

珍珠烫伤膏干预小鼠溃疡性结肠炎的作用研究

董远¹ 来要良² 马致洁¹ 刘永² 赵奎君¹

(1 首都医科大学附属北京友谊医院中药剂科,北京,100050; 2 北京市宣武中医医院,北京,100050)

摘要 目的:探讨珍珠烫伤膏对葡聚糖硫酸钠(Dextran Sulfate Sodium, DSS)诱导小鼠肠道炎性反应的疗效。方法:采用DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)模型,随机分为空白组、模型组、美沙拉嗪(Mesalazine, Mes)组和珍珠烫伤膏(Pearl Scald Ointment, Pso)低(Pso1)、高剂量组(Pso2),每组10只。给药10 d,观察并分析小鼠体质量、结肠长度、病理评分及炎性反应因子等方面的变化。结果:与模型组比较,珍珠烫伤膏各剂量组小鼠的疾病活动指数、结肠病变评分、HE染色病变评分及炎性反应因子水平均显著下降,由UC引起的体质量及结肠长度缩短均有所改善,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:珍珠烫伤膏对DSS诱导的溃疡性结肠炎有显著地改善作用,提示其对溃疡性结肠炎有一定的治疗作用。

关键词 珍珠烫伤膏;溃疡性结肠炎;灌肠疗法;葡聚糖硫酸钠;美沙拉嗪;疾病活动指数;肿瘤坏死因子;白细胞介素-6;中药

Therapeutic Effects of Pearl Scald Ointment in Rats with Ulcerative Colitis

Dong Yuan¹, Lai Yaoliang², Ma Zhijie¹, Liu Yong², Zhao Kuijun¹

(1 Department of Chinese Pharmacy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China;

2 Beijing Xuanwu Traditional Chinese Medical Hospital, Beijing 100000, China)

Abstract Objective: To explore the therapeutic effects of Pearl Scald Ointment in rats with ulcerative colitis (UC) induced by dextran sulfate sodium (DSS). **Methods:** The UC rats induced by DSS were randomly divided into the normal control (NC) group, model group, Mesalazine (Mes) group, low and high dose groups of Pearl Scald Ointment (Pso) with 10 rats per group. After administration for 10 days, the changes of body weight, colon length, pathological scores and inflammatory factors in rats were observed and analyzed. **Results:** Compared with the model group, the disease activity indexes, colon lesion scores, HE staining lesion scores and levels of inflammatory factors of rats in each dose group of Pso were significantly decreased. The body weight and shorted colon length caused by UC were improved with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Pso has significant improvement effects on rats with UC induced by DSS, which suggests that it has a certain therapeutic effects on rats with UC.

Key Words Pearl Scald Ointment; Ulcerative colitis; Enema therapy; Dextran Sulfate Sodium; Mesalazine; Disease activity indexes; Tumor necrosis factor; Interleukin-6; Herbal medicine

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.03.017

溃疡性结肠炎是一种不明原因的直肠和结肠的慢性非特异性炎性反应。主要临床表现有:反复腹痛、腹泻、黏液样血便等^[1]。UC的发病机制尚不明确,一般认为与免疫、遗传和炎性反应因子等因素有关^[2]。现代医学治疗主要以氨基水杨酸类、糖皮质激素类及免疫制剂类药物为主。这些药物虽然疗效明确,但是也伴随着不良反应大、易耐药以及在部分顽固性病例上疗效不理想等问题^[3]。近些年研发的生物、免疫制剂等新型药物也因其价格昂贵、易复发等原因,难以完全满足临床使用的需要^[4]。因此,寻找更加安全、有效、廉价的药物和治疗手段成为近些

年研究的重点。

珍珠烫伤膏为北京市宣武中医医院院内制剂,其主要由黄芩、黄连、黄柏、大黄、珍珠粉、地龙等药物组成,具有抗感染、止痛,促进创伤愈合等功效,主要用于烧伤创面的治疗。而临床中发现,使用珍珠烫伤膏灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效良好,并具有减少肠道刺激、避免复发等优势^[5],其在多年的治疗使用中积累了丰富的临床经验,但目前尚缺乏针对性的基础研究。

