

• 实验研究 •

补肾法对恶性肿瘤骨转移模型小鼠的作用价值

张士强^{1,2} 吴婷婷¹ 李芸¹ 周张杰¹ 杨蕴^{1,2} 蒋海燕^{1,2} 夏晓婷¹ 钟蕙^{2△}

[摘要] 目的:从 RANKL/RANK/OPG 系统探讨补肾法抑制恶性肿瘤骨转移的作用机制。方法:在 C57BL/6 雄性小鼠左后肢接种 Lewis 肺癌细胞株制备肺癌骨转移动物模型,并将 18 只造模小鼠随机分为 6 组:模型对照组,补肾方低剂量组,补肾方中剂量组,补肾方高剂量组,唑来膦酸盐组以及补肾方(低)+唑来膦酸盐组。观察小鼠骨肿瘤组织病理,骨组织骨保护素(OPG)、核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)、白介素-6(IL-6)蛋白的表达情况。结果:模型组小鼠病理图片显示:骨皮质表面大部分被肿瘤细胞侵蚀破坏,骨髓腔内骨小梁被严重破坏,骨髓腔内造血细胞部分坏死,结构模糊不清(++++);唑来膦酸盐组及补肾方中剂量、补肾方(低)+唑来膦酸盐组小鼠病理:骨皮质完整结构清晰,骨髓腔内骨小梁与造血细胞少量破坏(+);模型组转移癌 OPG 的表达较低,补肾方中剂量及补肾方(低)+唑来膦酸盐的 OPG 蛋白的表达增高,与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);补肾方低剂量、补肾方高剂量、唑来膦酸盐的 OPG 蛋白的表达与模型组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);模型组转移癌 RANKL 的表达较高,补肾方高剂量的 RANKL 蛋白的表达降低,与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.01$),补肾方中剂量、唑来膦酸盐及补肾方(低)+唑来膦酸盐的 RANKL 蛋白的表达降低,与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),补肾方低剂量的 RANKL 蛋白的表达与模型组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);模型组转移癌 IL-6 的表达较高,补肾方中剂量、补肾方高剂量的 IL-6 蛋白的表达降低,与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.01$),唑来膦酸盐及补肾方(低)+唑来膦酸盐的 IL-6 蛋白的表达降低,与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),补肾方低剂量的 IL-6 蛋白的表达与模型组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:补肾方可能通过增加 OPG 蛋白的表达,从而抑制破骨细胞活性,抑制肺腺癌细胞的骨转移;同时,还可能通过抑制 RANKL 及 IL 的表达从而抑制肿瘤组织对骨质的溶骨性破坏。

[关键词] 骨保护素;核因子 κ B 受体活化因子配体;核因子 κ B 受体活化因子;补肾法;骨转移

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2021)02-0010-05

Study on the Mechanism of Kidney Invigorating Therapy on Mice with Malignant Tumor Bone Metastasis

ZHANG Shiqiang^{1,2} WU Tingting¹ LI Yun¹ ZHOU Zhangjie¹YANG Yun^{1,2} JIANG Haiyan^{1,2} XIA Xiaoting¹ ZHONG Yi^{2△}

¹ Yueyang Clinical School of Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

² Department of Oncology, Shanghai Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China.

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(20154Y0092)

上海中医药大学高峰高原学科(临床人才专项)

(2018ZYD001)

虹口区“国医强优”三年行动计划(HGY-KY-2018-34)

¹ 上海中医药大学岳阳临床医学院(上海, 201203)

² 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院肿瘤科

△通信作者 E-mail: 492936846@qq.com

Abstract Objective: To explore the mechanism of kidney tonifying therapy in inhibiting bone metastasis of malignant tumor from RANKL/RANK/OPG system. **Methods:** Lewis lung cancer cell line was inoculated into the left hind limb of C57BL/6 male mice to prepare the animal model of lung cancer bone metastasis. 18 mice were randomly divided into 6 groups: model control group, low dose group, middle dose group, high dose group, zoledronic acid group and low + zoledronic acid group. The expression of osteoprotegerin

