

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

2019 年 5 月 28 日      第 27 卷      第 10 期      (Volume 27 Number 10)



## 10/2019

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

- 605 中医脾胃病的特征肠道菌群在中医诊疗中的作用  
何云山, 惠华英, 谭周进

### 基础研究

- 611 不同维生素B12衍生物对DSS致小鼠结肠炎调控作用的研究  
孙洁, 包静瑶, 陈浩祯, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢

### 临床研究

- 618 残胃癌和原发性胃癌临床病理特点与生存状况的比较  
朱晓宇, 朱飞, 徐朝晖, 赵亮亮
- 624 不同年龄段人群发生急性胰腺炎的临床特点回顾分析  
韦慧芬, 唐国都, 梁志海, 覃蒙斌, 杨慧莹, 吴青, 唐永凤, 张琪月, 许梦桃
- 632 患者教育对水辅助进镜法结肠镜术前肠道准备质量的影响  
施宏, 陈素玉, 黄贺, 黄瑞, 江艳, 黄剑云, 林娟

### 文献综述

- 637 中医药防治胃癌研究进展  
许婉, 刘宁宁, 朱梅萍, 孙明瑜
- 643 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展  
李建基, 杨哲, 黄赞松
- 651 经动脉化疗栓塞术对肝癌乙型肝炎病毒再激活的影响及抗病毒药物的治疗作用  
周倩, 周晓晴, 张涛

### 临床实践

- 656 TACE联合索拉非尼治疗后原发性肝细胞癌的血流灌注变化  
梅桂丽, 葛业红, 陈杰

### 病例报告

- 661 胆囊十二指肠瘘继发胆囊假性动脉瘤致失血性休克: 病例报告  
曹友红, 徐冬, 凌亭生, 邢一鸣, 丁松, 顾磊

## 消 息

- 610 《世界华人消化杂志》栏目设置  
636 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
642 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
655 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

吴巧凤, 女, 41岁, 博士, 研究员, 博士生导师, 四川省中医药管理局学术和技术带头人, 霍英东青年教师基金及四川省科技青年奖获得者. 主要采用代谢组学、生态学、分子生物学等多种宏观与微观相结合的方法对胃肠道疾病的代谢免疫机制以及传统中医学的干预作用进行研究. 先后主持国家自然科学基金3项, 参与完成国家973计划课题等近20余项. 公开发表学术论文多篇, 编写出版教材、专著6部. 获得四川省科技进步二等奖、国家科技进步二等奖各1项.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 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 2019-05-28

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)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

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

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

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

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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: 010-85381892  
传真: 010-85381893

《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

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 10 May 28, 2019

## EDITORIAL

- 605 Role of intestinal flora characteristics in traditional Chinese medicine-based diagnosis and treatment of spleen and stomach diseases

*He YS, Hui HY, Tan ZJ*

## BASIC RESEARCH

- 611 Effect of different vitamin B12 derivatives on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice

*Sun J, Bao JY, Chen HY, Chen HN, Cui BX, Wang HH*

## CLINICAL RESEARCH

- 618 Comparison of clinicopathological features and survival status between patients with residual and primary gastric cancer

*Zhu XY, Zhu F, Xu ZH, Zhao LL*

- 624 Clinical features of acute pancreatitis in people of different age groups: A retrospective analysis

*Wei HF, Tang GD, Liang ZH, Qin MB, Yang HY, Wu Q, Tang YF, Zhang QY, Xu MT*

- 632 Impact of patient education on bowel preparation quality before water-aided colonoscopy

*Shi H, Chen SY, Huang H, Huang R, Jiang Y, Huang JY, Lin J*

## REVIEW

- 637 Progress in prevention and treatment of gastric cancer with traditional Chinese medicine

*Xu W, Liu NN, Zhu MP, Sun MY*

- 643 Progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma

*Li JJ, Yang Z, Huang ZS*

- 651 Reactivation of hepatitis B virus after transarterial chemoembolization and therapeutic effect of antiviral drugs

*Zhou Q, Zhou XQ, Zhang T*

## CLINICAL PRACTICE

- 656 Blood perfusion changes after transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib for hepatocellular carcinoma

*Mei GL, Hao YH, Chen J*

## CASE REPORT

- 661 Hemorrhagic shock secondary to cholecystoduodenal fistula with gallbladder pseudoaneurysm: A case report

*Cao YH, Xu D, Ling TS, Xing YM, Ding S, Gu L*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 10 May 28, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qiaofeng Wu, Professor, Cheng du University of Traditional Chinese Medicine, Shi'er Qiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

### Indexed/Abstracted by

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

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** May 28, 2019

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

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

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**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

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang 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

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

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  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 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.

