

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.004
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1635.030.html(2019-04-26)

PPAR-α 激动剂 WY14643 对肝癌 TAE
术后癌旁肝组织氧化应激的作用*

吴春华,王贝然,余义俊,周舟,杜伟[△]
(大理大学第一附属医院/大理大学临床医学院放射科,云南大理 671000)

【摘要】 目的 探讨过氧化物酶体增殖物激活受体 α(PPAR-α)激动剂 WY14643 对癌旁肝组织氧化应激损伤的作用及其在肝癌经导管肝动脉栓塞术(TAE)术后对肝功能的保护机制。**方法** 建立兔 VX2 肝癌模型 24 只,并随机分为对照组、TAE 组、联合治疗组,每组 8 只。其中 TAE 组行经导管 TAE 治疗,联合治疗组连续 3 d 给予 WY14643 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 后行 TAE 术,对照组不做处理。检测各组动物 TAE 术后 3 d 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBI)、血清清蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT)。术后 3 d 后处死动物,分别选取各组动物癌旁组织,采用生化酶学法检测超氧化物歧化酶(SOD)指标、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、过氧化氢酶(CAT)和髓过氧化物酶(MPO)水平。**结果** 术后检测肝功能,联合治疗组 ALT、AST、TBI 降低,ALB 升高、PT 缩短,与 TAE 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组、TAE 组、联合治疗组中 SOD 水平分别为(46.75±2.09)、(21.24±2.12)、(47.02±2.61)U/mgprot,GSH-PX 水平分别为(265.47±5.11)、(190.44±9.78)、(261.91±6.80)U/mgprot,CAT 水平分别为(3.48±0.62)、(1.24±0.20)、(3.32±0.64)U/mgprot,MPO 水平分别为(160.53±89.18)、(129.76±32.47)、(165.10±82.75)U/mgprot;与 TAE 组比较,联合治疗组动物的抗氧化指标 SOD、GSH-PX、CAT 和 MPO 的活力明显升高,且差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PPAR-α 激动剂 WY14643 可减轻 TAE 术后肝功能损伤,可能与抑制癌旁肝组织氧化应激有关。

【关键词】 原发性肝癌;过氧化物酶体增殖物激活受体 α;WY14643;经导管肝动脉栓塞术;氧化应激
【中图分类号】 R735.7;R815 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8348(2019)17-2895-04

Effect of PPAR-α agonist WY14643 on oxidative stress in liver tissues
adjacent to hepatocellular carcinoma after TAE*
WU Chunhua,WANG Beiran,YU Yijun,ZHOU Zhou,DU Wei[△]
(Radiology Department,the First Affiliated Hospital of Dali University/Clinical
Medical College of Dali University,Dali,Yunnan 671000,China)

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha(PPAR-α) agonist WY14643 on oxidative stress injury of adjacent hepatic carcinoma,and to study the protective mechanism of WY14643 on liver function after transcatheter arterial embolization(TAE) for hepatocellular carcinoma.**Methods** 24 rabbit were selected after successful inoculation of VX2 hepatocellular carcinoma models. They were divided into three groups randomly:the control group,the TAE group,the combined treatment group with 8 rats in each group. The TAE group was treated with TAE. The combined treatment group was given WY14643 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹ for three consecutive days and then TAE was performed. The control group received no treatment. Serum alanine aminotransferase (ALT),aspartate aminotransferase (AST),total bilirubin (TBI),serum albumin (ALB) and prothrombin time (PT) were measured 3 days post-TAE. Para-cancerous tissues were collected from each group. Levels of superoxide dismutase (SOD),glutathione peroxidase(GSH-PX),catalase(CAT) and myeloperoxidase(MPO) were detected by biochemical enzymatic assay.**Results** Postoperative liver function test showed that ALT,AST and TBI decreased,ALB increased and PT shortened in the treatment group,which was significantly different from that in the TAE group ($P<0.05$). In the control group,the TAE group and the combined treatment group,biochemical enzymtic assay revealed the concentrations of antioxidant indexes SOD were (46.75±2.09),(21.24±2.12),(47.02±2.61)U/mgprot,the concentrations of GSH-PX were (265.47±5.11),(190.44±9.78),(261.91±6.80)U/mgprot,the

