

益气复生方对胃癌原位移植瘤小鼠肠黏膜屏障的影响

邓皖利, 吕书勤, 任小娟, 王昕宇, 王巧琳, 陆明

邓皖利, 吕书勤, 任小娟, 王昕宇, 王巧琳, 陆明, 新疆维吾尔自治区中医医院肿瘤科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830002 邓皖利, 博士, 主任医师, 主要从事肿瘤的中西医结合临床与基础研究。

新疆名医方与特色方剂学实验室开放基金资助项目, No. XJDX0910-2010-04

新疆维吾尔自治区自然科学面上基金资助项目, No. 2011211A097
作者贡献分布: 此课题由邓皖利、吕书勤及陆明共同设计; 研究过程由任小娟、王昕宇及王巧琳操作完成; 数据分析与论文写作由邓皖利完成。

通讯作者: 陆明, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 830002, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市黄河路116号, 自治区中医医院肿瘤一科。dengwanwan7723@sina.com

收稿日期: 2012-01-28 修回日期: 2013-01-31

接受日期: 2013-03-29 在线出版日期: 2013-04-18

Effect of Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe on mucosal barrier in an orthotopic transplant mouse model of gastric cancer

Wan-Li Deng, Shu-Qin Lv, Xiao-Juan Ren, Xin-Yu Wang, Qiao-Lin Wang, Ming Lu

Wan-Li Deng, Shu-Qin Lv, Xiao-Juan Ren, Xin-Yu Wang, Qiao-Lin Wang, Ming Lu, Department of Oncology (Division I), Traditional Chinese Medical Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: the Proved Recipe of Famous Doctor and Specialty Prescriptions Laboratory Foundation of Xinjiang, No. XJDX0910-2010-04; the National Natural Science Foundation of Xinjiang, No. 2011211A097

Correspondence to: Ming Lu, Professor, Chief Physician, Department of Oncology (Division I), Traditional Chinese Medical Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. dengwanwan7723@sina.com

Received: 2012-01-28 Revised: 2013-01-31

Accepted: 2013-03-29 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the effects of Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe (YQFS) on tumor growth and on intestinal mucosal barrier function in mice with experimental gastric cancer.

METHODS: An orthotopic transplant mouse model of gastric cancer was created by injecting mouse MFC cells. Mice were randomly divided into five groups: NS control group, model group,

5-Fu group, YQFS group and combination therapy group. After intragastric administration of drugs for 14 d, tumor growth and the reduced rate of tumor growth were evaluated, the changes in D-lactic acid, diamine oxidase (DAO), endotoxin and IgG were evaluated by ELISA, and the expression of ZO-1 was detected by gelatin zymography.

RESULTS: Compared to the model group, tumor weight in the YQFS group and combination therapy group were significantly decreased ($2.29 \text{ g} \pm 0.14 \text{ g}$ vs $1.47 \text{ g} \pm 0.10 \text{ g}$, $1.24 \text{ g} \pm 0.11 \text{ g}$, both $P < 0.05$). Compared to the model group, D-lactic acid, DAO, endotoxin and IgG were decreased after treatment with YQFS (all $P < 0.05$). Immunohistochemistry analysis revealed that the levels of ZO-1 in the YQFS group, 5-Fu group and combination therapy group were significantly increased compared to the model group (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: YQFS significantly inhibits tumor growth and protects the intestinal mucosal barrier function in mouse with gastric cancer possibly via mechanisms associated with altering the expression of ZO-1.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Mucosal barrier; Zonula occludens-1; Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe

Deng WL, Lv SQ, Ren XJ, Wang XY, Wang QL, Lu M. Effect of Yi-Qi-Fu-Sheng Recipe on mucosal barrier in an orthotopic transplant mouse model of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/951.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.951>

摘要

目的: 探讨益气复生方对原位移植荷胃癌小鼠的抑瘤作用及其对免疫功能的影响。

方法: 建立MFC胃癌原位移植瘤小鼠模型, 随机分为5组: 空白对照组、模型组、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)组、益气复生方组及益气复生方联合5-Fu组, 每组10只。给药14 d后处死, 测量各组瘤体质量并计算每组小鼠的抑瘤率。

