

凝结芽孢杆菌活菌TBC169株对右旋葡聚糖硫酸钠引发大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用

万阜昌, 崔云龙, 闫述翠

背景资料
溃疡性结肠炎是全球范围内的一种慢性肠道炎症性疾病, 迄今为止, 由于其发病原因和发病机制不明, 尚无根治办法。该病常反复发作, 久治不愈, 患者极为苦恼。化学药物对该病虽有一定疗效, 但因副作用大, 患者难于坚持服用。为此, 探索用无毒安全的微生态制剂来治疗该病, 具有很大的现实意义。

万阜昌, 北京天施康医药科技发展有限公司医学部 北京市100037
崔云龙, 闫述翠, 青岛东海药业有限公司菌种鉴定部 青岛市266400
万阜昌, 1964年江西医学院毕业, 研究员, 主要从事药理学研究工作。
国家科技部863计划项目, No.2003AA2ZC50
通讯作者: 万阜昌, 100037, 北京市海淀区阜成路白堆子, 北京天施康医药科技发展有限公司医学部。wanfc2@126.com
电话: 010-68438088 传真: 010-68438088
收稿日期: 2007-02-26 接受日期: 2007-03-31

Therapeutic effects of *Bacillus coagulans* on the dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in rats

Fu-Chang Wan, Yun-Long Cui, Shu-Cui Yan

Fu-Chang Wan, Department of Medicine, Beijing Tian Shi Kang Medicine and Technology Corporation Limited, Beijing 100037, China

Yun-Long Cui, Shu-Cui Yan, Division of Bacterial Strain Selection and Identification, Qingdao Eastern Sea Pharmaceutical Corporation Limited, Qingdao 266400, Shandong Province, China

Supported by The National "863" Plan Item from the Ministry of Science and Technology, China, No.2003AA2ZC50

Correspondence to: Fu-Chang Wan, Department of Medicine, Beijing Tian Shi Kang Medicine and Technology Corporation Limited, Beijing 100037, China. wanfc2@126.com

Received: 2007-02-26 Accepted: 2007-03-31

Abstract

AIM: To investigate the effect of *Bacillus coagulans* (BC, TBC169 strain) in the treatment of rats with ulcerative colitis induced by dextran sodium sulfate (DSS).

METHODS: DSS was used to induce UC in Sprague Dawley rats, and then the rats were treated with 10^7 CFU/mL, 10^6 CFU/mL BC, 0.02 g/mL sulfasalazine and normal saline (control), respectively. After 21 days of treatment, the body weight, colorectal wet weight, intestinal mucosal ulcer, erosion spots and area, myeloperoxidase (MPO) activity, and intestinal bacterial flora were observed.

RESULTS: After treatment, the body weights of rats in all the groups were increased, especially in the group received BC at 10^7 CFU/mL ($P < 0.05$). Intestinal wet weight, ulcerative number and area, and MPO activity were significantly reduced in all the treatment groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$ or $P < 0.001$) as compared with those in model control group. Analysis on intestinal flora showed that the number of *Bifidobacterium* was decreased remarkably after modeling, but it was significantly increased in all the treatment groups ($P < 0.01$ or $P < 0.001$). BC was found colonized in the intestinal tract of BC-treated group.

CONCLUSION: BC has notable therapeutic effect on DSS-induced UC.

Key Words: *Bacillus coagulans*; Dextran sodium sulfate; Rat; Ulcerative colitis; Intestinal flora

Wan FC, Cui YL, Yan SC. Therapeutic effects of *Bacillus coagulans* on the dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(16):1850-1854

摘要

目的: 研究凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*, BC)对右旋葡聚糖硫酸钠(DSS)引发的大鼠溃疡性结肠炎(UC)的治疗作用。

方法: 采用DSS引发大鼠UC, 分别用 10^7 和 10^6 CFU/mL BC、0.02 g/mL柳氮磺胺吡啶(SASP)和生理盐水(NS)处理。21 d后测定动物体质量、结直肠湿重、肠黏膜溃疡、糜烂点数及面积、髓过氧化物酶活性和肠道菌群培养。

结果: 治疗21 d后, 各组中大鼠的体质量增加, 以BC 10^7 CFU/mL增重明显($P < 0.05$); 各治疗组中大鼠的结直肠湿重、肠溃疡糜烂点数、面积、MPO活性与模型组比较均有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$); 肠道菌群分析, 造型后双歧杆菌数明显下降($P < 0.05$), 治疗后各组的双歧杆菌数量均明显增加($P < 0.01$)

或 $P<0.001$),以BC组和SASP组增加最明显($P<0.01$ 或 $P<0.001$).BC在肠道定植.

