

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.013

降浊颗粒对慢性肾衰大鼠肠道 IgA 的改善作用研究*

王 坚¹, 王 清^{2△}, 吉 勤²

(1. 云南省第一人民医院肾内科, 昆明 650032; 2. 云南中医学院中医内科教研室, 昆明 650500; 3. 云南中医学院第一附属医院肾内科, 昆明 650031)

[摘要] **目的** 采用 5/6 肾切除法建立大鼠慢性肾衰动物模型, 以中药复方剂“降浊颗粒”治疗, 观察并评价其对 CRF 肠道免疫功能的影响。**方法** Wistar 大鼠造模后分为降浊颗粒高、中、低剂量组, 贝那普利组, 假手术组, 模型对照组, 分别给予降浊颗粒 4.05、8.10、16.20 g·kg⁻¹·d⁻¹ 及贝那普利 1.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃, 假手术组及模型对照组予生理盐水 2 mL·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃, 疗程 60 d。观察治疗前后肌酐、尿素氮变化, 同时测定血清及肠道 SIgA 水平, 以及 mRNA 及蛋白表达。**结果** 贝那普利组、降浊颗粒各剂量组血清 BUN、Scr 水平明显低于模型对照组 ($P < 0.05$); ELISA、蛋白表达与 RT-PCR 结果比较, 贝那普利组、降浊颗粒各剂量组与模型对照组比较, 肠道 IgA 蛋白和 mRNA 表达显著升高 ($P < 0.05$), 降浊颗粒高、中剂量组与贝那普利组比较, 明显升高 ($P < 0.05$)。**结论** 降浊颗粒有独立于具有改善肾功能的作用, 此外对 CRF 肠道免疫功能也有一定的改善作用。

[关键词] 肾功能衰竭, 慢性; 中药疗法; 降浊颗粒; 肠道免疫功能**[中图分类号]** R453.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)03-0329-03

The influence of Turbidity-reducing Granule on the intestinal immune function of rats with chronic renal failure*

Wang Jian¹, Wang Qing^{2△}, Ji Qin²

(1. Department of Nephrology, the First People's Hospital of Yunnan, Kunming, Yunnan 650032, China;

2. Department of Internal Medicine, Yunnan University of T. C. M, Kunming, Yunnan 650500, China;

3. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Yunnan T. C. M University, Kunming, Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To establish a rat model of chronic renal failure (CRF) by using 5/6 subtotal nephrectomy method, then observe and evaluate the effect of Turbidity-reducing Granule on the intestinal immune function of rats with CRF. **Methods** CRF model Wistar rats were divided into high, medium and low dose group, sham operation group, and model control group, respectively given Turbidity-reducing Granule 4.05, 8.10, 16.20 g·kg⁻¹·d⁻¹. Benazepril group was given 2 mL/d (1.2 mg/d) Benazepril suspension fed; model control group and the sham group are saline 2 mL/d orally. The rats were observed before and after treatment of signs and general condition, serum BUN, Scr changes, and pathological changes were observed under microscope. ELISA method were used to detect serum and intestinal SIgA. **Results** Turbidity-reducing Granule reduced the level of serum BUN, Scr in rats with CRF, there were statistically significant differences of Benazepril group and high, medium, low dose of Turbidity-reducing Granule group compared with model group ($P < 0.05$). Compared with the model group, the intestinal SIgA of Benazepril group and low, middle, high dose of group increased significantly ($P < 0.05$); intestinal SIgA in, middle and high dose group were significantly increased compared with Benazepril group ($P < 0.05$). **Conclusion** Turbidity-reducing Granule could improve renal function and intestinal immune function.

