

酪酸梭菌活菌散对大剂量甲氨蝶呤治疗的急性淋巴细胞白血病患者免疫功能和化疗相关性腹泻的影响[△]

孟 艳^{1*}, 翟小颖², 张 楠¹, 姜锡娟¹, 张古英^{1#} (1. 河北省儿童医院药学部, 河北 石家庄 050031; 2. 河北省儿童医院血液肿瘤科, 河北 石家庄 050031)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)09-1028-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.09.002

摘要 目的:探讨酪酸梭菌活菌散对大剂量甲氨蝶呤治疗的急性淋巴细胞白血病患者免疫功能和化疗相关性腹泻的影响。方法:选取2018年3月至2021年3月河北省儿童医院血液科收治的首次诊断为急性淋巴细胞白血病的患儿114例,将所有患儿随机分为研究组57例和对照组57例。两组患儿入院后均进行常规诱导治疗。研究组患儿于化疗开始时口服酪酸梭菌活菌散,共治疗14 d。观察两组患儿化疗相关性腹泻的发生率、持续时间和腹泻情况(大便次数、伴随症状等);并于化疗前后收集患儿的粪便标本,检测二胺氧化酶(DAO)、内皮素(ET)和D-乳酸水平;分别在化疗前后检测患儿的CD4⁺、CD8⁺水平,计算CD4⁺/CD8⁺;检测患儿治疗前后的免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)和免疫球蛋白G(IgG)水平。结果:研究组患儿的化疗相关性腹泻发生率明显低于对照组,腹泻持续时间明显短于对照组,同时研究组患儿的整体脱水情况较对照组明显更佳,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患儿的DAO、ET及D-乳酸水平较治疗前明显降低,同时研究组患儿较对照组明显更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组患儿的IgA、IgM和IgG水平,CD4⁺、CD8⁺水平和CD4⁺/CD8⁺明显升高;对照组患儿的IgA、IgM和IgG水平,CD4⁺、CD8⁺水平明显升高,但CD4⁺/CD8⁺明显降低,与治疗前相比的差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,研究组患儿的IgA、IgM和IgG水平,CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:酪酸梭菌活菌散能够有效降低大剂量甲氨蝶呤治疗的急性淋巴细胞白血病患儿的化疗相关性腹泻发生率,改善患儿肠黏膜屏障功能和机体的免疫功能,缩短病程,改善患儿预后。

关键词 急性淋巴细胞白血病;酪酸梭菌活菌散;免疫功能;化疗相关性腹泻;甲氨蝶呤

Effect of Clostridium Butyricum Powder on Immune Function and Chemotherapy-Related Diarrhea in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with High-Dose Methotrexate[△]

MENG Yan¹, ZHAI Xiaoying², ZHANG Nan¹, JIANG Xijuan¹, ZHANG Guying¹ (1. Dept. of Pharmacy, Hebei Children's Hospital, Hebei Shijiazhuang 050031, China; 2. Dept. of Hematology and oncology, Hebei Children's Hospital, Hebei Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effect of Clostridium butyricum powder on immune function and chemotherapy-related diarrhea in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high-dose methotrexate. **METHODS:** Totally 114 children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia admitted into Hebei Children's Hospital from Mar. 2018 to Mar. 2021 were selected and randomly divided into research group and control group, with 57 cases in each group. Both groups were given conventional inductive treatment after admission. The research group was given Clostridium butyricum powder orally for 14 days before chemotherapy. The incidence, duration and diarrhea (defecation frequency, incidental symptom, etc.) of chemotherapy-related diarrhea in two groups of children were observed; stool specimens of children were collected before and after chemotherapy, the levels of diamine oxidase (DAO), endothelin (ET) and D-lactate were measured; the CD4⁺ and CD8⁺ levels were measured before and after chemotherapy, and CD4⁺/CD8⁺ was calculated; the immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) levels were measured before and after treatment. **RESULTS:** The incidence of chemotherapy-related diarrhea in research group was significantly lower than that of the control group, the duration of diarrhea was also significantly shorter, and the dehydration situation of research group was significantly better than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the DAO, ET and D-lactate levels of both groups were significantly decreased than those of before treatment, and those of the research group were significantly