# 不同维生素B12衍生物对DSS致小鼠结肠炎调控作用的研究

孙洁, 包静瑶, 陈浩祎, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢

孙洁, 包静瑶, 陈浩祎, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢, 杭州师范大学医学院  
浙江省杭州市 310018

孙洁, 本科生, 主要研究方向为慢性疾病机制研究.

**作者贡献分布:** 孙洁负责主导课题研究及整理资料; 王欢欢负责课题设计、指导及实验材料提供; 研究过程由孙洁、包静瑶、陈浩祎、陈皓南及崔博翔操作完成; 本论文写作由孙洁与王欢欢完成.

**通讯作者:** 王欢欢, 讲师, 310018, 浙江省杭州市学林街16号, 杭州师范大学医学院. [huanval@hznu.edu.cn](mailto:huanval@hznu.edu.cn)  
电话: 0571-28865661

收稿日期: 2019-03-02

修回日期: 2019-03-29

接受日期: 2019-04-28

在线出版日期: 2019-05-28

## Effect of different vitamin B12 derivatives on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice

Jie Sun, Jing-Yao Bao, Hao-Yi Chen, Hao-Nan Chen, Bo-Xiang Cui, Huan-Huan Wang

Jie Sun, Jing-Yao Bao, Hao-Yi Chen, Hao-Nan Chen, Bo-Xiang Cui, Huan-Huan Wang, Hangzhou Normal University School of Medicine, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Huan-Huan Wang, Lecturer, Hangzhou Normal University School of Medicine, 16 Xuelin Street, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China. [huanval@hznu.edu.cn](mailto:huanval@hznu.edu.cn)

Received: 2019-03-02

Revised: 2019-03-29

Accepted: 2019-04-28

Published online: 2019-05-28

## Abstract

### BACKGROUND

Ulcerative colitis (UC), a common clinical disease due to

attacking of the digestive system by the immune system, is a form of inflammatory bowel disease (IBD). Patients with UC generally need to ingest vitamin B12 (VitB12) to improve the complications partially. There are a variety of derivatives of VitB12 commercially available now. But the distinct impacts of those VitB12 on UC are still unknown.

### AIM

To investigate the regulatory mechanism of different VitB12 derivatives on dextran sulfate sodium (DSS)-induced UC in mice.

### METHODS

C57BL/6J mice were randomly divided into four groups: control (CON) group, DSS group, DSS + cyanocobalamin (CNCBL) group, and DSS + methylcobalamin (MECBL) group (eight mice in each group). DSS and/or CNCBL or MECBL were given by means of feeding. Disease activity index (DAI), the length and weight of the colon, and histopathological changes of the colon were analyzed and compared among the groups.

### RESULTS

Compared with the CON group, the grades of DAI, the degrees of decrease in the weight of the colon and tissue damage, and the transcriptional levels of inflammatory mediators in the DSS group increased significantly ( $P < 0.05$ ). Compared with the DSS group, the indicators of UC in mice in the DSS + CNCBL group were significantly aggravated ( $P < 0.05$ ). Compared with the DSS group, the weight of the colon, tissue damage, and the inflammatory mediators in the DSS + MECBL group were significantly improved ( $P < 0.05$ ).

### CONCLUSION

MECBL improves the indicators of UC in mice possibly

by protecting the intestinal mucosa, while CNCBL may strengthen the injury of UC in mice.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Vitamin B12 derivatives; Cyanocobalamin; Methylcobalamin

Sun J, Bao JY, Chen HY, Chen HN, Cui BX, Wang HH. Effect of different vitamin B12 derivatives on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 611-617 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/611.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.611>

## 摘要

### 背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 是一种免疫系统攻击自身消化系统的临床常见疾病, UC患者通常需要外源补充维生素B12(vitamin b12, VitB12)以改善其部分并发症。现在市场上存在许多类型的VitB12衍生物。但这些衍生物对于UC的不同作用仍有待进一步研究。

### 目的

探究维生素B12衍生物对硫酸化右旋糖苷钠(dextran sulfate sodium, DSS)致小鼠结肠炎的调控机制。

### 方法

将C57BL/6J小鼠随机分成四组: 对照(control, CON)组、DSS组、DSS+氰钴胺(cyanocobalamin, CNCBL)组和DSS+甲钴胺(methylcobalamin, MECBL)组, 各8只, 通过DSS喂饲致小鼠UC及VitB12衍生物添加给药, 对各组小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)、结肠长度、质量及组织病理学结果进行统计学评价和分析。

### 结果

与CON组相比, DSS组小鼠DAI评分、结肠质量减少程度和组织破坏程度和炎症介质转录水平明显上升, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); CNCBL喂饲可加重小鼠UC症状, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 而MECBL喂饲则可改善小鼠结肠质量, 减少组织破坏, 炎症介质生成也有明显改善, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 结论

