

# 复方片仔癀肝宝对酒精诱导的慢性肝损伤 氧化应激的保护作用研究\*

陈达鑫<sup>1,2</sup> 林珊<sup>1,2</sup> 赵锦燕<sup>1,2</sup> 曾建伟<sup>1,2</sup> 洪振丰<sup>1,2#</sup>

(1 福建中医药大学中西医结合研究院 福州 350122;

2 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室 福州 350122)

**摘要:**目的:探讨复方片仔癀肝宝对酒精性肝病(Alcoholic Liver Disease, ALD)模型大鼠氧化应激的保护作用。方法:60 只 SPF 级 SD 大鼠,随机分为正常对照组、模型组、阳性药对照组及肝宝低、中、高剂量组,每组 10 只。除正常对照组外其余各组用酒精联合高脂饲料喂养 2 周,造 ALD 模型,连续给药 4 周后取材。全自动生化仪检测血清中谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)的含量变化;检测肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达;HE 染色,观察肝组织病理变化。结果:模型组血清中 ALT、AST、ALP、LDH 的活性较正常对照组均有明显的上升,且肝组织中 MDA 水平明显上升,SOD、GSH-Px 水平明显下降( $P<0.01$ )。与模型组相比,肝宝各组 ALT、AST、ALP、LDH 的活性及 MDA 水平明显降低,而 SOD、GSH-Px 水平明显上升( $P<0.05$ )。HE 染色结果显示复方片仔癀肝宝不同剂量组对肝组织脂肪变性、肝内脂类聚集有明显的改善作用,并且存在剂量效应关系。结论:复方片仔癀肝宝能显著减轻酒精和高脂诱导的肝损伤,其机制可能与提高肝组织的抗氧化能力有关。

**关键词:**酒精性肝损伤;片仔癀肝宝;氧化应激

## Compound Pien Tze Huang Ganbao Protects Against Alcohol-induced Chronic Liver Injury Caused by Oxidative Stress

CHEN Da-xin<sup>1,2</sup>, LIN Shan<sup>1,2</sup>, ZHAO Jin-yan<sup>1,2</sup>, ZENG Jian-wei<sup>1,2</sup>, HONG Zhen-feng<sup>1,2#</sup>

(1 Academy of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122;

2 Fujian Key Laboratory of Integrative Medicine on Geriatric, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122)

**Abstract:** Objective: To determine the protective effect of Compound Pien Tze Huang Ganbao (GB) in alcoholic liver disease (ALD) using a rat model of oxidative stress. Methods: 60 SPF SD rats were randomly divided into control group, model group, positive control group, GB low, medium and high dose groups (n=10 for each group). All groups except control group were fed an alcohol and high fat diet for two weeks, as a model for ALD, and rats were sacrificed following 4 weeks of feeding. The level of expression of serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and lactate dehydrogenase (LDH) were detected with automatic biochemical analyzer, as well as the expression of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in liver tissue. Using HE staining, pathological changes were observed in liver tissue. Results: In the ALD model group, the activity of ALT, AST, ALP and LDH significantly increased compared to the control group. In addition, in liver tissue the level of MDA significantly increased too, whereas levels of SOD and GSH-Px significantly decreased ( $P<0.01$ ). Compared with the ALD model group, in GB treated group activity of ALT, AST, ALP, LDH and the expression of MDA significantly decreased, whereas SOD and GSH-Px levels significantly increased ( $P<0.05$ ). HE staining showed that different doses of GB resulted in significant improvements in hepatic steatosis and hepatic lipid accumulation with a dose-response relationship. Conclusion: Complex prescription Pien Tze Huang Ganbao can significantly reduce fat and alcohol-induced liver damage, which may be beneficial in improving the antioxidant capacity of liver tissue.

