

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 10 月 28 日 第 27 卷 第 20 期 (Volume 27 Number 20)



20/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

1239 肝细胞癌合并癌栓的研究进展

赵健, 谢于

基础研究

1248 大蒜素对胃癌细胞化疗增敏机制研究

王浩冉, 潘元明, 张玲

1256 茵芪肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响

王艳娇, 赵云青

临床研究

1263 肝细胞癌根治性切除术前客观营养指标的预后价值比较

王苗

1271 血清糖蛋白2作为预测急性胰腺炎严重程度标识物的研究

马柏强, 王理富, 吴文元, 邢永俊

文献综述

1278 miRNAs在结直肠癌诊断中的价值和预后分析

田亚琼, 范志娟, 刘爽, 武玉晶, 刘树业

研究快报

1285 多排螺旋CT征象在肠梗阻患者手术适应证选择中的应用价值分析

朱艳丽, 王向明, 郑旭春

1290 右美托咪定合舒芬太尼用于腹腔镜术后镇痛患者睡眠质量及恶心呕吐发生率的影响分析

邵学诚

消 息

- 1247 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1270 《世界华人消化杂志》正文要求
1284 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1294 《世界华人消化杂志》栏目设置

封面故事

汪昱, 教授, 硕士研究生导师, 上海交通大学附属第六人民医院普通外科主任医师. 目前担任上海交通大学结直肠癌诊治中心副主任. 致力于胃肠道肿瘤的临床诊治及基础研究30余年, 擅长消化道肿瘤的手术及手术后综合治疗, 尤其擅长胃癌以及结直肠癌的腹腔镜微创手术, 同时对进展期胃癌/肠癌的新辅助化疗、大肠癌的靶向治疗及晚期结直肠癌肝转移的转化治疗等前沿项目也有较深的造诣. 主持并完成乐沙定治疗大肠癌的IV期药物临床试验研究; 近年来主要从事胃肠道肿瘤转移及术后复发的分子机制研究、化疗药物引起肠黏膜屏障损伤的相关基因筛选以及化疗导致的肠黏膜损伤的防治机制研究等工作.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路

62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 20 Oct 28, 2019

EDITORIAL

1239 Progress in research of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus

Zhao J, Xie Y

BASIC RESEARCH

1248 Mechanism for allicin to sensitize gastric cancer cells to chemotherapy

Wang HR, Pan YM, Zhang L

1256 Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines

Zhao YQ, Fang Y

CLINICAL RESEARCH

1263 Comparison of prognostic value of three objective nutritional indicators in patients with hepatocellular carcinoma before radical resection

Wang M

1271 Serum glycoprotein 2 as a biomarker of severity of acute pancreatitis

Ma BQ, Wang LF, Wu WY, Xing YJ

REVIEW

1278 Value of microRNAs in diagnosis and prognosis of colorectal cancer

Tian YQ, Fan ZJ, Liu S, Wu YJ, Liu SY

RAPID COMMUNICATION

1285 Application value of multi-slice spiral CT in selection of operative indications in patients with intestinal obstruction

Zhu YL, Wang XM, XC Zheng

1290 Effect of dexmedetomidine and sufentanil on sleep quality and incidence of nausea and vomiting in patients with analgesia after laparoscopic surgery

Shao XC

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 20 Oct 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wang Yu, Professor, Master's Instructor, The Chief Physician, Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Yun-Xiaojian Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

茵陈肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响

王艳娇, 赵云青

王艳娇, 丽水市人民医院 浙江省丽水市 323000

赵云青, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区消化科 浙江省杭州市 310000

王艳娇, 住院医师, 研究方向为幽门螺杆菌.

作者贡献分布: 王艳娇负责课题申请, 主导课题研究过程和文章撰写; 赵云青负责课题资料收集.

通讯作者: 赵云青, 主治医师, 310000, 浙江省杭州市江干区下沙路368号, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院下沙院区消化科. o0627905queyongp@163.com
电话: 0578-2780009

收稿日期: 2019-06-13

修回日期: 2019-10-11

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-10-28

Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines

Yan-Jiao Wang, Yun-Qing Zhao

Yan-Jiao Wang, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Yun-Qing Zhao, Department of Gastroenterology, Xiasha Branch of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Yun-Qing Zhao, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Xiasha Branch of Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, No. 368, Xiasha Road, Jiangnan District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. o0627905queyongp@163.com

Received: 2019-06-13

Revised: 2019-10-11

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-10-28

Abstract BACKGROUND

Yinzhi Ganfu granules has the functions of soothing the liver and replenishing the spleen, clearing away heat, detoxifying, and removing dampness, but its effect on liver function and its mechanism of action are still unclear. This study analyzed the efficacy of Yinzhi Ganfu granules in the treatment of cholestatic hepatitis (CP) in rats to provide an experimental basis for clinical treatment of this disease.

