

## 黏膜保护剂对实验性胃黏膜损伤及胃黏膜超微结构改变的作用

张冬红 董秀云 周丽雅 林三仁

**【摘要】**目的 评价铝碳酸镁等常用黏膜保护剂对乙醇、阿司匹林、盐酸、泼尼松龙诱发的大鼠胃黏膜损伤的保护作用,并观察铝碳酸镁的黏膜保护作用与胃黏膜上皮细胞间隙变化的关系。方法 采用四种方法造模。①乙醇造模:采用雄性 Wistar 大鼠 84 只,分为 7 组,每组 12 只,分别给予铝碳酸镁、麦滋林、替普瑞酮、吉法酯、硫糖铝、瑞巴派特、0.9%氯化钠溶液 3 d,第 4 天动物在给药后再经口给予无水乙醇 1 ml 造模。之后处死动物观察药物对大鼠胃黏膜损伤的作用。计算各组胃黏膜损伤长度(mm)作为损伤指数。②阿司匹林造模:经口给予阿司匹林(300 mg/kg)及 0.1 mol/L 盐酸 0.5 ml/100 g 造模,余实验方法同①。③盐酸造模:经口给予 0.7 mol/L 盐酸 1 ml 造模,余实验方法同①。④泼尼松龙造模:动物分组及给药剂量同其他模型,给药或 0.9%氯化钠溶液 5 d,第 2~5 天每天皮下注射泼尼松龙(250 mg/kg),第 5 天处死动物,用 Guth 法计算损伤指数。取每种动物模型对照组及铝碳酸镁组的第 1、5 和 10 号动物胃黏膜组织,用透射电镜检测细胞间隙的变化。结果 四种胃黏膜损伤模型中,各黏膜保护剂用药组胃黏膜损伤指数均显著小于对照组( $P$  值均  $<0.05$ ),其中铝碳酸镁组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。同时铝碳酸镁组胃黏膜上皮细胞间隙显著小于对照组( $P < 0.05$ )。结论 六种常用黏膜保护剂对乙醇、盐酸、阿司匹林、泼尼松龙诱发的胃黏膜损伤均有保护作用,其中铝碳酸镁的保护作用更显著。观察胃黏膜上皮细胞间隙可从细胞学水平进一步证实铝碳酸镁的黏膜保护作用。

**【关键词】** 胃黏膜;超微结构;保护剂;铝碳酸镁

**Effects of mucosal protective agents against experimental gastric mucosal lesions and ultra-structure changes in gastric mucosal in rats** ZHANG Dong-hong, DONG Xiu-yun, ZHOU Li-ya, LIN San-ren. Department of Gastroenterology, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China Corresponding author: ZHOU Li-ya, liyazhou@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the protective effects of hydrotalcite, Marzulene-s, selbex, gefarnate, sucralfate and rebamipide against the gastric mucosa lesions induced by ethanol, aspirin, hydrochloric acid or prednisolone in rats. The changes in intercellular space width of gastric epithelial in rats was observed. **Methods** Four kinds of models were used to observe the protective effects of six agents against the gastric mucosal lesions. ① Ethanol model: a total of 84 male Wistar rats were divided into 7 groups with 12 each. The rats in group 1 to 7 were orally received hydrotalcite, Marzulene-S, gefarnate, sucralfate, rebamipide or normal saline for 3 days, respectively. On day 4, the rats were given 1 ml of absolute ethanol. The length of gastric lesion were measured by ulcer index. ② Aspirin model: the rats were received 300 mg/kg of aspirin and 0.1 mol/L hydrochloric acid (0.5 ml/100 g). The following procedures were as ①. ③ Hydrochloric acid model: the rats were received 1 ml of 0.7 mol/L hydrochloric acid. The following procedures were as ①. ④ Prednisolone model: all groups were administrated with above 6 agents or normal saline for 5 days. During the 2nd-5th day, the rats were subcutaneously injected with prednisolone (250 mg/kg) daily. Rats were killed on 5th day, and the lesions were measured by ulcer index. Gastric mucosal tissue of No. 1, 5 and 10 rat in the control group and the hydrotalcite group were picked up to measure the intercellular space width using transmission electron microscopy. **Results** In four kind of models, the ulcer index were significantly lower in rats

