

肠系膜淋巴管引流减轻阳明腑实证大鼠肺损伤的作用机制研究

卢清龙^{1,2} 张淑坤³ 崔乃强⁴ 张艳敏⁴ 卓玉珍³

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 河北省沧州市人民医院 ICU, 河北 沧州 061000;

3. 天津市中西医结合急腹症研究所, 天津 300110; 4. 天津市南开医院, 天津 300110)

【摘要】 目的 观察肠系膜淋巴管引流对阳明腑实证大鼠急性肺损伤(ALI)及 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)信号通路表达的影响。**方法** 将 30 只雄性 Wistar 大鼠按随机数字表法分为假手术组、阳明腑实证模型组和肠系膜淋巴管引流组,每组 30 只。采用肠系膜上动脉(SMA)缺血 1 h、再灌注 2 h 复制阳明腑实证大鼠模型,引流组于制模结束时进行持续肠系膜淋巴管引流 3 h;假手术组大鼠暴露并钝性分离 SMA 及肠系膜淋巴管后即刻还纳腹腔器官。各组大鼠分别于引流 3 h 后取肺和回肠组织观察组织病理学改变,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测支气管肺泡灌洗液(BALF)中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)含量,比较肺和回肠组织髓过氧化物酶(MPO)活性变化,并用荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测肺组织 Toll 样受体 4(TLR4)和 p38MAPK 的 mRNA 表达。**结果** 光镜下可见模型组大鼠肺毛细血管明显扩张充血,肺间质明显增宽,伴有大量炎性细胞浸润;肠黏膜层变薄,绒毛脱落,伴有大量炎性细胞浸润;模型组 BALF 中 TNF- α 和 IL-6 含量及肺、回肠组织 MPO 活性、肺组织 TLR4 和 p38MAPK 的 mRNA 表达均较假手术组明显增高。引流组大鼠肺和回肠组织病理学损伤较模型组减轻;BALF 中 TNF- α 和 IL-6 含量及肺和回肠组织 MPO 活性、肺组织 TLR4 和 p38 MAPK 的 mRNA 表达均较模型组降低[BALF 中 TNF- α (ng/L): 858.55 ± 27.16 比 1680.58 ± 105.62 ; BALF 中 IL-6 (ng/L): 0 比 484.71 ± 5.43 ; 肺 MPO (U/g): 0.95 ± 0.13 比 1.36 ± 0.11 ; 回肠 MPO (U/g): 0.75 ± 0.13 比 1.30 ± 0.16 ; TLR4 mRNA: 0.21 ± 0.11 比 0.69 ± 0.13 , p38MAPK mRNA: 0.21 ± 0.13 比 0.47 ± 0.09 ; 均 $P < 0.05$]。**结论** 肠系膜淋巴引流能减轻阳明腑实证大鼠的 ALI 程度,其机制可能与降低肺组织 TLR4 和 p38 MAPK 的 mRNA 表达、减少 TNF- α 及 IL-6 释放有关。

【关键词】 肠系膜淋巴管; 阳明腑实证; 肺损伤,急性; p38 丝裂素活化蛋白激酶

A study on alleviation of acute lung injury in rats with bowel repletion pattern by mesenteric lymph drainage and its mechanism Lu Qinglong*, Zhang Shukun, Cui Naiqiang, Zhang Yanmin, Zhuo Yuzhen. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; Department of Intensive Care Unit, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China

Corresponding author: Cui Naiqiang, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China, Email: nctsui@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of mesenteric lymph drainage on acute lung injury and expression of p38 mitogen activated protein kinase (p38MAPK) signal pathway in rats with bowel repletion pattern. **Methods** Thirty male Wistar rats were randomly divided into three groups according to random number table method, namely sham operation group (sham group), bowel repletion model group (model group) and mesenteric lymph drainage group (drainage group), 10 rats in each group. The rat model of bowel repletion was established by ischemia/reperfusion (I/R) method, firstly 1 hour occlusion of superior mesenteric artery (SMA) to induce ischemia followed by reperfusion for 2 hours. In the rats of drainage group, the drainage of mesenteric lymph duct began at the end of model establishment and persisted for 3 hours. In the rats of sham group, the SMA and mesenteric lymph ducts were exposed with blunt dissection, and then they were immediately placed back into the abdominal cavity. After 3 hours of mesenteric lymph drainage, the lung and ileum tissues of rats in each group were harvested for evaluation of pathohistological changes and for the determination and comparison of myeloperoxidase (MPO) activity changes; the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the expressions of Toll-like receptor 4 (TLR4) mRNA and p38MAPK mRNA in the lung tissues were measured by fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR). **Results** Under the light microscope, the pulmonary capillaries markedly dilated and congested, the interstitium width of lung increased with a large amount of inflammatory cells infiltration, the intestinal mucosal layer becoming thinner with detachment of intestinal villi and a large amount of inflammatory cells infiltration were detected in rats of model group. Compared with those in sham group, the levels of TNF- α and IL-6 in BALF, the MPO activity of lung and ileum tissues, and the expressions of TLR4 mRNA and p38MAPK mRNA in the lung tissues were significantly increased in model group.