**Key words:** Pien Tze Huang Ganbao; Alcoholic liver disease; Oxidative stress

中图分类号: R575.2

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.07.002

酒精性肝病 (Alcoholic Liver Disease, ALD) 表现多样, 初期通常表现为酒精性脂肪肝 (Alcoholic Fatty Liver, AFL), 进而可发展成酒精性肝炎 (Alcoholic Hepatitis, AH)、酒精性肝纤维化 (Alcoholic Liver Fibrosis, ALF) 和酒精性肝硬化 (Alcoholic Liver Cirrhosis, ALC), 临床上将这些疾病统称为 ALD<sup>[1]</sup>。ALD 是西方国家最常见的肝病, 在我国发病率有增多的趋势, 防治 ALD 已成为保护人类健康的重要医学问题。现代医学对肝损伤的

研究比较深入, 但疗效尚难尽如人意, 所用的药物因毒副作用多、价格高昂等问题, 限制了其临床应用。中医药治疗肝损伤的临床优势越来越受到国内外专家的重视和肯定, 其多途径、多层次、多靶点的治疗作用日益受到国内外的肯定, 故深入探索有效的抗肝损伤方药具有十分深远的意义。复方片仔癀肝宝是一种由多种中草药混合而成的中成药制剂, 含牛黄、三七、蛇胆、茵陈、龙胆草、栀子、白芍等名贵药材, 具有较好的保肝护肝作用<sup>[2-3]</sup>。本实验以酒精和

\* 基金项目: 福建省科技厅项目 (编号: 2010YZ0001-1)

# 通讯作者: 洪振丰, E-mail: zfhong1953@163.com

高脂喂养诱导慢性肝损伤模型,用复方片仔癀肝宝进行干预治疗,研究探索复方片仔癀肝宝对慢性肝损伤的保护作用及其部分作用机制,为临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方

1.1 实验动物及饲养条件 SD 大鼠,SPF 级,体重(200±20)g,雄性,许可证号:SCXK(沪)2008-0016,由上海斯莱克实验动物有限公司提供。动物实验室,温度 20~24℃,湿度 40%~70%[(50±5)%],风速 0.1~0.2 m/s,气流≥28 次/min。

1.2 实验药物及试剂 片仔癀肝宝由福建省片仔癀药业有限公司提供(批号:1406001);SOD(货号:A001-3)、MDA(货号:A003-1)、GSP-Px(货号:A005)试剂盒购自南京建成生物工程研究所。无水乙醇、分析纯由上海凌峰化学试剂有限公司生产(批号:00130523)。

1.3 仪器 电子天平(FA1104N,上海民桥精密科学仪器有限公司)、低温离心机(TGL-16G,上海安亭科学器材公司)、全自动生化分析仪(Bayer ADVIA2400,德国西门子公司)、低温高速离心机(64R,美国贝克曼公司)、酶标仪(ELX808,德国宝特公司)。

## 2 实验方法

2.1 动物分组、模型制备及给药 SPF 级雄性大鼠 60 只,体重(180±10)g,取 10 只作为正常对照组正常饲养,为防止对照组在长时间饲养后也出现脂肪肝的情况,依据经验,每周给予 2 d 全粗粮饲料喂养。其余动物进行造模干预:以乙醇联合高脂饲料干预,每日 1 次。造模前 3 d 以 15%乙醇 0.7 ml/100 g 进行适应性灌胃。第 4 天开始每日定时以 30%乙醇 0.7 ml/100 g 灌胃。两周后,模型条件不变,造模大鼠随机分成五组:水飞蓟宾葡甲胺片阳性对照组(600 mg/kg)、模型阴性对照组、肝宝低剂量组(150 mg/kg)、肝宝中剂量组(300 mg/kg)、肝宝高剂量组(600 mg/kg)各 10 只。定时给药,灌药时间与灌乙醇

时间间隔 2 h。连续 4 周,正常对照组、模型阴性对照组灌胃等量医用生理盐水。第 4 周末次给药 24 h 后,空腹用 3%戊巴比妥钠 60 mg/kg 腹腔注射麻醉,腹主动脉采血后,分离血清,-20℃保存,用于血液生化指标的测定;取肝脏,迅速分离,取肝右叶用 4%多聚甲醛固定,用于 HE 染色。

2.2 血液生化分析 取大鼠腹主动脉血,2 000 r/min 离心 10 min,分离得到血清,应用全自动生化分析仪检测大鼠血清中 ALT、AST、ALP、LDH 的活性。

2.3 肝匀浆 SOD、MDA、GSP-Px 检测 4℃生理盐水冲洗肝表面,称取 0.5 g 肝组织,加入 9 ml 生理盐水,剪碎,研磨,制备 5%的肝匀浆,2 500 r/min 离心 10 min,取上清。BCA 法测定蛋白质含量。按照试剂盒操作说明,检测肝组织中 SOD、MDA、GSP-Px 的含量。

