

四君子汤通过影响 TNF-α、IL-6 干预脾虚大鼠胃黏膜损伤的实验研究*

周克平¹ 宋文龙¹ 肖林秀¹ 吴芳芳^{2#}
(1 浙江省杭州市建德市中西医结合医院 建德 311600;
2 浙江省杭州市建德市第一人民医院 建德 311600)

摘要:目的:研究四君子汤对脾虚大鼠胃黏膜肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)表达及损伤指数的影响,探讨其对胃黏膜保护相关作用机制。方法:将大鼠随机分成空白对照组、脾虚模型组、四君子汤组、西药组、自然康复组,以小承气汤灌胃联合饮食失节进行脾虚大鼠造模,经药物灌胃干预 4 周后取出胃组织,运用 Guth 法计算各组胃黏膜损伤指数,ELISA 法检测 TNF-α、IL-6 表达水平,分析胃黏膜损伤情况。结果:与空白对照组相比,造模后大鼠 TNF-α、IL-6 水平升高,胃黏膜损伤明显;与脾虚模型组、自然康复组比较,四君子汤组及西药组 IL-6、TNF-α 均降低,且胃黏膜损伤明显减轻,差异显著有统计学意义($P<0.01$),但两药物治疗组间比较无显著差异($P>0.05$)。结论:四君子汤能显著改善脾虚证大鼠胃黏膜组织的溃疡损伤,可能通过下调 TNF-α、IL-6 的表达来修复胃黏膜从而改善脾虚。
关键词:四君子汤;脾气虚证;胃黏膜;疾病模型

Experimental Study of Sijunzi Decoction Intervening Gastric Mucosal Injury in Spleen Deficiency Rats by Influencing TNF-α and IL-6*
ZHOU Ke-ping¹, SONG Wen-long¹, XIAO Lin-xiu¹, WU Fang-fang^{2#}
(1 Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhejiang, Hangzhou, Jiande 311600;
2 Jiande First People's Hospital, Zhejiang, Hangzhou, Jiande 311600)

Abstract: Objective: To investigate the effects of Sijunzi decoction on the expression of tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) and injury index in gastric mucosa of rats with spleen deficiency, and to explore its protective mechanism of the gastric mucosa. Methods: The rats were randomly divided into blank control group, spleen deficiency model group, Sijunzi decoction group, western medicine group, and natural rehabilitation group. Xiaochengqi decoction combined with improper diet were used to establish the model of spleen deficiency rats. The gastric tissues were taken out after 4 weeks of drug intragastric intervention. The gastric mucosal injury index was calculated by the Guth method and the expression levels of TNF-α and IL-6 were detected by ELISA method, and analyzed the gastric mucosal injury. Results: Compared with the blank control group, the levels of IL-6 and TNF-α and the gastric mucosal injury in rats after modeling were obvious higher. Compared with the spleen deficiency model group and the natural rehabilitation group, the levels of IL-6 and TNF-α in Sijunzi decoction group and western medicine group were obvious decreased, the gastric mucosal injury was significantly reduced, the differences were statistically significant ($P<0.01$), but there was no significant difference between the two drug treatment groups ($P>0.05$). Conclusion: Sijunzi decoction can significantly improve the gastric mucosal ulcer injury in rats with spleen deficiency syndrome, which may repair gastric mucosa by downregulating the expression of TNF-α and IL-6 to improve the spleen deficiency.
Key words: Sijunzi decoction; Spleen deficiency; Gastric mucosal; Disease model
中图分类号: R965 文献标识码: B doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.19.002

中医学认为,脾居于人体中焦,为“中央之土”,主运化,为气血生化之源,五脏六腑气机升降出入赖之维持。人体生理机能的正常运转,有赖于脾胃将摄入的营养物质化为精微,吸收转输至全身,维持人体内外平衡,抵御病邪。有研究^[1-4]表明,脾虚状态下,致伤因子造成胃黏膜损伤,当损伤超过机体原有防御及修复功能时,胃黏膜屏障作用发生紊乱,出现病理性损伤。
四君子汤是益气健脾的代表方剂,来源于宋代《太平惠民和剂局方》,由党参、白术、茯苓和甘草组成,临床用于治疗脾气虚证引起的食欲不振、脘腹虚

