

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

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2021 年 6 月 8 日      第 29 卷      第 11 期      (Volume 29 Number 11)**



**11 / 2021**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 563 肝脏肿瘤体外培养模型的应用与研究进展  
邢家利, 王禹歆, 杜顺达
- 571 腹泻与肠道乳糖酶活性的关系研究进展  
吴仪, 谭周进

### 基础研究

- 577 *TACC3*基因在肝癌中的表达及其与患者的预后关系  
邢国强, 运涛, 赵国刚
- 585 电针联合六磨汤对慢传输型便秘大鼠的有益作用  
王立明, 尚惺杰, 朱雅碧, 叶淑芳, 刘央央, 陈勇

### 临床研究

- 592 自拟解毒抗癌汤剂联合化疗治疗晚期结肠癌患者的临床效果及安全性分析  
张炼, 钟津津, 许远, 张腮莉, 王磊, 徐晓翌
- 601 胶体金法检测粪便中TU M2PK、COX-2、Vimentin在大肠癌患者中的表达变化及临床意义分析  
楼何飞, 马春梅, 傅英芝, 张术

### 文献综述

- 609 SAP早期预防性使用抗生素治疗的研究进展  
何林, 孙昀
- 615 基于肠道微生态探源《黄帝内经》泄泻五脏论  
李玉丽, 谭周进

## 消 息

- 570 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯  
584 《世界华人消化杂志》正文要求  
600 《世界华人消化杂志》栏目设置  
608 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
614 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

袁建业, 中医学博士, 研究员, 博士研究生导师, 美国纽约州立大学水牛城分校访问学者, 现任职于上海中医药大学附属龙华医院/上海中医药研究院脾胃病研究所, 兼任中国民族医药学会脾胃病分会常务理事, 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会慢性便秘专家委员会常务委员, 《世界华人消化杂志》、*World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*和*Frontiers in Pharmacology*编委等学术任职。主要从事中医药防治脾胃(消化)疾病的临床和基础研究, 先后主持国家自然科学基金项目3项, 上海市科委和上海市教委课题各1项; 以第一或通讯作者发表学术论文18篇, 其中SCI收录8篇, 参与完成的科研成果曾荣获上海市科技进步二等奖等奖励。

## 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 李香; 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 2021-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

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

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

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

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

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

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

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

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

<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

<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: +86-10-85381892

《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

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



**EDITORIAL**

- 563 Application and research progress of *in vitro* liver cancer cell culture models  
*Xing JL, Wang YX, Du SD*
- 571 Relationship between diarrhea and intestinal lactase activity  
*Wu Y, Tan ZJ*

**BASIC RESEARCH**

- 577 Relationship of TACC3 gene expression with prognosis in hepatocellular carcinoma  
*Xing GQ, Yun T, Zhao GG*
- 585 Electroacupuncture combined with Liumotang has beneficial effects on slow transit constipation in rats  
*Wang LM, Shang XJ, Zhu YB, Ye SF, Liu YY, Chen Y*

**CLINICAL RESEARCH**

- 592 Clinical efficacy and safety of self-made Jiedu Kangai decoction combined with chemotherapy in treatment of patients with advanced colon cancer  
*Zhang L, Zhong JJ, Xu Y, Zhang SL, Wang L, Xu XY*
- 601 Detection of TU M2PK, COX-2, and Vimentin expression in stool by colloidal gold method in patients with colorectal cancer and its clinical significance  
*Lou HF, Ma CM, Fu YZ, Zhang S*

**REVIEW**

- 609 Advances in research of early use of prophylactic antibiotics in severe acute pancreatitis  
*He L, Sun Y*
- 615 Discussion on the theory of treating diarrhea from five viscera in Huangdi Neijing based on intestinal microecology  
*Li YL, Tan ZJ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 11 June 8, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Ye Yuan, MD, Researcher, Institute of Digestive Diseases, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, No. 725 South Wanping Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. yuanjianye@hotmail.com

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** June 8, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-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

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

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

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

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

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

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

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

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

#### EDITORIAL OFFICE

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: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 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.



## 腹泻与肠道乳糖酶活性的关系研究进展

吴 仪, 谭周进

吴仪, 谭周进, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

吴仪, 湖南中医药大学2019级方剂学硕士研究生, 主要从事中医-微生物研究.

**基金项目:** 国家自然科学基金, No.81874460.

**作者贡献分布:** 本文由吴仪完成, 谭周进审校.

**通讯作者:** 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区学士路300号, 湖南中医药大学, tanzhijin@sohu.com

**收稿日期:** 2021-02-05

**修回日期:** 2021-03-08

**接受日期:** 2021-04-02

**在线出版日期:** 2021-06-08

### Relationship between diarrhea and intestinal lactase activity

Yi Wu, Zhou-Jin Tan

**Yi Wu, Zhou-Jin Tan**, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

**Corresponding author:** Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Hanpu Science and Education Park, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhijin@sohu.com