MECBL能改善小鼠UC的症状, 对肠黏膜具有保护作用, 而CNCBL则对小鼠UC有加重损害的作用。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 溃疡性结肠炎; 维生素B12衍生物; 氰钴胺; 甲钴胺

**核心提要:** 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种临床常见疾病, UC患者通常需要外源补充维生素B12(vitamin b12, VitB12)以缓解部分症状。氰钴胺和甲钴胺作为VitB12衍生物对UC有不同的影响, 甲钴胺能改善小鼠UC的症状, 对肠黏膜具有保护作用, 而氰钴胺则对小鼠UC有加重损害的作用。

孙洁, 包静瑶, 陈浩祎, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢. 不同维生素B12衍生物对DSS致小鼠结肠炎调控作用的研究. *世界华人消化杂志* 2019; 27(10): 611-617 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/611.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.611>

## 0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 是一种免疫系统攻击自身消化系统的疾病, 属于自身免疫性疾病。临床上常见的IBD除UC外还包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)<sup>[1]</sup>。UC由环境、遗传、感染和免疫多因素相互作用所致<sup>[2-4]</sup>, 可造成腹痛、呕吐、腹泻、直肠出血、肌肉痉挛、体重下降等明显症状。除此外, 通常还伴随许多并发症, 其中最重要的肠道外并发症是贫血。贫血严重影响UC患者的生活质量, 影响情感认知功能和工作能力, 显著提高住院率、治疗持续时间和医疗费用。UC相关性贫血的原因是多方面的。UC患者由于肠黏膜受损而引起的吸收障碍, 可致使机体缺乏多种营养物质。有研究表明, UC患者血清维生素B12(vitamin b12, VitB12)水平较正常有明显下降<sup>[5]</sup>。UC患者通常需要外源补充VitB12、叶酸等以改善贫血症状。近年来研究显示, UC患者的血浆中VitB12的水平与血浆同型高半胱氨酸水平呈负相关<sup>[6]</sup>, 因此, 缺乏VitB12可能导致高半胱氨酸血症(homocysteine, Hcy)的形成。

VitB12又叫钴胺素, 在自然界中由微生物合成, 主要存在于肉类、大豆以及部分中草药中, 在人体中也可以由肠道细菌合成。VitB12是唯一的一种需要内因子帮助才能被吸收的维生素。VitB12可促进DNA、蛋白质的生物合成, 在红细胞的生成和成熟过程中扮演重要角色。正常情况下, 基于正常饮食, 且人体肠道微生物可合成一部分VitB12, 人体并不缺少VitB12。但VitB12是消化道疾病患者最容易缺乏的维生素, 慢性UC患者尤为突出。VitB12缺乏时, 人类红细胞叶酸水平会随之降低, 从而影响了红细胞的更新, 造成患者贫血。

VitB12分别以腺钴胺(adenylcobalamin, ADCBL)和甲钴胺(methylcobalamin, MECBL)两种形式参与了体



内各种代谢反应. 现在人工合成的VitB12主要以较为稳定的氰钴胺(cyanocobalamin, CNCBL)为主, 而进入体内后可被代谢为可被人体利用的则主要是ADCBL和MECBL. 食物中的VitB12的类型则要丰富得多, 存在许多类型的VitB12衍生物或类似物. 而这些VitB12类似物在体内是否能转变为人体能利用的有效成分, 或者这些类似物本身对人体或有益或有害的作用则未能阐明. 已有报道称一种VitB12类似物c-内酰钴胺素的有害作用<sup>[7,8]</sup>. 另有研究显示, 膳食VitB12的缺失对硫酸化右旋糖苷钠(dextran sulfate sodium, DSS)引起的小鼠UC<sup>[9,10]</sup>有缓解作用<sup>[11]</sup>, 提示VitB12本身或某种衍生物可能对肠道本身、UC症状程度及相关并发症的作用并不能确定.

因此, 进一步深入研究各种VitB12衍生物对DSS所致小鼠UC的调控影响及其作用机制, 对UC治疗中有针对性的给予特定VitB12的补充具有十分积极的指导作用. 在此研究中, 我们将UC小鼠喂饲以两种最常见的VitB12衍生物MECBL和CNCBL, 深入研究不同VitB12对小鼠肠道炎症的影响. 本研究结果可能为UC的临床治疗和预防提供可靠的理论依据.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 8 wk龄雄性C57BL/6J小鼠32只由杭州师范大学动物实验中心提供. 小鼠饲养控制室温22℃、相对湿度50%以下、鼠笼内的空气已过滤, 12 h黑暗/光明一个循环, 喂食标准小鼠饮用水和食物, 适应1 wk. 其后分组, 分别为对照(control, CON)组、DSS组、DSS+CNCBL组和DSS+MECBL组4组, 每组8只. 喂饲过程如图1所示.

