

# 基于肠道菌群探讨保和丸对高脂饮食 SD 大鼠血脂的作用

李玉波<sup>1</sup> 马雪玲<sup>2</sup> 李志更<sup>1</sup> 贾海骅<sup>1</sup> 梁媛<sup>1</sup> 郝改梅<sup>1</sup>

(1 中国中医科学院中医基础理论研究所,北京,100700; 2 北京中医药大学,北京,102446)

**摘要** 目的:观察保和丸对高脂饮食 SD 大鼠血脂和肠道菌群的影响,为临床应用和实验研究提供参考依据。方法:将 60 只大鼠随机分为 4 组:正常组、模型组、高脂饮食保和丸组(简称“高保组”)、正常饮食保和丸组(简称“正保组”),Elisa 法检测大鼠血清血脂含量,基于 16SrDNA 基因测序技术分析大鼠肠道菌群。结果:高保组大鼠血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白(LDL-C)含量与模型组比较明显减少但仍高于正常组和正保组,正保组与正常组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。肠道菌群分析结果显示正保组与正常组大鼠比较,其粪便样本微生物菌群数量无明显差异。高保组与模型组比较能显著增加纳双歧杆菌目、梭菌目、脱硫弧菌目、产氢细菌目菌群数量,但仍低于正常组和正保组;同时能显著减少红蝽菌目、拟杆菌目、芽孢杆菌目、乳杆菌目、丹毒丝菌目、伯克氏菌目、气单胞菌目、疣微菌目菌群数量,但仍高于正常组和正保组。结论:保和丸可能通过改变肠道菌群多样性来降低 TC、TG 和 LDL-C。

**关键词** 肠道菌群;保和丸;高脂饮食;血脂

## Effects of Baohe Pills on Blood Lipid in SD rats with a High-fat Diet on the Basis of Intestinal Microbiota

Li Yubo<sup>1</sup>, Ma Xueling<sup>2</sup>, Li Zhigeng<sup>1</sup>, Jia Haihua<sup>1</sup>, Liang Yuan<sup>1</sup>, Hao Gaimei<sup>1</sup>

(1 Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medicine Science, Beijing 100700, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102446, China)

**Abstract Objective:** To observe the effects of Baohe Pills on blood lipid and intestinal microbiota in SD rats with a high-fat diet to provide reference for clinical application and experimental research. **Methods:** A total of 60 rats were randomly divided into 4 groups: normal group, model group, high-fat diet with Baohe pills group (HB group) and the normal diet with Baohe pills group (NB group). The serum lipid level was detected by Elisa method, and the intestinal microbiota of rats was analyzed based on 16S rDNA gene sequencing technique. **Results:** the contents of serum cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein (LDL-C) in the rats of HB group were decreased more significantly than those of the model group, but less than those of the normal group and the NB group. There was no statistically significant difference between the normal group and the NB group. The results of intestinal microbiota analysis showed no significant difference in number of fecal microbial flora between the NB group and the normal group. Compared with the model group, the numbers of Bifidobacteriales, Clostridiales, Desulfovibrionales, and RF9 bacteria of HB group decreased more than that of the normal group and the NB group. In the meantime, compared to the model group, the HB group experienced a significantly reduction in the number of Coriobacteriales, Bacteroidales, Bacillales, Lactobacillales, Erysipelotrichales, Burkholderiales, Aeromonadales, Verrucomicrobiales, etc., but the number was still higher than that of the normal group and the NB group. **Conclusion:** Baohe pills may reduce TC, TG and LDL-C by altering the diversity of intestinal microbiota.