△ 基金项目:河北省卫健委医学科学研究课题资助项目(No. 20190833)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:my17717785913@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:zqf900810@163.com

lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the IgA, IgM, IgG, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels of research group had been significantly increased; the IgA, IgM, IgG, CD4⁺ and CD8⁺ levels of control group had been significantly increased, while the CD4⁺/CD8⁺ level was significantly decreased, the differences were statistically significant compared with before treatment ($P<0.05$). After treatment, the IgA, IgM, IgG, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels of research group were significantly higher than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Clostridium butyricum powder can effectively reduce the incidence of chemotherapy-related diarrhea in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high-dose methotrexate, improve the barrier function of intestinal mucosal and immune function of physical body, shorten the course of disease and promote the prognosis of children.

KEYWORDS Acute lymphoblastic leukemia; Clostridium butyricum powder; Immune function; Chemotherapy-related diarrhea; Methotrexate

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是一种常见的血液系统恶性肿瘤^[1]。ALL好发于儿童,ALL患儿数占有急性白血病患儿的80%。随着对血液肿瘤研究的不断深入,越来越多的小分子靶向药物使得ALL患儿的预后得到进一步的提升^[2]。但是ALL的临床治疗仍是以化疗为基础的综合治疗,其中大剂量甲氨蝶呤化疗能够有效避免ALL患儿的髓外浸润,并有效延长患儿的生存期^[3]。但患儿对大剂量化疗的耐受性及化疗的安全性是临床关注的重点,甲氨蝶呤化疗毒性作用易损伤肠道黏膜^[4],同时引起肠道菌群失调,从而引发腹泻症状,而常规的硫糖铝、蒙脱石散等治疗手段对化疗相关性腹泻的效果并不理想。益生菌是有益于人体肠道的微生物,能够调节维持肠道的pH,恢复肠道屏障功能,缓解腹泻症状^[5]。近年来越来越多的研究结果证实,肠道菌群失衡促进肿瘤的发展,通过调节肠道菌群能够改善肿瘤的治疗效果,还可缓解化疗过程中胃肠道不良反应^[6]。本研究探讨了酪酸梭菌活菌散对大剂量甲氨蝶呤治疗的ALL患儿化疗相关性腹泻及免疫功能的影响,旨在为提高儿童血液系统恶性肿瘤治疗的安全性提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年3月至2021年3月河北省儿童医院血液科收治的首次诊断为ALL的患儿114例,所有患儿均符合《儿童急性淋巴细胞白血病、儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗规范(2018年版)》中ALL相关诊断标准^[7],根据临床表现、血常规检测及骨髓穿刺活检后明确诊断。同时满足以下排除标准:(1)对本研究中任何药物过敏者;(2)既往接受过相关治疗或复发难治性ALL患儿;(3)治疗前合并其他原因引起的腹泻者;(4)合并严重感染、自身免疫性疾病或近3个月内接受过激素类药物治者;(5)合并其他部位恶性肿瘤或合并获得性免疫缺陷综合征、结核病等传染性疾病者。将所有患儿随机分为研究组57例和对照组57例。研究组患儿中,男性患儿31例,女性患儿26例;年龄3~14岁,平均(6.7±1.8)岁。对照组患儿中,男性患儿29例,女性患儿28例;年龄3~17岁,平均(7.1±2.2)岁。两组患儿的性别、年龄等一般资料相似,具有可比性。本研究通过医院伦理委员会审批,且所有患儿家属均签署同意书。