胀等不良症状^[5-7]。本研究通过复制大鼠脾虚模型,观察四君子汤对脾虚大鼠胃黏膜损伤和炎症介质表达的影响,并与临床常用胃黏膜保护剂(枸橼酸铋钾)进行比较,分析脾虚与胃黏膜屏障功能改变之间的相关性,以期从胃黏膜损伤变化的角度出发,探讨四君子汤治疗脾虚大鼠的作用机制。现报道如下:
1 材料与方法
1.1 实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠,10 周龄,体质量 330~360 g,共 50 只,购自上海斯莱克实验动物有限公司[许可证号:SCXK(沪)2017-0005;合格证号:20170005023335]。试验前饲养在动物房环境

* 基金项目:浙江省杭州市建德市科技发展计划基金项目(编号:2019NY14)
通信作者:吴芳芳, E-mail:419633668@qq.com

中适应 1 周后开始进行造模及后续试验。

1.2 药物及试剂 小承气汤由厚朴、枳实、大黄(比例 3:3:2)组成;四君子汤由党参、白术、茯苓、甘草(比例 2:2:2:1)组成,均由医院药剂科提供,并由制剂室煎取后^[8],70℃的条件下旋转蒸发,浓缩至 220 ml,即得到浓缩液每毫升含生药量 1.0 g。灭菌注射用水(国药准字 H41024240)、枸橼酸铋钾片(国药准字 H10920098,使用灭菌注射用水配置成浓度为 1 800 mg/L 含药溶液)、生理盐水(国药准字 H20013310,使用灭菌注射用水配置成浓度为 1 800 mg/L 含药溶液);Rat IL-6 ELISA 试剂盒,联科生物,货号 EK306/3-48;Rat TNF-α ELISA 试剂盒,联科生物,货号 EK382/3-48。

1.3 仪器 全波长酶标仪,SpectraMax Plus 384 型,美国 MD;离心机,L3-800R 低速冷冻离心机,采购自湖南湘仪。

1.4 实验方法

1.4.1 大鼠分组及模型建立 50 只大鼠常规饲喂 1 周后随机分为空白对照组、脾虚模型组、自然康复组、四君子汤组和西药组(枸橼酸铋钾),各 10 只。除空白对照组外,其余 4 组均制作大鼠长期脾虚模型。脾虚模型组大鼠小承气汤 3 ml/(次·只)灌胃,隔日 1 次,同时隔日喂食,共 24 周^[9-10]。

1.4.2 给药 空白组大鼠常规饲喂,并采用生理盐水 3 ml/次,隔日 1 次进行灌胃,持续 24 周;脾虚模型组大鼠每 2 天喂食 1 次,模拟饥饱失节,联合小承气汤 3 ml/次灌胃,隔日 1 次,共 24 周;自然康复组大鼠前 20 周饲喂与脾虚模型组一致,20 周后予常规饲养,共 24 周;四君子汤组饲喂前 20 周同脾虚模型组,20 周后改常规饲喂,并予四君子汤(4 ml/次)连续灌胃 4 周,1 次/d;西药组饲喂前 20 周同脾虚模型组,20 周后改常规饲喂,按 13.5 mg/kg(3 ml)给予枸橼酸铋钾灌胃,连续灌胃 4 周,1 次/d。均于实验 24 周末处死大鼠进行取材处理。

1.5 观察指标及检测方法

1.5.1 脾虚大鼠成模评价 通过对各组大鼠造模前后的行为变化、体质量、毛色、精神状态、大便性质进行对比和分析。

1.5.2 ELISA 检测 (1)肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平检测:使用前将所有的试剂和标本缓慢均衡至室温。制备标准品,依次倍比稀释成 300.00 pg/ml、150.00 pg/ml、75.00 pg/ml、37.50 pg/ml、18.75 pg/ml、9.38 pg/ml、4.69 pg/ml,标准品稀释液(0 pg/ml)直接作为空白孔。加样,预设 7 个标准孔,按浓度梯度分