本文采用DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型,观察并分析实验前后小鼠体质量、结肠长度、DAI评

基金项目:中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ10-018-10)——治疗抗生素性腹泻的有效中药筛选与评价

作者简介:董远(1989.03—),男,本科,中药师,研究方向:中药临床药学, E-mail: dyxiao163@163.com

通信作者:刘永(1965.11—),男,本科,主任医师,研究方向:脾胃病中医药防治研究, E-mail: liuyong_17@126.com; 赵奎君(1959.12—),男,硕士,教授,研究方向:中药临床药学, E-mail: zhao1959292@sina.com

分、病理评分、炎性因子等方面的变化,以期明确珍珠烫伤膏对溃疡性结肠炎的治疗作用,为临床的经验用药提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级C57小鼠,8周龄,雄性,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号为SCXK(京)-2016-0002。动物饲养环境为清洁级实验动物房,20~22℃,40%~70% 12h黑暗/光照循环。动物饲养使用的标准鼠饲料和水以及所有动物实验均按照首都医科大学附属北京友谊医院动物伦理委员会相关规定进行。

1.1.2 药物 珍珠烫伤膏(北京市宣武中医医院药剂科提供,生产批号:171123),美沙拉秦肠溶片(Losan Pharma GmbH,德国,生产批号:18A19)。

1.1.3 试剂与仪器 硫酸葡聚糖(Dextran sulphate sodium,36000-50000,MP公司,美国,31404),小鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α)ELISA试剂盒(eBioscience公司,美国,批号:4331720);小鼠IL-6酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(湛江科联生物技术有限公司,批号:221070422)、多聚甲醛(万华化学(宁波)有限公司,20180301)。电子分析天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司,型号:PL-203);超纯水器(Millipore Inc,法国,型号:A10);SpectraMax酶标仪(Molecular Devices,美国,型号:M3);超低温冰箱(Thermo electron,美国,型号:Forma-86C);锅旋混合器(上海医科大学仪器厂,型号:XW-80C);高速组织匀浆机(IKA,德国,型号:T10);Leica石蜡切片机(上海莱卡仪器有限公司,型号:RM2016);光学显微镜(Olympus公司,日本,型号:CKX41)

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 C57小鼠,随机分为5组:正常组、DSS诱导的UC模型组,阳性药组美沙拉秦组,Pso低剂量组和Pso高剂量组。每组动物10只。实验时间一共为10d,给药期及造模期时间和药物用法用量如表1和图1所示,正常组及模型组给予相同体积的生理盐水。模型组小鼠自由饮用2.5%的DSS溶液7d(每只小鼠每天平均饮水量约为4.3~4.5mL)^[6]。正常饮水饮食,每天更换垫料,保证室温20~22℃造模过程中,每天观察小鼠状态,记录体质量,摄食量。

1.2.2 给药方法 阳性药组给以美沙拉秦肠溶片[50mg/(kg·d)],Pso低剂量组给以珍珠烫伤膏5g/(kg·d)(采用人与小鼠给药剂量方法折算出小

鼠给药的等效剂量),Pso高剂量组[10g/(kg·d)]。珍珠烫伤膏采用38℃加热溶化后灌肠给药^[7]。

表1 DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型造模方法及给药方案

| 实验分组 | 缩写 | 动物数(只) | 造模给药 | 治疗给药 |
|---------|------|--------|----------|--------------|
| 正常组 | Con | 10 | 饮用水 | 生理盐水 |
| 模型组 | Mod | 10 | 2.5% DSS | 生理盐水 |
| 阳性药组 | Mes | 10 | 2.5% DSS | 50 mg/(kg·d) |
| Pso低剂量组 | Pso1 | 10 | 2.5% DSS | 5 g/(kg·d) |
| Pso高剂量组 | Pso2 | 10 | 2.5% DSS | 10 g/(kg·d) |

