

白术七物颗粒对结肠慢传输型便秘小鼠胃肠功能的影响及机制

王 满 刘妮妮 田 萍 陈晓岚

(广东省深圳市第二人民医院门诊肛肠外科, 深圳, 518032)

摘要 目的:研究白术七物颗粒对结肠慢传输型便秘小鼠胃肠功能的影响及相关机制。方法:40 只 ICR 小鼠以灌胃复方地芬诺酯法构建结肠慢传输型便秘模型,以 10 只灌胃等量生理盐水为空白组。将建模成功的 38 只小鼠随机分为 4 组,分别为模型组与对照组,每组 9 只,观察组低剂量组与高剂量组,每组 10 只。低/高剂量实验组分别予以白术七物颗粒生药量 16.3 g/kg、65.2 g/kg 灌胃,对照组予以 2.0 g/kg 枸橼酸莫沙必利溶液灌胃,模型组和空白组均灌胃等量生理盐水,1 次/d,各组均连续干预 14 d,末次给药的同时各组均给予 1 mL 纳米碳混悬液。干预结束后观察各组小鼠排便情况,测定肠道酶活性,免疫组化法检测结肠组织中 5-羟色胺 4 (5-HT₄)、血管活性肠肽 (VIP)、一氧化氮 (NO)、P 物质 (SP) 表达情况。结果:与空白组比较,模型组小鼠第 1 次排黑便时间延长,排便粒数减少,粪便总重量降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与模型组比较,对照组和观察组低/高剂量实验组小鼠第 1 次排黑便的时间缩短,排便粒数增加,粪便总重量升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且低/高剂量实验组组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与空白组比较,模型组小鼠肠道蛋白酶和纤维素酶活性降低,木聚糖酶活性升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与模型组比较,对照组与低剂量、高剂量实验组小鼠蛋白酶和纤维素酶活性升高,木聚糖酶活性降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且低/高剂量实验组组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与空白组比较,模型组结肠组织中 VIP、NO 表达量增加,5-HT₄、SP 表达量减少,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与模型组比较,对照组和观察组低/高剂量实验组结肠组织中 VIP、NO 表达量减少,5-HT₄、SP 表达量增加,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且观察组低/高剂量实验组结肠组织中 VIP、NO、5-HT₄、SP 表达量比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论:白术七物颗粒可调控结肠慢传输型便秘小鼠肠道相关酶活性,改善胃肠功能,可能与调控结肠组织中 5-HT₄、VIP、NO、SP 蛋白表达相关。

关键词 结肠慢传输型便秘;白术七物颗粒;胃肠功能;肠道酶活性

Effects and Mechanism of Baizhu Qiwu Granule on Gastrointestinal Function in Colon Slow Transit Constipation Mice

Wang Man, Liu Nini, Tian Ping, Chen Xiaolan

(Department of Anus and Intestine Surgery, Shenzhen the Second People's Hospital, Shenzhen 518032, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Baizhu Qiwu granule on gastrointestinal function in colon slow transit constipation mice and its related mechanisms. **Methods:** A total of 40 ICR mice were constructed colon slow transit constipation mice model by given compound diphenoxylate orally, and 10 cases of mice were given equal amount of normal saline orally as blank group. 38 cases of successful constipation models were randomly divided into model group ($n=9$), positive control group ($n=9$) and low/high dose test group ($n=10$, test groups-L/H). The test groups-L/H were given orally 16.3 g/kg and 65.2 g/kg respectively of Baizhu Qiwu granule raw medicine, and the positive control group was given orally 2 g/kg mosapride citrate tablets. The model group and the blank group were given equal amount of normal saline orally once daily for 14 d continuously, and 1 mL nano carbon suspension was given at the same time when the last administration was given in each group. After intervention, the defecation of mice in each group was observed, and the activities of intestinal enzyme were measured. Immunohistochemistry was used to detect the expression of 5-hydroxytryptamine 4 (5-HT₄), vasoactive intestinal peptide (VIP), nitric oxide (NO) and P substance (SP) in colon tissue. **Results:** Compared with the blank group, the time of first time black stool in the model group prolonged, and the number of defecation particles decreased. The total weight of feces decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the time of first time black stool in the positive control group and the test groups-L/H shortened, and the number of defecation particles increased. The total weight of feces increased ($P < 0.05$). There was significant difference between test group-L and test group-H ($P < 0.05$). Compared with the blank group, the activity of intestinal protease and cellulase of the model group decreased and the activity of xylanase increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the activity of protease and cellulase in the positive con-