**Key Words** Intestinal microbiota; Baohe Pills; High-fat diet; Blood lipid

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.003

当前诸多研究显示,长时间的高脂饮食可以长期而持续的改变肠道微生态<sup>[1-3]</sup>,肠道菌群失调可以引起脂代谢紊乱,导致高脂血症<sup>[4-8]</sup>。而保和丸为消食剂,具有消食、导滞、和胃之功效,临床上具有降低血脂的作用<sup>[9-11]</sup>。本研究采用高脂饮食长期喂养 SD 大鼠,观察保和丸对其血脂和肠道菌群的影响,

探讨保和丸消食作用的现代生物学内涵。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 雄性 SD 大鼠 60 只,SPF 级,6 周龄,体重范围(250 ± 10)g,购自北京维通利华生物技术有限公司,按照随机数字表法将 60 只大鼠分成 4

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81603417)——“抑郁症肝郁致脾虚的中枢海马一下丘脑调控机制研究”;中央级公益性科研院所基本科研业务费中国中医科学院基础所自选课题项目(YZ-1539)——“加味越鞠丸对动脉粥样硬化的作用机制研究”

作者简介:李玉波(1986.06—),男,医学博士,助理研究员,研究方向:从事心血管及情志类疾病的中医药防治研究,E-mail:liyubo123456@126.com

通信作者:郝改梅(1979.08—),女,医学博士,助理研究员,研究方向:从事中药药理研究,E-mail:haogaimei@163.com

组,即模型组、正常组、高脂饮食保和丸组(简称“高保组”)、正常饮食保和丸组(简称“正保组”),每组15只,饲养高保组和模型组小鼠所需的高脂饲料也购买自北京维通利华生物技术有限公司。本研究经过中国中医科学院中医基础理论研究所动物实验伦理审查委员会的许可。

1.1.2 药物 保和丸(水丸)(北京同仁堂科技发展股份有限公司,国药准字Z11020921),用法用量:1次1袋,2次/d。人(70 kg)与大鼠(0.2 kg)间药量折算系数为6.3,若70 kg成人1次的用药剂量为6 g,则转化为0.25 kg大鼠1次的用药量为0.135 g。将6 g保和丸溶于22 mL生理盐水,得到0.27 g/mL的保和丸溶液,给药体积为0.5 mL。

## 1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 高保组高脂饲料饲养,正保组普通饲料饲养,每组每只每日灌胃0.5 mL保和丸溶液2次,早8:00和晚20:00各1次;模型组大鼠高脂饲料饲养,正常组大鼠普通饲料饲养,每组每只每日灌胃0.5 mL生理盐水2次,早8:00和晚20:00各1次。

1.2.2 收集样本(粪便和血清) 实验7周后取材,取材前1天7:00—23:00,间隔8 h收集4组大鼠的新鲜正常粪便,每次每组收集10个大小、质地相同的粪便,总共收集到120个样本。取材当天用10%水合氯醛麻醉大鼠(根据每只大鼠的体重计算水合氯醛的使用量),用一次性灭菌注射器腹主动脉取血2~3 mL,置于黄色采血管中离心,抽取血清,共计40个样本。所有样本均保存于-80℃恒温冰箱。

1.2.3 粪便样本DNA提取和PCR扩增 DNA快速提取试剂盒购自北京天根生化科技有限公司,解冻粪便样本后提取细菌DNA,吸取5 μL,通过紫外分光光度计和琼脂糖凝胶电泳测定DNA浓度、分析DNA质量和数量。

PCR扩增的范围为16SrDNA V3~V4可变区,引物由北京奥维森基因科技有限公司合成,序列为5'-TCCTACGGGAGGCAGCAGT-3'/5'-GGACTAC-CAGGGTATCTAATCCTGTT-3'。每个样本3个重复,2%琼脂糖凝胶电泳检测同一样本的PCR混合产物,AxyPrep DNA凝胶回收试剂盒(购自AXYGEN公司)回收PCR产物。

1.2.4 荧光定量、Miseq文库构建和上机测序 此步骤由北京奥维森基因科技有限公司完成。

1.2.5 Elisa法检测4组大鼠血脂水平 大鼠血脂4项指标具体为:血清总胆固醇(TC)、三酰甘油

(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C),Elisa试剂盒购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司。