(OPG),receptor activator of NF- κ B living (RANKL),interleukin-6 (IL-6) protein were observed. **Results:** Pathological pictures of model group mice showed that most of the surface of bone cortex were eroded and destroyed by tumor cells, bone trabeculas in marrow cavity were seriously damaged,and hematopoietic cells in marrow cavity were partially necrotic,and the structures were unclear (+++); pathology of zoledronic acid group and Bushen formula middle dose,Bushen formula (low) + zoledronic acid salt group (middle + West) mice;complete structures of bone cortex were clear,bone trabecula in marrow cavity and in the model group,the expression of OPG protein in the middle dose of Bushen group and Bushen formula (low) + zoledronic acid salt were significantly higher than that in the model group ($P<0.05$). The expression of OPG protein in the low dose of Bushen formula,the high dose of Bushen group and zoledronic acid salt were not significantly different from that in the model group ($P>0.05$). The expression of RANKL protein in the kidney tonifying group was significantly lower than that in the model group ($P<0.01$). There was no significant difference ($P>0.05$). The expression of IL-6 in the model group was higher than that in the model group,and the expression of IL-6 protein in the middle dose of kidney tonifying group and the high dose of kidney tonifying group was lower than that in the model group ($P<0.01$). The expression of IL-6 protein in zoledronic acid salt and kidney tonifying formula (low) + zoledronic acid salt was lower than that in the model group ($P<0.05$), and the expression of IL-6 protein in kidney tonifying formula was lower than that in the model group ($P<0.05$). There was no significant difference in the expression of IL-6 protein between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Bushen recipe can inhibit osteoclast activity and bone metastasis of lung adenocarcinoma cells by increasing the expression of OPG protein. At the same time,it can also inhibit osteolytic destruction of tumor tissue by inhibiting the expression of RANKL and IL.

Keywords: osteoprotegerin; receptor activator of NF- κ B ligand; receptor activator of NF- κ B; kidney nourishing method; bone metastasis

骨骼是各种恶性肿瘤发生转移后较常累及的器官,其中肺癌患者中约有一半以上会发生骨转移,且骨转移多发生在肺癌晚期,严重影响患者的生存质量^[1-2]。肺癌发生骨转移可引起骨痛、病理性骨折、神经压迫及高血钙等表现,严重者可危及生命^[3]。目前临床上针对肺癌骨转移的治疗手段主要是化疗、放疗、手术治疗及药物治疗^[4]。近年来中药治疗逐渐用于肿瘤治疗方面,且在抗肿瘤转移的研究上取得了一定进展,国内研究者采用补肾方治疗肿瘤骨转移发现补肾法可以明显延长出现新的转移灶的时间^[5]。相关文献报道骨保护蛋白、核因子- κ B受体活化因子和核因子- κ B受体活化因子配体三种因子可通过参与破骨细胞的活化及发育过程参与肺癌骨转移的过程^[6]。本研究从 RANKL/RANK/OPG 系统进一步探讨补肾法对肺癌骨转移抑制的作用机制,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料、试剂、药物及仪器

C57BL/6 雄性小鼠,由上海中医药大学动物实验中心提供,并在无特殊病原体(SPF 级)环境下饲养。Lewis 肺癌细胞株;甲醇(上海振兴化工厂);唑来磷酸(上海药物食品检验所批号为 100778-200501);补肾方由本院药剂科提供,其主要成分有淫羊藿 30 g,山茱萸 30 g,骨碎补 30 g,山慈菇 30 g,壁虎 9 g,制附子 12 g,女贞子 30 g,干蟾皮 9 g,鳖甲 9 g,蜂房 9 g,自然铜 30 g,黄精 15 g,延胡索 30 g。

1.2 左后肢股骨注射 Lewis 肺癌细胞株制备肺癌骨转移动物模型

取对数生长期体外培养的 Lewis 肺癌细胞株,造模前一天将其换上新鲜培养液,造模当天用平衡盐溶液 PBS 制成含 0.5×10^8 个/mL 细胞悬液浓度(含细胞 1×10^6 个)的单细胞悬液。小鼠腹腔注射戊巴比妥钠(40 mg/kg)进行麻醉,用 1 mL 注射器针头在麻醉后的小鼠左侧股骨处穿刺钻孔,进针深约 3~4 mm,感到有阻力时停止进针,此时慢慢推注肿瘤细胞悬液。注射完毕后消毒伤口,将鼠放回笼中,饲养 3 周并严密观察。

