

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.03.06

❖ 论著 ❖

参麦注射液对肝硬化大鼠模型肠道屏障功能的影响

高红杰

(民航总医院药剂科,北京 100123)

【摘要】目的:探究参麦注射液对肝硬化大鼠模型肠道屏障功能的影响。**方法:**选取 60 只雄性 Wistar 大鼠,随机分为正常对照组(A 组)、模型组(B 组)和参麦注射液组(C 组),每组各 20 只。A 组不做任何处理,B 组与 C 组采用四氯化碳(CCL₄)综合法制备肝硬化模型,B 组制备模型成功后灌胃生理盐水,1 次/d,每次 10 mL/kg,C 组制备模型成功后立即腹腔注射 10 mg/kg 参麦注射液,1 次/d。连续给药 30 d。观察各组大鼠的小肠组织病理学情况,比较血浆二胺氧化酶(DAO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、血浆内毒素(ETX)、D-乳酸、各淋巴细胞亚群和分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)水平。**结果:**A 组大鼠肠绒毛紧密而整齐,上皮细胞结构和固有层结构完整且正常。B 组肠绒毛紊乱,多数存在变短、断裂,甚至脱落,存在脂肪浸润、固有层充血、毛细血管扩张、炎细胞局灶性浸润现象。C 组肠绒毛紧密而整齐,形态正常,未见脱落、断裂,中央乳糜管正常,固有层少数毛细血管充血,存在少量炎细胞浸润。A 组大鼠的血浆 DAO、TNF- α 、IL-6、ETX、D-乳酸水平均低于 B 组和 C 组,且 C 组低于 B 组;A 组大鼠的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、sIgA 水平高于 B 组和 C 组,且 C 组高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**参麦注射液可改善肝硬化大鼠模型的肠道屏障功能,改善免疫球蛋白和 T 淋巴细胞亚群水平,缓解肠粘膜损伤,提高机体免疫能力。

【关键词】肝硬化;大鼠;参麦注射液;肠道屏障

【中图分类号】R574 **【文献标志码】**A

Effect of Shenmai injection on gut barrier function in rat model of cirrhosis

GAO Hong-jie

(Department of Pharmacy, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

【Abstract】Objective:To investigate the effect of Shenmai injection on gut barrier function in rats with cirrhosis. **Methods:**60 male Wistar rats were randomly divided into normal control group (group A), model group (group B) and Shenmai injection group (group C), 20 cases in each. Group A did not do any treatment. Group B and group C used CTC (CCL₄) comprehensive method to prepare liver cirrhosis model. Group B prepared model successfully after oral administration of saline, once a day, each time 10ml/kg, group C immediately after the preparation of the model, 10 mg/kg of Shenmai injection was intraperitoneally injected once a day. The drug was administered continuously for 30 days. The histopathology of small intestine was observed in each group, and plasma diamine oxidase (DAO), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), plasma endotoxin (ETX) were compared, D-lactic acid, individual lymphocyte subsets, and secretory immunoglobulin A (sIgA) levels were compared. **Results:**The intestinal villi of group A rats were compact and tidy, the epithelial cell structure and lamina propria structure were complete and normal. In group B, intestinal villi were disordered, and most of them were shortened, broken or even shed, with fat infiltration, lamina propria congestion, telangiectasia and focal inflammatory cell infiltration. The intestinal villi of group C were compact and orderly, with normal morphology, without shedding or fracture, normal central chylous duct, a few capillaries in the lamina propria were congested, and a few inflammatory cells were infiltrated. Plasma DAO, TNF- α , IL-6, ETX, and D-lactic acid levels in group A were lower than those in group B and C, and group C was lower than group B; CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/ in group A rats. The levels of CD8⁺ and sIgA were higher than those of group B and C, and group C was higher than group B, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shenmai injection can improve the intestinal barrier function of rat model of cirrhosis, improve the level of immunoglobulin and T lymphocyte subsets, alleviate intestinal mucosal damage and improve the body's immunity.