2.4 肝组织病理学观察 多聚甲醛固定的肝右叶组织制备石蜡切片,HE 染色,光镜下观察肝组织病理改变。

2.5 统计学分析 实验数据以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用 SPSS18 软件分析,多组均数间比较采用单因素方差分析检验, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

3.1 生化测定结果 与正常对照组相比,模型组大鼠血清 ALT、AST、ALP、LDH 水平明显高于正常组( $P < 0.01$ )。各给药组分别与模型组相比,阳性药组血清 ALT 和 AST 活力明显降低( $P < 0.01$ ),血清 ALP 和 LDH 存在降低趋势,但无统计学意义( $P > 0.05$ );肝宝高剂量组血清 ALT、LDH 活力显著降低( $P < 0.01$ ),AST 和 ALP 水平下降( $P < 0.05$ );肝宝中剂量组 ALT 降低具有统计学差异( $P < 0.05$ ),AST、ALP、LDH 有降低趋势但无统计学差异( $P > 0.05$ );肝宝低剂量组肝宝高剂量组血清 ALT、AST、LDH 活力显著降低( $P < 0.05$ ),ALP 的降低无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 复方片仔癀肝宝对酒精诱导的慢性肝损伤肝功能恢复情况比较(U/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | n  | ALT                      | AST                      | ALP                       | LDH                        |
|--------|----|--------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 正常对照组  | 10 | 28.00±3.89               | 74.86±11.84              | 110.14±7.82               | 244.50±81.53               |
| 模型组    | 10 | 39.38±5.42 <sup>#</sup>  | 91.50±5.42 <sup>#</sup>  | 192.25±22.55 <sup>#</sup> | 341.88±35.13 <sup>#</sup>  |
| 阳性对照组  | 10 | 32.25±4.06 <sup>**</sup> | 75.00±12.75 <sup>*</sup> | 153.13±24.00              | 279.75±91.14               |
| 肝宝低剂量组 | 10 | 29.88±3.98 <sup>**</sup> | 79.13±5.30 <sup>*</sup>  | 167.13±35.32              | 226.88±31.77 <sup>**</sup> |
| 肝宝中剂量组 | 10 | 34.00±4.34 <sup>*</sup>  | 82.57±8.10               | 160.38±14.16              | 292.50±125.66              |
| 肝宝高剂量组 | 10 | 31.38±3.62 <sup>**</sup> | 81.13±10.62 <sup>*</sup> | 156.75±12.46 <sup>*</sup> | 222.13±47.61 <sup>**</sup> |

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

3.2 肝宝对 SOD、MDA 及 GSH-Px 的影响 通过检测大鼠肝组织匀浆 SOD、MDA 以及 GSH-Px 的水平及活性观察复方片仔癀肝宝对氧化应激的保护

作用。与正常对照组相比较,模型组大鼠肝脏中 SOD、GSH-Px 活性显著下降,而 MDA 的水平明显升高( $P < 0.01$ ),提示酒精诱导的慢性肝损伤发生氧

化应激反应；与模型组相比较，各用药组肝组织 SOD、GSH-Px 活性增加，统计学意义显著 ( $P < 0.05$ )，同时各用药组 MDA 水平显著降低 ( $P < 0.01$ )。结果见表 2、图 1。

表 2 复方片仔癀肝宝对酒精诱导的慢性肝损伤氧化应激的保护作用

| 组别     | n  | (nmol/mg prot, $\bar{x} \pm s$ ) |                             |                              |
|--------|----|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|        |    | MDA                              | SOD                         | GSH-Px                       |
| 正常对照组  | 10 | 2.85 ± 0.63                      | 354.63 ± 37.12              | 222.99 ± 41.25               |
| 模型组    | 10 | 6.35 ± 0.71 <sup>#</sup>         | 212.44 ± 59.51 <sup>#</sup> | 134.03 ± 34.04 <sup>#</sup>  |
| 阳性对照组  | 10 | 3.91 ± 0.93 <sup>**</sup>        | 317.83 ± 59.94 <sup>*</sup> | 203.41 ± 50.90 <sup>**</sup> |
| 肝宝低剂量组 | 10 | 3.83 ± 0.92 <sup>**</sup>        | 291.03 ± 32.57              | 198.76 ± 53.85 <sup>*</sup>  |
| 肝宝中剂量组 | 10 | 4.50 ± 0.61 <sup>**</sup>        | 304.51 ± 23.86 <sup>*</sup> | 277.64 ± 60.88 <sup>**</sup> |
| 肝宝高剂量组 | 10 | 2.36 ± 0.39 <sup>**</sup>        | 328.99 ± 25.78 <sup>*</sup> | 287.31 ± 50.65 <sup>**</sup> |