■背景资料

放化疗是肿瘤术后的主要辅助治疗手段, 但化疗药物在抑杀癌细胞的同时, 也损害机体的正常反应, 破坏机体内环境平衡, 导致胃肠道黏膜上皮细胞充血水肿, 引起肠道屏障功能障碍。中药益气复生方具有明显减轻化疗引起的消化反应的作用, 但作用机制尚不明确。

■同行评议者

杜雅莉, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

■相关报道

本课题组前期临床研究已经证实益气复生方具有明显减轻化疗引起的消化系反应的作用,同时卢璐等报道,参苓白术散加味大黄通过促进NIH小鼠小肠Lp-PLA2、LZM的分泌化疗引起的消化系反应,发挥其保护肠黏膜屏障功能的作用。

采用ELISA法等方法检测荷胃癌小鼠D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG的变化;进行肠内黏膜组织的病理分析;免疫组织化学法检测益气复生方对荷瘤小鼠紧密连接蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)表达的影响。

结果: 模型组小鼠胃癌移植瘤质量为 $2.29 \text{ g} \pm 0.14 \text{ g}$, 益气复生方干预后, 瘤体质量下降为 $1.47 \text{ g} \pm 0.10 \text{ g}$, 益气复生方联合5-Fu组则下降至 $1.24 \text{ g} \pm 0.11 \text{ g}$ ($P < 0.05$); 肠黏膜病理分析结果显示, 益气复生方治疗后, 肠黏膜绒毛较模型组恢复显著, 细胞坏死减轻; ELISA结果显示小鼠外周血中D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG含量均比模型组降低 ($P < 0.05$); 免疫组织化学结果显示, 益气复生方治疗后, 与模型组的30%相比, 5-Fu组、益气复生方组以及益气复生方联合5-Fu组的ZO-1蛋白表达水平明显上调 ($P < 0.05$)。

结论: 益气复生方可以增强机体免疫功能, 具有明确的抑瘤作用, 其抗肠癌作用与抑制ZO-1的表达有关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 胃癌; 肠黏膜屏障; ZO-1; 益气复生方

核心提示: 本研究首次发现益气复生方在抗肿瘤的同时还具有保护肠黏膜屏障功能的作用, 其作用机制可能与抑制紧密连接蛋白-1(zonula occluden-1)表达、改善小鼠肠黏膜通透性有关。

邓晓利, 吕书勤, 任小娟, 王昕宇, 王巧琳, 陆明. 益气复生方对胃癌原位移植瘤小鼠肠黏膜屏障的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 951-956 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/951.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.951>

0 引言

胃癌是一种常见的恶性肿瘤, 在我国, 胃癌的发病率居第2位, 但死亡率则位居第1位^[1,2], 严重危害人类健康. 多数胃癌发现时已经是中晚期, 对于手术后及失去手术机会或转移性胃癌患者均应该应用化疗、放疗等手段综合治疗, 但放疗同时, 也损害机体的正常反应, 破坏机体内环境平衡, 致使本已失衡的机体失调更加恶化, 并易致胃肠道黏膜上皮细胞充血水肿, 导致肠道屏障功能障碍, 出现恶心、呕吐、腹泻、便秘等胃肠功能失调的临床症状^[3-5]. 长期的临床实践证明^[6-8], 中医药在肠道黏膜屏障功能方面具有明显的保护作用, 中药保护肠屏障功能的研