1.2 方法

两组患儿入院后均进行常规诱导治疗,完善各项检查,在呼吸、心率、体温和血压等生命体征以及肝肾功能均保持正常水平的情况,所有患儿均采用大剂量甲氨蝶呤强化治疗,使患儿44 h甲氨蝶呤浓度>1.0 μmol/L,治疗前进行水化、碱化后,甲氨蝶呤剂量的1/10在30 min内滴注完毕,同时继续水化、碱化尿液,剩余甲氨蝶呤在24 h内滴注完毕;同时采用亚叶酸钙进行解救治疗,1次15 mg/m²,1次6 h,共治疗8次。所有患儿在治疗前未使用抗菌药物,化疗期间因骨髓抑制合并感染时可酌情使用抗菌药物治疗。研究组患儿在此基础上,于化疗开始时口服酪酸梭菌活菌散(规格:500 mg,含酪酸梭菌活菌数≥1.5×10⁷ CFU/g),1次500 mg,1日3次,共治疗14 d。在治疗过程中,研究组和对照组患儿出现腹泻后,均积极补液维持水、电解质和酸碱平衡。

1.3 观察指标

观察两组患儿化疗相关性腹泻的发生率、持续时间和腹泻情况(大便次数、伴随症状等),并于化疗前后收集患儿的粪便标本,采用分光光度法检测二胺氧化酶(DAO)水平,采用偶氮基质显色法检测内皮素(ET)水平,采用改良酶学分光光度法检测D-乳酸水平。分别在化疗前后收集两组患儿的清晨空腹静脉血,采用美国BD公司的FACS Calibur流式细胞仪检测CD4⁺、CD8⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺。同时采用免疫比浊法检测两组患儿治疗前后的免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)和免疫球蛋白G(IgG)水平,所有试剂盒均来自默沙克生物科技有限公司,检测严格按照说明书操作,并进行严格质控。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对本研究的数据进行分析处理,其中化疗相关性腹泻发生率等计数资料采用率(%)表示,进行χ²检验;腹泻持续时间等计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行t检验,等级资料比较采用秩和检验;设定检验水准为α=0.05, $P<0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿化疗相关性腹泻发生情况比较

研究组患儿的化疗相关性腹泻发生率明显低于对照组,腹泻持续时间明显短于对照组,同时研究组患儿的整体脱水情况明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组

患儿的大便次数、电解质紊乱发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿化疗相关性腹泻发生情况比较

Tab 1 Comparison of incidences of chemotherapy-related diarrhea between two groups								
组别	腹泻/例(%)	腹泻持续时间/ ($\bar{x}\pm s$,d)	大便次数/ ($\bar{x}\pm s$,次/d)	脱水/例			电解质紊乱/例	
				无	轻	中	重	是 否
研究组($n=57$)	15(26.3)	2.64 $\pm$ 0.29	5.43 $\pm$ 1.64	49	4	3	1	4 53
对照组($n=57$)	26(45.6)	3.88 $\pm$ 0.42	5.87 $\pm$ 1.39	24	11	8	4	10 47
$t/Z/\chi^2$	4.608	2.974	1.142		4.841			2.931
P	0.031	0.003	0.255		0.027			0.086

2.2 两组患儿治疗前后 DAO、ET 及 D-乳酸水平比较

两组患儿治疗前 DAO、ET 及 D-乳酸水平比较,差异无统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患儿的 DAO、ET 及 D-乳酸水平较治疗前明显降低,同时研究组患儿治疗后的 DAO、ET 及 D-乳酸水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患儿治疗前后免疫功能指标水平比较

两组患儿治疗前的免疫功能水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,研究组患儿的 IgA、IgM 和 IgG 水平,CD4⁺、CD8⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺较治疗前明显升高;对照组患儿的 IgA、IgM 和 IgG 水平,CD4⁺、CD8⁺水平显著升高,但