【Key words】 Cirrhosis; Rat; Shenmai injection; Gut barrier

肝硬化是由单一或多种病因反复作用下而致的 肝脏终末期肝病,是各种慢性肝病进展的必经阶段,

且肝硬化具有不可逆性,临床中尚无特效方法^[1-2]。肠道为维持人体内环境稳定的首要屏障,可防止有害物质穿越肠粘膜而进入血液循环和其他组织器官内^[3-4]。近年来有研究^[5]指出,肝硬化可导致组织长期处于缺氧缺血状态,肠粘膜上皮间连接损坏,增加肠壁通透性,破坏肠道屏障。而肠道屏障损坏后肠道通透性增加,细菌及代谢产物又通过受损肠粘膜进入肝脏,促进肝硬化。因此肝硬化与肠道屏障受损间存在相互促进、相互影响的关系,改善肝硬化患者肝脏功能可从改善肠道屏障功能入手^[6-7]。参麦注射液可益气固脱,养阴生津,生脉,临床中主要用于治疗气阴两虚之型,可提高免疫能力,减少其他药物的毒副反应^[8]。已有较多关于参麦注射液药理作用物质基础的研究在多种动物试验中开展,结果表明,人参皂苷 Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rg1 以及麦冬皂苷 D 是参麦注射液中含量较高的活性成分,能够改善患者体内药代动力学,促进肠道屏障,预防肝硬化^[9-11]。本研究就参麦注射液对肝硬化大鼠模型肠道屏障功能的影响进行了探究,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 实验动物

选取 60 只雄性 Wistar 大鼠,体重为(220 ± 20)g,由河北省实验动物中心提供(合格证:1908223)。随机分为正常对照组(A组)、模型组(B组)和参麦注射液组(C组),每组各 20 只。保持室温为(24 ± 2)℃,各组大鼠分笼独立饲养。

1.2 方法

1.2.1 模型制备及干预治疗 大鼠适应性饲养 7 d 后,采用 CCl₄ 综合法^[11]制备肝硬化模型:四肢皮下交替注射 40% 的 CCl₄-豆油溶液,2 次/周,首次注射 0.5 mL/100 g,第 2 次起为 0.3 mL/100 g,连续给药 10 周。以 10% 乙醇溶液为唯一饮用水,自由饮用,并按 0.3 mL/100 g 体重皮下注射 40% CCl₄-豆油溶液,1 次/周。肉眼观察见肝硬化结节及光镜下假小叶形成且存在腹水提示造模成功。造模成功后,A 组不做任何处理,B 组灌胃生理盐水,每天 1 次,每次 10 mL/kg,C 组腹腔注射 10 mg/kg 参麦注射液(河北神威药业有限公司),1 次/d,连续给药 30 d。各组大鼠均自由饮水,实验前每日检测大鼠体重。

1.2.2 标本留取 给药及术后禁食不禁水 12 h,称重并记录,以 10% 水合氯醛溶液按 0.3 mL/100 g 腹腔注射麻醉。采取 5 mL 股静脉血,室温下静置 1 h,以 3 000 rpm 离心 10 min,取上层血清,-20℃保存

待测。

1.2.3 指标检测 检测并比较各组大鼠的血浆 DAO(二胺氧化酶,分光光度法)、TNF-α(酶联免疫法)、IL-6(酶联免疫法)、ETX(酶联免疫法)、D-乳酸(分光光度法)、CD3⁺(酶联免疫法)、CD4⁺(酶联免疫法)、CD4⁺/CD8⁺和 sIgA(酶联免疫法)水平。开腹寻找大鼠回肠,取 1 cm 小段,使用生理盐水充分洗净后用 4% 多聚甲醛溶液固定,检查小肠组织病理学情况(苏木-伊红染色)。
①酶联免疫法:本实验中所有与血氧接触的离心管、吸头、稀释用水等物品均给予去热原处理,操作严格按照试剂盒说明进行。配制标准品、样品、生物素抗体和酶结合物,设置标准孔、空白孔、待测样品孔,做复孔,依次加入稀释好的标准品或待测样品 40 μL,覆膜覆盖酶标板,37℃下温育 30 min。揭去封板膜后将液体弃掉,甩干后加满洗涤液,静置 30 s 后弃去,重复 5 次,最后 1 次在吸水纸上拍干。加酶结合物,覆盖,温育,拍干。然后每孔加入显色剂 A 50 μL 和 50 μL 显色剂 B,轻轻震荡后 37℃下避光显色 15 min,当前 3~4 孔有明显梯度蓝色,后 3~4 孔梯度不明显时加入 50 μL 终止液,测定;
②分光光度法:操作严格按照试剂盒说明进行。粗酶液提取:A 组织:按照 0.1 g 组织加入 1 mL 提取液进行配制,然后冰浴匀浆,使用离心机以 3 000 rpm 的速率在 4℃下离心 20 min 后取上层血清,-20℃下待测。B 细菌、真菌:按照 500 万细菌/真菌数量加入 1 mL 提取液进行配制,冰浴超声波碎细胞(功率 300 W、超声 3 s、间隔 7 s、总时间 3 min),使用离心机以 3 000 rpm 的速率在 4℃下离心 20 min 后取上层血清,-20℃下待测。C 血清等液体:直接测定。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,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 小肠组织病理学比较