### 1.2 方法

**1.2.1 小鼠UC疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分:** 在喂饲过程中, 从第2 d开始基于体重丢失、粪便完整性和直肠出血三项指标, 每日建立对UC的评价体系. 其中DAI评分包括3个方面: 大便性状、大便隐血、体质量下降. 各积分0-4分. 0分: 大便性状正常, 无大便隐血, 无体质量下降; 1分: 大便性状正常, 无大便隐血, 体质量下降1%-5%; 2分: 大便松散, 大便隐血阳性, 体质量下降>5%-10%; 3分: 大便松散, 大便隐血阳性, 体质量下降>10%-15%; 4分: 稀便, 肉眼血便, 体质量下降>15%. 正常大便: 成形大便; 松散大便: 不黏附于肛门的糊状、半成形便; 稀便: 可黏附于肛门的不成形便. DAI评分细则列于表1中.

**1.2.2 小鼠的结肠组织提取:** 小鼠在DSS和VitB12喂饲7 d后, 于第8 d用颈椎脱臼的方法处死小鼠, 迅速剖取其结肠, 分离肠系膜, 挤出出肠腔内容物弃去, 并用生理盐水漂洗. 其后将结肠平铺, 肉眼观察其炎症和溃疡情

况并记录.

**1.2.3 HE染色和HI评分(组织病理学评分):** 将结肠组织固定在磷酸化甲醛缓冲液中24 h, 之后经过梯度乙醇再放入到石蜡中包埋. 切下部分结肠(5 μm), 行HE染色. 根据病理常规石蜡包埋HE染色切片质量标准及评分表, 对染色质量进行HI评分. 最后对小鼠结肠进行病理学评价.

**1.2.4 qPCR反应:** 取一小部分小鼠结肠组织经组织匀浆、细胞裂解、离心、RNA沉淀、溶解等总RNA抽提步骤后, 配置反应液去基因组. 行总RNA纯度和完整性检测后, mRNA逆转录并定量PCR检测, 最后上机分析结果. 测定中使用的引物列于表2中.

**统计学处理** 采用SPSS软件进行统计学分析, 通过t检验或者单因素方差分析对数据进行整理. 数据结果在有效值±标准误差(SEM),  $P<0.05$ 为具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 VitB12衍生物喂饲对UC小鼠DAI评分的影响** 由小鼠体重变化曲线图可知, CON组小鼠体重在7 d内基本稳定, 而DSS组、DSS+CNCBL组和DSS+MECBL组三组的小鼠体重均有降低(图2A), 其中以DSS+CNCBL组体重缺失最多. 由DAI指标变化曲线可知, 与CON组小鼠相比, DSS组的小鼠的DAI评分分数从第4 d开始增加, 并在第7 d的时候达到一个最大的峰值, 证明DSS组小鼠单纯给药5%DSS出现体重减轻、腹泻、便血(图2B). DSS+CNCBL组从第5 d开始逐渐接近DSS组的DAI评分, 在第7 d时超过DSS组. 而DSS+MECBL组从第5 d开始评分有所下降, 至第8 d与DSS组相比评分最低. 由此可见, DSS喂饲可显著引起小鼠UC症状, MECBL喂饲可缓解这一过程, 而CNCBL喂饲则可使UC症状更为严重.

**2.2 VitB12衍生物喂饲对UC小鼠结肠病理学评价的影响** 喂饲结束后处死小鼠, 取结肠组织, 观察发现DSS组小鼠结肠长度明显短于CON组结肠(图3A). 同时, DSS组小鼠单位长度结肠质量略低于CON组, DSS+CNCBL组单位长度结肠质量则明显下降, 远远低于DSS组, 而DSS+MECBL组单位长度结肠质量则相对DSS组有所增加, 且较接近于CON组(图3B).

随后, 我们对小鼠结肠组织进行了病理组织评价, 从组织的完整程度、炎症浸润的程度、是否存在明显的红细胞三个方面来观察组织的炎症情况(图4A). DSS组与CON组先对比组织的炎症浸润, 确定患UC的小鼠组织被炎症浸润的情况. 与DSS组对比, DSS+CNCBL组小鼠UC症状炎症情况仍然存在, 且十分明显, 并有加重; 而DSS+MECBL组的结肠组织较完整,