基金项目:深圳市科技计划项目资助课题(JCYJ20140414170821332)

作者简介:王满(1973. 11—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:慢性便秘、胃肠炎、消化性溃疡、消化不良等疾病的诊疗, E-mail: gdszwangman1818@126.com

trol group and the test groups-L/H increased, the activity of xylanase decreased ($P < 0.05$). The difference between test group-L and test group-H was significant ($P < 0.05$). Compared with the blank group, the expression of VIP and NO in the colon tissue of the model group increased and the expression of 5-HT4 and SP decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the expression of VIP and NO in the colon tissues of the positive control group and the test group-L/H decreased, and the expression of 5-HT4 and SP increased ($P < 0.05$). The difference between test group-L and test group-H in the expression of VIP, NO, 5-HT4 and SP proteins was significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Baizhu Qiwu granule can regulate the activity of intestinal related enzymes in colon slow transit constipation mice and improve the gastrointestinal function, which may be related to the regulation of the expression of 5-HT4, VIP, NO and SP proteins in colon tissue.

Key Words Colon slow transit constipation; Baizhu Qiwu granule; Gastrointestinal function; Intestinal enzyme activity

中图分类号: R256.35 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.040

便秘是常见的消化道疾病,结肠慢传输型便秘属于功能性便秘的一种,多因结肠传输功能降低导致肠道内容物在肠腔内传输缓慢,患者常出现排便次数减少、排便困难、腹胀以及无便意等临床症状,且该病病程较长,病情极易反复,给患者生活带来极大的困扰和不便^[1-2]。中医学认为结肠慢传输型便秘与肝、脾、胃、大肠等脏器功能失调有一定联系,主要病机为阳气亏虚、阴血不足、脾虚气弱致大肠传导失司,常用的攻下法耗气伤液,加重病情^[3-4]。结肠慢传输型便秘属于慢性便秘,因此应在中医辨证论治的基础上结合益气养阴、行气运下的治疗法则^[5]。本研究通过构建结肠慢传输型便秘小鼠模型,并观察中药白术七物颗粒对模型小鼠胃肠功能的影响,初步探讨其作用机制,为临床用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 清洁级 ICR 小鼠 50 只,4 周龄,雌雄对半,体重 18~22 g,购于北京大学医学部实验动物中心。动物许可证号:SCXK(京)2012-0001,常规实验室饲养,自由饮食。

1.1.2 药物 白术七物颗粒(方为:生白术、木香、乌药、槟榔、沉香、生地黄、升麻,全方生药量 125 g);复方地芬诺酯片(长春长红制药有限公司,生产批号:552001);枸橼酸莫沙必利片(鲁南贝特制药有限公司,生产批号:110511);纳米碳混悬液(重庆莱美药业股份有限公司,生产批号:20140022)。

1.1.3 试剂与仪器 5-羟色胺 4 (5-HT4)、血管活性肠肽(VIP)、一氧化氮(NO)、P 物质(SP)抗体,美国 Santa Cruz 公司等;DS-425P 电子天平,上海寺岗电子有限公司;CUT4062 型石蜡切片机,沈阳益得电子有限公司;Allegra 64R 高速冷冻离心机,美国 Beckman Coulter 有限公司;CKX-31 荧光倒置相差显微镜,日本 Olympus 公司;725 型紫外可见分光光度计,上海舜宇恒平科学仪器有限公司;Meta-Morph 图