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660300);云南省教育厅科学研究基金项目(2019Y0272)。 作者简介:吴春华(1987-),主治医师,硕士,主要从事影像诊断与介入放射学研究。 [△] 通信作者,E-mail:duweishengjia@126.com。

concentrations of CAT were (3.48 ± 0.62) , (1.24 ± 0.20) , (3.32 ± 0.64) U/mgprot, the concentrations of MPO were (160.53 ± 89.18) , (129.76 ± 32.47) , (165.10 ± 82.75) U/mgprot, respectively. Compared with the TAE group, the activities of antioxidant indexes SOD, GSH-PX, CAT and MPO increased in the treatment group observably, and the changes were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** PPAR- α agonist WY14643 attenuates liver function damage after TAE, which may be related to the inhibition of oxidative stress in liver tissues adjacent to hepatic carcinoma.

[Key words] primary hepatic carcinoma; peroxisome proliferator-activated receptor- α ; WY14643; transcatheter arterial embolization; oxidative stress

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma,PHC)是世界最常见的恶性肿瘤之一,致死率仅次于肺癌^[1]。经导管肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization,TAE)是治疗 PHC 的主要方法^[2-4],可抑制局部肿瘤的生长,但 TAE 术后患者出现不同程度肝功能下降,是其不可避免的并发症^[5-6]。过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor,PPARs)是一类由配体激活的转录因子,属于核激素受体超家族成员^[7]。PPAR- α 激动剂 WY14643 对包括肝脏在内的重要脏器的保护作用可能与 PPAR α 激动剂具有抗氧化作用相关。本研究建立兔 VX2 肝癌 TAE 模型,通过观察 PPAR- α 激动剂 WY14643 对肝癌 TAE 术后癌旁肝组织氧化应激损伤的作用情况,旨在分析 WY14643 在肝癌 TAE 术后对肝功能的保护机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 荷瘤兔 2 只(由东南大学附属中大医院惠赠),健康新西兰大白兔 30 只[由昆明楚商科技有限公司提供,许可证号 SCXK(滇)K2018-0001],体重 2.5~3.5 kg,雌雄不限,普通饲料喂养。

1.1.2 主要使用设备、实验器材及药品 PHILIPS 16 排螺旋 CT 机,TOSHIBA TAITAN 3.0T 磁共振机,GE INNOVA-3100IQ DSA,自制实验兔手术台,自制小洞巾,各型号注射器,3%戊巴比妥钠,硫酸庆大霉素注射液,0.9%NaCl,超液态碘化油,明胶海绵颗粒 350~560 μm (杭州艾力康医药科技有限公司提供),碘海醇,眼科剪,眼科镊,培养皿,超净台,动脉夹,18G 穿刺针,4F 导管鞘,3FSP 微导管。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-PX)、过氧化氢酶(catalase,CAT)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)试剂盒均购自南京建成生物试剂有限公司;WY14643(批号 MKCF1249)购自美国 Sigma 公司。

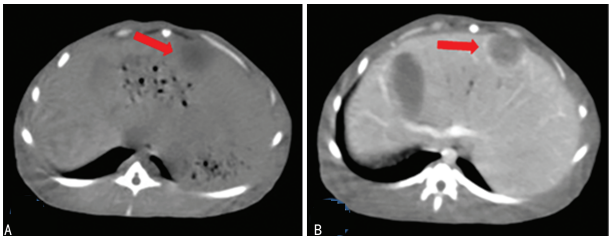
1.2 方法

1.2.1 荷瘤兔传代及 VX2 肝癌模型建立 随机选取荷瘤种兔 1 只,2%戊巴比妥钠(3 mg/kg)静脉麻醉并固定,于后肢肿瘤处常规备皮、消毒,切入表皮,剥离肿块,并将其周围坏死组织剔除干净,将瘤块边缘生长旺盛的鱼肉样肿瘤组织置于 50 mL 0.9%NaCl 和 2

