

· 数据挖掘 ·

整合网络药理学和生物信息学分析便可通片抗便秘性肠易激综合征分子机制

万丹¹, 梁雪娟¹, 何丹¹, 唐纯玉², 邹笃准¹, 唐代凤², 肖娟^{1*}

(1. 湖南省中医药研究院, 长沙 410013; 2. 湖南时代阳光药业股份有限公司, 湖南永州 425000)

[摘要] 目的: 采用网络药理学联合生物信息学的分析方法, 探讨便可通片治疗便秘性肠易激综合征(C-IBS)的潜在作用机制。方法: 构建便可通片归经网络, 分析方中9味药合用的治疗规律。依托中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库, 以口服生物利用度(OB)和类药性(DL)为标准筛选便可通的活性成分及靶点。通过GeneCards, 人类孟德尔遗传数据库(OMIM), DrugBank 和 DisGeNet 数据库获得 C-IBS 治疗相关靶标集, 并构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 利用 Cytoscape 3.7.2 进行网络可视化, 筛选关键靶点, 在 DAVID 平台进行基因本体(GO)注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。采用冰水灌胃法制备 C-IBS 小鼠模型, 通过酶联免疫吸附测定法(ELISA)和免疫组化法验证整合分析中便可通片抗 C-IBS 关键靶点的表达。结果: 大肠经为便可通片治疗的主要病位。便可通片中 70 个潜在活性成分, 可作用于 227 个交集靶点, 通过辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞分化, Toll 样受体, 肿瘤坏死因子等多条信号通路参与炎症反应、免疫调控、肠神经调节、激素调节和氧化应激反应, 发挥治疗 C-IBS 的作用。在体实验发现便可通片可显著提高小肠推进率, 上调 C-IBS 小鼠血清和结肠组织血管活性肠肽(VIP)的表达; 且便可通片可降低血清及结肠组织中网络预测关键蛋白核转录因子- κ B(NF- κ B), 白细胞介素-6(IL-6), Toll 样受体 2(TLR2)的表达, 证实了整合分析的可靠性。结论: 便可通片通过“多成分, 多靶点, 多途径”发挥协同抗 C-IBS 的作用, 此研究为深入阐释便可通治疗 C-IBS 的临床研究及进一步实验验证提供了思路。

[关键词] 便可通片; 肠易激综合征; 网络药理学; 炎症反应; 免疫调节

[中图分类号] R284.2; R289; R22; R2-031; R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)20-0152-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211217

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210817.1536.002.html>

[网络出版日期] 2021-08-18 9:49

Mechanism Analysis of Bianketong Tablet in Treatment of Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome Based on Network Pharmacology and Bioinformatics

WAN Dan¹, LIANG Xue-juan¹, HE Dan¹, TANG Chun-yu², ZOU Du-zhun¹, TANG Dai-feng²,
XIAO Juan^{1*}

(1. Hunan Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410013, China;

2. Hunan Times Sunshine Pharmaceutical Co. Ltd., Yongzhou 425000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the potential mechanism of Bianketong tablet (BKT) in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome (C-IBS) based on network pharmacology and bioinformatics. **Method:** The BKT-meridian network was constructed for analyzing the combined effect of the nine Chinese herbs in BKT. The active components and targets of BKT were collected from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and then screened according to the oral bioavailability (OB) and drug likeness (DL) criteria. Following the acquisition of C-IBS

[收稿日期] 20210506(013)

[基金项目] 国家重大新药创制“科技重大专项”(2018ZX09731-015); 湖南省自然科学基金项目(2020JJ9046)

[第一作者] 万丹, 硕士, 助理研究员, 从事中药制剂研究, E-mail: 350232252@qq.com

[通信作者] * 肖娟, 副研究员, 从事中药制剂研究, E-mail: 337000398@qq.com

target set from GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Drugbank and DisGeNet, the protein-protein interaction (PPI) network was constructed. Cytoscape 3.7.2 was utilized for network visualization. The screened key targets were subjected to gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis using DAVID platform. The C-IBS mouse model was established via intragastric administration of ice water, and the key targets of BKT against C-IBS were verified by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunohistochemistry. **Result:** The large intestinal meridian was the main site where BKT acted. There were 70 potential active components in BKT, which acted on 227 intersection targets. Through T helper cell 17 (Th17) differentiation, Toll-like receptor (TLR), tumor necrosis factor and other signaling pathways, BKT participated in inflammatory response, immune regulation, intestinal nerve regulation, hormonal regulation, and oxidative stress response, thus exerting the therapeutic effects against C-IBS. As revealed by *in vivo* experiments, BKT significantly improved the small intestinal propulsion rate, up-regulated the expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) in serum and colon tissue of C-IBS mice, and down-regulated the expression of nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B), interleukin (IL)-6, and TLR2 in serum and colon tissue, which confirmed the reliability of integration analysis. **Conclusion:** BKT inhibits C-IBS via multiple components, multiple targets, and multiple pathways. This study has provided ideas for further clinical research and experimental verification of BKT in the treatment of C-IBS.

[Keywords] Bianketong tablet (BKT); constipation-predominant irritable bowel syndrome (C-IBS); network pharmacology; inflammatory response; immune regulation

肠易激综合征(C-IBS)是一种功能性胃肠道疾病,多易引起腹痛、排便异常、器质性胃病等,甚至出现焦虑和抑郁^[1-2]。流行病学研究表明,亚洲国家C-IBS的患病率较高为3.0%~15.6%,其中中国为0.82%~11.5%^[3]。虽无致死性,但由于其症状的长期性和高频率性,严重影响患者生活质量并消耗大量的医疗资源。促进胃肠蠕动的药物是C-IBS的主要治疗方法;例如5-羟色胺(5-HT)激动剂西沙必利和莫沙必利可有效缓解主要症状^[4]。然而,长期使用这些药物易导致心血管疾病的诱发风险^[5]。因此急需寻求C-IBS的替代疗法。越来越多的研究表明,中药及复方在协同调控脂质代谢、肠道菌群、免疫炎症、氧化应激等生物途径对抗C-IBS方面具有独特的防治优势^[6-7]。

