

肝硬化大鼠细菌易位以及甜菜碱的干预作用

陈云霞¹ 张慧英^{2*} 孟莉¹ 李旭炯³ 来丽娜⁴ 田小霞² 王黎敏⁵

(1. 长治医学院 微生物学教研室 山西 长治 046000)

(2. 长治医学院 病理生理学教研室 山西 长治 046000)

(3. 长治医学院 生理学教研室 山西 长治 046000)

(4. 长治医学院 药理学教研室 山西 长治 046000)

(5. 长治医学院 机能综合实验室 山西 长治 046000)

摘要:【目的】研究肝硬化大鼠的细菌易位情况,并探讨甜菜碱对其的干预作用。【方法】随机将 48 只健康雄性 SD (Sprague dawley, SD)大鼠分为四组:正常对照组(N),甜菜碱干预的正常对照组(NB),肝硬化模型组(M),甜菜碱干预的肝硬化模型组(MB)。采用复合致病因素法诱导大鼠肝硬化,NB 组和 MB 组使用 1 000 mg/(kg w·d)的甜菜碱水溶液灌胃,N 组和 M 组使用等体积饮用水灌胃;HE 染色观察肝脏与小肠损伤情况,并检测各组动物脏器指数与细菌易位情况。【结果】M 组大鼠体重增长缓慢(与 N 组比较,4 周和 6 周时间点均 $P=0$, $P<0.01$);与 M 组相比,MB 组大鼠体重增长较快,至 6 周时间点体重差异显著($P=0.023$, $P<0.05$)。与 N 组相比,M 组动物 4 周时间点肝脏指数显著升高($P=0$, $P<0.01$);6 周时间点肝脏($P=0$, $P<0.01$)、脾脏指数($P=0.038$, $P<0.05$)均显著升高,肾脏指数显著降低($P=0.019$, $P<0.05$);与 M 组相比,6 周时间点 MB 组动物肝脏指数($P=0.038$, $P<0.05$)明显降低,肾脏指数($P=0.011$, $P<0.05$)明显升高。M 组动物肝、肠组织发生明显病理学改变;MB 组动物病理学改变减轻。M 组发生细菌易位的大鼠数量升高,4 周时主要易位于 MLN,6 周时主要易位于 MLN 和肾脏;MB 组发生细菌易位的大鼠数量有所减少,其中 6 周时易位至 MLN 的大鼠数量明显减少($P=0.046$, $P<0.05$)。【结论】复合致病因素诱导的肝硬化大鼠,发生细菌易位的器官主要是 MLN 和肾脏,易位的细菌可通过淋巴管道转位,并随肝硬化病程进展趋于严重。甜菜碱除了其转甲基的保护作用以外,很可能还通过对肠道的保护作用,在一定程度上阻止了肝硬化动物细菌易位的发生,从而发挥了对肝脏的保护作用

关键词: 大鼠,肝硬化,细菌易位,甜菜碱,干预作用

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81070339);山西省国际科技合作计划项目(No. 2010081068);山西省回国留学人员科研基金项目(No. 211-091);山西医科大学细胞生理学省部共建教育部重点实验室主任基金项目(No. 2010-09);长治医学院博士科研启动经费项目(No. 2010-01)

*通讯作者: Tel: 86-355-3151439; 信箱: zhanghy2001@163.com

收稿日期: 2014-05-07; 接受日期: 2014-06-25; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-07-03

Bacterial translocation in rats with hepatic cirrhosis and the interventional effect of betaine

CHEN Yun-Xia¹ ZHANG Hui-Ying^{2*} MENG Li¹ LI Xu-Jiong³ LAI Li-Na⁴
TIAN Xiao-Xia² WANG Li-Min⁵

(1. Department of Microbiology, Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China)

(2. Department of Pathophysiology, Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China)

(3. Department of Physiology, Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China)

(4. Department of Pharmacology, Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China)

(5. Functional Integrative Laboratory, Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China)

