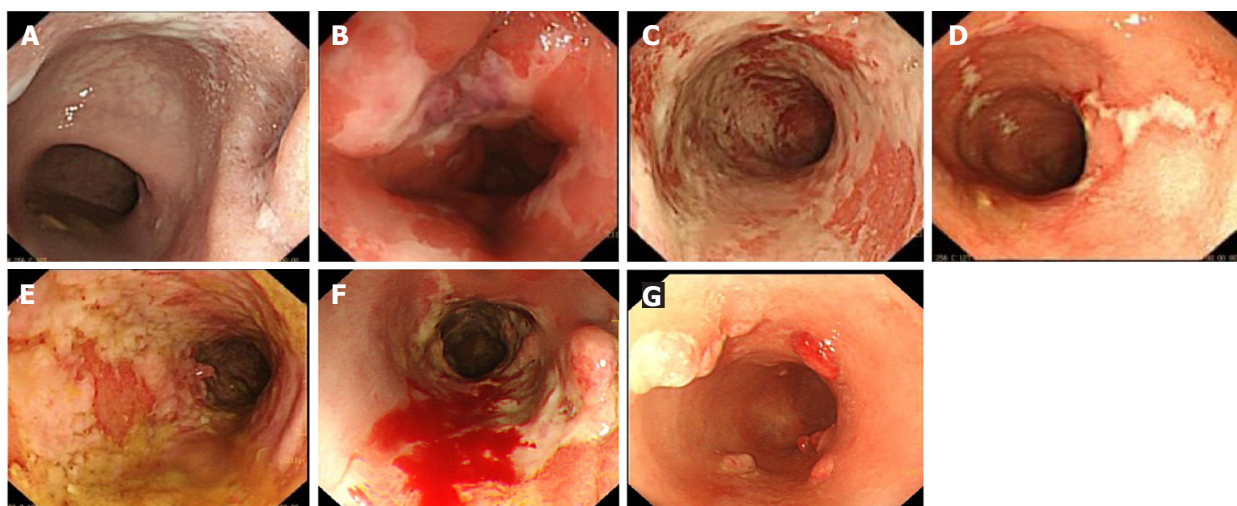
## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 容易反复发作。对糖皮质激素依赖, 或至少对5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素或免疫抑制剂等药物一种无反应或不耐受者, 称为难治性溃疡性结肠炎<sup>[1]</sup>。随着生物制剂应用于临床, 溃疡性结肠炎患者的预后也得到了显著的改善<sup>[2-4]</sup>。其中, 乌司奴单抗是一种全人源抗白介素12/23的IgG1-κ单克隆抗体, 分别于2019及2020在美国、欧洲及日本被批准用于治疗中重度UC。而在中国, 乌司奴单抗仅于2020-03获批用于中重度克罗恩病, 目前尚未获批UC的适应证。本文报道1例老年难治性溃疡性结肠炎应用乌司奴单抗治疗的病例, 并对其有效性和安全性展开分析。

## 1 病例简介

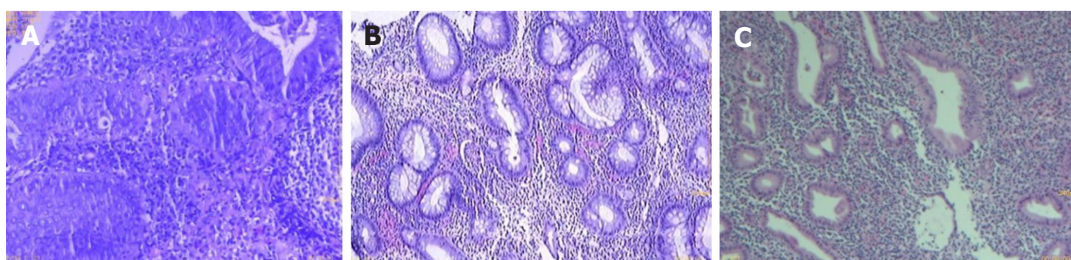
患者, 男, 初诊年龄67岁, 身体质量指数: 24.6 kg/m<sup>2</sup>。因“痔术后反复便血4月”于2019-03至我院行肠镜检查, 考虑溃疡性结肠炎(E1 Mayo 1分)(图1A)门诊予美沙拉嗪肠溶片1 g tid治疗后, 患者便血症状仍反复, 于2019-10复查肠镜提示结肠溃疡形成(图1B), 2019-11-04全腹增强CT示: (1)直肠肠壁轻度增厚, 请结合临床; (2)乙状结肠冗长。予加用美沙拉嗪栓500 mg qn、白及胶囊0.6 g tid治疗后患者症状好转。2020-02患者出现大便次数增多, 10余次/d, 量少, 伴少量便血, 脐周隐痛, 便后痛减, 于2020-03-12住院治疗, 肛检见指套染暗红色血性粘液, 肛镜下见直肠下段较多血性粘液附着。实验室检查: 肝功: 白蛋白: 39.0 g/L。CRP: 4.12 mg/L。抗线粒体抗体-M2: 弱阳性。大便三项: 潜血: 阳性(+)。血清蛋白电泳: α1 5.28%。乙肝五项: 乙肝E抗体: 阳性, 乙肝核心抗体: 阳性, 余阴性。心梗、男性肿瘤十二项、免疫五项、大便培养、大便菌群、大便真菌检查等结果未见异常。抗髓过氧化物酶抗体、抗蛋白酶3抗体、免疫固定电泳、抗ds-DNA