便可通片是在全国名老中医刘炳凡老先生经验方基础上完善而来,为湖南时代阳光药业股份有限公司自主研发的创新中药,由地黄、玄参、当归、桃仁、肉苁蓉、火麻仁、决明子等9味中药组成,有养阴生津、润肠通便之功,主治功能性便秘;临床对阴虚血瘀型功能性便秘和老年功能性便秘具有较好的疗效;且未发现明显不良反应,安全性良好^[8]。在体实验表明,便可通片对阴虚血瘀型功能性便秘小鼠肠动力损伤具有改善作用;还可下调肿瘤坏死因子(TNF)的产生,抑制肠组织细胞凋亡,改善肠道屏障^[9]。上述研究为便可通治疗C-IBS提供了参考。

因便可通片药味多、成分复杂,关于其抗C-IBS的药效物质基础及分子机制研究缺乏,限制了便可通片进一步开发利用。网络药理学及系统生物学方法的提出,为基于经验的中医证候治疗转化为基于生物网络的中医精准医学提供了可能。本研究联合生物信息学和药理学综合分析并挖掘便可通片多成分协调抗C-IBS的潜在活性成分,作用靶点及复杂的网络分子机制;采用冰水灌胃法致C-IBS小鼠模型验证便可通抗C-IBS的治疗效果与作用机制;为其在肠道性疾病的临床应用及开发提供科学依据。

1 网络药理学分析

1.1 数据库及软件 ①中药及成分数据库:中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>); BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>); PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); 中医药整合药理学网络计算研究平台(TCMIP, <http://www.tcmip.cn/TCMIP/>)。②疾病数据库:GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>), DrugBank 数据库(<http://www.drugbank.ca>), 人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://www.omim.org/>); DisGeNET 数据库(<http://www.disgenet.org>)。③蛋白质数据库:UniProt 数据库(<http://www.rcsb.org>)。④网络可视化数据库及软件:STRING 在线数据库(<https://>

string-db.org); Cytoscape 3.7.2 软件。⑤靶标富集数据库: DAVID 平台 (<https://david.ncifcrf.gov/>)。

1.2 成分信息及靶点预测 在2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)及TCMIP数据库中依次检索便可通片的9味中药材,结合文献调研归纳全方的性味归经信息。TCMSP收录了来自《中国药典》的499种中药,29384种化学成分和3311个成分靶标信息^[10];BATMAN-TCM收集了各类成分及潜在靶标的关联数据^[8];为网络构建及综合分析提供了丰富的中药成分及靶点资料。为获得成药性和生物利用度良好的潜在活性成分,根据吸收、分布、代谢和排泄标准(ADEM):即类药性(DL)≥0.18;口服生物利用度(OB)^[11]。只有同时满足上述两个条件的化合物及其靶点,才会被纳入便可通片抗C-IBS的候选成分及靶标数据库中^[12]。并在PubChem数据库中检索获得的潜在活性成分相关文献,以保证构建的成分数据库科学合理。另对有活性无靶点信息的成分,导入PubChem数据库中寻找相应的SMILES字符串,将其输入SwissTargetPrediction网站展开靶点预测,最终排名前十的蛋白被纳入靶点数据库^[13]。

1.3 C-IBS靶标数据库 以“Iritable Bowel Syndrome”和“constipation”为关键词在GeneCards, DrugBank, OMIM, DisGeNET数据库中搜集C-IBS治疗相关的蛋白靶点。并通过UniProt数据库对各靶点名称进行标准化矫正。

1.4 富集分析 将便可通活性靶点与IBS的疾病相关靶点进行比对筛选,获得共调控靶点,并采用DAVID对关键靶点进行基因本体(GO)功能注释分析;使用R语言包进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)的生物途径富集,依据富集结果的P进行排序。

1.5 网络构建及拓扑分析 通过Cytoscape 3.7.1软件实现归经、成分、靶点等复杂关系的信息可视化,分别构建①便可通-归经网络;②药材-活性成分-靶点网络;③蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。其中Merge工具用来辅助两个及以上的网络合并^[14]。统计如下拓扑参数,中介中心度(BC)和连接度值(degree),以评估单个节点(node)的网络中心性及重要度^[15]。

2 体内验证

2.1 材料 便可通片(规格0.65g/片,批号20191201,由湖南时代阳光药业股份有限公司惠赠),置于研钵中研制粉末,蒸馏水配制成质量浓度

50.70 g·L⁻¹的混悬液。西沙比利片(规格5mg/片,批号200601,宁波大红鹰药业股份有限公司),置于研钵中研成粉末,蒸馏水配制成0.20 g·L⁻¹的混悬液。Toll样受体2(TLR2,批号E-EL-M2418c),核转录因子-κB(NF-κB,批号E-EL-M0838c),血管活性肠肽(VIP,批号E-EL-M1234c)美联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。VIP一抗(批号DF6627)购自Affinity公司,TLR2一抗(批号AF11014)与NF-κB一抗(批号AF03270)购自湖南艾方生物科技有限公司;白细胞介素(IL)-6一抗(批号GB11117),辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(批号GB23303),组化试剂盒二氨基联苯胺(DAB)显色剂(批号G1211)及苏木素染液(批号G1004)等均购自武汉赛维尔生物技术有限公司。

SPF级雄性昆明小鼠,购自于湖南斯莱克景达实验动物有限公司[实验动物合格证号SCXK(湘)2019-0004],饲养于湖南省中医药研究院动物室SPF级屏障环境[实验动物使用许可SYXK(湘)2020-0008],该研究经湖南省中医药研究院实验动物伦理委员会批准,所有实验操作均按照其标准操作规程进行。

303-0S型台式培养箱(北京市永光明医疗仪器有限公司),EnVision型酶标仪(PerkinElmer公司),Multifuge×1R型高速冷冻离心机(Thermo Fisher公司),JB-P5型包埋机(武汉俊杰电子有限公司),JJ-12J型脱水机(武汉俊杰电子有限公司),RM2016型病理切片器(上海徕卡仪器有限公司),XSP-C204型显微镜(重庆重光实业有限公司)。

