

布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响

庞超, 胡义亭, 王玉珍

■背景资料

我国是肝病大国, 而感染是肝硬化患者常见的并发症, 有研究证据表明自发性细菌性腹膜炎发病率占住院肝硬化患者的10%-30%, 肝硬化患者一旦发生自发性细菌性腹膜炎, 治疗不彻底常可诱发进行性肾功能衰竭, 住院病死率可高达20%-40%, 因此积极研究自发性腹膜炎发生机制, 预防自发性细菌性腹膜炎的发生极为重要。

庞超, 滕州市工人医院消化内科 山东省枣庄市 277500
 胡义亭, 王玉珍, 河北省人民医院消化内科 河北省石家庄市 050051

庞超, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 此课题由王玉珍、庞超及胡义亭设计; 研究过程由庞超操作完成; 研究所用试剂及分析工具由王玉珍与胡义亭提供; 数据分析由庞超与胡义亭完成; 本论文写作由庞超与胡义亭完成。

通讯作者: 王玉珍, 教授, 主任医师, 050051, 河北省石家庄市和平西路348号, 河北省人民医院消化内科。

wyzhen211@126.com

电话: 0632-5520030

收稿日期: 2015-01-18 修回日期: 2015-03-26

接受日期: 2015-04-02 在线出版日期: 2015-06-08

Effect of *Saccharomyces boulardii* on endotoxemia in rats with cirrhosis

Chao Pang, Yi-Ting Hu, Yu-Zhen Wang

Chao Pang, Department of Gastroenterology, Tengzhou Workers' Hospital, Zaozhuang 277500, Shandong Province, China

Yi-Ting Hu, Yu-Zhen Wang, Department of Gastroenterology, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Yu-Zhen Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Hebei People's Hospital, 348 Heping West Road, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. wyzhen211@126.com

Received: 2015-01-18 Revised: 2015-03-26

Accepted: 2015-04-02 Published online: 2015-06-08

Abstract

AIM: To investigate the protective effect of *Saccharomyces boulardii* on intestinal endotoxemia in rats with cirrhosis and the underlying mechanism.

METHODS: A rat model of cirrhosis was developed by administering 40% carbon

tetrachloride and 10% ethanol in drinking water. After 12 wk, *Saccharomyces boulardii* formulation was intragastrically administered to rats at 75×10^8 CFU/(kg·d) for 14 d. A normal control group and a model control group were given equal volume of saline. Plasma endotoxin levels were assayed. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels. An automatic biochemical analyzer was used to assay serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and albumin levels.

RESULTS: Plasma concentration of endotoxin in the model control group ($0.251 \text{ EU/mL} \pm 0.011 \text{ EU/mL}$) was significantly higher than that in the treatment group ($0.168 \text{ EU/mL} \pm 0.012 \text{ EU/mL}$) ($P < 0.01$). The concentrations of serum TNF- α and IL-6 in the model control group ($2.37 \text{ ng/L} \pm 0.14 \text{ ng/L}$, $214.51 \text{ ng/L} \pm 14.13 \text{ ng/L}$) were significantly higher than those in the control group ($0.64 \text{ ng/L} \pm 0.12 \text{ ng/L}$, $106.63 \text{ ng/L} \pm 9.49 \text{ ng/L}$) ($P < 0.01$) and in the treatment group ($1.59 \text{ ng/L} \pm 0.13 \text{ ng/L}$, $176.45 \text{ ng/L} \pm 10.81 \text{ ng/L}$) ($P < 0.01$). The concentrations of serum ALT and AST in the model control group ($133.89 \text{ U/mL} \pm 8.09 \text{ U/mL}$, $176.92 \text{ U/mL} \pm 10.94 \text{ U/mL}$) were significantly higher than those in the control group ($36.73 \text{ U/mL} \pm 6.95 \text{ U/mL}$, $41.35 \text{ U/mL} \pm 10.07 \text{ U/mL}$) ($P < 0.01$), and the concentration of serum albumin in the model control group ($14.50 \text{ g/L} \pm 1.21 \text{ g/L}$) was significantly lower than that in the control group ($23.99 \text{ g/L} \pm 1.92 \text{ g/L}$). The concentrations of ALT and AST were significantly lower and that of albumin was significantly higher in the treatment group compared with the model control group ($P < 0.01$).