万 U 庆大霉素混合液的培养皿中,用眼科剪将瘤块剪成 1~3 mm 的碎块。用 1 mL 注射器抽吸瘤粒混合液(15~20 个瘤粒/mL)后套用 18G 穿刺针送至健康兔后腿皮下,以保种传代。将兔麻醉固定后,备皮、消毒并铺巾,剑突下正中偏左侧纵向切开腹部,暴露肝左叶,用眼科镊将肝左叶完整拉出,1 mL 注射器换用 18 G 穿刺针呈 30°斜穿刺入肝左叶 1.5~2.0 cm,回抽未见血液及胆汁回流后注入瘤粒混合液 1 mL 并迅速用明胶海绵填塞穿刺通道,防止瘤粒脱出,确保种植成功,腹腔内洒入庆大霉素 40 万 U,局部纱布压迫止血 3 min,检查无渗血后回纳肝脏,逐层缝合腹部切口,术后连续 3 d 肌内注射庆大霉素 8 万 U 预防感染。

1.2.2 实验模型分组及处理 于接种后 2 周分别行 CT 及 MRI 扫描,确定肝癌瘤体在肝内的生长情况(图 1~2),将建模成功的 24 只 VX2 肝癌兔进行随机分组,其中对照组 8 只,TAE 组 8 只,联合治疗组 8 只,TAE 组只行 TAE 手术;联合治疗组注射 WY14643 3 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,连续给药 3 d 后行 TAE 术,对照组不做任何处理。

1.2.3 TAE VX2 肝癌模型兔全麻后固定于操作台上,右腹股沟附近 10 cm 范围内备皮、消毒后皮肤切一小口,用 18G 穿刺针穿刺进入股动脉后引入导丝,拔去穿刺针后引入 4F 导管鞘,经导管鞘放入 4F 导管,通过导丝选入腹腔干,然后将 3F 微导管通过 4F 导管超选入肝总动脉,造影明确肿瘤供血动脉,然后行超选择性肝动脉造影,经 3F 微导管推入碘化油,剂量为每只荷瘤兔肿瘤直径厘米数 $\times$ 0.2 mL,并依据肿瘤供血情况适当增减^[8],最后用明胶海绵颗粒栓塞,直至供血动脉血流缓慢停止(图 3),术毕拔管并结扎肝动脉近端,处理切口。



A:平扫显示肝实质内不均匀低密度病灶,肿瘤中心密度较低(红箭);B:增强显示肿瘤实质及边缘呈不均匀明显强化,中心坏死区不强化(红箭)

图 1 肝脏 CT 扫描的影像表现

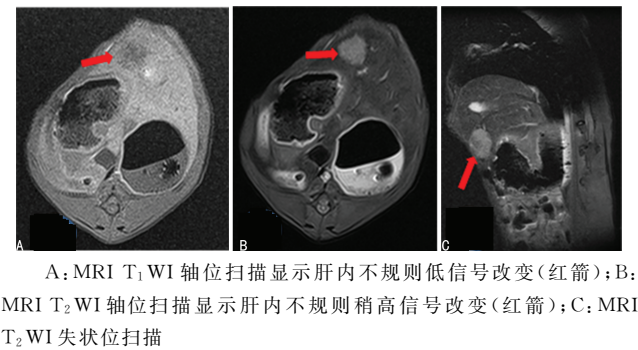
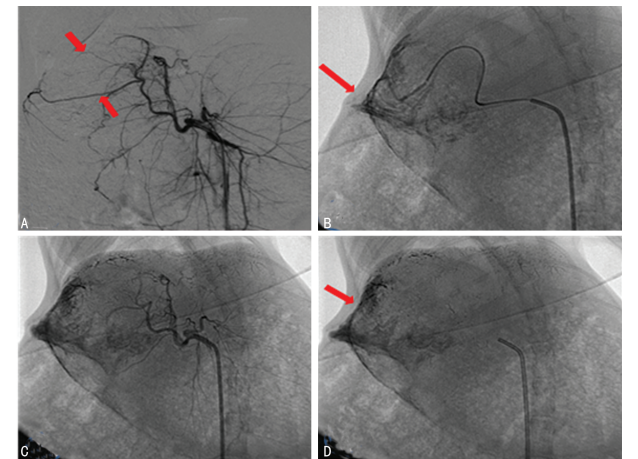