A 组大鼠肠绒毛紧密而整齐,上皮细胞结构和固有层结构完整且正常。B 组肠绒毛紊乱,多数存在变短、断裂,甚至脱落,存在脂肪浸润、固有层充血、毛细血管扩张、炎细胞局灶性浸润现象。C 组肠绒毛紧密而整齐,形态正常,未见脱落、断裂,中央乳糜管正常,固有层少数毛细血管充血,存在少量炎细胞浸润。见图 1、图 2、图 3。

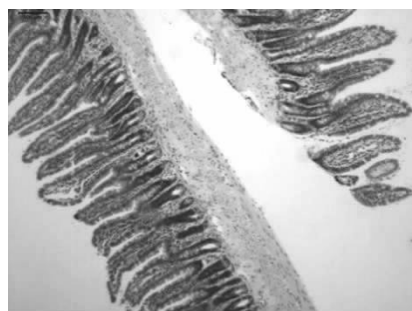


图1 A组大鼠肠上皮细胞



图2 B组大鼠肠上皮细胞

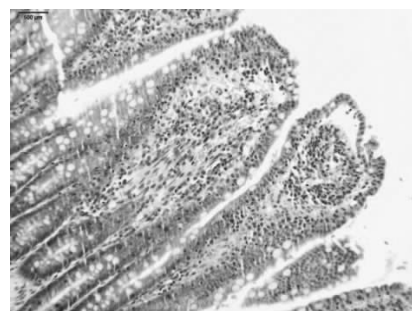


图3 C组大鼠肠上皮细胞

2.2 血浆 DAO、TNF- α 、IL-6、D-乳酸水平比较

A组大鼠的血浆 DAO、TNF- α 、IL-6、D-乳酸水平平均低于B组和C组,且C组低于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 血浆 DAO、TNF- α 、IL-6、D-乳酸水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	DAO(U/mL)	TNF- α (ng/mL)	IL-6(ng/L)	D-乳酸(mg/L)
A组(n=20)	0.06 \pm 0.03	0.21 \pm 0.07	80.37 \pm 10.20	1.27 \pm 0.19
B组(n=20)	0.95 \pm 0.13	3.56 \pm 1.17	337.38 \pm 27.64	6.43 \pm 0.62
C组(n=20)	0.61 \pm 0.17	2.10 \pm 0.54	286.77 \pm 38.97	2.27 \pm 0.35
F值	4.151	6.536	5.182	6.035
P值	0.048	0.025	0.039	0.030

2.3 淋巴细胞亚群水平比较

A组大鼠的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于B组和C组,且C组高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$, %)

分组	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
A组(n=20)	73.44 \pm 7.24	55.09 \pm 5.54	1.67 \pm 0.22
B组(n=20)	36.58 \pm 7.33	30.67 \pm 5.52	1.16 \pm 0.53
C组(n=20)	62.41 \pm 9.80	37.65 \pm 6.33	1.66 \pm 0.47
F值	4.612	7.354	8.158
P值	0.043	0.017	0.010