Compared with those in model group, the pathohistological damages in lung and ileum tissues were ameliorated, the levels of TNF- α and IL-6 in BALF, the MPO activity of lung and intestinal tissues and the expressions of TLR4 mRNA and p38MAPK mRNA in the lung tissues were lower in the rats of drainage group [TNF- α in BALF (ng/L): 858.55 $\pm$ 27.16 vs. 1 680.58 $\pm$ 105.62; IL-6 in BALF (ng/L): 0 vs. 484.71 $\pm$ 5.43; MPO activity of lung (U/g): 0.95 $\pm$ 0.13 vs. 1.36 $\pm$ 0.11; MPO activity of ileum tissues (U/g): 0.75 $\pm$ 0.13 vs. 1.30 $\pm$ 0.16; TLR4 mRNA: 0.21 $\pm$ 0.11 vs. 0.69 $\pm$ 0.13, p38MAPK mRNA: 0.21 $\pm$ 0.13 vs. 0.47 $\pm$ 0.09; all $P < 0.05$]. **Conclusion** Mesenteric lymph drainage can alleviate acute lung injury in rats with bowel repletion, and its mechanism may be related to the reduction of the expressions of TLR4 mRNA and p38MAPK mRNA and the release of TNF- α and IL-6 in lung tissues.

【Key words】 Mesenteric lymph duct; Bowel repletion; Acute lung injury; p38 mitogen activated protein kinase

阳明腑实证存在于某种疾病或某种疾病的一个病程中,常见于外科急腹症如急性胰腺炎、肠梗阻、急性胆道感染以及腹部大手术后^[1],具有阳明腑实证表现的腹部疾患发病急、病情重、变化快、并发症多,易进展为多器官功能障碍综合征(MODS)而危及患者生命^[2]。在 MODS 的发生发展过程中,又以急性肺损伤(ALI)出现最早、发生率最高,并贯穿其全过程。在重度烧伤、感染性休克、失血性休克等疾病的发展过程中,肠系膜淋巴液的作用越来越得到重视,其可介导重症感染/严重创伤等引起的肺组织损伤,进而引起肺和全身的炎症反应^[3-5]。有研究表明,阻断肠淋巴途径或进行肠淋巴引流在抑制器官功能损伤方面起着重要作用^[5-10]。为此,本研究通过建立阳明腑实证 Wistar 大鼠模型,观察肠系膜淋巴管引流对阳明腑实证合并 ALI 的影响,并进一步探讨其作用机制,为临床早期治疗阳明腑实证合并 ALI 患者提供新的思路和方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要仪器: 30 只健康雄性 Wistar 大鼠,体质量 265 ~ 310 g,购自中国医学科学院实验动物研究所,动物合格证号: SCXK-(军)2009-003。髓过氧化物酶(MPO)检测试剂盒购自南京建成生物公司,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)检测试剂盒为 Cusabio 公司产品, RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒和 UltraSYBR Mixtur 购自北京康为世纪生物科技有限公司,引物由上海生物工程技术有限公司合成。

1.2 动物分组及大鼠阳明腑实证肠缺血/再灌注(I/R)模型的制备: 将大鼠按随机数字表法分为假手术组、阳明腑实证模型组和肠系膜淋巴管引流组,每组 10 只。模型组采用夹闭肠系膜上动脉(SMA)根部,原位还纳肠管,缝合切口;1 h 后由原切口再次入腹,去除无创血管夹行再灌注 2 h 制备肠 I/R 损伤。假手术组大鼠暴露并钝性分离 SMA 及肠系膜淋巴管后即刻还纳腹腔器官。引流组于再灌注结束时行