AIM

To investigate the efficacy of Yinzhi Ganfu granules in the treatment of cholestatic hepatitis (CP) in rats and its effect on serum inflammatory factors, oxidative stress index, and farnesyl X receptor (FXR).

METHODS

Twenty-seven male Wistar rats were divided into a control group ($n = 9$, healthy rats, given no treatment), model group [$n = 9$, treated with α -naphthyl isothiocyanate (ANIT) to replicate a CP model], and Yinzhi Ganfu granules group ($n = 9$, CP rats administered with Yinzhi Ganfu granules). Pathological changes, liver function indexes [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TB), and glutamyl transpeptidase (GGT)], and serum cytokine levels [interleukin (IL)-17, IL-4, and interferon- γ (IFN- γ)] were assayed. Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), liver tissue IL-17, IL-4, IFN- γ , SOD, MDA, and FXR mRNA levels were also analyzed. By using multiple logistic regression, the factors that may affect liver function were evaluated.

RESULTS

There were no abnormalities in liver cells and structure in the control group; liver cells and structures in the model group were abnormal; the liver lobule structure in the Yinzhi Ganfu granules group was intact and clear, hepatocytes were swollen, and hepatic cord was radial. AST, ALT, ALP, TB, and GGT in the Yinzhi Ganfu granules group were significantly lower than those of the model group, but significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). IL-17, IFN- γ , and MDA were significantly higher and SOD was significantly lower in the Yinzhi Ganfu granules group than in the control group ($P < 0.05$); IL-17 and IFN- γ mRNAs were significantly higher and IL-4, SOD, and FXR mRNAs were significantly lower in the model group than in the control group ($P < 0.05$). IL-17 and IFN- γ mRNAs were significantly lower and IL-4, SOD, and FXR mRNAs were significantly higher in the Yinzhi Ganfu granules group than in the model group ($P < 0.05$). IL-17 and IFN- γ mRNAs in the Yinzhi Ganfu granules group were significantly higher than those of the control group, and SOD and FXR mRNAs were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$); IL-17, IFN- γ , and MDA were positively correlated with CP, while SOD and FXR were negatively correlated with CP ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Yinzhi Ganfu granules can significantly improve liver function and liver cell structure and morphology of CP rats *via* mechanisms possibly related to alleviating the inflammatory reaction and improving antioxidant capacity by regulating IL-17, IFN- γ , MDA, and other cytokines.

Key Words: Cholestatic hepatitis; Cytokines; Yinzhi Ganfu granules; Rat; IL-17

Zhao YQ, Fang Y. Yinzhi Ganfu granules for treatment of chronic cholestatic hepatitis in rats: Efficacy and influence on cytokines and chemokines. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(20): 1256-1262 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1256.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1256>

摘要

背景

茵陈肝复颗粒具有疏肝补脾、清热解毒利湿功效,但其对肝功能影响及作用机制尚不明确.本研究经过分析茵陈肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎(cholestatic hepatitis, CP)大鼠肝功能影响,为临床治疗提供一些实验室依据.

目的

探讨茵陈肝复颗粒对大鼠CP的改善作用及对血清炎症因子、氧化应激指标及法尼酯X受体(farnesyl X

receptor, FXR)的影响.

方法

27只雄性Wistar大鼠根据处理方法不同分为对照组($n = 9$,健康大鼠,不予任何处理)、模型组[$n = 9$,以 α -异硫氰酸萘酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法复制CP大鼠模型]、茵陈肝复颗粒组($n = 9$,ANIT灌胃法复制CP大鼠模型后给予茵陈肝复颗粒处理),比较3组肝组织病理变化、肝功能指标[谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TB)、谷氨酰转肽酶(glutamyltranspeptidase, GGT)]、血清细胞因子水平[IL-17、IL-4、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)]、肝组织IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、MDA、FXR mRNA水平,采用LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素.

结果

肝组织病理:对照组肝脏细胞、结构无异常;模型组肝脏细胞、结构存在明显异常;茵陈肝复颗粒组肝脏小叶结构完整清晰,肝细胞肿胀,肝索呈放射状;茵陈肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组,高于对照组($P < 0.05$);茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ 、MDA高于对照组, SOD低于对照组($P < 0.05$);模型组IL-17、IFN- γ mRNA高于对照组, IL-4、SOD、FXR mRNA低于对照组($P < 0.05$);茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ mRNA低于模型组, IL-4、SOD、FXR mRNA高于模型组($P < 0.05$);茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ mRNA高于对照组, SOD、FXR mRNA低于对照组($P < 0.05$); IL-17、IFN- γ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关($P < 0.05$).