treated with mucosal protective agents than that in the controls ( $P < 0.05$ ), especially in hydrotalcite group ( $P < 0.01$ ). The width of intercellular space in the hydrotalcite group was significantly narrower than that in controls ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** All of the mucosal protective agents can be against the gastric mucosal lesion induced by ethanol, hydrochloric acid, aspirin or prednisolone. Among them, the hydrotalcite is even better. The effect of hydrotalcite is further confirmed by observation of intercellular space width.

**【Key words】** Gastric mucos; Ultra structure; Protective agents, Hydrotalcite

乙醇、非甾体类抗炎药(NSAID)及皮质类固醇药物是常见的外源性胃黏膜损伤因子,而酸、胆汁等是重要的内源性损伤因子,在达到一定浓度或剂量时,常可诱发胃黏膜损伤,发生糜烂、溃疡、出血等胃黏膜急、慢性病变<sup>[1]</sup>。

临床常用的黏膜保护剂是否能通过增强防御修复机制减轻胃黏膜损伤?损伤减轻的程度如何?本实验采用铝碳酸镁等六种常用黏膜保护剂,对乙醇、阿司匹林、泼尼松龙和盐酸诱发的四种大鼠胃黏膜损伤模型,从器官组织形态学与超微结构细胞水平,研究黏膜保护剂对实验性胃黏膜损伤的预防或保护作用。

## 材料与方法

雄性 Wistar 大鼠(维多利亚公司),体重 180~220 g。造模剂无水乙醇为北京化工厂产品,阿司匹林为青岛黄海制药责任公司产品,盐酸为北京兴青红化工厂产品,醋酸泼尼松龙注射液为浙江仙琚制药股份有限公司产品。胃黏膜保护剂铝碳酸镁(达喜)为德国拜耳公司产品,每天 375 mg/kg;麦滋林为寿制药株式会社产品,每天 250 mg/kg;替普瑞酮(施维舒)为日本卫材株式会社产品,每天 20 mg/kg;吉法酯(惠加强)为日本大阪生晃荣养药品株式会社产品,每天 38 mg/kg;硫糖铝为广东华南药业有限公司产品,每天 500 mg/kg;瑞巴派特(膜固斯达)为浙江大冢制药有限公司产品,每天 40 mg/kg。药物剂量约为人的 7.5 倍量。

### 一、动物造模与胃黏膜检测

1. 无水乙醇诱发胃黏膜损伤:实验动物分 7 组,每组 12 只,排列号为 1~12 号。第 1 组为对照组,给予 0.9%氯化钠溶液;第 2~7 为实验组,分别给予铝碳酸镁、麦滋林、替普瑞酮、吉法酯、硫糖铝及瑞巴派特,药物依日剂量用蒸馏水配好。各组动物给予 0.9%氯化钠溶液或药物灌胃,每次 2 ml,每天 2 次,共 3 d;第 4 天给予 0.9%氯化钠溶液或药物 1 次,2 h 后给予无水乙醇 1 ml。

2. 阿司匹林诱发胃黏膜损伤:动物分组、给药剂量和天数同无水乙醇组。按 Guth 等<sup>[2]</sup>的方法,阿司匹林 300 mg/kg,用 2%碳酸氢钠配制。第 4 天口服配制的阿司匹林 1 ml,1 h 后再灌入 0.1 mol/L 盐酸 5 ml/kg。

3. 盐酸诱发胃黏膜损伤:动物分组、给药剂量和天数同无水乙醇组,第 4 天按 Robert 等<sup>[3]</sup>的方法,经口给予 0.7 mol/L 盐酸 1 ml。

