

# 补中益气汤联合不同营养方式对肝癌切除术大鼠免疫功能的影响

宋新梅<sup>1</sup> 马晓勇<sup>2</sup> 曹磊<sup>1</sup> 吴煜龙<sup>1</sup> 郭志学<sup>1</sup> 王颖<sup>1</sup>

(1 河北省保定市第二医院,保定,071051; 2 河北大学附属医院,保定,071000)

**摘要** 目的:观察补中益气汤联合不同营养方式对肝癌切除术后大鼠免疫功能的影响。方法:选取45只成功复制肝硬化肝癌并成功用Higgins法行肝部分切除术的大鼠,随机分为常规组、中西结合A组及中西结合B组,每组15只,其中常规组大鼠接受经口进食,中西结合A组采用补中益气汤+肠外营养,中西结合B组采用补充益气汤+肠内营养,连续干预10d,比较3组大鼠营养指标如血红蛋白(Hb)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)以及免疫指标如CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、IgG、IgM、IgA表达差异。结果:1)3组大鼠Hb、TC、TG、LDL水平低于正常值,3组中中西结合组高于常规组,其中中西医结合B组较A组升高( $P < 0.05$ )。2)3组大鼠治疗前CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgG、IgM、IgA、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),干预后3组以上指标较治疗前均显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),中西结合组低于高于常规组,其中中西医结合B组较A组升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),干预后3组CD8<sup>+</sup>较治疗前显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),中西结合组低于高于常规组,其中中西医结合B组较A组降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:补中益气汤联合肠内营养既可改善肝硬化肝癌术后的营养状况,又可提升其免疫功能。  
**关键词** 肝硬化;肝癌切除术;动物模型;不同营养方式;补中益气汤;营养状况;免疫;机制

## Effects of Buzhong Yiqi Decoction Combined with Different Nutritional Methods on Immune Function in Rats after Hepatectomy

Song Xinmei<sup>1</sup>, Ma Xiaoyong<sup>2</sup>, Cao Lei<sup>1</sup>, Wu Yulong<sup>1</sup>, Guo Zhixue<sup>1</sup>, Wang Ying<sup>1</sup>

(1 The No. 2 Hospital of Baoding, Baoding 071051, China; 2 Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

**Abstract Objective:** To observe effects of Buzhong Yiqi Decoction combined with different nutritional methods on immune function in rats after hepatectomy. **Methods:** Forty-five rats with successfully duplicated cirrhotic hepatoma and successful hepatectomy by Higgins method were included in the study. They were randomly divided into routine group, integrated Chinese and western group A and integrated Chinese and western group B, with 15 rats in each group. The routine group received oral feeding, the integrated Chinese and western group A was used Buzhong Yiqi Decoction + parenteral nutrition, and the integrated Chinese and western group B was treated with Buzhong Yiqi Decoction + enteral nutrition. They were intervened continuously for 10 d. Expression differences of nutritional indexes [hemoglobin (Hb), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein (LDL)] and immune indexes (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, IgG, IgM and IgA) were compared among the groups. **Results:** 1) The levels of Hb, TC, TG and LDL in the 3 groups were lower than the normal values. Among the 3 groups, those in the integrated Chinese and western groups were higher than those in the routine group, and those in the integrated Chinese and western group B were higher than those in the group A ( $P < 0.05$ ). 2) There was no significant difference in the CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, IgG, IgM, IgA, IL-4, IL-6 and TNF- $\alpha$  among the 3 groups before the treatment ( $P > 0.05$ ). After the intervention, the above indicators in the 3 groups were significantly lower than those before the treatment ( $P < 0.05$ ). Those in the integrated Chinese and western groups were lower than those in the routine group, and those in the integrated Chinese and western group B were higher than those in the group A ( $P < 0.05$ ). After the intervention, the CD8<sup>+</sup> in the 3 groups was increased significantly compared with that before the treatment ( $P < 0.05$ ). That in the integrated Chinese and western groups was lower than that in the routine group, and that in the integrated Chinese and western group B was lower than that in the group A ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Buzhong Yiqi Decoction combined with enteral nutrition can improve nutritional status and immune function of cirrhotic hepatoma patients after operation.