**Received:** 2021-02-05

**Revised:** 2021-03-08

**Accepted:** 2021-04-02

**Published online:** 2021-06-08

### Abstract

Lactase is one of the most important functional enzymes in the intestine, and it is closely related to diarrhea. Traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the treatment of diarrhea, but its curative effect mechanism

on diarrhea is still unclear. In this paper, we discuss the relationship between diarrhea caused by different factors and intestinal lactase activity, and the relationship between diarrhea treatment by TCM and intestinal lactase activity. The activity of lactase in the intestinal tract can be increased by TCM, because TCM is helpful to repair the intestinal mucosa and regulate intestinal microbiota. TCM may improve the activity of intestinal lactase by regulating bacterial gene expression of lactase, and its specific mechanism is worthy of further study.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Lactase; Diarrhea; Intestinal mucosa; Microbiota; TCM

**Citation:** Wu Y, Tan ZJ. Relationship between diarrhea and intestinal lactase activity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(11): 571-576  
**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i11/571.htm>  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i11.571>

### 摘要

乳糖酶作为肠道重要的功能酶之一, 其活性的表达与腹泻密切相关. 中药治疗腹泻性疾病具有独特优势, 中药治疗腹泻的疗效机制至今尚不明确. 本文探究不同因素诱导下的腹泻与肠道乳糖酶活性的关系, 中药治疗腹泻与肠道乳糖酶活性的关系, 发现不同因素诱导的腹泻会降低肠道乳糖酶活性, 中药治疗后提高肠道乳糖酶活性水平. 肠道乳糖酶活性的提高与中药作用于肠道黏膜与肠道菌群, 帮助修复肠道黏膜、调整肠道菌群有关, 中药或许能调控乳糖酶细菌基因的表达提高肠道乳糖酶活性, 具体机制值得进一步研究.

© **The Author(s) 2021.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 乳糖酶; 腹泻; 肠黏膜; 肠道菌群; 中医药

**核心提要:** 本文通过综述腹泻与乳糖酶活性变化的关系, 以及中药疗效发挥与乳糖酶活性表达的关系. 发现不同因素诱导的腹泻存在不同程度的肠道黏膜损伤与肠道菌群紊乱, 与乳糖酶活性的差异表达有关, 而中医中药治疗能恢复或提高肠道乳糖酶的表达, 这或许与中药与肠道黏膜、肠道菌群相互作用相关; 此外发现对细菌乳糖酶基因的研究值得进一步深入.

**文献来源:** 吴仪, 谭周进. 腹泻与肠道乳糖酶活性的关系研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(11): 571-576

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i11/571.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i11.571>

## 0 引言

乳糖酶, 又称 $\beta$ -半乳糖苷酶, 是肠道重要的功能酶之一, 能分解乳糖成单糖为机体供能, 也可将乳糖催化成低聚半乳糖, 促进肠道益生菌增殖, 对维持肠道健康有重要意义. 乳糖酶主要由小肠绒毛刷状缘及肠道细菌分泌, 与腹泻密切相关. 研究表明, 机体缺乏乳糖酶时会出现乳糖不耐受的症状, 如严重的腹泻、腹胀、排气增多等, 或伴有呕吐、乳酸尿症, 严重者可出现脱水、酸中毒、营养不良及生长障碍等. 中医中药治疗腹泻效果明显, 本课题组发现对使用抗生素后的慢性腹泻, 中药治疗有较大的优势. 中药可能通过改善肠道黏膜屏障、调节肠道菌群, 提高肠道乳糖酶活性, 中药对腹泻疗效与乳糖酶基因的关系值得进一步探究. 故本文论述不同原因导致的腹泻与肠道乳糖酶活性表达的关系, 以及中药治疗腹泻的疗效与肠道乳糖酶活性表达之间的关系.

## 1 肠道乳糖酶与腹泻的相关性

**1.1 肠道乳糖酶的构成与来源** 乳糖是人乳中存在的唯一双糖, 由半乳糖和葡萄糖通过1,4-糖苷键的表达更科学连接而成, 是绒毛刷状缘表达的乳糖酶-根皮苷水解酶(lactase-phlorizinhydrolase, LPH)的主要底物, 在肠黏膜呈灶块状分布, 在空肠中部表达最高. 乳糖酶又称 $\beta$ -半乳糖苷酶、乳糖酶-根皮苷水解酶, 由两条相同的胞外160 kDa多肽链和一个短的胞质内部分组成. 乳糖酶的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性将乳糖分解成单糖葡萄糖和半乳糖, 然后由钠(+)/葡萄糖(半乳糖)共转运蛋白(Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter, SGLT1)主动转运到上皮细胞(肠细胞)中<sup>[1]</sup>, 此外乳糖酶具有转糖基活性, 可将乳糖催化形成低聚半乳糖<sup>[2]</sup>.