上述 1~3 项动物 1 h 后脱颈处死,取出胃,沿胃大弯剪开展平,计算胃黏膜损伤长度(mm)作为黏膜损伤指数,胃标本放于液氮速冻后冰箱内保存。

4. 泼尼松龙诱发胃黏膜损伤:动物分组、给药剂量同无水乙醇组,给药天数为第 1~5 天,第 2~5 天皮下注射泼尼松龙 250 mg/kg,每天 1 次。第 5 天处死动物,用参考文献[4]的方法计算损伤指数:点状损伤为 1 分,损伤 < 1 mm 为 2 分,1~2 mm 为 3 分,2~4 mm 为 4 分,>4 mm 为 5 分,将每一胃的损伤分数相加为总分数,作为黏膜损伤指数。

### 二、细胞间隙测定

取各模型组动物对照组和铝碳酸镁组的第 1、5、10 号动物,在胃大弯距胃和黏膜胃交界线 0.5 cm 处取未损伤胃黏膜约 2 mm<sup>2</sup>,1 min 内放入 3%戊二醛溶液内,4℃固定 2 h,脱水、包埋、切片与染色,用 JEOL JEM-1230 电子显微镜放大 6000 倍观察。采用 Gatan Digital Micrograph 图像处理软件,每一胃黏膜标本随机选取 5 个区域照相,每张照片取 10 个横切线计算细胞间隙。用盲法计算 0.9%氯化钠溶液对照组和铝碳酸镁实验组平均细胞间隙、最大细胞间隙及最小细胞间隙<sup>[5]</sup>。

### 三、统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异比较采用 *T* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、药物对大鼠实验性胃黏膜损伤的作用

1. 药物对乙醇诱发胃黏膜损伤的作用: 经口灌入无水乙醇 1 h 后, 对照组黏膜损伤指数为(85.4±15.1) mm, 铝碳酸镁组为(39.7±12.4) mm, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。其余药物实验组黏膜损伤指数均值在 40.9~62.7 mm, 统计学结果见表 1。

2. 药物对阿司匹林诱发胃黏膜损伤的作用: 对照组黏膜损伤指数为(78.6±17.5) mm, 铝碳酸镁为(37.8±17.3) mm, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。其余药物实验组黏膜损伤指数均值在 40.6~52.7 mm, 统计学结果见表 1。

3. 药物对盐酸诱发胃黏膜损伤的作用: 对照组黏膜损伤指数为(73.1±12.2) mm, 铝碳酸镁为(37.7±6.5) mm, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

其余药物实验组黏膜损伤指数均值在 31.6~65.3 mm, 统计学结果见表 1。

4. 药物对泼尼松龙诱发胃黏膜损伤的作用: 对照组黏膜损伤指数为(14.7±6.4) mm, 铝碳酸镁为(6.1±2.1) mm, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。其余药物实验组黏膜损伤指数均值在 6.5~9.3 mm, 统计学结果见表 1。

二、胃黏膜细胞间隙的变化

在乙醇、阿司匹林、盐酸和泼尼松龙四种大鼠胃黏膜损伤模型中, 铝碳酸镁组平均细胞间隙、最大细胞间隙及最小细胞间隙均显著小于 0.9% 氯化钠溶液对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 2 及图 1~4。