Abstract: [Objective] To study bacterial translocation of rats with hepatic cirrhosis, and to explore the interventional effect of betaine on bacterial translocation. **[Methods]** Forty-eight male SD rats were randomly divided into four groups, two groups were normal control group (N group and NB group), and the other two were hepatic cirrhosis models (M group and MB group). In each condition, one group of rats was intragastrically administered with 1 000 mg/kg body weight betaine once daily for 4 weeks and 6 weeks (NB or MB group), whereas the other was treated with an equal volume water (N or M group). The rat model of hepatic cirrhosis was induced by multiple pathogenic factors. The injury of liver and small intestine was observed with HE stain. The organ indices were detected, and the bacterial translocation was assessed by standard microbiological techniques on blood, mesenteric lymph nodes, ascites, liver, spleen and kidney. **[Results]** The weight of M group was found to be significantly lower compared to N group ($P=0$, $P<0.01$), and the weight of MB group was picked up compared to M group, it was significantly higher at the end of 6 weeks ($P=0.023$, $P<0.05$). In M group to N group, the liver index ($P=0$, $P<0.01$) was significantly higher at the end of 4 weeks; the organ index of liver ($P=0$, $P<0.01$) and spleen ($P=0.038$, $P<0.05$) was significantly higher, and that of kidney ($P=0.019$, $P<0.05$) was significantly lower at the end of 6 weeks. And the organ index of liver ($P=0.038$, $P<0.05$) was fell back, that of kidney ($P=0.011$, $P<0.05$) was picked up in MB group to M group. The pathologic change of liver and small intestine was obvious in M group to N group, and it was reduced in MB group to M group. The bacterial translocation in M group was higher than that in N group, and it occurred mainly in MLN at the end of 4 weeks, in MLN and kidney at the end of 6 weeks; the bacterial translocation was lower in MB group than that in M group, especially in mesenteric lymph nodes ($P=0.046$, $P<0.05$). **[Conclusion]** The bacterial translocation occurs mainly in MLN and kidney, and it is mainly transferred by lymphatic vessels in rats with hepatic cirrhosis. With the progress of the course of cirrhosis, BT is more and more serious. Betaine can decrease the occurrence of bacterial translocation by the restoration of small intestine mucosal structure in some degree, and it has a protective effect on liver injury in rats with hepatic cirrhosis.

Keywords: Rats, Hepatic cirrhosis, Bacterial translocation, Betaine, Interventional effect

细菌易位(Bacterial translocation ,BT)是指肠道内细菌和(或)内毒素进入肠系膜淋巴结(Mesenteric lymph nodes , MLN)和(或)肠外器官的过程,可以直接导致多种疾病的发生发展,乃至引起脓毒血症、多器官功能不全甚至功能衰竭^[1],使得原发疾病更加严重和复杂。自 1966 年 Wolochow 首创 BT

一词以来,BT 相关疾病谱在不断的增加,炎症性肠病、肠易激综合征、自发性腹膜炎、肝硬化、慢性肾功能衰竭、冠心病、多器官功能障碍综合征、多发性硬化等都与 BT 有关^[2]。在肝硬化中,BT 是引发自发感染的主要原因,在失代偿期肝硬化患者中的发生率高达 30%,并引起高死亡率^[3]。抗生

素能有效地预防感染并发症,但同时会引起二次感染和耐药性细菌增加,因而在后抗生素时代(The post-antibiotic era),探索其他减少BT的非抗生素方法是必要的和迫切的^[4]。

甜菜碱(Betaine)是一种季铵型水溶性生物碱,广泛存在于动植物、微生物体内^[5]。作为甲基供体,甜菜碱可以降低由小鼠同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)代谢途径关键酶(如MTHFR、CBS等)基因破坏后而导致的高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia, HHcy)和严重的肝脂肪变性^[6],并对酒精性^[7]和非酒精性^[8]肝损伤均具有保护作用。在我们前期研究中,也发现甜菜碱可以减轻复合致病因素所致的肝硬化大鼠肝细胞的脂肪样变性和纤维组织增生(另文发表)。已有文献报道甜菜碱能降低炎症因子IL-6和TNF- α 的表达,显示其具有降低炎症相关疾病的潜力^[9-10],但尚未见甜菜碱对细菌易位影响的相关研究。本试验旨在探讨复合致病因素所致的肝硬化发病过程中BT的范围和程度,同时研究甜菜碱对BT的干预作用。