2.2 造模及分组 参照文献^[16]方法,即将适应性喂养周后的昆明小鼠(16~18g,6周龄)共60只,随机分为正常组10只和造模组50只,造模组采用冰水灌胃法建立C-IBS小鼠模型,每日8:30灌胃给予小鼠0~4℃冰水混合物,持续14d。以小鼠粪质干硬症状表现明显及小肠推进率减少判断为造模成功。造模成功后,50只模型组,随机分为模型组、西沙比利片组和便可通高、中、低剂量组,每组10只。各组给药干预,正常组和模型组分别灌胃等体积的生理盐水,给药量为0.02 L·g⁻¹。依据人体表面积公式^[17],将便可通低、中、高剂量组分别灌胃给予1.014, 2.028, 4.056 g·kg⁻¹便可通混悬液。西沙比利片组灌胃给予4.010⁻³ g·kg⁻¹西沙比利混悬液。连续干预14d。

2.3 肠道推进功能测定 在给药干预14d后,各组

小鼠均禁食不禁水过夜。于末次给药 30 min 后,以 2.5 mL/只的剂量分别灌胃给予墨汁,30 min 后眼眶采血,于腹腔分离肠系膜,剪取幽门至回盲部的完整肠管,测量肠管(即小肠总长度)和墨汁推进长度。依照下述公式计算肠道推进率=墨汁推进长度/小肠总长度×100%。

2.4 ELISA 分析 末次给药后,眼眶采血,静置放置 1.5 h,转速 3 000 r·min⁻¹离心 15 min(离心半径 7.5 cm),收集血清于-80 °C 储存备用,严格按照 ELISA 试剂盒说明检测各组小鼠血清中 VIP, TLR2, NF-κB 的含量。

2.5 免疫组化分析 取结肠组织,对组织进行常规脱水、石蜡包埋和切片(4 μm),脱蜡和水化、抗原修复;阻断内源性过氧化物酶、血清封闭后,4 °C 孵育 I 抗过夜,室温复温 1 h 后用 37 °C 孵育 II 抗 50 min, DAB 显色,苏木素复染,脱水封片,显微镜镜检拍照并扫描图片, DAB 标记阳性结果显示棕黄,分析各组结肠组织样本中 VIP, TLR2, NF-κB, IL-6 蛋白的表达情况。并利用 Quant Center 2.1 分析软件对每组抗体的表达强度,其中棕黄色为中度阳性,浅黄色为弱阳性,蓝色细胞核为阴性。根据染色强度计算出组织化学评分(H-score),公式为 H-score=Σ(p_i×i)=(弱强度染色细胞百分比×1)+(中等强度染色细胞百分比×2)+(强强度染色细胞百分比×3),其中 p_i 代表切片中阳性细胞数全部细胞总数的百分数值;i 表示片中着色的强度^[18]。

2.6 统计学分析 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数差异性比较采用单因素方差分析,组间两两比较用 *t*-test 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 便可通-归经分析 依据 2020 年版《中国药典》,TCMIP 数据库及文献调研,收集并分析便可通片 9 味中药的归经信息,得到便可通-归经网络见图 1。以连接 degree 对经络的网络重要度进行排序,依次为大肠(degree=5),肝(degree=5),胃(degree=4),心(degree=3),肾(degree=3),脾(degree=3),肺(degree=1)。结果提示,便可通对机体大肠经、肝经和胃经具有一定的选择性,对这些脏腑、经络的病变更起着主要医疗作用。

3.2 便可通片抗 C-IBS 的网络分析

3.2.1 便可通片“药材-活性成分-靶点”网络 从成分数据库及文献调研中,共获得便可通 876 个化合物;经 ADEM 筛选及去重处理最终得到 70 个潜在活

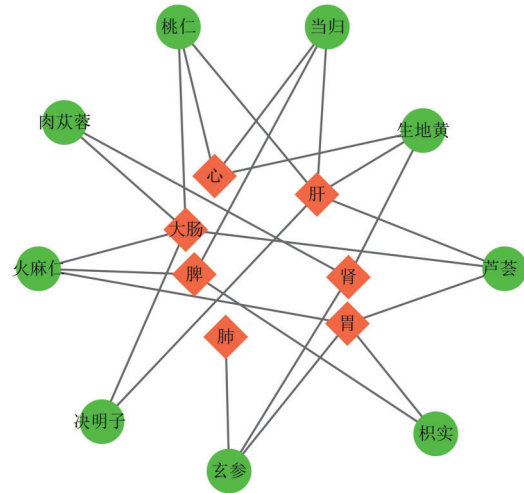


图1 便可通片归经网络

Fig. 1 Meridian network of Bianketong tablet

性成分(包括生地黄 2 个、玄参 5 个、当归 15 个、桃仁 16 个、肉苁蓉 7 个、火麻仁 6 个、决明子 11 个、枳实 17 个、芦荟 7 个);进一步预测获得 262 个潜在靶点,见表 1。将药材-成分,成分-靶点信息导入 Cytoscape 软件中,通过软件中的 Merge 工具对上述信息进行合并,构建便可通药材-活性成分-靶点网络。拓扑分析结果表明,便可通片的 9 味药材均可参与多个成分的调控;其中槲皮素,木犀草素,豆甾醇,β-谷甾醇,花生四烯酸,芦荟大黄素,柚皮素,川皮苷,β-胡萝卜素和四甲氧基木犀草素是 degree 值排名前 10 的具有较高的关键活性成分,具有较高的网络连接度,可调控 20 个以上的生物靶点。提示便可通全方合用具有多成分,多靶点协同治疗 C-IBS 的优势。

表1 便可通片“中药-化合物-活性成分-潜在靶点”信息

Table 1 Information of "herb-compound-active ingredient-potential target" for BKT

中药	化合物	活性成分	潜在靶点
生地黄	76	2	26
玄参	47	5	23
当归	125	15	52
桃仁	66	16	35
肉苁蓉	75	7	150
火麻仁	47	6	98
决明子	68	11	50
枳实	65	17	100
芦荟	53	7	169