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科

CONCLUSION: Rats with cirrhosis have endotoxemia. *Saccharomyces boulardii* can mitigate liver injury possibly by protecting intestinal mucosal barrier and decreasing the level of endotoxemia. *Saccharomyces boulardii* may be considered an adjunctive therapy for chronic liver disease.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; *Saccharomyces boulardii*; Intestinal mucosal barrier; Endotoxemia

Pang C, Hu YT, Wang YZ. Effect of *Saccharomyces boulardii* on endotoxemia in rats with cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(16): 2594-2599 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2594.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2594>

摘要

目的: 研究布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响及其保护机制。

方法: 采用皮下注射40%CCl₄橄榄油溶液+10%酒精饮料诱导肝硬化模型。A组为正常对照组, B组为肝硬化模型组, C组为治疗组。造模成功后, C组用布拉氏酵母菌灌胃[75×10⁸ CFU/(kg·d)], A组、B组给予等容量的生理盐水灌胃, 连续14 d。采用萤试剂检测血浆内毒素水平, 酶联免疫法检测血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 应用自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白含量变化。

结果: C组血浆内毒素水平(0.168 EU/mL±0.012 EU/mL)明显低于B组(0.251 EU/mL±0.011 EU/mL), 差异有统计学意义($P<0.01$); B组血清TNF-α、IL-6浓度比A组明显升高(2.37 ng/L±0.14 ng/L vs 0.64 ng/L±0.12 ng/L、214.51 ng/L±14.13 ng/L vs 106.63 ng/L±9.49 ng/L), 差异有统计学意义($P<0.01$); C组TNF-α、IL-6浓度分别为1.59 ng/L±0.13 ng/L、176.45 ng/L±10.81 ng/L, 与B组比较明显下降, 差异有统计学意义($P<0.01$); B组ALT、AST含量分别为133.89 U/mL±8.09 U/mL、176.92 U/mL±10.94 U/mL, 与A组ALT、AST含量(36.73 U/mL±6.95 U/mL、41.35 U/mL±10.07 U/mL)相比明显升高($P<0.01$), 白蛋白含量(14.50 g/L±1.21 g/L)

比A组含量(23.99 g/L±1.92 g/L)下降, 差异有统计学意义($P<0.01$); C组与B组相比较, ALT、AST含量下降, 差异有统计学意义($P<0.01$), C组白蛋白含量与B组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 肝硬化大鼠存在内毒素血症, 布拉氏酵母菌可通过保护肠黏膜屏障降低血浆内毒素水平, 减轻肝细胞损伤, 可作为慢性肝病的辅助治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 布拉氏酵母菌; 肠黏膜屏障; 内毒素血症

核心提示: 布拉氏酵母菌作为真菌性肠道益生菌能够改善肝硬化大鼠肠黏膜屏障, 降低血清内毒素水平, 抑制炎症介质释放, 阻断肝脏“二次打击”, 起到保护肝脏的作用。

庞超, 胡义亭, 王玉珍. 布拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23(16): 2594-2599 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2594.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i16.2594>

0 引言

感染是肝硬化患者常见的并发症, 也是病情恶化的常见原因之一。自发性细菌性腹膜炎和肠源性内毒素血症是肝硬化时常见的内源性感染, 有研究^[1]证据表明自发性细菌性腹膜炎发病率占住院肝硬化患者的10%-30%, 而失代偿期肝硬化患者住院期间肠源性内毒素血症发生率可高达60%-80%^[2]。肝硬化患者一旦发生自发性细菌性腹膜炎, 治疗不彻底常可诱发进行性肾功能衰竭, 住院病死率高达20%-40%^[3], 因此积极预防自发性细菌性腹膜炎的发生极为重要。

肠源性内毒素血症同样影响肝硬化患者的预后。血浆内毒素不仅能够激活肝脏库普弗细胞释放大量的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 使肝细胞直接受损, 还能够诱导白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8等炎症介质的基因表达, 还与其他细胞因子及炎症介质相互作用, 引发多种致肝损伤的炎症级联反应, 加重肝脏原有损伤, 内毒素及库普弗细胞释放的炎症介质导致肝脏“二次损伤”。这种炎症反应对肠黏膜屏障功能障碍

■ 研究前沿

肠道是人体最大的贮菌库, 末端回肠和结肠内细菌数量可高达10¹⁰-10¹² CFU/mL。肠道菌群构成肠黏膜屏障的一部分, 通过调节肠道菌群, 改善肠黏膜屏障功能, 降低内源性感染发生率, 治疗肝病或预防并发症的发生是目前研究热点。