别加入 100 μl 标准品。空白孔则仅加入 100 μl 试剂稀释液,其余各孔则分别加入样品 10 μl 及检测缓冲液 90 μl。检测抗体,每孔加入 50 μl 经稀释抗体。封板后以 300 r/min 下震荡,室温孵育 2 h。弃孔内液体,以 350 μl 的洗涤液重复洗 6 次后吸水纸上拍干。每孔加入 100 μl 稀释的辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素后封板,300 r/min 下震荡孵育 45 min。弃孔内液体,以 350 μl 的洗涤液重复洗 6 次后吸水纸上拍干。上述步骤完成后每孔加 TMB 底物溶液 100 μl,避光显色 5~30 min,最后在每孔加终止溶液 100 μl,终止反应。在酶标板底无水滴、无气泡后,用酶标仪在 450 nm 波长和 630 nm 波长测量各孔的光密度值(OD 值)。(2)白细胞介素-6(IL-6)水平检测:使用前将所有的试剂和标本缓慢均衡至室温。制备标准品,依次倍比稀释成 2 000.00 pg/ml、1 000.00 pg/ml、500.00 pg/ml、250.00 pg/ml、125.00 pg/ml、62.50 pg/ml、31.25 pg/ml,标准品稀释液(0 pg/ml)直接作为空白孔。其余步骤同 TNF-α 检测。

1.5.3 采用 Guth 法评价大鼠胃黏膜的溃疡指数 摘下全胃,10 min 后沿胃大弯剖开,用冰生理盐水冲洗,再平展于滤纸上,全胃各病灶长度之和为损伤指数,以 mm 表示。损伤≤1 mm(包括糜烂点)为 1 分;1 mm<损伤≤2 mm 为 2 分;2 mm<损伤≤3 mm 为 3 分;3 mm<损伤≤4 mm 为 4 分;>4 mm 为 5 分;损伤宽度>2 mm 者胃黏膜溃疡指数(UI)加倍。

1.5.4 病理改变观察 取大鼠胃经石蜡包埋后组织切片,常规 HE 染色,镜下观察病理改变情况。

1.6 统计学方法 所得数据采用 SPSS22.0 软件进行分析。各样本均数间以单因素方差分析,多个样本均数间两两比较,采用 LSD-t 检验。检验水准 α=0.05。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 五组一般情况及体质量比较 (1)一般情况:空白对照组毛色、精神状态及活动情况均良好;造模后(20 周)造模四组均出现毛较凌乱,精神状态及活动情况较萎靡,大便时有稀溏等情况;24 周后,脾虚模型组毛较凌乱、精神状态及活动情况较萎靡,自然康复组毛一般、精神状态及活动情况尚可,西药组及四君子汤组毛一般、精神状态及活动情况尚可,大便性质尚正常。(2)体质量变化:造模前,各组大鼠间体质量比较,差异无统计学意义(P>0.05),有可比性。造模后,各组大鼠体质量较前均有所升高,其中空白对照组[(421.60±56.89)g]及自然康复组[(402.00±

25.80) g]较前升高较明显,但各组间差异无统计学意义($P>0.05$),与造模前比较,差异也无统计学意义($P>0.05$)。24 周后,空白对照组 [(523.40±61.65) g]、四君子汤组[(508.20±27.33) g]及西药组 [(486.40±45.32) g]与脾虚模型组[(418.6±44.62) g]比较,体质量有明显上升,且差异有统计学意义($P<0.05$);而自然康复组体质量(459.40±17.63) g 虽较脾虚模型组有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。四君子汤组与西药组大鼠 24 周时体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 五组大鼠体质量比较(g, $\bar{x} \pm s$)				
组别	n	造模前	造模后(20 周)	治疗后(24 周)
空白对照组	10	392.80±35.75	421.60±56.89	523.40±61.65
脾虚模型组	10	383.00±20.45	394.40±25.01	418.60±44.62 [#]
自然康复组	10	385.40±29.45	402.00±25.80	459.40±17.63
四君子汤组	10	384.60±24.13	393.60±11.06	508.20±27.33 ^{*△}
西药组	10	386.00±17.44	409.00±20.63	486.40±45.32 [*]

注:与空白对照组相比,[#] $P<0.05$;与脾虚模型组相比,^{*} $P<0.05$;与自然康复组相比,[△] $P<0.05$ 。

2.2 五组TNF-α、IL-6 水平比较 与空白对照组比较,脾虚模型组 TNF-α、IL-6 在血清中表达上调,且有极显著性差异($P<0.01$);与脾虚模型组相比,自然康复组 TNF-α、IL-6 含量无明显变化 ($P>0.05$),提示应激状态下,大鼠胃黏膜内攻击因素明显增强,胃黏膜损伤严重,可能是造成胃黏膜损伤的主要因素。与脾虚模型组相比,四君子汤组及西药组大鼠 TNF-α、IL-6 表达水平明显下调,且有极显著性差异($P<0.01$)。而相较于西药组,四君子汤组大鼠 TNF-α、IL-6 表达水平与之相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。结合胃黏膜损伤情况,说明四君子汤对胃黏膜有与枸橼酸铋钾相当的保护和促修复作用。见表 2。