**Key Words** Liver cirrhosis; Hepatectomy; Animal model; Different nutritional methods; Buzhong Yiqi Decoction; Nutritional status; Immunity; Mechanism

中图分类号: R289.4; R735.7 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.11.016

基金项目: 河北省卫生厅科研基金项目(07269)

作者简介: 宋新梅(1977.05—),女,本科,副主任医师,研究方向:临床营养学, E-mail: 2069638754@qq.com

通信作者: 马晓勇(1976.10—),男,硕士,副主任医师,研究方向:骨科疾病的治疗, E-mail: 811423587@qq.com

肝硬化、肝癌机体均存在肝代谢功能障碍,机体发生营养不良的风险极大,而肝硬化合并肝癌的患者尤为明显<sup>[1-2]</sup>。目前手术切除是治疗肝硬化肝癌的有效治疗方案,但术后常因营养不良或机体免疫功能紊乱而出现肝衰竭或复发等,故我们认为加强肝硬化肝癌术后营养,提升机体免疫功能具有重要的临床意义。补中益气汤首载金元时期医学家李杲之《内外伤辨惑论》,具有补中益气、升阳举陷之功。临床不乏其有效促进患者免疫功能的报道<sup>[3-5]</sup>,但其作用机制目前尚无统一论,此外,补中益气汤与何种营养摄入方式结合更有利于提高机体免疫及营养状况,目前尚不可知。基于此,我们将肝硬化肝癌切除术后大鼠作为研究对象,结合不同营养方式,探讨其疗效及作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 选取45只清洁级雄性SD大鼠纳入研究,均购自济南金丰动物实验有限公司(许可证号:SCXK(鲁)20140006),鼠龄3~4个月,平均鼠龄(3.22±0.28)个月,体质量230~250g,平均体质量(241.00±4.21)g。饲养条件:温度(25±0.5)℃,湿度(50±1.5)%,12h/12h昼夜交替。3组大鼠在鼠龄、体质量等差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具有可比性。本研究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 补中益气汤由本院中药研究院提供,中药组成:黄芪18g、甘草9g、人参6g、当归3g、橘皮6g、升麻6g、柴胡6g、白术9g。

1.1.3 试剂与仪器 大鼠血红蛋白(Hb)试剂盒(购自博士康生物有限公司,编号230924145)、总胆固醇(TC)试剂盒(购自上海酶联生物科技有限公司,编号39283928)、三酰甘油(TG)试剂盒(购自博士康生物有限公司,编号232208823)、低密度脂蛋白(LDL)试剂盒(购自上海邦奕商贸有限公司,编号8328823)。大鼠IgM试剂盒(购自上海西唐生物有限公司,编号F15770)、大鼠IgG试剂盒(购自上海西唐生物有限公司,编号F15760)、大鼠IgA试剂盒(购自上海西唐生物有限公司,编号F1574)。大鼠IL-4试剂盒(购自上海邦奕商贸有限公司,编号8281823)、IL-6试剂盒(购自上海邦奕商贸有限公司,编号8311823)、TNF- $\alpha$ 试剂盒(购自上海邦奕商贸有限公司,编号892833);营养液(瑞代,华瑞制药有限公司,编号:140297),显微剪刀、显微镊、手术刀

(均购自上海医疗器械有限公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 选取45只SD大鼠并成功制备肝硬化肝癌大鼠模型,并接受按Higgins法切除带瘤的大鼠肝中叶。将45只大鼠随机分为常规组、中西结合A组及中西结合B组,每组15只。

1.2.2 给药方法 常规组大鼠予常规经口进食,普通饲料及自由饮水;中西结合A组采用补中益气汤联合肠外营养,按大鼠与人体间等效剂量换算将补中益气汤制备成0.66g/mL药液,每日灌胃1次,同时予以恒流微泵持续输注静脉营养液,连续干预10d;中西结合B组采用补中益气汤联合肠内营养,按大鼠与人体间等效剂量换算将补中益气汤制备成0.66g/mL药液,每日灌胃1次,同时予以营养液灌胃,热量及含氮量同中西结合A组,连续干预10d。

