

麻黄附子细辛汤联合抗生素的体外抗肺炎链球菌作用研究

由凤鸣¹ 胡 荣² 肖 冲¹ 侯天将¹ 杨 露²

(1 成都中医药大学临床医学院, 成都, 610075; 2 成都中医药大学药学院, 成都, 610075)

摘要 目的:研究麻黄附子细辛汤与抗生素联合应用对抗生素的增效作用,为研究中药对抗生素增效的作用机制和筛选活性成分奠定实验基础。方法:将麻黄附子细辛汤复方、中药复方加头孢唑林、头孢唑林分别加入培养基中,同时制作未加药物的空白培养基作为空白组和阴性组,以及单纯加入替加环素的培养基作为阳性组,分别接种肺炎链球菌后 37 ℃ 培养过夜,空白组不接种细菌,每 12 h 取出计数,计算活菌数;同时使用连续稀释法检测其各自最小抑菌浓度(MIC)及最低杀菌浓度(MBC);并且用纸片法检测抑菌圈。结果:1) 中药复方组 12 h 时发现细菌逐渐生长,直至培养 120 h 后细菌浓度才逐渐下降,直至培养 180 h 时细菌浓度保持不变,头孢唑林组培养 12 h 时细菌数逐渐减少,到 60 h 时细菌减少的趋势停止,中药复方联合头孢唑林组培养 12 h 时细菌数逐渐减少,并在培养 144 h 时各组细菌均无生长迹象,替加环素药物干预后细菌数急剧下降,但是直到观察结束仍有部分细菌存活,阴性组细菌随着培养时间的逐渐延长呈现缓慢生长趋势,空白组无细菌生长。2) 麻黄附子细辛汤对肺炎链球菌(MIC = 1.25 mg/mL, MBC = 2.5 mg/mL);头孢唑林对肺炎链球菌(MIC = 0.625 mg/mL, MBC = 1.25 mg/mL);中药复方联合头孢唑林对肺炎链球菌(MIC = 0.312 mg/mL, MBC = 1.25 mg/mL);替加环素对肺炎链球菌(MIC = 0.156 mg/mL, MBC = 1.25 mg/mL)。3) 中药复方联合头孢唑林抑菌环直径和阳性对照组相近,其次是头孢唑林组,中药单独使用的抑菌环直径小于头孢唑林组,麻黄附子细辛汤与头孢唑林联合用药对肺炎链球菌的抗菌效应均增强,麻黄附子细辛汤与头孢唑林联合用药的抗菌作用表现为协同作用(FIC = 0.59)。结论:麻黄附子细辛汤联合抗生素具有更明显的抗菌效应,可能与它激活耐药细菌生长有关。

关键词 麻黄附子细辛汤;抗生素;最小抑菌浓度;最低杀菌浓度;细菌生长

Research on the Synergistic Effect of Mahuang Fuzi Xixin Decoction combined with Antibiotics on Streptococcus pneumoniae

