

右归丸治疗功能性便秘大鼠胃肠动力学和神经递质、水通道蛋白 3 的影响

朱 波 杨 艳 苏仁意 许细平 孙乾朕

(湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院中医科,襄阳,441000)

摘要 目的:观察右归丸对功能性便秘大鼠胃肠动力的影响,同时探讨其肠神经递质 5-羟色胺(5-HT)、一氧化氮(NO)、肠内 P 物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)以及结肠组织水通道蛋白 3(AQP3)浓度的变化。方法:选取 60 只功能性便秘模型大鼠并将其随机分为空白组、模型组以及干预组,每组 20 只。其中模型组及干预组大鼠接受复方地芬诺酯混悬液灌胃制备功能性便秘模型,随后对干预组大鼠进行右归丸悬浊液灌胃,共给药 20 d。用活性炭进行灌胃计算各组胃排空率、小肠推进率;酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测各组大鼠外周血肠神经递质 SP、NO、5-HT、VIP 水平变化;免疫蛋白质印迹(Western blotting)法观察各组结肠组织 AQP3 表达变化。结果:模型组及干预组大鼠造模开始后逐渐出现精神萎靡、喜卧、食欲减退、粪便量少、便质干硬等症,甚至部分大鼠出现小便减少。经过干预后大鼠上述症状逐渐改善,甚至出现部分大鼠症状消失。模型组及干预组大鼠的胃排空率及小肠推进率明显减弱,与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中干预组大鼠的胃排空率及小肠推进率明显较模型组快,差异有统计学意义($P < 0.05$)。模型组及干预组大鼠血清 SP、VIP 水平降低,NO 及 5-HT 升高,与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中干预组优于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。4)模型组及干预组大鼠结肠组织 AQP3 表达明显升高,与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中干预组大鼠较模型组水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:功能性便秘的发生可能与肠神经递质及水通道蛋白的异常有关,右归丸治疗功能性便秘可能通过调节 SP、NO、5-HT、VIP 及 AQP3 水平实现。

关键词 功能性便秘;大鼠模型;胃排空率;小肠推进率;5-羟色胺;一氧化氮;肠内 P 物质;血管活性肠肽;水通道蛋白 3

Effects of Yougui Pills on Gastrointestinal Motility, Neurotransmitter and Aquaporin 3 in Rats with Functional Constipation

Zhu Bo, Yang Yan, Su Renyi, Xu Xiping, Sun Qianzhen

(Department of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang First People's Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Xiangyang 441000, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Yougui Pills on gastrointestinal motility in rats with functional constipation, and to explore the concentration changes of intestinal neurotransmitters SP, NO, 5-HT and VIP, as well as aquaporin 3 (AQP3) in colon tissue. **Methods:** A total of 60 rats with functional constipation were randomly divided into blank group, model group and intervention group, with 20 rats in each group. The rats in the model group and the intervention group were given compound diphenoxylate suspension by gavage to prepare functional constipation models, and then the rats in the intervention group were given Yougui Pills suspension by gavage for 20 days. Gastric emptying rate and small intestinal propulsion rate in each group were calculated by gavage with activated carbon, levels of intestinal neurotransmitters SP, NO, 5-HT and VIP in peripheral blood of rats were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and expression of AQP3 in colon tissue of rats in each group was observed by Western blotting. **Results:** 1) After the modeling, rats in the model group and the intervention group began to develop symptoms of listlessness, liking to lie down, loss of appetite, less fecal volume, dry stool, and even less urine in some rats. After the intervention, the above symptoms of rats were gradually improved, and symptoms of some rats disappeared. 2) The gastric emptying rate and small intestinal propulsion rate of the model group and the intervention group were significantly lower than those of the blank group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The gastric emptying rate and small intestinal propulsion rate of the intervention group were significantly faster than those of the model group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). 3) In the model group and the intervention group, the levels of serum SP and VIP were decreased and the levels of NO and 5-HT were increased, compared with those in the blank group, with statistically significant difference ($P < 0.05$), and those in the intervention group were superior to those in the model group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). 4) The expression of AQP3 in colon tissue of the model group and the intervention group was significantly higher than that of the blank group, with statistically significant difference

($P < 0.05$), and the level of AQP3 in the intervention group was lower than that of the model group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** The occurrence of functional constipation may be related to abnormal intestinal neurotransmitter and aquaporin. Yougui Pills may be used to treat functional constipation by regulating the levels of SP, NO, 5-HT, VIP and AQP3.