1.2.3 检测指标与方法 Hb、TC、TG、LDL、IgM、IgA、IgG、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ 检测:干预结束后取各组大鼠尾缘静脉血5mL,使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,利用抗原、抗体的特异性反应与酶对底物的高效催化作用相结合原理进行相关因子浓度的检测。具体步骤如下:用0.05mol/L pH值9.6碳酸盐包被缓冲液将抗体稀释至蛋白质含量为1~10 $\mu$ g/mL。在每个聚苯乙烯板的反应孔中加0.1mL,4℃过夜。次日,弃去孔内溶液,用洗涤缓冲液洗3次,3min/次。加一定稀释的待检样品0.1mL于上述已包被之反应孔中,置37℃孵育1h。然后洗涤。同时做空白孔,阴性对照孔及阳性对照孔。随后在各反应孔中加入新鲜稀释的酶标抗体(经滴定后的稀释度)0.1mL。37℃孵育0.5~1h,洗涤。再于各反应孔中加入临时配制的TMB底物溶液0.1mL,37℃10~30min。于各反应孔中加入2mol/L的硫酸溶液0.05mL。试剂盒由广州达安基因股份有限公司提供,显色后采用492nm波长,TMB反应产物检测需要450nm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。以空白对照孔调零后测各孔A值,若大于规定的阴性对照A值的2.1倍,即为阳性。操作过程全部按照试剂盒说明书进行检测。

流式细胞检测法 T淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)测定:干预结束后取各组大鼠尾缘静脉血5mL,提取外周血单核细胞(PBMC,1×10<sup>6</sup>/mL)200 $\mu$ L,置于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,加入刺激剂佛波醇乙酯(PMA)及离子霉素、

莫能霉素等工作液并混匀,置于 37 ℃,5% CO<sub>2</sub>。培养箱中培养 4~6 h。用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,离心收集细胞,加入 5 μL 异硫氰酸荧光素标记的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>,操作按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行研究数据的统计分析。计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两样本 *t* 检验或两样本秩和检验;组内比较采用配对 *t* 检验或配对秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组 Hb、TC、TG、LDL 比较 3 组大鼠 Hb、TC、TG、LDL 水平均低于正常值,中西结合组高于常规

组,中西医结合 B 组较 A 组升高( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 3 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgG、IgM、IgA、IL-4、IL-6、TNF-α 比较 3 组大鼠干预前 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgG、IgM、IgA、IL-4、IL-6、TNF-α 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),干预后 3 组以上指标较治疗前均显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),中西结合组低于高于常规组,其中中西医结合 B 组较 A 组升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),干预后 3 组 CD8<sup>+</sup> 较治疗前均显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),中西结合组低于高于常规组,其中中西医结合 B 组较 A 组降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2~4。

表 1 3 组大鼠 Hb、TC、TG、LDL 比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | Hb(g/L)                     | TC(mmol/L)                 | TG(mmol/L)                | LDL(mmol/L)                |
|----------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 常规组(n=15)      |                             |                            |                           |                            |
| 干预前            | 99.52 ± 5.09                | 3.46 ± 0.27                | 1.16 ± 0.08               | 1.18 ± 0.07                |
| 干预后            | 85.59 ± 6.11*               | 2.02 ± 0.29*               | 0.63 ± 0.04*              | 0.66 ± 0.03*               |
| 中西结合 A 组(n=15) |                             |                            |                           |                            |
| 干预前            | 99.53 ± 6.10                | 3.47 ± 0.28                | 1.18 ± 0.09               | 1.21 ± 0.06                |
| 干预后            | 90.67 ± 6.12* <sup>△</sup>  | 2.37 ± 0.21* <sup>△</sup>  | 0.79 ± 0.08* <sup>△</sup> | 0.78 ± 0.05* <sup>△</sup>  |
| 中西结合 B 组(n=15) |                             |                            |                           |                            |
| 干预前            | 99.52 ± 0.09                | 3.46 ± 0.29                | 1.16 ± 0.09               | 1.20 ± 0.09                |
| 干预后            | 95.59 ± 0.11* <sup>△▲</sup> | 2.87 ± 0.29* <sup>△▲</sup> | 1.01 ± 0.07* <sup>△</sup> | 0.98 ± 0.07* <sup>△▲</sup> |