2.4 ETX 和 sIgA 水平比较

A组大鼠的 ETX 水平低于B组和C组,且C组低于B组,A组大鼠的 sIgA 高于B组和C组,且C组高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 ETX 和 sIgA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	ETX(EU/mL)	sIgA(μ g/g)
A组(n=20)	0.18 \pm 0.02	84.97 \pm 14.39
B组(n=20)	0.30 \pm 0.02	60.88 \pm 9.65
C组(n=20)	0.22 \pm 0.02	76.15 \pm 8.77
F值	8.353	4.997
P值	0.008	0.040

3 讨论

完整的肠粘膜上皮细胞及细胞间紧密相连部分是阻挡有害物质的第一道防线^[12-13]。考虑到肝硬化与肠道屏障间相互影响的关系,本研究以期由改善肠道屏障功能入手,进而缓解肝硬化,改善肝功能^[14]。参麦注射液是由麦冬和红参制备而成的中

药复方制剂,不仅具备养阴生津、益气固脱之功效,还可强心升压,增强心肌供血,减少心肌耗氧量,缓解缺氧缺血等^[15-16]。

肠道与肝脏的胚胎起源相同,肝脏中70%的血液均由门静脉提供,而门静脉多数血液供应均来自于肠道,因此肠道来源的营养物质会输送至肝脏^[17-18]。肠黏膜损伤后肠道内有害物质由门静脉进入肝脏,促进大量炎症因子释放,对肝细胞产生刺激,肝细胞长期处于损伤-修复-损伤的恶性循环状态,多发肝纤维化,发展为肝硬化^[19-20]。ETX为肠道菌群产生的革兰阴性菌细胞壁外膜上的脂多糖,正常状态下肠屏障功能完整,ETX仅在肠腔内存在,但若肠黏膜损坏,则ETX进入血液,因此血液内ETX含量可反映出肠道屏障功能受损的程度^[21-22]。D-乳酸是由肠道内多种细菌代谢和裂解而来的最终产物,若肠黏膜缺血或损伤,肠道内细菌繁殖发酵促进大量D-乳酸生成,损坏细胞间的紧密连接,增加肠道通透性,D-乳酸进入血液内,因此D-乳酸可作为肠黏膜屏障损伤的预警指标^[23-25]。DAO为哺乳动物小肠黏膜或绒毛上皮细胞中活性较高的细胞内膜,正常状态下仅在肠黏膜内存在,血液中含量极低,因此肠黏膜损坏后,DAO释放进入血液,临床中可以血中DAO活性来反映肠道屏障受损状况^[26-27]。本研究中发现肝硬化模型大鼠肠绒毛紊乱,多数存在变短、断裂,甚至脱落,存在脂肪浸润、固有层充血、毛细血管扩张、炎细胞局灶性浸润现象。而参麦注射液治疗后肝硬化模型大鼠的肠道病理情况与正常对照组相似,说明其能有效改善肝硬化模型大鼠的肠道屏障情况。进一步探究发现,A组大鼠的血浆DAO、TNF- α 、IL-6、ETX、D-乳酸水平平均低于B组和C组,且C组低于B组;A组大鼠的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、sIgA水平高于B组和C组,且C组高于B组,差异有意义($P < 0.05$)。这提示我们参麦注射液可改善免疫球蛋白和T淋巴细胞亚群水平,缓解肠黏膜损伤,提高机体免疫能力。这是由于参麦注射液中红参可改善心血管功能,抗衰老,强心,抗氧化,其内人参皂苷具有较好的

心脑血管保护功效,可调节免疫,清理自由基^[28-29]。有学者^[30]发现大鼠静脉给予深埋注射液后,原人参二醇型皂苷 Rb1 和 Rd 消除半衰期约 22 h,这也较好的解释了其较好的临床效果。参麦注射液内麦冬具有润肺清心、养阴生津的功效,其内薯蓣皂苷和鲁斯可皂苷可改善心血管、抗衰老、调节免疫^[31-33]。因此本研究中 C 组肝硬化模型大鼠经参麦注射液治疗后,肠道缺氧缺血状况缓解,进而改善了肠道黏膜损伤状态,减小了肠黏膜通透性,改善了肠道屏障功能。这与部分学者的研究结果相似,如焦勇钢等人^[34]发现家兔缺血再灌注时存在微循环障碍,而 SM 具有改善缺血再灌注损伤时微循环障碍的作用;杨晨等^[31]发现家兔缺血再灌注时存在微循环障碍,而 SM 具有改善缺血再灌注损伤时微循环障碍的作用。但本研究所选取动物样本较少,且未对雌性大鼠展开研究,虽已经研究排除性别可能带来的误差,但今后应进一步扩大样本量进行探究,以提高实验的准确性。其次本研究中所有研究对象在实验过程中均未出现意外死亡等,说明本实验具有一定的安全性。