1 材料与方法

1.1 动物分组和模型制备

健康雄性SD大鼠48只,清洁级,购自军事医学科学院实验动物中心,体重180–220 g。随机将大鼠分为四组:正常对照组(N)、甜菜碱干预的正常对照组(NB)、肝硬化模型组(M)、甜菜碱干预的肝硬化模型组(MB)。大鼠肝硬化模型复制方法采用复合致病因素法^[11],主要致病因素为40% CCl₄植物油溶液[背部皮下注射,首次0.5 mL/(100 g w),之后每隔3 d注射0.3 mL/(100 g w)]、10%酒精[灌胃1 mL/(100 g w·d)],以添加0.5%胆固醇的玉米面作为基础饲料和饮用水喂养。正常对照组动物皮下注射植物油溶液、饮用水灌胃,以标准饲料和饮用水喂养。NB组和MB组使用的甜菜碱干预剂量为1 000 mg/(kg w·d)(灌胃)。全程记录实验动物的一般体征,包括皮毛光泽、摄食、饮水、呼吸、排泄、活动等状况。分别于实验4周末、6周末无菌取材。

1.2 试剂

甜菜碱(Sigma产品)购自上海北诺生物科技有限公司;四氯化碳(分析纯)购自天津市富宇精细化工有限公司;厌氧产气袋(Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.)购自北京赛百奥科技有限公司;营养琼脂平板为本实验室配制;细菌微量生化反应管购自杭州天和微生物试剂有限公司;胆固醇购自天津市化学试剂公司;市售品牌白酒;市售玉米面和猪油。

1.3 取材及脏器指数的测定

解剖动物前禁食12 h。称重后,腹膜腔内注射3%戊巴比妥钠[0.1 mL/(100 g w)]麻醉,75%乙醇消毒皮肤,无菌棉棒擦拭腹膜腔(旨在采集腹水),腹主动脉取血;依次摘取MLN、肝脏、脾脏、肾脏并称重,计算脏器指数(Organ index),脏器指数(%)=脏器质量/动物终体重 $\times 100$ 。所有操作均严格无菌操作。

1.4 肝、肠组织病理学观察

取同一部位肝叶组织、回盲瓣以上2 cm处回肠组织(纵向剖开,生理盐水冲洗),10%中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,制备5 μ m切片,行HE染色,光镜下观察肝、肠组织病理学变化。

1.5 细菌易位检测

无菌取约0.1 g左右的MLN、肝、脾、肾组织,称重后分别制成10%的匀浆。分别取50 μ L血液、组织匀浆液以及采集腹水的棉棒,接种于双份营养琼脂平板,一份常规37 $^{\circ}$ C培养24 h,另一份37 $^{\circ}$ C厌氧培养72 h。凡培养结果阳性即诊断为BT阳性。分别计数不同组织BT阳性的大鼠数量。

1.6 细菌种类鉴定

依据菌落特征(颜色、大小、形状、透明度、表面光滑或粗糙、湿润或干燥、边缘整齐与否等),显微镜镜检(1 000 \times)细菌染色特性(初步采用革兰染色,随后选用芽胞染色、鞭毛染色或荚膜染色)、形态、排列特征、特殊结构,生物化学反应(糖发酵试验、VP试验、甲基红试验、枸橼酸盐利用试验、吲哚试验、硫化氢试验、尿素酶试验、血浆凝

固酶试验、触媒试验等)以及免疫凝集试验进行细菌鉴定^[12]。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多样本均数比较,方差不齐时采用Welch法分析,方差齐时采用One-Way ANOVA分析;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果与分析

2.1 一般体征

N组与NB组大鼠生长与精神状态良好,皮毛柔顺有光泽,饮水、摄食、呼吸、排泄、活动等均正常,体重逐渐增长(N组与NB组之间大鼠体重无统计学差异)。M组大鼠活动与摄食明显减少,精神不振,毛色干燥不匀无光泽,体型瘦弱,体重仍持续增长但速度缓慢(与N组相比,M组大鼠体重显著降低),大便色黄稀软。与M组相比,MB组大鼠皮毛、饮食有所改善,体重增长相对较快,至6周时间点两组动物体重间呈现显著的统计学差异。各组动物体重变化情况见表1。

2.2 脏器指数的变化情况

与N组相比,4周时间点M组动物肝脏指数显著升高($P < 0.01$);6周时间点M组动物肝脏指数、脾脏指数均显著升高($P < 0.01$),而肾脏指数显著减低($P < 0.05$)。与M组相比,4周时间点MB组动物肝脏指数有所减低,但统计学差异不显著($P > 0.05$);6周时MB组动物肝脏指数明显减低($P < 0.05$),肾脏指数明显升高($P < 0.05$)。N组与NB组大鼠间各脏器指数均无明显差异(图1)。

表1 各组大鼠体重的变化

Table 1 Changs of the body weight in rats ($n=6$)