注:与本组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与常规组干预后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与中西结合 A 组干预后比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

表 2 3 组大鼠 T 淋巴细胞亚群比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别             | CD3 <sup>+</sup> (%)        | CD4 <sup>+</sup> (%)        | CD8 <sup>+</sup> (%)        | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 常规组(n=15)      |                             |                             |                             |                                    |
| 术前             | 71.27 ± 7.01                | 42.35 ± 3.87                | 29.28 ± 4.01                | 1.45 ± 0.21                        |
| 干预后            | 52.11 ± 5.19*               | 31.24 ± 1.29*               | 37.35 ± 7.04*               | 1.01 ± 0.06*                       |
| 中西结合 A 组(n=15) |                             |                             |                             |                                    |
| 术前             | 72.01 ± 6.98                | 42.41 ± 3.95                | 29.21 ± 3.98                | 1.44 ± 0.19                        |
| 干预后            | 61.29 ± 6.25* <sup>△</sup>  | 35.31 ± 2.21* <sup>△</sup>  | 35.11 ± 6.28* <sup>△</sup>  | 0.87 ± 0.05* <sup>△</sup>          |
| 中西结合 B 组(n=15) |                             |                             |                             |                                    |
| 术前             | 72.53 ± 7.09                | 43.46 ± 3.91                | 29.16 ± 4.11                | 1.46 ± 0.18                        |
| 干预后            | 67.28 ± 6.11* <sup>△▲</sup> | 38.98 ± 2.31* <sup>△▲</sup> | 32.01 ± 1.21* <sup>△▲</sup> | 0.72 ± 0.04* <sup>△▲</sup>         |

注:与本组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与常规组干预后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与中西结合 A 组干预后比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

表 3 3 组免疫指标比较( $\bar{x} \pm s$ ,g/L)

| 组别             | IgG                          | IgM                         | IgA                         |
|----------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 常规组(n=15)      |                              |                             |                             |
| 术前             | 13.65 ± 1.34                 | 1.79 ± 0.14                 | 2.63 ± 0.11                 |
| 干预后            | 10.31 ± 1.21*                | 1.31 ± 0.09*                | 2.04 ± 0.15*                |
| 中西结合 A 组(n=15) |                              |                             |                             |
| 术前             | 14.01 ± 1.32                 | 1.78 ± 0.13                 | 2.64 ± 0.12                 |
| 干预后            | 11.12 ± 1.33* <sup>△</sup>   | 1.41 ± 0.17* <sup>△</sup>   | 1.14 ± 0.18* <sup>△</sup>   |
| 中西结合 B 组(n=15) |                              |                             |                             |
| 术前             | 13.78 ± 1.27                 | 1.79 ± 0.15                 | 2.59 ± 0.18                 |
| 干预后            | 12.38 ± 1.321* <sup>△▲</sup> | 1.55 ± 0.161* <sup>△▲</sup> | 1.87 ± 0.211* <sup>△▲</sup> |

注:与本组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与常规组干预后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与中西结合 A 组干预后比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

表 4 3 组大鼠免疫因子比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{mL}$ )

| 组别                    | IL-4   | TNF- $\alpha$                               | IL-6  |
|-----------------------|--|---|---|
| 常规组 ( $n = 15$ )      |  |   |   |
| 干预前                   | 63.35 $\pm$ 11.28                            | 45.28 $\pm$ 11.29                           | 55.39 $\pm$ 9.07                              |
| 干预后                   | 127 $\pm$ 23.29*                             | 142.28 $\pm$ 15.29*                         | 182.92 $\pm$ 14.29*                           |
| 中西结合 A 组 ( $n = 15$ ) |  |   |   |
| 干预前                   | 64.23 $\pm$ 12.01                            | 46.19 $\pm$ 11.02                           | 56.29 $\pm$ 8.29                              |
| 干预后                   | 101.24 $\pm$ 20.19* $\Delta$                 | 119.28 $\pm$ 11.28* $\Delta$                | 121.14 $\pm$ 11.18* $\Delta$                  |
| 中西结合 B 组 ( $n = 15$ ) |  |   |   |
| 干预前                   | 63.27 $\pm$ 11.98                            | 45.28 $\pm$ 10.29                           | 55.39 $\pm$ 11.21                             |
| 干预后                   | 98.29 $\pm$ 15.39* $\Delta$ $\blacktriangle$ | 98.28 $\pm$ 9.02* $\Delta$ $\blacktriangle$ | 102.98 $\pm$ 10.29* $\Delta$ $\blacktriangle$ |