3.2.2 PPI 网络 为筛选便可通片抗 C-IBS 的潜在靶点,以“ Iritable Bowel Syndrome”为关键词,从

GeneCards, DrugBank, OMIM 和 DisGeNET 4 个疾病数据库中分别得到 4 587, 73, 620 和 166 个 C-IBS 相关靶点, 将其视为疾病背景数据库; 并与上述 262 个潜在靶点进行比对, 共得到 227 个共有靶点, 作为通路及靶点富集分析的候选靶点。通过 STRING 平台对共有靶点进行蛋白互作分析, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 以 $BC > 0.002$ 和 $DL > 62$ 作为关键节点的筛选条件, 得到 47 个节点, 938 条边的靶点互作网络。其中排名前十的靶点依次为白蛋白 (ALB), 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1), 白细胞介素-6 (IL6), 丝裂原活化蛋白激酶-3 (MAPK3), 血管内皮生长因子 A (VEGFA), 半胱氨酸蛋白酶-3 (CASP3), 表皮细胞生长因子 (EGF), 丝裂原活化蛋白激酶-8 (MAPK8), 丝裂原活化蛋白激酶-1 (MAPK1), 转录因子 AP-1 (JUN)。排名 10 的靶点在筛选前的 PPI 网络中的拓扑分数见表 2。

表 2 便可通片抗 C-IBS 排名前十的核心靶点信息

Table 2 Information on 10 hub targets in Bianketong tablet

靶点信息	简称	UniProt ID	连接度值	中介中心度
albumin	ALB	P02768	149	0.078 279
threonine-protein kinase	AKT1	P31749	142	0.047 916
interleukin-6	IL6	P08887	134	0.037 857
mitogen-activated protein kinase 3	MAPK3	P27361	127	0.033 874
vascular endothelial growth factor	VEGFA	P15692	125	0.024 020
Caspase-3	CASP3	P42574	116	0.019 734
pro-epidermal growth factor	EGF	P01133	113	0.026 630
mitogen-activated protein kinase 8	MAPK8	P45983	112	0.015 991
mitogen-activated protein kinase 1	MAPK1	P45983	110	0.026 894
transcription factor AP-1	JUN	P05627	110	0.017 232

3.3 便可通片抗 C-IBS 的靶点及通路富集

3.3.1 GO 富集 通过 DAVID 平台对便可通片治疗 C-IBS 的 47 个关键靶点进行 GO 功能分析。结果显示, 便可通主要通过细胞核、细胞外间隙、细胞质、胞质溶胶和细胞外组分等细胞元件; 参与炎症反应, RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控, 凋亡过程的负调控, 转录正调控, DNA 模板, 信号转导, 老化, 细胞增殖的正调控及血管生成等生物学过程; 起到蛋白质结合、酶结合、相同蛋白质结合和 DNA 结合等分子功能; 进而发挥抗 C-IBS 的功效。

3.3.2 KEGG 富集 对 47 个关键靶点进行 KEGG 通路注释分析, 共富集到 139 条生物途径 ($P < 0.01$)。其中有 30 条通路与 C-IBS 的发生发展或治疗密切

相关。①与炎症相关信号通路有 10 条, 包括 IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, MAPK signaling pathway, NF-kappa B signaling pathway, VEGF signaling pathway, Wnt signaling pathway, Sphingolipid signaling pathway, Ras signaling pathway, Rap1 signaling pathway, Chemokine signaling pathway; ②与免疫调节相关信号通路共有 9 条, 包括 Toll-like receptor signaling pathway, Th17 cell differentiation, T cell receptor signaling pathway, B cell receptor signaling pathway, Intestinal immune network for IgA production, NF-kappa B signaling pathway, Th1 and Th2 cell differentiation, 转化生长因子 (TGF)-beta signaling pathway; ③与肠神经调节相关的通路 2 条 Serotonergic synapse, Cholinergic synapse; ④与激素调节相关的通路 3 条 GnRH signaling pathway, Oxytocin signaling pathway, Estrogen signaling pathway; ⑤与氧化应激调节相关通路 2 条缺氧诱导因子 (HIF)-1 signaling pathway, FoxO signaling pathway; ⑥与激酶调节相关的信号通路共 6 条, 磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/Akt signaling pathway, 两面神激酶 (JAK)/信号传导及转录激活因子 (STAT) signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, 表皮生长因子受体 (ErbB) signaling pathway, AMPK signaling pathway, cGMP-PKG signaling pathway。见表 3。

上述结果提示便可通以调控多个复杂的生物过程及作用于多条信号通路的形式参与 C-IBS 的治疗。考虑其作用机制的复杂性, 进一步整合靶点-通路网络中关键的信号通路, 最终构建系统的“便可通-C-IBS”关系网。基于 P 值对各通路进行排序, 该网络主要分析了前 4 条信号通路的网络关系及功能, 分别为 IL-17, TNF, Toll 样受体, Th17 细胞分化信号通路, 主要涉及炎症和免疫通路。NF- κ B, AP-1, IL-6, 位于网络焦点位置, 且为 4 条通路的共有关键靶点。TLR 为调控 NF- κ B 和 IL-6 靶点的上游关键靶点。

3.4 便可通片对 C-IBS 小鼠胃肠激素水平和小肠推进异常的改善作用 与正常组相比, 模型组小鼠小肠推进率显著降低 ($P < 0.01$), 且精神状态不佳, 背毛光泽度差, 进食量少, 粪质干硬症状表现明显; 与模型组相比, 西沙比利片组、便可通中、高剂量组可显著提高 C-IBS 小鼠小肠推进率 ($P < 0.01$)。与正常组相比, 模型组小鼠血清和结肠组织的 VIP 表达量增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 西沙比利片组 ($P <$