肠系膜淋巴管引流,持续 3 h。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 TNF- α 、IL-6 含量测定: 用生理盐水对右主支气管进行肺泡灌洗 2 次^[5],将 2 次支气管肺泡灌洗液(BALF)合并,离心取上清液,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TNF- α 、IL-6 含量,操作按试剂盒说明书进行。

1.3.2 肺和回肠组织病理学观察: 取肺和回肠组织用 10% 甲醛水溶液固定,进行常规石蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺和回肠黏膜组织的病理学变化。

1.3.3 肺和回肠组织 MPO 活性测定: 采用化学比色法测定 MPO 活性,操作按试剂盒说明书进行。

1.3.4 肺组织 Toll 样受体 4(TLR4)和 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK) mRNA 表达的测定: 取 70 μ g 肺组织进行匀浆,按试剂盒说明提取总 RNA,进行逆转录,用 1.0 μ L 的 cDNA 进行实时荧光定量聚合酶链反应(PCR),引物序列、扩增条件和结果分析参见本课题组前期的文献^[11]。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;各组间比较,采用单因素方差分析(one-way ANOVA)检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BALF 中 TNF- α 、IL-6 含量比较(表 1): 模型组大鼠 BALF 中 TNF- α 、IL-6 含量均较假手术组明显升高,引流组 BALF 中 TNF- α 、IL-6 含量较模

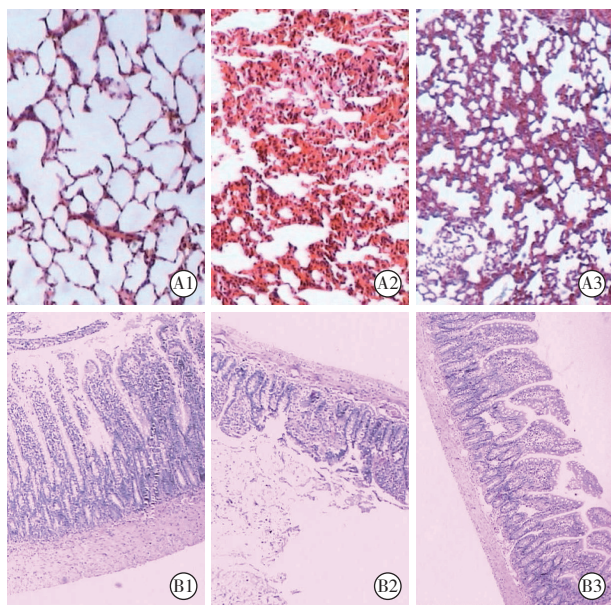
表 1 各组大鼠 BALF 中 TNF- α 、IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
假手术组	10	619.88 $\pm$ 20.15	51.36 $\pm$ 4.37
模型组	10	1 680.58 $\pm$ 105.62 ^a	484.71 $\pm$ 5.43 ^a
引流组	10	858.55 $\pm$ 27.16 ^b	未检测到

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

型组明显降低 (均 $P < 0.05$)。

2.2 肺和回肠组织病理学变化 (图 1): 光镜下可见, 模型组大鼠肺毛细血管明显扩张充血, 肺间质明显增宽, 伴有大量炎性细胞浸润; 肠黏膜层变薄, 绒毛脱落, 伴有大量炎性细胞浸润。引流组肺毛细血管充血和肺泡壁间质增宽程度有所减轻; 肠黏膜绒毛脱落减少, 炎性细胞浸润减少, 黏膜厚度及绒毛高度均有改善。



A 肺组织; B: 回肠组织; 1: 假手术组; 2: 模型组; 3: 引流组
图 1 光镜下观察各组大鼠肺和回肠组织病理学变化

2.3 肺和回肠组织 MPO 活性比较 (表 2): 模型组大鼠肺和回肠组织 MPO 活性均较假手术组明显升高; 而引流组肺和回肠组织的 MPO 活性明显减轻 (均 $P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠肺、回肠组织 MPO 活性比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	MPO 活性 (U/g)	
		肺	回肠
假手术组	10	0.65 ± 0.09	0.61 ± 0.10
模型组	10	1.36 ± 0.11^a	1.30 ± 0.16^a
引流组	10	0.95 ± 0.13^b	0.75 ± 0.13^b