[Key words] kidney failure, chronic; drug therapy(TCD); Turbidity-reducing Granule; intestinal IgA

降浊颗粒是我国古典中药学的精华, 其方剂出于《金匱要略》, 本研究通过动物实验, 观察降浊颗粒治疗 5/6 肾切除 CRF 大鼠后, 其肠道局部分泌型免疫球蛋白 (SIgA) 的变化规律, 以揭示药物对 CRF 合并消化道症状治疗作用的机理, 为今后临床中治疗本病提供可靠的科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物和试剂盒 降浊颗粒购于云南理想药业有限公司; 盐酸贝那普利 (洛汀新) 购于北京诺华制药有限公司; 大鼠黏膜局部抗体 (IgA) 及 SIgA 检测酶联免疫吸附剂测定 (ELISA) 试剂盒, 购于苏州卡尔文生物科技有限公司。

1.1.2 实验动物 清洁级雄性 Wistar 大鼠 120 只 [动物合格证号: SCXK(川) 2010-15], 大鼠体质量为 (200±20) g, 购于四川省医学科学院实验动物研究所。大鼠放置于代谢笼内进行饲养, 造模前经检查所有大鼠均无蛋白尿。

1.1.3 主要仪器 台式高速离心机 (GT16-3) 为北京时代北利离心机有限公司生产; 酶标仪 (MULTESKAN MK3) 为 Thermo 公司生产; 隔热式电热恒温培养箱 (DHP-420) 为北京市光明医疗仪器厂生产; 电热恒温鼓风干燥箱 (DHG-9101) 为上海鸿都电子科技有限公司生产; 立式压力蒸汽灭菌器 (LDZX-50KBS) 为上海申安医疗器械厂生产; SZ 系列自动纯水蒸馏器为上海亚荣生化仪器厂生产。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制作 麻醉后以大鼠肋骨角为标志, 其左侧背部做 2~3 cm 切口, 充分暴露左侧肾脏, 剥离周围脂肪及肾包膜, 止血钳夹住肾动脉, 切除 2/3 肾充分止血后甲硝唑注射液冲洗伤口, 缝合腹腔。1 周后同法切除右肾。假手术组方法相同, 但不切除肾。

1.2.2 动物分组与处理 造模时, 选择 17 只大鼠作为假手术组, 其余 103 只经肾 5/6 切除术建立 CRF 大鼠模型 (手术组)。

* 基金项目: 2013 年云南省自然科学基金 (2011FZ258)。 作者简介: 王坚 (1968—), 副主任医师, 硕士, 主要从事慢性肾功能不全及血液净化研究。 △ 通讯作者, E-mail: 1020379537@qq.com。

103 只大鼠经造模,死亡 13 只,存活 90 只。存活的大鼠选取 10 只处死,观察大鼠肾脏苏木素-伊红(HE)染色;其余 80 只则分为降浊颗粒高剂量组、降浊颗粒中剂量组、降浊颗粒低剂量组、贝那普利组,以及模型对照组,每组分别为 16 只。

1.2.3 给药方法 降浊颗粒低、中、高剂量治疗组分别给予降浊颗粒 $4.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、 $8.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以及 $16.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。贝那普利治疗组给予 $1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 贝那普利悬液灌胃治疗;模型对照组及假手术组给予生理盐水 $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃。治疗时间 60 d。

1.2.4 标本采集与处理 各组动物在末次给药后禁食及禁水 12 h。实验时每只动物用抗凝试管中预先加入 0.3 mol/L $60 \mu\text{L}$ 的乙二胺四乙酸(EDTA)及 $60 \mu\text{L}$ 的抑肽酶,取血 $3 \sim 5 \text{ mL}$,置于冰水中,于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下 4000 r/min 分离 20 min,取血清后分装, $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存待测。脱颈椎处死大鼠,自距肛门 2 cm 以上称取 100 mg 肠组织,用 9 倍的磷酸盐缓冲液(PBS)匀浆, 3000 r/min 离心 20 min,取上清液 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存,待测肠道 SIgA。取残余肾组织,用 10% 福尔马林固定,待病理检测。

1.2.5 检测内容及方法

1.2.5.1 血清 尿酶法检测血清尿素氮(BUN)、苦味酸法检测血清肌酐(Scr)、ELISA 法测定 SIgA,具体操作流程完全按照试剂盒说明。

1.2.5.2 组织检测 肾组织石蜡切片行 HE 染色,观察肾组织肾小球系膜细胞增殖、肾小球硬化和肾小管损害程度。肠组织 ELISA 法测定 IgA。标本检测由云南省重点高校口腔医学重点实验室进行检测。