■ 相关报道

刘玉兰教授在“肝肠对话”的报告中认为在正常情况下, 肠道屏障(机械、生物、免疫和化学屏障)“构筑”了人体同外源性物质接触的第一道“防线”; 对于逃逸胃肠黏膜免疫监视的抗原和炎症因子, 肝脏则提供第二道“防线”, 列举了与肠黏膜受损有关的肝病, 并通过研究表明“无论肝损伤的原因是什么, 肠黏膜屏障均受损, 肝脏对肠黏膜屏障具有重要的调节作用”, 提出“改善肠黏膜屏障是治疗肝脏疾病的新途径”。该报告逻辑性强, 解释了肝肠间的紧密关系, 提出肝病治疗的新途径, 为以后肠黏膜屏障的研究提出了新的方向。

■ 创新盘点

本文通过改善肝硬化大鼠肠黏膜屏障, 降低血清内毒素水平, 起到保护肝脏的作用, 为肝病的治疗和预防并发症的发生提供了新途径。布拉氏酵母菌属真菌类益生菌, 应用于肝硬化治疗的报告少见。

的发生、发展也起着重要作用。TNF- α 是关键性前炎性介质, 能够直接或诱导炎症级联反应和加重肠道微循环障碍, 放大对肠黏膜屏障的损伤, 肠黏膜屏障受损, 将会导致细菌易位的发生, 细菌易位进一步加重肠源性内毒素血症, 形成恶性循环, 影响肝硬化患者预后。因此, 保护肠黏膜屏障, 积极清除内毒素血症, 预防肝硬化患者内源性感染的发生, 应该受到临床医生的重视。

布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)是一种适温的非毒性的真菌, 对人无致病性。布拉氏酵母菌能够通过分泌一些短肽蛋白中和、降解细菌毒素, 对肠道菌群具有调节作用, 布拉氏酵母菌对肝硬化内毒素血症的影响是我们研究的目的。

1 材料和方法

1.1 材料 健康♂ Wistar大鼠, 30只, 体质量200 g \pm 20 g, 其中10只为正常对照组, 其余20只制备肝硬化模型。酶联免疫试剂盒购自Blue Gene美国公司; 内毒素测定试剂盒购自厦门鲎试剂公司; 生化分析试剂盒购自南京建成生物有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物模型的制备及分组: 将30只大鼠随机分为3组, 每组10只, A组为正常对照组, 正常饮水, B组为肝硬化模型组, C组为肝硬化模型治疗组, 采用皮下注射40%CCl₄橄榄油溶液+10%酒精饮料诱导肝硬化模型^[4]。具体造模方法是模型组大鼠以10%酒精为唯一饮料, 同时皮下注射40%CCl₄橄榄油溶液, 初次注射剂量为0.5 mL/100 g, 以后每次根据体质量调整注射剂量0.3 mL/100 g, 2次/wk, 共12 wk。造模成功后, C组用布拉氏酵母菌灌胃 $[75 \times 10^8$ CFU/(kg·d)]^[5], A、B组给予同等剂量的蒸馏水灌胃, 连续14 d。