人体肠道乳糖酶主要来源于以下3个途径: (1)主要

由宿主乳糖酶基因合成, 分布在小肠绒毛刷状缘的黏膜表面; (2)肠道菌群能少量合成乳糖酶, 如双歧杆菌、乳杆菌、大肠杆菌、酵母菌和霉菌; (3)服用外源乳糖酶补充<sup>[3,4]</sup>. 因此, 乳糖酶以人体胃肠黏膜(gastrointestinal mucosa, GIT)分泌为主, 同时也由肠道微生物所分泌. 乳糖酶宿主基因与微生物的互作经历了长久的过程. 首先在宿主基因不断地选择压力下, 由乳糖不持久性(lactase non persistence, LNP)变为乳糖持久性(lactase persistence, LP), 同时宿主基因会优先与有益的微生物合作. 最初的自然条件下, 人乳是乳糖唯一的来源, 乳糖酶基因会在断乳后逐渐关闭<sup>[5]</sup>, 但畜牧业发展以来人类能更普遍的摄入含乳糖制品, 掀起了肠道内部一场巨变. 在没有LP等位基因的情况下, 代谢乳糖的细菌发挥了分解乳糖的巨大作用<sup>[6]</sup>, 后来有益的宿主等位基因才出现并取代了微生物群功能, 并在部分人体内稳定下来<sup>[7,8]</sup>. 但这种分布具有种族与地域差异, 西欧及高加索地区的人更多的携带了乳糖酶基因, 而亚洲人则普遍缺乏. 另一方面, 肠道内微生物仍在发挥着乳糖代谢的作用, 双歧杆菌<sup>[9,10]</sup>、乳杆菌、大肠杆菌、酵母菌和霉菌是主要产乳糖酶的菌种. 虽然微生物代谢乳糖产能较少, 且乳糖酶在GIT分泌为主, 宿主与微生物间存在乳糖酶位点竞争关系, 但微生物产乳糖酶可以减少乳糖酶基因型之间的适应性差异, 减轻LP等位基因的选择压力, 从而保持人群中乳糖酶基因的多样性. 综上所述, 乳糖酶活性表达与机体肠道黏膜完整情况及细菌多样性相关.

**1.2 腹泻与肠道乳糖酶活性的关系** 乳糖酶作为重要的肠道功能酶之一, 与腹泻密切相关. 腹泻过程中普遍存在肠道黏膜破坏、菌群失调、胃肠动力障碍等肠道失调机制. 肠道黏膜受损, 刷状缘表达的乳糖酶水平降低, 或正常肠道菌群构成的破坏, 产肠道乳糖酶菌株受到抑制, 都会降低乳糖酶活性. 此外破坏或抑制乳糖酶基因的表达也会降低肠道乳糖酶活性. 经过课题组的研究, 发现不同干预因素(包括药物、饮食、温度湿度等)诱导的腹泻乳糖酶的表达有差异.

**1.2.1 药物诱导的腹泻与肠道乳糖酶活性:** 抗生素抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea, AAD)是临床使用抗生素治疗最容易发生的不良反应之一, AAD主要与黏膜的破坏和肠道微生物组成及功能失调有关. 如表1<sup>[11-16]</sup>中所示, 我们的前期研究证明使用混合抗生素溶液灌胃后小鼠肠道内容物及黏膜乳糖酶活性自第一天开始下降, 直至第5天差异达到极致<sup>[11]</sup>. 杨春富等<sup>[16]</sup>发现婴幼儿肺炎用药后尿半乳糖含量或活性下降, 乳糖不耐受阳性率达81.8%. 进一步对AAD小鼠肠道内容物及肠道黏膜细菌进行16Sr RNA测序, 结果表明抗生

表 1 腹泻与肠道乳糖酶活性的相关性

疾病	影响因素	肠道乳糖酶活性变化
AAD <sup>[11]</sup>	混合抗生素	小肠黏膜及内容物乳糖酶活性↓
肠道湿热泄泻 <sup>[12]</sup>	高糖高脂+高温高湿+白酒+冰水	小肠内容物乳糖酶活性↓
肝郁脾虚 <sup>[13]</sup>	番泻叶灌胃	小肠黏膜乳糖酶活性↓
感染性腹泻 <sup>[14]</sup>	大肠杆菌O <sub>101</sub> 诱导	小肠黏膜乳糖酶活性↓
脾虚 <sup>[15]</sup>	番泻叶灌胃	小肠内容物乳糖酶活性↓
婴幼儿腹泻 <sup>[16]</sup>	肺炎用抗生素	乳糖酶含量或活性↓

AAD: 抗生素失调性腹泻.

表 2 中药对腹泻疗效与肠道乳糖酶活性的相关性

分组疾病	影响因素	中药治疗后乳糖酶活性变化	中医方剂
AAD <sup>[31]</sup>	混合抗生素	肠道黏膜及内容物乳糖酶活性↑	七味白术散
肝气乘脾泄泻 <sup>[32]</sup>	番泻叶+情志刺激	肠道黏膜及内容物乳糖酶活性↑	痛泻要方
肠道湿热泄泻 <sup>[12]</sup>	高糖高脂+高温高湿+白酒+冰水	肠道黏膜及内容物乳糖酶活性↑	葛根芩连汤
肝郁脾虚 <sup>[13]</sup>	番泻叶灌胃	肠道黏膜乳糖酶活性↑	加味二术散
感染性腹泻 <sup>[14]</sup>	大肠杆菌O <sub>101</sub> 诱导	肠道黏膜乳糖酶活性↑	白头翁复方

AAD: 抗生素失调性腹泻.