表 3 便可通片治疗 C-IBS 的 30 条相关通路信息

Table 3 Information of 30 related pathways of BKT for treatment of C-IBS

No.	名称	通路	靶点数/个	P
1	IL-17 信号通路	IL-17 signaling pathway	18	1.08×10 ⁻²¹
2	肿瘤坏死因子信号通路	TNF signaling pathway	18	2.12×10 ⁻²⁰
3	Toll 样受体信号通路	Toll-like receptor signaling pathway	14	6.68×10 ⁻¹⁵
4	Th17 细胞分化	Th17 cell differentiation	14	9.25×10 ⁻¹⁵
5	HIF-1 信号通路	HIF-1 signaling pathway	14	1.12×10 ⁻¹⁴
6	PI3K/Akt 信号通路	PI3K/Akt signaling pathway	18	3.07×10 ⁻¹²
7	T 细胞受体信号通路	T cell receptor signaling pathway	12	3.37×10 ⁻¹²
8	Th1 和 Th2 细胞分化	Th1 and Th2 cell differentiation	11	1.89×10 ⁻¹¹
9	雌激素信号通路	estrogen signaling pathway	12	6.98×10 ⁻¹¹
10	丝裂原活化蛋白激酶信号通路	MAPK signaling pathway	15	2.63×10 ⁻¹⁰
11	Janus 激酶/信号转导与转录激活子信号通路	JAK/STAT signaling pathway	12	4.22×10 ⁻¹⁰
12	FoxO 信号通路	FoxO signaling pathway	11	7.08×10 ⁻¹⁰
13	EGFR 酪氨酸激酶抑制剂抵抗	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	9	2.39×10 ⁻⁹
14	表皮生长因子受体信号通路	ErbB signaling pathway	9	4.38×10 ⁻⁹
15	血管内皮生长因子信号通路	VEGF signaling pathway	7	1.45×10 ⁻⁷
16	促性腺激素信号通路	GnRH signaling pathway	7	2.66×10 ⁻⁶
17	NF-κB 信号通路	NF-kappa B signaling pathway	7	5.45×10 ⁻⁶
18	催产素信号通路	Oxytocin signaling pathway	8	6.59×10 ⁻⁶
19	鞘脂信号通路	sphingolipid signaling pathway	7	1.23×10 ⁻⁵
20	Ras 信号通路	Ras signaling pathway	9	1.51×10 ⁻⁵
21	B 细胞受体信号通路	B cell receptor signaling pathway	6	1.72×10 ⁻⁵
22	Rap1 信号通路	Rap1 signaling pathway	8	5.56×10 ⁻⁵
23	趋化因子信号通路	chemokine signaling pathway	7	0.000 199 2
24	产生 IgA 的肠道免疫网络	intestinal immune network for IgA production	4	0.000 343 9
25	胆碱能突触	cholinergic synapse	5	0.000 843 9
26	5-羟色胺能突触	serotonergic synapse	5	0.000 899 2
27	AMP 依赖蛋白激酶信号通路	AMPK signaling pathway	5	0.001 074 3
28	TGF-β 信号通路	TGF-beta signaling pathway	4	0.003 305 2
29	Wnt 信号通路	Wnt signaling pathway	5	0.003 532 7
30	cGMP/PKG 信号通路	cGMP/PKG signaling pathway	5	0.004 168 0

0.05)、便可通高剂量组($P<0.01$)可上调 C-IBS 小鼠血清和结肠组织中 VIP 的表达;改善症状,其改善作用呈剂量依赖性,且便可通高剂量组效果优于西沙比利片组。结果见表 4。

3.5 便可通 C-IBS 小鼠 TLR2/NF-κB/IL-6 信号通路的影响

3.5.1 便可通对 C-IBS 小鼠血清中 TLR2, NF-κB 含量的影响 与正常组相比,模型组中 TLR2, NF-κB 的含量显著升高($P<0.05$)。与模型组相比,西沙比利片可显著降低 TLR2, NF-κB 表达($P<0.05$);便可

通中($P<0.05$),低($P<0.01$)剂量组可显著降低 NF-κB 表达;便可通高、中、低剂量组对 TLR2 含量的下调作用呈剂量依赖性,其中以便可通高剂量组治疗作用最明显($P<0.05, P<0.01$),见表 5。

3.5.2 便可通对 C-IBS 小鼠结肠组织中 TLR2, NF-κB, IL-6 蛋白表达的影响 H-score 评分结果显示,与正常组比较,模型组小鼠结肠 TLR2, NF-κB 和 IL-6 的表达明显上调($P<0.05$);与模型组相比,西沙比利片组小鼠结肠组织的上述指标均显著下降($P<0.05, P<0.01$)。与模型组比较,便可通高剂量组可明显降低 NF-κB 和 IL-6 的表达($P<0.05$);便可

表4 便可通对C-IBS小鼠小肠推进率及VIP值的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 4 Effect of BKT on ratio of intestinal ink movement and the level of VIP ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	墨汁推进率/%	VIP	
			血清/ng·L ⁻¹	结肠
正常		87.5±7.3	285±32	4 278±1 851
模型		53.9±7.4 ²⁾	189±60 ²⁾	3 034±665 ¹⁾
西沙必利片	4.0×10 ⁻³	79.3±10.7 ⁴⁾	288±67 ⁴⁾	4 157±1 058 ³⁾
便可通	1.014	59.4±18.3	293±57 ⁴⁾	-
	2.028	69.5±13.0 ⁴⁾	262±30 ⁴⁾	-
	4.056	88.8±10.5 ⁴⁾	306±67 ⁴⁾	6 475±1 725 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01。与模型组比较³⁾P<0.05,⁴⁾P<0.01(表5,6同)。

表5 便可通对血清中TLR2,NF-κB的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 5 Effects of BKT on serum level of TLR2 and NF-κB ($\bar{x}\pm s, n=10$)