表 1 疾病活动指数评分

分数	失重(%)	大便性状	便血
0	无	正常	无
1	1-5	正常	无
2	5-10	松散	隐血+
3	10-15	松散	隐血+
4	> 15	稀便	肉眼便血

表 2 q-PCR测试引物

基因	引物序列
TNF $\alpha$	forward 5'-AAGCCGGGGTGCCTGGAG-3'
	reverse 5'-AGGCCAGGTGGGGACAGCTC-3'
IL-1 $\beta$	forward 5'-AACCTCACCTACAGGGCGGACTTCA-3'
	reverse 5'-TGTAATGAAAGACGGCACACC-3'
IL-6	forward 5'-ATCCAGTTGCCTTCTTGGGACTGA-3'
	reverse 5'-TAAGCCTCCGACTTGTGAAGTGGT-3'
$\beta$ -actin	forward 5'-TGTGATGGTGGGAATGGGTCAGAA-3'
	reverse 5'-TGTGGTGCCAGATCTTCTCCATGT-3'

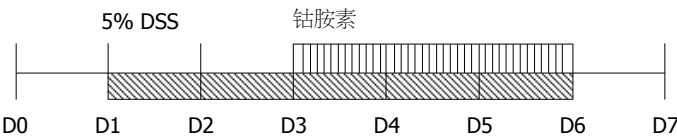


图 1 硫酸化右旋糖苷钠喂饲小鼠溃疡性结肠炎及VitB12衍生物添加给药示意图.

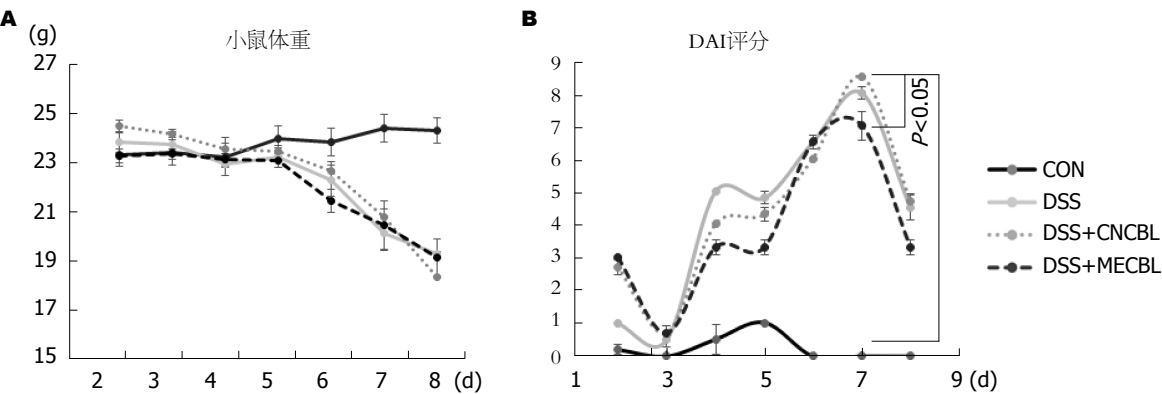


图 2 VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小疾病活动指数评分的影响. A: VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小鼠体重的影响; B: VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小鼠疾病活动指数评分的影响( $n = 8$ ).

炎症浸润较为轻微, 甚至没有发现, 远远没有达到破坏组织的程度. 说明CNCBL并无缓解结肠炎症的作用, 而MECBL可以缓解结肠的炎症.

而由结肠组织mRNA样本进行的PCR实验结果, 可以发现在对IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 和IL-6三种炎症介质的数据分析中, 相比CON组, DSS组的炎症介质都有一定程度的

提高, 并且DSS+CNCBL组三种炎症介质都比DSS组还要高得多, 说明CNCBL有明显的炎症加重作用(图4B). 而DSS+MECBL组的IL-1 $\beta$ 明显比DSS组低, 与CON组相似; 其TNF $\alpha$ 虽然比CON组高, 但明显也低于DSS组; IL-6则比CON组都低得多, 因此说明MECBL有明显的改善炎症作用.

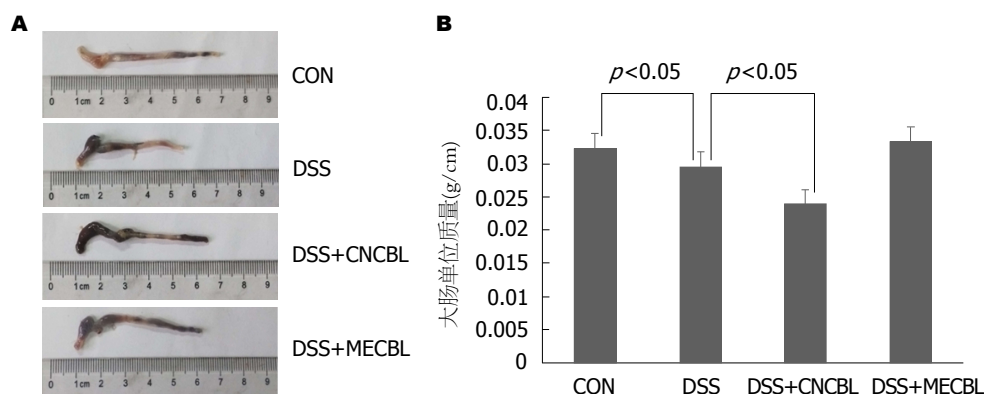


图 3 VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小鼠结肠形态的影响. A: 各组小鼠结肠外观照片; B: 各组小鼠单位长度结肠质量比较( $n = 8$ ).