注：与正常对照组比较，<sup>#</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较，<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ，<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

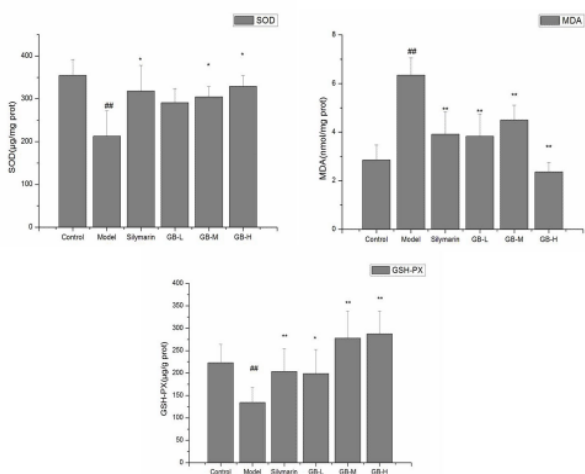


图 1 复方片仔癀肝宝对酒精诱导的慢性肝损伤氧化应激指标

3.3 病理组织学结果 光镜下观察 6 组大鼠肝脏病理组织学改变，正常对照组可见肝小叶轮廓清晰，小叶中央静脉向四周呈放射状排列，肝细胞排列尚整齐，细胞分界清，核圆，位于细胞中央，胞质丰富，呈嗜碱性；酒精模型组可见肝小叶结构破坏，肝板排列紊乱，呈点、片状坏死，肝细胞肿胀明显，胞质中可见大小不等、数量不一的圆形脂肪空泡，散在肝细胞嗜酸性变，小叶中央静脉周围和汇管区有炎细胞浸润，有的肝细胞质中有红色颗粒状 Mallory 小体；肝宝治疗组大鼠肝细胞水肿明显减轻，有散在炎细胞浸润，肝细胞内偶有小脂滴。见图 2。

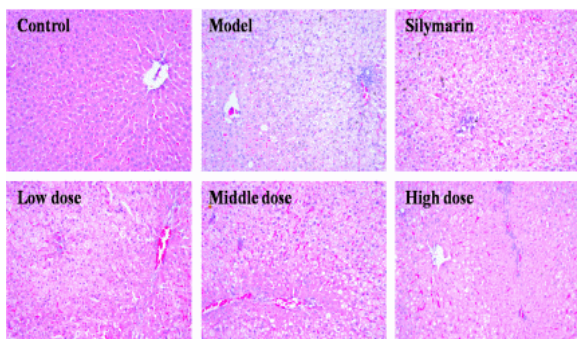


图 2 片仔癀肝宝对肝组织病理变化的影响(光学显微镜 100×)

#### 4 讨论

本实验采用酒精联合高脂饮食诱导大鼠慢性肝损伤，观察复方片仔癀肝宝对肝损伤的保护作用并探讨其作用机制。肝损伤的发生机制非常复杂，大多与肝内脂质代谢异常、胰岛素抵抗、脂质过氧化和氧化应激等因素有关，这些因素在肝损伤的发生发展过程中起了重要作用，其中肝组织的氧化应激越来越受到关注。

临床上 ALT 和 AST 是最敏感的肝功能检测指标，对反映肝细胞内线粒体膜的损伤有重要意义<sup>[4-5]</sup>。正常时，肝细胞中的 ALT、AST 无明显外漏，故血清中的 ALT、AST 属于正常较低的水平。当肝脏受到损害时，胞浆内的 ALT 和 AST 向肝血窦溢出，并进入周围血流，血清 ALT、AST 活性增加，提示肝细胞破坏，细胞膜通透性增强及线粒体受到损伤。因此，ALT、AST 能直接反应肝脏受损伤的程度。本实验模型组大鼠血清中 ALT、AST、ALP、LDH 酶活性明显升高，表明模型大鼠肝损伤明显。给予不同剂量复方片仔癀肝宝和阳性药物干预后大鼠血清中 ALT、AST、ALP、LDH 酶活性不同程度地降低，表明复方片仔癀肝宝对酒精诱导所致大鼠慢性肝损伤起到了明显的保肝降酶作用。