究已取得了很大进展, 其疗效和优势也逐步得到肯定. 益气复生方是本院治疗肿瘤的多年临床经验方, 临床用于改善胃肠道反应效果明显. 本实验体内构建原位移植荷胃癌小鼠模型, 观察益气复生方原位移植小鼠胃癌的抑瘤作用及其对小鼠免疫功能的影响, 以探讨益气复生方的抗胃癌作用, 为其在临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 小鼠MFC胃癌细胞购自上海细胞研究所. 清洁级昆明小鼠50只, 体质量 $20 \text{ g} \pm 2 \text{ g}$, 由新疆医科大学动物实验中心提供. 甲醇、无水乙醇、0.6%戊巴比妥钠购自天津市巴斯夫化工有限公司; CKX41/U-RFLT50荧光倒置显微镜购自日本OLYMPUS; 5804R高速冷冻离心机购自德国Eppendorf公司; Biophotometer生物分光光度计购自Bio-Rad公司; AnnexinV/FIFC Kit购自美国BD Biosciences公司; PI和RNase购自美国BD Biosciences公司用; ELISA试剂盒购自日本IBL公司; SABCD免疫组织化学试剂盒购自武汉博士德生物公司; 紧密连接蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)抗体购自美国CST公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 小鼠MFC胃癌细胞于含10%小牛血清的RPMI 1640培养液(含青霉素、链霉素各100 U/mL中, 37 °C、5%CO₂、饱和湿度培养箱中常规培养。

1.2.2 益气复生方的制备: 益气复生方由党参20 g、黄芪20 g、茯苓20 g、炒白术15 g、肉豆蔻15 g、八月札15 g等药物组成, 以上药物均购自新疆维吾尔自治区中医院中药房. 按比例取上述药材, 加8倍量的水, 浸渍1 h, 武火煮沸后文火煎煮0.5 h, 滤过, 滤渣再加6倍量的水煎煮0.5 h, 滤过. 滤液合并浓缩至每毫升药液中含1 g生药. 4 °C保存备用。

1.2.3 MFC胃癌原位移植瘤小鼠模型的制备与给药: 选取昆明种小鼠50只, 雌雄各半, 随机分成5组, 每组10只. 实验小鼠术前12 h禁食, 4 h禁水. 层流室无菌条件下, 0.6%戊巴比妥钠40 mg/kg, 腹腔注射麻醉. 切开腹壁组织, 充分暴露胃体, 取无菌传代MFC胃癌细胞悬液0.2 mL, 其浓度为 $1 \times 10^7/\text{mL}$, 于胃大弯浆膜下缓慢进针0.5-0.7 cm, 将细胞悬液全部注入浆膜层, 可见形成透亮小泡状隆起后, 缓慢退针, 防止细胞悬液自针孔漏出, 逐层结节缝合腹膜及腹壁, 关腹. 术后各组小鼠分笼, 庆大霉素蒸馏水混合液及适量蛋黄与饲料混合喂养. 逐日观察. 种植后7-9 d, 可于

表 1 益气复生方对荷瘤小鼠的抑瘤作用

分组	剂量[C/(mg·kg)]	瘤质量(m/g)	抑瘤率(%)
模型组		2.29 ± 0.14	—
益气复生方组	40 000	1.47 ± 0.10 ^a	35.80
5-Fu组	20	1.37 ± 0.16 ^a	39.80
益气复生方+5-Fu组	40 000 ± 20	1.24 ± 0.11 ^a	45.80

^a $P < 0.05$ vs 模型组. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

左上腹部触及不规则肿物, 表面凹凸不平, 质硬, 界限尚清. 经病理证实为小鼠胃低分化胃癌, 可认为肿瘤种植成功.

各组给予对应治疗, 中药组(益气复生方组)给予中药灌胃, 按照40 g/(kg·d), 1次/d, 0.5 mL/次, 共14 d. 西药组(5-Fu组): 采用5-Fu, 按照20 mg/kg剂量腹腔注射0.2 mL, 1次/d, 连续5 d. 中药+西药组(益气复生方组+5-Fu): 给予中药灌胃, 按照规定剂量, 1次/d, 0.5 mL/L, 共14 d, 同时给予5-Fu, 按照20 mg/kg剂量腹腔注射0.2 mL, 1次/d, 连续5 d. 处死小鼠后取出瘤体测量各组瘤体的质量, 计算各组小鼠肿瘤生长抑制率. 抑瘤率: (模型组平均瘤质量-实验组平均瘤质量)/模型组平均瘤质量 × 100%.

1.2.4 酶联免疫吸附法(ELISA)检测益气复生方对各组小鼠外周血中D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG的影响: 各组小鼠予相应治疗14 d后处死, 经眼眶收集血液0.4-0.9 mL于抗凝管, 室温自然凝固10-20 min, 离心20 min左右(3 000 r/min), 仔细收集上清, 按ELISA试剂盒说明书检测血清中D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG水平. 显色后用酶标仪读A值, 再以建立的标准曲线换算出检测指标的真实含量.