1.2.5.3 逆转录 PCR(RT-PCR)检测 mRNA 的表达 从低温冰箱中取出肝脏组织,用微量天平称取 30 mg,称取后立即用总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,提取总 RNA 后立即定量,定量后每组各取 $2 \mu\text{g}$ 逆转录 cDNA,其余总 RNA 置于超

低温冰箱保存,用逆转录试剂盒提供的配置液行 PCR 反应扩增,PCR 扩增的条件完全按照引物说明书进行,目的片段扩增后在 110 V 、 $1 \mu\text{L}$ GeneFinder,以及 1.6% 琼脂糖凝胶中电泳 30 min,电泳完成后用凝胶成像仪拍照收集条带图像,采集图像后用 Image J 计算各条带荧光值,全部试验均用 β -actin 作内参,每组实验重复 3 次。

1.2.5.4 Western Blot 检测蛋白表达 称取肝脏组织 100 mg,称取后立即放入组织裂解液,电动匀浆机制作匀浆,匀浆液磨好后, 4000 r/min 离心,收集上清液,BCA 法定量,定量后取各样本 $60 \mu\text{g}$ 进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,其余流程均按照常规方法操作,暗室内与 ECL 发光试剂反应,曝光洗片,扫描图像后用 Image J 计算各条带荧光值,全部试验均用 β -actin 作内参,每组实验重复 3 次。

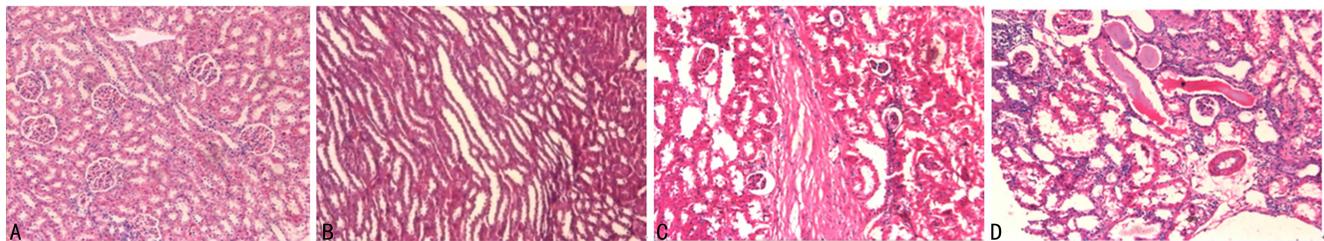
1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 造模成功后,手术组进食量明显少于假手术组,治疗后大鼠进食有所恢复,但依然少于假手术组;假手术组鼠毛润泽度明显好于手术组,手术组大鼠鼠毛无光泽,有耸毛现象,同时卷曲弓背,精神萎靡,懒于活动;贝那普利组和降浊颗粒各组经过治疗后,其大鼠活动有所增加,但鼠毛变化不大。

给药期间,假手术组无死亡,模型对照组死亡 3 只,贝那普利组死亡 1 只,降浊颗粒高剂量组死亡 1 只。降浊颗粒中剂量组死亡 2 只,降浊颗粒低剂量组死亡 2 只。各组动物病死率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 造模成功后大鼠肾脏 HE 染色 随机选取手术组大鼠 10 只,做肾病理 HE 染色,均发现部分肾小球硬化,部分肾小球代偿性肥大,广泛肾小管萎缩及间质纤维化等表现,见图 1。



A、B:正常肾小球;C:肾小管固缩性坏死、纤维化;D:肾小管坏死、扩张、管型。

图 1 HE 染色结果($\times 100$)

2.3 切除术后 7 周后大鼠肾脏 BUN、Scr 比较 手术组大鼠 BUN、Scr 明显增高,与假手术组比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 5/6 肾切除术后 7 周 Scr、BUN 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)
假手术组	17	6.23 ± 2.26	75.31 ± 2.74
手术组	71	12.30 ± 3.35^a	180.41 ± 11.72^a