Groups	The body weight of rats (g, $\bar{x} \pm s$)	
	4 weeks	6 weeks
N	384.41 \pm 15.39	418.40 \pm 46.02
NB	394.80 \pm 26.12	410.80 \pm 22.22
M	216.17 \pm 23.13 ^a	248.67 \pm 12.45 ^b
MB	231.00 \pm 11.64	280.67 \pm 26.52 ^c

Note: ^a: $t=13.849$, $P=0$, $P < 0.01$ (vs 4 weeks N group); ^b: $t=8.745$, $P=0$, $P < 0.01$ (vs 6 weeks N group); ^c: $t=-2.675$, $P=0.023$, $P < 0.05$ (vs 6 weeks M group).

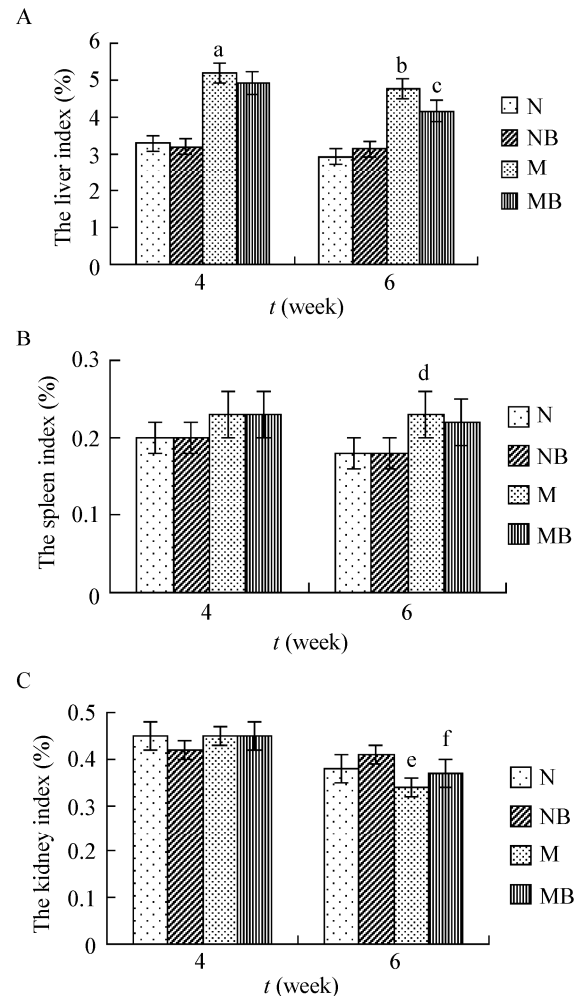


图1 大鼠脏器指数的变化

Figure 1 Changs of the organ index in rats ($n=6$)

Note: a: $t = -6.934$, $P=0$, $P < 0.01$ (vs 4 weeks N group); b: $t = -14.550$, $P=0$, $P < 0.01$ (vs 6 weeks N group); c: $t = 2.555$, $P=0.038$, $P < 0.05$ (vs 6 weeks M group); d: $t = -3.394$, $P=0.008$, $P < 0.01$ (vs 6 weeks N group); e: $t = 2.864$, $P=0.019$, $P < 0.05$ (vs 6 weeks N group); f: $t = -3.184$, $P=0.011$, $P < 0.05$ (vs 6 weeks M group).

2.3 肝组织病理学变化

4周和6周时间点N组与NB组动物的肝组织结构相似,均为肝小叶结构完整,肝细胞和肝血窦以中央静脉为中心向周围呈放射状排列,仅见汇管区有极少量结缔组织分布。4周时,M组肝细胞发生弥漫性脂肪变性,肝血窦变窄;汇管区纤维组织增生明显并向小叶间和小叶内伸入,可见有假小叶形成迹象;6周时,纤维组织增生更加明显,并且中央静脉周围也出现增生的纤维组织,汇管区周围肝

细胞脂肪变性更加严重，细胞呈明显的气球样膨大，致使肝血窦被严重挤压，窦腔呈细窄状。MB组与M组比较，4周时脂肪变性减轻，增生的纤维组织明显减少，假小叶迹象消失；6周时肝细胞脂肪变性明显减轻，汇管区周围未见气球样变的肝细胞，肝小叶周围可见少数结构正常的肝细胞，纤维组织增生不明显(图2)。