注:与本组干预前比较,\* $P < 0.05$ ;与常规组干预后比较, $\Delta P < 0.05$ ;与中西结合 A 组干预后比较, $\blacktriangle P < 0.05$

### 3 讨论

据目前临床资料显示肝硬化、肝癌患者多数合并营养不良及免疫系统紊乱,早期营养支持可有效促进患者病情恢复已被证实<sup>[7-9]</sup>,目前临床营养支持方式包括肠内营养及肠外营养。本研究结果显示补中益气汤结合肠内营养方式更可提高肝硬化肝癌切除术后机体的免疫功能,改善营养状况。补中益气汤首载金元时期医学家李杲之《内外伤辨惑论》,是益气健脾之经典名方。方中黄芪为君药,入脾肺两经,有补中益气、升阳固表之功;人参、甘草、白术合用,共奏补气健脾,为臣药;君臣合用,可增强黄芪补益中气之功,血为气之母,癌症患者病情日久伤津耗气,加之手术二次损伤,更加气虚之证,气虚日久,营血亦亏,故加当归养血和营,协人参、黄芪以补气养血;陈皮理气和胃,使诸药补而不滞,共为佐药<sup>[10-12]</sup>。方中加少量的升麻、柴胡升阳举陷,协助君药以提升中气,《本草纲目》云:“升高引阳明之清气上升,柴胡引少阳清气上升,此乃禀赋虚弱,元气虚馁,及劳役饥饱,生冷内伤,脾胃引经最要药也”。诸药合用,使气虚得补,病体得安。研究证实,补中益气汤可明显提高重症患者的营养状态,促进病情恢复<sup>[13]</sup>。

机体的 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞是免疫系统的重要组成部分,二者相互协调、相互作用,共同调控机体的免疫。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 是 T 淋巴细胞亚群重要成员,参与机体的细胞免疫调节,其中 CD4<sup>+</sup> 可有效提升机体抗肿瘤效应,CD8<sup>+</sup> 是机体发挥免疫抑制的关键,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 是可客观体现肝癌术后患者免疫抑制程度的高低<sup>[14-16]</sup>。B 淋巴细胞参与的是机体的体液免疫,IgA、IgM、IgG 是 B 淋巴细胞重要成员<sup>[17-18]</sup>。机体的单核巨噬细胞系统及内皮细胞均可分泌 TNF- $\alpha$ ,从而参与机体多种生物活性反应,其中最显著的是免疫调节,TNF- $\alpha$  广泛参与

机体免疫系统的多个环节;IL-4 及 IL-6 是机体重要的炎性反应递质,与 TNF- $\alpha$  均是机体重要的免疫细胞因子,是免疫调控的主要执行者<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示肝硬化肝癌模型大鼠接受 Higgins 法切除瘤体后免疫功能出现紊乱,3 组大鼠治疗前 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgG、IgM、IgA、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$  比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),干预后 3 组以上指标较治疗前均显著降低( $P < 0.05$ ),中西结合组低于高于常规组,其中中西医结合 B 组较 A 组升高( $P < 0.05$ ),干预后 3 组 CD8<sup>+</sup> 较治疗前均显著升高( $P < 0.05$ ),中西结合组低于高于常规组,其中中西医结合 B 组较 A 组降低( $P < 0.05$ )。这一结果充分说明了补中益气汤联合营养支持确可明显改善肝硬化肝癌术后大鼠的免疫功能,改善其营养状态,其中补中益气汤结合肠内营养方式疗效更优。