结论:BC对DSS引发的大鼠UC有明显治疗作用.

关键词:凝结芽孢杆菌;右旋葡聚糖硫酸钠;大鼠;溃疡性结肠炎;肠道菌群

万阜昌,崔云龙,闫述翠.凝结芽孢杆菌活菌TBC169株对右旋葡聚糖硫酸钠引发大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用.世界华人消化杂志 2007;15(16):1850-1854
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1850.asp>

0 引言

溃疡性结肠炎(UC)是一种发病原因不明的慢性结肠和直肠炎症性肠道疾病,许多研究提示该病可能与免疫、感染、遗传、肠道菌群失调、食物过敏和精神因素等有关^[1].有研究表明感染可能是一种始动因子(triggering factor)引起肠道炎症,动物模型显示大多数动物在无菌环境中不发生结肠炎,结肠袋囊手术后也一定要有细菌定植才有炎症发生,肠道正常菌群改变或对肠道微生物免疫耐受有缺陷而引起^[1-2].中国炎症性肠病协作组报道我国近年来UC患病率为11.62/10万,住院UC患者以轻度(35.4%)和中度(42.9%)为主,也有报道我国UC患者累计超过12万例^[2-3];在西方国家患病率为每年79-268/10万,在亚洲20世纪后期日本和新加坡报道患病率分别为每年7.8-18.1/10万和8.6/10万,近年来有上升的趋势^[2-3];在美国约有250 000-500 000人被UC所困扰^[4].该病目前尚未有根治方法,常反复发作,不但给人们造成精神和肉体上的痛苦,而且还会给国家和个人带来沉重的经济负担,且UC患者久病不愈,还有恶化为结肠癌的危险.

本试验用DSS造成大鼠实验性UC模型,之后用BC进行治疗,以SASP作对照,研究试药对UC的治疗作用,开辟用凝结芽孢杆菌活菌制剂(商品名爽舒宝)治疗该病的新途径.

1 材料和方法

1.1 材料 凝结芽孢杆菌活菌(含凝结芽孢杆菌活菌TBC169株 10^{10} CFU/g,批号:20010501,北京天施康医药科技发展有限公司),柳氮磺吡啶片(0.25g,批号:200307C02,上海三维制药有限公司),右旋葡聚糖硫酸钠(10 g/瓶,批号:BI03071,Sino-American Biotec),爱尔新蓝(1 g/瓶,批号:BS0084,Sino-American Biotec),髓过氧化物酶

测试盒(南京建成生物工程研究所).EC培养基(肠球菌),EMB培养基(肠杆菌),KV培养基(类杆菌),TPY培养基(双歧杆菌),MRS培养基(乳杆菌)和凝结芽孢杆菌(BC)选择性培养基.SD雄性大鼠60只,体质量80-100 g,标准2级,购自中国药品生物制品检定所实验动物中心,证号:SCXK(京)2000-0010.UV-2100型紫外光分析仪(北京市技术应用研究所).

1.2 方法

1.2.1 UC造型和治疗 SD大鼠60只,试验前在无菌情况下,从大鼠肛门采大便作正常肠道菌群培养,然后其中10只大鼠作为正常对照,50只大鼠参照吴小平 *et al*^[5]报道的大鼠UC造型等方法^[6-7],略加改进,即用DSS(30 g/L)溶液给空腹大鼠10 mL/kg.体质量,ig,qd \times 7 d,最后1次,从肛门加注DSS 1 mL/只,至直肠内,7 d后采大用作菌群分析.然后处死其中10只,剖腹取结肠,测定结肠湿质量(g/kg.体质量),甲醛固定.用爱尔新蓝溶液染色,按李兆申 *et al*^[8]所述方法,肉眼观测肠黏膜糜烂和溃疡点数,用卡尺测量蓝染点(溃疡病灶)的蓝染面积(cm^2).证实UC形成后,将UC大鼠分为4组,每组10只,分别用BC(10^{10} CFU/L)、BC(10^9 CFU/L)、SASP (20 g/L)和NS,ig,bid \times 21 d,21 d后取大便作肠道菌群分析.之后称体质量,处死全部大鼠,按上法处理结肠标本,检测相应指标,并采取肠组织块制成5%匀浆,采用髓过氧化物酶测试盒,用紫外光分析仪测定髓过氧化物酶(MPO)活性(U/g \cdot 湿片).