^a: $P < 0.05$,与假手术组比较。

2.4 生化检查 治疗后各组大鼠 Scr、BUN 情况见表 2。

2.5 血清 SIgA 及肠道 IgA 检查 各组间血清 SIgA 差异无统计学意义($P > 0.05$);贝那普利组、降浊颗粒各剂量组与模型对照组比较,贝那普利组、降浊颗粒各剂量组肠道 IgA 明显升高($P < 0.05$);与贝那普利组比较,降浊颗粒高、中剂量组肠道 IgA 显著升高($P < 0.05$),见表 3。

2.6 肠道 IgA mRNA 表达 肠道 IgA mRNA 表达结果显示,贝那普利组、降浊颗粒各剂量组与模型对照组比较,贝那普利组、降浊颗粒各剂量组肠道 IgA mRNA 表达明显升高($P < 0.05$);与贝那普利组比较,降浊颗粒高、中剂量组肠道 IgA mRNA 表达显著升高($P < 0.05$),见图 2。

表 2 治疗结束时各组大鼠 Scr、BUN($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)
假手术组	17	5.82 ± 0.71	75.40 ± 6.97
模型对照组	13	15.67 ± 1.02^a	237.80 ± 9.10^a
贝那普利组	15	10.04 ± 1.25^{ab}	122.61 ± 5.59^{ab}
降浊颗粒高剂量组	15	9.82 ± 1.41^{ab}	119.35 ± 5.87^{ab}
降浊颗粒中剂量组	14	9.98 ± 1.52^{ab}	124.50 ± 5.71^{ab}
降浊颗粒低剂量组	14	10.56 ± 1.17^{ab}	129.69 ± 5.52^{ab}

^a: $P < 0.05$,与假手术组比较;^b: $P < 0.05$,与模型对照组比较。

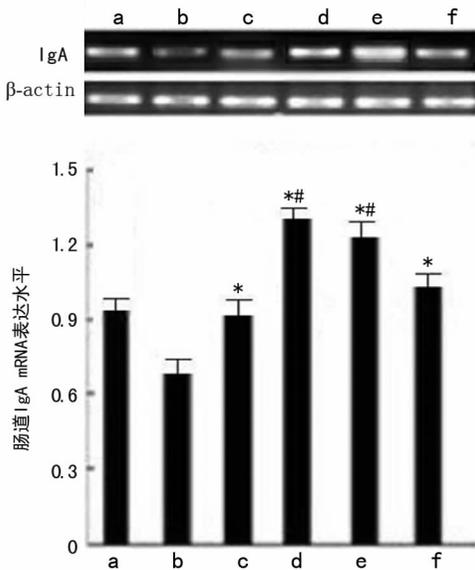
2.7 肠道 IgA 蛋白表达 肠道 IgA 蛋白表达结果与 mRNA

表达结果基本一致,贝那普利组、各治疗组与模型对照组比较,贝那普利组、降浊颗粒各剂量组 IgA 蛋白表达明显升高($P < 0.05$);与贝那普利组相比,降浊颗粒高、中剂量组肠道 IgA 蛋白表达也显著升高($P < 0.05$),见图 3。

表 3 治疗结束时各组大鼠 SIgA 及肠道 IgA 情况($\bar{x} \pm s$)