表 2 五组大鼠 TNF-α、IL-6 水平比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)			
组别	n	IL-6	TNF-α
空白对照组	10	61.40±23.90	164.70±29.50
脾虚模型组	10	766.35±166.62 [#]	567.11±29.77 [#]
自然康复组	10	711.39±140.51 [#]	532.00±18.69
四君子汤组	10	407.18±25.94 ^{*△}	227.43±27.09 ^{*△}
西药组	10	381.82±33.76 ^{*△}	214.44±18.31 ^{*△}

注:与空白对照组相比,[#] $P<0.05$;与脾虚模型组相比,^{*} $P<0.01$;与自然康复组相比,[△] $P<0.01$ 。

2.3 胃黏膜损伤指数观察 空白对照组大鼠胃黏膜组织表面色泽红润,黏膜较为完整,无明显溃疡等损伤,腺体排列整齐、均匀、致密。见图 1。脾虚模型组大鼠黏膜下充血明显,且黏膜表面呈现多条条索状出血面。见图 2。自然康复组大鼠胃黏膜可见点状及条索状溃疡损伤,程度较模型组减轻;而四君子汤组及西药组大鼠胃黏膜主要表现为充血而条索状溃

瘍损伤不明显。见图 3~图 5。与模型组 (19.20±7.40) mm 相比,四君子汤组(5.20±1.92) mm 及西药组(5.00±1.58) mm 损伤程度较轻,都存在极显著性差异($P<0.01$),且要优于自然康复组(9.40±3.58) mm, $P<0.05$,但两药物治疗组间比较,差异无显著性。表明四君子汤能在一定程度上缓解脾虚大鼠胃黏膜的损伤性溃疡,疗效与枸橼酸铋钾相近。见表 3。

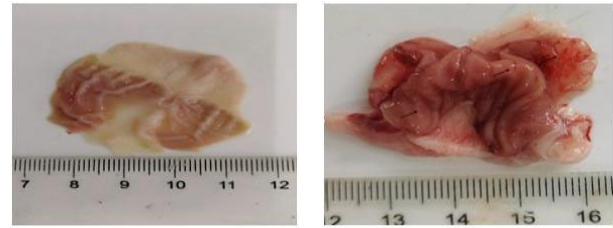


图 1 空白对照组

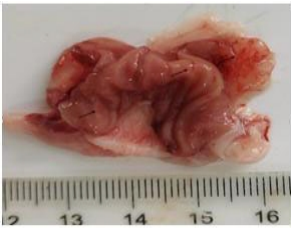


图 2 脾虚模型组

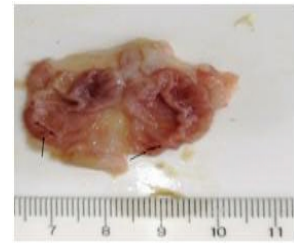


图 3 自然康复组

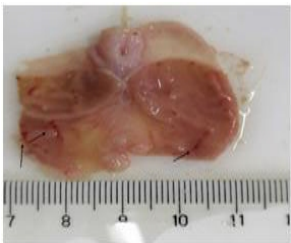


图 4 四君子汤组

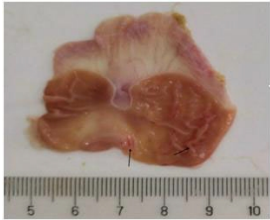


图 5 西药组

表 3 胃黏膜损伤指数(n=10,mm, $\bar{x} \pm s$)					
组别	空白对照组	脾虚模型组	自然康复组	四君子汤组	西药组
Mean	0.00	19.20	9.40	5.20	5.00
SD	0.00	7.40	3.58	1.92	1.58
Mean±SD	0.00±0.00	19.20±7.40 [#]	9.40±3.58 [#]	5.20±1.92 ^{*△}	5.00±1.58 ^{*△}