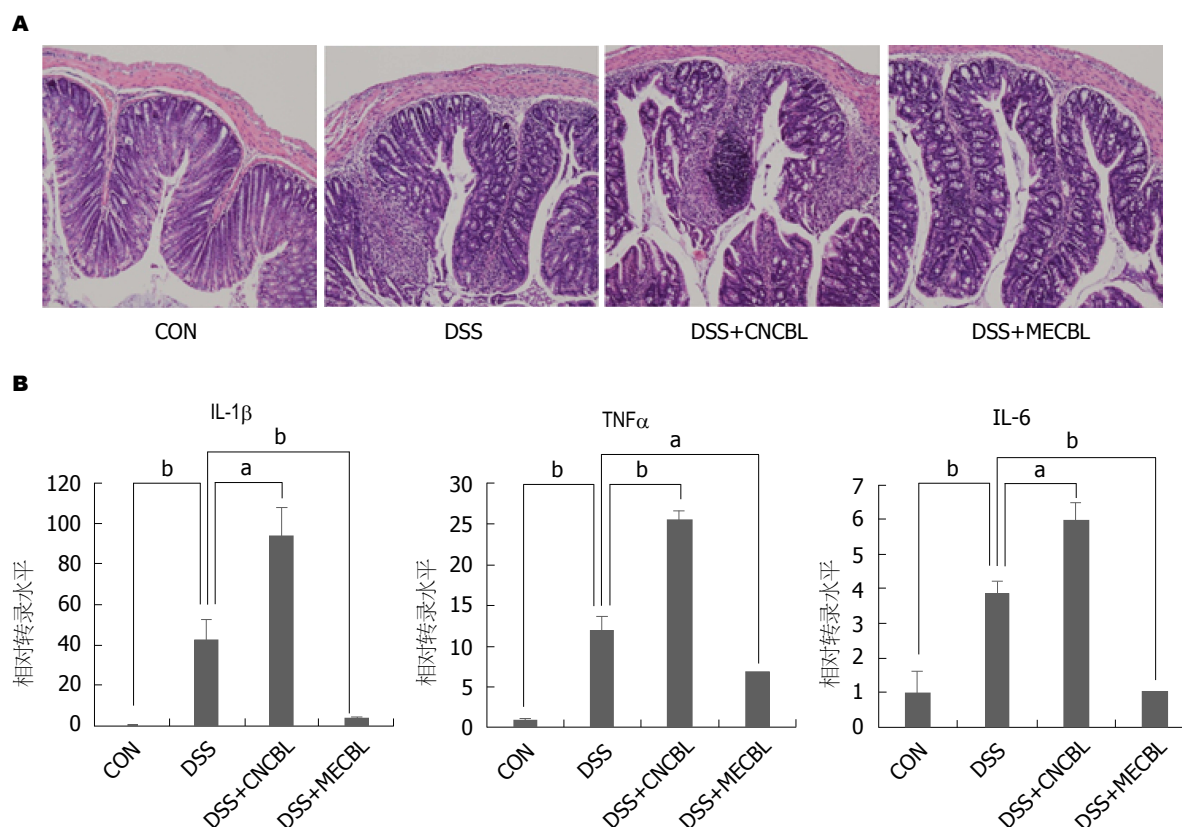


图 4 VitB12衍生物喂饲对溃疡性结肠炎小鼠结肠组织的影响. A: 各组小鼠结肠HE染色(40 $\times$ )切片比较; B: 各组小鼠结肠组织IL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 和IL-6三种炎症介质水平比较( $n = 8$ ,  $^aP < 0.05$ ,  $^bP < 0.01$ ).

### 3 讨论

UC是一类多种病因引起的、异常免疫介导的肠道慢性及复发性炎症,有终生复发倾向.现有的治疗手段多属于对症治疗,即控制炎症反应、纠正水、电解质平衡紊乱,贫血者输血,低蛋白血症者补充白蛋白,严重者则手术治疗.临床上缺乏有效的根治手段.且UC患者通常缺乏VitB12等营养物质.为探究VitB12类似物质等对UC的调控机制,取其衍生物对DSS致小鼠UC的调控机制研究.

先前的研究已经证实了小鼠UC模型可通过DSS药物培养成功建立.在本研究中,DSS组小鼠相比于CON

组小鼠有明显的病理生理改变,包括体重减轻、粪便性状松散、便血情况明显等.在小鼠处死后,DSS组相比于CON组也有明显的病理改变,包括其结肠质量和长度均较小;HE染色可见其炎症浸润严重,细胞性状改变.