抗体、抗核抗体、大便艰难梭菌抗原GDH及毒素A和B、巨细胞病毒检测、结核菌素试验(PPD)结果均阴性。TPMT+NUDT15: 活性正常。复查肠镜: 结直肠多发溃疡, 考虑溃疡性结肠炎(图1C)。病理: 诊断: (直肠): 粘膜腺体分化良好, 间质疏松、水肿, 可见大量炎细胞浸润(图2A)。根据上述结果, 诊断溃疡性结肠炎(E2 Mayo 3分), 予美沙拉嗪肠溶片1 g qid、美沙拉嗪栓500 mg qn治疗4 d症状未能改善, 加用甲泼尼龙注射液40 mg静滴 qd, 地塞米松注射液5 mg 保留灌肠qd, 治疗9 d后, 大便次数减少至1-3次/d, 便血症状停止, 甲泼尼龙改为32 mg 口服qd, 随后按每周减4 mg, 减至半量时每2 wk减4 mg。患者出院后按上述方案治疗2 mo 余, 2020-05-24患者因肛周肿痛再次就诊, 考虑肛周脓肿, 予头孢呋辛酯片0.25 g bid、甲硝唑片0.4 g tid治疗5 d后症状未能改善, 2020-06-01复查肠镜见结直肠多发溃疡(图1D), 较2020-03-31好转。2020-06-02患者在腰硬联合麻醉下行肛周脓肿切开引流术, 术后根据药敏结果以头孢哌酮/舒巴坦抗感染, 继续美沙拉嗪肠溶片1 g qid、美沙拉嗪栓500 mg qn维持治疗。术后13 d患者病情稳定出院, 2020-07底伤口完全愈合, 并继续以美沙拉嗪肠溶片1 g tid维持治疗。2021-01患者再发大便次数增多, 6-9次/d, 间断便血, 色暗红, 加沙利度胺片50 mg bid治疗, 症状不能缓解。2021-05, 患者便血症状加重, 伴左下腹隐痛, 加予甲泼尼龙片24 mg qd, 症状仍未改善, 2021-07-06患者再次来诊, 肛门指检触及淡红色血迹。复查CRP: 24.44 mg/L。白蛋白: 31.9 g/L。抗线粒体抗体-M2: 弱阳性。TSPOT阳性。PPD、大便艰难梭菌抗原GDH及毒素A和B、巨细胞病毒检测等结果均阴性。肠镜考虑溃疡性结肠炎(E2 Mayo 3分)(图1E)。病理: (横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠): 结合临床表现及肠镜所见, 不排除溃疡性结肠炎可能; 部分腺体呈腺瘤样改变(图2B)。CTE+胸部CT: (1)乙状结肠冗长, 直肠、乙状结肠壁增厚, 符合溃疡性结肠炎; (2)新见双肺下叶后基底段、左肺上叶下舌段散在炎症或节段性不张, 未见结核征象。2021-07-11予英夫利昔单抗400 mg, 治疗次日便血症状消失, 并按第0, 2, 6周执行治疗方案, 至第3次英夫利昔单抗治疗前1 wk, 患者再发大便次数增多, 10余次/d, 偶有便血, 色淡红, 或便鲜血, 伴肛门不适感, 复查血沉86 mm/H, CRP 24 mg/L, 大便培养阴性。第3次英夫利昔单抗治疗后, 患者渐渐出现大便次数增多, 10-20次/d, 呈水样, 便血色淡红, 量少, 伴脐周隐痛, 体重无改变, 无发热, 2021-09-15再次就诊, 查CRP 23 mg/L, 血沉74 mm/H。IL-6: 14 ng/L。IFX浓度3.84 ug/mL; IFX抗体14.50 AU/mL。血常规、降钙素原、CMV定量、EBV定量、艰难梭菌毒素A+B等检测未见明显异常。肠镜: 溃疡性结肠炎(图1F)。病理: (横结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.515 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 肠镜图示. A: 2019-03肠镜(直肠): 直肠下段点状浅溃疡; B: 2019-10肠镜(直肠): 黏膜见斑片状溃疡形成; C: 2020-03肠镜(直肠): 溃疡融合成片, 覆白苔; D: 2020-06肠镜(直肠): 黏膜见多发条索状溃疡, 周边黏膜稍充血水肿; E: 2021-07肠镜(直乙交界): 黏膜粗糙, 充血糜烂, 局部可见浅溃疡及息肉样增生, 分泌物多; F: 2021-09肠镜(直乙交界): 黏膜粗糙, 充血糜烂, 局部可见浅溃疡及息肉样增生, 分泌物多, 有接触性出血; G: 2022-10肠镜(直肠): 黏膜粗糙, 散在分布多处大小不等息肉.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.515 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 病理图示. A: 2020-03肠镜病理HE染色×200(直肠): 粘膜腺体分化良好, 间质疏松、水肿, 可见大量炎细胞浸润; B: 2021-07肠镜病理HE染色×200(直肠): 部分腺体增生, 固有层大量慢性炎细胞浸润, 局灶脓肿形成, 局部固有腺体减少, 部分腺体呈腺瘤样改变, 并见个别隐窝炎及隐窝脓肿形成; C: 2021-09肠镜病理HE染色×200(直肠): 间质见大量炎细胞浸润, 炎性肉芽组织形成, 局部黏膜糜烂.