1.2.2 血浆内毒素浓度的测定: 处死大鼠后, 在无致热源条件下抽取下腔静脉血2.0 mL, 采用鲎试剂偶氮基质显色法进行检测, 操作按照说明书进行。

1.2.3 血清TNF- α 、IL-6含量测定: 处死动物后, 留取血液标本, 采用酶联免疫法检测, 按照说明书进行操作。

1.2.4 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和白蛋白测定: 留取血

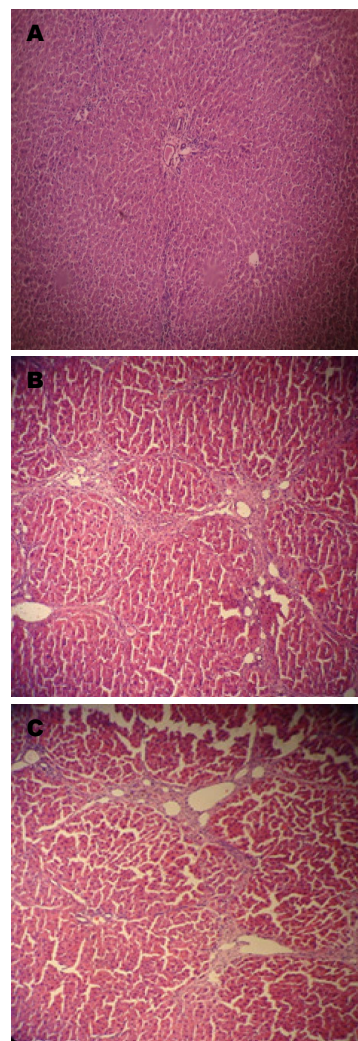


图1 各组肝组织病理学观察结果(HE \times 100)。A: 正常肝组织; B: 肝硬化模型肝组织; C: 治疗组肝组织。

液标本, 采用自动生化分析仪检测。

统计学处理 实验数据用mean \pm SD表示, 采用SPSS13.0软件进行单因素方差分析(One-way ANOVA), 两两之间比较用 q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般状态 A组大鼠饮食、活动和精神状态良好, 与A组大鼠相比, B组、C组大鼠皮毛蓬松、质脆无光泽, 食欲不振, 饮水减少, 小便发黄, 对外周刺激反应迟钝, 摄食活动减少, 体质量下降。B组与C组一般状态无明显差异。

2.2 病理学观察 A组大鼠肝脏肝小叶结构完整, 肝细胞形态正常, 肝索排列整齐(图1A); B组、C组大鼠肝脏可见正常肝小叶结构被破坏, 汇管区纤维组织增生, 有完整纤维分隔的假小叶形成(图1B, C)。

表 1 大鼠血浆内毒素及血清TNF- α 、IL-6含量变化 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	内毒素(EU/mL)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)
A组	0.055 \pm 0.005	0.64 \pm 0.12	106.63 \pm 9.49
B组	0.251 \pm 0.011 ^b	2.37 \pm 0.14 ^b	214.51 \pm 14.13 ^b
C组	0.168 \pm 0.012 ^d	1.59 \pm 0.13 ^d	176.45 \pm 10.81 ^d

^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 正常对照组; B组: 肝硬化模型组; C组: 肝硬化模型治疗组. TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-6: 白介素-6.

表 2 大鼠ALT、AST和白蛋白含量变化 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	ALT(U/mL)	AST(U/mL)	白蛋白(g/L)
A组	36.73 \pm 6.95	41.35 \pm 10.07	23.99 \pm 1.92
B组	133.89 \pm 8.09 ^b	176.92 \pm 10.94 ^b	14.50 \pm 1.21 ^b
C组	95.76 \pm 7.27 ^d	158.02 \pm 5.94 ^d	15.77 \pm 1.49 ^b

^b $P < 0.01$ vs A组; ^d $P < 0.01$ vs B组. A组: 正常对照组; B组: 肝硬化模型组; C组: 肝硬化模型治疗组. ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

2.3 血浆内毒素含量的变化 B组血浆内毒素浓度为(0.251 EU/mL \pm 0.011 EU/mL), 明显高于A组(0.055 EU/mL \pm 0.05 EU/mL), 差异有统计学意义($P < 0.01$); C组血浆内毒素浓度为(0.168 EU/mL \pm 0.012 EU/mL), 较B组明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); C组与A组相比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(表1).

2.4 血清TNF- α 、IL-6含量的变化 B组血清TNF- α 、IL-6浓度为2.37 ng/L \pm 0.14 ng/L、214.51 ng/L \pm 14.13 ng/L, 与A组(0.64 ng/L \pm 0.12 ng/L、106.63 ng/L \pm 9.49 ng/L)相比明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 在C组TNF- α 、IL-6浓度分别为1.59 ng/L \pm 0.13 ng/L、176.45 ng/L \pm 10.81 ng/L, 与B组比较明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); C组与A组TNF- α 、IL-6浓度相比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)(表1).

2.5 ALT、AST、白蛋白含量变化 B组血清ALT、AST含量分别为133.89 U/mL \pm 8.09 U/mL、176.92 U/mL \pm 10.94 U/mL, 与A组ALT、AST含量(36.73 U/mL \pm 6.95 U/mL、41.35 U/mL \pm 10.07 U/mL)相比明显升高($P < 0.01$); B组白蛋白含量(14.50 U/mL \pm 1.21 U/mL)比A组含量(23.99 U/mL \pm 1.92 U/mL)下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); C组与B组相比较, ALT、AST含量下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$), C组白蛋白含量与B组相比, 差异无统计学意义; 在C组, ALT、AST、白蛋白含量与A组比较, 差异

有统计学意义($P < 0.01$)(表2).