图 2 肝脏 MRI 扫描的影像表现



A:腹腔干造影肿瘤血管推移呈“抱球征”;B:超选择性插管推注碘油;C:TAE 术后复查造影显示肿瘤供血动脉血流中断,血管闭塞;D:TAE 术后平片见肿瘤区有碘油沉积

图 3 腹腔干及肝动脉血管造影的影像表现

1.2.4 实验室检查指标对肝功能的评价 分组处理后 3 d,对 3 组实验兔分别抽血检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBI)、血清清蛋白(ALB)、凝血酶原时间(PT),具体

操作步骤按照说明书进行。
1.2.5 肝组织 SOD、GSH-PX、CAT 和 MPO 的水平测定 3 d 后将实验动物处死,位于左上腹剑突下腹正中切口切取完整肝脏,分离瘤组织与周围正常肝组织,距肿瘤大于 2 cm 处选取癌旁正常肝组织^[8],用生物酶学方法进行检测,具体操作步骤按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组样本均数比较采用单因素方差分析(ANOVA),方差齐者用 LSD-*t* 检验进一步组间多重比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝癌模型建立成功率 成功建立兔肝癌模型 24 只,造模成功率为 80.00%(24/30)。

2.2 实验室检查肝功能各指标水平 术后 3 d 各组复查肝功能,TAE 组肝功能明显下降,与对照组差异有统计学意义比较($P < 0.05$),联合治疗组与 TAE 组比较,ALT、AST、TBI 降低,ALB 升高,PT 缩短,肝功能好转差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合治疗组与对照组相关指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 各组动物癌旁肝组织中 SOD、GSH-PX、CAT 和 MPO 水平比较 3 组各指标用方差分析进行比较;与对照组比较,TAE 组 SOD、GSH-PX、CAT 和 MPO 水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 TAE 组比较,联合治疗组 SOD、GSH-PX、CAT 和 MPO 活力明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合治疗组与对照组相关指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 各组动物肝功能相关指标比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBI(μ mol/L)	ALB(g/L)	PT(s)
对照组	54.12 $\pm$ 11.25	74.23 $\pm$ 15.02	14.88 $\pm$ 2.47	37.33 $\pm$ 1.70	13.42 $\pm$ 1.77
TAE 组	84.78 $\pm$ 20.51 ^a	118.45 $\pm$ 28.01 ^a	20.98 $\pm$ 2.85 ^a	32.93 $\pm$ 1.74 ^a	16.00 $\pm$ 1.18 ^a
联合治疗组	57.27 $\pm$ 12.34 ^b	80.23 $\pm$ 14.16 ^b	16.03 $\pm$ 1.34 ^b	36.78 $\pm$ 1.87 ^b	13.90 $\pm$ 1.27 ^b

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 TAE 组比较

表 2 各组动物癌旁肝组织 SOD、GSH-PX、CAT 和 MPO 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	SOD(U/mgprot)	GSH-PX (U/mgprot)	CAT (U/mgprot)	MPO(U/mgprot)
对照组	46.75 $\pm$ 2.09	265.47 $\pm$ 5.11	3.48 $\pm$ 0.62	160.53 $\pm$ 89.18
TAE 组	21.24 $\pm$ 2.12 ^a	190.44 $\pm$ 9.78 ^a	1.24 $\pm$ 0.20 ^a	129.76 $\pm$ 32.47 ^a
联合治疗组	47.02 $\pm$ 2.61 ^b	261.91 $\pm$ 6.80 ^b	3.32 $\pm$ 0.64 ^b	165.10 $\pm$ 82.75 ^b