结论

茵陈肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能、肝细胞结构形态,其机制可能与调控IL-17、IFN- γ 、MDA等因子,缓解炎症反应、提高抗氧化能力等有关.

关键词: 胆汁淤积性肝炎; 细胞因子; 茵陈肝复颗粒; 大鼠; IL-17

核心提要: 茵陈肝复颗粒可提升胆汁淤积性肝炎大鼠机体抗氧化能力,降低炎症反应程度,改善大鼠肝细胞结构形态和肝功能.

王艳娇, 赵云青. 茵陈肝复颗粒对胆汁淤积性肝炎大鼠的改善作用及对相关细胞和炎症因子的影响. *世界华人消化杂志* 2019; 27(20): 1256-1262 URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i20/1256.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i20.1256>

0 引言

胆汁淤积性肝炎(cholestasis hepatitis, CP)是由肝胆管系统结构与功能受损造成胆汁形成、分泌、排泄异常引起的肝脏疾病^[1]。国外相关调查指出,住院慢性肝病患者中约11%伴有胆汁淤积,可导致肝硬化及终末期肝病,危害患者生命安全^[2,3]。目前西医治疗CP多采用糖皮质激素、S-腺苷-L-蛋氨酸等,但疗效欠佳^[4]。中医治疗慢性疾病具有安全性高与整体调理优势,近年来受到临床重视。茵芪肝复颗粒是采用黄芪、茵陈、党参、大黄、焦栀子等制成,具有疏肝补脾、清热解毒利湿功效,但其对肝功能影响及作用机制尚不明确。本研究以 α -异硫氰酸萘酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法复制CP大鼠模型,探讨茵芪肝复颗粒对CP大鼠的改善作用及对白介素(interleukin, IL)-17、相关细胞因子的影响,为疾病良好治疗提供理论支持,报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 27只雄性Wistar大鼠均为无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级,体质量180-210 kg,平均 $198.14 \text{ kg} \pm 5.90 \text{ kg}$,购于广州中医药大学实验动物中心,动物合格证号4400580000540,实验动物许可证号SCXK(粤)2013-0034,适应性饲养1 wk,自由饮用纯净水,相对湿度为60%,环境温度22-25 °C,进食高压消毒灭菌不含致敏原饲料,每周更换垫料2-3次,每12 h交替光照。实验过程符合《中华人民共和国实验动物管理条例》。

1.1.2 实验仪器、试剂、药物: 低温高速离心机(美国Sigma公司3k30); 实时荧光定量PCR仪(美国赛默飞公司Applied Biosystems); 蛋白质核酸电泳分析仪(美国Bio-Rad); ANIT(美国Sigma公司,货号Sigma-N4525); 酶标仪(美国Thermo公司); 显微镜、显微摄像及图像分析系统(日本Olympus公司); 兔抗鼠IL-17、IL-4、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)抗体; IL-17、IL-4、IFN- γ 、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)试剂盒; RNA提取试剂盒; 免疫组织化学二抗试剂盒; 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)试剂盒; cDNA第一链合成试剂盒; 引物; 茵芪肝复颗粒(太极集团四川南充制药有限公司,国药准字Z19980017)。试剂均购于北京博奥森生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物造模: 27只雄性Wistar大鼠以记号笔分别标记为1-9。对照组为健康大鼠,不予任何处理; 模型组以100 mg/kg ANIT经口灌胃复制CP大鼠模型,灌胃前后12 h自由饮水,禁食,12 h后恢复正常饮食,每周灌胃1次,共灌胃3

次,第3次灌胃后48 h,予以0.5 mL/100 g 20%乌拉坦腹腔注射麻醉,无菌条件下留取腹主动脉血与肝组织标本; 茵芪肝复颗粒组以模型组相同方法复制CP大鼠模型,并于造模结束后给予3.18 g/kg、3次/d,共持续3 wk茵芪肝复颗粒,溶解于饮水后经口灌胃,总给药体积为10 mL,标本留取方法同模型组。