表 1 黏膜保护剂对大鼠实验性胃黏膜损伤的保护作用

分组	乙醇		阿司匹林		盐酸		泼尼松龙	
	鼠数	损伤指数 (mm)	鼠数	损伤指数 (mm)	鼠数	损伤指数 (mm)	鼠数	损伤指数 (分)
对照组	12	85.4±15.1	11	78.6±17.5	11	73.1±12.2	12	14.7±6.4
铝碳酸镁组	12	39.7±12.4*	12	37.8±17.3*	12	37.7±6.5*	12	6.1±2.1*
麦滋林组	12	57.9±10.1#	12	47.3±14.0#	12	45.1±16.4#	12	8.8±2.7*
替普瑞酮组	12	44.4±10.5#	12	52.7±14.9#	12	56.1±11.2#	12	8.9±2.7*
吉法酯组	12	62.7±18.5#	12	44.7±12.2#	12	61.3±16.2#	12	9.3±2.4*
硫糖铝组	12	40.9±16.2*	12	44.2±18.4#	12	31.6±8.6*	12	6.5±2.6*
瑞巴派特组	12	52.0±13.5#	12	40.6±10.7#	12	65.3±19.3#	12	8.7±3.4*

注: 与对照组比较: \* $P<0.01$ , # $P<0.05$

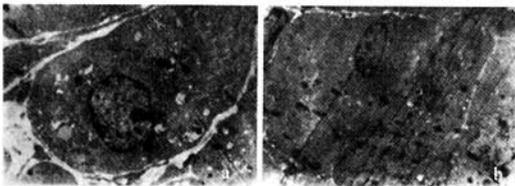


图 1 无水乙醇损伤模型(×6000), 铝碳酸镁组(图 b)胃黏膜上皮细胞间隙显著小于对照组(图 a)

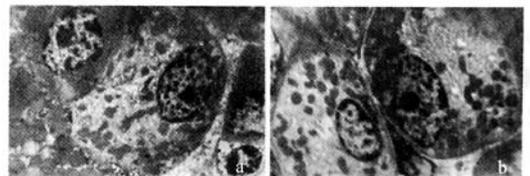


图 2 阿司匹林损伤模型(×6000), 铝碳酸镁组(图 b)胃黏膜上皮细胞间隙显著小于对照组(图 a)

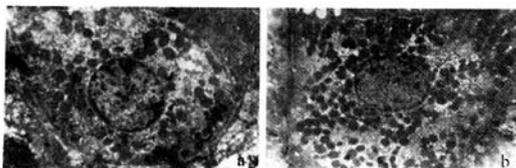


图 3 盐酸损伤模型(×6000), 铝碳酸镁组(图 b)胃黏膜上皮细胞间隙显著小于对照组(图 a)

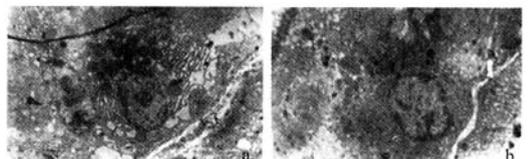


图 4 泼尼松龙损伤模型(×6000), 铝碳酸镁组(图 b)胃黏膜上皮细胞间隙显著小于对照组(图 a)

表 2 铝碳酸镁对实验性胃黏膜损伤胃黏膜细胞间隙的影响

损伤模型	平均细胞间隙( $\mu\text{m}$ )		最大细胞间隙( $\mu\text{m}$ )		最小细胞间隙( $\mu\text{m}$ )	
	对照组	铝碳酸镁组	对照组	铝碳酸镁组	对照组	铝碳酸镁组
乙醇	0.39±0.11	0.13±0.07*	0.58	0.16	0.19	0.09
阿司匹林	0.41±0.11	0.17±0.04*	0.68	0.36	0.28	0.11
盐酸	0.43±0.11	0.15±0.06*	0.67	0.20	0.30	0.11
泼尼松龙	0.39±0.06	0.16±0.05*	0.54	0.29	0.32	0.11