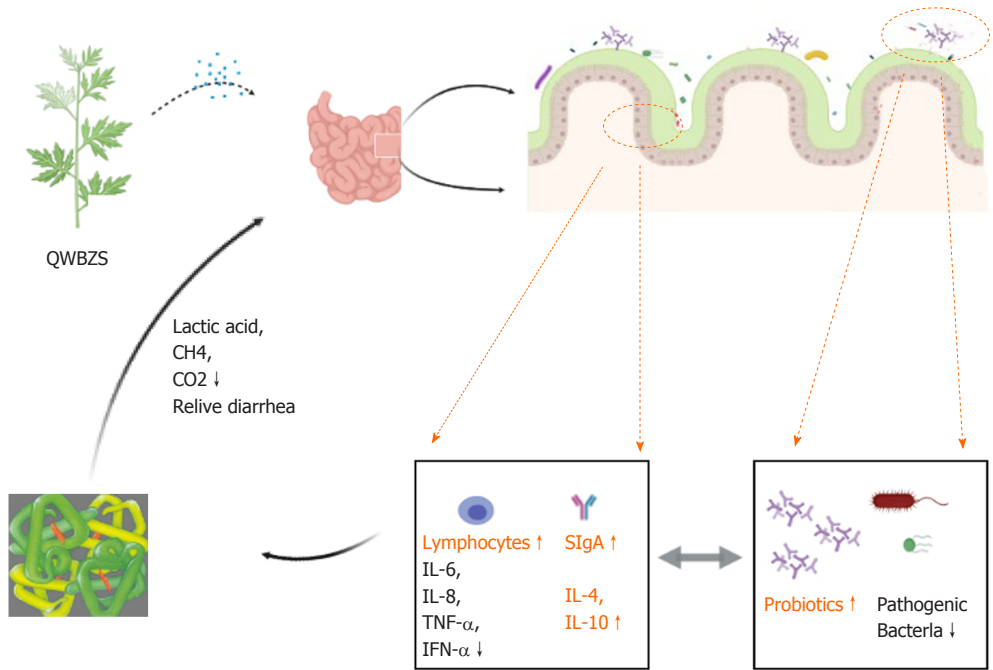


图 1 七味白术散治疗AAD腹泻的疗效机理. QWBZS: 七味白术散; IL-6: 白细胞介素6; IL-8: 白细胞介素8; IL-4: 白细胞介素4; IL-10: 白细胞介素10; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; SIgA: 分泌型免疫球蛋白A; CH<sub>4</sub>: 甲烷; CO<sub>2</sub>: 二氧化碳.

素降低了肠道细菌多样性, 尽管抗生素处理后杀死一些致病菌, 如支原体和幽门螺旋杆菌, 但更为严重的是抗生素导致了变形菌门的扩张<sup>[17,18]</sup>. 据报道<sup>[19]</sup>, 变形菌门近来被证明可作为肠道上皮功能障碍的诊断特征, 肠道炎

症或抗生素处理可增加结肠上皮的氧化作用, 从而破坏厌氧环境, 驱动兼性厌氧的变形菌门的扩张. 过量混合抗生素的使用降低了肠道乳酸杆菌的丰度, 减弱了肠道黏膜的定植抗力, 增加其他机会致病菌对肠道黏膜的破



坏作用(如肠球菌属及梭菌属), 降低肠道黏膜乳糖酶活性。另一方面, 混合抗生素导致了肠道内容物菌群失调<sup>[17]</sup>, 降低了肠道内容物乳酸菌丰度、减少了肠道乳酸杆菌数量<sup>[20]</sup>, 并通过抑制乳糖酶产生菌而降低乳糖酶活性。

课题组对细菌乳糖酶基因的研究发现了抗生素可能通过破坏或抑制肠道内容物乳糖酶基因的形成与表达, 降低细菌乳糖酶基因的多样性<sup>[21]</sup>; 黏膜细菌乳糖酶基因多样性增加, 可能与黏膜结构被破坏, 肠道定植抗力减弱, 大量菌群迁移至黏膜层有关<sup>[22]</sup>。我们的研究证明抗生素的使用并未影响小鼠细菌乳糖酶基因13910位点多态性<sup>[23]</sup>。

总之, 过量混合抗生素的使用破坏了肠道黏膜屏障, 改变了菌群在黏膜与内容物中的构成, 增加了细菌的多样性, 但减少了产乳糖酶关键菌群的菌群。乳糖酶以黏膜分泌为主, 故肠道黏膜的破坏是抗生素导致乳糖酶活性下降的主要原因。抗生素的使用会影响细菌乳糖酶基因多样性, 但具体机制需进一步研究。

番泻叶诱导腹泻的肠道机理主要是减少对水、电解质的吸收造成肠道非推进性收缩增强, 以及改变肠道微生物菌群与代谢<sup>[24]</sup>。本课题发现番泻叶能明显抑制肠道内容物乳糖酶活性, 而对肠道黏膜乳糖酶活性没有影响, 这可能是因为番泻叶致泻并非明显的损伤了肠道黏膜, 所以对肠道黏膜乳糖酶并无影响<sup>[15]</sup>。