1.3 统计学方法 采用随机区组方差分析大鼠血脂水平。采用R语言工具、抽平分析、秩和检验和Anosim相似性分析肠道细菌群落。

## 2 结果

2.1 4组大鼠饲养7周后血脂水平 模型组大鼠TC、TG、LDL-C含量明显高于正常组,HDL-C含量明显低于正常组。正保组大鼠TC、TG、LDL-C含量与正常组比较略有减少,HDL-C含量略有增加,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。高保组TC、TG、LDL-C含量与模型组比较明显减少但仍高于正常组且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),HDL-C含量与模型组比较略有增加但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但仍低于正常组且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2.2 肠道菌群多样性分析

2.2.1 OTU分布 利用R语言工具统计分析(选用相似水平为97%)多个样本中所共有和独有的OTU数目,并绘制Venn图。

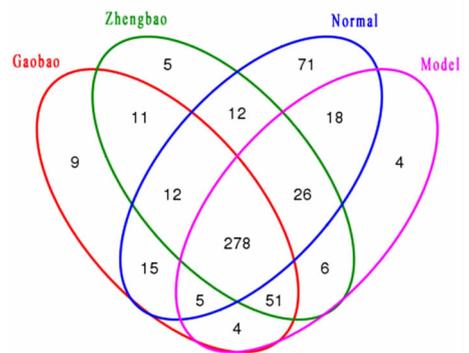


图1 OTU分布 Venn图不同的颜色代表不同的样本,不同颜色的圆圈重叠的区域是为交集,即为重叠几个颜色圈的部分则为独有 OTU

2.2.2 Alpha多样性指数 抽平分析最低序列数的样本数,4组大鼠肠道菌群多样性指数。见表2。模型组肠道菌群多样性明显少于正常组,正保组与正常组肠道菌群数量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),高保组肠道菌群多样性明显多于模型组,但仍略低于正常组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.2.3 Anosim相似性分析结果 4组大鼠肠道菌群比较,组间差异有统计学意义(两两比较R值均大于0),正常组与正保组大鼠肠道菌群比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其余组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表1 4组大鼠饲养7周后血清血脂含量( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常组(n=15)	2.89 ± 1.07	1.45 ± 0.30	1.83 ± 0.62	2.01 ± 0.78
模型组(n=15)	5.22 ± 2.03*	2.07 ± 0.64*	3.32 ± 1.33*	1.29 ± 0.79*
高保组(n=15)	3.67 ± 1.36* <sup>△</sup>	1.78 ± 0.20* <sup>△</sup>	2.27 ± 1.14* <sup>△</sup>	1.40 ± 0.92*
正保组(n=15)	2.74 ± 1.12 <sup>△</sup>	1.44 ± 0.58 <sup>△</sup>	1.69 ± 0.52 <sup>△</sup>	2.21 ± 0.83 <sup>△</sup>

注:与正常对照组比较,\*P<0.05;与模型对照组比较,<sup>△</sup>P<0.05

表2 Alpha多样性指数( $\bar{x} \pm s$ )

组别	chao1	observed_species	PD_whole_tree	shannon
正常组(n=15)	279.19 ± 24.52 <sup>△</sup>	214.20 ± 27.99 <sup>△</sup>	18.31 ± 1.86 <sup>△</sup>	4.57 ± 0.29 <sup>△</sup>
模型组(n=15)	135.34 ± 32.58*	103.40 ± 32.42*	8.98 ± 2.28*	1.80 ± 0.88*
高保组(n=15)	222.38 ± 42.07* <sup>△</sup>	177.00 ± 43.14* <sup>△</sup>	13.85 ± 2.62* <sup>△</sup>	3.02 ± 1.57* <sup>△</sup>
正保组(n=15)	262.34 ± 59.13 <sup>△</sup>	219.20 ± 50.89 <sup>△</sup>	18.48 ± 4.00 <sup>△</sup>	4.33 ± 1.02 <sup>△</sup>