1.3 分组与用药

将 18 只造模小鼠随机分为 6 组,每组 3 只,并于造模后第 3 天起给予药物干预,共用药 5 周,第 6 周全部处死。

模型对照组:生理盐水 0.5 mL,2 次/周 \times 5 周皮下注射;同时 1 mL,1 次/d \times 5 周,灌胃。补肾方低剂量组:补肾方浸膏剂混悬液 3 g/kg,1 次/d \times 5 周,灌胃。补肾方中剂量组:补肾方浸膏剂混悬液 12 g/kg,1 次/d \times 5 周,灌胃。补肾方高剂量组:补肾方浸膏剂混悬液 24 g/kg,1 次/d \times 5 周,灌胃。唑来膦酸盐组:唑来膦酸盐 100 μ g/kg,2 次/周 \times 5 周皮下注射给药。补肾方(低)+唑来膦酸盐组:补肾方浸膏剂混悬液 3 g/kg,1 次/d \times 5 周,灌胃。同时唑来膦酸盐 100 μ g/kg,2 次/周 \times 5 周皮下注射给药。

1.4 观察指标及方法

1)组织病理切片:将固定好的股骨组织取出,经

5%硝酸脱钙 3 d,并冲水 4 h 后用苏木素染色 15 min,淡氨水反蓝 10 min,伊红染色 1 min;再经过乙醇冲洗、脱水,二甲苯透明,中性树胶封片、烘干后显微镜下观察。

2) Western-Blot 法检测 OPG, RANKL, IL-6 蛋白的表达:提取组织总蛋白,加入电泳裂解缓冲液,取 20 g 变性裂解蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后电转移至硝酸纤维素膜,经封闭后,加入 OPG, RANKL, IL-6 相应一抗,后经室温下孵育、摇洗、AP 标记的二抗孵育,显色观察。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据收集及分析处理,计量资料以 t 检验比较,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组组织病理切片比较

正常组小鼠骨髓腔内为正常的骨髓细胞,骨小梁和骨皮质是完好的,骨及骨髓造血组织未见明显病理性改变,见图 1。模型组小鼠病理图片显示骨皮质表面大部分被肿瘤细胞侵蚀破坏,骨髓腔内骨小梁被严重破坏,骨髓腔内造血细胞部分坏死,结构模糊不清(+++),见图 2。唑来膦酸组及补肾方中剂量、补肾方(低)+唑来膦酸盐组小鼠病理:骨皮质完整结构清晰,骨髓腔内骨小梁与造血细胞少量破坏(+),见图 3。

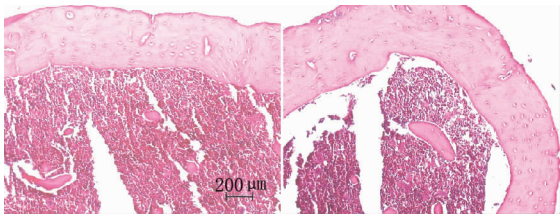


图 1 正常组小鼠骨组织肿瘤细胞密度(HE 染色, ×200)

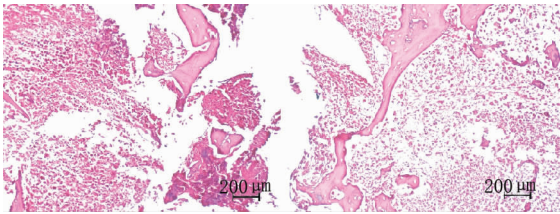


图 2 模型组小鼠骨组织肿瘤细胞密度(HE 染色, ×200)

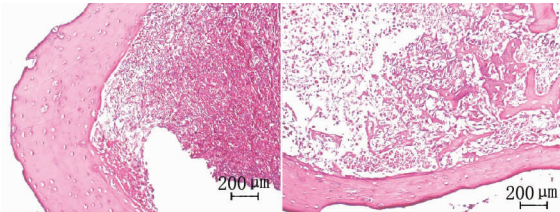


图 3 补肾方中剂量组小鼠骨组织肿瘤细胞密度(HE 染色, ×200)

2.2 各组骨转移部位 OPG 蛋白的表达比较

结果表明模型组转移癌 OPG 的表达较低,补肾方中剂量及补肾方(低)+唑来膦酸盐的 OPG 蛋白的

表达增高,与模型组相比差异有统计学意义($P<0.05$);补肾方低剂量组、补肾方高剂量组、唑来膦酸盐组 OPG 蛋白的表达与模型组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。上述结果表明补肾方中剂量、补肾方(低)+唑来膦酸盐上调 OPG 蛋白的表达,其他组无明显作用,见表 1。

表 1 各组骨转移部位 OPG 蛋白的表达($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	OD 值
模型对照组	3	0.551±0.364
补肾方低剂量	3	2.563±1.258 ¹⁾
补肾方中剂量	3	2.865±0.886 ²⁾
补肾方高剂量	3	1.000±0.680 ¹⁾
唑来膦酸盐	3	0.258±0.238 ¹⁾
补肾方(低)+唑来膦酸盐	3	1.405±0.244 ²⁾