Key Words Functional constipation; Rat model; Gastric emptying rate; Small intestinal propulsion rate; SP; NO; 5-HT; VIP; AQP3

中图分类号: R289.4; R574 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.011

功能性便秘是以排便次数、便量减少,便质干结或排便费力为表现的临床征候群,是消化道常见的疾病之一^[1]。现代研究显示肠神经递质失调是导致功能性便秘的主要病理变化。5-羟色胺(5-HT)、一氧化氮(NO)、肠内P物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)是调节肠道功能的重要神经递质,可发挥兴奋或抑制作用对肠道运动进行调节^[2-3];此外,肠道水液代谢紊乱亦是导致功能性便秘的核心原因,AQPs是水分子生物膜的重要蛋白,其中AQP3是AQPs重要成员,对机体各部分的水分吸收、液体分泌及细胞内外的水平衡功能有重要调节作用^[4-5]。因此SP、NO、5-HT、VIP以及AQP3的水平改变对功能性便秘有重要监测功能。

功能性便秘属于中医“便秘”的范畴,有虚实之分。临床亦虚症为多见,好发于中老年人,肾气亏虚致大肠失于温煦,推动无力导致传导失司而出现此病,因此临床治疗多以温补肾阳为则^[6-7]。右归丸出自《景岳全书》,基于“阴中求阳”的理论所创,具有温补肾阳,填精益髓之功效,主治肾阳不足引起的诸症,临床亦有其有效治疗功能性便秘的报道^[8],但对其作用机制有待进一步探讨。本研究拟从肠神经递质及水通道蛋白变化与肾阳虚之间的关系着手,以动物模型为载体,探讨右归丸的科学内涵。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 选取健康雄性SD大鼠60只。所有大鼠均由中国上海SLAC实验动物有限责任公司提供(合格证号:SCXK(沪)2007—0005),于实验动物中心适应性喂养5d后体质量达 (300 ± 20) g进行实验研究。食物和水在整个实验过程中均由实验动物自由索取。实验经成都中医药大学动物管理制度和使用委员会批准而进行,实验过程中动物的处理均严格按照国际道德准则和国家健康指南关于维护和使用实验动物先关条例进行。

1.1.2 药物 右归丸(浓缩丸,北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,国药准字Z11021040)。右归丸混悬液制备:将右归丸完全溶解于双蒸水中,参照

成人的体质量及剂量,根据《药理实验方法学》中换算动物剂量折算方法将右归丸配置成含药0.243 g/mL的混悬液^[2],备用。

1.1.3 试剂与仪器 大鼠SP Elisa试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司,产品编号FA021572),大鼠NO ELISA试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司,产品编号FA02106B),大鼠5-HT ELISA试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司,产品编号YM-S2070),大鼠VIP ELISA试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司,产品编号YM-S2810),AQP3抗体(Abcam公司,产品编号ab150561)。

高速冷冻离心机,转膜仪,凝胶成像系统,聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)扩增仪(美国),切片机(美国),酶标仪(美国 Thermo lab-system 公司),脱色摇床(美国 Thermo labsystem 公司)及PL 203型电子天平(瑞士 METTLER TOLEDO)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 选取60只大鼠并随机分为空白组、模型组及干预组,每组20只。

参照文献^[9]中的造模方法,具体如下:将动物禁食12 h,以10 mL/kg比例对模型组及干预组大鼠进行复方地芬诺酯混悬液灌胃,1次/d,连续灌胃4周。当大鼠出现食欲减退、精神萎靡、大便干结、大便粒形时提示造模成功。

1.2.2 给药方法 干预组:大鼠接受功能性便秘模型制备后予右归丸混悬液灌胃给药干预,连续灌胃20 d,1次/d,每次2 mL/200 g。

模型组:大鼠接受功能性便秘模型制备后接受右归丸组同体积的生理盐水灌胃,连续灌胃20 d。空白组:不接受造模制备,接受右归丸组同体积的生理盐水灌胃,连续灌胃20 d。