表 2 两组患儿治疗前后 DAO、ET 和 D-乳酸水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of DAO, ET and D-lactate acid levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	DAO/(U/ml)	ET/(EU/ml)	D-乳酸/(mg/L)
研究组($n=57$)	治疗前	5.32 $\pm$ 1.06	0.52 $\pm$ 0.36	16.84 $\pm$ 4.16
	治疗后	3.16 $\pm$ 1.52 ^{*#}	0.27 $\pm$ 0.07 ^{*#}	8.75 $\pm$ 2.41 ^{*#}
对照组($n=57$)	治疗前	5.46 $\pm$ 1.17	0.49 $\pm$ 0.39	16.75 $\pm$ 3.97
	治疗后	4.69 $\pm$ 1.43 [*]	0.36 $\pm$ 0.10 [*]	12.74 $\pm$ 3.34 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组同期比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. the control group, [#] $P<0.05$

CD4⁺/CD8⁺显著降低;此外,治疗后研究组患儿的 IgA、IgM 和 IgG 水平,CD4⁺、CD8⁺水平及 CD4⁺/CD8⁺明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后体液免疫功能、细胞免疫功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of indicators of humoral immune function and cellular immune function between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)							
组别	时间	IgA/(g/L)	IgM/(g/L)	IgG/(g/L)	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究组($n=57$)	治疗前	1.44 $\pm$ 0.21	1.06 $\pm$ 0.26	7.31 $\pm$ 1.76	27.15 $\pm$ 2.33	23.15 $\pm$ 2.93	1.06 $\pm$ 0.15
	治疗后	2.31 $\pm$ 0.37 ^{*#}	1.71 $\pm$ 0.25 ^{*#}	11.62 $\pm$ 2.36 ^{*#}	34.15 $\pm$ 3.76 ^{*#}	33.28 $\pm$ 3.87 ^{*#}	1.29 $\pm$ 0.21 ^{*#}
对照组($n=57$)	治疗前	1.42 $\pm$ 0.24	1.13 $\pm$ 0.22	7.26 $\pm$ 1.18	27.51 $\pm$ 2.81	24.71 $\pm$ 2.94	1.07 $\pm$ 0.11
	治疗后	1.79 $\pm$ 0.28 [*]	1.51 $\pm$ 0.27 [*]	9.77 $\pm$ 2.13 [*]	29.87 $\pm$ 3.05 [*]	30.55 $\pm$ 3.15 [*]	0.96 $\pm$ 0.12 [*]

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组同期比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. before treatment, ^{*} $P<0.05$; vs. the control group, [#] $P<0.05$

3 讨论

ALL 患儿的治疗以化疗药物诱导细胞凋亡、干扰细胞代谢,进而杀灭肿瘤细胞^[8]。同时,为了有效防止中枢神经系统白血病,患儿常需要接受大剂量甲氨蝶呤强化治疗,通过形成高浓度聚谷氨酸盐甲氨蝶呤,透过血-脑脊液屏障,从而预防或杀灭中枢神经系统的白血病细胞^[9]。肠道作为人体重要免疫器官,也是机体内微生物栖息的主要场所,甲氨蝶呤等化疗药物对肠道黏膜上皮的损伤,会导致肠黏膜通透性改变、黏膜萎缩以及肠道上皮脱落,造成患儿的肠道菌群失调的同时引起严重腹泻^[10]。同时,由于人皮肤黏膜和消化道黏膜对甲氨蝶呤的敏感性高,从而增加了患儿消化道严重不良反应的发生^[11]。为了减少对患儿机体的损伤,临床不断尝试通过辅助治疗改善患儿化疗过程中的不良反应。

微生物制剂可促进肠道正常菌群的繁殖,对于维持肠道菌群平衡、肠道功能及机体健康状态具有重要意义。临床研究结果发现,肠道菌群失衡会直接促进肿瘤的发生,同时肠道菌群的失调也会通过 TLR(Toll 样受体)信号通路和调节机体代谢间接促进肿瘤的进展^[12]。化疗患者肠道菌群的失调导致化疗药毒性加剧,而益生菌能够有效缓解化疗毒性。双歧杆菌、干酪乳杆菌等能够抑制肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素 6 和白细胞介素 1 β 等的表达,减少化疗所致