You Fengming¹, Hu Rong², Xiao Chong¹, Hou Tianjiang¹, Yang Lu²

(1 College of Clinical medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2 College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract Objective: To study the synergistic effect of Mahuang Fuzi Xixin Decoction combined with antibiotics on single-used antibiotics, and thus to lay the experimental foundation to screen active ingredients. **Methods:** The ingredients of Mahuang Fuzi Xixin Decoction, the compound Chinese medicine combined cefazolin, and cefazolin were added into the tissue mediums respectively as experimental groups, a blank tissue medium was taken as a blank control group as well as the negative group, and a tissue medium added solely with Tigecycline was taken as the positive group. Except for the blank group, inoculation of *s. pneumoniae* was given to each tissue medium and was cultured at 37 ℃ overnight. Every 12 hours, the mediums were taken out for recording viable counts, and minimal inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of the bacteria were detected by continuous dilution method, and inhibition zones were detected by paper slip method. **Results:** 1) It was found that bacteria grew gradually in the Traditional Chinese Medicine compound group at 12 h, and after cultured for 120 h, the bacteria concentration gradually decreased. Until cultured for 180 h, the bacteria concentration started to remain the same. In cefazolin group, bacteria count reduced gradually in the first 12 h, the downtrend of bacteria ended at 60 h. In Traditional Chinese Medicine compound combined cefazolin group, the bacteria count reduced gradually at the first 12 h, and after 144 h of culture, all groups of bacteria showed no sign of growth at the same time, with Tigecycline intervention bacterial count fell sharply. However, some bacteria still survive to the end of the observation. The negative group's bacteria grew slowly along culture and the bacteria of blank control group showed no sign of bacteria. 2) The Mhuang Fuzi Xixin Decoction vs. *s. pneumoniae* (MIC = 1.25 mg/ml, MBC = 2.5mg/ml); Cefazolin vs. *s. pneumoniae* (MIC = 0.625 mg/ml, MBC = 1.25mg/ml); Traditional Chinese medicine compound combined cefazolin vs. *s. pneumoniae* (MIC = 0.312 mg/ml, MBC = 1.25mg/ml); Tigecycline vs. *s. pneumoniae* (MIC =

基金项目:四川省中医管理局项目(编号:2012-E042);国家自然科学基金面上项目(编号:81473669)

作者简介:由凤鸣(1969—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:yfmdoc@163.com

通信作者:杨露(1975—),女,硕士,研究方向:中药药理,E-mail:4667676@qq.com

0.156 mg/ml, MBC = 1.25 mg/ml). 3) Traditional Chinese Medicine compound combined cefazolin group had close Bacteriostasis Circle diameter with the positive control group, and the second was cefazolin group. Traditional Chinese Medicine used alone had shorter Bacteriostasis Circle diameter than cefazolin group. The Mahuang Fuzi Xixin Decoction compound with cefazolin combination had enhanced antibacterial effect on streptococcus pneumoniae, and it has synergy effect (FIC = 0.59). **Conclusion:** The Mahuang Fuzi Xixin combined antibiotics have more obvious antibacterial effect, the reason for this might be it activates the growth of resistant bacteria.

Key Words Mahuang Fuzi Xixin Decoction; *S. pneumoniae* antibiotics; Minimal inhibitory concentration; Minimum bactericidal concentration; Bacterial growth

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.023

抗生素的广泛使用甚至滥用导致细菌耐药性问题日趋严峻,新的耐药菌株的出现增加了临床抗感染难度。美国疾病控制和预防中心(CDC)2006年发布一份研究显示导致耐药菌株出现潜在错误包括缺乏诊断及让患者长时间、大剂量的使用抗生素^[1]。虽然针对耐药菌研发新型抗生素的工作从未停止,每年都有超过10种以上新的抗生素问世,但是抗生素资源是相对有限的,新型抗生素的开发速度远不及细菌耐药性出来的速度。中医药是临床医学重要组成部分,由于中药的特殊性,细菌不易对中药产生耐药性,如果我们能从传统中药中找到对抗细菌耐药性的药物,增加耐药菌对抗生素的敏感性,配合抗生素使用,降低抗生素的最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC),将极大的改善人类在与细菌这场较量中的不利地位。

通常认为耐药菌是由于接触抗生素等物质后耐药机制激活,耐药菌处于“休眠”状态故而耐药,近年来有文献^[2]指出“休眠”并非是细菌耐药的唯一原因,缓慢生长的细菌耐药性虽然稍低于“休眠”细菌,但由于其数量庞大,是造成抗生素失效以及感染和复发的主要原因。于是针对上述情况我们做一假设:如果某种干预措施能够促进耐药菌的生长,是否可以作为抗生素继续发挥灭菌作用的前提基础?