2.4 小肠粘膜病理学变化

在4周和6周时间点，N组与NB组大鼠肠黏膜组织结构相似，小肠绒毛高矮基本一致、排列整齐，肠腺结构正常。M组大鼠4周时，绒毛稀疏变窄，变矮、高矮不一；绒毛根部固有层变薄，腺腔增大，腺细胞变矮；6周时，绒毛病理变化更加严重，较4周时明显变短、稀疏、高矮不一，固有层更薄，腺腔增大，腺细胞更矮。MB组4周时，小肠绒毛整齐度、高度以及腺体损伤较轻；6周时，小肠绒毛排列比较整齐，高度接近正常，腺细胞形态基本正常(图3)。

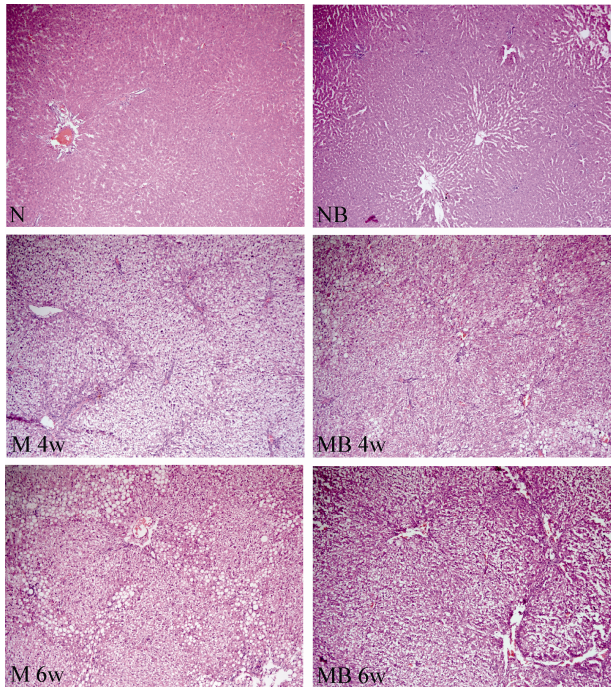


图 2 肝脏组织的病理学改变
Figure 2 The pathological changes of hepatic tissues (n=6, HE staining, 100×)

2.5 细菌易位情况

各组大鼠血液中均未检出细菌。与 N 组相比，M 组发生细菌易位的大鼠数量升高，至 6 周时细菌易位至 MLN、腹水、肾脏的大鼠数量显著升高；6 周时 M 组细菌易位至组织器官的大鼠数量较 4 周时有所增加，其中易位至肾脏的大鼠数量显著增加；与 M 组相比，MB 组发生细菌易位的大鼠数量有所降低，其中 6 周时易位至 MLN 的大鼠数量显著降低(表 2)。

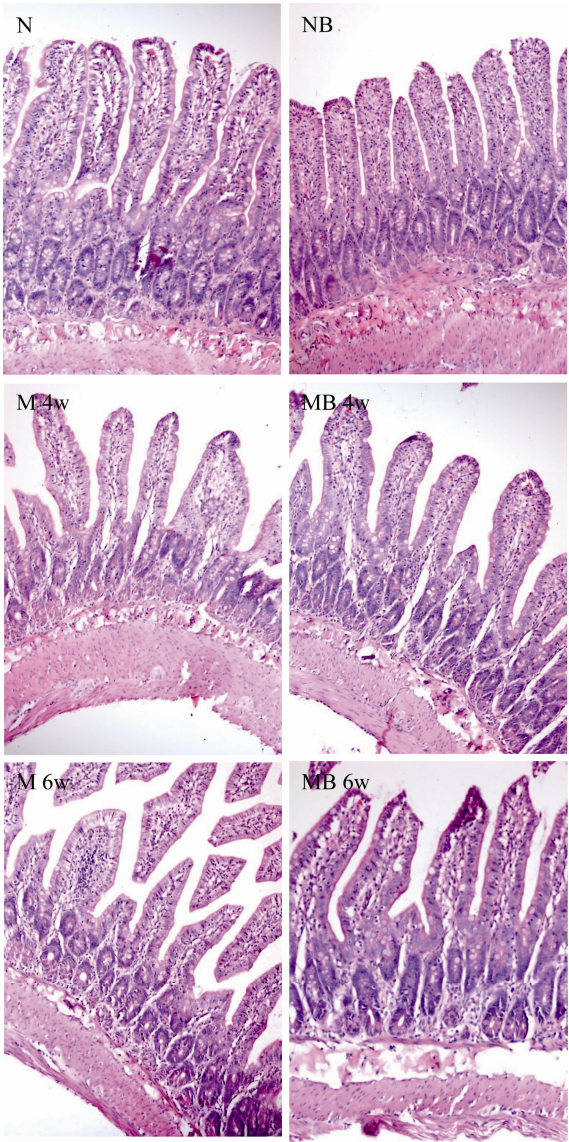


图 3 小肠黏膜的病理学改变
Figure 3 The pathological changes of small intestine mucosal (n=6, HE staining, 200×)