3 讨论

内毒素是革兰阴性杆菌菌体死亡、崩解时释放的细胞壁成分, 主要为脂多糖. 内毒素与肝脏库普弗细胞之间相互作用在肝损伤和急性肝衰竭进程中起着决定性作用^[6]. 内毒素通过两条途径激活库普弗细胞: 一是经典的CD14依赖途径, 需要内毒素结合蛋白(LPS binding protein, LBP)作为共因子携带内毒素到达库普弗细胞膜与CD14受体结合; 由内毒素和LBP结合形成的复合物能够增加内毒素与CD14的结合能力; 另一途径则不需要LBP, 通过其他蛋白(如高密度脂蛋白、低密度脂蛋白等)辅助与库普弗细胞表面相应受体结合. 两条途径最终激活信号转导系统促发炎症介质和细胞因子的合成和释放^[7].

内毒素通过激活库普弗细胞释放大量的TNF- α , 不仅使肝细胞直接受损, 肝脏解毒能力下降, 还能促进TNF- α 进一步释放, 进一步加重肝损害. TNF- α 能够诱导IL-1、IL-6、IL-8等炎症介质的基因表达, 还与其他细胞因子及炎症介质相互作用, 引发多种致肝损伤的炎症级联反应. 这种由内毒素血症及内毒素激活肝脏库普弗细胞产生的炎症介质所导致的肝脏持续性炎症损伤, 称为肝脏的“二次损伤”. 这种炎症反应对肠黏膜屏障功能障碍的发

应用要点

该研究提醒我们在临床上为肝病患者治疗时不仅要保护肝脏功能, 还要关注肠黏膜屏障功能, 为预防肠源性感染的发生提供了新途径. 布拉氏酵母菌属真菌类益生菌, 对抗生素天然耐受, 和细菌类益生菌相比, 应用前景广阔.

■名词解释

肠黏膜屏障: 主要有机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障构成, 能够有效防止肠腔内致病菌及其代谢产物穿过肠黏膜进入机体其他组织器官和血液循环;
细菌易位: 是指肠道细菌及其产物如内毒素、细菌DNA等由肠道迁移至肠系膜淋巴结或其他器官的过程;
内毒素: 是革兰阴性杆菌菌体死亡、崩解时释放的细胞壁成分, 主要为脂多糖。

生、发展也起着重要作用。TNF- α 是关键性前炎性介质, 能够直接或诱导炎症级联反应和加重肠道微循环障碍, 放大对肠黏膜屏障的损伤, 肠黏膜屏障受损将会导致细菌易位的发生。

细菌易位是指肠道细菌及其产物如内毒素、细菌DNA等由肠道迁移至肠系膜淋巴结或其他器官的过程^[8]。肝硬化时肠壁淤血、水肿, 肠黏膜通透性增加, 胃酸、胆汁分泌减少, 小肠细菌过度生长, 同时肝脏解毒能力减弱, 都会促使细菌易位的发生, 增加了肠源性感染的机会, 使病情进一步恶化^[9]。李静等^[4]研究发现肝硬化大鼠模型存在细菌易位且血浆内毒素水平升高。Inamura等^[10]发现肝硬化大鼠模型肠系膜淋巴结细菌培养阳性率最高, 证实肝硬化大鼠存在细菌易位。本研究表明B组大鼠血清内毒素水平明显高于A组($P<0.01$), 同时血清TNF- α 、IL-6水平明显升高, 与A组相比差异具有统计学意义($P<0.01$)。C组大鼠血清内毒素水平低于B组, 同时血清TNF- α 、IL-6水平明显降低, 证实内毒素能够促发炎症介质的释放, 而应用内毒素抗体能够明显减轻肝毒性物质引起的肝细胞坏死, 防止急性肝衰竭的发生^[10]。

布拉氏酵母菌是一种适温的非毒性的真菌, 对人无致病性, 是目前临床上使用的唯一的真菌类益生菌制剂, 口服后不会被胃酸、胆汁和抗生素破坏^[11,12]。布拉氏酵母菌为过路菌, 不会在肠道内永久定植, 停药1 wk后在粪便中即找不到该菌, 服用期间能够保持肠道内菌量的恒定, 是安全的微生态制剂^[13]。布拉氏酵母菌能够通过分泌一些短肽蛋白中和、降解细菌毒素, 发挥抗致病菌作用。Czerucka等^[14]发现布拉氏酵母菌能够与细菌竞争性黏附上皮细胞, 促进肠上皮细胞分泌黏液, 阻止致病菌入侵和定植。研究^[15]发现布拉氏酵母菌能够调节肠道免疫反应, 促进免疫球蛋白A分泌, 还可通过抑制炎症信号发挥抗炎作用^[16]。布拉氏酵母菌为有益需氧菌, 能够在肠道内快速定植, 消耗氧气, 制造有利于双歧杆菌和乳酸菌的厌氧环境, 抑制致病菌的生长。