1.2.2 肠道菌群培养分析 分别在造型前、造型后和治疗结束后,在无菌操作下,分别采取从大鼠肛门挤出的新鲜大便,称重后10倍稀释,取 10^2 , 10^3 , 10^4 稀释匀浆液各0.1 mL,接种到含有适宜培养基的平板上,涂匀,需氧菌在37 $^{\circ}$ C培养48 h,厌氧菌在37 $^{\circ}$ C培养72 h,计数活菌数(CFU/g) 肠杆菌,肠球菌,类杆菌,乳杆菌和双歧杆菌的培养分别为EMB,EC,KV,MRS,TPY,BC.

统计学处理 数据用mean \pm SD表示,用Student's *t*-test,进行组间均数差异的显著性检验.统计学显著性为 $P<0.05$.

2 结果

2.1 体质量与结直肠湿质量 如表1所示造型前与造型后,各组中大鼠的体质量均有增加,但在各组间无显著性差异;治疗后5组大鼠体质量均有增加,其中以正常组和BC 10^{10} 组增加更显著

研发前沿 国内外医药研究者,对炎症性肠病的研究已日益重视,重点是从分子生物学和微生物学角度进行研究,试图阐明肠道感染和肠道免疫异常与炎症性肠病发病的相关性,尤其是炎症细胞因子对该病发病和治疗机制的研究,已成为热门,而且取得了令人可喜的进展.但因该病因复杂,因此,应从综合研究上着手解决.

创新盘点

本研究是采用DSS溶液给动物灌胃加直肠给药法,造UC模型,较动物自由饮用DSS溶液造型(21 d以上),具有给药剂量准确,病灶典型,重复性好,时间短(7 d)、花费少等优点.使用凝结芽胞杆菌活菌治疗UC,对动物无毒安全.

表1 大鼠实验性溃疡性结肠炎DSS造型和BC治疗作用(mean ± SD, n = 10)

| 分组 | 体质量(g) | | | 肠湿重 (g/kg. 体质量) | 溃疡或糜烂点 | | MPO活性 (U/g·湿片) |
|------------------------|-------------|--------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 造型前 | 造型后 | 治疗后 | | 点数 | 面积(cm ²) | |
| 正常组 | 88.0 ± 9.2 | 134.0 ± 12.7 | 292.0 ± 14.00 ^a | 5.0 ± 0.4 | 0 | 0 | 0.07 ± 0.05 |
| | | | | | | | |
| 造型组 | 90.0 ± 8.2 | 127.0 ± 8.2 | 无 | 12.6 ± 0.8 ^b | 4.20 ± 0.92 | 0.68 ± 0.21 ^a | 1.33 ± 0.31 ^b |
| | | | | | | | |
| 造型+NS | 86.00 ± 8.4 | 130.0 ± 6.7 | 255.0 ± 16.5 | 6.1 ± 0.7 | 3.50 ± 0.97 | 0.42 ± 0.16 | 0.68 ± 0.35 |
| | | | | | | | |
| 造型+BC 10 ¹⁰ | 89.0 ± 9.9 | 127.0 ± 9.5 | 275.0 ± 22.7 ^b | 4.8 ± 0.5 ^b | 1.80 ± 1.23 ^b | 0.14 ± 0.14 ^b | 0.20 ± 0.10 ^b |
| | | | | | | | |
| 造型+BC 10 ⁹ | 93.0 ± 9.5 | 133.0 ± 9.5 | 267.0 ± 16.7 | 5.0 ± 0.5 ^b | 1.60 ± 1.07 ^b | 0.15 ± 0.10 ^b | 0.29 ± 0.29 ^b |
| | | | | | | | |
| 造型+SASP | 86.0 ± 8.4 | 131.0 ± 8.8 | 264.0 ± 13.5 | 5.4 ± 0.5 ^a | 2.20 ± 0.96 ^b | 0.22 ± 0.18 ^a | 0.20 ± 0.10 ^a |
| | | | | | | | |

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 造型+NS.

著,与造型+NS组比较有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.001$).正常组中大鼠的结直肠湿质量与3个药物治疗组接近,无明显不同.治疗后造型组肠湿质量与造型组+NS组的比较有非常显著性差异($P<0.001$),2个BC组与造型+NS组比较也均有非常显著性差异(P 均 <0.001),SASP组与造型+NS组比较也有显著性差异($P<0.05$),而3个药物间作用则基本接近(表1).