注:1)与模型组比较无显著性差异, $P>0.05$;2)与模型组比较有显著性差异, $P<0.05$ 。

2.3 各组骨转移部位 RANKL 蛋白的表达比较

结果表明模型组转移癌 RANKL 的表达较高,补肾方高剂量组 RANKL 蛋白的表达降低,与模型组差异有统计学意义($P<0.01$);补肾方中剂量组、唑来膦酸盐组及补肾方(低)+唑来膦酸盐组 RANKL 蛋白的表达降低,与模型组差异有统计学意义($P<0.05$);补肾方低剂量组 RANKL 蛋白的表达与模型组差异无统计学意义($P>0.05$)。上述结果表明补肾方高剂量、补肾方中剂量、唑来膦酸盐及补肾方(低)+唑来膦酸盐下调 RANKL 蛋白的表达,补肾方低剂量无明显作用,见表 2。

表 2 各组骨转移部位 RANKL 蛋白的表达($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	OD 值
模型对照组	3	56.401±16.478
补肾方低剂量	3	44.544±6.245 ¹⁾
补肾方中剂量	3	15.552±4.332 ²⁾
补肾方高剂量	3	11.021±2.686 ³⁾
唑来膦酸盐	3	14.077±3.039 ²⁾
补肾方(低)+唑来膦酸盐	3	14.911±3.974 ²⁾

注:1)与模型组比较无显著性差异, $P>0.05$;2)与模型组比较有显著性差异, $P<0.05$;3)与模型组比较有极显著性差异, $P<0.01$ 。

2.4 各组骨转移部位 IL-6 蛋白的表达比较

结果表明模型组转移癌 IL-6 的表达较高,补肾方中剂量组及补肾方高剂量组 IL-6 蛋白的表达降低,与模型组差异有统计学意义($P<0.01$);唑来膦酸盐组及补肾方(低)+唑来膦酸盐组 IL-6 蛋白的表达降低,与模型组差异有统计学意义($P<0.05$);补肾方低剂量组 IL-6 蛋白的表达与模型组差异无统计学意义($P>0.05$)。上述结果表明补肾方中剂量组、补肾方高剂量组、唑来膦酸盐组及补肾方(低)+唑来膦酸盐组下调 IL-6 蛋白的表达,补肾方低剂量无明显作用,

见表 3。

表 3 各组骨转移部位 IL-6 蛋白的表达(±s)

组别	例数	OD 值
模型对照组	3	16.060±1.876
补肾方低剂量组	3	16.715±1.790 ¹⁾
补肾方中剂量组	3	5.179±2.647 ³⁾
补肾方高剂量组	3	1.941±0.207 ³⁾
唑来膦酸盐组	3	4.999±1.345 ²⁾
补肾方(低)+唑来膦酸盐组	3	6.427±1.615 ²⁾

注:1)与模型组比较无显著性差异, $P>0.05$;2)与模型组比较有显著性差异, $P<0.05$;3)与模型组比较有极显著性差异, $P<0.01$ 。

3 讨论

中医学上“骨疽”“骨蚀”“骨瘤”等词多用来描述恶性肿瘤骨转移^[7]。肺癌骨转移多发生在疾病的晚期,主要表现在溶骨性骨破坏方面^[8]。肺癌骨转移患者体质差,病程绵长,多伤及肾脏,导致肾中精气耗损,《外科枢要》记载:“若劳伤肾水,不能荣骨而为肿瘤……名为骨瘤,随气凝滞,皆因脏腑受伤,气血和违。”^[9-10]中医学认为肾藏精,主骨生髓。肾精亏虚,筋骨失养,肿瘤骨转移的根本原因在于肾精亏虚、痰瘀阻络,故而治疗常以补肾养精、散结通络解毒为主^[11-12]。

正常生理情况下,成骨细胞引起的骨形成和破骨细胞引起的骨吸收,两者共同维持骨的代谢平衡^[13]。当发生肿瘤骨转移时,骨骼细胞损伤、骨质被破坏,不仅导致大量钙释放至血,还会引起磷酸盐沉积,血清碱性磷酸酶增高,最终形成高钙血症、高磷酸血症^[14-15]。有研究发现,采用补肾方治疗骨转移可以延缓骨转移进展,缓解症状,与中医之“肾生髓”的理论相贴切^[16]。补肾方中重用骨碎补、淫羊藿、女贞子、黄精等填精生髓,鳖甲、蜂房软坚散结,干蟾皮、山慈菇解毒散结,自然铜、延胡索散结止痛,诸药合用,补肾精,壮骨髓,散瘀结^[17]。