1.2.5 肠黏膜组织形态学分析: 取各组相同位置的肠管生理盐水冲洗后, 10%甲醛液固定, 石蜡包埋, 切片厚度约4 μm, HE染色, 光镜下观察病理学改变, 图像分析仪进行形态定量检测, 分别测定3张非连续切片各10个绒毛的绒毛高度, 绒毛面积, 取其均值表示.

1.2.6 免疫组织化学(EnVision)法检测小鼠肠黏膜ZO-1的表达: 取各组小鼠胃肠黏膜在140 g/L甲醛固定液中固定4 h. 常规洗涤、各级乙醇梯度脱水; 二甲苯透明; 浸蜡、包埋、切片. 常规4 μm石蜡切片, 58 °C烤24 h, 常规二甲苯脱蜡至水; 微波抗原修复, 室温自然冷却; 羊血清封闭; 加入一抗; 滴加EnVision二抗(HRP-R), 显色; 苏

木素复染, 常规树脂封片; 镜下观察, 阳性产物为棕黄色或棕褐色, 背景为蓝紫色. 每批染色均用已知的阳性切片做阳性对照, 用PBS代替一抗做阴性对照.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件包处理数据. 各组数据采用mean ± SD表示, 两独立样本均数比较, 采用independent-samples *t* test, 多样本均数比较采用单因素方差分析, 均数间两两比较采用SNK-*q*检验(Student-Newman-Keuls法), 求出组间差异. $P < 0.05$ 为有统计学意义, $P < 0.01$ 为有显著性意义.

2 结果

2.1 益气复生方对MFC胃癌原位移植瘤小鼠模型的影响 与模型组相比, 益气复生方组、5-Fu组以及益气复生方联合5-Fu组小鼠胃癌原位移植瘤体积明显减小($P < 0.01$). 但益气复生方联合5-Fu组与5-Fu组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1).

2.2 益气复生方对小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG含量的影响 ELISA结果发现, 与空白组相比, 模型组小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG的检测值有极显著差异($P < 0.01$); 与模型组相比, 中药组、西药组、联合组有统计学意义($P < 0.05$); 与模型组相比, 中药组、西药组、联合组3组中联合组更接近模型组(表2).

2.3 胃癌组织的病理学改变 光镜下见空白组肠黏膜绒毛结构正常, 排列整齐. 模型组的肠黏膜绒毛完整性被破坏, 部分绒毛坏死脱落、稀疏、变短, 排列紊乱. 中药组、西药组、联合组肠黏膜绒毛较模型组相比明显恢复, 肠黏膜绒毛尚完整(图1).

2.4 益气复生方对ZO-1蛋白的影响 免疫组织化学法检测结果显示, 与模型组的30%相比, 5-Fu组、益气复生方组以及益气复生方联合5-Fu组

■应用要点

本研究有助于减轻化疗引起的消化系统症状, 改善肠道屏障功能障碍, 并为肿瘤的诊治提供更充分的理论依据.

■同行评价

本文发现益气复生方在抗肿瘤的同时还具有保护肠黏膜屏障功能的作用,有助于减轻化疗引起的消化系症状,改善肠道屏障功能障碍,其机制可能与抑制ZO-1表达、改善小鼠肠黏膜通透性有关,为肿瘤的诊治提供更充分的理论依据。