注:与正常对照组比较,\*P<0.05;与模型对照组比较,<sup>△</sup>P<0.05

表3 4组数据两两Anosim分析结果

组别	R	P
正常组—模型组	0.9240	0.001
正常组—高保组	0.2213	0.011
正常组—正保组	0.0213	0.281
模型组—高保组	0.1042	0.029
模型组—正保组	0.4556	0.001
高保组—正保组	0.1978	0.007

注:R值的范围为(-1,1),R值大于0表明组间差异大于组内差异,R值小于0表明组内差异大于组间差异

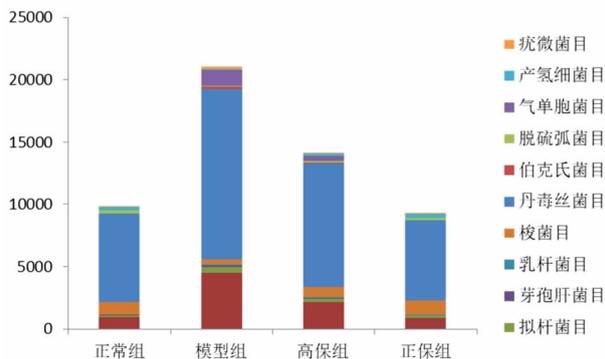


图2 群落结构分析

2.2.4 群落结构分析 经过 Anosim 相似性分析,将4组大鼠粪便样本中存在差异的菌群进行了聚类,模型组菌群数量主要集中在放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门等,与正常组比较存在显著性差异,其中双歧杆菌目、梭菌目、脱硫弧菌目、产氢细菌目菌群数量模型组明显减少,其余明显增加。正保组与正常组大鼠比较,其粪便样本微生物菌群数量无明显差异。高保组与正常组、正保组、模型组比较,粪便样本微生物菌群数量差异有统计学意义。高保组与模型组比较能显著增加纲双歧杆菌目、梭菌目、脱

硫弧菌目、产氢细菌目菌群数量,但仍低于正常组和正保组;同时能显著减少红螯菌目、拟杆菌目、芽孢杆菌目、乳杆菌目、丹毒丝菌目、伯克氏菌目、气单胞菌目、疣微菌目菌群数量,但仍高于正保组和正常组。具体如表4、图2所示。

### 3 讨论

从4组大鼠饲养7周后血清血脂含量来看,高保组能明显降低TC、TG、LDL-C含量,说明保和丸具有一定的降低血脂的作用。中医学脏象理论中的“脾”的内涵与现代医学所指的消化系统相似,而肠道菌群在消化过程中发挥着重要的作用,本研究表明保和丸对高脂饮食大鼠的肠道菌群有明显的改变,这或许是保和丸降低血脂的作用机制之一。

大多数中医学者认为痰浊、瘀血为血脂异常的主要致病因素<sup>[12]</sup>。《临证指南医案》曰:“湿为重浊有质之邪,若从外而受者,皆由地中之气升腾;从内而升者,皆由脾阳之不足。亦有外不受湿,而从内生者,必其人膏粱酒醴过度,或嗜饮茶汤太多,或食生冷瓜果及甜腻之物”。又《世补斋医书》云:“自逸病之不讲,而世但知有劳病,不知有逸病。然而逸之为病,正不小也……安逸所生病与劳相反……夫逸之病,脾病也”。可见过逸少劳可致脾气虚弱,水谷精微化生乏力,清浊混淆而发为高脂血症。保和丸是消食剂的代表方,方中山楂消油腻肉积;神曲消酒食陈腐之积;莱菔子消面食痰浊之积;陈皮、半夏、茯苓理气和胃,燥湿化痰;连翘散结清热;诸药合用,有消食导滞,理气和胃之功。

人类的肠道菌群丰富度超过3500种<sup>[15]</sup>,其中厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门占了95%以上<sup>[16]</sup>。

表4 OTU 分类学综合信息表(单位:个)