2.2 结直肠溃疡(或糜烂)点数与面积 用DSS溶液给大鼠ig,加直肠给药后可形成典型的大鼠溃疡性结肠炎,在整个结直肠,尤其结肠下端和直肠的肠标本用爱尔新蓝染色后,肠黏膜可见明显深染的不规则的溃疡点或糜烂点.结直肠溃疡(糜烂)点数,3个药物治疗组与造型+NS组比较均有很显著差异($P<0.01$ 或 $P<0.001$),而他们间比较无多大差异.溃疡面积,造型组与造型组+NS组与比较有显著性差异($P<0.05$),治疗后2个BC组的溃疡面积与造型+NS组的比较均有很显著差异($P<0.01$ 或 $P<0.001$),而SASP组与造型组+NS组比较也有显著性差异($P<0.05$),但3组间无明显不同(表1).

2.3 MPO活性 正常组中大鼠结肠组织中MPO活性极低,有的检测为0.造型后,造型组的MPO活性比造型+NS组的非常显著地增高($P<0.001$).治疗后,各治疗组的MPO活性大幅度下降与造型+NS组的比较均有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$ 或 $P<0.001$).而3个治疗组之间的MPO活性无明显不同(表1).

2.4 肠道菌群培养分析 正常大鼠肠道的肠杆

菌、肠球菌、类杆菌、乳杆菌和双歧杆菌的生长状态属正常(表2).经DSS造型后,造型组大鼠肠道双歧杆菌的数量比正常组的明显地低($P<0.05$),而其他菌群无明显变化;治疗后的各组肠道菌群基本恢复到正常,但BC组和SASP组的双歧杆菌数量均非常显著高于($P<0.001$)造型组;造型+NS组(自然恢复)也显著高于($P<0.01$)造型组.BC在肠道定植,10¹⁰ CFU/L组定植数较高(表2).

3 讨论

本实验结果提示BC对DSS引起的大鼠实验性溃疡性结肠炎有一定治疗作用,其表现是治疗后的大鼠肠湿质量显著地减轻,结直肠黏膜溃疡的糜烂点数显著减少、溃疡面积明显缩小,MPO活性明显下降,肠道内的双歧杆菌数减少有明显恢复,对照药SASP也有一定的治疗效果.造型+NS组的大鼠结直肠湿质量和溃疡病灶也比造型组减轻,说明大鼠实验性溃疡性结肠炎有自愈倾向,肠道双歧杆菌下降也有自然恢复现象.

凝结芽胞杆菌治疗大鼠溃疡性结肠炎的作用机制是:(1)修复肠黏膜,BC在代谢过程中能产生短链脂肪酸(SCFAs)如乳酸、乙酸等,这类物质能作为受损的肠黏膜的能量供给,有利于溃疡面的修复,日本Araki *et al*^[9]报道酪酸梭菌产生的SCFAs,能修复受损的肠黏膜,因而对溃疡性结肠炎有一定疗效,吴小平 *et al*^[5]也报道酪酸梭菌可治疗DSS引发的大鼠UC;(2)抗氧化作用,

表 2 大鼠肠道菌群培养(mean ± SD, n = 10, log 10⁷CFU/g)

| 组别 | EMB | EC | KV | MRS | TPY | BC |
|------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| 正常组 | 6.01 ± 0.52 | 5.86 ± 0.71 | 9.41 ± 0.40 | 9.79 ± 0.47 | 9.31 ± 0.41 ^a | 0 |
| 造型组 | 6.52 ± 0.27 | 6.14 ± 0.36 | 10.16 ± 0.35 | 10.03 ± 0.76 | 8.91 ± 0.42 | 0 |
| 造型+NS | 6.45 ± 0.58 | 5.97 ± 0.34 | 9.51 ± 0.26 | 10.04 ± 0.36 | 9.58 ± 0.37 ^b | 0 |
| 造型+BC 10 ¹⁰ | 5.81 ± 0.48 | 5.80 ± 0.58 | 9.50 ± 0.96 | 10.25 ± 0.58 | 9.90 ± 0.23 ^b | 6.47 ± 0.17 |
| 造型+BC 10 ⁹ | 5.80 ± 0.47 | 5.34 ± 0.64 | 9.72 ± 0.43 | 10.34 ± 0.24 | 9.90 ± 0.19 ^b | 5.36 ± 0.50 ^d |
| 造型+SASP | 6.25 ± 0.63 | 5.90 ± 0.66 | 8.99 ± 0.30 | 9.86 ± 0.27 | 9.50 ± 0.24 ^b | 0 |