经过实验研究证实补中益气汤联合肠内营养即可改善肝硬化肝癌术后的营养状况,又可提升其免疫功能。

#### 参考文献

- [1]黎可人,孙诚谊.肝癌的免疫治疗进展[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(17):1266-1270.
- [2]邢荣春,秦周萍.肝癌免疫治疗的研究进展[J].医药导报,2018,37(9):1094-1098.
- [3]田丹,戴海青,李兆萍,等.补中益气汤联合配偶淋巴细胞体外诱导免疫疗法治疗封闭抗体阴性所致复发性流产疗效评价[J].海南医学,2018,29(15):2178-2180.
- [4]张富强.补中益气汤对于重症肌无力患者外周血液免疫功能指标的影响[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(A4):143-144.
- [5]王媛.孟鲁司特片联合补中益气汤治疗对支气管哮喘缓解期患儿炎症指标、免疫功能的影响[J].亚太传统医药,2017,13(24):146-148.
- [6]刘诗涛,刘素兰,尹秋林.黄芪四君子汤联合不同营养方式对肝硬化肝癌大鼠肝部分切除术后营养状态与免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(23):5807-5809.

(下接第 2905 页)

给药时间、浓度及方式等。

### 参考文献

- [1] 明帮春, 张书芳. 紫杉醇 + 顺铂化疗联合调强放疗治疗鼻咽癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(8): 1254-1256.
- [2] 刘玲, 钟世寿, 李国苗. 复方苦参注射液联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效及不良反应观察[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2): 230-232, 233.
- [3] 李鹏, 张奕, 符秋养, 等. 鼓室注射地塞米松拮抗顺铂耳毒性的研究[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2016, 24(4): 382-385.
- [4] 侯雅竹, 李志君, 毛静远, 等. 中药刺五加心血管药理研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(20): 2546-2549.
- [5] 徐向青, 徐向东, 宋婷, 等. 药对刺五加对慢性应激抑郁模型大鼠大脑 PKC-IP<sub>3</sub> 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(5): 414-417.
- [6] 许露, 李燕. TUNEL 法探讨以“肝脾”为核心对高催乳激素血症模型大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(4): 11-14.
- [7] 蒋浩贤, 卢宇涵, 朱香菇, 等. 金匱肾气丸对庆大霉素致聋豚鼠耳蜗 GABA<sub>A</sub> 受体表达的影响[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2018, 16(2): 104-107.
- [8] Her ůdková J, Paruch K, Khirsariya P, et al. Chk1 Inhibitor SCH900776 Effectively Potentiates the Cytotoxic Effects of Platinum-Based Chemotherapeutic Drugs in Human Colon Cancer Cells[J]. Neoplasia, 2017, 19(10): 830-841.
- [9] 石雁, 陈勇新. 刺五加注射液合并氟西汀治疗阿尔茨海默病伴发抑郁的效果[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(1): 56-61.
- [10] 张中良, 罗素珍. 活血化痰汤加刺五加注射液治疗急性脑梗塞疗效观察[J]. 山西中医, 2017, 33(5): 37-38.
- [11] Sarafraz Z, Ahmadi A, Daneshi A. Transtympanic Injections of N-acetylcysteine and Dexamethasone for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: Double Blind Randomized Clinical Trial[J]. Int Tinnitus

J, 2018, 22(1): 40-45.