1.2.2 标本检测: (1)腹主动脉血标本: 腹主动脉血6 mL置于真空干燥采血管中,室温静置0.5 h,离心处理(3000 r/min, 10 min),上清液分装后保存于-20 °C待测。以全自动生化仪检测大鼠血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TB)、谷氨酰转肽酶(glutamyltranspeptidase, GGT)水平,以酶联免疫吸附法检测血清IL-17、IL-4、IFN- γ 水平,以比色法检测血清SOD、MDA水平; (2)肝组织标本: 一份采用10%中性福尔马林溶液固定,脱水、石蜡包埋,以免疫组化技术、苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色,观察肝组织病理变化; 一份置于液氮中迅速冷冻,保存于-80 °C下,应用试剂盒提取标本总RNA,逆转录合成cDNA,设计合成引物,IL-17上下游引物分别为5'-GGGAAGTTGGACCACCACA-3'、5'-CCCACCAGCATCTTCTCCA-3'; IL-4上下游引物分别为5'-TGCAACGAGATGTTTGTACCA GA-3'、5'-TTGCGAAGCACCTGGAAG-3'; IFN- γ 上下游引物分别为5'-CATCAGCAACAACATAAGTGTCATC-3'、5'-CATTGACAGCTTTGTGCTGGA-3'; SOD上下游引物分别为5'-GGTACCTTATGGCGACGAGCG-3'、5'-GCTCTAGAGCGATCCCAATTA-3'; FXR上下游引物分别为5'-GCAACTGCGTGA TGGATATG-3'、5'-TTCTCCCTCGCATAGCTTGGT-3',内参 β -actin上游引物5'-GTACTAGTCGTAGCAGTAGT-3',下游引物5'-GCTAGTCAGTCAGCTAGCTAT-3',建立PCR反应体系,实时荧光定量聚合酶链反应检测IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、法尼酯X受体(farnesyl X receptor, FXR) mRNA水平。

1.2.3 观察指标: (1)比较3组肝组织病理变化; (2)比较3组肝功能指标水平: AST、ALT、ALP、TB、GGT; (3)比较3组血清相关指标: IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、MDA; (4)比较3组肝组织IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、MDA、FXR mRNA水平; (5)采用LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据,计量资料以mean \pm SD表示,多组间比较以单因素方差进行分析,两两比较以LSD-*t*检验,采用LOGISTIC多元回归方程行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝组织病理变化 对照组: 肝脏细胞无变性坏死, 小叶结构完整清晰, 无纤维组织和胆管增生, 肝细胞形态正常, 以中央静脉为中心向四周呈放射状排列, 无炎症细胞浸润; 模型组: 肝细胞点状、灶状坏死, 小叶分界不清, 胆管增生, 周围纤维组织增生, 肝细胞肿大, 肝索排列紊乱; 茵陈肝复颗粒组: 肝脏小叶结构完整清晰, 肝细胞肿胀, 肝索呈放射状(图1)。

2.2 肝功能 茵陈肝复颗粒组、模型组、对照组AST、ALT、ALP、TB、GGT比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组, 高于对照组($P<0.05$)(图2)。

2.3 血清相关指标 茵陈肝复颗粒组、模型组、对照组IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、MDA比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 模型组IL-17、IFN- γ 、MDA高于对照组, IL-4、SOD低于对照组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ 、MDA低于模型组, IL-4、SOD高于模型组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ 、MDA高于对照组, SOD低于对照组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-4与对照组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(图3)。

2.4 肝组织mRNA水平 茵陈肝复颗粒组、模型组、对照组IL-17、IL-4、IFN- γ 、SOD、FXR mRNA水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 模型组IL-17、IFN- γ mRNA高于对照组, IL-4、SOD、FXR mRNA低于对照组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ mRNA低于模型组, IL-4、SOD、FXR mRNA高于模型组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-17、IFN- γ mRNA高于对照组, SOD、FXR mRNA低于对照组($P<0.05$); 茵陈肝复颗粒组IL-4 mRNA与对照组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)(图4)。

2.5 相关性分析 LOGISTIC多元回归发现, IL-17、IFN- γ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关($P<0.05$); IL-4与CP无相关性($P>0.05$)(表1)。

3 讨论

目前制备CP主要有两种方法: 一类是对实验动物实施胆总管结扎, 引起肝外胆汁淤积实现造模, 是外科领域常用方法; 一类是应用ANIT处理实验动物, 该方法简单易行, 造模方便, 且成模率高, 其保留胆总管, 造成肝脏病变与人肝内胆汁淤积性肝病相似, 因此本研究选取ANIT制备模型。李华等^[5]报道以ANIT处理健康雄性大鼠制备CP模型, 发现大鼠AST、ALT等明显升高。AST、ALT、ALP、TB、GGT是临床评价肝功能常用指标, 其中AST主要存在于肝细胞线粒体中, 当肝脏受到损伤时, 其水平可表现出升高, 故能反应肝细胞受损程度; ALT主要分布于肝细胞中, 正常情况下血清中含量微小, 当肝细胞受损时, 其