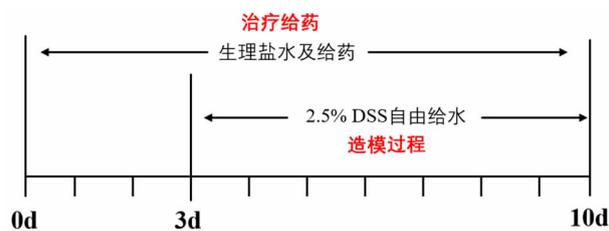


图1 实验流程示意图

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 疾病活动指数(DAI)评价 在整个实验过程中,每天9:00及15:00定时检查小鼠的精神、活动及排便情况,并对小鼠精神状态、粪便软硬程度及粪便隐血情况进行记录,2次/d。根据结果进行疾病活动指数评价。疾病活动指数评价:在造模及给药期间,每天观察并记录小鼠的体质量变化、粪便性状及便血情况,按照疾病活动指数(DAI)评分标准进行评分。见表2。评分依据为:黏着于肛门的水样便为稀便,不黏着于肛门的糊状大便为半稀便,成型大便为正常便。计算方法为:DAI=(体质量下降分值+粪便性状分值+便血情况分值)/3^[8]。

表2 疾病活动指数(DAI)评分标准

| 记分 | 体质量下降 | 粪便状态* | 便血情况 |
|----|---------|-------|--------|
| 0分 | 0 | 正常 | 隐血(-) |
| 1分 | 0~5% | | |
| 2分 | 5%~10% | 半稀便 | 隐血(+) |
| 3分 | 10%~15% | | |
| 4分 | ≥15% | 稀便 | 肉眼可见血便 |

1.2.3.2 结肠长度测定 第10天处死小鼠,取出结肠,用标尺测量结肠长度变化。计算各组平均值及标准偏差,进行相关统计分析。

1.2.3.3 结肠病变评分 第10天处死各组小鼠,取出整段结肠并纵行剖开,用冷生理盐水冲洗清洁数次,滤纸滤干,展开平铺并用大头针固定,肉眼观察结肠黏膜炎性反应及溃疡情况,参照表3所列标

准进行评分^[9]。

表3 结肠病变评分标准

| 评分 | 项目 |
|----|--------------------|
| 0分 | 无损伤 |
| 1分 | 黏膜有充血 |
| 2分 | 溃疡面积小于受损面积的25% |
| 3分 | 溃疡面积等于受损面积的25%~50% |
| 4分 | 溃疡面积大于受损面积的50% |

1.2.3.4 结肠 HE 染色及病变评分 取结肠组织,用生理盐水冲洗肠腔,用4%多聚甲醛固定12h,常规石蜡包埋、切片、HE染色。染色后观察组织学改变,根据上皮细胞形态、多少及炎性反应细胞浸润情况,参照评分标准进行盲法评分^[10]。见表4。以小鼠组织学评分作为判断炎性反应程度的主要标准,由于正常小鼠肠黏膜内也可能有少量白细胞浸润,因此以组织学分值大于1作为炎性反应产生的病理学基线。由2位病理科医师分别双盲阅片,结果取均值。

表4 组织学评分标准

| 评分 | 项目 |
|----|------------------------------------|
| 0分 | 正常 |
| 1分 | 极低白细胞浸润, <10% HPF |
| 2分 | 少量白细胞浸润, 10%~25% HPF |
| 3分 | 中量白细胞浸润, 25%~50% HPF, 同时伴血管密集和肠壁增厚 |
| 4分 | 大量白细胞浸润, >50% HPF, 血管明显密集, 隐窝破坏、变形 |

注:HPF:High power field,高倍视野

1.2.3.5 血清中细胞因子测定 造模及给药期间每日对动物进行检查和称重。于第10天留取血液,用ELISA试剂盒测定TNF-α、IL-6含量,具体步骤按试剂盒说明书进行操作^[11]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18统计软件处理数据,实验结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,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 小鼠的一般情况 空白组小鼠进食、饮水量及活动均正常,无腹泻便血。模型组小鼠与空白组比较,饮食及活动减少,体质量明显下降,出现较严重的稀便及便血症状。共死亡3只。阳性药组及珍珠烫伤膏低、高剂量组小鼠与模型组比较,饮食及活动增多,稀便及便血症状有所改善。阳性药组死亡1只,珍珠烫伤膏低、高剂量组各死亡2只。