1.2.3 检测指标与方法 大鼠一般症状:造模结束后每隔4天常规记录大鼠体质量、排便情况以及抓取激惹反应。

胃排空率、小肠推进率:将各组大鼠禁食12 h,每组随机抓取3只大鼠,按照0.1 mL/10 mg的比例

计算活性炭剂量,将计算好的活性炭进行灌胃,随后处死大鼠取胃称重。将胃置于冰山后从胃大弯处剪开胃体,用生理盐水冲洗胃内容物后再次称重,计算胃排空率。再剪取肠管测量小肠总长度,从幽门至活性炭前沿的距离视为肠管内推进距离,计算小肠推进率。

SP、NO、5-HT、VIP 水平:将各组大鼠禁食 12 h,每组随机抓取 3 只大鼠,按照 0.3 mL/kg 的比例腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉后,进行腹主动脉采血,迅速离心后取上清液,OPD 显色后采用 492 nm 波长,TMB 反应产物检测需要 450 nm 波长。检测时一定要首先进行空白孔系统调零。用测定标本孔的吸收值与一组阴性标本测定孔平均值的比值(P/N)表示。

结肠组织水通道蛋白 3 (AQP3) 测定:将各组大鼠禁食 12 h,每组随机抓取 3 只大鼠,按照 0.3 mL/kg 的比例腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉后,冰上快速取出结肠,取收集的结肠组织 200 mg,加入 1 mL 1% PMSF 的蛋白裂解液中,冰里匀浆静置 30 min。4 ℃、12 000 r/min 条件下,离心 5 min。提取上清液,BCA 法测蛋白浓度,将样本放入-80 ℃冰箱中备用。将各标本的上样量加入蛋白凝胶中进行电泳,将目的蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)中,使用 TBST 液在摇床上进行洗涤 3 次,洗 10 min/次,室温下封闭 2 h,随后进行一抗孵育过夜,再次用 TBST 液洗涤 3 次,洗 10 min/次。随后将膜置于稀释过生物辣根过氧化物酶 HRP 标记的二抗中,室温条件下孵育 2 h,加入 ECL 发光剂显影,测定各条带的吸光度,分别与内参条带的灰度值比较,各条带/内参的灰度值作为样本蛋白表达的相对表达量,并统计分析。

1.3 统计学方法 采用 SAS 9.4 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,非正态分布比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况变化 模型组及干预组大鼠造模开始后逐渐出现精神萎靡、喜卧、食欲减退、粪便量少、便质干硬等症状,甚至部分大鼠出现小便减少。经过干预后大鼠上述症状逐渐改善,甚至出现部分大鼠症状消失。

2.2 各组胃排空率及小肠推进率比较 模型组及干预组大鼠的胃排空率及小肠推进率明显减弱,与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中干

预组大鼠的胃排空率及小肠推进率明显较模型组快,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组胃排空率及小肠推进率比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	胃排空率	小肠推进率
空白组($n=3$)	57.16 ± 11.36	58.78 ± 6.78
模型组($n=3$)	15.14 ± 4.52 *	22.23 ± 3.18 *
干预组($n=3$)	43.28 ± 9.74 * Δ	44.26 ± 5.86 * Δ

注:与空白组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 各组 SP、NO、5-HT、VIP 水平变化 模型组及干预组大鼠血清 SP、VIP 水平降低,NO 及 5-HT 升高,与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中干预组优于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 各组 AQP3 蛋白表达变化 模型组及干预组大鼠结肠组织 AQP3 表达明显升高,与空白组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中干预组大鼠较模型组水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、表 3。