^a: $P < 0.05$,与对照组比较;^b: $P < 0.05$,与 TAE 组比较

3 讨 论

近些年,PHC 发病率逐年上升,大多数患者在确诊时已经失去手术切除或肝移植的时机,仅有 10%~20%有手术切除或肝移植的机会^[9]。TAE 可提供较

好的局部区域肿瘤治疗并延长患者的生存率,但即便用超选进行栓塞治疗,栓塞剂不可避免地进入癌旁正常肝组织并沉积于微小动脉和毛细血管,导致组织缺血缺氧,最终不可避免地造成 TAE 术后肝功能下

降^[10-11],影响患者的预后。

自由基过多会在机体内产生氧化应激反应,引起组织损伤,SOD、GSH-PX、CAT 是生物体细胞内产生的天然自由基清除系统^[12],均属于酶促抗氧化系统,其中 SOD 是最为关键的酶之一^[13],当肝脏缺血被阻断再重新恢复血流供应后,会有大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生,它具有较活跃的化学性质,极易与肝细胞膜上的重要功能与结构蛋白发生过氧化反应,引发一系列复杂的内源性反应,导致肝细胞损伤^[14]。另外,MPO 是血红素辅基的血红素蛋白酶,是血红素过氧化物酶超家族成员之一,其水平及活性变化代表着嗜中性多形核白细胞的功能和活性状态,主要存在于中性粒细胞嗜天青颗粒中,因此 MPO 活性可作为中性粒细胞的标记物,定量反应白细胞浸润的数量,也是作为炎症调节的基本成分,其活性的变化可对早期组织损伤做出较敏感的反应。PPAR- α 主要在人体重要脏器特别是肝细胞中表达,通过调控相关基因,调节肝脏脂质代谢,减轻氧化应激反应,抑制炎症因子产生和释放,减轻或阻止肝组织损伤^[15-19]。本课题组前期研究表明,TAE 后癌旁肝组织的炎症因子如 TNF- α 、IL-10 水平升高,同时,抗氧化酶活力明显下降,MPO 水平下降,引起氧自由基释放增多,在肝组织中炎性细胞聚集、浸润,凋亡细胞增多,导致肝组织损伤,肝功能下降^[20-22]。

本研究结果显示,肝癌 TAE 术后肝功能下降,经过 PPAR- α 激动剂 WY14643 预处理之后,肝功能损伤减轻,与对照组比较,TAE 组癌旁肝组织中 SOD、GSH-PX、CAT 和 MPO 水平降低,而给予 WY14643 处理治疗后癌旁肝组织中上述指标水平明显升高,说明 WY14643 可通过降低癌旁肝组织的氧化应激作用而减轻肝组织损伤。

综上所述,WY14643 可减轻肝癌 TAE 术后,肝细胞缺血缺氧,癌旁组织发生氧化应激导致的肝细胞损伤,机制可能是 WY14643 促进 SOD、CAT、GSH-PX、MPO 等抗氧化酶活性的表达,抑制癌旁肝组织氧化应激的发生。本实验从动物水平研究 PPAR- α 激动剂 WY14643 在肝组织损伤中的治疗作用,有利于寻找新的、安全有效的保护肝功能、减轻肝损伤的方法,对于改善肝脏 TAE 术后患者的生存率,具有非常重要的理论与临床实践的指导意义。

参考文献

- [1] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4): 317-370.
- [2] KATSANOS K, KITROU P, SPILIOPOULOS S, et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adju-