2.2 小鼠体质量及疾病活动指数(DAI)变化情况 空白组小鼠饮食、活动及排便情况均正常。模型组小鼠在饮入2.5% DSS后,随即出现体质量下

降,从第4天开始,体质量下降较为明显,并出现严重便血、腹泻等情况。给予珍珠烫伤膏后,小鼠体质量减轻症状有所改善($P < 0.05$)。见图2。与空白组比较,模型组DAI评分显著增高($P < 0.05$)。Pso低、高剂量组分别与模型组比较,DAI评分均显著降低($P < 0.05$),说明珍珠烫伤膏低、高剂量组对小鼠腹泻、便血及体质量下降等情况均有一定的改善作用。见图3。

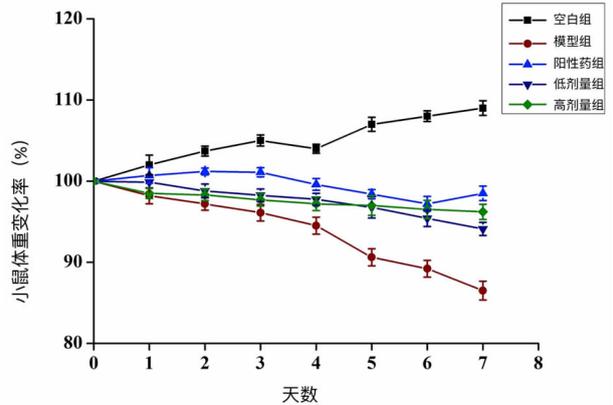


图2 珍珠烫伤膏对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠体质量的影响

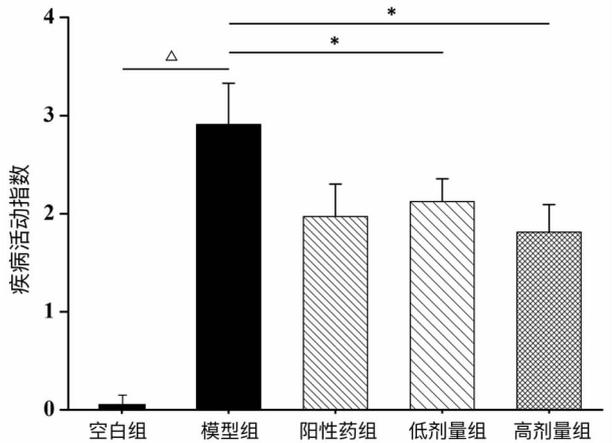


图3 珍珠烫伤膏对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠疾病活动指数的影响

注:* $P < 0.05$, $\Delta P < 0.05$

2.3 结肠长度变化 模型组小鼠结肠长度明显缩短,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。给予低、高剂量Pso及阳性药物后,结肠长度与模型组比较显著增加($P < 0.05$)。实验结果表明珍珠烫伤膏对UC引起的小鼠结肠缩短有改善作用。见图4。

2.4 结肠病变评分变化情况 结肠病变评分结果表明,正常组小鼠结肠情况正常,未见明显充血。而模型组小鼠结肠有不同程度的充血,其中部分小鼠结肠出现严重的溃疡,与空白组比较,其病变评分

显著增高 ($P < 0.05$)。而 Pso 低、高剂量组动物肠黏膜损伤情况均有所好转 (与模型组比较差异有统计学意义, $P < 0.05$)。实验结果表明珍珠烫伤膏对 UC 引起的小鼠结肠溃疡有改善作用。见图 5。