腹泻^[13]。

本研究选择酪酸梭菌活菌散辅助大剂量甲氨蝶呤用于 ALL 患儿,酪酸梭菌活菌散是酪酸梭菌活菌芽孢制剂,能够耐受胃酸环境,并且在肠道内分泌酪酸(丁酸)以促进胃肠道黏膜的修复和再生,并能促进双歧杆菌等益生菌的生长繁殖,抑制肠道有害菌的生长,恢复肠道菌群的平衡^[14]。酪酸梭菌活菌散能够抑制白细胞介素 8、TNF 等炎症因子的过度表达,调节淋巴细胞的转化率,恢复肠道免疫耐受能力^[15]。本研究结果发现,通过联合酪酸梭菌活菌散治疗,研究组患儿化疗相关性腹泻的发生率明显低于对照组,腹泻持续时间明显短于对照组,整体脱水发生情况明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示酪酸梭菌活菌散改善了患儿的肠道菌群结构,减少了腹泻或缩短了腹泻时间。本研究中,研究组患儿治疗后的 DAO、ET 及 D-乳酸水平明显低于对照组。DAO 是来源于肠黏膜绒毛细胞的高活性酶,ET 主要是来源于革兰阴性菌细胞壁的分泌物,D-乳酸是胃肠道细菌的代谢物,DAO、D-乳酸水平变化与肠黏膜屏障功能密切相关^[16]。本研究结果证实,酪酸梭菌活菌散对肠道黏膜具有保护和修复作用,与曾凡娟等^[17]的研究结果相似。

本研究还对患儿的免疫功能进行了分析。ALL 患儿成熟 T 淋巴细胞减少,导致 CD4⁺、CD8⁺水平降低,而患儿体内幼

稚 T 淋巴细胞无法表达 CD4⁺、CD8⁺, 因此, 患儿机体处于免疫抑制状态, 化疗过程中, 血液系统毒性进一步降低免疫功能, 增加了治疗中感染和复发的风险^[18]。免疫球蛋白由 B 淋巴细胞活化释放, IgM 是最早反映机体感染的抗体, IgA 主要是在黏膜屏障作用中发挥作用的抗体, IgG 是机体发挥抗感染作用的重要部分^[19]。本研究结果显示, 治疗后研究组患儿的 IgA、IgM 和 IgG 水平, CD4⁺、CD8⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 均明显高于对照组, 提示酪酸梭菌活菌散对患儿机体免疫功能具有改善作用, 可增强机体免疫功能。

综上所述, ALL 患儿在接受大剂量甲氨蝶呤治疗的同时采用酪酸梭菌活菌散辅助治疗, 能够有效降低化疗相关性腹泻的发生率, 改善患儿肠黏膜屏障功能及机体免疫功能, 对改善患儿预后具有重要价值。

参考文献

[1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10): 837-845.

[2] 李欣瑜, 许吕宏, 方建培. 小分子靶向药物在儿童急性淋巴细胞白血病的应用进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24(6): 54-59.

[3] 谈志远, 陈恩, 刘维, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗血液肿瘤的临床现状分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(6): 738-741.

[4] 陈先睿, 黄建琪, 吴谨准, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病化疗中甲氨蝶呤毒性相关性的 meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(6): 467-475.

[5] Zhou XF, He Y, Wang SJ, et al. Effect of probiotics on diarrhea secondary to chemotherapy for leukemia[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2017, 25(36): 3248-3252.

[6] 唐伟俊, 高翔. 肠道菌群与恶性肿瘤的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(1): 117-121.

[7] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发儿童急性淋巴细胞白血病、儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗规范(2018 年版)的通知[EB/OL]. (2018-10-16)[2021-04-21]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXgk.htm?id=ae82930c1af4fc5b325938e2fcb075>.

[8] 李晓文, 周越菡. 儿童急性淋巴细胞白血病的治理研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(1): 109-111, 118.