麻黄附子细辛汤是汉代张仲景的《伤寒论》的经典方剂,由麻黄、附子、细辛三味药组成^[3],本方具有助阳解表、温里散寒之功效,组方严谨,临床上已证实该方具有明显的抗病毒、消炎作用,但其抗菌的机制尚未明确,于是我们猜想:麻黄附子细辛汤发挥抗菌效应是否与在一定程度上促进耐药菌生长有关?为了在实验室证实这一情况,为临床用药提供科学依据,我们做了研究,具体如下。

1 材料

1.1 药品及菌种 麻黄(批号121001,内蒙古)、细辛(批号121102,辽宁)、附子(批号120801,四川),经鉴定均为正品。肺炎链球菌来源于中国药品生物

制品鉴定所,成都中医药大学微生物教研室鉴定、保存。

1.2 仪器 隔水式电热细胞(霉菌)培养箱(常州华冠仪器制造有限公司)、净化工作台(苏州苏洁净化设备有限公司)、电热恒温鼓风干燥箱(深圳市耐美特工业设备有限公司)、自动压力蒸汽灭菌器(上海茸研仪器有限公司)、PL 203型电子天平(瑞士METTLER TOLEDO)、麦氏比浊管(广东环凯微生物科技有限公司)。

1.3 培养基 M-H液体培养基(批号113627,杭州微生物试剂有限公司);胎牛血清(批号03514,郑州佰安生物工程有限公司);营养琼脂(批号:20120205,NA,规格:250 g,西亚试剂在生物制药有限公司)、营养肉汤(货号:YH00624,NB,规格:250 mL,上海恒远生物科技有限公司)。所有培养基均按产品说明书配制。

1.4 抗生素 选用头孢唑林(批准文号:国药准字H20045015,生产企业:悦康药业集团有限公司);替加环素(批准文号:国药准字H20041889,生产企业:天津百特医疗用品有限公司)。

2 方法

2.1 分组 分为麻黄附子细辛汤复方组,中药复方加头孢唑林组、头孢唑林组,空白组(未加药物未接种细菌的空白培养基),阳性组(单纯加入替加环素的培养基),阴性组(未加药物接种细菌的培养基)。

2.2 复方提取 将附子、麻黄、细辛分别粉碎成直径小于18 μm 的超微粉,精密称取12 g,6 g,6 g,冷水浸泡后煎煮两次,合并煎煮液,过滤,浓缩为50 mg(生药)/mL。将0.9% NaCl溶液煮沸灭菌,置于4 $^{\circ}\text{C}$ 环境中备用,实验时利用经过灭菌的0.9% NaCl溶液将受试样本溶液配制成不同浓度梯度液体。

2.3 细菌液的制备 将肺炎链球菌接种于营养肉汤中,并静置于37 $^{\circ}\text{C}$ 条件的培养箱中培养24 h,随后取出细菌液3 mL,利用营养肉汤将细菌液浓度稀释成 $(0.5 \sim 1) \times 10^5$ 个/mL密度备用。

2.4 活菌计数 将不同组别分别接种肺炎链球菌后混匀,冷却、待凝固后,放入 37 ℃ 培养过夜,每 12 h 取出计数,观察对比耐药菌的生长情况。

2.5 最低抑菌浓度 (MIC) 用无菌 0.9% NaCl 溶液将营养肉汤配制好后分装于 40 支试管中,每组 10 支试管,每管各 2 mL。对每组试管按照 1#-10#逐一编号,并将培养基试管置于 115℃ 条件下灭菌 20 min 后备用。中药复方组在 1#试管中加入麻黄附子细辛汤复方溶液(已稀释为 20 mg/mL)2 mL,充分摇匀后吸取 2 mL 加入 2#试管,依次等比稀释为 1:2、1:4、1:8、1:16、1:32、1:64、1:128、1:256,至 8#摒弃 2 mL 液体,使 8 个试管药物浓度分别为 10、5、2.5、1.25、0.625、0.312、0.156、0.078 mg/mL,随后在 1#-8#试管内分别加入细菌液 0.2 mL,在 9#试管中加入 0.2 mL 营养肉汤作为空白组对照,在 10#试管中加入 0.2 mL 细菌液作为阴性对照,其余各组照此操作。将所有试管充分摇匀并静置于 37 ℃ 条件的培养箱中培养 24 h 后观察试管中液体的颜色质地,试管澄清的最低药物浓度为该药物 MIC。按照上述方式分别检测中药复方、中药复方加头孢唑林组、头孢唑林组,阳性组的 MIC。