注:与空白对照组比较,[#] $P<0.01$;与脾虚模型组比较,^{*} $P<0.05$,[△] $P<0.01$;与自然康复组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.4 胃组织病理改变 HE 染色后镜下观察,空白对照组大鼠胃黏膜结构、层次较清楚。见图 6。脾虚模型组大鼠胃黏膜变薄,黏膜上皮细胞坏死,呈片状脱落,连续性中断,水肿明显。见图 7。自然康复组大鼠胃黏膜部分中断,黏膜、黏膜下层部分水肿,部分可见炎细胞浸润。见图 8。四君子汤组大鼠胃黏膜、黏膜下层充血水肿轻,腺体排列整齐,有少量炎细胞浸润。见图 9。西药组胃黏膜及黏膜下层稍水肿,腺体排列尚整齐,部分可见炎细胞浸润。见图 10。

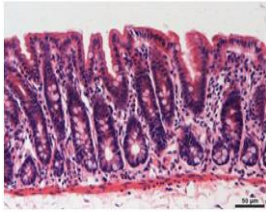


图 6 空白对照组

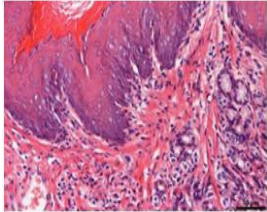


图 7 脾虚模型组

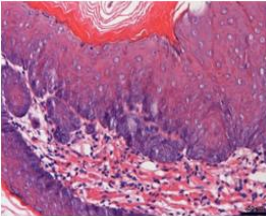


图 8 自然康复组

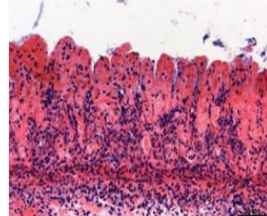


图 9 四君子汤组

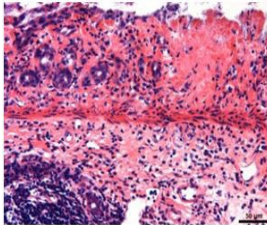


图 10 西药组

3 讨论

中医学理论认为,脾胃为“后天之本、气血生化之源”。脾主运化,胃主受纳,脾气健运,则化源充足,气血津液得以灌溉四旁,阴平阳秘,机体才能生机盎然,四脏亦可安和,即如《金匱要略》所言“四季脾旺不受邪”^[11-12]。倘使脾气虚弱,失其健运,不能正常运化水谷,输布精微,则体内气血生化无以为继,脏腑形体长期失养,正气亏虚于内,使人体防御能力不断下降,而容易产生各种病证,特别是容易导致胃内黏膜的损害^[5-7]。临床上,大部分慢性疾病后期都会出现倦怠乏力、少气懒言、腹胀纳呆、面色萎黄、大便溏薄、消瘦、舌淡苔白、脉缓弱等脾虚证主要证候。本实验模拟人体常见导致脾虚诱因,以小承气汤灌胃联合饮食失节法建模,造模结束后观察到脾虚模型组大鼠出现皮毛较凌乱、精神状态及活动萎靡,大便时有稀溏等脾虚表现。对大鼠胃黏膜组织进行进一步观察,可见不同程度点状或条索状溃疡损伤,HE染色下,胃黏膜变薄,黏膜上皮细胞坏死,呈片状脱落,连续性中断,水肿明显,提示大鼠造模成功。

正常情况下,胃黏膜对损伤有一定自我修复能力。作为常见细胞因子,TNF- α 主要由脂肪组织中单核-吞噬细胞及其他多种细胞产生,不但能够有选择性地杀伤某些肿瘤细胞,对正常细胞无明显毒

性,还能在一定程度上发挥对免疫、感染与炎症反应调节作用^[13]。近年研究^[14-18]表明,TNF- α 作为胃黏膜炎症发生发展阶段的重要内源性细胞因子之一,在胃黏膜炎症反应中起到重要作用:(1)提升机体内中性粒细胞的活化、趋化及黏附水平,耗氧量显著增加,产生大量氧自由基,上调局部炎症反应水平;(2)可提高白细胞在血管内皮细胞上黏附性,使内皮细胞受到损伤而启动血管内凝血系统,引起机体局部血液循环障碍,影响到黏膜血氧供给加剧溃疡。此外,高水平的 IL-6 可以长时间作用于胃黏膜,消耗大量的上皮细胞,引起胃酸分泌减少,削弱了对胃内化学物质的防御能力,有利于有害物质对胃黏膜的侵蚀、损害,也是参与溃疡形成的一个关键性细胞免疫因素^[17-21]。曹琰、徐小颖等^[22-23]发现,与正常大鼠相比,脾虚大鼠血清中 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-1、IL-2、IL-6 等细胞因子表达显著上调,而健脾类中药能通过改善脾虚大鼠的消化道系统,调节上述细胞因子的分泌,提升机体的免疫功能,发挥健脾益气功效。在本实验中,与空白对照组大鼠相比,脾虚模型组大鼠 TNF- α 、IL-6 水平也表现出上升趋势,与上述研究结果相似,结合脾虚模型组大鼠胃黏膜表现,表明 IL-6、TNF- α 升高可使大鼠胃黏膜出现实质性损伤。