质炎性细胞浸润. (降结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间质炎性细胞浸润. (乙状结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间质见急慢性炎性细胞浸润, 局部糜烂, 不排除溃疡性结肠炎可能. (直肠): 炎性肉芽组织及坏死组织, 考虑溃疡. (图2C)CMV免疫组化(-); EBER(-). 临床症状上高度怀疑合并艰难梭菌感染, 09-17予万古霉素0.25 g qid口服, 至2021-09-23复查CRP正常, 血沉43 mm/H, 09-27改用维得利珠单抗300 mg治疗, 患者病情好转出院后, 继续口服万古霉素共2 wk. 2021-10-09患者再发大便次数增多, 10余次/d, 以血性粘液便为主, 伴左下腹隐痛, 2021-10-11查血沉93 mm/H, CRP 53.4 mg/L. 大便涂片、大便真菌检查、大便培养等未见异常, 10-11使用第2程维得利珠单抗治疗, 症状不改善. 患者随后转至其他医院就诊, 复查结果与9月对比无明显改善, 该院先后予美沙拉嗪肠溶片1 g tid、美沙拉嗪灌肠液1支 qd、托法替布5 mg qd治疗, 2021-11-03重新以英夫利昔单抗诱导治疗, 并加予沙

利度胺100 mg qd口服, 患者症状未改善, 便血较前增多, 随后以选择性白细胞吸附疗法治疗, 患者症状仍不改善. 2022-02-15患者返回我院就诊, 粪便检查发现艰难梭菌毒素B阳性, 明确为溃疡性结肠炎合并难辨艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎, 考虑患者对多种药物失效或不耐受, 予乌司奴单抗390 mg治疗, 联合万古霉素0.125 g qid口服4 wk, 地塞米松磷酸钠注射液5 mg qd保留灌肠1 wk. 患者于我院接受乌司奴单抗390 mg q8w治疗共5程, 期间无便血, 2022-10复查肠镜提示: 乙状结肠至直肠黏膜粗糙, 散在分布多处大小不等息肉, 直肠见不规则浅溃疡(图1G). 随访至2023-04, 未见疾病复发.