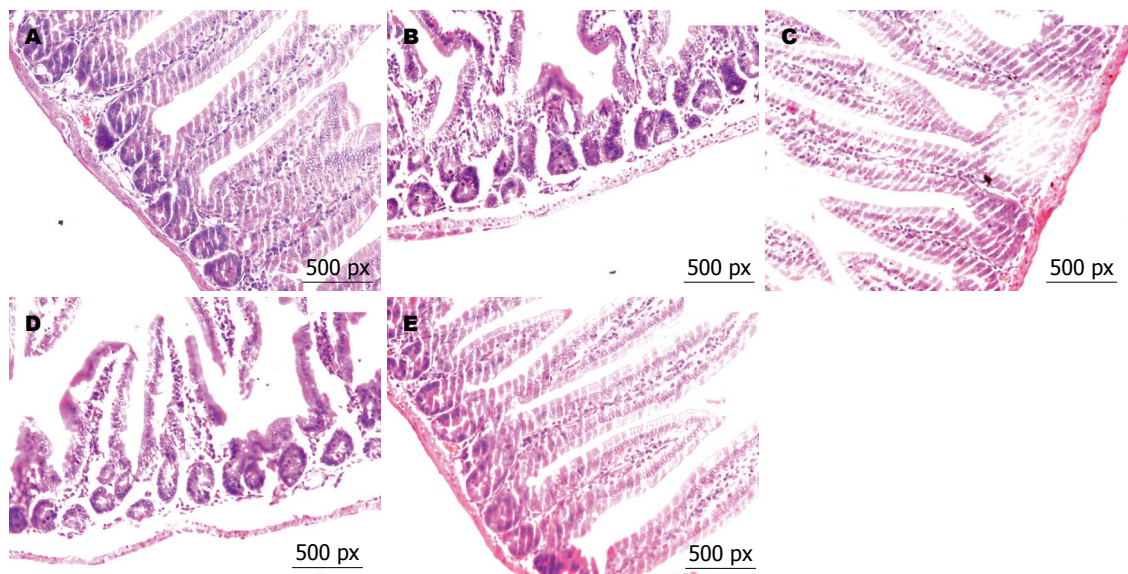


图1 光镜下小鼠肠组织形态学的改变($\times 500$)。A: 空白对照组; B: 模型组; C: 益气复生方组; D: 5-氟尿嘧啶组; E: 益气复生方+5-氟尿嘧啶组。

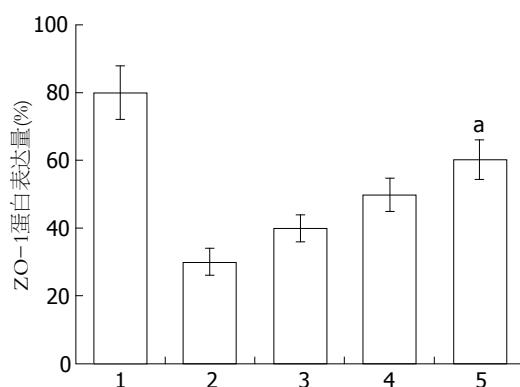


图2 益气复生方对ZO-1蛋白的影响($n = 10$, mean \pm SD). 1: 空白对照组; 2: 模型组; 3: 5-氟尿嘧啶组; 4: 益气复生方组; 5: 益气复生方+5-氟尿嘧啶组。^a $P < 0.05$ vs 模型组。ZO-1: 紧密连接蛋白1。

的ZO-1蛋白表达水平明显上调,其中益气复生方联合5-Fu组与模型组相比,差异有统计意义($P < 0.05$,图2)。

3 讨论

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一^[9],由于胃癌早期缺乏特异性的临床症状,多数胃癌发现时已经是中晚期,部分病例难以根治性切除,对于手术后及失去手术机会或转移性胃癌患者均应该应用化疗、放疗等手段综合治疗,以提高患者的生存质量,降低复发率,延长患者生存期,提高治愈率^[10-12]。但放化疗在抑杀癌细胞的同时,也损害机体的正常反应,破坏机体内环境平衡,致使本已失衡的机体失调更加恶化,