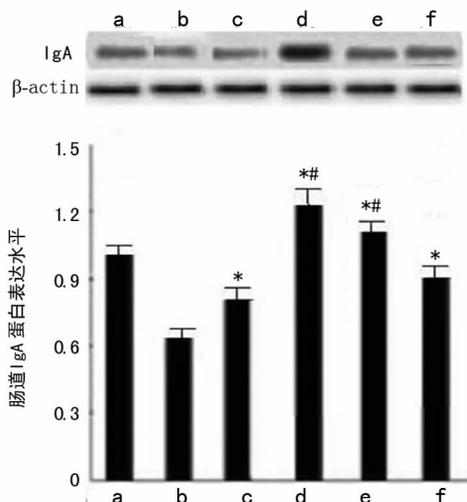
组别	n	血清 SIgA($\mu\text{g/mL}$)	肠道 IgA($\mu\text{g/mL}$)
假手术组	17	12.31 \pm 0.91	14.58 \pm 1.14
模型对照组	13	11.43 \pm 1.06	11.43 \pm 1.18 ^a
贝那普利组	15	12.17 \pm 2.14	13.40 \pm 1.17 ^b
降浊颗粒高剂量组	15	13.13 \pm 2.21	16.54 \pm 0.67 ^{bc}
降浊颗粒中剂量组	14	12.16 \pm 2.45	15.61 \pm 2.21 ^{bc}
降浊颗粒低剂量组	14	12.55 \pm 0.69	14.59 \pm 0.47 ^b

^a: $P < 0.05$,与假手术组比较;^b: $P < 0.05$,与模型对照组比较;^c: $P < 0.05$,与贝那普利组比较。



a:假手术组;b:模型对照组;c:贝那普利组;d:降浊颗粒高剂量组;e:降浊颗粒中剂量组;f:降浊颗粒低剂量组。*: $P < 0.05$,与模型对照组比较;#: $P < 0.05$,与贝那普利组比较。

图 2 治疗后大鼠肠道提取液 IgA mRNA 表达



a:假手术组;b:模型对照组;c:贝那普利组;d:降浊颗粒高剂量组;e:降浊颗粒中剂量组;f:降浊颗粒低剂量组。*: $P < 0.05$,与模型对照组比较;#: $P < 0.05$,与贝那普利组比较。

图 3 治疗后大鼠肠道提取液 IgA 蛋白表达

3 讨论

国外已有多项研究表明,贝那普利对多种病因所致的慢性肾功能不全患者具有一定的肾功能保护作用^[1-3]。本次动物实验进一步证实了降浊颗粒可改善肾功能,其作用与贝那普利基本相当。

CRF 时肠道屏障功能受损的^[4-5],肠道黏膜屏障功能受损又会反作用使得 CRF 病情加重^[6],这主要是肠道黏膜屏障的受损会使得肠道内的细菌特别是内毒素易位,内毒素的异位可导致单核巨噬细胞系统激活,进而促进其表达大量的炎性介质、有害细胞因子、蛋白酶类,以及氧自由基等,上述因子的释放加重了 CRF 患者的炎症状态,最终使得疾病加重^[7]。所以研究 CRF 患者肠道免疫屏障功能的变化,寻找可以调节肠道免疫屏障功能的方法,在 CRF 患者治疗中有非常重要的意义。IgA 是肠道黏膜表面的第一道免疫防线,同时也可以作为评价肠道受损的指标,研究和探讨肾功能不全患者肠道黏膜屏障功能受损中肠道 IgA 的表达具有风向标的意义。

本研究表明,造模后大鼠血清 SIgA 虽然差异无统计学意义,但肠道 IgA 表达明显降低($P < 0.05$),提示 CRF 时肠道免疫屏障确实有损伤。分析该病导致肠道 IgA 减少的原因可能为大鼠肾脏功能的受损导致其代谢产物排泄减少,代谢产物的减少导致其在血液中过度堆积,最终导致其经肠黏膜排入肠腔,为肠道细菌提供了丰富的氮源,使肠道菌群过度生长,造成菌群失调。而肠道菌群紊乱直接影响 IgA 的合成^[8-9]。而经过治疗后,无论是贝那普利组还是各治疗组肠道 IgA 水平均有明显升高($P < 0.05$),推测随着肾功能的改善,CRF 大鼠的肠道免疫功能也有所改善。但值得注意的是降浊颗粒中、高剂量组肠道 SIgA 明显高于贝那普利组,说明降浊颗粒本身具有明显改善 CRF 肠道免疫屏障功能作用,且这种作用与剂量相关。推测可能因为该药配方中的益气健脾的成分,尤其是大黄、人参具有减少自由基产生,全面提高免疫功能,增强网状内皮系统功能,促进 IgG、IgA、IgM 生成及淋巴细胞的转化的作用^[10-13]。