SOD 作为机体内重要的氧化自由基清除剂，是目前为止发现的唯一的以自由基为底物的酶，具有极强的抗炎症作用<sup>[6]</sup>。GSH-Px 是机体内广泛存在的一种重要的过氧化物分解酶。SOD 和 GSH-Px 对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用，它能清除体内的超氧阴离子、自由基保护细胞免受损伤。MDA 是氧化应激和抗氧化剂状态的标志物，是一种强有力的脂质过氧化产物，通常被作为脂质过氧化的判断指标。因此，同时提高 SOD、GSH-Px 活性和降低肝 MDA 能对抗氧化应激状态，提高肝脏抗氧化能力是防治肝损伤的有效途径。本研究结果表明复方片仔癀肝宝可通过增加机体 SOD 和 GSH-Px 活性，增强机体抗氧化能力，加速自由基的清除，抑制脂质过氧化反应，清除过量的 MDA，从而保护肝脏结构和功能。综上所述，复方片仔癀肝宝能够显著改善 ALD 模型大鼠肝脏脂肪变性程度，降低血清 ALT、AST、ALP、LDH 水平，提示肝宝对 ALD 具有一定的防治作用，进一步研究发现其作用机制可能与通过增强抗氧化能力，降低肝内脂质过氧化反应，清除自由基有关。

#### 参考文献

[1]徐亮,宓余强.酒精性肝病治疗进展[J].实用肝脏病杂志,2014,17(1):



学意义,  $P < 0.05$ 。见表 1。

表 1 两组患者的疗效比较[例(%)]

| 组别  | n  | 治愈         | 好转        | 无效        | 总有效         |
|-----|----|------------|-----------|-----------|-------------|
| 实验组 | 26 | 20 (76.92) | 5 (19.23) | 1 (3.85)  | 25 (96.15)* |
| 对照组 | 26 | 11 (42.31) | 6 (23.08) | 9 (34.62) | 17 (65.38)  |

注:与对照组对比, \* $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者嗜酸性粒细胞计数比较 术后 1 个月、3 个月, 实验组的嗜酸性粒细胞计数均低于对照组同期, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者的嗜酸性粒细胞计数比较(个/0.25 mm<sup>2</sup>,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | 手术时          | 术后 1 个月                   | 术后 3 个月                  |
|-----|----|--------------|---------------------------|--------------------------|
| 实验组 | 26 | 30.39 ± 5.27 | 9.09 ± 2.14 <sup>△</sup>  | 5.26 ± 1.89 <sup>△</sup> |
| 对照组 | 26 | 30.66 ± 6.35 | 16.92 ± 7.54 <sup>△</sup> | 7.88 ± 3.61 <sup>△</sup> |

注:与同组手术前比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组术后比较, \* $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后两组患者 NF-kBp65 的 IL-8 水平比较 治疗后, 实验组的 NF-kBp65 和 IL-8 水平均低于治疗前和对照组的水平, 对照组的 NF-kBp65 和 IL-8 水平均低于治疗前的水平, 差异均有统计学意义,  $P < 0.05$ 。见表 3。

表 3 治疗前后两组患者 NF-kBp65 的 IL-8 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | 时间  | NF-kBp65                  | IL-8                      |
|-----|----|-----|---------------------------|---------------------------|
| 实验组 | 26 | 治疗前 | 21.12 ± 5.51              | 32.46 ± 7.33              |
|     |    | 治疗后 | 11.59 ± 2.65 <sup>△</sup> | 16.35 ± 4.98 <sup>△</sup> |
| 对照组 | 26 | 治疗前 | 22.51 ± 5.92              | 32.66 ± 6.95              |
|     |    | 治疗后 | 17.33 ± 3.48 <sup>△</sup> | 23.79 ± 5.58 <sup>△</sup> |

注:与同组治疗前比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组术后比较, \* $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

慢性鼻窦炎伴鼻息肉严重影响患者的生活质量, 采取有效的措施, 改善患者的生活质量, 具有重要的意义。患者经手术治疗后, 换药时间长, 术腔容易发生粘连, 造成病症复发<sup>[2-4]</sup>。对于术后术腔的处理, 多采取生理盐水冲洗, 然而, 效果欠佳<sup>[5-7]</sup>。本研究表明, 实验组治疗总有效率为 96.15%, 高于对照组的 65.38%, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ ; 术后 1 个月、3 个月, 实验组的嗜酸性粒细胞计数均低于对照组同期, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ 。通过药物的联合使用, 对于提高治疗效果有明显的作用<sup>[8]</sup>。阿奇霉素的使用, 可以促进术腔黏膜上皮化, 达到较好的治疗效果。作为一种常见疾病, 在慢性鼻窦炎伴鼻息肉的发病过程中, 真菌有着直接的参与作用<sup>[9-10]</sup>。嗜酸粒细胞聚集在真菌周围, 刺激 T 淋巴细胞,