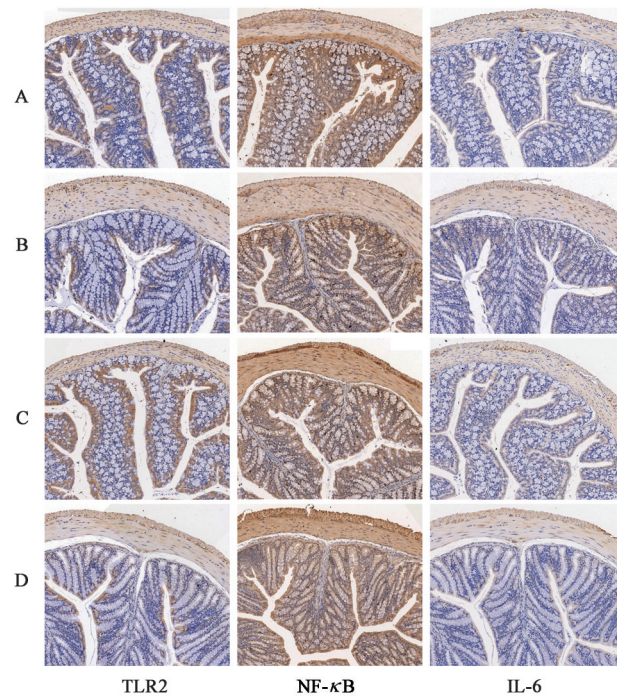
组别	剂量/g·kg ⁻¹	μg·L ⁻¹	
		NF-κB	TLR-2
正常		2.1±1.7	27.7±6.2
模型		3.5±2.1 ¹⁾	36.8±11.3 ¹⁾
西沙必利	4.010 ⁻³	2.0±2.2 ³⁾	20.9±21.8 ³⁾
便可通	1.014	1.6±0.9 ⁴⁾	28.0±18.9
	2.028	2.4±1.5 ³⁾	23.6±14.5 ³⁾
	4.056	2.2±2.1	16.7±13.0 ⁴⁾

通高剂量组对TLR2的表达有抑制趋势,但差异无统计学意义。见图2,表6。

4 讨论

便可通片作为临床创新中药复方对肠黏膜屏障有明显的保护作用,具有改善便秘型肠动力异常的功能^[8-9,19],但其作用机制目前尚未完全阐明。前期研究表明,网络药理学的应用可为“多药味,多成分”复杂体系的机制研究提供系统分析^[20]。本研究整合网络药理学,生物信息学和药理学研究探索便可通片治疗便秘型C-IBS的潜在分子机制。

通过构建便可通归经网络,发现方中9味药材有5味归于大肠经,表明肠为该方治疗的主要病位;此外该方的多味药材对肝经和胃经(degree>3)也有较好的靶向作用。文献报道认为大肠传导失常与肝失疏泄息息相关,肝可藏血而调畅气机,肝郁结



A. 正常组;B. 模型组;C. 西沙必利组;D. 便可通片组

图2 便可通片对C-IBS小鼠结肠TLR2/NF-κB/IL-6蛋白表达的影响(免疫组化,×40)

Fig. 2 Effect of BKT on histochemistry score of TLR2/NF-κB/IL-6 in C-IBS mice (IHC, ×40)

则肠道气阻于内导致糟粕内停,大肠传导失常^[21-22]。贺进波^[23]主张脾胃乃气血生化之本,又是中焦升降之枢,因此护脾胃可调控胃肠与肝的气机升降,有推动肠腑运化的功能。提示便可通片还可能通过

表6 便可通片对结肠中TLR2/NF-κB/IL-6蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 6 Effect of BKT on histochemistry score of TLR2/ NF-κB/ IL-6 in C-IBS mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

分组	剂量/g·kg ⁻¹	NF-κB	TLR-2	IL-6
正常		4 327±1 924	1 011±551	405±304
模型		6 621±1 617 ¹⁾	1 991±1 273 ¹⁾	964±793 ¹⁾
西沙比利片	4.0×10 ⁻³	3 312±528 ⁴⁾	969±756 ³⁾	218±183 ³⁾
便可通	4.056	4 438±720 ³⁾	1 510±860	254±176 ³⁾

疏肝降胃达到气机舒畅,改善肠腑运化的作用。

进一步通过便可通药材-活性成分-靶点网络,获得10个潜在关键成分,包括6个黄酮类成分,2个甾醇类成分,和1个蒽醌类,1四萜类化合物,均可调控多个蛋白参与C-IBS的治疗。已有研究表明,黄酮类化合物可提高粪便颗粒数和水含量,以及组织学参数^[24]。其中槲皮素在洛哌丁胺(Lop)诱发的便秘模型中,可通过调节毒蕈碱乙酰胆碱受体(mAChRs)及其下游信号如PI3K,蛋白激酶C(PKC)的表达,以及黏蛋白的分泌来介导通便作用^[25]。槲皮素还可下调结肠内5-HT及色氨酸羟化酶(TPH)的表达,减弱炎症后C-IBS大鼠的内脏超敏反应^[26]。木犀草素具有抗炎作用^[27]和胃肠道保护作用^[28],可显著降低TNF- α 和IL-6的表达,抑制NF- κ B核易位,进而改善结肠黏膜浸润。柚皮素则被证明能刺激人结肠上皮细胞内环磷酸腺苷(cAMP)依赖性Cl⁻的分泌^[29];还可以剂量依赖的方式增加胃动素(MET)和VIP的产生,调节胃肠蠕动^[30];发挥通便作用。因此,这些成分可能是便可通治疗C-IBS主要活性物质基础,也表明便可通片是通过多成分,多靶点的形式发挥协同抗C-IBS的作用。

通过生物信息分析,对便可通片潜在活性成分调控的关键靶点进行富集分析。推测便可通片治疗C-IBS的潜在机制可能与参与炎症反应,细胞凋亡和信号传导等生物过程相关。KEGG通路富集分析共获得30条C-IBS相关的信号通路,主要涉及炎症、免疫调节、肠神经调节、激素调节、氧化应激反应;主要包括IL-17, TNF, Toll样受体, Th17细胞分化, HIF-1, PI3K/Akt, T细胞受体等信号通路。通过对上述通路进行整合“便可通片-C-IBS”通路网络发现参与免疫和炎症反应调节可能为便可通片治疗C-IBS的关键治疗模块。其中NF- κ B, IL-6, AP-1作为关键靶点位于网络中心位置,且为IL-17, TNF, Toll样受体和Th17细胞分化4条通路的共有靶点。TLR则为调控前2个靶点的上游关键靶点。