表 2 甜菜碱对细菌易位的影响
Table 2 The effect of betaine on bacterial translocation (n=6)

Group	4 weeks					6 weeks				
	MLN	Ascites	Liver	Spleen	Kidney	MLN	Ascites	Liver	Spleen	Kidney
N	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M	4	2	1	0	1	6 ^a	3 ^b	2	1	5 ^{cd}
MB	3	1	0	0	0	3 ^e	2	1	1	3

Note: ^a: $\chi^2=12.000$, $P=0.001$, $P<0.01$ (vs 6 weeks N group); ^b: $\chi^2=4.000$, $P=0.046$, $P<0.05$ (vs 6 weeks N group); ^c: $\chi^2=8.571$, $P=0.003$, $P<0.01$ (vs 6 weeks N group); ^d: $\chi^2=5.333$, $P=0.021$, $P<0.05$ (vs 4 weeks M group); ^e: $\chi^2=4.000$, $P=0.046$, $P<0.05$ (vs 6 weeks M group).

N 组可见极少量细菌易位至 MLN, 易位的细菌为大肠埃希菌和变形杆菌。4 周时间点 M 组和 MB 组检出的易位细菌有粪肠球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌, 以粪肠球菌为主; 多数组织同时检出 1 种细菌, 少数同时检出 2 种。6 周时间点 M 组和 MB 组易位的细菌种类较 4 周多, 经鉴定为大肠埃希菌、粪肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、变形杆菌、艰难梭菌, 以大肠埃希菌、粪肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌为主; M 组大鼠 MLN 和肾脏中同时检出 3 种细菌居多, 其他组织为 1-2 种; MB 组 MLN 和肾脏中同时检出 2 种细菌居多, 其他组织为 1-2 种。同期 M 组和 MB 组动物检出的细菌种类差异不明显。

3 讨论

复合致病因素法所致肝硬化大鼠(M 组)体重增长缓慢, 肝组织发生了明显的脂肪变性和纤维增生。依据脏器指数, 4 周和 6 周时间点肝脏指数均明显升高, 6 周时间点脾脏指数也明显升高, 而肾脏指数明显降低, 表明复合致病因素所致的肝脏病变逐步引发了脾脏和肾脏的病理变化。我们之前的研究发现, 随着肝硬化病程进展, 血浆 HCY 浓度逐渐升高, 提示 HHCY 可归因于复合致病因素所致的肝损伤改变了氨基酸的代谢, 并且 HHCY 可能进一步诱导了肝纤维化和肝硬化的发生发展^[13]。甜菜碱可以通过转甲基使 HCY 甲基化为蛋氨酸, 从而降低同型半胱氨酸水平; 蛋氨酸活化为 S-腺苷蛋氨酸后提供甲基促使磷脂酰乙醇胺形成卵磷脂, 提高极低密度脂蛋白的分泌, 而将脂类运

出肝脏, 防止脂类在肝脏的堆积; 甜菜碱还可抑制肉碱的合成, 从而抑制胆固醇在肝脏的堆积, 并抑制长链脂肪酸的氧化, 减轻脂质过氧化对肝脏的损伤^[14]。我们采用甜菜碱干预肝硬化模型大鼠(MB 组), 肝组织的病理学变化尤以脂肪变性相对较轻, 动物体重增长较快, 特别是 6 周时 MB 组动物体重显著高于 M 组, 同时动物肝脏指数显著下降, 肾脏指数显著升高, 说明甜菜碱减轻了复合致病因素对动物的损伤, 发挥了对肝脏和肾脏的保护作用。