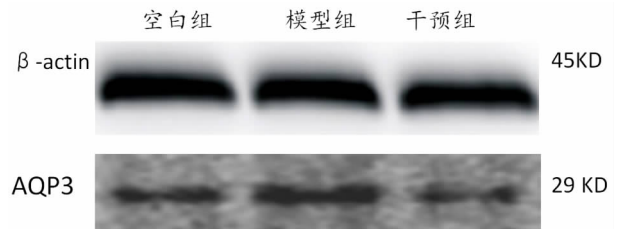


图 1 各组结肠组织 AQP3 Western blotting 结果

3 讨论

功能性便秘属于中医学“便秘”“脾约”“肠结”等范畴,与肝脾肾关系密切。肾气亏虚津液生化乏源^[10-11],正如《景岳全书·秘结》中描述:“秘结证,凡属老人、虚人、阴脏人及产后、病后、多汗后,或小水过多,或亡血失血大吐下之后,多有病为燥结者,盖此非气血之亏,即津液之耗。凡此之类,皆须详察虚实,不可轻用芒硝、大黄、巴豆、牵牛、芫花、大戟等药,及承气、神芎等剂。虽今日暂得痛快,而重虚其虚,以致根本日竭,则明日之结,必将更甚,愈无可利用之药矣”。由此温肾助阳是功能性便秘的主要手段^[12-13]。右归丸有温补肾阳,填精止遗的功效,主治肾阳不足诸证。中药复方是中医学发挥临床疗效的应用形式,配伍中药复方的灵魂,本方由熟地黄、附子(炮附片)、肉桂、山药、山茱萸(酒炙)、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲(盐炒)组成,方中以附子、肉桂、鹿角胶为君药,温补肾阳,填精补髓。臣以熟地黄、枸杞子、山茱萸、山药滋阴益肾,养肝补脾,阴中求阳。佐以菟丝子、杜仲补益肝肾,强筋壮骨;

表2 各组 SP、NO、5-HT、VIP 水平变化($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	SP	NO	5-HT	VIP
空白组($n=3$)	218.23 $\pm$ 10.28	26.78 $\pm$ 4.67	35.14 $\pm$ 6.35	198.78 $\pm$ 16.67
模型组($n=3$)	48.12 $\pm$ 4.52 *	135.26 $\pm$ 18.15 *	182.34 $\pm$ 11.24 *	35.26 $\pm$ 8.15 *
干预组($n=3$)	89.98 $\pm$ 9.89 * Δ	84.26 $\pm$ 11.98 * Δ	98.28 $\pm$ 9.23 * Δ	84.26 $\pm$ 11.98 * Δ

注:与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

表3 各组 AQP3/内参(IOD 比值) 的情况($\bar{x} \pm s$)

组别	AQP3/内参(IOD 比值)
空白组($n=3$)	16.38 $\pm$ 5.28
模型组($n=3$)	31.16 $\pm$ 0.26 *
干预组($n=3$)	18.25 $\pm$ 1.11 * Δ

注:与空白组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

当归补血养肝,诸药配合,共奏温补肾阳,填精补髓之功。现代药理研究显示,山茱萸提取物可以升高提高肾虚大鼠睾酮(T)含量,通过对下丘脑-垂体-性腺轴的影响达到治疗肾阳虚的目的;杜仲提取物可以纠正肾阳虚和脾肾两虚型大鼠外周血 T₃、甲状腺素(T₄)水平;当归提取物能够降低氢化可的松造成“阳虚”小鼠的淋巴细胞凋亡率,提高其机体免疫力,负反馈于HPA轴,改善其病理变化^[14-18]。本研究对复方地芬诺酯混悬液灌胃制备功能性便秘模型,结果显示,加用右归丸组大鼠不论是在排便状况,还是改善胃排空率及小肠推进率方面均有明显改善,这进一步佐证右归丸对功能性便秘有理想疗效。

在对作用机制的探究中我们对肠神经递质进行检测,肠神经系统是独立调节肠道功能的系统,其中SP、NO、5-HT、VIP是重要的肠神经递质,SP可通过抑制胃肠道腺体分泌黏液而发挥刺激肠道运动的作用;NO可直接松弛肠道平滑肌,对肠黏膜的血运及腺体分泌功能进行直接调节,从而影响肠道排便功能;5-HT水平上调可促进肠道蠕动加快,改善肠壁的血液循环,临床及动物研究均显示5-HT水平与肠道动力及感觉异常有正相关^[19-20]。VIP是机体质量要肽能神经递质,可直接作用于肠道平滑肌致其松弛,同时还有舒张血管的作用。本研究发现,加用右归丸后大鼠血清SP、VIP水平上调,NO及5-HT水平降低,这提示右归丸改善大鼠便秘症状可能与介导上述神经递质水平变化有关。此外,我们还对3组大鼠的AQP3水平进行检测,结果显示右归丸可明显上调大鼠结肠组织AQP3的表达。AQP3广泛分布于肾脏及结肠,AQP3在结肠中可促使水液的吸收,同时可增强机体对尿素和甘油的转运,有研究显示AQP3的表达下降可减缓水分子从肠腔进入

血管,增加了肠腔内水分子的含量,改善了肠腔内分泌环境,改善便秘症状^[21-22]。本研究显示,功能性便秘模型大鼠结肠组织的AQP3水平有所提升,经过右归丸干预后AQP3水平下降,这提示右归丸有效治疗功能性便秘与下调AQP3水平有关。

功能性便秘的发生可能与肠神经递质及水通道蛋白的异常有关,右归丸治疗功能性便秘可能通过调节SP、NO、5-HT、VIP及AQP3水平实现,这也进一步证实了中医药作用确实存在多靶点的特性。

参考文献

[1] 黄林生. 慢性功能性便秘以及合生元治疗中的肠道菌群研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2018.