2.6 最低杀菌浓度 (MBC) 取最低抑菌浓度实验 MIC 以上各试管培养物 0.1 mL,均匀涂于相应的 NA 平板上,静置于 37 ℃ 条件的培养箱中培养 24 h,将平板上菌落形成单位(cfu) <5 的药物最低浓度视为 MBC。按照上述方式分别检测中药复方、中药复方加头孢唑林组、头孢唑林组,阳性组的 MBC。

2.7 抑菌环试验测定 1)抑菌片的制备:将无菌干燥滤纸裁剪为 d = 5 mm、厚度≤4 mm 的圆形,于滤纸中分别滴注各组同浓度的药物 20 μL,然后将滤纸平铺于无菌培养皿中,置于 37 ℃ 条件的烘箱中烘干备用。2)阴性对照样片制备:将滤纸裁剪为与抑菌片大小相同的样片,于无菌干燥滤纸中滴注 20 μL 无菌蒸馏水,然后将滤纸平铺于无菌培养皿中,置于 37 ℃ 条件的烘箱中烘干备用。3)试验菌的接种:将制备的细菌液分别均匀涂抹于营养琼脂培养基平板表面,连续涂抹 3 次,平板转动 60°盖好平皿,置室温干燥 5 min。4)抑菌剂样片贴放:每次操作放置一个染菌平板,平板包括 4 片抑菌片及 1 片对照片,使用无菌镊子将 5 片制备完成的样片紧贴于平板表面,每片样片距离 0.25 cm,并与平板边缘保持 0.15 cm 以上的距离,盖好平皿,置于 37℃ 培养箱中 18 h,再使用游标卡尺测量抑菌环直径。重复 3 次,取平均值。选择完全无菌生长且均匀的抑菌环

进行测量,并以抑菌环的外缘为测量点。

2.8 统计处理 将所得数据输入 excel 表格中,利用 SPSS 18.0 软件统计分析,独立样本均数间比较采用 *t*-test 检验,方差分析前使用 Levene 检验方差齐性。各组计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 时具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组活菌数的比较 中药复方组 12 h 时发现细菌逐渐生长,直至培养 120 h 后细菌浓度才逐渐下降,直至培养 180 h 时细菌浓度保持不变。头孢唑林组培养 12 h 时细菌数逐渐减少,到 60 h 时细菌减少的趋势停止。中药复方联合头孢唑林组培养 12 h 时细菌数逐渐减少,并在培养 144 h 时各组细菌无生长迹象。替加环素药物干预后细菌数急剧下降,但是直到观察结束仍有部分细菌存活,阴性组细菌随着培养时间的逐渐延长呈现缓慢生长趋势,具体见图 1。

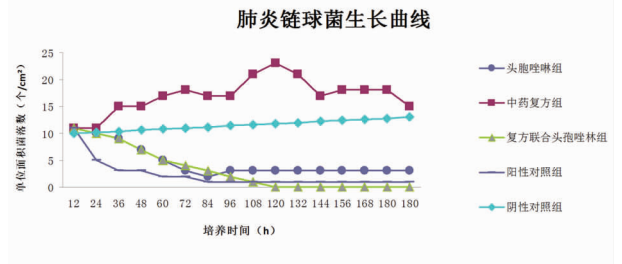


图 1 肺炎链球菌生长曲线

3.2 各组对肺炎链球菌的 MIC 和 MBC 中药复方对肺炎链球菌的抑制作用较头孢唑林组弱,但是中药复方联合头孢唑林的抑菌能力强于药物单用。麻黄附子细辛汤对肺炎链球菌 (MIC = 1.25 mg/mL, MBC = 2.5 mg/mL);头孢唑林对肺炎链球菌 (MIC = 0.625 mg/mL, MBC = 1.25 mg/mL);中药复方联合头孢唑林对肺炎链球菌 (MIC = 0.312 mg/mL, MBC = 1.25 mg/mL)。具体见表 1。