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 造型组; ^dP<0.01 vs BC 10¹⁰组。

本研究证明BC能抑制髓过氧化物酶的活性,减少氧自由基对肠黏膜的损伤。Krawisz *et al*^[10]报道用8%-12%醋酸给大鼠灌肠造成结肠炎也可激活MPO活性,且肠黏膜损害炎症越严重,白细胞数目也越多, MPO活性就越高,甚至高达30.5 U/g。可见MPO活性的高低明显影响着溃疡性结肠炎的发生和发展,当自由基不断增多,超过机体清除能力时,则引起周围组织的严重破坏性损伤,并使炎症和组织损伤之间形成恶性循环;(3)免疫调节作用,在IBD病程中经常可以观察到肠道免疫系统失调,包括抗原的刺激作用,使得黏膜IgG产生细胞聚集和激活; T淋巴细胞亚群以辅助性T细胞激活为主,而非抗原特异性的抑制性T细胞,由此产生致炎细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 和TGF- γ 等),而抑制性炎症细胞因子(IL-ra、IL-4、IL-10和TGF- β 等)则相对不足,从而产生细胞因子网络调控失衡,引起和放大黏膜的炎症反应。乙酸性大鼠UC,也发现结肠黏膜TNF- α 、NF- κ B表达明显提高, IL-10表达则明显降低^[2,6,11],张婵 *et al*^[11]使用能释放谷胱苷肽的发酵乳杆菌治疗IBD,发现其主要通过降低结肠内TNF- α 和诱导氮氧合酶的表达,从而调节NO等炎性介质产生,以改善炎症症状。向军英 *et al*^[12]用美常安(枯草杆菌、屎肠球菌二联活菌)联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎22例,总有效率为91.66%。王文杰 *et al*^[13]和房志仲 *et al*^[14]的研究均证实BC能提高机体的巨细胞吞噬功能、增加血清溶血素的生成、增强NK细胞活性和淋巴细胞的转化,对异常的免疫反应、炎症反应及过敏反应有下调作用,减轻或消除黏膜内皮细胞过强的免疫应答。还有研究表明,敲除小鼠IL-10基因能导致动物产生结肠炎,而用IL-10灌肠治疗UC患者,能明显改善肠道黏膜炎症^[15];

(4)解毒作用,BC对肠道中有害菌产生的氨、胺和硫化氢等有毒物质,能阻止其产生或加速其排出,防止这些有毒物质对肠道的损害,起到解毒和排毒作用^[13];(5)抑菌和调节肠道菌群平衡,Hyronimus *et al*^[16]报道BC在代谢中能分泌凝固素(coagulin),这种细菌素对肠球菌、明串珠球菌、李斯特菌等有抑制作用,能防止有害菌的感染也有利于炎症消除。本研究得出BC能将UC大鼠肠道内下降的双歧杆菌恢复到正常水平。万阜昌 *et al*^[17]的动物实验表明BC对由氨苄青霉素引起的小鼠实验性腹泻有明显的止泻作用,并能加速肠道菌群失调的恢复,双歧杆菌数量明显增加。Cui *et al*^[18]报道在临床研究中证实BC能治疗急慢性肠炎性腹泻,并使患者肠道内低下的双歧杆菌和乳酸杆菌数量显著地提高,这表明BC有促进双歧杆菌和乳酸杆菌繁殖,调整肠道菌群平衡的作用,可防范有害菌对肠道的侵袭。崔云龙 *et al*^[19]的抑菌实验也证实BC对大肠埃希菌、痢疾志贺菌、伤寒沙门菌、普通变形杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌均有明显的抑制作用,能减少黏膜需氧粘附菌和易位菌数量,防止肠道细菌性感染,消除UC感染这一致病因素,以阻止肠道炎症的发生。本实验结果首次证实了BC对大鼠实验性UC的治疗作用,为正在进行的用该活菌制剂(爽舒宝片)治疗人体UC提供了临床理论依据。