并易致胃肠道黏膜上皮细胞充血水肿^[13],导致肠道屏障功能障碍,出现恶心、呕吐、腹泻、便秘等胃肠功能失调的临床症状^[14]。

D-乳酸是肠道固有菌群发酵后的代谢终产物,哺乳动物机体的各种组织均不产生D-乳酸,也没有快速代谢分解D-乳酸的酶系统,正常情况下不能穿越肠屏障,因此,血浆中的D-乳酸基本来源于肠道,可作为肠屏障损伤及菌群失调的评价指标^[15]。二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)是具有高度活性的细胞内酶,其活性与绒毛高度及肠黏膜细胞的核酸和蛋白合成密切相关^[16]。小肠黏膜屏障功能衰竭时,肠黏膜细胞脱落入肠腔,DAO进入肠细胞间隙淋巴管和血流,使血DAO升高^[17-19]。因此,血DAO活性可反映肠道损伤和修复情况。临床检测发现^[20],肠黏膜损伤的患者中D-乳酸和DAO的升高往往伴有内毒素的增加,其原因主要是肠道屏障功能受损时,菌群失调,小肠内毒素则会过度表达。本实验结果显示模型组小鼠血清D-乳酸、DAO、内毒素水平较空白对照组均明显升高($P < 0.01$),提示构建MFC胃癌原位移植瘤模型后,小鼠肠黏膜屏障功能衰竭,肠黏膜通透性增加,大量肠黏膜细胞坏死、脱落。

近年来,中医药在肠道黏膜屏障功能方面具有明显的保护作用^[21-23]。中药保护肠屏障功能的研究已取得了很大进展,其疗效和优势也逐步得到肯定。因此我们根据中医“顾护胃气”的理论,以临床疗效为基础,选择我院经验方益气复

表 2 益气复生方对小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG含量的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

	D-乳酸	二胺氧化酶	内毒素	IgG
空白对照组	729.85 \pm 37.63	9.38 \pm 0.99	0.211 \pm 0.03	3.62 \pm 0.38
模型组	938.03 \pm 196.28 ^b	29.37 \pm 9.24 ^b	0.48 \pm 0.17 ^b	5.64 \pm 1.41 ^b
益气复生方组	839.90 \pm 158.86 ^c	11.11 \pm 3.25 ^d	0.35 \pm 0.13 ^d	3.98 \pm 0.46 ^d
5-Fu组	805.45 \pm 50.08 ^c	14.92 \pm 7.28 ^d	0.30 \pm 0.09 ^d	3.81 \pm 0.63 ^c
益气复生方+5-Fu组	805.40 \pm 133.88 ^c	9.78 \pm 2.20 ^d	0.26 \pm 0.06 ^d	4.52 \pm 0.73 ^c

^b $P < 0.01$ vs 空白对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组. 5-Fu: 5-氟尿嘧啶.

生方为研究对象, 探讨其保护肠道黏膜屏障机制. 益气复生方由生党参、黄芪、苦豆子、八月札等组成, 具有“益胃气”、“调中焦”之功效. 前期结果显示发现, 该方以党参、黄芪大补元气、健脾养胃, 白术、豆蔻等健脾燥湿醒脾开胃, 与补益药合用以防滋腻, 共奏健脾益气, 复生中气之效, 从而实现了带瘤生存, 提高胃癌患者的生存质量和远期疗效.

为了进一步探讨“益气复生方”对胃癌的治疗机制, 我们从肠道屏障功能角度入手, 通过建立小鼠MFC胃癌原位移植瘤模型, 给予化疗药5-Fu, 中药益气复生方以及益气复生方联合5-Fu进行干预, 结果发现益气复生方作用荷瘤小鼠后, 抑瘤率达35.80%, 高于5-Fu组($P > 0.05$), 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$). 同时病理切片结果证实, 治疗组(5-Fu组、益气复生方组、益气复生方联合5-Fu组)小鼠的肠黏膜炎症病理损伤程度较模型组有显著的减轻, 其中益气复生方联合5-Fu组的肠黏膜损伤程度最小, 接近空白对照组. 提示益气复生方可以在化疗药物造成肠黏膜损伤的基础上对肠黏膜屏障进行保护和修复. 这与张仁岭报道的四君子汤加大黄能降低脓毒症大鼠肠黏膜通透性, 防止肠道细菌易位, 保护肠黏膜屏障功能的实验结果相一致^[24]. 本实验进一步研究发现, 经益气复生方治疗后, 小鼠外周血中D-乳酸和DAO含量比模型组明显降低($P < 0.05$), 内毒素和IgG两项指标呈现基本一致的变化趋势. 说明益气复生方能修复胃癌小鼠受损肠黏膜, 改善肠黏膜通透性, 保护肠道屏障功能. 结果与益气活血祛风中药保护肠道屏障功能的作用机制相同, 提出益气活血祛风中药是通过下调大鼠血清IgE含量, 来改善致敏大鼠肠黏膜通透性, 保护肠道屏障功能的^[25].