表 1 各给药组对耐甲氧西林金葡萄菌的 MIC、MBC (mg/mL)

指标	复方中药	头孢唑林	复方 + 头孢唑林	阳性对照
MIC	1.25	0.625	0.312	0.156
MBC	2.5	1.25	1.25	1.25

3.3 各组抑菌环的测定结果 与阴性对照组相比,各组抑菌圈均大于阴性组 ($P < 0.05$)。中药复方联合头孢唑林抑菌环直径和阳性对照组相近,明显大于头孢唑林组,具有统计学意义 ($P < 0.05$)。中药单独使用的抑菌环直径小于头孢唑林组,与之相比没有统计学意义。具体见表 2。

表 2 各组抑菌环直径($\bar{x} \pm SD$)

	中药复方(mm)	头孢唑林(mm)	复方+头孢唑林(mm)	阳性对照(mm)	阴性对照(mm)
抑菌环直径	12.57±0.21 [*]	12.93±1.23 [*]	16.82±0.41 ^{*△}	18.95±0.31 ^{*△}	—

注:与阴性对照组相比,^{*} $P<0.05$;与头孢唑林组相比,[△] $P<0.05$ ，“—”无抑菌作用。

4 讨论

我国既是抗生素生产大国,也是抗生素使用大国。相关资料显示,我国年产抗生素原料大约 21 万吨,其中 3 万吨用于出口,剩余近 18 万吨完全由国内市场消化(包括医疗与农业使用),人均年消费量达到惊人的 138 g(美国仅 13 g),这直接导致我国每年的医疗费用多支出 800 亿元,仅超前使用第三代头孢菌素,全国 1 年就要多花费 7 亿多元。由于人类滥用抗生素的结果,现在一代耐药菌的产生只要 2 年时间,而医药工作者开发一种新的抗生素大约需要 10 年时间,抗生素的研制速度已经远远跟不上耐药菌的繁殖速度。耐药菌感染给临床工作带来了极大挑战^[4-5]。《cell》^[2]杂志曾报道:受到感染的机体组织中细菌对抗生素的敏感性不尽相同,部分生长缓慢的致病菌表现明显的耐药性,本研究使用的菌株属于耐药性菌株,在对空白组培养基进行细菌活菌计数时发现耐药菌株生长缓慢的迹象,这与 Basel 大学的科学家们的发现具有一致性。所以我们认为生长缓慢的细菌亦可以抵抗抗生素的杀菌效应,这与既往研究者认为“细菌耐药性来源于那些处于‘休眠’状态的细菌”的观点有所不同,“休眠”及生长缓慢的细菌均是细菌耐药性的原因。所以我们认为一定程度上加快耐药性细菌的生长速度可能是杀菌的关键环节。

中草药在预防及治疗细菌感染方面的作用日益受到重视,中药制剂中具有抗菌作用的复方或单方制剂以及中西药配伍制剂正不断得到研究与证实。通过查阅大量的临床资料我们发现麻黄附子细辛汤在临床上具有明显的抗感染效应,该方是出自汉代张仲景《伤寒论》的经典方剂,由麻黄、附子、细辛三味药组成,日本岛根县疑难病研究所的龟井勉主任在日本《医学论坛报》上报告称,在治疗老年人耐药菌感染时,用麻黄附子细辛汤可改善患者的发热等症状。近年来国内也屡有报道用麻黄附子细辛汤治疗经抗生素治疗后久不见逾的慢性肺炎、肺梗阻等疾病。如喻小凯^[6]认为麻黄附子细辛汤加味可明显改善老年哮喘患者的肺功能;杨西强^[7]利用麻黄附子细辛汤逆转了弥漫性肺间质纤维化患者病情。邱氏^[8]报道用麻黄附子细辛汤治疗阳虚感冒,诸多国内外报道^[9-12]中患者均已经使用(或单独使用)抗生素进行抗感染治疗,但疗效不佳,再使用(或配合使用)麻黄附子细辛汤治疗后取得较好疗效。所报道的疾病均是临床上常出现耐药菌感染的疾病,对于麻黄附子细辛汤实验室的抗菌谱目前研究尚少,于是我们设想:麻黄附子细辛汤发挥抗感染的作用是否与促进耐药菌株的生长有关。