RANKL/RANK/OPG 系统被认为是调节破骨细胞和骨吸收的重要因子^[18]。OPG 可抑制破骨细胞分化、抑制成熟破骨细胞活性、诱导成熟破骨细胞凋亡,RANKL 能直接启动破骨细胞前体细胞或破骨细胞细胞内信号传导过程,维持破骨细胞活性;破骨细胞表面的 RANK 是 RANKL 刺激破骨细胞分化、成熟的唯一靶受体;IL-6 可诱导破骨细胞分化,从而促进肿瘤细胞的生长和溶骨性骨破坏^[19-20]。本研究发现:补肾方中剂量、补肾方(低)+唑来膦酸盐上调 OPG 蛋白的表达,其他组无明显作用;补肾方高剂量、补肾方中剂量、唑来膦酸盐及补肾方(低)+唑来膦酸盐下调 RANKLE 蛋白的表达,补肾方低剂量无明显作用;补肾方中剂量、补肾方高剂量、唑来膦酸盐及补肾方(低)+唑来膦酸盐下调 IL-6 蛋白的表达,补肾方低剂

量无明显作用。上述结果提示:补肾方可能通过增加 OPG 蛋白的表达,从而抑制破骨细胞活性,抑制肺腺癌细胞的骨转移;同时,还可能通过抑制 RANKL 和 IL-6 的表达从而抑制肿瘤组织对骨质的溶骨性破坏。

综上所述,中医补肾法通过增加 OPG 蛋白的表达、抑制 RANKL 和 IL-6 的表达,最终达到抗肿瘤骨转移的作用,值得临床上进一步研究。

参考文献

[1] 张蕊,吕亚姣,吕蒙羽,等. SPECT/CT 和 PET/CT 在肺癌及骨转移中的诊断价值比较[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2019,17(8):72-75.

[2] ZHENG X Q, HUANG J F, LIN J L, et al. Incidence, prognostic factors, and a nomogram of lung cancer with bone metastasis at initial diagnosis: a population-based study[J]. Translational Lung Cancer Research, 2019, 8(4):367-379.

[3] ZOU P, ZHU M, LIAN C, et al. miR-192-5p suppresses the progression of lung cancer bone metastasis by targeting TRIM44[J]. Scientific Reports, 2019, 20(2):142-150.

[4] BOUREILLE A, FERRARO-PEYRET C, PONTAROLO G, et al. Rapid detection of EGFR mutations in decalcified lung cancer bone metastasis[J]. Journal of Bone Oncology, 2020, 21(4):102-107.

[5] 陈世友. 补肾通络方治疗原发性骨质疏松症的中医证候疗效及用药安全性分析[J]. 中国社区医师, 2019, 35(18):21-23.

[6] 何柳. 扶正固本方联合放疗治疗恶性肿瘤骨转移疼痛的临床效果观察[J]. 中国社区医师, 2019, 35(14):97.

[7] FUKAI S, OKABE N, MINE H, et al. Garcin syndrome caused by sphenoid bone metastasis of lung cancer: a case study[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2018, 16(1):46.

[8] CHENG C J, SHA L. Clinical value of ECT, NSE and CYFRA21-1 joint detection in the diagnosis of lung cancer bone metastasis in elderly patients[J]. Journal of Tropical Medicine, 2018, 14(3):156-158.

[9] 杨鹭,张程程,王中奇. 肿瘤骨转移中医病因病机研究进展[J]. 中医文献杂志, 2019, 37(3):58-60.

[10] 许尧,张超,郭旭,等. 肺癌不同病理类型与骨转移临床特征相关性研究[J]. 中华骨科杂志, 2019, 39(6):329-335.

[11] NIE H M, MEI Z H, WANG R, et al. Bushen recipe and its disassembled prescriptions inhibit inflammation of liver injury associated with Concanavalin A through Tolllike receptor 3/9 signaling pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 18(2):1682-1691.

[12] 苏屿,周晓君,黄涛. OPG/RANKL/RANK 系统在肿瘤骨转移中的作用[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(1):14-17.