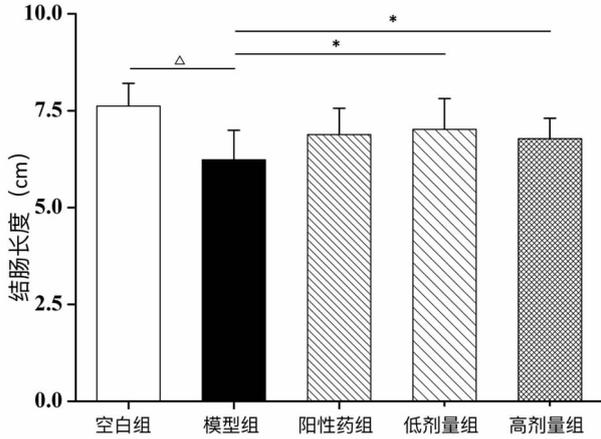


图 4 珍珠烫伤膏对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠长度的影响

注: * $P < 0.05$, $\Delta P < 0.05$

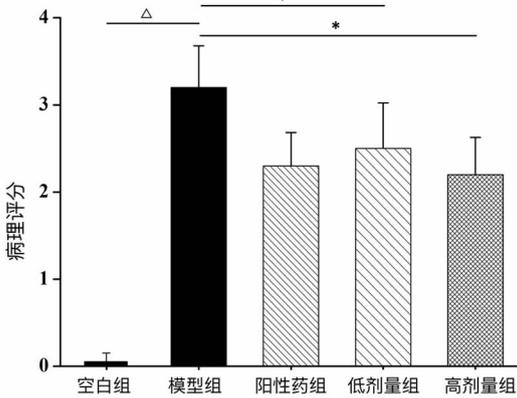


图 5 珍珠烫伤膏对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠病变评分的影响

注: * $P < 0.05$, $\Delta P < 0.05$

2.5 结肠 HE 染色结果及病变评分 通过 HE 染色对结肠炎性反应和溃疡的严重程度进行评估。显微镜下观察结果,正常组(如图 6A)小鼠黏膜层肠腺排列紧密,肠腺上皮细胞形态正常(如箭头 1),模型组(如图 6B)小鼠结肠可见明显溃疡,黏膜层肠腺及上皮完全丧失,并伴有大量炎性细胞浸润(如箭头 2),炎性反应侵及黏膜下层及肌层(如箭头 3);各观察组(如图 6C-E)小鼠在美沙拉嗪或 Pso 低、高剂量给药后,炎性细胞浸润减少,肠黏膜上皮细胞完整性有所转归(如箭头 4),结肠黏膜损伤有所改善。病变评分如图 7 所示,与空白组比较,模型组病变评分显著增高($P < 0.05$)。与模型组比较,Pso 低、高剂量组经给药后,病理评分显著降低($P < 0.05$)。说明

珍珠烫伤膏对 DSS 诱导的 UC 模型小鼠肠黏膜有一定的修复作用。

2.6 鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的含量变化 模型组小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的含量均显著高于空白对照组($P < 0.05$);阳性药组及 Pso 低、高剂量组小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的含量与模型组比较均显著降低($P < 0.05$)。说明珍珠烫伤膏可降低由 DSS 诱导的 UC 模型小鼠血清中炎性细胞因子的含量。见图 8、9。

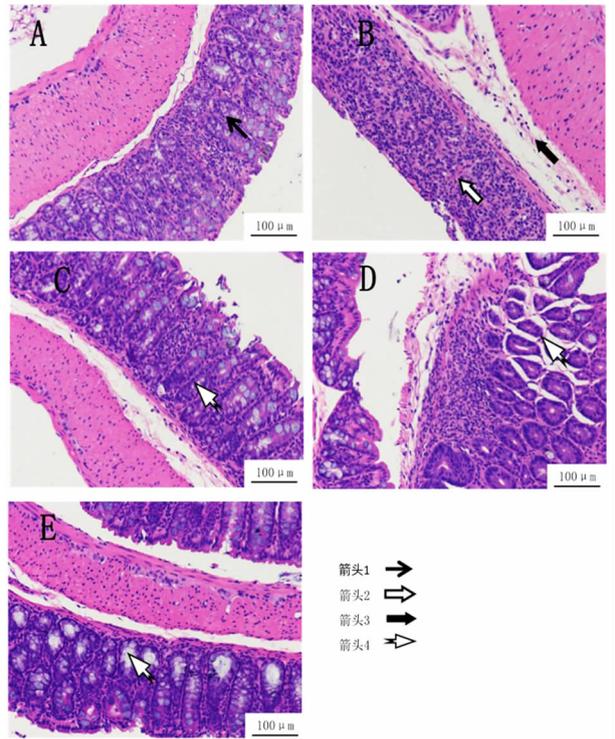


图 6 各组小鼠结肠组织的典型图(HE 染色, $\times 200$)