像分析系统,美国 Media Cybernetics 公司等。

1.2 方法

1.2.1 结肠慢传输型便秘小鼠模型构建^[6]及分组

小鼠造模前禁食 12 h,根据体重及性别随机选取 40 只小鼠予以灌胃复方地芬诺酯 50 mg/kg,另外 10 只小鼠为空白组,予以灌胃等量生理盐水,连续灌胃 30 d。通过墨汁实验法观察小鼠首次排黑便时间及灌服纳米碳混悬液后,20 h 内排便次数,造模成功的标准为首次排黑便时间明显长于空白组,排便次数明显少于正常组,将建模成功的 38 只小鼠随机分为 4 组,分别为模型组与对照组,每组 9 只,观察组低剂量组与高剂量组,每组 10 只。

1.2.2 干预方法 低/高剂量观察组分别予以白术七物颗粒生药量 16.3 g/kg、65.2 g/kg 灌胃,对照组给予 2.0 g/kg 枸橼酸莫沙必利片,模型组和空白组均予以等量生理盐水,1 次/d,各组均连续灌胃 14 d。各组均于末次灌胃前禁食 12 h,将 1 mL 纳米碳混悬液与药液混合后灌胃。

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 各组小鼠排便情况 末次药物干预结束后观察各组小鼠第 1 次排黑便的时间,计数 12 h 内小鼠排便的粒数,称重小鼠粪便总重量。

1.2.3.2 各组小鼠肠道酶活性 干预结束后断头处死各组小鼠,无菌切取小鼠结肠段,并收集其结肠段中的内容物,称取部分内容物,用无菌生理盐水稀释均匀后,40 ℃水浴 30 min,以 3 000 rpm/min 离心 15 min,取上清,用福林-酚法测定上清中蛋白酶活性,用二硝基水杨酸(DNS)比色法测定纤维素酶和木聚糖酶活性^[7]。

1.2.3.3 免疫组化染色^[8] 观察小鼠结肠组织中 5-HT4、VIP、NO、SP 表达情况 将上述切取的结肠组织用石蜡包埋后制成切片,经二甲苯脱蜡,3% 过氧化氢封闭内源性过氧化物酶后,采用免疫组化法检测组织中 5-HT4、VIP、NO、SP 蛋白表达情况:石蜡切

片复温,分别滴加 5-HT4、VIP、NO、SP 一抗,37 ℃ 下孵育 30 min,经 PBS 洗涤,3 min/次,洗 3 次;滴加二抗,37 ℃ 下孵育 20 min,经 PBS 洗涤,3 min/次,洗 3 次;滴加 DAB 染色液,显微镜下控制显色;经苏木精复染 2 min,梯度乙醇脱水,自然晾干后,以中性树胶封片,于光学显微镜下判定染色结果,阳性着色为细胞膜或细胞质棕黄及棕褐色,采用 Meta-Morph 图像分析系统计算各组小鼠结肠组织中 5-HT4、VIP、NO、SP 平均光密度值。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计学分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单