综上所述,降浊颗粒不仅独立于具有改善肾功能的作用,对 CRF 肠道免疫功能也有一定的改善作用。

参考文献

- [1] Hebert LA. Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(2):189-191.
- [2] Siragy HM. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial(ALLHAT)[J]. Curr Hypertens Rep, 2003, 5(4):293-294.
- [3] Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass[J]. J Clin Invest, 1985, 76(2):612-619.
- [4] Turner JR. Intestinal mucosal barrier dysfunction in disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(11):799-809.
- [5] Catalioto RM, Maggi CA, Giuliani S. Intestinal epithelial barrier dysfunction in disease and possible therapeutical interventions[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(3):398-426.
- [6] Berkes J, Viswanathan VK, Savkovic SD, (下转第 335 页)

原子的简单有机酸盐,是一种有效的组蛋白抑制剂,有报道指出 NaB 能减少 c-myc 基因的 mRNA 水平,从而抑制细胞分裂增殖,促进凋亡,参与细胞分化,直接或间接地影响细胞周期的自发转换率^[2-3]。在恶性黑色素瘤的研究中发现,NaB 可将细胞周期阻滞在 G₁/G₀ 期和 S 期,抑制细胞的增殖^[4]。通过查阅相关文献,将 NaB 对细胞株作用的浓度锁定在 0~20 mmol/L。本实验采用 MTT 法,选取了该范围内 3 组浓度梯度的 NaB 用于探索其有效抑制浓度,并发现 0.625、1.250、2.500、5.000、10.000 mmol/L 浓度的 NaB 作用 24 h 后,可以有效抑制 ACC-2 细胞增殖,且随着药物浓度的增加,细胞存活率逐渐降低,其作用呈浓度依赖性。因此将这 5 个浓度作为随后实验浓度。

肿瘤的转移是一个复杂的生物学过程,涉及癌细胞从原发灶脱落,分泌细胞因子,如基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)破坏穿透基底膜降解细胞外基质及向远处转移^[5]。Transwell 小室常用于体外检测细胞迁移和侵袭能力。有实验证实 MMP-2 与 MMP-9 在 ACC 中的阳性表达率均明显高于正常唾液腺组织,但远远低于腺样囊性癌细胞高转移株 ACC-M 细胞^[6]。本实验中各浓度组的 NaB 对 ACC-2 细胞的侵袭能力均无明显影响($P>0.05$),且只有较高浓度的 NaB(浓度在 2.5、5.0、10.0 mmol/L)作用于 ACC-2 时,才能抑制细胞的迁移能力。这可能是由于 ACC-2 细胞自身侵袭能力较弱,破坏细胞外基质的能力有限,外界药物对其影响有限。提示 NaB 对于恶性表型相对较低的 ACC-2 细胞作用并不突出。

NaB 是 HMGB1 的抑制剂,NaB 可通过抑制脱乙酰基酶,引起高乙酰化 HMGB1 在细胞中聚集,从而被溶酶体摄取分解并排入胞外,减少 HMGB1 的产生和释放,下调其基因的表达^[7]。HMGB1 可以激活 p38、JNK、和 p42/p44 等 MAPK 信号通路,继而激活 MMP-2、MMP-9,使得细胞外基质降解,促进肿瘤浸润和迁移。HMGB1 是模式识别受体(toll-like receptor, TLRs)的内源性配体,当大鼠缺乏 TLR4 就会减少发展为肠内肿瘤的风险,且 TLR4 在人类许多肿瘤中过表达^[8]。在本实验中,RT-PCR 和 Western Blot 分别从基因和蛋白两个不同的角度检测不同浓度 NaB 作用 ACC-2 细胞后 HMGB1 和 TLR4 的表达,得到了一致的结果:较高浓度的 NaB 作用于 ACC-2 时,可以降低 HMGB1 和 TLR4 mRNA 和蛋白的表达($P<0.05$);通过 HMGB1 与 TLR4 蛋白相关分析显示:两者为正相关,提示 TLR4 的表达是随着 HMGB1 表达的减少而减少, HMGB1 与 TLR4 蛋白线性相关系数 $r=0.810$ ($P<0.05$),说明两者关系较为密切,TLR4 是能与 HMGB1 结合的受体之一,他们的结合能调节血管内皮生长因子,增加血管密