在血清中水平可明显升高, 根据Williams等^[6]研究, 1%肝细胞坏死可使ALT血中表达水平成倍增高, 故是诊断肝细胞损伤敏感性指标; ALP、GGT主要存在于肝细胞微粒体、毛细胆管膜、毛细胆管微绒毛中, 可作为评价胆道阻塞与胆汁淤积指标^[7]; TB来源于血液中衰老红细胞, 主要代谢场所为肝脏, 故能反应肝脏胆汁淤积。茵陈肝复颗粒内柴胡可利胆、疏肝、理气, 茵陈配伍大黄可活血退黄、清利湿热, 黄芪配伍党参可健脾扶正、益气升阳, 当归养血柔肝, 焦栀子可除烦解郁、清利三焦湿热, 猪苓利水渗湿, 白花蛇舌草可凉血解毒、清热利湿, 炙甘草益气和中, 调和上述诸药, 全方共起扶正祛邪、清热解毒、健脾益气柔肝及利湿退黄功效。本研究对比发现, 3组肝组织病理差异明显, 与对照组相比, 模型组肝脏细胞、结构存在明显异常, 而经茵陈肝复颗粒处理后存在肝细胞肿胀, 但肝脏小叶结构完整清晰, 肝索呈放射状, 提示茵陈肝复颗粒能直接改善CP大鼠肝细胞与结构形态。从肝功能角度分析, 茵陈肝复颗粒组AST、ALT、ALP、TB、GGT低于模型组($P<0.05$), 说明茵陈肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能。

CP发病机制较为复杂, 目前已证实氧化系统、炎症因子等共同参与了发病过程^[8]。IL-17是来源于T细胞的细胞因子, 可促进T细胞激活, 刺激内皮细胞、上皮细胞等分泌巨噬细胞刺激因子、IL-6、IL-8等多种细胞因子, 介导炎症的产生。国外相关研究指出, 其是T细胞诱导炎症反应早期启动因子^[9]。动物学实验表明, Th17细胞能通过分泌IL-17参与急性肝损伤和肝内炎症过程^[10]。刘桂玲等^[11]报道显示, 肝炎患者肝组织细胞中IL-17表达量明显高于健康人群。IFN- γ 可由T细胞、Th1细胞等产生, 结合受体后可激活中性粒细胞、自然杀伤细胞等, 促进炎症发生。研究指出, IFN- γ 可导致肝实质细胞坏死, 诱发肝脏炎症反应^[12]。IL-4在大鼠中由Th2细胞产生, 具有免疫调节作用, 可增强B细胞提呈抗原能力, 抑制IFN- γ 转录^[13]。黄传钟等^[14]研究指出, 乙型肝炎感染及肝癌患者IL-4表达被抑制, IL-17表达量增加。MDA来源于脂质过氧化过程, 可反映细胞受活性氧、自由基攻击程度。SOD与MDA具有相反生理功能, 可灭活机体内氧自由基, 具有较强抗氧化作用^[15]。动物学实验表明, 慢性肝损伤大鼠肝组织细胞中MDA表达量较高, SOD呈低表达状态^[16]。本研究结果显示, 茵陈肝复颗粒组血清及肝组织细胞IL-17、IFN- γ 、MDA表达低于模型组, IL-4、SOD表达高于模型组($P<0.05$), 说明茵陈肝复颗粒可改善炎症反应, 提高抗氧化能力, 这可能是其改善肝功能作用机制之一。

此外FXR系核受体超级家族孤核受体, 在肝脏胆汁酸、脂质代谢、肝脏炎症和肿瘤的发展过程中起着

表 1 影响肝功能因素

影响因素	β	SE	Wald	OR	P值	95%CI
IL-17	0.356	0.312	1.302	2.187	0.022	1.805–3.996
IL-4	-0.767	-0.453	2.867	0.245	0.694	0.056–0.632
IFN- γ	0.257	0.212	1.470	2.423	0.018	1.683–3.815
SOD	-0.456	-0.202	5.096	0.826	0.024	0.664–0.939
MDA	0.519	0.146	12.637	1.526	0.015	1.105–1.848
FXR	-0.340	-0.249	1.864	0.532	0.006	0.334–0.799

IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN- γ : 干扰素- γ ; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛; FXR: 法尼酯X受体。