[13] FAN F, SHI P, LIU M, et al. Lactoferrin preserves bone homeostasis by regulating the RANKL/RANK/OPG

- pathway of osteoimmunology[J]. Food & Function, 2018, 9(5):2653-2655.
- [14] KANDA H, FURUTA N, TAKAZAWA Y, et al. Cytological findings of gastrointestinal stromal tumor-derived bone metastasis[J]. Acta Cytologica, 2018, 62(5/6):430-435.
- [15] CHIAKI K, SHIGENORI N, TAKESHI F, et al. Late recurrence of p stage 1 low-grade serous ovarian tumor presenting as a symptomatic bone metastasis: a case report[J]. Diagnostic Pathology, 2018, 13(1):43-46.
- [16] 窦志刚, 王功磊, 庞寅田. 补肾壮骨汤对骨质疏松性胸腰椎压缩性骨折术后疼痛及骨密度的影响[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(6):673-674.
- [17] 肖志锋, 王德刚, 许传勇, 等. 补肾活血方对 Wnt/ β -catenin 信号通路介导的人滑膜细胞与正常软骨细胞共培养体系的调控作用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(4):1-6.
- [18] AMIN N, BOCCARDI V, TAGHIZADEH M, et al. Probiotics and bone disorders: the role of RANKL/RANK/OPG pathway[J]. Aging-Clinical and Experimental Research, 2020, 32(3):363-371.
- [19] 秦立武, 王友强, 谭训香, 等. 补肾健骨方对假体松动炎症因子 IL-1、IL-6、TNF- α 抑制的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(8):11-13.
- [20] LIU C, CHEN X, ZHI X, et al. Structure-based development of an osteoprotegerin-like glycopeptide that blocks RANKL/RANK interactions and reduces ovariectomy-induced bone loss in mice[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 145(2):661-672.
- (收稿日期:2020-07-11)
-
- (上接第 9 页)
- & Engineering, C: Materials for Biological Applications, 2018, 89:194-204.
- [7] WANG T, FANG X, YIN Z S. Endothelial progenitor cell-conditioned medium promotes angiogenesis and is neuro-protective after spinal cord injury[J]. Neural Regeneration Research, 2018, 52(53):1439-1447.
- [8] 王奕, 于荣华, 徐炜, 等. 黄连素在脊髓损伤中对线粒体的保护作用及机制[J]. 脊柱外科杂志, 2019, 17(2):121-126.
- [9] 岳旭珂, 刘合玉, 夏彬, 等. 黄连素对大鼠脊髓损伤后细胞自噬与凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 23(32):1516-1518.
- [10] 王臻, 丁慧, 杨瑞. 黄连素激活核因子 E2 相关因子/血红素氧合酶-1 增强内皮细胞抗过氧化氢损伤[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(1):48-54.
- [11] 柴红, 吴平亚, 杨政, 等. 黄连素对大鼠结肠敏感性和动力学异常引起肠易激综合征的影响及其机制探讨[J]. 微循环学杂志, 2019, 43(4):20-25.
- [12] 谭文倩, 李锐, 于鑫, 等. 低剂量黄连素对小鼠肠道短链脂肪酸和胆汁酸成分以及血脂的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 46(78):864-869.
- [13] 魏晓, 侯静, 吴蔚桦, 等. 血清 BMP-2、BMP-4 检测在慢性肾脏病大鼠主动脉钙化中的意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 13(9):89-92.
- [14] 白广超, 金宏亮, 雷堃, 等. 骨形态发生蛋白 7 促进大鼠急性脊髓损伤后神经功能修复的研究[J]. 新疆医学, 2018, 48(11):1153-1157.
- [15] 王莹, 王辉, 杨益民, 等. 脊髓损伤大鼠膝关节软骨 IL-1、BMP-2 表达及肢体功能评价[J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(5):66-72.
- [16] 张玉玲, 白广超, 金宏亮, 等. BMP7 蛋白对大鼠急性脊髓损伤后神经元修复作用的研究[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2018, 15(4):7-11.
- [17] 吴茉莉, 李萍, 汪黎鸿, 等. 骨形态发生蛋白 4 对反应性星形胶质细胞增殖的影响[J]. 大连医科大学学报, 2015, 37(4):328-330.
- [18] 赵鹏, 饶耀剑, 崔泽升, 等. 补阳还五汤对 BMP2/4 介导轴突再髓鞘化的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(3):144-145.
- [19] 马敏杰, 贺西京, 王国毓, 等. 大鼠脊髓损伤后骨形态发生蛋白 2 表达变化的规律及意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 13(4):329-333.
- (收稿日期:2020-12-04)