在肝硬化的进程中, 往往伴随肠道细菌过度增殖、细菌易位的发生, 引起自发性腹膜炎、内毒素血症^[15-17]。研究证实, 复合致病因素诱导的肝损伤可使胃肠功能紊乱、肠道细菌过度增殖、肠道黏膜屏障和免疫功能降低, 进而出现 BT 和肠源性内毒素血症(IETM), IETM 可对肝脏造成“二次打击”, 进一步加重肝损伤^[18-19]。在肝硬化动物模型中, 发生于 MLN 的 BT 与肠道细菌的过度增殖、肠壁的通透性密切相关^[20-24]。在复合致病因素诱导的肝硬化大鼠模型中, 我们观察到大鼠肠黏膜组织受损、发生 BT 的大鼠数量增加, 细菌可易位于 MLN、腹水、肝脏、脾脏、肾脏; 与 4 周相比, 6 周时间点 BT 的大鼠数量、波及的器官、细菌的种类均增加, 表明随着复合致病因素诱导的肝硬化的进展, BT 也趋于严重。文献报道悉生小鼠发生易位的细菌多为肠道正常菌群中的革兰阴性菌, 尤其是大肠埃希菌和其他肠杆菌科的细菌, 细菌最易易位至 MLN^[25]。MLN 是阻碍肠道细菌扩散的重要屏障。Suzuki 等^[26]采用肠系膜淋巴结缺失小鼠研究 BT,

发现肠外器官的 BT 率明显升高。在本研究中, 4 周时 BT 主要发生于 MLN, 但至 6 周时, 除 MLN 之外, 肾脏 BT 的发生率也显著升高。对肝硬化动物脏器指数分析发现, 6 周时肾脏指数是降低的, 有可能肝硬化时门静脉高压导致的肾脏供血不足和钠潴留, 会引起肾脏损伤, 进而影响了肾脏的免疫功能, 使得细菌容易驻留, 关于肾脏 BT 发生的确切机制尚需进一步研究。检出的易位细菌为大肠埃希菌、粪肠球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌、艰难梭菌, 这些细菌均为肝硬化患者自发感染的常见病原体。Teltschik 等^[27]在 CCl₄ 诱导肝硬化的动物模型中未在血液中检出 BT, 本项研究也未检出菌血症, 很可能淋巴管道是该模型中 BT 的主要形成途径。

甜菜碱是一种两性离子表面活性剂, 具有良好的杀菌消炎作用, 对皮肤的刺激性低, 可用于消化道溃疡及胃肠功能障碍的治疗。肝硬化模型经甜菜碱干预(MB)后, 发生 BT 的大鼠数量、细菌种类有所减少, 其中 6 周时易位至 MLN 的大鼠数量显著减少; 同时, 肠黏膜组织损伤较 M 组明显减轻。有趣的是, 在肠组织切片中还初步观察到小肠腺帕内特细胞及其顶部嗜酸性分泌颗粒在 M 组动物中增多(相对 N 组), 而在 MB 组中则较少(相对 M 组)。腺帕内特细胞分泌的防御素、溶菌酶对肠道微生物有杀灭作用。模型组腺帕内特细胞及其分泌颗粒的增多, 可能与肠道微生物过度增殖有关, 而甜菜碱可能具有抑制肠道微生物过度增殖的作用。关于帕内特细胞及其分泌的抗菌成分、肠道微生物、复合致病因素诱导的肝硬化进展三者之间的确切定量关系, 以及甜菜碱在其中的作用机制尚需进一步的研究。

用同等剂量甜菜碱干预正常动物, 发现其对大鼠的体重与各脏器指数、肝组织结构、肠黏膜均无明显影响, 表明所用甜菜碱的剂量对大鼠安全无毒副作用。

综上所述, 复合致病因素诱导的肝硬化大鼠可以发生肠道以外器官的细菌易位, 并随病程进展趋

于严重, 但在 6 周内未检出菌血症。目前发现的细菌易位器官主要是 MLN 和肾脏, 易位的细菌可能主要通过淋巴管道转位。甜菜碱除了其转甲基的保护作用以外, 很可能还可通过对肠道的保护作用, 在一定程度上阻止了肝硬化动物细菌易位的发生, 维持了肠壁组织机械屏障和免疫功能, 从而发挥了对肝脏的保护作用。