因素方差分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白术七物颗粒对各组小鼠排便情况的影响

与空白组比较,模型组小鼠第 1 次排黑便的时间延长,排便粒数减少,粪便总重量降低,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);与模型组比较,对照组和低/高剂量实验组小鼠第 1 次排黑便的时间缩短,排便粒数增加,粪便总重量升高,差异有统计学意义 (*P* < 0.05);且高剂量实验组小鼠第 1 次排黑便的时间较低剂量实验组缩短,排便粒数增加,粪便总重量升高,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 白术七物颗粒对各组小鼠排便情况的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	第 1 次排黑便的时间 (min)	排便的粒数 (粒)	粪便总重量 (mg)
空白组 (<i>n</i> = 10)	116.95 ± 52.04	9.63 ± 2.61	57.64 ± 15.24
模型组 (<i>n</i> = 9)	362.15 ± 61.33 *	3.22 ± 1.36 *	17.25 ± 9.45 *
观察组低剂量组 (<i>n</i> = 10)	271.63 ± 72.36 [△]	5.86 ± 2.14 [△]	38.62 ± 10.52 [△]
观察组高剂量组 (<i>n</i> = 10)	119.15 ± 60.34 ^{△▲}	7.15 ± 2.68 ^{△▲}	50.49 ± 22.56 ^{△▲}
对照组 (<i>n</i> = 9)	289.46 ± 69.87 [△]	5.67 ± 2.54 [△]	34.16 ± 10.85 [△]

注:与空白组比较, * *P* < 0.05;与模型组比较, [△] *P* < 0.05;与低剂量实验组比较, [▲] *P* < 0.05

表 2 白术七物颗粒对各组小鼠肠道酶活性的影响($\bar{x} \pm s$, U/g)

组别	蛋白酶	纤维素酶	木聚糖酶
空白组 (<i>n</i> = 10)	0.089 ± 0.015	1.73 ± 0.04	0.48 ± 0.03
模型组 (<i>n</i> = 9)	0.077 ± 0.013 *	1.52 ± 0.03 *	0.63 ± 0.02 *
观察组低剂量组 (<i>n</i> = 10)	0.084 ± 0.014 [△]	1.55 ± 0.03 [△]	0.56 ± 0.04 [△]
观察组高剂量组 (<i>n</i> = 10)	0.092 ± 0.013 ^{△▲}	1.69 ± 0.05 ^{△▲}	0.51 ± 0.03 ^{△▲}
对照组 (<i>n</i> = 9)	0.093 ± 0.015 [△]	1.71 ± 0.05 [△]	0.52 ± 0.02 [△]