**1.2.2 环境因素诱导的腹泻与肠道乳糖酶活性水平相关性:** 多项研究证明, 环境因素与物种基因是影响肠道菌群的重要因素, 在同一物种中环境因素对肠道菌群的影响, 甚至比宿主自身因素(年龄/性别)更显著。这种环境因素包括季节气候、居住条件、地域、食物构成等<sup>[25,26]</sup>。中医泄泻是以排便次数增多, 粪质溏薄或完谷不化, 甚至泻出如水样为主症的病证。从病因学角度, 中医认为外感寒湿或湿热之邪, 饮食不当, 脾虚体质, 情志变化等都是引起泄泻的重要因素。从微生物学角度来看, 这些因素都能对肠道菌群产生影响。

温度、湿度、饮食都是影响机体肠道菌群的重要因素, 温热环境增强了菌群的多胺生物合成, 使乙酰亚精胺和腐胺等多胺水平升高<sup>[27]</sup>。短暂的高糖饮食虽然不会促进小鼠肠炎的形成, 但会改变肠道菌群的构成, 增加黏液降解细菌, 削弱肠道黏液屏障<sup>[28]</sup>。Tian等人<sup>[29]</sup>发现高温环境下的绍兴鸭肠道内乳酸杆菌为优势菌属; 惠华英等<sup>[12]</sup>通过“高糖高脂+高温高湿+白酒+冰水”的复合因素模拟中医肠道湿热证泄泻, 发现高脂高糖饮食损伤肠道黏膜, 降低了肠道黏膜酶活性(表1), 同时多种复合因素下改变了肠道菌群的构成, 提高了肠道微生物产乳糖酶的能力, 促细菌产乳糖酶的主要影响因素为高脂高糖饮食。

由上可知, 腹泻与肠道乳糖酶活性具有相关性, 且

与乳糖酶活性下降成呈正相关。AAD对肠道黏膜及肠道菌群的损伤最严重, 降低了小肠黏膜与内容物的乳糖酶活性; 环境与饮食诱导的腹泻与乳糖酶关系密切, 主要降低了肠道内容物乳糖酶活性; 番泻叶诱导的腹泻主要降低了肠道黏膜乳糖酶活性。这提示我们不同因素诱导的腹泻与乳糖酶活性降低相关, 且具体因素影响下的活性变化有区别。

## 2 中药治疗腹泻与乳糖酶活性的相关性及其疗效机制

中医药对腹泻具有明显的治疗优势, 但其疗效机制尚不明确, 尤其中医学认为腹泻具有不同的方证, 这使研究变得更加复杂。贺璐等<sup>[30]</sup>认为中草药对肠道消化酶水平具有调控作用, 主要是通过修复肠道黏膜损伤、改善肠道环境及调整肠道微生物调节肠道消化酶活性水平。表2<sup>[12-14, 31-32]</sup>说明了中药对肠道乳糖酶具有调控作用, 中医药治疗腹泻后肠道乳糖酶活性会明显提高。从消化酶活性水平着手, 探究中药对泄泻的肠道疗效机制及微生态调节机制具有创新性, 根据课题组实验结果表明, 中药提高腹泻下肠道乳糖酶的活性可能通过以下两个主要途径: 肠道黏膜修复与肠道菌群调整(图1)。

**2.1 中药通过修复肠道黏膜提高乳糖酶活性治疗腹泻**  
肠道黏膜是饮食消化吸收的重要场所, 同时也是肠道免疫的重要防线。一旦肠黏膜屏障受损, 肠上皮细胞间的完整连接结构受损, 肠上皮通透性增加。宿主乳糖酶主要由肠黏膜上皮细胞分泌, 因此黏膜乳糖酶的活性高低与肠道黏膜的损伤状态密切相关。惠华英等<sup>[31]</sup>证明七味白术散能恢复且提高AAD小鼠肠道黏膜乳糖酶活性, 吴仪等<sup>[32]</sup>使用痛泻要方治疗肝气乘脾泄泻小鼠, 发现中药组小鼠肠黏膜乳糖酶、蔗糖酶等二糖酶活性明显提高, 对治疗腹泻具有一定作用。肠黏膜上肥大细胞活化分数反映肠道黏膜炎症, 研究证明痛泻要方能降低肥大细胞活化分数, 帮助修复肠黏膜<sup>[33]</sup>。蛋白激酶受体2是一种丝氨酸蛋白酶受体, 广泛分布于肠上皮细胞上。肠道PAR-2受体信号与肠上皮细胞屏障损伤密切相关。谭许鹏等发现痛泻要方及防风能改善肠上皮Caco-2细胞屏障, 这与方中有效活性成分如槲皮素等密切相关。惠华英等<sup>[12]</sup>实验证明, 葛根芩连汤明显提高了肠道湿热证泄泻小鼠肠道黏膜乳糖酶活性, 能促进肠道黏膜分泌乳糖酶, 这与葛根芩连汤参与修复肠黏膜屏障有关。张宁等<sup>[34]</sup>实验证明加味葛根芩连汤明显降低黏膜低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA), 对重度湿热型溃疡性结肠炎具有黏膜修复的作用。