参 考 文 献

- [1] Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2009, 9(5): 313-323.
- [2] 王中秋, 陈烨, 姜泊. 肠道细菌易位的发生机制[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(7): 496-499.
- [3] Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis[J]. *Journal Hepatology*, 2001, 34(1): 32-37.
- [4] Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(10): 2524-2554.
- [5] Craig SA. Betaine in human nutrition[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 80(3): 539-549.
- [6] Schwahn BC, Wendel U, Lussier-cacan S, et al. Effects of betaine in a murine model of mild cystathionine-beta-synthase deficiency[J]. *Metabolism*, 2004, 53(5): 594-599.
- [7] Shinohara M, Ji C, Kaplowitz N. Differences in betaine-homocysteine methyltransferase expression, endoplasmic reticulum stress response, and liver injury between alcohol-fed mice and rats[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3): 796-805.
- [8] Mukherjee S. Betaine and nonalcoholic steatohepatitis: Back to the future?[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2011, 17(32): 3663-3664.
- [9] Go EK, Jung KJ, Kim JY, et al. Betaine suppresses proinflammatory signaling during aging: the involvement of nuclear factor-kappaB via nuclear factor-inducing kinase/IkappaB kinase and mitogen-activated protein kinases[J]. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2005, 60(10): 1252-1264.
- [10] Olli K, Lahtinen S, Rautonen N, et al. Betaine reduces the expression of inflammatory adipokines caused by hypoxia in human adipocytes[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2013, 109(1): 43-49.
- [11] Zhang HY, Han DW, Zhao ZF, et al. Multiple pathogenic factor-induced complication of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13(25): 3500-3507.
- [12] 叶应妩. 诊断细菌学[M]. 香港: 黄河文化出版社, 1993: 174-207.
- [13] 吕敏丽, 郭建红, 贾建桃, 等. 复合致病因素诱导的肝

- 硬化大鼠血浆同型半胱氨酸变化及其意义[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(4): 295-299.
- [14] 李炳龙, 齐永秀, 刘常丽, 等. 甜菜碱药理作用机制及其药效学研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(18): 1571-1574.
- [15] Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites[J]. *Journal of Hepatology*, 1997, 26(6): 1372-1378.
- [16] Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97(9): 2364-2370.
- [17] Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4): 858-863.
- [18] Zhang HY, Han DW, Wang XG, et al. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11(4): 567-572.
- [19] Zhang HY, Han DW, Su AR, et al. Intestinal endotoxemia exerts a central role in development of hepatopulmonary syndrome in the multiple pathogenic factor-induced cirrhotic rat model[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13(47): 6385-6395.
- [20] Perez-Paramo M, Munoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites[J]. *Hepatology*, 2000, 31(1): 43-48.
- [21] Bode JC, Bode C, Heidebach R, et al. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse[J]. *Hepato-gastroenterology*, 1984, 31(1): 30-34.
- [22] Chang CS, Chen GH, Lien HC, et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Hepatology*, 1998, 28(5): 1187-1190.
- [23] Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001, 96(10): 2962-2967.
- [24] Stewart JJ, Battarbee HD, Farrar GE, et al. Intestinal myoelectrical activity and transit time in chronic portal hypertension[J]. *The American Journal of Physiology*, 1992, 263(4 Pt1): G474-G479.
- [25] Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 1988, 157(5): 1032-1038.
- [26] Suzuki H, Okada Y. Bacterial translocation in alymphoplasia(aly/aly) mice[J]. *Folia Biologica (Krakow)*, 2014, 62(1): 9-12.
- [27] Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense[J]. *Hepatology*, 2012, 55(4): 1154-1163.

稿件书写规范

专论与综述论文的撰写要点

专论与综述是本刊重要栏目之一,主要反映国内外微生物学及相关领域学科研究最新成果和进展,其内容要求新颖丰富,观点明确,论述恰当,应包含作者自己的工作内容和见解。因此,作者在动笔之前必须明确选题,一般原则上应选择在理论和实践中具有重要意义的学科专题进行论述。围绕专题所涉及的各个方面,在综合分析和评价已有资料基础上提出其演变规律和趋势,即掌握其内在的精髓,深入到专题研究的本质,论述其发展前景。作者通过回顾、观察和展望,提出合乎逻辑并具有启迪性的看法和建议。另外,作者也可以采用以汇集文献资料为主的写作方法,辅以注释,客观而有少量评述,使读者对该专题的过去、现在和将来有一个全面、足够的认识。

需要特别说明的是:(1) 本刊要求作者投稿时在正文前写上主要作者的简介,并指出自己的工作(已发表的文章)在综述中的体现,同时请在稿件中用不同颜色标出来。(2) 在专论与综述中引用的文献应该主要是近5年国内外正式发表的研究论文,引用文献数量不限。