注:A:空白组;B:模型组;C:阳性药组;D:低剂量组;E:高剂量组

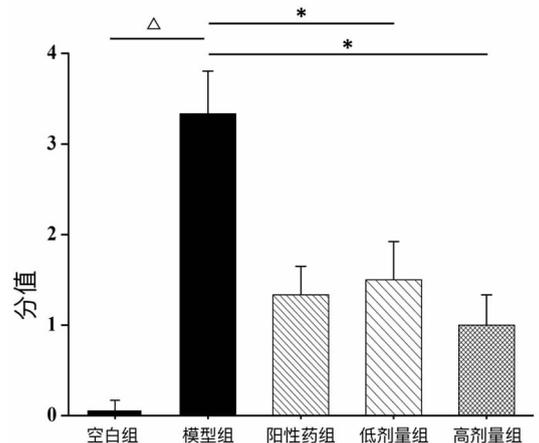


图 7 珍珠烫伤膏对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 HE 评分的影响

注: * $P < 0.05$, $\Delta P < 0.05$

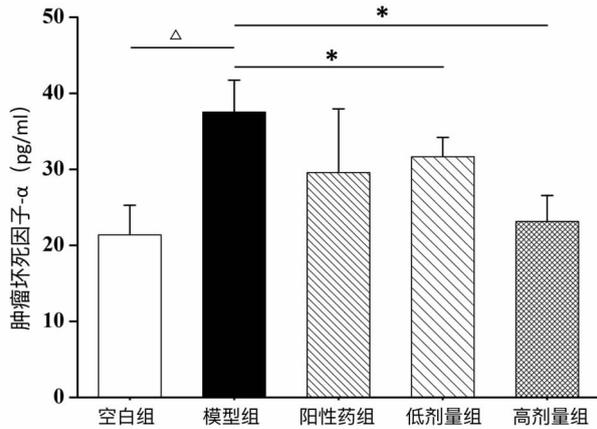


图8 珍珠烫伤膏对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠血清中TNF- α 含量的影响

注: * $P < 0.05$, $\Delta P < 0.05$

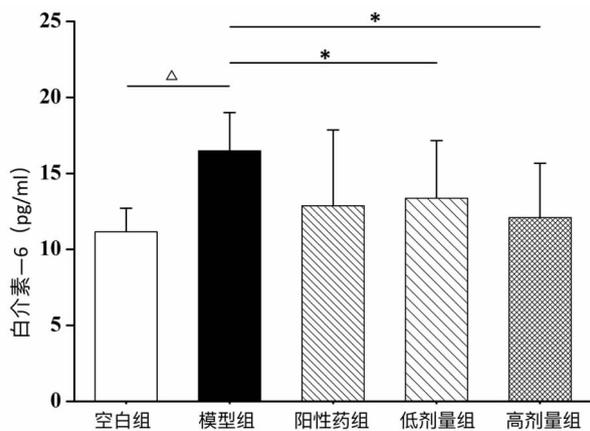


图9 珍珠烫伤膏对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠血清中IL-6含量的影响

注: * $P < 0.05$, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

溃疡性结肠炎的发病机制尚不明确,一般认为与免疫、遗传和炎症反应因子有关。我国的溃疡性结肠炎患者以中青年为主,病情以轻中度多见^[12]。病变部位50%~70%位于直肠及乙状结肠。病变黏膜的表面呈颗粒状、弥漫性充血、水肿、灶性出血,溃疡及糜烂。组织病理检查可见黏膜及黏膜下层有大量的浆细胞、单核细胞及淋巴细胞浸润^[13]。治疗药物主要以氨基水杨酸类、糖皮质激素类及免疫制剂类为主^[14]。但是,因其不良反应较多和价格昂贵等问题,使得这些药物并不能完全满足临床的需要^[15]。因此,有更多的临床医生开始将目光聚焦在我国传统中药方剂上,在中医药的宝库中探寻新的治疗方法。