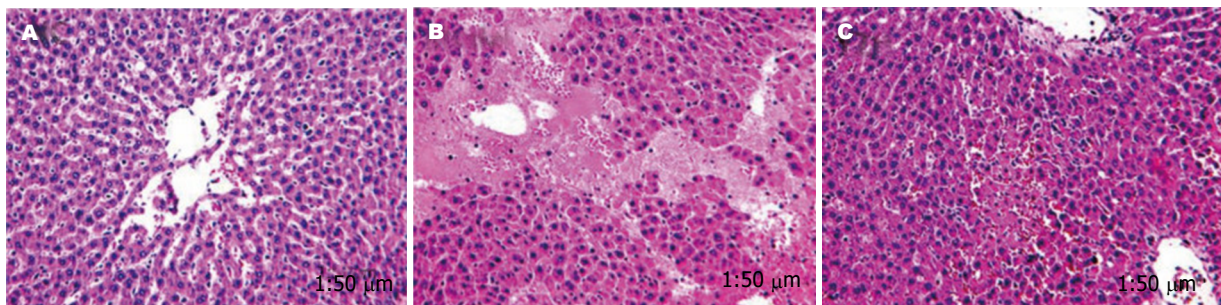


图 1 各组大鼠肝组织病理形态。A: 对照组; B: 模型组; C: 茵陈肝复颗粒组。

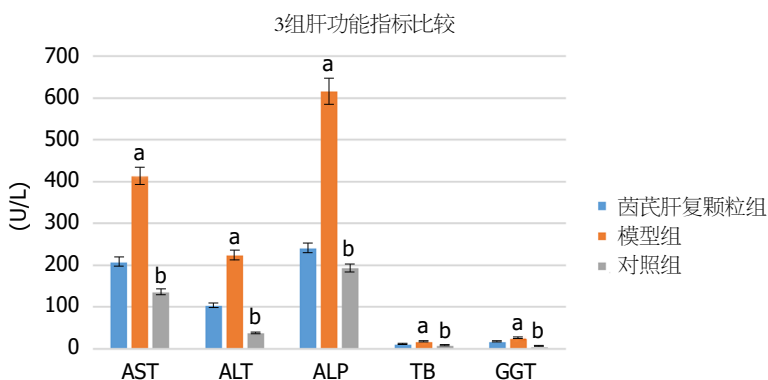


图 2 3组肝功能指标比较(mean ± SD)。^a $P < 0.05$, 与对照组相比; ^b $P < 0.05$, 与模型组相比。AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; TB: 总胆红素; GGT: 谷氨酰转氨酶。

重要调控作用, 是近年来研究热点。国外动物学实验表明, FXR能通过作用于替代途径限速酶CYP27A及胆汁酸合成经典途径限速酶CYP7A1抑制胆汁酸合成^[17]。丁艳等^[18]研究指出, FXR表达的降低为急性淤胆型肝炎发病始动环节, 可导致胆汁酸合成增加, 解毒及转运功能减弱。国内学者研究发现, 激活FXR治疗CP具有保肝利胆作用^[19]。目前FXR被认为是治疗胆汁淤积类疾病最有前景靶点, 但相关药物仍处于研发阶段, 需大量可靠基础实验与临床实验进行验证。本研究结果显示, 模型组FXR mRNA低于对照组($P < 0.05$), 提示CP大鼠FXR表达水平较低, 而茵陈肝复颗粒组FXR mRNA高于模型组($P < 0.05$), 说明茵陈肝复颗粒可增加FXR的表达, 这可能

是其发挥疗效另一机制。另本研究在以上研究基础上进行了深入分析发现, IL-17、IFN- γ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关($P < 0.05$), IL-17、IFN- γ 、MDA是CP发生危险因素, SOD、FXR为保护因素。值得注意的是, 茵陈肝复颗粒组肝功能指标等细胞因子表达与对照组仍存在明显差异($P < 0.05$), 提示治疗CP时单一依赖茵陈肝复颗粒, 不能完全纠正肝功能异常、炎症反应等情况, 这可为临床治疗CP提供参考, 联合相关药物可能有助于提高疗效, 但关于药物联合治疗的疗效及最佳配伍方案, 有待后续大样本量、深入探讨。

综上所述, 茵陈肝复颗粒能明显改善CP大鼠肝功能、肝脏细胞与结构形态, 其机制与调控IL-17、

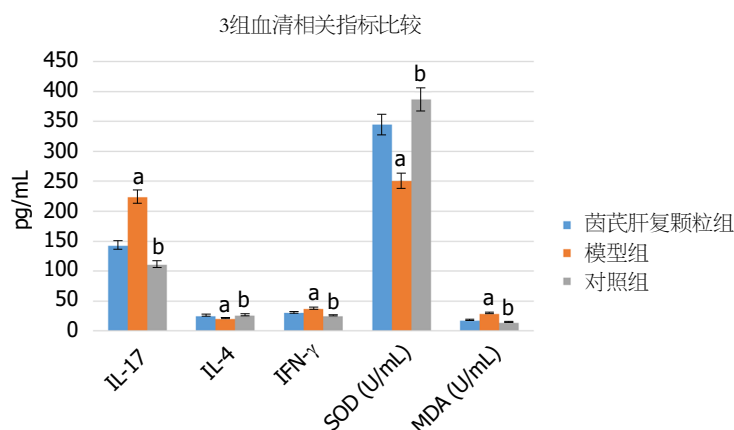


图 3 3组血清指标比较(mean \pm SD). ^a $P < 0.05$, 与对照组相比; ^b $P < 0.05$, 与模型组相比. IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN- γ : 干扰素- γ ; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛.