[2] 黄云,王学红. 便秘发病机制概述[J]. 中国现代医药杂志,2017, 19(10):105-108.

[3] 邓文雯. 从肠神经递质角度研究白术七物颗粒治疗结肠慢传输便秘的机制[D]. 长沙:湖南中医药大学,2017.

[4] 缪向来,王剑,黄林飞,等. 水通道蛋白在便秘小鼠结肠黏膜中的表达[J]. 现代消化及介入诊疗,2017,22(5):661-664.

[5] 智会. 水通道蛋白3、4、8在大鼠慢传输便秘模型结肠黏膜中的表达[D]. 郑州:郑州大学,2011.

[6] 庄继. 张虹玺教授治疗功能性便秘(脾肾阳虚型)的经验总结[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2017.

[7] 黄丽. 固本润肠膏对脾肾阳虚型便秘患者血管活性肠肽、P物质影响的临床研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2016.

[8] 唐洪波,陈宝国,付倩雨,等. 右归丸治疗脾肾阳虚型老年功能性便秘的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(23):168-171.

[9] 梁星琛. 基于“肾主水司二便”探讨硝菴通结方治疗功能性便秘的作用机制[D]. 成都:成都中医药大学,2017.

[10] 颜靖文,凌江红,周芬敏,等. 督脉灸治疗脾肾阳虚型慢性功能性便秘临床应用举隅[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(15):123-125.

[11] 胡朋言. 中医药治疗对脾肾阳虚型功能性便秘的研究进展[J]. 中医临床研究,2018,10(5):134-136.

[12] 戈学风,郭志玲,安静. 老年功能性便秘中医证型及相关因素分析[J]. 现代中医临床,2017,24(6):36-38.

[13] 徐一慧,徐冰清,郭正丽. 慢性功能性便秘基本证型分布特点及相关因素分析[J]. 临床医药文献(连续型电子期刊),2017,4(91):17868,17870.

[14] 胡中青,汤样华,曾林如,等. 右归丸治疗骨质疏松性骨缺损的机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2018,26(7):11-15,20.

(下接第1685页)

强心方正是由于可有效阻止心室腔收缩性从而避免了心脏的不良特征改变。另一方面本研究中还显示强心方能够有效减缓为期 8 周的心肌超负荷下的肺水肿程度,同时维持心脏的收缩功能,因此提示强心方能够有效阻止心肌失代偿及心力衰竭的进展。强心方通过对一氧化氮合酶的影响,降低血管的通透性,尤其见于肺组织内,虽然长期来看强心方对心室重构的抑制作用是较为明显的,但在急性期使用强心方是否对长期的预后有利目前仍不明确^[17]。结构性心室扩张程度的降低表示心脏面临容量负荷增加的情况下调节能力增加,从而使心脏保持足够的功能,防止负担过重所致的心力衰竭加重。

综上所述,本研究结果初步显示对于超容量负荷作用下诱导的大鼠心力衰竭动物模型,强心方具有明显的功能性心脏保护作用,并且这种保护作用可能与 MMP 活性与氧化应激反应的抑制相关。

参考文献

- [1] 吕晓燕,马爱群,王亭忠,等. 比索洛尔对容量超负荷心力衰竭大鼠心室肌细胞钙调节蛋白的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2017,19(2):184-187.
- [2] 王建丽,马爱群,王贺,等. 比索洛尔对心衰大鼠心室肌细胞内向整流钾电流的影响[J]. 山西医科大学学报,2016,47(5):401-405.
- [3] Weinheimer C J,Lai L,Kelly D P,et al. A Novel Mouse Model of Left Ventricular Pressure Overload and Infarction Causing Predictable Ventricular Remodelling and Progression to Heart Failure[J]. Clin Exp Pharmacol P 2015,42(1):33-40.
- [4] 曹海涛,王晨阳,华川,等. 压力负荷型慢性心衰大鼠的心电图特征[J]. 中国比较医学杂志,2016,26(9):61-63,75.
- [5] Aboryag N B,Mohamed D M,Dehe L,et al. Histopathological Chan-