注:与空白组比较, * *P* < 0.05;与模型组比较, [△] *P* < 0.05;与低剂量实验组比较, [▲] *P* < 0.05

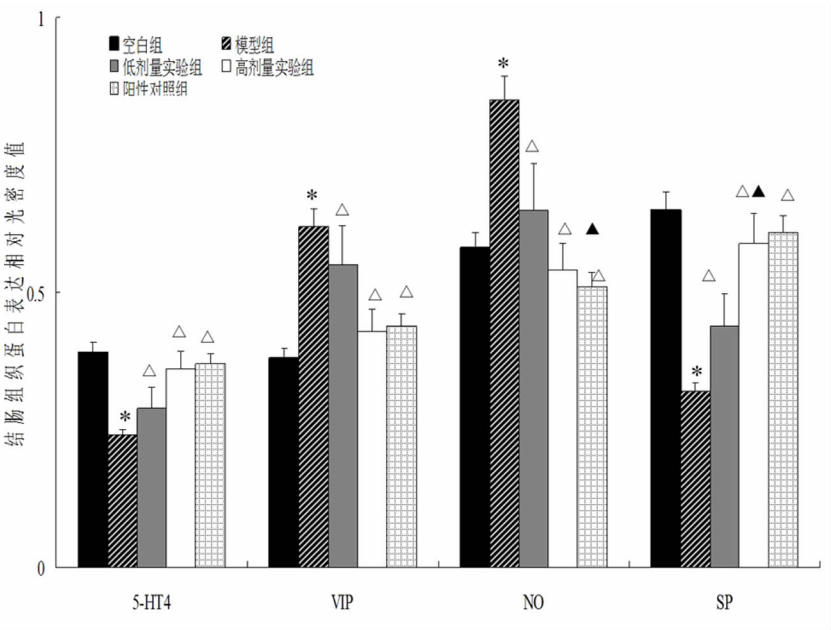


图 1 白术七物颗粒对各组小鼠结肠组织中 5-HT4、VIP、NO、SP 表达的影响

注:与空白组比较, * *P* < 0.05;与模型组比较, [△] *P* < 0.05;与低剂量实验组比较, [▲] *P* < 0.05

2.2 白术七物颗粒对各组小鼠肠道相关酶活性的影响 与空白组比较,模型组小鼠肠道蛋白酶和纤维素酶活性降低,木聚糖酶活性升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,对照组和观察组低/高剂量实验组小鼠蛋白酶和纤维素酶活性升高,木聚糖酶活性降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且高剂量实验组小鼠蛋白酶和纤维素酶活性高于低剂量实验组,木聚糖酶活性低于低剂量实验组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 白术七物颗粒对各组小鼠结肠组织中5-HT4、VIP、NO、SP表达的影响 5-HT4、VIP、NO、SP蛋白阳性细胞染色后胞质中浅棕色、棕黄色或棕褐色颗粒物质。与空白组比较,模型组结肠组织中VIP、NO平均光密度值升高,5-HT4、SP平均光密度值减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,阳性对照组和低/高剂量实验组结肠组织中VIP、NO平均光密度值减少,5-HT4、SP平均光密度值增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);且高剂量组结肠组织中VIP、NO平均光密度值低于低剂量实验组,5-HT4、SP平均光密度值高于低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1。

3 讨论

结肠慢传输型便秘是慢性肠功能紊乱性疾病,其致病机制复杂,西医对症治疗虽然在一定程度上控制了病情进展,但该病极易反复发作,给患者带来较大的精神压力。结肠慢传输型便秘的发病与脏腑功能失调相关,大便的排泄与大肠的传导密不可分,同时肝的疏泄条达也与其息息相关^[9-10]。《丹溪心法》曰:“郁者,结聚而不得发越,当升不得升,当降不得降,当变化不得变化也,此为传化失常”。加之患者情志不畅,也可引起肝气郁滞,肝之疏泄受阻,则致大肠传导失司,糟粕蓄而不去引起便秘。结肠慢传输型便秘在病因上为肠胃积热,气机郁滞,阴亏血少,阴寒凝滞,其病位主要在大肠,病机为大肠传导功能失常,阴血的濡养和阳气的温煦使大肠正常地发挥排便功能;大肠在阴血和充足的阳气濡养下才能平衡协调排便功能,否则阳气亏虚或阴血不足时则会出现便秘难解;同时大肠为六腑之一,泄而不藏,排泄亦离不开气机调畅,气机失司则大肠传导功能失常,大便亦秘结难排^[11-12]。因此气阴两亏、脾虚气弱为结肠慢传输型便秘发病之本,气机郁滞、邪滞肠胃为其标,不宜“以泻为主,以通为用”的治标之法,应标本兼治,以益气养阴、行气运下为其治法^[13]。

莫沙必利是在临床被广泛认可及应用的第四代促胃肠动力药物,通过兴奋肌间神经丛5-HT受体,刺激乙酰胆碱释放,是一种强效5-HT受体激动剂^[14]。白术七物颗粒是由生白术、木香、乌药、槟榔、沉香、生地黄、升麻七味药物制成。生白术具有益气健脾的功效,为君药;木香、乌药、槟榔、沉香、生地黄为臣药,木香健脾宽中,善行肠胃之气;乌药行气温中;槟榔、沉香、生地黄可消积降气,滋阴清热,养血生津;升麻具升举阳气之功为佐药。诸药配伍,使脾滞得运、腑气得畅、便秘自除,共同发挥益气养阴、行气运下的功效^[14-15]。本研究采用灌胃复方地芬诺酯的方法构建结肠慢传输型便秘小鼠模型,并在末次药物干预结束后给予纳米碳混悬液,从小鼠的排便情况分析,模型组小鼠第1次排黑便的时间较正常组延长,排便粒数减少,粪便总重量降低;而阳性对照组和低/高剂量实验组小鼠第1次排黑便的时间较模型组缩短,排便粒数增加,粪便总重量升高;同时低/高剂量实验组2组间差异有统计学意义。上述结果表明白术七物颗粒干预结肠慢传输型便秘小鼠可显著改善小鼠的排便情况,减轻小鼠便秘程度,且与作用的药物剂量相关。