注: 和对照组比较: \* $P < 0.05$

## 讨 论

世界卫生组织估计全球约有 20 亿乙醇性饮料消费者<sup>[6]</sup>。其中大量饮酒者约占成人总人口的 7%<sup>[11]</sup>。饮酒后,乙醇首先在胃内与胃十二指肠黏膜直接接触,乙醇作为有机溶剂,能溶解黏液和生物膜,使膜通透性升高,细胞间水钠潴留,上皮细胞坏死脱落,微血管内皮细胞损伤,致血管栓塞与血流淤滞,黏膜组织缺血、缺氧,黏膜坏死,糜烂或溃疡形成<sup>[7]</sup>。而胃酸在损伤中不起主要作用,乙醇性胃黏膜损伤被认为是“非酸相关性”损伤<sup>[8-10]</sup>。

估计全世界每天有超过 3000 万人服用 NSAID<sup>[11]</sup>,在规律服用 NSAID 患者中 50% 出现胃黏膜糜烂,15%~30% 患者在内镜检查时发现溃疡<sup>[11]</sup>。NSAID 诱发胃黏膜损伤主要通过两种机制:① NSAID 阻断环氧合酶,削弱内源性前列腺素合成;② NSAID 对胃黏膜上皮细胞的局部刺激作用。后者是酸性 NSAID 的特性,其中阿司匹林最具代表性<sup>[11]</sup>。

皮质类固醇激素治疗后消化性溃疡的发病率显著升高,从 11%~31% 不等<sup>[11]</sup>。激素诱发溃疡的机制早期是损伤黏液屏障,后期是增加胃酸分泌<sup>[11]</sup>。而胃酸是最主要的内源性损伤因子。

人体胃黏膜经常暴露于上述常见的四种内、外源性损伤因子中,只有当黏膜损伤与保护之间的平衡被打破,才发生病变。1996 年 Wallace 较全面地阐述了胃黏膜的保护机制,结合解剖与功能将其分为 5 个层次:黏液-碳酸氢盐层、上皮层、黏膜微循环、免疫细胞-炎性反应、修复重建因子<sup>[11]</sup>。这是一个立体、多层次、相互联系的网络体系。能显著增强防御修复系统的药物,即胃黏膜保护剂。

铝碳酸镁作为一种活性铝剂,是常用的黏膜保护剂。具有独特的层状网络晶格结构,沉积在上消化道黏膜表面形成保护层,阻隔胃腔内损伤因子;层状网络晶格可作为  $\text{HCO}_3^-$  贮池,增强黏液-碳酸氢

盐屏障<sup>[12]</sup>。铝碳酸镁上调损伤组织表皮生长因子(EGF),促进上皮层修复;上调成纤维生长因子(bFGF)<sup>[13]</sup>,促进溃疡底部肉芽组织新生血管生成;促进前列腺素生成<sup>[12, 14, 15]</sup>,扩张胃黏膜微血管,提高胃黏膜血流量<sup>[14, 15]</sup>。因此,铝碳酸镁对防御修复系统的各层次均有增强作用,不仅起保护层作用,而且促进损伤组织修复,是全面的胃黏膜保护剂。同时铝碳酸镁层状网络晶格能释出  $\text{OH}^-$ ,即刻中和胃酸<sup>[16]</sup>。

本研究中大鼠予铝碳酸镁灌胃预处理,其对无水乙醇、阿司匹林、泼尼松龙及盐酸诱导的实验性胃黏膜损伤均有显著的保护作用,可减轻黏膜损伤。

本研究中,用铝碳酸镁和其他常用黏膜保护剂(麦滋林、替普瑞酮、吉法酯、硫糖铝、瑞巴派特)预处理后,大鼠胃黏膜损伤长度(损伤指数)均显著小于对照组,其中铝碳酸镁的差异最为显著。

胃黏膜上皮细胞间的紧密连接、缝隙连接构成胃黏膜屏障的重要形态学基础。多种损伤因子可破坏细胞间连接,使胃黏膜上皮细胞间间隙增加<sup>[1]</sup>,上皮细胞间隙一定程度反映损伤的情况。本研究观察到铝碳酸镁显著减少乙醇、盐酸、阿司匹林和泼尼松龙诱发的胃黏膜上皮细胞间隙扩大。从细胞学水平进一步证明铝碳酸镁的黏膜保护作用。