综上所述,参麦注射液可改善肝硬化大鼠模型的肠道屏障功能,改善免疫球蛋白和 T 淋巴细胞亚群水平,缓解肠黏膜损伤,提高机体免疫能力。

参考文献

[1] Rauscher I, Eiber M, Ganter C, *et al.* Evaluation of T1 ρ as a potential MR biomarker for liver cirrhosis: Comparison of healthy control subjects and patients with liver cirrhosis[J]. *European Journal of Radiology*, 2014, 83(6): 900-904.

[2] Kim SR, Kondo F, Otono Y, *et al.* Serum amyloid A and C-reactive protein positive nodule in alcoholic liver cirrhosis, hard to make definite diagnosis[J]. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 2014, 44(5): 584-590.

[3] 张磊, 吴永娜, 张静, 等. 肝硬化患者肠道细菌群落结构及其影响因素的研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(4): 277-282.

[4] Hsu SJ, Wang SS, Hsin IF, *et al.* Green tea polyphenol decreases the severity of portosystemic collaterals and mesenteric angiogenesis in rats with liver cirrhosis[J]. *Clinical Science*, 2014, 126(9/10): 633-644.

[5] Dunne RM, Shyn PB, Sung JC, *et al.* Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A comparison of the safety of cryoablation and radiofrequency ablation[J]. *European Journal of Radiology*, 2014, 83(4): 632-638.

[6] Brandl K, Schnab B. Is intestinal inflammation linking dysbiosis to gut barrier dysfunction during liver disease [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(8): 1069-1076.

[7] Nishikawa H, Osaki Y. Clinical significance of therapy using branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 2014, 44(2):

149-158.

[8] 赵嘉涵, 贾雨涵, 汤雅婷, 等. 参麦注射液对肠缺血/再灌注损伤大鼠肺组织 p38MAPK 及凋亡相关基因表达的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(1): 65-68, 73.

[9] 余健, 辛艳飞, 宣尧仙. 参麦注射液药理作用的物质基础研究进展[J]. *医药导报*, 2013, 32(4): 497-500.

[10] Yu K, Ma Y, Shao Q, *et al.* Simultaneously determination of five ginsenosides in rabbit plasma using solid-phase extraction and HPLC/MS technique after intravenous administration of 'SHENMAI' injection[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(2): 532-539.

[11] 叶春华, 刘浔阳. 四氯化碳综合法制备大鼠肝硬化模型[J]. *医学临床研究*, 2005, 22(5): 619-622.

[12] Qin XF, Edwin A. Dissolution of lipids from mucus: A possible mechanism for prompt disruption of gut barrier function by alcohol [J]. *Toxicology Letters: An International Journal Providing a Forum for Original and Pertinent Contributions in Toxicology Research*, 2015, 232(2): 356-362.

[13] Levesque E, Saliba F, Icha P, *et al.* Outcome of patients with cirrhosis requiring mechanical ventilation in ICU[J]. *Journal of Hepatology: The Journal of the European Association for the Study of the Liver*, 2014, 60(3): 570-578.

[14] Zeng C, He F, Xia C, *et al.* Identification of the active components in shenmai injection that differentially affect Cyp3a4-mediated 1'-hydroxylation and 4-hydroxylation of midazolam [J]. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 2013, 41(4): 785-790.

[15] 周健. 参麦注射液联合免疫增强型肠内营养治疗高脂血症性急性胰腺炎的疗效分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(15): 2262-2265.

[16] Yu J, Xin YF, Gu LQ, *et al.* One-month toxicokinetic study of SHENMAI injection in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology: An Interdisciplinary Journal Devoted to Bioscientific Research on Indigenous Drugs*, 2014, 154(2): 391-399.