研究表明, C-IBS发生时往往伴随肠道黏膜炎症的发生,导致如结肠嗜酸性粒细胞增多,促炎细胞因子浓度升高,以及各种免疫细胞(包括巨噬细胞,肥大细胞, T细胞和B细胞)数量增加所致的大小肠浸润^[31]。免疫细胞的活化将进一步改变胃肠运动、感觉和神经控制以及分泌功能的紊乱,改变的肠道习惯(包括便秘或腹泻)。提示抗炎和激活免疫调节是阻止C-IBS进一步发展的关键治疗途

径。Toll样受体是一类表达模式识别受体,在消化系统中起着重要作用,可识别肠屏障中的入侵微生物并激活免疫反应,导致促炎性细胞因子和趋化因子的产生^[32-33]。以往的体内及体外研究证明, IBS患者结肠黏膜中的TLR2, TLR4, TLR5和TLR9的表达将显著上调^[34-35]。TLRs又可与衔接蛋白髓样分化因子结合,最终通过TRAF6信号通路激活NF- κ B, 激活获得性免疫应答^[36]。因此, TLRs和NF- κ B介导的信号转导途径是获得性免疫的重要枢纽。IL-6是IBS发生的关键促炎因子之一,在IBS相关的多个免疫反应中起着核心作用。研究表明, IL-6在IBS患者的血清和黏膜水平均表现为显著上升^[37]。在本研究中NF- κ B, IL-6, TLR2为网络预测的便可通片潜在关键治疗靶点。并通过在体实验进一步证实便可通片可显著抑制血清和结肠组织中上述靶点的异常升高,达到治疗C-IBS的作用;且其改善小肠推进功能的作用优于西沙比利片组。也证实了NF- κ B, IL-6和TLR2可作为便可通片抗C-IBS的关键靶点。

综上所述,通过整合网络药理学和生物信息学分析,预测了便可通片治疗便秘型C-IBS的物质基础,关键靶点与潜在分子机制,部分解释了便可通片“多药味、多成分、多靶点、多途径”协同作用的治疗结果。为便可通片治疗便秘型C-IBS的在体及临床研究提供了科学基础。在未来的研究中,将根据整合分析结果进一步开展便可通片在修复肠黏膜损伤发挥抗便秘型C-IBS的机制探索。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] FORD A, SPERBER A, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 2020, 376(26): 2566-2578.
- [2] CHAO G, ZHANG S. The characteristics of intestinal flora of IBS-D with different syndromes [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2020, 1(1): 1-14.
- [3] GWEE K A, BAK Y T, GHOSHAL U C, et al. Asian consensus on irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(7): 1189-1205.
- [4] LI D Y, DAI Y K, ZHANG Y Z, et al. Systematic review and meta-analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome [J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189491.
- [5] BRANDT L J, CHEY W D, FOXXORENSTEIN A E,

- et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: S1-S35.
- [6] LI L, CUI H, LI T, et al. Synergistic effect of berberine-based Chinese medicine assembled nanostructures on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1210.
- [7] WANG X, WU M, LAI X, et al. Network pharmacology to uncover the biological basis of spleen Qi deficiency syndrome and herbal treatment [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(17): 1-20.
- [8] 蔡光先,周兵,喻正科,等. 便秘通治疗阴虚血瘀型功能性便秘的临床研究 [J]. *湖南中医学院学报*, 2004, 1(3): 26-28, 31.
- [9] 蔡光先,周兵,喻正科,等. 便秘通对阴虚血瘀型功能性便秘小鼠肠动力的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2004, 1(3): 148-150.
- [10] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13.
- [11] LIU Z, GUO F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146.
- [12] HE D, HUANG J H, ZHANG Z Y, et al. A Network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of Liuwei Dihuang pill in treating type 2 diabetes mellitus [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13(1): 3989-4005.
- [13] DAVID G, G AURELIEN, MATTHIAS W, et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: 32-38.
- [14] DONCHEVA N T, MORRIS J H, GORODKIN J, et al. Cytoscape STRING App: network analysis and visualization of proteomics data [J]. *J Proteome Res*, 2018, 18(2): 623-632.
- [15] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome [J]. *BMC Syst Biol*, 2014, 8 (S4): S11.
- [16] 彭丽华,杨云生,孙刚,等. 便秘型肠易激综合征新概念模型的建立 [J]. *世界华人消化杂志*, 2004, 12(1): 118-122.
- [17] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [18] 郁汉旭,尹丽等,何侠. 同源形成素样蛋白 2 在食管癌中的表达及细胞生物学功能分析 [J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(11): 966-971.
- [19] 王银山,郑爱华,刘柏炎,等. 中药复方便可通片对烫伤大鼠肠黏膜屏障保护作用的实验研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(7): 1234-1236.
- [20] HE D, HUANG J H, ZHANG Z Y, et al. A network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of Liuwei Dihuang pill in treating type 2 diabetes mellitus [Corrigendum] [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2020, 14: 949-950.
- [21] 罗莎,陈春华,陈姗,等. 便秘型肠易激综合征“从肝论治”体系的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(11): 2757-2760.
- [22] 董金荣. 便秘从肝论治浅探 [J]. *实用中医内科杂志*, 2006, 20(6): 607-607.
- [23] 贺进波. 从肝论治肠易激综合征 [J]. *河南中医*, 2011, 31(6): 625-626.
- [24] HAN S H, PARK K, KIM E Y, et al. Cactus (*Opuntia humifusa*) water extract ameliorates loperamide-induced constipation in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 49.
- [25] EUN K J, RIM L M, JU P J, et al. Quercetin promotes gastrointestinal motility and mucin secretion in loperamide-induced constipation of SD rats through regulation of the mAChRs downstream signal [J]. *Pharmaceut Biol*, 2018, 56(1): 309-317.
- [26] QIN H Y, ZANG K H, ZUO X, et al. Quercetin attenuates visceral hypersensitivity and 5-hydroxytryptamine availability in postinflammatory irritable bowel syndrome rats: role of enterochromaffin cells in the colon [J]. *J Med Food*, 2019, 22(7): 663-671.
- [27] NISHITANI Y, YAMAMOTO K, YOSHIDA M, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of luteolin: role of the aglycone in NF- κ B inactivation in macrophages co-cultured with intestinal epithelial cells [J]. *Biofactors*, 2013, 39(5): 522-533.
- [28] MM A, MC A, UI A, et al. Evaluation of the effects of *Bidens tripartita* extracts and their main constituents on intestinal motility-an *ex vivo* study-sciencedirect [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112982.
- [29] YANG Z H, YU H J, AO P, et al. Cellular mechanisms underlying the laxative effect of flavonol naringenin on rat constipation model [J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3348.
- [30] YIN J Q, LIANG Y C, WANG D L, et al. Naringenin induces laxative effects by upregulating the expression levels of c-Kit and SCF, as well as those of aquaporin