胃黏膜损伤的最终发生是由损伤与防御修复因素失衡引发。临床对胃黏膜炎性损害性疾病的防治,需要祛除损伤因子,同时选择黏膜保护剂增强防御与修复。铝碳酸镁作为活性铝剂不仅能增强黏膜防御与修复,而且即刻中和胃酸祛除损伤因子,对乙醇、NSAID、皮质类固醇、盐酸等多种损伤具有显著保护作用,具有广泛的临床应用前景。

## 参 考 文 献

- [1] 李兆申,湛先保,许国铭. 胃黏膜损伤与保护. 基础与临床. 上海: 上海科学技术出版社, 2004.
- [2] Guth PH, Aures D, Paulsen G. Topical aspirin plus HCl gas-

tric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine, and probanthine. *Gastroenterology*, 1979, 76; 88-93.

[ 3 ] Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*, 1979, 77; 433-443.

[ 4 ] 王志均. 胃黏膜的损伤、防御与修复//王志均, 朱文玉. 细胞保护. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995: 69-92.

[ 5 ] Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*, 1996, 111; 1200-1205.

[ 6 ] WHO Global Status Report on Alcohol. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse. Geneva, 2004.

[ 7 ] Szabo S. Mechanisms of mucosal injury in the stomach and duodenum: time-sequence analysis of morphologic, functional, biochemical and histochemical studies. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1987, 127; 21-28.

[ 8 ] Tarnawski A, Hollander D, Gergely H, et al. Comparison of antacid, sucralfate, cimetidine, and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury. *Am J Med*, 1985, 79; 19-23.

[ 9 ] Erickson RA, Bezabah S, Jonas G, et al. Chronic omeprazole treatment increases duodenal susceptibility to ethanol injury in rats. *Dig Dis Sci*, 1991, 36; 897-904.

[ 10 ] Castro GA, Sgarbieri VC, Carvalho JE, et al. Protective effect of collagen derivatives on the ulcerative lesions caused by oral administration of ethanol. *J Med Food*, 2007, 10; 154-158.

[ 11 ] Champion GD, Feng PH, Azuma T, et al. NSAID-induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol. An Asia-Pacific perspective and consensus. *Drugs*, 1997, 53; 6-19.

[ 12 ] Tarnawski AS, Tomikawa M, Ohta M, et al. Antacid talcicid activates in gastric mucosa genes encoding for EGF and its receptor. The molecular basis for its ulcer healing action. *J Physiol Paris*, 2000, 94; 93-98.

[ 13 ] Tarnawski A, Wahlstrom KJ, Ohta M, et al. Treatment with antacid hydrotalcit activates gastric mucosal genes encoding for EGF, bFGF and FGF receptor-1 the molecular mechanism for its ulcer healing action. *Gastroenterology*, 1996, 110 (Suppl 4); A276.

[ 14 ] 王立新, 林三仁, 董秀云, 等. 铝碳酸镁对胃黏膜保护的实验研究. *胃肠病学*, 1999, 4; 137-140.

[ 15 ] 孙波, 李兆申. 铝碳酸镁等药物对大鼠非固醇类抗炎药性胃黏膜损害的预防作用. *第二军医大学学报*, 2000, 21; 156-158.

[ 16 ] Miederer SE, Wirtz M, Fladung B. Acid neutralization and bile acid binding capacity of hydrotalcite compared with other antacids: An in vitro study. *Chin J Dig Dis*, 2003, 4; 140-146.

(收稿日期: 2008-01-10)

(本文编辑: 侯虹鲁)

### · 读者 · 作者 · 编者 ·

#### 本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料, 用  $M(Q_R)$  表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用; 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型, 定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合格的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值(如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等)应尽可能给出具体  $P$  值(如  $P = 0.0238$ ); 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。