这一设想本研究通过不同组别药物接种耐药菌株并进行观察,发现头孢唑林组细菌自药物干预后活菌数逐渐减少,但在培养 60 h 后细菌减少的趋势停止,另一组替加环素药物干预后细菌数急剧下降,但是直到观察结束仍有部分细菌存活,这说明余下的细菌耐受了抗生素,导致抗生素不发挥作用;在对中药复方组的细菌进行计数时我们发现培养 12 h 时发现细菌逐渐生长,直至培养 120 h 后细菌浓度才逐渐下降,直至培养 180 h 时细菌浓度保持不变,这一现象说明中药在干预初期引起了耐药菌株的生长,说明部分原先处于“休眠”或者生长缓慢的菌株被激活。在中药复方联合抗生素的组别我们发现培养 12 h 时细菌数逐渐减少,并在培养 144 h 时各组基本无细菌生存迹象,我们推测:联合用药时使原先部分因为“休眠”或者生长缓慢逃过抗生素扼杀的细菌重新激活,随之再将它们灭杀。本研究还对药物的抗菌活性进行观察,中药复方对耐甲氧西林金葡菌的抑制作用较头孢唑林组弱,但是中药复方联合头孢唑林的抑菌能力强于药物单用,进一步说明了联合用药的优势。

总之,麻黄附子细辛汤联合抗生素对临床耐药病菌表现出较为理想的抗菌活性,可能是中药激活细菌生长后为抗生素的灭菌提供了更为有利的环境,然而中药是通过何种途径激活“休眠”或者生长缓慢的耐药菌,本阶段尚未进行研究,将作为下阶段的主要课题。

参考文献

[1]高卫平.麻黄细辛附子汤证的理论及实验研究[D].北京:北京中医药大学,2008.

[2]Claudi B1,Spröte P2,Chirkova A1,Personnic N1,Zankl J3,Schürmann N1,Schmidt A4,Bumann D5. Phenotypic variation of salmonella in host tissues delays eradication by antimicrobial chemotherapy[J]. Cell,2014,158(4):722-733. doi:10.1016/j.cell.2014.06.045.

(下接第 899 页)