## 2 最终诊断

溃疡性结肠炎(慢性复发型, 左半结肠, 重度活动).

## 3 治疗

乌司奴单抗390 mg q8w.

#### 4 结果和随访

患者于我院接受乌司奴单抗390 mg q8w治疗共5程, 期间无便血, 2022-10复查肠镜结果提示病情好转, 随访至2023-04, 未见疾病复发。

#### 5 讨论

一般而言, 溃疡性结肠炎(直肠型)是一种较为温和的溃疡性结肠炎亚型, 预后较好<sup>[5]</sup>。本病例患者初诊年龄>65岁, 为老年男性, 初诊明确为溃疡性结肠炎(E1), 对5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、多种免疫抑制剂及生物制剂无效或不能耐受, 病情反复且持续加重, 病变延伸至左半结肠, 后期合并艰难梭菌感染, 符合难治性溃疡性结肠炎的特点。

对于难治性溃疡性结肠炎患者的治疗尚无统一标准。有研究证明<sup>[6,7]</sup>, 英夫利昔单抗在难治性溃疡性结肠炎治疗方面可以获得一定疗效。在本例的诊治过程中, 英夫利昔单抗在诱导期获得了一定疗效, 但在3程治疗后, 患者症状复发, 转换维得利珠单抗治疗则未显效, 这可能与维得利珠单抗特异性拮抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素反而进一步加重肠道内细菌感染进而加重病情有关。一项研究发现<sup>[8]</sup>, 对硫嘌呤、抗肿瘤坏死因子、维得利珠单抗至少一种方案治疗无效或不耐受的中重度溃疡性结肠炎患者, 仍有50%可经乌司奴单抗治疗获得缓解。

目前国内使用乌司奴单抗治疗溃疡性结肠炎的临床经验未见文献报道, 包括剂量、使用间隔、给药途径等用药推荐尚缺乏共识。用于治疗克罗恩病时, 乌司奴单抗首次给药需根据患者体质量计算, 体重 $\leq 55$  kg者, 乌司奴单抗剂量为260 mg; 体重介于55 kg至85 kg之间者, 剂量为390 mg; 体重 $> 85$  kg者, 剂量为520 mg。首次给药后第8周乌司奴单抗90 mg皮下注射作为诱导缓解方案, 之后每12 wk 90 mg皮下注射作为维持治疗方案, 如每12 wk给药1次期间失应答, 可缩短间隔为每8 wk注射1次<sup>[9]</sup>。而FDA和EMA对于乌司奴单抗治疗溃疡性结肠炎的使用建议则与之相同。国外的一项临床研究显示, 由于如厕频率高以及既往2种以上生物制剂暴露, 超过40%的溃疡性结肠炎患者在使用乌司奴单抗时需要通过剂量强化来达到临床缓解<sup>[10]</sup>。而一项荟萃分析也发现<sup>[11]</sup>, 近30%的难治性溃疡性结肠炎患者在使用乌司奴单抗治疗时需要通过缩短治疗间隔或重复静脉诱导来强化剂量, 这种强化剂量的用药方式也同样见于乌司奴单抗治疗克罗恩病的过程中<sup>[12]</sup>。药物安全性方面, 乌司奴单抗无论是在临床注册研究中还是在上市后不良反应检测登记均显示患者对其耐受性良好<sup>[13,14]</sup>, 且未显示出剂量相关的毒性<sup>[15]</sup>。对于潜伏结核或既往乙肝病毒感染, 目前尚无指南明确指出这类患者使用乌司奴单抗前应预防性抗