**2.2 中药通过调控“肠道菌群-代谢产物”提高肠道乳糖酶活性** 中药所含成分非常复杂, 除含有大量的活性

成分外, 还有多糖、蛋白质、脂类等大分子物质及微生物、微量元素等. 中药成分进入肠道后, 某些机体无法消化的物质需要肠道内庞大的微生物参与, 这些成分会直接刺激对应菌群的增长, 从而改变肠道菌群的构成, 调整肠道菌群的平衡. 厚壁菌门是产乳糖酶的主要菌门<sup>[35]</sup>, *Akkermansia muciniphila* (Akk菌)、肠道乳酸杆菌及肠道共生的多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*, BT)也被证实能产生 $\beta$ -半乳糖苷酶<sup>[36,37]</sup>. 研究证明<sup>[20]</sup>, QWBZS能增加AAD小鼠黏膜乳酸菌和拟杆菌S24-7的丰度, 抑制内容物中拟杆菌和*Ochrobactrum*的增长, 增加*Osillospir*, *Dorea*, *Coprococcus* and *Blautia*丰度, 调整肠道菌群的结构分布及多样性; 葛根苓连汤通过增加乳酸菌的数量, 缓解AAD; 痛泻要方能促进益生菌的增长和抑制病原菌、条件致病菌(普雷沃氏菌和理研菌、肠杆菌等)<sup>[38]</sup>; 四君子汤能增加小鼠肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌的数量<sup>[39]</sup>. FDA法测定肠道总微生物活性简便快捷, 能迅速地反应肠道内微生物的活跃程度, 实验证明痛泻要方能提高肝气乘脾泄泻小鼠的肠道微生物活性, 说明中药能整体提高肠道内酶活性水平<sup>[40]</sup>.

**2.3 中药调控肠道乳糖酶活性与肠道细菌乳糖酶基因的关系**  $\beta$ -半乳糖苷酶基因编码是由4个亚基组成的四聚体. 从不同物种提取的 $\beta$ -半乳糖苷酶的蛋白质序列有着较高的同源性和相似性. 人体胃肠道微生物组蕴含着丰富的微生物酶类基因资源, 共有基因支持着微生物日常生存的基本功能, 如酶的消耗和分解, 能量转换和代谢<sup>[41]</sup>. 乳糖酶基因的多样性可为物种进化提供材料, 从而提高乳糖酶的催化效率. 中药能调控乳糖酶活性治疗腹泻, 在酶量及酶基因表达水平都有可能发挥作用. 从乳糖酶基因的表达水平有助于深入认识中药的疗效机制<sup>[31]</sup>.

哺乳动物乳糖酶基因存在多个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点, 其基因多态性与乳糖酶活性存在显著相关性. 课题组研究证明与QWBZS对AAD疗效的发挥与乳糖酶基因13910位点多态性没有相关性, 可能存在其他多态性位点或其他方面的调控机制<sup>[23]</sup>. 此外, 我们的研究表明QWBZS能促进肠道黏膜乳糖酶基因的多样性恢复至正常水平, 同时QWBZS能调节肠道黏膜细菌的构成, 说明QWBZS主要通过改变细菌的结构, 帮助修复肠屏障黏膜, 调节乳糖酶活性治疗腹泻<sup>[42]</sup>. QWBZS处理没有增加细菌乳糖酶基因的多样性, 其对腹泻的疗效可能与其促进新的或一些关键的产乳糖酶菌株的生长有关<sup>[43]</sup>.

### 3 结论

不同的干预因素及中药治疗改变了肠道菌群的组成与

特定肠道菌群, 尤其影响了产乳糖酶细菌. 不同的干预因素不同程度的降低了肠道内容物或黏膜的乳糖酶活性, 与肠道黏膜状态及肠道菌群的变化差异有关. 中药调控肠道黏膜以及肠道菌群, 提高肠道乳糖酶活性, 与腹泻的疗效成正相关. 乳糖酶基因表达水平及酶基因编码功能的研究需要进一步深入. 未来应该继续研究中药对腹泻疗效的物质基础, 重点是寻找不同干预因素下的与乳糖酶活性密切相关的肠道产乳糖酶细菌, 对细菌乳糖酶基因的研究值得进一步深入.