- vant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (9): e0184597-0184628.
- [3] 张成佳,何仕诚,滕皋军,等. TACE 治疗原发性肝癌对肝功能影响的相关因素分析[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2013, 32(1): 18-22.
- [4] GESCHWIND J F, KUDO M, MARRERO J A, et al. TACE treatment in patients with sorafenib-treated unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: final analysis of GIDEON [J]. *Radiology*, 2016, 279 (2): 630-640.
- [5] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [6] SU T S, LU H Z, CHENG T, et al. Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma > 5 cm [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 834-843.
- [7] KONG L, REN W, LI W, et al. Activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha ameliorates ethanol induced steatohepatitis in mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10(1): 246-255.
- [8] 牛焕章,滕皋军,邓钢,等. 兔 VX2 肝癌模型的影像学表现和栓塞技术的实验研究[J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22(6): 797-800.
- [9] ZHANG S, ZHANG K, JI P Y, et al. GABPA predicts prognosis and inhibits metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 380-392.
- [10] 武中林,李智岗,吴晓云,等. 经导管肝动脉栓塞与肝动脉灌注化疗栓塞在原发性肝癌介入治疗中的远期疗效比较 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(11): 1292-1296.
- [11] 张靓,杜伟. NF- κ B 在肝癌介入治疗后癌旁肝细胞中的表达 [J]. *大理学院学报*, 2014, 213(10): 42-46.
- [12] SHIH S C, HO T C, CHEN S L, et al. Pigment epithelium derived factor peptide protects murine hepatocytes from Carbon Tetrachloride-Induced injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): 1-25.
- [13] LI W J, LI M H. The effects of intermittent hypoxia on MDA content and SOD activity in liver and kidney of mice [J]. *China Contin Med Educ*, 2016, 8(1): 66-67.
- [14] WANG C F, CHEN K, XIA Y J, et al. N-acetylcysteine attenuates ischemia-reperfusion-induced apoptosis and autophagy in mouse liver via regulation of the ROS/JNK/Bcl-2 pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e108855-108865.
- [15] HU M, YIN H, MITRA M S, et al. Hepatic-specific lipin-1 deficiency exacerbates experimental alcohol-induced steatohepatitis in mice [J]. *Hepatology*, 2013, 58 (6): 1953-1963.
- [16] GIL D, RODRIGUEZ J, WARD B, et al. Antioxidant activity of SOD and catalase conjugated with nanocrystalline ceria [J]. *Bioengineering*, 2017, 4(1): 18-27.

HT-29 细胞具有周期阻滞作用,其主要为 G₁ 期阻滞。

本研究通过计算黄芪多糖作用于 HT-29 细胞的 IC₅₀,在结肠癌 HT-29 细胞系中证实了黄芪的抗肿瘤作用,研究结果认为,黄芪治疗结肠癌的抗肿瘤机制是黄芪多糖可使结肠癌 HT-29 细胞增殖受到抑制,细胞凋亡增加,细胞阻滞于 G₁ 期。本研究为黄芪多糖用于结肠癌治疗可提供新的理论依据,并为进一步研究打下基础。

参考文献

[1] 张彩霞,江滨. 中医药干预大肠癌转移、复发的研究进展[J]. 中医药导报,2018,24(2):107-109,117.

[2] 阎力君,洪涛,雒江菡,等. 黄芪多糖对结肠癌 SW620 细胞增殖及凋亡作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):97-101.

[3] WANG Y,AUYEUNG K K,ZHANG X,et al. Astragalus saponins modulates colon cancer development by regulating calpain-mediated glucose-regulated protein expression[J]. BMC Complement Altern Med,2014(14):401.

[4] 黄晓伟,沈克平,胡兵. 中医药对大肠癌多药耐药作用及机制[J]. 中华中医药学刊,2018,36(4):894-897.

[5] 龚时夏,薛青,尤建良. 加味黄芪桂枝五物汤治疗大肠癌 XELOX 所致周围神经毒性及手足综合征的疗效观察[J]. 中医药导报,2018,24(2):102-103,128.

[6] 朱燕辉,严奉祥. 黄芪甲苷及其生物学活性[J]. 现代生物医学进展,2008,8(4):781-783.

[7] 周丹,王杏娥,曾祥平. 黄芪皂苷、多糖及黄酮在抗细胞凋亡方面的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2011,11(增刊 1):4687-4689,4724.