肠道微生态结构影响便秘的发生及进展,乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌可产生大量有机酸调节肠道肌肉活性增强肠道动力,并抑制有害菌的增殖,进而改善肠道环境,其产生的各种酶在肠道消化过程中起关键作用^[16-17]。本研究对小鼠肠道相关酶活性的研究显示,阳性对照组和低/高剂量实验组小鼠蛋白酶和纤维素酶活性较模型组升高,木聚糖酶活性降低。蛋白酶主要是由肠道自身分泌,而纤维素酶和木聚糖酶主要由肠道微生物分泌,因此该结果提示白术七物颗粒在一定程度上可调整肠道消化酶系统,进而达到改善便秘症状的目的。研究^[18-19]发现,平滑肌是胃肠道运动的最终效应器,而便秘患者结肠运动与平滑肌的运动失调相关;另外,便秘患者胃肠动力学异常与特定的神经递质水平异常有关,5-HT4、VIP、NO、SP是目前研究较多的常神经递质,与便秘患者的病情密切相关。本研究结果中,白术七物颗粒干预后可明显增加结肠组织中5-HT4、SP蛋白的表达,减少VIP、NO的表达,对小鼠结肠组织中神经递质水平起到一定的调控作用。

综上所述,白术七物颗粒可调控结肠慢传输型便秘小鼠肠道相关酶的活性,改善胃肠功能,其作用机制可能与白术七物颗粒调控结肠组织中5-HT4、VIP、NO、SP蛋白表达相关。

参考文献

- [1] 马兆哲,于永铎.生物反馈联合针灸及化癥通便汤对盆底失弛缓型便秘的治疗效果[J]. 贵州医科大学学报,2017,42(3):341-343.
- [2] 程丹. 眼针治疗结肠慢传输型便秘的临床应用及研究[J]. 世界中医药,2016,11(1):86-90.
- [3] 汪南湖,林秋贤,刁娜,等. 便秘的治则治法探讨[J]. 中医药信息,2012,29(3):3-4.
- [4] 张美林,肖彦燕. 益气润肠通腑汤治疗结肠慢传输型便秘气虚证的临床观察[J]. 中医临床研究,2017,9(29):55-56.
- [5] 毛丽华,陆琳,刘艳. 益火补土法治疗脾肾阳虚型结肠慢传输型便秘患者的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(12):136-137.
- [6] 吕艳锋,张成博,喻苗,等. 玉烛散对血虚型慢传输型便秘小鼠结肠平滑肌细胞内 Ca^{2+} 浓度及收缩的影响[J]. 中国现代普通外科进展,2016,19(5):337-342.
- [7] 赵兴兵,吴维佳,李丹丹,等. 小鼠脾虚便秘造模对肠道微生物及酶活性的影响[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(9):993-996.
- [8] 牛明了,甄欢欢,周晓丽. 秦芩提取物对便秘大鼠血清及结肠组织 NO、SOD、MDA、GSH 水平的影响[J]. 山东医药,2016,56(05):27-29.
- [9] 王成伟,何洪波,李宁,等. 电针深刺天枢穴治疗功能性便秘随机对照研究[J]. 中国针灸,2010,30(9):705-708.
- [10] 彭唯娜,王琳,刘志顺,等. 个体化深刺天枢穴治疗结肠慢传输

型便秘随访疗效及安全性分析;多中心随机对照研究[J]. 中国针灸,2013,33(10):865-869.