[17] 王丹, 胡久叶. 肠道菌群失调在肝硬化发生发展中的作用机制研究进展[J]. *海南医学*, 2018, 29(20): 2933-2936.

[18] Philbey AW, Krause S, Jefferies R, *et al.* Verminous Pneumonia and Enteritis due to Hyperinfection with *Aelurostrongylus abstrusus* in a Kitten[J]. *Journal of Comparative Pathology*, 2014, 150(4): 357-360.

[19] 罗万蓉, 蒋青梅, 邬碧波, 等. 肠道菌群强化改善方案对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化程度、肠道通透性指标及炎性细胞因子的影响[J]. *肝脏*, 2019, 24(2): 178-181.

[20] Ariizumi S, Yamamoto M. Intrahepatic cholangiocarcinoma and cholangiolocellular carcinoma in cirrhosis and chronic viral hepatitis[J]. *Surgery today*, 2015, 45(6): 682-687.

[21] 武艳霞, 杜兰霞. 谷氨酰胺双肽对肝硬化患者肠屏障功能的影响[J]. *中国实用医刊*, 2014, 41(2): 61-63.

[22] Kim YJ, Kim EH, Hahn KB, *et al.* Oxidative stress in inflammation-based gastrointestinal tract diseases: Challenges and opportunities[J]. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2012, 27(6): 1004-1010.

[23] 刘海, 彭晓静, 郭平选, 等. 创伤失血性休克大鼠血清 D-乳酸、二胺氧化酶和内毒素的变化及其对肠黏膜损伤的意义[J]. *西部医学*, 2019, 31(3): 370-373.

[24] Thompson JS, Weseman R, Rochling F, *et al.* Radiation therapy in-

- increases the risk of hepatobiliary complications in short bowel syndrome. [J]. *Nutrition in clinical practice; official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 2011, 26 (4):474-478.
- [25] Farina C, Marini F, Schiaffino E, *et al.* A fatal *Vibrio cholerae* O37 enteritis. [J]. *Journal of Medical Microbiology: An Official Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2010, 59 (12):1538-1540.
- [26] Cloots K, Verbeek J, Orlent H, *et al.* Mitochondrial hepatopathy in adults: A case series and review of the literature [J]. *European journal of gastroenterology and hepatology*, 2013, 25 (8):892-898.
- [27] 赵欣, 王瑛, 甄珍, 等. 肠内营养对原发性肝癌 TACE 术后患者肠屏障和免疫功能的影响 [J]. *中国临床研究*, 2019, 32 (5):600-603.
- [28] Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, *et al.* Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort) [J]. *Hepatology: Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases*, 2015, 62 (3):737-750.
- [29] 古凌燕, 宋振顺. 参麦注射液对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能的保护作用 [J]. *川北医学院学报*, 2018, 33 (4):557-560.
- [30] Xia CH, Wang GJ, Sun JG, *et al.* Simultaneous determination of ginsenoside Rg1, Re, Rb1 and opiopogonin D in rat plasma by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometric method and its application to pharmacokinetic study of 'SHENMAI' injection [J]. *J Chromatography B*, 2008, 862 (1-2):72-78.
- [31] 杨晨, 宋垚垚, 季一发, 等. 参麦注射液对严重烫伤大鼠肠道屏障功能的保护作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35 (1):47-49, 54.
- [32] Qu SJ, Tan JJ, Cai JG, *et al.* Minor dammarane saponins from the hongshen extract of Shenmai injection [J]. *Journal of Asian natural products research*, 2011, 13 (1/2):178-181.
- [33] Li JS, Wang HF, Li SY, *et al.* Shenmai injection for chronic pulmonary heart disease: a systematic review and meta-analysis. [J]. *The journal of alternative and complementary medicine: research on paradigm, practice, and policy*, 2011, 17 (7):579-587.
- [34] 焦勇钢, 孙银平. 参麦注射液对家兔缺血再灌注损伤肠微循环的保护作用 [J]. *新乡医学院学报*, 2005, 22 (3):213-215.