[8] 王菁雯,沈克平,胡兵. 中医药对大肠癌信号通路的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(1):227-234.

[9] 张念华,陈高峰,李寿杰,等. 中成药逆转人结肠癌细胞株对化疗药物耐药的研究[J]. 新中医,2017,49(2):11-14.

[10] 王瑞海,叶迎,许京,等. 甘肃红芪和黄芪总多糖含量测定对比[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):77-83.

[11] TSENG A,YANG C H,CHEN C H,et al. An in vivo

molecular response analysis of colorectal cancer treated with Astragalus membranaceus extract[J]. Oncol Rep,2016,35(2):659-668.

[12] XIE T,LI Y,LI S L,et al. Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in human colorectal cancer via regulating NOTCH3[J]. Oncol Res,2016,24(6):447-453.

[13] ZHOU R,CHEN H,CHEN J,et al. Extract from Astragalus membranaceus inhibit breast cancer cells proliferation via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. BMC Complement Altern Med,2018,18(1):83.

[14] WANG T,XUAN X,LI M,et al. Astragalus saponins affect proliferation,invasion and apoptosis of gastric cancer BGC-823 cells[J]. Diagn Pathol,2013,8(1):179.

[15] ZHAI Q L,HU X D,XIAO J,et al. Astragalus polysaccharide may increase sensitivity of cervical cancer HeLa cells to cisplatin by regulating cell autophagy[J]. China J Chin Mater Med,2018,43(4):805-812.

[16] 彭建新,何军明,蔡炳勤,等. 扶正抑瘤汤对肝癌细胞侵袭转移能力影响的研究[J]. 中国医药导报,2018,15(10):25-28.

[17] WU J,WANG J,SU Q,et al. Traditional Chinese medicine Astragalus polysaccharide enhanced antitumor effects of the angiogenesis inhibitor apatinib in pancreatic cancer cells on proliferation,invasiveness,and apoptosis[J]. Onco Targets Ther,2018,11:2685-2698.

[18] 郑学芝,李佳,王志刚,等. 黄芪多糖对 COLO205 人结肠癌细胞株抑制作用研究[J]. 中国食物与营养,2012,18(8):68-70.

[19] 张宝明,黎成金,王烈. 黄芪注射液诱导人结肠癌 Lovo 细胞凋亡机制的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(17):1987-1989.

[20] 王倩竹,陈小平,黄建平,等. 黄芪、角针药对方对结肠直肠癌患者术后肠道屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(11):1307-1312.

(收稿日期:2018-11-28 修回日期:2019-04-01)

(上接第 2898 页)

[17] CALISKAN M,MOGULKOC R,BALTACI A K. The effect of 3',4'-dihydroxyflavonol on lipid peroxidation in rats with cerebral ischemia reperfusion injury[J]. Neurochem Res,2016,41(7):1732-1740.

[18] 张俐,林庆宾. 丹参及丹参酮 II A 磺酸钠对脊髓缺血再灌注损伤 IL-1 β ,ICAM-1 及 MPO 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2012(8):2042-2047.

[19] DING Y,HUANG L,XIAN X,et al. Loss of Reelin protects against atherosclerosis by reducing leukocyte-endothelial cell adhesion and lesion macrophage accumulation[J]. Sci Signal,2016,9(419):29-38.

[20] 余义俊,王贝然,吴春华,等. 肝动脉化疗栓塞术对肝功能的影响及其相关因素分析[J]. 实用医学影像杂志,2018,19(6):465-468.

[21] 王贝然,吴春华,杜伟,等. 核因子- κ B 和炎症反应因子对经导管动脉栓塞术后肝细胞损伤的作用探讨[J]. 介入放射学杂志,2018,27(8):760-764.

[22] 李娟娟,杜伟,郭伟莲,等. 肝癌 TAE 后正常肝组织中 PPAR- α 和氧化应激指标的表达式[J]. 广东医学,2019,4(4):488-492.

(收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-03-23)