- 3 in mice with loperamide-induced constipation[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2):649-658.
- [31] HOLTSMANN G J, FORD A C, TALLEY N J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(2):133-146.
- [32] ISHIHARA S, TADA Y, FUKUBA N, et al. Pathogenesis of irritable bowel syndrome-review regarding associated infection and immune activation [J]. *Digestion*, 2013, 87(3):204-211.
- [33] GRIBAR S C, ANAND R J, SODHI C P, et al. The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(3):493-498.
- [34] ALDONA D, KATHERINA Z, NATHALIE A, et al. Increased expression of Toll-Like receptors 4, 5, and 9 in small bowel mucosa from patients with irritable bowel syndrome [J]. *Bio Med Res Int*, 2017, 2017: 9624702.
- [35] CARIO E, PODOLSKY D K. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease [J]. *Infection Immunity*, 2001, 68(12):7010-7017.
- [36] ZHU H M, LI L, LI S Y, et al. Effect of water extract from *Berberis heteropoda* Schrenk roots on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by adjusting intestinal flora [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 182-191.
- [37] MITSELOU A, GRAMMENIATSI V, VAROUKTSI A, et al. Proinflammatory cytokines in irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease [J]. *Intest Res*, 2020, 18(1):115-120.
- [责任编辑 顾雪竹]

·书讯·

“袋鼠式护理”对新生儿神经行为的影响

——评《实用新生儿护理手册》

“袋鼠式护理”是指早产儿的家长以类似袋鼠等有袋类动物的方式来照顾幼儿,希望通过母亲的体温来维持早产儿体温的稳定。这一举措不仅可以使早产儿保持体温,还可以解决许多临床问题,如生命体征、体质量增加和睡眠时间的延长,引起了许多学者的关注。《实用新生儿护理手册》作者张玉侠,人民卫生出版社2019年出版。该书介绍了新生儿特点及常见疾病的护理,新生儿科常用护理操作,新生儿病房各种导管的感染预防和管理,危重新生儿监护与疼痛管理,母乳喂养与健康教育,制度与条例等,能够使得护理人员对相关疾病的护理有一个更加形象、深刻地认识,是新生儿科护理人员学习、查阅的参考用书。同时该书始终贯穿以家庭为中心护理和发育支持的护理理念,重视家庭在新生儿护理中重要而独特的作用,强调护理对新生儿远期预后的影响。书中阐述了新生儿期常见疾病的护理、查房,使护理人员对相关疾病的护理有一个更加形象、深刻的认识。从新生儿护理学的定义、发展、护理人员的角色与功能等基础开始,再介绍新生儿出生后的产时护理、转运及危重新生儿的监护,接着论述新生儿普适性护理、常见症状的护理、皮肤护理及血管通路的建立与管理等,此外还收录了与新生儿护理工作息息相关的质量和安全管理、感染控制等内容。新生儿各系统疾病的护理、理论部分的阐述为后续的护理措施提供了理论依据;护理部分阐述为临床提供了指导和借鉴。

书中详细介绍了袋鼠式护理对新生儿神经行为及体格发育的影响。具体如下:将穿着尿布的新生儿置于母亲裸露胸部,使新生儿呈俯卧位,头部置于母亲双侧乳房之间,面部转向一侧,用棉质薄被覆盖在新生儿身体后,做好保温措施;同时,指示母亲用一只手托住新生儿的臀部,另一只手放在新生儿背部,以确保新生儿的安全。在新生儿早期,袋鼠式护理又称皮肤接触护理,以往的研究侧重于对早产儿呼吸、循环、体温、能量代谢、睡眠及其他生理状态的影响,帮助改善新生儿与母体的关系。袋鼠式护理不仅能给新生儿提供温暖、舒适、安全的环境,而且减少了新生儿的哭泣时间。除睡眠时间延长外,新生儿母亲在进行袋鼠式护理时,还可与新生儿轻声交谈,亲吻新生儿的皮肤和头部;还可通过母婴之间的皮肤接触,刺激皮肤受体,然后通过传入神经进入大脑皮层,减少神经紧张,促进肠胃蠕动和神经递质分泌,进而改变胰岛素、甲状腺素或生长激素水平,从而改善新生儿的身体发育。现研究证实新生儿采用袋鼠式护理后,能促进神经行为的改善,生理发育的有效提高。概括袋鼠式护理的临床优势主要包括:可提高母乳喂养率,稳定早产儿的生理状态,减少新生儿哭闹,延长睡眠时间;母婴皮肤接触也可减少母婴焦虑,增强母婴情感交流。袋鼠式护理不仅能让早产儿更健康,更有活力,还能减少感染的可能性;给婴儿带来安全感和亲近感,有助于塑造婴儿未来的个性。对于足月婴儿来说,袋鼠式护理同样适用,他是建立早期亲子关系的秘密武器。

《实用新生儿护理手册》一书从临床实际出发,结构清晰,语言精练,深入浅出,并参考了相关的资料编写,可供临床各科医师及研究生、本科生,尤其是急诊工作者参考。

(作者马莉,王小平,王丽,宁夏回族自治区固原市妇幼保健院,宁夏回族自治区 固原 756000)