[9] 蒋志平, 彭骞, 何莉梅, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病不良反应的临床分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(1): 13-17.

[10] 黄永坤, 蒙烽, 张瑛, 等. 大剂量甲氨蝶呤化疗的急性淋巴细胞白血病患儿童肠黏膜屏障的测定及意义[C]//中华医学会第十七次全国儿科学术大会论文汇编, 2012: 120-121.

[11] 梁宇, 王西阁, 赵雪莲, 等. 儿童急性淋巴细胞白血病的治疗中应用大剂量甲氨蝶呤的不良反映研究[J]. 中国合理用药探索, 2018, 15(11): 45-48.

[12] Tang G, Zhang L. Update on strategies of probiotics for the prevention and treatment of colorectal cancer[J]. Nutr Cancer, 2020, (12): 1-12.

[13] Lin S, Shen Y. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: A systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies[J]. Int J Surg, 2020, 84: 69-77.

[14] 杨烨, 滕尧树, 尚海琼, 等. 益生菌与免疫调节及过敏性疾病的相关性研究进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(23): 2561-2565.

[15] 徐燕华, 蓝素坚, 江威. 醒脾养儿颗粒联合酪酸梭菌活菌散治疗小儿消化不良性腹泻效果观察[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(6): 869-871.

[16] 陈金莹, 罗云英, 朱珍萍, 等. 早期肠内营养联合益生菌对重症缺血性脑卒中患者肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(3): 329-333.

[17] 曾凡娟, 周一鸣, 曹文娟, 等. 益生菌对血液肿瘤化疗儿童腹泻发生率及肠黏膜屏障功能指标水平的影响探究[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(12): 75-77.

[18] 朱琼媛, 甸自金, 周玉国, 等. ALL 和 N-ALL 白血病患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群和免疫球蛋白变化及其对病情监测和预后判断的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 136-140.

[19] 施青青, 孙幸, 吴蔚, 等. 血清免疫球蛋白检测在急性白血病患者中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(20): 2975-2977, 2981.

(收稿日期: 2021-04-21)

(上接第 1027 页)

[11] de Jonge WJ, The FO, van der Coelen D, et al. Mast cell degranulation during abdominal surgery initiates postoperative ileus in mice[J]. Gastroenterology, 2004, 127(2): 535-545.

[12] Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus[J]. Gut, 2009, 58(9): 1300-1311.

[13] Stein K, Hieggelke L, Schneiker B, et al. Intestinal manipulation affects mucosal antimicrobial defense in a mouse model of postoperative ileus[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195516.

[14] Wehner S, Schwarz NT, Hundsdoerfer R, et al. Induction of IL-6 within the rodent intestinal muscularis after intestinal surgical stress[J]. Surgery, 2005, 137(4): 436-446.

[15] 江殷, 尹茶. 乌司他丁与奥曲肽联用对术后炎性肠梗阻患儿血清 CRP、IL-6 及 TNF- α 的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2019, 16(5): 61-64.

[16] 何永恒, 莫黎. 一种促进术后胃肠功能恢复及防治术后肠梗阻的中药组合物及其制备方法: 中国, 201710011006. 2[P]. 2017-05-17.

[17] Kim JA, Park HS, Kang SR, et al. Suppressive effect of flavonoids from Korean Citrus aurantium L. on the expression of inflammatory mediators in L6 skeletal muscle cells[J]. Phytother Res, 2012, 26(12): 1904-1912.

[18] 陈其城, 曹立幸, 庞凤舜, 等. 大腹皮对犬胃肠运动的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1366-1368.

[19] 苟杰, 胥潇, 李木瑶, 等. 木香茎叶提取物成分类别的初步检视及其对小鼠肠推进和胃排空的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 40(9): 1259-1264.

[20] 龚明, 叶丽芝, 糜亚男. 乌药不同提取液对小鼠肠推进功能影响的实验研究[J]. 中医药导报, 2015, 21(2): 36-37.

(收稿日期: 2021-06-11)