(收稿日期:2019-11-19)

学术编辑:李毅)

(上接第 360 页)

参考文献

- [1] Tartaglione S, Pecorelli I, Zarrillo SR, *et al.* Protein Induced by Vitamin K Absence II (PIVKA-II) as a potential serological biomarker in pancreatic cancer: a pilot study [J]. *Biochem Med*, 2019, 29 (2):020707.
- [2] Ou ZL, Luo Z, Lu YB. Long non-coding RNA HULC as a diagnostic and prognostic marker of pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (46):6728-6742.
- [3] 张惠子, 黄金昶. 加味乌梅丸改善荷腺癌小鼠恶病质状态的实验研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26 (3):328-331.
- [4] 望小杰, 李峰, 谢勤文, 等. 肠黏膜紧密连接蛋白变化与癌性恶病质患者细菌易位相关性研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24 (9):977-979.
- [5] 安丽萍, 段懿涵, 盛瑜, 等. 姬松茸多糖酶降解对 D-半乳糖诱导 3T3 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2019, 20 (5):653-658.
- [6] 张勇胜, 李仁兰, 刘妍, 等. 硒对人体健康作用的研究进展 [J]. *内科*, 2018, 13 (4):623-625, 662.
- [7] 崔红霞, 苏富琴, 赵学梅, 等. 姬松茸多糖抗肿瘤作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2006, 22 (2):27-29.
- [8] 王雷, 林德贵, 蒋金书, 等. 硒化合物抗肿瘤血管形成和诱导肿瘤细胞凋亡的机制 [J]. *肿瘤防治研究*, 2005, 32 (5):315-317.
- [9] 李小红, 苏卫, 张连峰, 等. SW1990 和 Capan-2 红色荧光标记胰腺癌移植肿瘤模型的建立和比较 [J]. *中国比较医学杂志* 2010, 20 (3):13-14.
- [10] 郑亚兵, 马胜林, 姜初明, 等. 肠内免疫营养物对癌性恶病质小鼠营养和免疫状态的调控作用 [J]. *中国药业*, 2010, 19 (1):15-16.
- [11] 燕效丽, 孙长岗. 钙蛋白酶抑制剂对癌性恶病质骨骼肌消耗的治疗作用分析 [J]. *中国保健营养*, 2019, 29 (13):347-348.
- [12] Cai M, Xu L, Shen L, *et al.* The expression of long non-coding RNA-LINC01410 in pancreatic cancer and its effect on proliferation and migration of pancreatic cancer cells [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99 (18):1406-1411.
- [13] Siri FH, Salehiniya H. Pancreatic Cancer in Iran: an Epidemiological Review [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2019, 11 (6):12029-12041.
- [14] 刘慧莹, 李袁飞, 贾军梅, 等. 肿瘤恶病质患者血清白细胞介素-6 水平与代谢指标的相关性 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46 (5):311-314.
- [15] 李晓洁, 姜俊, 周瑞芳, 等. 质膜型唾液酸酶对前列腺癌荷瘤小鼠恶病质影响的研究 [J]. *川北医学院学报*, 2019, 34 (1):40-44.
- [16] 樊丽, 许景伟, 李世玲, 等. 低分子姬松茸多糖对 D-半乳糖致衰老大鼠的保护作用 [J]. *医学研究杂志*, 2019, 48 (8):115-119.
- [17] 李红侠, 吴超, 王晴, 等. 姬松茸多糖提取及对神经细胞损伤的保护作用 [J]. *兰州文理学院学报(自然科学版)*, 2019, 33 (3):42-47.
- [18] 刘毅, 王平, 陈成, 等. 姬松茸多糖对阿尔茨海默病 5 × FAD 转基因小鼠学习障碍的改善作用及机制研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18 (16):1707-1710.
- [19] 周亚杰, 郭原, 冯鹏, 等. 药用真菌多糖抗肿瘤免疫生物活性研究 [J]. *养生保健指南*, 2018, 22 (25):263.
- [20] Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, *et al.* Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 1996, 276 (24):1957-1963.
- [21] 安丽萍, 段懿涵, 盛瑜, 等. 姬松茸多糖酶降解对 D-半乳糖诱导 3T3 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2019, 20 (5):653-658.

(收稿日期:2020-04-08)

学术编辑:刘露)