在中医理论中,溃疡性结肠炎根据其临床表现可归属于“肠癖”“肠风”“泄泻”“休息痢”等范畴^[16],各方医家对于病机的认识虽不甚相同,但都

大致可归结为人体先天不足或后天失和,加之外感时邪、饮食不洁(节)或情志内伤等因素,导致体内气机运行不畅、水液代谢失调,湿热内阻大肠而成^[17]。中药治疗溃疡性结肠炎应用健脾益气、活血化瘀、清热解毒、燥湿涩肠、止泻等方法,疗效确切,能够明显改善患者腹泻、便血等症状,并且痊愈率高、复发率低^[18-20]。其中,中药灌肠治疗溃疡性结肠炎,可使药物直达病灶,修复溃疡面,改善血液循环,降低毛细血管通透性从而抑制渗出,改善炎症反应症状,并且其避免了口服首过效应,增加了生物利用度,逐渐被人们所重视并加以利用^[21]。

临床发现采用珍珠烫伤膏灌肠治疗溃疡性结肠炎,可以较好地控制炎症反应症状,促进溃疡愈合,尚未发现明显不良反应。其组成中大黄清热泻火,利湿退黄。黄连、黄柏清热燥湿,其对金黄色葡萄球菌、痢疾杆菌等病原微生物有抑制作用。黄芩祛湿热,其黄芩素、黄芩苷等有效成分具有抗炎作用。珍珠粉可解毒生肌。罂粟壳为涩肠止泻常用药,尤适用于久泻久利,和地龙还可活血化瘀,收敛生肌^[22]。诸药合用,可清热解毒,去腐生肌,收湿敛疮,符合UC的中医辨证。

实验结果表明,由DSS诱导的UC模型小鼠,在经过珍珠烫伤膏灌肠治疗后,疾病活动指数、结肠病变评分及HE染色病变评分均显著下降,由UC引起的体质量下降及结肠长度缩短均有所改善,同时可以降低血清中炎症细胞因子的含量,说明珍珠烫伤膏对由DSS诱导的UC模型小鼠有一定的治疗作用,能够明显改善其腹泻、便血等症状,降低结肠炎性细胞浸润,保护结肠黏膜。在分子水平上,Pso能够下调DSS诱导的UC小鼠血清中炎症指标IL-6和TNA- α 的表达。本实验初步明确了珍珠烫伤膏治疗溃疡性结肠炎的体内药效。

综上所述,通过本实验结果,明确了珍珠烫伤膏治疗UC的药效,为临床经验用药提供了科学依据,但是其治疗UC的分子机制尚不确切,可能与调节结肠黏膜RNA的表达水平、提高SOD活性及降低MDA、MPO等因素有关,故仍须进一步探索研究。

参考文献

- [1] Ford A C, Moayyedi P, Hanauer S B. Ulcerative colitis [J]. BMJ, 2013, 346: f432.
- [2] 孙平良. 基于代谢组学的溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态变化及安肠汤干预机制研究[D]. 昆明: 广西医科大学, 2017.
- [3] 王赛, 周国华. 氨基水杨酸类联合微生态制剂对溃疡性结肠炎的维持治疗进展[J]. 实用药物与临床, 2015, 8(4): 463-465, 466.
- [4] 丁栋李, 佳妮, 齐冉, 等. 溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 药学研