结核或抗病毒治疗。而国内一项真实世界研究则显示, 乌司奴单抗治疗伴潜伏结核或非活动性乙肝病毒感染的克罗恩病患者, 随访1年期间无论是否采取预防性抗结核或抗病毒治疗, 均未观察到结核或乙肝病毒激活<sup>[16]</sup>。因此, 在参考国外获批适应证及现有的循证医学证据后, 笔者对本例患者采用乌司奴单抗治疗, 经过5次乌司奴单抗390 mg q8w治疗, 患者无论是症状还是内镜复查结果均明显好转, 目前未见明显不良反应发生。但患者原病变严重的肠段出现了腺瘤改变, 尚未能确定是疾病本身带来的病变, 还是治疗过程中某种或几种药物所致。一项基于人群研究的荟萃分析显示, 溃疡性结肠炎患者罹患结直肠癌的风险为普通人群的2.4倍<sup>[17]</sup>, 其中病变范围及疾病持续时间是其最重要的风险因素<sup>[18,19]</sup>。而药物是否导致溃疡性结肠炎癌变风险的增加, 则是一直颇受关注的话题。目前已知使用硫唑嘌呤会增加罹患淋巴瘤的风险<sup>[20,21]</sup>, 而抗肿瘤坏死因子会否增加患者患癌风险则有争议<sup>[22]</sup>, 而维得利珠单抗上市后随访4年的数据显示 $< 1\%$ 的溃疡性结肠炎患者患癌, 其中最常见的是消化道肿瘤, 但该数据缺乏对照组<sup>[23]</sup>。目前数据显示, 乌司奴单抗的使用并未增加炎症性肠病患者患癌的风险<sup>[14,24,25]</sup>, 但该结论尚需更多的长期数据加以支持。

#### 6 结论

本例老年难治性溃疡性结肠炎患者在经过传统治疗及多种生物制剂治疗无效后, 采用乌司奴单抗治疗后获得较好的效果, 目前未见显著的不良反应, 为老年难治性溃疡性结肠炎提供了另一种治疗的可行性。但由于病变肠段已出现腺瘤改变, 今后的治疗过程中仍需密切监测结肠癌变风险。

#### 7 参考文献

- Löwenberg M, de Boer NK, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 53-59 [PMID: 24648749 DOI: 10.2147/CEG.S48741]
- Bianchi Porro G, Cassinotti A, Ferrara E, Maconi G, Ardizzone S. Review article: the management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 779-794 [PMID: 17767462 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03334.x]
- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
- Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3 [PMID: 25747596 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001]
- Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, Ferraris L, Panelli MR, Prada A, Sostegni R, de Franchis R. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000; 95:

- 469-473 [PMID: 10685752 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.t01-1-01770.x]
- 6 Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, Feier L, Filippi J, Nancey S, Bretagne JF, Flourie B, Hébuterne X, Bigard MA, Siproudhis L, Peyrin-Biroulet L. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1178-1185 [PMID: 20222911 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04293.x]
  - 7 Pineton de Chambrun G, Amiot A, Bouguen G, Viennot S, Altwegg R, Louis E, Collins M, Fumery M, Poullenet F, Armengol L, Buisson A, Abitbol V, Laharie D, Seksik P, Nancey S, Blanc P, Bouhnik Y, Pariente B, Peyrin-Biroulet L; PROTECT-GETAID study group. Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment in Patients With Refractory Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 620-627.e1 [PMID: 31202984 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.060]
  - 8 Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 91-98 [PMID: 32213052 DOI: 10.1177/2050640619895361]
  - 9 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心; 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见. *中华消化杂志* 2021; 41: 366-378 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210304-00136]
  - 10 Dalal RS, Eस्कilsen S, Barnes EL, Pruce JC, Marcus J, Allegretti JR. Predictors and Outcomes of Ustekinumab Dose Intensification in Ulcerative Colitis: A Multicenter Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2399-2401.e4 [PMID: 33775893 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.028]
  - 11 Taxonera C, Olivares D, López-García ON, Alba C. Meta-analysis: Real-world effectiveness and safety of ustekinumab in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57: 610-619 [PMID: 36645145 DOI: 10.1111/apt.17386]
  - 12 Rubín de Célix C, Chaparro M, Gisbert JP. Real-World Evidence of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab for the Treatment of Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35887966 DOI: 10.3390/jcm11144202.]
  - 13 Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201-1214 [PMID: 31553833 DOI: 10.1056/NEJMoa1900750]
  - 14 Chaparro M, Garre A, Iborra M, Sierra-Ausín M, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Clotet A, de Castro L, Boscá-Watts M, Casanova MJ, López-García A, Lorente R, Rodríguez C, Carbajo AY, Arroyo MT, Gutiérrez A, Hinojosa J, Martínez-Pérez T, Villoria A, Bermejo F, Busquets D, Camps B, Cañete F, Manceño N, Monfort R, Navarro-Llavat M, Pérez-Calle JL, Ramos L, Rivero M, Angueira T, Camo Monterde P, Carpio D, García-de-la-Filia I, González-Muñoz C, Hernández L, Huguet JM, Morales VJ, Sicilia B, Vega P, Vera I, Zabana Y, Nos P, Suárez Álvarez P, Calviño-Suárez C, Ricart E, Hernández V, Mínguez M, Márquez L, Hervías Cruz D, Rubio Iturria S, Barrio J, Gargallo-Puyuelo C, Francés R, Hinojosa E, Del Moral M, Calvet X, Algaba A, Aldeguer X, Guardiola J, Mañosa M, Pajares R, Piqueras M, García-Bosch O, López Serrano P, Castro B, Lucendo AJ, Montoro M, Castro Ortiz E, Mesonero F, García-Planella E, Fuentes DA, Bort I, Delgado-Guillena P, Arias L, Iglesias A, Calvo M, Esteve M, Domènech E, Gisbert JP. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1846-1851 [PMID: 33860795 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab070]
  - 15 Biancone L, Ardizzone S, Armuzzi A, Castiglione F, D'Inca R, Danese S, Daperno M, Gionchetti P, Rizzello F, Scribano ML, Vecchi M, Orlando A. Ustekinumab for treating ulcerative colitis: an expert opinion. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 1321-1329 [PMID: 32662683 DOI: 10.1080/14712598.2020.1792882]
  - 16 Liu R, Li Z, Ye L, Hu J, Tang J, Chen B, Chen X, Tan B, Gu Y, Xie C, Ouyang C, Song X, Li F, Fan Y, Ren H, Zhu L, Chen M, Jiang W, Cao Q. Risk of Tuberculosis and Hepatitis B Reactivation in Patients With Crohn's Disease on Ustekinumab: A Nationwide Real-World Study. *Inflamm Bowel Dis* 2023 [PMID: 36880432 DOI: 10.1093/ibd/izad032]
  - 17 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645 [PMID: 22289873 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010]
  - 18 Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1441-1452 [PMID: 25853748 DOI: 10.1056/NEJMra1403718]
  - 19 Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brixi H, Gornet JM, Altwegg R, Beau P, Duclos B, Bourreille A, Faivre J, Peyrin-Biroulet L, Fléjou JF, Carrat F; CESAME Study Group. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 166-175.e8 [PMID: 23541909 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.03.044]
  - 20 Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125 [PMID: 16009685 DOI: 10.1136/gut.2004.049460]
  - 21 Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Blonski WC, Van Domselaar M, Chaparro M, Sandilya S, Bewtra M, Beigel F, Biancone L, Lichtenstein GR. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 847-58.e4; quiz e48-50 [PMID: 24879926 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.05.015]
  - 22 Wetwittayakhleng P, Tselekouni P, Al-Jabri R, Bessissow T, Lakatos PL. The Optimal Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Cancer. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 36983432 DOI: 10.3390/jcm12062432]
  - 23 Cohen RD, Bhayat F, Blake A, Travis S. The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 192-204 [PMID: 31504340 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz137]
  - 24 Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhonov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 1222-1234 [PMID: 35239968 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac030]
  - 25 Kopylov U, Hanzel J, Liefverinckx C, De Marco D, Imperatore N, Plevris N, Baston-Rey I, Harris RJ, Truyens M, Domislovic V, Vavricka S, Biemans V, Myers S, Sebastian S, Ben-Horin S, González Lama Y, Gilletta C, Ariella BS, Zelinkova Z, Weisshof R, Storan D, Zittan E, Farkas K, Molnar T, Franchimont D, Cremer A, Afif W, Castiglione F, Lees C, Barreiro-de Acosta M, Lobaton T, Doherty G, Krznaric Z, Pierik M, Hoentjen F, Drobne D. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy. *Aliment*





ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

书讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。



## 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, 半月刊, 每月8和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

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性文章, 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、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 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》在Scopus数据库的2017年期刊评价指标包括: CiteScore: 0.04; SJR: 0.109; SNIP: 0.020. 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: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@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: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@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》编辑委员会成员具体名单见: <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. 出版权归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, μ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分之一的精密密度. 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 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(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.

**2.9 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, 不设置共同第一作者和共同通信作者。

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 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文。正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述。

#### 0 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。

#### 1 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。

#### 2 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 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。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 $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$ 表达。志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。

#### 4 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 病例报告写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224>

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225>

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227>

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228>

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229>

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230>

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: <https://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231>



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