4 参考文献

- 1 王群英,陈村龙,孙勇,张兰兰,刘梅娟,潘令嘉. 溃疡性结肠炎患者菌群分析结果的研究. 中国微生态学杂志 2002; 11: 31
- 2 欧阳钦,梁红亮. 溃疡性结肠炎. 继续医学教育 2006; 20: 30
- 3 中国炎症性肠病协作组. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析. 中华消化杂志 2006; 26: 368-372
- 4 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice

应用要点
本研究初步阐明了BC能明显改善肠黏膜病变和恢复肠道菌群平衡,为临床上用该品治疗UC提供了理论依据。

同行评价

文章研究凝结芽孢杆菌活菌(TBC169株)对右旋葡聚糖硫酸钠引发的大鼠溃疡性结肠炎的作用,发现明显的治疗效果,描述逻辑性强,方法可靠,具有一定的科学性。

- guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-1385
- 5 吴小平, 刘德良, 凌奇荷. 酪酸菌对大鼠右旋葡聚糖硫酸钠结肠炎的治疗作用. *中华消化杂志* 2003; 23: 305
- 6 缪娴, 周建锋. 溃疡性结肠炎实验研究概况. *世界肿瘤杂志* 2006; 5: 146-149
- 7 姚惠芬, 陈务华, 周毅. 溃疡性结肠炎动物模型研究概况. *天津药学* 2006; 18: 72
- 8 李兆申, 湛先保, 许国铭. 胃黏膜损伤与保护 - 基础与临床. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 708-710
- 9 Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Takizawa J, Takizawa W, Bamba T. Short-term oral administration of a product derived from a probiotic, *Clostridium butyricum* induced no pathological effects in rats. *Int J Mol Med* 2002; 9: 173-177
- 10 Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology* 1984; 87: 1344-1350
- 11 张婵, 唐立. 益生菌治疗炎症性肠病的研究进展. *中国微生态学杂志* 2006; 18: 154
- 12 向军英, 冯迎春. 美常安联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎22例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 1742-1744
- 13 王文杰, 刘洋, 彭珊瑚, 万阜昌, 崔云龙, 李雄彪. 凝结芽孢杆菌对小鼠免疫功能和粪便胺含量及肠道中氮含量的影响. *中国微生态学杂志* 2006; 18: 6-8
- 14 房志仲, 李璐, 杨金荣, 严海鸿. 凝结芽孢杆菌对免疫功能影响的实验研究. *中国微生态学杂志* 2005; 17: 263
- 15 郝微微, 马贵同. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展. *陕西医学杂志* 2002; 31: 1100-1101
- 16 Hyronimus B, Le Marrec C, Urdaci MC. Coagulin, a bacteriocin-like inhibitory substance produced by *Bacillus coagulans* 14. *J Appl Microbiol* 1998; 85: 42-50
- 17 万阜昌, 崔云龙, 闫述翠. 凝结芽孢杆菌活菌片对实验性腹泻小鼠的治疗作用. *中国微生态学杂志* 2005; 17: 4-6
- 18 Cui YL, Wan FC, Tang DL, Wu SH. Efficacy of *Bacillus coagulans* tablets in the treatment of acute and chronic diarrhea. *INT J IMMUNOTHERAPY* 2004; XX(1): 17-22
- 19 崔云龙, 闫述翠, 万阜昌. 凝结芽孢杆菌TBC169株对肠道致病菌的抑制作用. *中国微生态学杂志* 2005; 17: 333

电编 何基才 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

肝胆胰外科领域新技术研讨会通知

本刊讯 为了推动肝胆胰外科临床及科研工作的深入开展,由哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆胰外科与《世界华人消化杂志》共同举办的国家继续教育项目“肝胆胰外科领域新技术研讨会”拟于2007-08-03/05在哈尔滨召开。届时将邀请日本及国内肝胆胰领域知名专家进行讲座和学术交流,会议将对活体肝移植供受体手术、肝脏手术、血管技术在肝胆胰手术中的应用、如何提高胰十二指肠手术切除率以及生物人工肝脏等技术的新进展进行深入讨论,学习该领域国内外先进技术和理念,促进学术交流和学科发展。与会者将被授予国家I类继续教育学分12分。欢迎各位肝胆胰及相关领域同仁参加。

通讯地址: 150001, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街23号, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆胰腺外科。联系人: 吴祥松 电话: 0451-53643849-5721, 13633621389. E-mail: wxs417@yahoo.com.cn

收费标准: 500元(含资料费及午间工作餐,统一安排食宿,费用自理)。报到日期: 2007-08-02。