- 究,2017,36(7):404-408.
- [5]白亦冰.珍珠烫伤膏保留灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎40例临床观察[J].河北中医,2016,38(4):516-518,599.
- [6]葛飞.金荞麦对溃疡性结肠炎的抗炎作用及机制研究[D].南京:南京中医药大学,2016.
- [7]袁玲.美沙拉嗪联合中药灌肠疗法治疗溃疡性结肠炎的效果观察[J].当代医药论丛,2018,16(21):121-122.
- [8]M. Murano, K. Maemura, I. Hirata, et al. Therapeutic effect of intracolonic administered nuclear factor κ B (p65) antisense oligonucleotide on mouse dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis[J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2000, 20(1):51-58.
- [9]G. M. Ekström. Oxazolone-induced colitis in rats; effects of budesonide, cyclosporin A, and 5-aminosalicylic acid [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1998, 33(2):174-179.
- [10]M. Boirivant, I. J. Fuss, L. Ferroni, et al. Oral administration of recombinant cholera toxin subunit B inhibits IL-12-mediated murine experimental (trinitrobenzene sulfonic acid) colitis[J]. *Journal of Immunology*, 2001, 166(5):3522.
- [11]陈丽.葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠模型肠黏膜内 NF- κ B、TNF- α 、MFG-E8 及 occludin 表达的影响[J].实用医院临床杂志, 2018, 15(6):12-16.
- [12]翟金海.清肠化湿方对溃疡性结肠炎模型大鼠的影响及机制研究[D].南京:南京中医药大学,2013.
- [13]Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(7):1371-1385.
- [14]张声生,沈洪.溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(8):3585-3589.
- [15]袁宇婷,刘维明,曹丽.中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(4):167-169.
- [16]王敏勇,从脾失健论中医对慢性溃疡性结肠炎的临床治疗[J].中国医院药学杂志,2016,36:90.
- [17]陈晓丽,费建平.辨证治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎研究进展[J].河北中医,2014,36(2):316-318.
- [18]殷洁.溃结灌肠液与柳氮磺吡啶栓治疗溃疡性直肠炎的临床对比研究[D].南京:南京中医药大学,2012.
- [19]许秀芬,何泮,李桂云,等.中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J].光明中医,2018,33(1):57-58.
- [20]杨勇,周源,赵娟,等.固肠止泻丸干预溃疡性结肠炎模型大鼠的实验研究[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(65):3-5.
- [21]林明武,柯晓.中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].北京中医药,2008,27(2):144-146.
- [22]朱春洋,张声生教授治疗溃疡性结肠炎经验的数据挖掘及临床疗效评价研究[D].北京:北京中医药大学,2017.

(2018-12-13 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 601 页)

- [12]赵斌,田惠林,刘玉倩.电针对肌肉损伤修复作用的形态学研究[J].中国临床康复,2002,6(20):3044-3045.
- [13]覃巾毓,葛运雨.针刺对大鼠骨骼肌损伤后肌卫星细胞的影响[J].体育研究,2012,2(12):168-169.
- [14]Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2008, 23(3):160-170.
- [15]Hennebry A, Berry C, Siriatt V, et al. Myostatin regulates fiber-type composition of skeletal muscle by regulating MEF2 and MyoD gene expression[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(3):C525-534.
- [16]Gao F, Kishida T, Ejima A, et al. Myostatin acts as an autocrine/paracrine negative regulator in myoblast differentiation from human induced pluripotent stem cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 431(2):309-314.
- [17]Zhang F, Deng B, Wen J, et al. PPAR γ and MyoD are differentially regulated by myostatin in adipose-derived stem cells and muscle satellite cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(2):375-380.
- [18]史新娥,吴国芳,宋子仪,等.阻断 PI3K/AKT 通路通过激活 FoxO1 抑制猪骨骼肌卫星细胞分化[J].中国农业科学,2014,(1):154-160.
- [19]Xu M, Chen X, Chen D, et al. FoxO1: a novel insight into its molecular mechanisms in the regulation of skeletal muscle differentiation and fiber type specification [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6):10662-10674.
- [20]Kitamura T, Kitamura YI, Funahashi Y, et al. A Foxo/Notch pathway controls myogenic differentiation and fiber type specification [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9):2477-2485.
- [21]刘通,于佳妮,邹德辉,等.电针血清对多裂肌卫星细胞增殖及 Pax-7、成肌分化抗原、磷酸化蛋白激酶 B 表达的影响[J].针刺研究,2016,41(5):402-409.
- [22]张冲,万军.周围性面瘫针刺时机临床循证分析[J].中国针灸,2011,31(1):93-96.

(2018-09-27 收稿 责任编辑:王明)