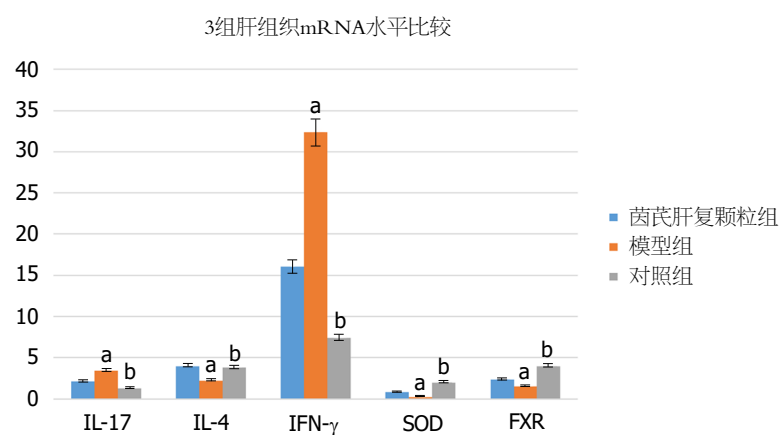


图 4 3组肝组织mRNA水平比较(mean \pm SD). ^a $P < 0.05$, 与对照组相比; ^b $P < 0.05$, 与模型组相比. IL-17: 白介素-17; IL-4: 白介素-4; IFN- γ : 干扰素- γ ; SOD: 超氧化物歧化酶; FXR: 法尼酯X受体.

IFN- γ 、MDA等细胞因子缓解炎症反应、提高抗氧化能力等有关.

文章亮点

实验背景

胆汁淤积性肝炎(cholestatic hepatitis, CP)为不同因素所造成肝细胞坏死导致胆汁排泌障碍, 胆汁不能经胆小管至胆囊, 造成胆汁在肝内淤积, 可引起功能紊乱、代谢失调、脏器损伤等, 严重者可导致肝硬化及终末期肝病, 危害患者生命安全.

实验动机

采用 α -异硫氰酸萘酯(α -naphthyl isothiocyanate, ANIT)灌胃法制备CP大鼠模型, 分析茵陈肝复颗粒对CP大鼠肝功能、血清氧化应激等指标的影响.

实验目标

通过分析茵陈肝复颗粒对大鼠肝脏细胞与结构形态、

肝功能的影响, 以了解茵陈肝复颗粒治疗CP的相关作用机制.

实验方法

比较各组大鼠肝组织病理变化、肝功能指标、血清炎症因子、氧化应激指标, 及肝组织白介素(interleukin, IL)-17、IL-4、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、法尼酯X受体(farnesyl X receptor, FXR)mRNA水平, LOGISTIC多元回归方程分析影响肝功能因素.

实验结果

茵陈肝复颗粒组大鼠肝功能指标均低于模型组, 血清IL-17、IFN- γ 、MDA低于模型组, IL-17、IFN- γ 、MDA与CP呈正相关, SOD、FXR与CP呈负相关($P < 0.05$).

实验结论

茵陈肝复颗粒能够提升CP大鼠抗氧化能力, 降低血清内炎症因子含量, 改善大鼠肝功能.