种群分类			正常组	模型组	高保组	正保组
放线菌门	放线菌纲	双歧杆菌目	29.37 ± 19.98	0.69 ± 0.38	11.36 ± 10.52	30.82 ± 11.47
	红螺菌纲	红螺菌目	887.32 ± 652.14	4480.05 ± 2965.27	2111.50 ± 1036.49	863.14 ± 522.01
拟杆菌门	拟杆菌纲	拟杆菌目	179.20 ± 111.26	479.32 ± 362.37	309.31 ± 237.19	200.36 ± 123.54
厚壁菌门	芽孢杆菌纲	芽孢杆菌目	20.57 ± 26.41	110.80 ± 99.61	46.31 ± 29.68	15.58 ± 20.64
		乳杆菌目	6.32 ± 5.29	77.58 ± 104.30	50.17 ± 36.37	9.37 ± 4.20
	梭菌纲	梭菌目	1045.11 ± 387.53	421.88 ± 329.10	827.93 ± 498.27	1139.27 ± 392.55
变形菌门	丹毒丝菌纲	丹毒丝菌目	7104.86 ± 2224.98	13647.22 ± 5859.47	9892.45 ± 10258.92	6441.08 ± 2969.88
		β 变形菌纲	伯克氏菌目	13.34 ± 20.01	230.66 ± 198.39	79.64 ± 52.01
	δ 变形菌纲	脱硫弧菌目	211.00 ± 150.89	50.33 ± 29.74	157.71 ± 85.33	226.71 ± 149.30
	γ 变形菌纲	气单胞菌目	0.48 ± 0.34	1260.69 ± 2997.57	420.04 ± 298.10	2.39 ± 1.98
柔膜菌门	柔膜体纲	产氢细菌目	302.87 ± 223.46	81.83 ± 74.90	211.35 ± 201.99	284.32 ± 179.02
疣微菌门	疣微菌纲	疣微菌目	8.25 ± 10.21	234.60 ± 578.82	44.67 ± 69.23	10.97 ± 6.80

许多循证医学研究指出:高脂血症患者肠道菌群失衡,主要表现为双歧杆菌等益生菌菌群数量减少,而大肠杆菌、幽门杆菌等菌群数量明显增加<sup>[17-20]</sup>。本研究从肠道菌群分析结果来看,保和丸能促进双歧杆菌目菌群数量,与文献报道一致。同时保和丸还能促进梭菌目、脱硫弧菌目、产氢细菌目菌群数量,减少红螺菌目、拟杆菌目、芽孢杆菌目、乳杆菌目、丹毒丝菌目、伯克氏菌目、气单胞菌目、疣微菌目菌群数量。

生物与环境的统一论是微生物生态学的基本观点,这与中医学基本观点整体观具有统一性,机体内的微生态系统,是正常微生物群与宿主和环境相互依赖、相互作用的统一有机整体<sup>[21]</sup>。具体而言,微生物学与中医学都讲究平衡与调节,微生物学有平衡理论对应中医学有阴阳五行学说、微生物学有生态调节论对应中医学有扶正祛邪理论<sup>[22]</sup>,因此,肠道微生态原理可以成为中西医结合的一个切入点。本研究结果显示中医经典古方保和丸具有一定的降低血脂的作用,并且一直以临床无不良反应报道,因此在临床降脂用药方面,保和丸的应用或许能一定程度的减少他汀类等降脂化学药物的使用从而减少他汀类药物的不良反应。

#### 参考文献

[1] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity [J]. *Nature*, 2006, 444 (7122): 1022-1023.

[2] Hekmatdoost A, Feizabadi MM, Djazayeri A, et al. The effect of dietary oils on cecal microflora in experimental colitis in mice [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2008, 27 (5): 186-189.

[3] 任婷婷, 卢放根, 张允历, 等. 高脂饮食对 SD 大鼠肠道菌群的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18 (25): 2694-2697.

[4] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,

2004, 101 (44): 15718-15723.

[5] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (3): 979-984.

[6] Villena JA, Viollet B, Andreelli F, et al. Induced adiposity and adipocyte hypertrophy in mice lacking the AMP-activated protein kinase- $\alpha$ 2 subunit [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (9): 2242-2249.