作为临床常用补气健脾经典方药,四君子汤源出《太平惠民和剂局方》,常用于“荣卫气虚,脏腑怯弱。心腹胀满,全不思食,肠鸣泄泻,秽吐逆……”。人参、白术、茯苓和甘草为其组成药物。本研究通过直接观察,测量并计算大鼠胃黏膜溃疡损伤指数,同时对大鼠胃黏膜病理变化进行对比,发现脾虚大鼠胃黏膜组织可见不同程度点状或条索状溃疡损伤,HE染色下,胃黏膜变薄,黏膜上皮细胞坏死,呈片状脱落,连续性中断,水肿明显。经四君子汤干预后,大鼠胃黏膜及黏膜下层出血、充血、糜烂均轻于脾虚模型组,腺体排列整齐,炎细胞浸润情况减轻,与西药组接近;血清检测结果显示,脾虚证能明显上调 TNF- α 、IL-6 的表达水平,从而降低脾虚大鼠胃黏膜局部损伤修复功能,经四君子汤原方治疗后脾虚大鼠的 TNF- α 、IL-6 明显下降,胃黏膜损伤指数改善,说明四君子汤能通过下调 TNF- α 、IL-6 表达,促进脾虚大鼠黏膜屏障的修复。

综上所述,研究结果部分验证了四君子汤对于防治脾虚患者胃黏膜损伤有重要意义,为临床推广应用该方治疗胃病、预防胃黏膜损伤提供了实验依据。但中药复方对胃黏膜的保护作用是多方面的,还有待于进一步的研究。(下转第 16 页)

sICAM-1 参与机体免疫调节,且存在于炎症部位多种细胞表面^[6]。本研究结果显示,治疗后,两组 IL-6、CRP、TNF- α 、sICAM-1 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$),表明胸腺肽辅助比阿培南治疗老年重症肺炎可有效抑制机体炎症反应,降低炎症介质水平,分析原因可能是由于胸腺肽与 T 淋巴细胞受体结合,使得 T 细胞分化及细胞内反应增强,从而提高了机体免疫功能。血清 SP-A、SP-D 是肺表面活性蛋白中的一种,可有效减少组胺释放,增强肺泡中的中性粒细胞以及巨噬细胞活性,从而抑制机体发生炎症反应,同时可诱导免疫球蛋白分泌,加强患者机体免疫功能^[7-8]。本研究结果显示,治疗后两组 SP-A、SP-D 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$),表明胸腺肽辅助比阿培南治疗后 SP-A、SP-D 水平得到有效改善。有研究指出,调节血清 SP-A、SP-D 水平或许可作为治疗重症肺炎的一种新型思路^[7],肺功能改善、炎症反应缓解与血清 SP-A、SP-D 水平降低存在一定关联。

综上所述,胸腺肽辅助比阿培南治疗老年重症肺炎效果较好,可有效改善肺功能指标,抑制炎症反

应,且可调节 SP-A、SP-D 水平,安全性较好,应用价值较高。

参考文献

[1]段光霞,陈淑敏,杨光,等.乌司他丁与比阿培南联用对老年重症肺炎患者肺功能指标与炎症因子水平的作用分析[J].抗感染药学,2020,17(2):299-301.

[2]张玢.比阿培南联合左氧氟沙星对老年重症肺炎患者 C 反应蛋白及肺功能的影响[J].医药论坛杂志,2020,41(2):149-152.

[3]中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学,2016,36(2):97-107.

[4]付明偶,王月芹.乌司他丁联合比阿培南对老年重症肺炎患者肺功能、血气分析、炎症因子及血清 CD40L 和 VACM-1 表达的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(12):2552-2555.

[5]王薇,田蓉,王真,等.胸腺五肽辅助比阿培南对老年重症肺炎患者肺功能及血清 SP-A 及 SP-D 水平的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(18):3874-3877.