- [14] 王文文, 程锦国. 纤维化疾病中的 TGF- β /CTGF 协同轴[J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(1): 76-78.
- [15] Kobayashi, H., et al., Connective tissue growth factor and progressive fibrosis in biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2005, 21(1): 12-16.
- [16] Tall, E. G., et al., TGF-beta-stimulated CTGF production enhanced by collagen and associated with biogenesis of a novel 31-kDa CTGF form in human corneal fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(10): 5002-5011.
- [17] Nogare AL, Dalpiaz T, Pedrosa JA, et al. Expression of fibrosis-related genes in human renal allografts with interstitial fibrosis and tubular atrophy[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(6): 1179-1187.
- [18] Liu Y1, Li W, Liu H, et al. Inhibition effect of small interfering RNA of connective tissue growth factor on the expression of extracellular matrix molecules in cultured human renal proximal tubular cells[J]. *Ren Fail*, 2014, 36(2): 278-284.
- [19] Cheng M, Liu H, Zhang D, et al. HMGB1 Enhances the AGE-Induced Expression of CTGF and TGF- β via RAGE-Dependent Signaling in Renal Tubular Epithelial Cells[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 41(3): 257-266.
- [20] Khan S, Jena G, Tikoo K. Sodium valproate ameliorates diabetes-induced fibrosis and renal damage by the inhibition of histone deacetylases in diabetic rat[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2): 230-239.
- [21] Isabel Canto, Unice J. K. Soh, JoAnn Trejo. Allosteric Modulation of Protease-activated Receptor Signaling[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2012, 12(9): 804-811.
- [22] Gieseler, F., et al., Proteinase-activated receptors (PARs)-focus on receptor-receptor-interactions and their physiological and pathophysiological impact[J]. *Cell Commun Signal*, 2013, 11: 86.
- [23] Wei Feng, Hao Wu, Ling-Nga Chan, Par-3-mediated Junctional Localization of the Lipidphosphatase PTEN Is Required for Cell Polarity Establishment[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 284(4): 2340-2344.
- [24] Toshinori Matsui, Takashi Watanabe, Kenji Matsuzawa, et al. PAR3 and aPKC regulate Golgi organization through CLASP2 phosphorylation to generate cell polarity[J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(4): 751-761.
- [25] Tang, R., et al., Epithelial-mesenchymal transdifferentiation of renal tubular epithelial cells induced by urinary proteins requires the activation of PKC-alpha and beta1 isozymes[J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35(9): 953-959.
- [26] Wiwanitkit, V, Fibrosis and evidence for epithelial-mesenchymal transition in the kidneys of patients with staghorn calculi[J]. *BJU Int*, 2011, 107(11): 1847.
- [27] 徐浩岑. 人参皂苷 Rg1 对肾小管上皮细胞转分化的抑制作用及其与 VEGFR2、EPOR 表达变化的关系[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [28] Wang, Z. and S. S. Li. Numb: A new player in EMT[J]. *Cell Adh Migr*, 2010, 4(2): 176-179.
- [29] McCaffrey, L. M., et al. Loss of the Par3 polarity protein promotes breast tumorigenesis and metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5): 601-614.
- [30] Iden S., et al. Tumor type-dependent function of the par3 polarity protein in skin tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3): 389-403.
- [31] 王冬. 黄芪丹参药对及其有效组分抗肾纤维化的实验研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2012.

(2014-12-23 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 894 页)

- [3] 高川, 容蓉, 孟红. 白藜苳草提取物体外抗病毒作用实验研究[J]. *山东中医杂志*, 2009, 28(1): 54-56.
- [4] Chiara Sinico, Alessandro DeLogu, Francesco Lai, et al. Liposome-mal incorporation of artemisia arborescens L. essential oil and in vitro antiviral activity[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2012, 59: 161-168.
- [5] 杨洁, 赵夕秋, 顾苏俊. 升黄克痛软膏体外抗病毒实验研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19(5): 2018-2019.
- [6] 喻小凯. 加味麻黄附子细辛汤加减联合小剂量福莫特罗干粉吸入治疗老年支气管哮喘疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2013, 23(7): 143-144.
- [7] 杨西强, 郭海涛. 麻黄附子细辛汤治疗弥漫性肺间质纤维化 18 例[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2013, 11(14): 87-88.
- [8] 邱小波. 麻黄附子细辛汤证治探讨[J]. *光明中医*, 2009, 4(4): 759-760.
- [9] 王月芬. 麻黄附子细辛汤临床运用体会[J]. *Chinese Journal of Information on TCM*, 2009, 8(6): 82.
- [10] 张怀礼. 麻黄附子细辛汤临床运用举隅[J]. *云南中医中药杂志*, 2010, 5(31): 52.
- [11] 朱燕, 程东庆. 中草药抗单纯疱疹病毒的实验及临床研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 14(19): 3003-3005.
- [12] 刘颖娟, 杨占秋, 肖红, 等. 中药麻黄有效成分体外抗单纯疱疹病毒的实验研究[J]. *湖北中医学院学报*, 2012, 61(4): 36-38.

(2014-10-31 收稿 责任编辑: 洪志强)