### 4 参考文献

- Chen L, Tuo B, Dong H. Regulation of Intestinal Glucose Absorption by Ion Channels and Transporters. *Nutrients* 2016; 8 [PMID: 26784222 DOI: 10.3390/nu8010043]
- 张莉, 李庆章, 田雷.  $\beta$ -半乳糖苷酶研究进展. 东北农业大学学报 2009; 40: 128-131 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9369.2009.07.027]
- Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients* 2020; 12 [PMID: 32443748 DOI: 10.3390/nu12051487]
- Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59: 1675-1683 [PMID: 29425071 DOI: 10.1080/10408398.2018.1425977]
- 邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进. 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义. 世界华人消化杂志 2016; 24: 664-669
- Ségurel L, Bon C. On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2017; 18: 297-319 [PMID: 28426286 DOI: 10.1146/annurev-genom-091416-035340]
- Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol* 2010; 10: 36 [PMID: 20144208 DOI: 10.1186/1471-2148-10-36]
- Sturm RA, Duffy DL. Human pigmentation genes under environmental selection. *Genome Biol* 2012; 13: 248 [PMID: 23110848 DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-248]
- Hove H, Nørgaard H, Mortensen PB. Lactic acid bacteria and the human gastrointestinal tract. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 339-350 [PMID: 10369488 DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600773]
- Szilagyi A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients* 2015; 7: 6751-6779 [PMID: 26287234 DOI: 10.3390/nu7085309]
- 惠华英, 贺璐, 彭昕欣, 邓艳玲, 舒兰, 谭周进, 彭买姣. 抗生素所致菌群失调腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的研究. 中国预防兽医学报 2017; 761-763 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0425.2017.09.16]
- 惠华英, 何云山, 罗成宇, 谭周进. 葛根苓连汤对肠道湿热证泻泄小鼠肠道微生物活度和酶活性的影响. 应用与环境生物学报 2020; 1-8 [PMID: 26287234 DOI: 10.19675/j.cnki.1006-687x.2020.02032]
- 姚璐. 加味二术颗粒剂对肝郁脾虚证小鼠止泻机制的影响研究. 四川畜牧兽医 2017; 44: 25-28+31
- 张晓利, 王迎春, 徐倩倩, 王丽叶, 霍晓青, 曹玲芝, 张永辉, 董世山. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道黏膜乳糖酶活性的影响. 河北农业大学学报 2010; 33: 99-102 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-1573.2010.02.022]
- 徐琦, 刘又嘉, 邓艳玲, 肖新云, 谭周进, 舒兰. 番泻叶对腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的影响. 湖南中医杂志 2016; 32: 189-191 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.08.089]
- 杨春富, 李文红, 于志丹, 王文华, 陈雯微. 婴幼儿肺炎用药后导致腹泻与乳糖酶的相关性分析. 医学信息(中旬刊) 2011; 24: 89