[7] Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity [J]. *Endocrinology*, 2003, 144 (12): 5166-5171.

[8] Kahn BB, Alquier T, Carling D, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism [J]. *Cell Metab*, 2005, 1 (1): 15-25.

[9] 钟燕华, 邓丽珍, 胡记妹. 保和丸加减结合西医疗疗高脂血症疗效观察 [J]. *中医中药*, 2011, 18 (27): 94-95.

[10] 王巧玲, 王洪智. 保和丸治疗高血脂 [J]. *按摩与康复医学*, 2010, 1 (10): 72-73.

[11] 张智勇. 保和丸验证新用举隅 [J]. *实用中医内科杂志*, 2004, 18 (4): 348.

[12] 张月苗, 张学智. 基于痰、瘀角度论血脂异常的中医治疗策略 [J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27 (5): 20-23, 34.

[13] Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305 (24): 2556-2564.

[14] Cederberg H, Stanáková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6-year follow-up study of the METSIM cohort [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (5): 1109-1117.

[15] Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (34): 13780-13785.

[16] Benson AK, Kelly SA, Legge R, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (44): 18933-18938.

(下接第 2116 页)

的复杂体系,而证候则是对机体在疾病某一阶段的整体状态的反应。因此,很难简单地用一个或几个蛋白质的变化来囊括此状态。某一个蛋白质的上调或下调往往会影响到上下游几个蛋白的表达状态。需要从“同病异证”和“异病同证”的蛋白表达谱差异中寻找证候的共同性和差异性,从而揭示证候的科学内涵。故,我们在将来的研究中,更应该深入研究,在中医证候学领域进行更广、更深的研究。

#### 参考文献

- [1] 陈莹,金艳蓉,杨海燕. 慢性心力衰竭康复治疗研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(1):25-27.
- [2] Wei C, Qiu J, Zhou Y, et al. Repression of the Central Splicing Regulator RBFOX2 Is Functionally Linked to Pressure Overload-Induced Heart Failure[J]. Cell Reports, 2015, 10(9):1521-1533.
- [3] 曹美群,吴正治,吴伟康. 应用同位素标记相对和绝对定量技术筛选白厚苔和黄厚苔乳腺癌患者唾液差异表达蛋白[J]. 中西医结合学报,2011,9(3):275-280.
- [4] 王黎熔,王静,王富强,等. iTRAQ 技术鉴定小鼠睾丸发育差异表达蛋白的研究[J]. 临床检验杂志,2010,28(6):441-443.
- [5] 魏哲,水稻对褐飞虱取食应答的蛋白质组学研究[D]. 武汉:武汉大学,2010.
- [6] 庞秋颖,盐胁迫盐芥和拟南芥的芥子油苷和蛋白质组比较[D]. 哈尔滨:东北林业大学,2010.
- [7] 韩额尔德木图,孟永梅. iTRAQ 多重化学标记串联质谱技术在蛋白质组学中的应用[J]. 中华中医药学刊,2016(4):795-798.
- [8] 王磊,宿红艳,明永飞,等. 载脂蛋白 D 的结构、功能及临床应用[J]. 细胞生物学杂志,2008,30(1):50-54.
- [9] 陈晓红,王荫华. 载脂蛋白 E-Alzheimer 病的危险因素[J]. 中国康复理论与实践,2002,8(7):411-413.
- [10] Yokoyama Y, Kuramitsu Y, Takashima M, et al. Protein level of apolipoprotein E increased in human hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2006, 28(3):625-631.
- [11] 赵明,米田雅彦,术全弘治. 间  $\alpha$  胰蛋白酶抑制剂与胞外基质[J]. 生物化学与生物物理学进展,1997,24(3):220-223.
- [12] 和桂琴,梁建芳,郑绘霞,等. 间  $\alpha$  胰蛋白酶抑制剂重链 H4 在上皮性卵巢癌组织中的表达及意义[J]. 中国药物与临床,2010,10(4):422-424.
- [13] Alexander H, Juergen V, Nuran B, et al. Frequent expression loss of

Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain (ITIH) genes in multiple human solid tumors: a systematic expression analysis[J]. BMC Cancer, 2008, 8(1):25.