- ges in the Kidney following Congestive Heart Failure by Volume Overload in Ratse[J]. Oxid Med Cell Longev,2017,2017(2):1-10.
- [6] 安康,刘旭光,高健,等. 微创压力超负荷小鼠心力衰竭模型的建立[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2016,23(11):1099-1102.
- [7] 凌望,张蕾,程大雁,等. 从 cTnI 探讨强心方对慢性心力衰竭患者心肌保护作用[J]. 世界中医药,2017,12(9):2084-2087,2092.
- [8] Hirose M,Takano H,Hasegawa H,et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 on cardiac fibrosis in pressure overload-induced heart failure[J]. J Pharmacol Sci,2017,135(4):164-173.
- [9] 史竟羽,金妙文. 中药强心化痰方治疗慢性心力衰竭的临床疗效[J]. 江苏医药,2015,41(8):933-935.
- [10] 杨喆,柴洪佳,严夏. 活血强心方治疗慢性充血性心力衰竭的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(7):976-978.
- [11] 卢廷贵. 益元强心方对慢性心力衰竭患者低 LVEF 水平及心功能的影响[J]. 中国当代医药,2015,22(33):97-99.
- [12] 李文佳,郭迪,王迪. 强心活力方对心肌梗死后慢性心衰大鼠心功能和氧化应激的作用研究[J]. 成都中医药大学学报,2017,40(3):17-19.
- [13] Leszek P,Trouve P,Korewicki J,et al. Contribution of abnormal sarcoplasmic reticulum ATPase expression in heart failure due to volume overload in mitral regurgitation mode[J]. Eur J Heart Fail, 2015,2(S1):42-43.
- [14] 王晨阳,曹雪滨,曹海涛,等. 红景天苷对压力负荷型慢性心衰大鼠心脏的作用及机制[J]. 实验动物科学,2016,33(4):6-10.
- [15] 韩曼,马莉,于远望. 2 种慢性心力衰竭大鼠模型的建立[J]. 新乡医学院学报,2015,32(11):992-995.
- [16] 马金,张艳. 益气活血复方联合运动训练对心衰大鼠心肌间质及交感神经重塑作用机制的研究[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(9):1217-1221,1225.
- [17] 罗经宏,李玲. 呋塞米对心衰大鼠心功能及心肌纤维化的影响[J]. 实用药物与临床,2016,19(1):18-21.

(2018-12-02 收稿 责任编辑:芮莉莉)

(上接第 1680 页)

- [15] 邵洁琦,曾志江,杨敏,等. 右归丸联合隔姜灸治疗阳虚寒凝型膝骨性关节炎的临床效果[J]. 中国医药导报,2018,15(10):106-109.
- [16] 陈瑞群,廖成彬,郭茜,等. 结合血清代谢组学与支持向量回归机揭示右归丸调节肾虚证的代谢标志物群及其作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(13):62-70.
- [17] 刘浩龙,王家典,卢盛,等. 右归丸“阴中求阳”配伍对肾虚大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用[J]. 环球中医药,2017,10(9):1050-1053.
- [18] 刘茜,武燕,束芹. 热敏灸联合右归丸治疗脾肾阳虚型卵巢功能早衰的疗效分析[J]. 重庆医学,2017,46(18):2497-2499.

- [19] 张晓媛,徐华,毕淑英,等. 多巴胺 D2 受体与慢传输便秘大鼠结肠动力的研究[J]. 临床消化病杂志,2015,27(4):222-224.
- [20] 钟莹,戴红,陈金锦. 双歧杆菌三联活菌散联合度洛西汀治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效及对血清 5-HT、脑肠肽水平的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2018,28(4):287-290.
- [21] 郭海霞,钱海华,张丹,等. 慢性传输型便秘“肠病及肺”相关机制实验研究[J]. 上海中医药杂志,2017,51(7):15-19.
- [22] 莫伟彬,杨衍滔,郭艳菊,等. 益生菌干预对运动大鼠胃肠激素与 AQP4 表达的影响[J]. 中国实验动物学报,2018,26(4):411-417.

(2018-10-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)