注: 与假手术组比较, $^aP < 0.05$; 与模型组比较, $^bP < 0.05$

2.4 肺组织 TLR4、p38MAPK mRNA 表达的变化 (表 3): 模型组大鼠肺组织 TLR4、p38MAPK 表达均较假手术组升高, 引流组大鼠肺组织 TLR4、p38MAPK mRNA 表达水平明显降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠肺组织 TLR4、p38MAPK mRNA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	TLR4 mRNA	p38MAPK mRNA
假手术组	10	0.09 ± 0.02	0.12 ± 0.03
模型组	10	0.69 ± 0.13^a	0.47 ± 0.09^a
引流组	10	0.21 ± 0.11^b	0.21 ± 0.13^b

注: 与假手术组比较, $^aP < 0.05$; 与模型组比较, $^bP < 0.05$

3 讨论

在制备中医“证”的动物模型中, 应注意产生“证”的原因具有多元性, 应从多种致病因素来制备“证”的动物模型。阳明腑实证是指外感热病病程中所表现出的邪热内炽, 且伴有腹部实证症状的一组临床常见全身综合证候, 以痞、满、躁、实、坚为主症, 可以出现在许多疾病进展过程中。近年来研究表明, 肠道屏障功能损伤是阳明腑实证发生的病理生理基础^[12]。徐军等^[13]研究发现, 肠 I/R 损伤可引起肠屏障严重受损、毒素移位及强烈的全身炎症反应。本研究采用 SMA 缺血 1 h、再灌注 2 h 制备大鼠肠道 I/R 模型, 显示回肠黏膜屏障破坏, 符合阳明腑实证发生的病理生理基础。除此之外, 还发现阳明腑实证大鼠肺组织病理损伤程度和 MPO 活性升高, BALF 中 TNF- α 和 IL-6 含量增加, 表现出了典型 ALI 的表现, 与石海梅等^[14]研究结果一致。

何桂珍等^[15]对肠道 I/R 损伤时引流的淋巴液进行研究, 发现淋巴液中 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的浓度高于正常肠淋巴液; 张艳敏等^[16]对重症腹腔感染的大鼠进行肠系膜淋巴液成分分析发现, 重症腹腔感染大鼠 TNF- α 、IL-6 水平高于对照组; 另有多项研究显示, 严重烧伤后肠淋巴液内有高浓度的内毒素、细菌及炎症因子如 TNF- α 、IL-6、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB-1)^[17-18]。提示淋巴循环并非过去所认为的仅仅是循环系统的辅助部分, 可能在创伤、休克、脓毒症等导致 MODS 的发病机制中发挥了重要的作用^[19]。在本研究中, 肠系膜淋巴管引流 3 h 后, 大肠腑实证大鼠回肠和肺组织病理损伤程度减轻, MPO 活性降低, 说明肠淋巴液引流能减轻大肠腑实证大鼠肺和回肠损伤, 提示肠淋巴途径在肠病及肺损伤早期中起重要作用。

TLR4 介导 p38MAPK 信号通路与炎症、应激反应的调控密切相关, 该通路激活能诱导炎性细胞因子合成和释放增加^[20-23], 多种促炎细胞因子介导的失控性肺部炎症反应是急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 的病理生理基础^[24], 其中

TNF- α 和 IL-6 发挥了重要作用^[25], TNF- α 主要由细菌、内毒素刺激肺泡巨噬细胞产生^[26], 可损伤内皮细胞功能, 增加血管通透性, 降低循环阻力, 并诱导 IL-6 等细胞因子的释放。本研究表明, 大肠腑实证大鼠肺组织内 TLR4 和 p38MAPK 表达增强, TNF- α 和 IL-6 含量增加, 而肠淋巴液引流能降低大肠腑实证大鼠肺组织 TLR4 和 p38MAPK 表达, 减少 TNF- α 和 IL-6 释放。这一结果表明, 大肠腑实证大鼠肺组织 p38MAPK 信号通路被激活, 肠系膜淋巴管引流可抑制 p38MAPK 信号通路激活, 减少肺组织细胞因子释放, 从而减轻肺损伤。这可能是肠淋巴引流减轻肺组织病理损伤的作用机制之一。