- [11] 尚志杰,尚迎辉. 中药四磨汤治疗肺癌患者应用羟考酮针剂致便秘临床观察[J]. 中医学报,2016,44(2):85-86.
- [12] 吴小玲,何义波,吴瑜梅. 乳糖联合枯草杆菌二联活菌治疗慢性便秘的疗效[J]. 胃肠病学,2016,21(2):90-92.
- [13] 沈旭艳. 结肠慢传输型便秘证素规律初探[D]. 福州:福建中医药大学,2017.
- [14] 谭蕊,何永恒,林仁敬,等. 白术七物颗粒结合针灸治疗慢性功能性便秘 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2015,31(5):48-49.
- [15] 周英,孙必强,刘卫东,等. 七味白术散及提取物对小鼠肠道菌群失调腹泻 IL-8 表达的影响[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(9):1009-1013.
- [16] 邓天好,赵先平,郭抗萧,等. 四磨汤对便秘肠道微生态调节作用的研究[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(5):614-617.
- [17] 沈小雪,俞汀,林琳. 胃肠道微生态如何影响慢性便秘以及指导临床治疗[J]. 胃肠病学,2017,22(5):308-311.
- [18] 韩澄,蔡宋宋. L-阿拉伯糖对便秘小鼠神经递质水平的影响[J]. 食品与发酵科技,2015,51(1):51-52.
- [19] 胡文辉,陈玲玲,金丽虹. 布拉氏酵母菌联合乳糖对儿童功能性便秘患者血清肠神经递质指标的影响及疗效[J]. 中国中西医结合消化杂志,2016,24(9):706-708.

(2018-04-12 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1978 页)

通路活化,但是介导物质并不是 IL6,相关机制需要进一步完善。

参考文献

- [1] 周小舟,黄俏光,孙新锋,等. 慢加急性、慢性肝衰竭中医证候规律的研究[J]. 中国中医药科技,2012,19(6):483-484.
- [2] 沈南兰,雷金艳,郭丽颖. 鲜生地改善慢性乙型肝炎患者胃肠功能临床研究[J]. 河北医药,2012,34(13):2054-2055.
- [3] 贾建伟,赵洁,李谦,等. 慢性重型肝炎营血证的鲜生地汁治疗[J]. 中西医结合肝病杂志,2007,17(1):7-9.
- [4] 贾建伟,袁桂玉,曹武奎,等. 鲜生地治疗慢性重肝营血症临床观察[C]. 深圳:全国中西医结合传染病学术会议,2006.
- [5] 朴正福,赵丹,张海燕,等. 大鼠慢加急性肝衰竭模型肝脏组织病理学特征研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2010,19(5):432-436.
- [6] 张海燕,侯维,卢静,等. 大鼠慢加急性肝衰竭模型建立的方法探讨[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2009,18(4):348-351.
- [7] 叶一农,高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击[J]. 传

染病信息,2009,22(5):276-279.

- [8] 徐少卿,郭建彪,李红艳,等. 血清甲胎蛋白与慢加急性肝衰竭预后的关系[J]. 临床消化病杂志,2014,26(1):46-47.
- [9] 吴志豪. 人类肝脏 JAK-STAT 相互作用网络的构建[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,2008.
- [10] 闫春玲. EPO、IGF-1、ILK 和 JAK/Stat 信号通路在大鼠肝再生中对肝细胞增殖的调节作用研究[D]. 河南师范大学,2013.
- [11] Li W, Liang X, Leu JI, et al. Global changes in interleukin-6-dependent gene expression patterns in mouse livers after partial hepatectomy[J]. Hepatology,2001,33(6):1377-1386.
- [12] Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2004,5(10):836-847.
- [13] 李民,张旭,朱平,刘学风. 麦冬、生地药血清对血管内皮细胞增殖的影响[J]. 国医论坛,2001,16(5):43-44.
- [14] 陈志国,叶松山,范迎,等. 金钗石斛多糖提取工艺的优化及对小鼠脾细胞增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):27-32.

(2018-04-17 收稿 责任编辑:王明)