ZO-1是紧密连接相关的蛋白的成员之

一^[26,27]. 研究表明, ZO-1作为连接跨膜蛋白和细胞骨架蛋白的桥梁蛋白, 是维持肠上皮细胞黏膜屏障完整性的重要结构, 因此ZO-1的缺失是肠上皮细胞黏膜屏障受损的标志之一^[28-30]. 本研究发现ZO-1在胃癌小鼠肠组织中表达增强, 益气复生方治疗后, 肠黏膜组织中ZO-1表达水平较模型组明显升高, 说明益气复生方可以增加肠黏膜的ZO-1含量, 提示益气复生方可能是通过增加ZO-1的表达水平来改善胃癌小鼠肠黏膜通透性, 保护肠道屏障功能的.

总之, 本研究在构建MFC胃癌原位移植瘤小鼠模型的基础上, 采用具有“益胃气”之功效的益气复生方进行干预, 结果发现益气复生方可以抑制MFC小鼠胃癌原位移植瘤的生长, 降低小鼠血清D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素、IgG的表达, 其机制可能与抑制ZO-1表达、改善小鼠肠黏膜通透性, 保护肠道屏障功能有关. 因此, 明确益气复生方在胃癌中的作用及具体机制, 将有助于我们更深入认识益气复生方的功效, 也为临床寻找有效的治疗靶点提供参考.

4 参考文献

- Cervantes A, Roda D, Tarazona N, Roselló S, Pérez-Fidalgo JA. Current questions for the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 60-67 [PMID: 23102520 DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.09.007]
- Kanat O, O'Neil BH. Metastatic gastric cancer treatment: a little slow but worthy progress. *Med Oncol* 2013; 30: 464 [PMID: 23335104 DOI: 10.1007/s12032-013-0464-4]
- 所剑, 王大广, 刘泽锋. 早期胃癌诊断和治疗. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 717-719
- 李爱琳, 王振宁. 胃癌放射治疗进展. *中国实用外科杂志* 2011; 31: 723-725
- 张捷, 张咏梅, 于韦韦. XELOX方案治疗晚期胃癌104例. *当代医学* 2011; 17: 138-139
- 刘小南, 霍婷婷, 王为忠, 管文贤. 参附注射液对大鼠胰腺移植受体小肠肠黏膜屏障的保护作用. *消化外科* 2005; 4: 341-345
- 高允海. 丹参对急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能和免疫功能的影响. *中国医药指南* 2012; 10: 516-518