度,从而促进肿瘤的发展^[9]。所以 NaB 抑制 HMGB1 表达从而改变 ACC 细胞体外生物学行为,可能是通过与其受体 TLR4 结合来实现的。

综上所述,正丁酸钠作为一种结肠内的天然副产物,其毒副作用小,并且可以抑制人体诸多肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,有望成为一种新型化疗药物。

参考文献

- [1] Sun B, Liu R, Xiao ZD, et al. c-MET protects breast cancer cells from apoptosis induced by sodium butyrate[J]. PloS One, 2012, 7(1):235-238.
- [2] Kang SJ, Park YI, So B, et al. Sodium butyrate efficiently converts fully reprogrammed induced pluripotent stem cells from mouse partially reprogrammed cells[J]. Cellular Reprogramming, 2014, 16(5):345-354.
- [3] Gurtowska N, Kloskowski T, Olkowska J, et al. Carboplatin and sodium butyrate, separate—yes, but combined—never[J]. Acta Polonicae Pharmaceutica, 2013, 70(1):153-161.
- [4] 卢友光,周鸿鹰,丁林灿,等.涎腺腺样囊性癌高低转移细胞系基因表达谱及基质金属蛋白酶表达差异[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(5):505-510.
- [5] Li W, Li S, Liang D, et al. Decreased MT1-MMP in gastric cancer suppressed cell migration and invasion via regulating MMPs and EMT[J]. Tumor Biology, 2015, 36(9):6883-6889.
- [6] 谢宏亮,张彬,徐志英,等.转化生长因子 β 1、基质金属蛋白酶 2 和 9 在唾液腺腺样囊性癌中的表达[J]. 中华口腔医学研究杂志, 2011, 5(2):11-15.
- [7] Gardella S, Andrei C, Ferrera D, et al. The nuclear protein HMGB1 is secreted by monocytes via a non-classical, vesicle-mediated secretory pathway[J]. EMBO Rep, 2002, 3(10):995-1001.
- [8] Yamazaki T, Hannani D, Poirier-Colame V, et al. Defective immunogenic cell death of HMGB1-deficient tumors: compensatory therapy with TLR4 agonists[J]. Cell Death Differ, 2014, 21(1):69-78.
- [9] Xu X, Zhu H, Wang T, et al. Exogenous high-mobility group box 1 inhibits apoptosis and promotes the proliferation of lewis cells via RAGE/TLR4-dependent signal pathways[J]. Scand J Immunol, 2014, 79(6):386-394.

(收稿日期:2015-08-25 修回日期:2015-10-20)

(上接第 331 页)

- et al. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation[J]. Gut, 2003, 52(3):439-451.
- [7] Bobrov VA, Karpov PF. Microecological disorders in the intestines of patients with chronic kidney failure and the arterial hypertension syndrome[J]. Ter Arkh, 1993, 65(6):41-43.
 - [8] Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine[J]. Science, 2001, 291(555):881-884.
 - [9] Kavukçu S, Türkmen M, Soylu A, et al. Intestinal urea metabolism; could the bacteria involved in Nitrogen cycle lead to

reutilization of intestinal urea Nitrogen in uremic rabbits? [J]. J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo), 2002, 48(1):24-29.

- [10] 雷萍,关洪全,王昊,等.不同产地人参水煎剂对免疫抑制小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8):218-220.
- [11] 胡彦武.东北刺人参茎对免疫力低下小鼠免疫功能的影响[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(2):780-781.
- [12] 蔡长茂,李威.大黄防治胃肠黏膜屏障损伤的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(2):376-378.
- [13] 张雪侠,苗明三.机体肠道免疫和药物调节[J]. 中医学报, 2012, 27(6):766-769.

(收稿日期:2015-08-22 修回日期:2015-10-21)