- [14] 马锁松,周向阳,费世早,等. 补体介导出血性脑损伤机制及 CVF 干预的实验研究[J]. 皖南医学院学报,2005,24(4):253-257.
- [15] 刘兵荣,肖瑾,丁新生. 大鼠脑出血后血肿周围补体 C9 和核因子- $\kappa$ B6 表达及黄芪多糖的干预作用[J]. 中国脑血管病杂志, 2007, 4(1):26-31.
- [16] 栾晓蕊,张婷,吴霞,等. 利用液相色谱串联质谱技术检测卵巢上皮性癌血清标记物的研究[J]. 现代妇产科进展,2010,19(7):510-513.
- [17] 孙英,李仁忠,张宗玉,等.  $\alpha$ -2 巨球蛋白在人胚肺二倍体成纤维细胞衰老过程中的作用[J]. 中华老年医学杂志,2005,24(11):858-861.
- [18] 周敏,欧阳建,富田毅,等. 人血清淀粉样蛋白 A 家族在肿瘤转移中的作用及机制的初步研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(21):1701-1704.
- [19] Yoshii T, Inohara H, Takenaka Y, et al. Galectin-3 maintains the transformed phenotype of thyroid papillary carcinoma cells[J]. International Journal of Oncology, 2001, 18(4):787.
- [20] 张延美,蒋玲,曲卫,等. 半乳糖凝集素 3 表达在良恶性甲状腺肿瘤鉴别中的意义[J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,21(2):121-125.
- [21] 张剑文,刘炜,傅斌生,等. 乙腈预处理血清寻找肝细胞癌发病相关的蛋白质[J]. 中山大学学报:医学科学版,2010,31(2):288-292.
- [22] 庞呈义,李祥安,马培珍,等. 人血清淀粉样蛋白 P 的分离、纯化及抗血清的制备[J]. 泰山医学院学报,1998,19(3):189-191.
- [23] Emsley J, White HE, O'Hara BP, et al. Structure of pentameric human serum amyloid P component[J]. Nature, 1994, 367(6461):338-345.
- [24] Ying SH, Gewuiz AT, Jiang H, et al. Human serum amyloid P component oligomers bind and activate the classical complement pathway via residues 14-26 and 76-92 of the chain collagen-like region of C1q[J]. J Immunol, 1993(150):169-176.
- [25] 张凤珍,郝冈平,孙凌云,等. 血清淀粉样蛋白 P 与血浆脂蛋白作用机制的研究[J]. 泰山医学院学报,2003,24(4):333-336.

(2018-08-18 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 2110 页)

- [17] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease[J]. Nature, 2011, 472(7341):57-63.
- [18] Karlsson C, Ahm  S, Molin G, et al. Probiotic therapy to men with incipient arteriosclerosis initiates increased bacterial diversity in colon: a randomized controlled trial[J]. Atherosclerosis, 2010, 208(1):228-233.
- [19] 王玲,李群. 冠心病患者肠道菌群分布及其与尿酸代谢的关系

分析[J]. 现代消化及介入诊疗,2012,17(6):327-330.

- [20] Chen HC, Chang CC, Mau WJ, et al. Evaluation of N-acetylchitooligosaccharides As the main carbon sources for the growth of intestinal bacteria[J]. FEMS Microbiol Lett. 2002, 209(1):53-56.
- [21] 蔡子微,康白. 关于中医学与微生物学在原理上的统一性[J]. 中国微生态学杂志,1995,7(4):43-48.
- [22] 张北平,赵喜颖,吴艺锋. 肠道微生态与中医理论相关性的研究进展[J]. 现代消化及介入诊疗,2011,16(4):276-277.

(2018-06-04 收稿 责任编辑:张文婷)