通过本研究分析VitB12衍生物CNCBL和MECBL对DSS致小鼠UC的影响.关于DAI评分项:MECBL缓解UC临床效果较好.与DSS组相比,DSS+MECBL组的小鼠相对体重变化较小、粪便性状较完整、便血情况较轻,DAI评分比DSS+CNCBL组的小鼠评分较低.但由于DSS+CNCBL组的小鼠评分最后甚至略高于DSS

组, 因此对于CNCBL的效果应通过其他项目再议. 而对于VitB12衍生物对小鼠结肠的长度几乎无影响, 可不予考虑. 对质量影响较轻微, 但MECBL在结肠质量方面有一定的缓解UC效果的作用, 而CNCBL反而有加重损害效果的相对影响. 推测可能与两者的化学结构不同从而具有不同的药代动力学特点有关. Tanaka研究显示注射CNCBL和MECBL 3 wk后, 血清VitB12浓度升高, 但CNCBL组增加速度低于MECBL组<sup>[12]</sup>. 这是由于CNCBL在体内只以痕量存在, 且必须排除和中和氰化合物分子, 其还原为+1氧化态, 在酶的催化作用下生成VitB12的两种活性辅酶形式<sup>[13]</sup>. 而营养不良, 酶缺陷及组织的病理变化都可能使CNCBL转变为VitB12活性形式的能力降低<sup>[14]</sup>. 正如此时小鼠UC模型便处于营养不良以及组织病变状态, 不仅有效活性降低, 还有可能因为转变失败反而加重DSS致病机制. 因此在DSS作用下, MECBL具有保护作用, 而CNCBL却具有加重损害的效果.

至于结肠炎症因子评价项: MECBL对UC治疗修复作用较强. 与DSS组对比, DSS+CNCBL组的结肠炎症十分严重, 而DSS+MECBL组的炎症浸润很少甚至没有发现, 说明MECBL可以缓解结肠的炎症. 文献调研后, 我们推测, 造成这种区别原因可能是MECBL能够减轻体内增强的炎症反应状态<sup>[15]</sup>. MECBL是一种内源性辅酶, 参与核酸、蛋白质及卵磷脂的合成, 促进神经髓鞘形成和轴突再生, 有利于修复受损神经纤维, 改善周围神经传导速度<sup>[16]</sup>. 外源性补充的MECBL可有效促进周围神经髓鞘形成和轴突再生, 使受损神经细胞及髓鞘得到有效修复, 从而改善周围神经传导速度, 明显减轻患者周围神经病变所至疼痛、麻木、肌肉抽搐等症状, 减轻周围神经病变给患者的痛苦, 有利于改善患者生活质量, 纠正患者营养不良、钙磷代谢及脂质紊乱, 减少患者机体氧化应激及炎症介质产生, 从而进一步降低患者炎症介质水平及减轻代谢毒物及炎症介质对患者周围神经病变损害<sup>[17]</sup>.

总之, 在VitB12衍生物对DSS所致的小鼠UC作用的研究中, 我们发现MECBL对小鼠UC有一定治疗效果, 而CNCBL则可能反而有损害作用, 为UC的治疗和食物中VitB12的添加提供一定指导作用.

## 文章亮点

### 实验背景

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 是一种免疫系统攻击自身消化系统的临床常见疾病, UC患者通常需

要外源补充维生素B12(vitamin b12, VitB12)以改善其部分并发症.

### 实验动机

进入人体的VitB12及其衍生物有多种类型, 而这些VitB12类似物在体内是否能转变为人体能利用的有效成分, 或者这些类似物本身对人体或有益或有害的作用则未能阐明. 因此, 进一步深入研究各种VitB12衍生物对硫酸化右旋糖苷钠(dextran sulfate sodium, DSS)所致小鼠UC的调控影响及其作用机制, 对UC治疗中有针对性的给予特定VitB12的补充具有十分积极的指导作用.

### 实验目标

探究VitB12衍生物氢钴胺(cyanocobalamin, CNCBL)和甲钴胺(methylcobalamin, MECBL)对DSS致小鼠结肠炎的调控机制, 以期UC的临床治疗和预防提供可靠的理论依据.

### 实验方法

制备UC小鼠模型, 分对照(control, CON)组, DSS组, DSS+CNCBL组和DSS+MECBL组给药, 观察各组小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分、结肠长度、质量及组织病理学结果.

### 实验结果

与CON组相比, DSS组小鼠DAI评分、结肠质量减少程度和组织破坏程度和炎症介质转录水平明显上升, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); CNCBL喂饲可加重小鼠UC症状, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 而MECBL喂饲则可改善小鼠结肠质量, 减少组织破坏, 炎症介质生成也有明显改善, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ).