参考文献

- [1] 华鹏鹏, 傅强, 杜超. 阳明腑实证的中西医结合研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2012, 41(5): 52-53.
- [2] 陈海龙, 关凤林, 闻庆平, 等. 肺与大肠相表里的理论和现代研究[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29(27): 71-73.
- [3] 何桂珍, 崔晓雨, 董良广, 等. 大鼠肠道缺血/再灌注时肠淋巴干结扎对肠道屏障的影响[J]. 中国临床营养杂志, 2007, 15(3): 155-159.
- [4] Cavriani G, Domingos HV, Soares AL, et al. Lymphatic system as a path underlying the spread of lung and gut injury after intestinal ischemia/reperfusion in rats[J]. Shock, 2005, 23(4): 330-336.
- [5] Deitch EA. Gut lymph and lymphatics: a source of factors leading to organ injury and dysfunction[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1207 Suppl 1: E103-E111.
- [6] 牛广旭, 张立民, 司永华, 等. 肠淋巴液引流减轻失血性休克大鼠早期肺损伤[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(23): 13-17.
- [7] 何桂珍, 崔晓雨, 王玉康, 等. 肠道缺血后不同时间再灌注和淋巴管结扎对肠道和肺组织的影响[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(4): 26-30.
- [8] 张淑坤, 崔乃强, 卓玉珍, 等. 阻断腹腔淋巴回流减轻重症腹腔感染大鼠急性肺损伤[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18(4): 369-372.
- [9] 王冬, 李勇, 赵群, 等. 胸导管淋巴液引流对大鼠 SAP 并肺损伤的保护作用及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(9): 1086-1090.
- [10] 赵自刚, 牛春雨, 张静, 等. 肠系膜淋巴管结扎对失血性休克大鼠肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19(5): 274-278.
- [11] 张淑坤, 崔乃强, 张艳敏, 等. 清胰颗粒减轻急性出血坏死性胰腺炎大鼠早期肺损伤[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2014, 20(4): 390-392.
- [12] 陈海龙, 关凤林. 阳明腑实证本质的现代研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007, 13(4): 353-355.
- [13] 徐军, 郑亮亮, 梁璐, 等. 高渗盐溶液对肠缺血/再灌注损伤兔肠屏障功能保护的时相性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 365-368.
- [14] 石海梅, 周华成, 贾雅蕊, 等. 氢气对失血性休克大鼠急性肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 347-350.
- [15] 何桂珍, 董良广, 周开国, 等. 肠道缺血再灌注损伤时淋巴干结扎及谷氨酰胺营养干预的作用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2010, 17(5): 443-448.
- [16] 张艳敏, 崔乃强, 张淑坤. 重症腹腔感染大鼠肠系膜淋巴液成分分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 503-507.
- [17] 肖虎, 王德昌, 冷向峰, 等. 早期液体复苏对烧伤大鼠淋巴液 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2005, 43(10): 964-967.
- [18] 冯永强, 王德昌, 王坤, 等. 严重烫伤大鼠淋巴循环中三种重要炎症介质的变化[J]. 中华烧伤杂志, 2011, 27(1): 61-62.
- [19] Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review[J]. Front Biosci, 2006, 11: 520-528.
- [20] Zhan J, Liu Y, Zhang Z, et al. Effect of penicillamine hydrochloride on expressions of MAPK in mice with CLP-induced acute lung injury[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(3): 1909-1914.
- [21] 张诗彤, 白文元, 马俊骥, 等. p38 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路在诱导 Barrett 食管发生中的作用[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(8): 539-542.
- [22] Kiemer AK, Weber NC, Furst R, et al. Inhibition of p38 MAPK activation via induction of MKP-1: atrial natriuretic peptide reduces TNF- α -induced actin polymerization and endothelial permeability[J]. Circ Res, 2002, 90(8): 874-881.
- [23] 马涛, 刘志. p38MAPK-HSP27 信号通路在内毒素致大鼠肺损伤中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(11): 1943-1949.
- [24] 郑贵军, 李银平. 组织因子和组织因子途径抑制物与脓毒症[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(2): 126-128.
- [25] 姚咏明, 栾晓译. 客观评价脓毒症生物标志物的临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(9): 517-519.
- [26] 王进, 杨光田, 乔礼芬, 等. 醒脑静注射液对内毒素诱导大鼠肺泡巨噬细胞核转录因子- κ B 激活和细胞因子产生的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(4): 212-215.

(收稿日期: 2015-04-10)(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中, 药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1/2/3-1997《中医临床诊疗术语疾病部分/证候部分/治法部分》和 GB/T 20348-2006《中医基础理论术语》执行, 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008《耳穴名称与定位》执行。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。冠以外国人名体的征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中文译名, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“s”。文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。