- [12] Kim SJ, Park C, Lee JN, et al. Protective roles of fenofibrate against cisplatin-induced ototoxicity by the rescue of peroxisomal and mitochondrial dysfunction[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 353: 43-54.
- [13] Benkafadar N, Menardo J, Bourien J, et al. Reversible p53 inhibition prevents cisplatin ototoxicity without blocking chemotherapeutic efficacy[J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(1): 7-26.
- [14] 张娜, 毛迪, 安柏松, 等. 刺五加多糖对免疫性肝损伤 BALB/c 小鼠 IL-2、IL-4、INF- $\gamma$  细胞因子及 mRNA 表达的影响[J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 557-561.
- [15] 宋海玖, 石月萍. 刺五加叶皂苷对大鼠心肌缺血-再灌注损伤细胞凋亡及 p-ERK1/2 表达的影响[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(3): 273-275, 282.
- [16] 张珊, 郝春华, 葛一蒙, 等. 刺五加注射液改善阿霉素诱导大鼠心脏收缩功能下降的作用研究[J]. 中草药, 2018, 49(17): 4071-4077.
- [17] 贾琳琳, 张涤, 李佳明, 等. 刺五加注射液对庆大霉素耳中毒豚鼠耳蜗螺旋神经节中谷氨酸及其受体表达的影响[J]. 中成药, 2016, 38(1): 181-183.
- [18] Menon MB, Gropengießer J, Fischer J, et al. p38MAPK/MK2-dependent phosphorylation controls cytotoxic RIPK1 signalling in inflammation and infection[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(10): 1248-1259.
- [19] 刘玲, 李孟森, 李淑艳, 等. 低剂量顺铂通过 p38MAPK 介导的 DNMT1 下调降低 p21 与 p16 启动子甲基化上调 p21 与 p16 表达[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(6): 649-655.
- [20] 刘瑞婷, 朱文瑛, 张琳, 等. p38MAPK 抑制剂对高糖诱导神经母细胞瘤细胞凋亡的作用及机制[J]. 山东医药, 2019, 59(1): 38-41.

(2019-09-05 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2901 页)

- [7] 宋华, 佟奎鸿. 胃肠内外营养支持联合应用于老年肺癌化疗的效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(22): 18-19.
- [8] 刘宇, 毛正发, 杜波, 等. 营养支持治疗对肝癌患者术后恢复及远期生存的影响[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(6): 457-461.
- [9] 丁叶. 早期肠内外营养支持及护理干预对食管癌根治术患者营养状态及胃肠道功能的影响[J]. 河南医学研究, 2018, 27(19): 3643-3644.
- [10] 刘文佳, 齐元富. 齐元富运用补中益气汤辨治肝癌验案 1 则[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(6): 113-114.
- [11] 吴建业, 周欣雯, 丰银平. 加味补中益气汤联合苦参素注射液对进展期胃癌术后患者血清 sIL-2R、VEGF 水平变化及生存周期的影响[J]. 中国现代医生, 2018, 56(10): 5-7, 11.
- [12] 宋振民, 宋会群, 宋沛沛. 补中益气汤加减对胃癌术后气虚血瘀证胃肠功能恢复的影响[J]. 光明中医, 2018, 33(2): 215-217.
- [13] 李华. 参苓白术散联合补中益气汤加减治疗肿瘤化疗后红细胞、白细胞及血小板减少的临床分析[J]. 中国药物经济学, 2014(6): 36-37.
- [14] 郑操, 张荣胜, 潘勇, 等. 金龙胶囊与介入治疗原发性肝癌的疗

效及对 T 淋巴细胞亚群、肿瘤免疫因子的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(4): 506-509.

- [15] 王全晖, 张元浩, 袁守信, 等. 腹腔镜下肝部分切除术治疗原发性肝癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和血清细胞因子水平的变化[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(5): 753-756.
- [16] 郭存丽, 毕玉美, 刘钊, 等. 肝细胞肝癌患者外周血 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞凋亡相关机制探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(14): 2151-2155.
- [17] 范鏐钰, 刘琳, 饶咏梅. 调节性 B 淋巴细胞在肝脏疾病中的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(3): 258-262.
- [18] 张鹭, 李国坚, 吴继周. T 淋巴细胞亚群、自然杀伤细胞及 B 淋巴细胞的变化对肝癌家族聚集性影响的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8): 1827-1829.
- [19] 于兰, 韩涛, 葛静. 胸腺肽  $\alpha_1$  联合肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌血清 IL-2、IL-4、T 细胞亚群影响[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(8): 897-899, 902.
- [20] 陈巧玲, 杨秀云. 血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 含量联合检测在乙型肝炎和乙肝后肝癌中的诊断价值[J]. 社区医学杂志, 2018, 16(2): 7-8.

(2018-12-29 收稿 责任编辑: 杨觉雄)