展望前景

由于人力和时间等因素限制, 本研究中部分数据难免存在偏颇, 下一步将继续学习有关理论知识和临床实践, 进行更大样本量, 更多观察指标的研究。

4 参考文献

- 1 陆伦根. 胆汁淤积性肝病临床和基础研究热点和难点. 中华肝脏病杂志 2015; 23: 561-563 [DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.08.001]
- 2 Pant C, Jani BS, Desai M, Deshpande A, Pandya P, Taylor R, Gilroy R, Olyae M. Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease: results from the Nationwide Inpatient Sample 2002-2012. *J Investig Med* 2016; 64: 33-38 [PMID: 26755811 DOI: 10.1136/jim-d-15-00181]
- 3 O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, Subramanian RM, Kamath PS, Thuluvath P, Vargas HE, Maliakkal B, Tandon P, Lai J, Thacker LR, Bajaj JS. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018; 67: 2367-2374 [PMID: 29315693 DOI: 10.1002/hep.29773]
- 4 吕勇焕, 高旭峰, 戴巧国. 门冬氨酸钾镁与腺苷蛋氨酸对胆汁淤积性病毒性肝炎的临床疗效研究. 中国临床药理学杂志 2015; 31: 2202-2204 [DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.22.008]
- 5 李华, 黎一鸣, 卢乐. α -异硫氰酸酯致胆汁淤积性肝炎的发生机制初探. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 933-937 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.026]
- 6 Williams GM, Duan JD, Iatropoulos MJ, Perrone CE. Sex differences in DNA damage produced by the carcinogen 2-acetylaminofluorene in cultured human hepatocytes compared to rat liver and cultured rat hepatocytes. *Arch Toxicol* 2016; 90: 427-432 [PMID: 25510676 DOI: 10.1007/s00204-014-1415-3]
- 7 诸孙桥, 周文辉. 血清总胆汁酸与传统肝功能酶学指标在肝胆疾病中的诊断价值比较. 国际检验医学杂志 2015; 36: 269-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.057]
- 8 Blaya D, Coll M, Rodrigo-Torres D, Vila-Casadesús M, Altamirano J, Llopis M, Graupera I, Perea L, Aguilar-Bravo B, Díaz A, Banales JM, Clària J, Lozano JJ, Bataller R, Caballería J, Ginès P, Sancho-Bru P. Integrative microRNA profiling in alcoholic hepatitis reveals a role for microRNA-182 in liver injury and inflammation. *Gut* 2016; 65: 1535-1545 [PMID: 27196584 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311314]
- 9 Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An

- inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 25-33 [PMID: 25434285 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.10.009]
- 10 汤艳丽, 陈瑜, 马雄, 叶静, 陆一鸣. 白介素17在脂多糖诱导小鼠急性肝损伤中的作用. 内科理论与实践 2016; 11: 91-94 [DOI: 10.16138/j.1673-6087.2016.02.007]
 - 11 刘桂玲, 李连花, 牛梦铤, 康茹, 刘晓娜. IL-10与IL-17水平在乙型肝炎病毒相关肝癌中的表达及临床价值研究. 中华医院感染学杂志 2017; 27: 3627-3630 [DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170537]
 - 12 Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Horikawa N, Murakami R, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Baba T, Konishi I, Mandai M. IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1501-1509 [PMID: 25867264 DOI: 10.1038/bjc.2015.101]
 - 13 Naradikian MS, Myles A, Beiting DP, Roberts KJ, Dawson L, Herati RS, Bengsch B, Linderman SL, Stelekati E, Spolski R, Wherry EJ, Hunter C, Hensley SE, Leonard WJ, Cancro MP. Cutting Edge: IL-4, IL-21, and IFN- γ Interact To Govern T-bet and CD11c Expression in TLR-Activated B Cells. *J Immunol* 2016; 197: 1023-1028 [PMID: 27430719 DOI: 10.4049/jimmunol.1600522]
 - 14 黄传钟, 李洁羽, 陈淑萍, 刘枋, 叶韵斌. IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 、IL-17A在肝癌组织中表达及其与乙肝病毒感染的关系. 中国免疫学杂志 2015; 31: 527-530 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.04.019]
 - 15 Su X, He Y, Yang W, Wang Y, Zhang W, Wang Y. Effect of Dan Hong injection on PON1, SOD activity and MDA levels in elderly patients with coronary heart disease. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5886-5889 [PMID: 25664126]
 - 16 蔡纲, 黄平, 李绍民. 翻白草对CCl₄所致慢性肝损伤大鼠肝组织中SOD、MDA、GSH水平的影响. 黑龙江医药科学 2016; 39: 33-34 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2016.01.014]
 - 17 Cermanova J, Kadova Z, Zagorova M, Hroch M, Tomsik P, Nachtigal P, Kudlackova Z, Pavek P, Dubecka M, Ceckova M, Staud F, Laho T, Micuda S. Boldine enhances bile production in rats via osmotic and farnesoid X receptor dependent mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 285: 12-22 [PMID: 25771127 DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.004]
 - 18 丁艳, 熊小丽, 赵雷, 李华蓉. 法尼醇X受体在大鼠急性胆汁型肝炎中的作用. 中华肝脏病杂志 2016; 24: 441-445 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.06.009]
 - 19 周厚琴, 王建, 李洋, 黄银秋, 张璐, 陆小华, 赵艳玲. 基于分子对接技术探讨赤芍治疗胆汁淤积型肝炎作用机制的研究. 中国医院用药评价与分析 2016; 16: 1456-1460 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2016.11.004]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8242
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