最终引发病症。临床通过改善嗜酸粒细胞的水平, 可达到治疗的效果。

另外, 本研究结果显示, 治疗后, 实验组的 NF-kBp65 和 IL-8 水平均低于治疗前和对照组的水平, 对照组的 NF-kBp65 和 IL-8 水平均低于治疗前的水平, 差异均有统计学意义,  $P < 0.05$ 。NF-kBp65 是一组近年来发现的核转录调节因子, 其转录调节的连接位点位于许多促炎细胞因子和免疫调节因子的启动区, 对诱导疾病的炎症反应有着重要的作用, 其水平越高, 机体的炎症反应越严重。IL-8 被称为嗜中性粒细胞, 其水平越高, 患者的炎症反应越严重。通过本治疗, 患者的 NF-kBp65 和 IL-8 水平降低, 表明治疗效果较好。综上所述, 阿奇霉素联合布地奈德喷鼻对慢性鼻窦炎伴鼻息肉术后疗效显著, 患者的嗜酸性粒细胞水平得到了有效改善。

#### 参考文献

[1]王绍忠,吴建,甘青,等.阿奇霉素联合布地奈德喷鼻治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉术后疗效及对嗜酸性粒细胞的影响[J].南方医科大学学报,2010,30(7):1730-1731

[2]Kirtsreesakul V,Khanuengkitkong T,Ruttanaphol S.Does oxymetazoline increase the efficacy of nasal steroids in treating nasal polyposis?[J].Am J Rhinol Allergy,2016,30(3):195-200

[3]Frendo M,Hakansson K,Schwer S,et al.Asthma in ear, nose, and throat primary care patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J].Am J Rhinol Allergy,2016,30(3):67-71

[4]崔俊景.慢性鼻窦炎鼻息肉术后阿奇霉素联合布地奈德喷鼻疗效观察[J].河南外科学杂志,2014,20(6):68-69

[5]黄海英.临床评估阿奇霉素联合布地奈德喷鼻治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉术后疗效及对嗜酸性粒细胞的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2014,25(18):4186-4187

[6]Kim do H,Han K,Kim SW.Effect of Chronic Rhinosinusitis With or Without Nasal Polyp on Quality of Life in South Korea: 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey Korean [J].Clin Exp Otorhinolaryngol,2016,9(2):150-156

[7]Bachert C.Innovative therapeutic targets in chronic sinusitis with nasal polyps[J].Braz J Otorhinolaryngol,2016,82(3):251-252

[8]王弦,赵大劲,齐保健.布地奈德联合克拉霉素治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(1):70-73

[9]林庆红.鼻内镜手术联合阿奇霉素口服布地奈德喷鼻治疗鼻慢性鼻窦炎伴鼻息肉疗效观察[J].河南外科学杂志,2015,21(2):50-51

[10]邓碧凡.丙酸氟替卡松联合阿奇霉素对鼻窦炎并发鼻息肉术后疗效分析[J].重庆医学,2013,42(34):4134-4136

(收稿日期: 2016-06-20)

(上接第 6 页)

[2]黄进明,赵锦燕,万芸,等.复方片仔癀肝宝对急性肝损伤的保护作用研究[J].世界中西医结合杂志,2015,10(9):1216-1218

[3]洪维,赵锦燕,张泽修,等.复方片仔癀肝保片对大鼠四氯化碳诱导的慢性肝损伤的治疗作用[J].福建中医药,2014,45(5):53-60

[4]王越,沈连忠,李波.临床前研究中肝损伤的临床病理指标的选择及

意义[J].中国药事,2009,23(8):813-816,825

[5]黄正明,杨新波,曹文斌,等.化学性及免疫性肝损伤模型的方法学研究[J].解放军药理学学报,2005,21(1):42-46

[6]吴娜,蔡光明,何群.氧化应激与肝脏损伤[J].世界华人消化杂志,2008,16(29):3310-3315

(收稿日期: 2016-06-08)