- 8 张仁岭, 张胜华, 冯寿全. 四君子汤加味对胃肠道手术后肠粘膜屏障功能的作用. 中国中西医结合外科杂志 2006; 12: 6-9
- 9 Corso G, Seruca R, Roviello F. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. *Ann Ital Chir* 2012; 83: 172-176 [PMID: 22595727]
- 10 Blum MA, Takashi T, Suzuki A, Ajani JA. Management of localized gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 265-270 [PMID: 23303654 DOI: 10.1002/jso.23183]
- 11 Higashi D, Seki K, Ishibashi Y, Egawa Y, Koga M, Sasaki T, Hirano K, Mikami K, Futami K, Maekawa T, Sudo M. The effect of lentinan combination therapy for unresectable advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 2365-2368 [PMID: 22641676]
- 12 Lim JS, Jin SH, Kim SB, Lee JI. Effect of bisphosphonates on bone mineral density and fracture prevention in gastric cancer patients after gastrectomy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 669-674 [PMID: 22504799 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31824f1af4]
- 13 陈海龙, 冯立民, 关凤林. 阳明腑实证患者肠粘膜屏障功能的改变及复方大承气汤干预作用的临床观察. 中医杂志 2003; 44: 672-673
- 14 钱锋, 余佩武, 李前伟. 生长激素对肠粘膜屏障保护作用的临床研究. 第三军医大学学报 2002; 24: 865-867
- 15 曹霞. 肠黏膜屏障功能异常与炎症性肠病. 胃肠病学 2011; 16: 379-381
- 16 Naila A, Flint S, Fletcher GC, Bremer PJ, Meerdink G, Morton RH. Prediction of the amount and rate of histamine degradation by diamine oxidase (DAO). *Food Chem* 2012; 135: 2650-2660 [PMID: 22980854 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.07.022]
- 17 黎君友, 吕艺. 二胺氧化酶在创伤后肠道损伤中变化及意义. 中国危重病急救医学 2000; 8: 482-484
- 18 Kamei H, Hachisuka T, Nakao M, Takagi K. Quick recovery of serum diamine oxidase activity in patients undergoing total gastrectomy by oral enteral nutrition. *Am J Surg* 2005; 189: 38-43 [PMID: 15701488 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.03.015]
- 19 Namikawa T, Fukudome I, Kitagawa H, Okabayashi T, Kobayashi M, Hanazaki K. Plasma diamine oxidase activity is a useful biomarker for evaluating gastrointestinal tract toxicities during chemotherapy with oral fluorouracil anti-cancer drugs in patients with gastric cancer. *Oncology* 2012; 82: 147-152 [PMID: 22433290 DOI: 10.1159/000336799]
- 20 阮鹏, 张全荣, 龚作炯, 杨丽华. 肝炎肝硬化患者血浆D-乳酸、二胺氧化酶和内毒素的检测及其临床意义. 临床内科杂志 2004; 21: 93-95
- 21 鲁召欣, 高翠翠, 张明, 张众慧, 姜志明, 杨君, 徐拥庆, 李涛. 解建益气通腑逐瘀方灌肠疗法对脓毒症患者肠道黏膜屏障功能的影响. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2530-2533
- 22 蔡治方, 兑丹华, 王俊, 李继志. 清胰Ⅱ号方对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能的影响. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 490-493
- 23 邹积骏, 张家衡, 徐瑶, 罗琼. 枳术汤加味对大鼠肠黏膜屏障功能保护作用的研究. 浙江中医杂志 2009; 44: 568-569
- 24 张仁岭, 张胜华, 冯寿全. 四君子汤加大黄对脓毒症大鼠肠黏膜屏障功能的保护作用. 中国中西医结合消化杂志 2006; 14: 160-163
- 25 武彩霞, 李娜. 益气活血祛风对致敏大鼠血清IgE及肠黏膜屏障功能的影响. 陕西中医 2011; 32: 363-365
- 26 李秋霞, 罗茂林, 李茹柳, 陈蔚文. 紧密连接蛋白ZO-1研究概述. 广州中医药大学学报 2007; 24: 523-526
- 27 Ellencrona K, Syed A, Johansson M. Flavivirus NS5 associates with host-cell proteins zonula occludens-1 (ZO-1) and regulating synaptic membrane exocytosis-2 (RIMS2) via an internal PDZ binding mechanism. *Biol Chem* 2009; 390: 319-323 [PMID: 19199833 DOI: 10.1515/BC.2009.041]
- 28 Umeda K, Ikenouchi J, Katahira-Tayama S, Furuse K, Sasaki H, Nakayama M, Matsui T, Tsukita S, Furuse M, Tsukita S. ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. *Cell* 2006; 126: 741-754 [PMID: 16923393 DOI: 10.1016/j.cell.2006.06.043]
- 29 王颖, 佟静, 王炳元. 乙醇对肠上皮细胞紧密连接蛋白ZO-1表达的影响. 山西医药杂志 2012; 41: 858-860
- 30 卢璐, 谢建群, 郭春荣. 中药清肠栓对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜紧密连接蛋白ZO-1、occludin的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19: 2322-2327

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

2012年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2012-01-01/2012-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1539篇,退稿887篇,退稿率57.63%,发表文章652篇,所有文章均经过编委专家同行评议.其中,发表述评34篇(5.21%),基础研究94篇(14.42%),临床研究61篇(9.36%),焦点论坛20篇(3.07%),文献综述114篇(17.48%),研究快报86篇(13.19%),临床经验222篇(34.05%),病例报告21篇(3.22%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院.在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献!(《世界华人消化杂志》编辑部)