### 实验结论

MECBL能改善小鼠UC的症状, 对肠黏膜具有保护作用, 而CNCBL则对小鼠UC有加重损害的作用.

### 展望前景

本研究仅在小鼠体内行CNCBL和MECBL两种VitB12衍生物对DSS致UC模型的调控机制, 并未涉及其他更多VitB12衍生物, 也并未研究人体内药物代谢途径, 后期将进行更深入的理论学习和实验研究, 并更明确VitB12及其衍生物对UC的作用机制, 以期临床治疗和预防提供依据.

## 4 参考文献

1 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与

- 治疗的共识意见(2018年北京). 中华消化杂志 2018; 38: 292-311 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.05.002]
- 2 Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013; 62: 1653-1664 [DOI: PMID: 24104886 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303955]
- 3 Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47: 979-986 [PMID: 26192919 DOI: 10.1038/ng.3359]
- 4 Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, Niewiadomski O, Bell S, Kamm MA, de Silva HJ, Kasturiratne A, Senanayake YU, Ooi CJ, Ling KL, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Ouyang Q, Wang YF, Hu P, Zhu Z, Zeng Z, Wu K, Wang X, Xia B, Li J, Pisespongsa P, Manatsathit S, Aniwan S, Simadibrata M, Abdullah M, Tsang SW, Wong TC, Hui AJ, Chow CM, Yu HH, Li MF, Ng KK, Ching J, Wu JC, Chan FK, Sung JJ; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015; 64: 1063-1071 [PMID: 25217388 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307410]
- 5 宁杭. 溃疡性结肠炎患者血清同型半胱氨酸水平的分析. 国际检验医学杂志 2013; 34: 727-728 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.045]
- 6 刘晓昌, 梅俏, 黄健, 丁浩, 许建明, 何桂珍, 王佳佳. 同型半胱氨酸对溃疡性结肠炎患者肠黏膜通透性的影响. 中华内科杂志 2014; 53: 308-309 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.04.014]
- 7 Stabler SP, Brass EP, Marcell PD, Allen RH. Inhibition of cobalamin-dependent enzymes by cobalamin analogues in rats. *J Clin Invest* 1991; 87: 1422-1430 [PMID: 1672697 DOI: 10.1172/jci115148]
- 8 Teng F, Bito T, Takenaka S, Yabuta Y, Watanabe F. Vitamin B12[c-lactone], a biologically inactive corrinoid compound, occurs in cultured and dried lion's mane mushroom (*Hericiu erinaceus*) fruiting bodies. *J Agric Food Chem* 2014; 62: 1726-1732 [PMID: 24506286 DOI: 10.1021/jf404463v]
- 9 桑力轩, 高楠, 常冰, 刘维新, 姜敏. DSS、TNBS、OXZ诱导结肠炎动物模型的对比. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 1221-1224 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.12.016]
- 10 张艳丽, 黄循铷, 王承党. 小鼠葡聚糖硫酸钠急性溃疡性结肠炎模型的建立和评价. 胃肠病学和肝病学杂志 2006; 15: 130-133 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2006.02.010]
- 11 Benight NM, Stoll B, Chacko S, da Silva VR, Marini JC, Gregory JF 3rd, Stabler SP, Burrin DG. B-vitamin deficiency is protective against DSS-induced colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301: G249-G259 [PMID: 21596995 DOI: 10.1152/ajpgi.00076.2011]
- 12 Tanaka N. Vitamin B12(cobalamin) contents of serum and organs in various diseases and its clinical significance. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1992; 104-109 [PMID: 1297719]
- 13 Ouyang L, Rulis P, Ching WY, Nardin G, Randaccio L. Accurate redetermination of the X-ray structure and electronic bonding in adenosylcobalamin. *Inorg Chem* 2004; 43: 1235-1241 [PMID: 14966957 DOI: 10.1021/ic0348446]
- 14 尚学军, 胡卫国, 姚福鑫, 石璐, 蒋俊. 腺苷钴胺的药理及临床应用. 临床合理用药杂志 2013; 6: 80 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2013.23.066]
- 15 牟健, 陈艳, 周芳, 周晶, 李文.  $\alpha$ -硫辛酸与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激和炎症反应的影响. 中国老年学杂志 2017; 37: 1141-1143 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.05.045]
- 16 刘占奇, 朱宁萍, 张学良, 卢大伟. 甲钴胺在周围神经损伤术后的应用. 中国药物与临床 2010; 10: 584-586 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-2560.2010.05.054]
- 17 王旭萍, 段滨红, 刘余, 杜馥曼.  $\alpha$ -硫辛酸与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激和炎症反应的影响分析. 糖尿病新世界 2018; 21: 192-193 [DOI: 10.16658/j.cnki.1672-4062.2018.10.192]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