- [DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2011.01.091]
- 17 Xie G, Tan K, Peng M, Long C, Li D, Tan Z. Bacterial diversity in intestinal mucosa of antibiotic-associated diarrhea mice. *3 Biotech* 2019; 9: 444 [PMID: 31763122 DOI: 10.1007/s13205-019-1967-2.]
  - 18 Shao H, Zhang C, Xiao N, Tan Z. Gut microbiota characteristics in mice with antibiotic-associated diarrhea. *BMC Microbiol* 2020; 20: 313 [PMID: 33059603 DOI: 10.1186/s12866-020-01999-x]
  - 19 Litvak Y, Byndloss MX, Tsois RM, Bäuml AJ. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr Opin Microbiol* 2017; 39: 1-6 [PMID: 28783509 DOI: 10.1016/j.mib.2017.07.003]
  - 20 刘茜明, 杨光勇, 何光志, 田维毅, 蔡琨, 王平, 黄高, 梁建东, 王文佳. 葛根苓连汤对抗生素相关腹泻肠道乳酸杆菌属的影响研究. *家畜生态学报* 2016; 37: 74-78
  - 21 Long CX, He L, Guo YF, Liu YW, Xiao NQ, Tan ZJ. Diversity of bacterial lactase genes in intestinal contents of mice with antibiotics-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7584-7593 [PMID: 29204058 DOI: 10.3748/wjg.v23.i42.7584]
  - 22 Long C, Liu Y, He L, Tan Q, Yu Z, Xiao N, Tan Z. Bacterial lactase genes diversity in intestinal mucosa of mice with dysbacterial diarrhea induced by antibiotics. *3 Biotech* 2018; 8: 176 [PMID: 29556430 DOI: 10.1007/s13205-018-1191-5]
  - 23 龙承星, 贺璐, 刘又嘉, 郭艳芳, 于子真, 任婷, 谭周进. 菌群失调腹泻造模及七味白术散治疗对小鼠乳糖酶基因13910多态性的影响. *中国微生态学杂志* 2017; 29: 766-770 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201707006]
  - 24 孙森凤, 张颖颖. 番泻叶成分及药理作用研究进展. *山东化工* 2017; 46: 44-45
  - 25 Ren T, Boutin S, Humphries MM, Dantzer B, Gorrell JC, Colman DW, McAdam AG, Wu M. Seasonal, spatial, and maternal effects on gut microbiome in wild red squirrels. *Microbiome* 2017; 5: 163 [PMID: 29268780 DOI: 10.1186/s40168-017-0382-3]
  - 26 Kers JG, Velkers FC, Fischer EAJ, Hermes GDA, Stegeman JA, Smidt H. Host and Environmental Factors Affecting the Intestinal Microbiota in Chickens. *Front Microbiol* 2018; 9: 235 [PMID: 29503637 DOI: 10.3389/fmicb.2018.00235]
  - 27 Chevalier C, Kieser S, Çolakoglu M, Hadadi N, Brun J, Rigo D, Suárez-Zamorano N, Spiljar M, Fabbiano S, Busse B, Ivanišević J, Macpherson A, Bonnet N, Trajkovski M. Warmth Prevents Bone Loss Through the Gut Microbiota. *Cell Metab* 2020; 32: 575-590.e7 [PMID: 32916104 DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.012]
  - 28 Khan S, Waliullah S, Godfrey V, Khan MAW, Ramachandran RA, Cantarel BL, Behrendt C, Peng L, Hooper LV, Zaki H. Dietary simple sugars alter microbial ecology in the gut and promote colitis in mice. *Sci Transl Med* 2020; 12 [PMID: 33115951 DOI: 10.1126/scitranslmed.aay6218]
  - 29 Tian Y, Li G, Chen L, Bu X, Shen J, Tao Z, Zeng T, Du X, Lu L. High-temperature exposure alters the community structure and functional features of the intestinal microbiota in Shaoxing ducks (*Anas platyrhynchos*). *Poult Sci* 2020; 99: 2662-2674 [PMID: 32359603 DOI: 10.1016/j.psj.2019.12.046]
  - 30 贺璐, 龙承星, 刘又嘉, 肖嫩群, 谭周进. 中药对肠道消化酶活性的调节作用. *中药材* 2017; 40: 1983-1986 [DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.08.055]
  - 31 惠华英, 申可佳, 李丹丹, 谭周进. 七味白术散对抗生素所致腹泻小鼠肠道乳糖酶活性的影响. *中国微生态学杂志* 2018; 30: 1126-1129
  - 32 吴仪, 唐圆, 刘娅薇, 惠华英, 谭周进. 腹泻要方对“肝气乘脾”泄泻小鼠肠黏膜及肠内容物消化酶活性的影响. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 745-749 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202007001]
  - 33 毛丽娟, 韩树堂. 腹泻要方对腹泻型IBS患者肠黏膜肥大细胞活化的影响. *北方药学* 2011; 08: 55-57
  - 34 张宁, 周晓丽, 刘帅. 加味葛根苓连汤联合常规治疗对重度湿热型溃疡性结肠炎患者的临床疗效. *中成药* 2020; 42: 351-355
  - 35 Wang W, Hu H, Zijlstra RT, Zheng J, Gänzle MG. Metagenomic reconstructions of gut microbial metabolism in weanling pigs. *Microbiome* 2019; 7: 48 [PMID: 30914068 DOI: 10.1186/s40168-019-0662-1]
  - 36 Kostopoulos I, Elzinga J, Ottman N, Klievink JT, Blijenberg B, Aalvink S, Boeren S, Mank M, Knol J, de Vos WM, Belzer C. Akkermansia muciniphila uses human milk oligosaccharides to thrive in the early life conditions in vitro. *Sci Rep* 2020; 10: 14330 [PMID: 32868839 DOI: 10.1038/s41598-020-71113-8]
  - 37 Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, De Martin A, Ronchi F, van der Borgh K, Niederer R, Onder L, Lütge M, Novkovic M, Nindl V, Ramos G, Arnoldini M, Slack EMC, Boivin-Jahns V, Jahns R, Wyss M, Mooser C, Lambrecht BN, Maeder MT, Rickli H, Flatz L, Eriksson U, Geuking MB, McCoy KD, Ludewig B. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy. *Science* 2019; 366: 881-886 [PMID: 31727837 DOI: 10.1126/science.aav3487]
  - 38 袁榛, 舒兰, 彭昕欣, 谭周进. 腹泻要方对肠道微生态影响的研究进展. *世界华人消化杂志* 2020; 28: 357-361
  - 39 黄文武, 彭颖, 王梦月, 彭崇胜, 李晓波. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用. *中国实验方剂学杂志* 2019; 25: 8-15 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20190847]
  - 40 唐圆, 吴仪, 惠华英, 谭周进. 腹泻要方对肝气乘脾泄泻小鼠肠道微生物活度的影响. *中国微生态学杂志* 2020; 32: 17-20 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202001004]
  - 41 Tierney BT, Yang Z, Luber JM, Beaudin M, Wibowo MC, Baek C, Mehlenbacher E, Patel CJ, Kostic AD. The Landscape of Genetic Content in the Gut and Oral Human Microbiome. *Cell Host Microbe* 2019; 26: 283-295.e8 [PMID: 31415755 DOI: 10.1016/j.chom.2019.07.008]
  - 42 He L, Liu Y, Guo Y, Shen K, Hui H, Tan Z. Diversity of intestinal bacterial lactase gene in antibiotics-induced diarrhea mice treated with Chinese herbs compound Qi Wei Bai Zhu San. *3 Biotech* 2018; 8: 4 [PMID: 29242764 DOI: 10.1007/s13205-017-1024-y]
  - 43 Long C, Liu Y, He L, Yu R, Li D, Tan Z, Hui H. Bacterial lactase genes diversity in intestinal mucosa of dysbacterial diarrhea mice treated with Qiweibaizhu powder. *3 Biotech* 2018; 8: 423 [PMID: 30280074 DOI: 10.1007/s13205-018-1460-3]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





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