本研究显示应用布拉氏酵母菌后C组大鼠血浆内毒素水平、血清TNF- α 、IL-6水平明显低于B组($P<0.01$), 说明布拉氏酵母菌能够改善肠黏膜屏障, 降低血浆内毒素水平, 抑制炎性介质释放。C组血清AST、ALT水平与B组相比有所下降($P<0.01$), 但白蛋白水平差异无统计

学意义, 说明应用布拉氏酵母菌后肝功能有所改善, 肝功能得到改善可能与布拉氏酵母菌降低内毒素血症、抑制炎性介质释放, 阻断肝脏“二次打击”有关, 而白蛋白水平无明显改善, 可能与用药时间过短有关, 尚需进一步实验观察。

总之, 肠源性内毒素血症是促发炎症级联反应, 引起肝硬化患者肝脏持续性损害和并发症形成的重要原因之一, 而应用布拉氏酵母菌能够降低血清内毒素水平, 抑制炎性介质释放, 阻断肝脏“二次打击”, 起到保护肝脏的作用。

4 参考文献

- Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-148 [PMID: 11786970 DOI: 10.1053/jhep.2002.30082]
- Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991; 11: 334-339 [PMID: 1779712 DOI: 10.1111/j.1600-0676.1991.tb00539.x]
- 姜春燕, 贾继东, 王宝恩. 肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎的研究进展. *肝脏* 2006; 10: 346-348
- 李静, 程留芳, 杜斌, 从玉文. 肝硬化大鼠模型肠壁结构及细菌移位的研究. *胃肠病学和肝病杂志* 2010; 19: 25-27
- Brandão RL, Castro IM, Bambirra EA, Amaral SC, Fietto LG, Tropia MJ, Neves MJ, Dos Santos RG, Gomes NC, Nicoli JR. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64: 564-568 [PMID: 9464394]
- Han DW. Intestinal endotoxemia as a pathogenetic mechanism in liver failure. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 961-965 [PMID: 12439906]
- Su GL, Klein RD, Aminlari A, Zhang HY, Steintraesser L, Alarcon WH, Remick DG, Wang SC. Kupffer cell activation by lipopolysaccharide in rats: role for lipopolysaccharide binding protein and toll-like receptor 4. *Hepatology* 2000; 31: 932-936 [PMID: 10733550 DOI: 10.1053/he.2000.5634]
- Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 397-425 [PMID: 12763504 DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00024-6]
- 梁扩囊, 李绍白. 肝脏病学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 567-568
- Inamura T, Miura S, Tsuzuki Y, Hara Y, Hokari R, Ogawa T, Teramoto K, Watanabe C, Kobayashi H, Nagata H, Ishii H. Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. *Immunol Lett* 2003; 90: 3-11 [PMID: 14611901 DOI: 10.1016/j.imlet.2003.05.002]
- Barton CC, Barton EX, Ganey PE, Kunkel SL,

- Roth RA. Bacterial lipopolysaccharide enhances aflatoxin B1 hepatotoxicity in rats by a mechanism that depends on tumor necrosis factor alpha. *Hepatology* 2001; 33: 66-73 [PMID: 11124822 DOI: 10.1053/jhep.2001.20643]
- 12 Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 253-265 [PMID: 19096876 DOI: 10.1007/s00431-008-0879-7]
- 13 Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 2005; 94: 44-47 [PMID: 15858959 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01786.x]
- 14 Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002; 4: 733-739 [PMID: 12067833 DOI: 10.1016/S1286-4579(02)01592-7]
- 15 Qamar A, Aboudola S, Warny M, Michetti P, Pothoulakis C, LaMont JT, Kelly CP. *Saccharomyces boulardii* stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to *Clostridium difficile* toxin A in mice. *Infect Immun* 2001; 69: 2762-2765 [PMID: 11254650 DOI: 10.1128/IAI.69.4.2762-2765.2001]
- 16 郭亚琼. 布拉氏酵母菌治疗婴幼儿抗生素相关性腹泻的临床研究. *中国医药指南* 2012; 10: 199-200

同行评价

本研究采用拉氏酵母菌散对肝硬化大鼠内毒素血症的影响进行了研究, 研究内容具有实际意义。

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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; 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。如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]。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。