[6]孙保锋.比阿培南联合左氧氟沙星对老年重症肺部感染患者炎症因子水平的影响[J].淮海医药,2020,38(2):129-131,135.

[7]黄艳生,李红艳,陈璐璐.血清 SP-D、SP-A 与 IPF 患者肺功能、血气指标的相关性研究及预后价值探讨[J].中外医疗,2018,37(23):21-23.

[8]李晓娟,周亮,金丽娟,等.血必净联合利奈唑胺注射液对老年重症肺炎患者血清肺表面活性蛋白、基质金属蛋白酶及其组织抑制剂水平的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(24):4773-4777.

(收稿日期: 2021-05-15)

(上接第 7 页)

参考文献

[1]许晓蓓,王威,李瑞根,等.中医药治疗胃黏膜损伤研究概况[J].实用中医内科杂志,2017,31(2):79-82.

[2]申阳,孔立.中医药治疗急性胃粘膜病变的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(96):141,149.

[3]李萍,张会存.肝脾相关的现代生物学基础探讨[A].中华中医药学会.岐黄论坛——中医传承与创新论坛[C].北京:中华中医药学会,2015.42-48.

[4]郑昊龙,陈丝,宋因,等.脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究[J].中医杂志,2020,61(14):1262-1267.

[5]黄晓宇.从四君子汤促进脾胃溃疡愈合探索《内经》“脾主卫”机制[D].北京:北京中医药大学,2018.

[6]胡晓平.四君子汤在中医内科疾病脾胃气虚证中的价值探析[J].中外医学研究,2019,17(25):26-28.

[7]何秀丽,王非,王敏,等.从“脾不主时”理论出发用“四君子汤”治疗脾虚动物模型的实验研究[J].吉林中医药,2017,37(8):814-817.

[8]陈可,龚轩.浅谈中药汤剂用法用量的规范化[J].医学争鸣,2019,10(3):53-56.

[9]蒋萃,李白雪,袁世清,等.脾虚证大鼠模型的制备方法研究进展及评价[J].环球中医药,2018,11(8):1333-1336.

[10]李亚欢,张冬梅,王淑艳,等.脾虚证动物模型研制概况[J].中医药导报,2019,25(1):100-102.

[11]蔡少杭.谈脾胃为后天之本及临床应用[J].中医临床研究,2018,10(30):8-11.

[12]张声生,胡玲,李茹柳.脾虚证中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中

医杂志,2017,58(17):1525-1530.

[13]冯馨锐,崔雨舒,何志涛,等.肿瘤坏死因子- α 的生物学功能研究进展[J].吉林医药学院学报,2019,40(1):66-68.

[14]肖克云,张晶娜,王斌,等.美洲大蠊提取物 Ento-A 对大鼠急性胃炎胃黏膜的保护作用[J].中国现代应用药理学,2020,37(5):564-568.

[15]黄懋敏.慢性萎缩性胃炎患者幽门螺旋杆菌感染与 TGF- β R II、IL-6 和 TNF- α 表达研究[D].遵义:遵义医学院,2018.

[16]巩子汉,王强,段永强,等.白及多糖对胃溃疡模型大鼠胃组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 JNK、p38MAPK 基因蛋白表达水平的影响[J].中药药理与临床,2019,35(4):90-95.

[17]蒋丽,叶新彬,王婷婷.溃疡颗粒方治疗胃溃疡的临床疗效观察及其对血清 IL-10、IL-17、NO、TNF- α 水平的影响[J].中国中医药科技,2019,26(1):18-20.

[18]白鹏飞.中医辨证施治对胃溃疡的治疗效果分析[J].世界复合医学,2020,6(4):10-12.

[19]张伟洁,郑宏.IL-6 介导免疫炎症性反应作用及其与疾病关系的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2017,33(5):699-703.

[20]刘芳,张成伟,王佳美,等.胃癌与胃溃疡患者血清白介素 6 表达及意义[J].中国实用医药,2020,15(3):25-26.

[21]田欣逸,田礼军,王洪青,等.应激性溃疡患者血清 CRP、IL-6 水平及相关性分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(22):2783-2785.

[22]曹琰,刘产明,朱月琴,等.孟河医派苍术特色炮制品对脾虚证大鼠的药效作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):739.

[23]徐小颖,张北雪,逢健,等.白术和 4 种不同来源的苍术对脾气虚大鼠的药效学比较[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(15):39-45.

(收稿日期: 2021-05-26)