

乳疾康纳米微乳制剂治疗乳腺增生小鼠的药效学研究^Δ

张 弦^{1*}, 赵 强¹, 徐巧玲¹, 丁 一², 李 霞¹, 唐华非¹, 马 瑞^{1#} (1. 解放军第 305 医院药局, 北京 100017; 2. 空军军医大学西京医院药学部, 陕西 西安 710032)

中图分类号 R932; R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1286-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.002

摘 要 目的: 对乳疾康纳米微乳制剂治疗乳腺增生小鼠的药效学进行研究。方法: 将 ICR 小鼠随机分为正常组、模型组和治疗组[溴隐亭组(涂抹溴隐亭)、高剂量组(涂抹高剂量乳疾康纳米微乳制剂)和低剂量组(涂抹低剂量乳疾康纳米微乳制剂)]。建立乳腺增生小鼠模型, 对治疗组小鼠进行药物干预 30 d 后, 观察体重、乳晕和乳头直径的变化, 检测血清雌二醇(E₂)和孕酮(P)水平, 采用苏木精-伊红染色法观察乳房组织病理结构变化, 采用 TUNEL 染色法观察组织凋亡细胞情况, 采用免疫印迹法检测组织中 Caspase-3 和 Bcl-2 蛋白的表达。结果: 与模型组比较, 治疗组小鼠体重降低($P < 0.05$), 乳晕、乳头直径缩短($P < 0.01$, $P < 0.001$), E₂ 水平降低($P < 0.05$), P 水平升高($P < 0.05$), 凋亡细胞数量减少($P < 0.001$), Caspase-3 蛋白表达上调($P < 0.001$), Bcl-2 蛋白表达下调($P < 0.01$), 上述差异均有统计学意义。与模型组比较, 治疗组小鼠乳腺组织结构和上皮细胞结构基本恢复正常。结论: 乳疾康纳米微乳制剂能显著抑制激素紊乱导致的小鼠乳腺增生。

关键词 乳疾康纳米微乳; 乳腺增生; 雌二醇; 孕酮; Caspase-3; Bcl-2

Pharmacodynamic Study on Rujikang Naoemulsion Preparation in the Treatment of Hyperplasia of Mammary Glands in Mice^Δ

ZHANG Xian¹, ZHAO Qiang¹, XU Qiaoling¹, DING Yi², LI Xia¹, TANG Huafei¹, MA Rui¹ (1. Dept. of Pharmacy, the 305th Hospital of PLA, Beijing 100017, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the pharmacodynamics of Rujikang naoemulsion preparation in the treatment of hyperplasia of mammary glands in mice. **METHODS:** The ICR mice were randomly divided into normal group, model group and treatment group [bromocriptine group (coated with bromocriptine), high-dose group (coated with high-dose Rujikang naoemulsion preparation) and low-dose group (coated with low-dose Rujikang naoemulsion preparation)]. The mouse model of mammary gland hyperplasia was established, after 30-day drug intervention on the treatment group, the changes in body mass, areola and nipple diameters were observed, the serum estradiol (E₂) and progesterone (P) levels were measured, the changes in pathogeny structure of breast tissue were observed by hematoxylin-eosin staining method, the apoptotic cells were observed by TUNEL staining method, the Caspase-3 and Bcl-2 protein expression were detected by Western blot method. **RESULTS:** Compared with the model group, mice in the treatment group had lower body mass ($P < 0.05$), shorter areola and nipple diameter ($P < 0.01$, $P < 0.001$), lower E₂ level ($P < 0.05$), higher P level ($P < 0.05$), fewer in number of apoptotic cells ($P < 0.001$), up-regulated Caspase-3 protein expression ($P < 0.001$), and down-regulated Bcl-2 protein expression ($P < 0.01$), differences were statistically significant. Compared with the model group, structures of mammary tissue and epithelial cell of the treatment group were basically restored to normal. **CONCLUSIONS:** The Rujikang naoemulsion preparation can significantly inhibit hyperplasia of mammary glands in mice caused by hormonal disorder.

KEYWORDS Rujikang naoemulsion; Hyperplasia of mammary glands; Estradiol; Progesterone; Caspase-3; Bcl-2

乳腺增生在中年女性群体中具有较高的发病率, 并与乳腺癌的发生有着密切关联^[1]。伴有非典型乳腺增生的女性,

在 10 年内发展为浸润性乳腺癌的风险约为 4%~7%, 在整个生命过程中发展为恶性肿瘤的概率增加 4 倍^[2]。调查结果显示, 我国女性乳腺增生的发生主要在 30~40 岁, 近年来发病率呈逐步升高趋势^[3]。目前, 乳腺增生的发病机制尚未完全阐明, 关于该病的治疗方法多样, 西医学认为主要病因以内分泌失调为主, 通过心理和药物干预, 必要时采取手术进行治疗^[4]; 国内多采用中医药治疗乳腺增生, 其中中药外用治疗方

Δ 基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 81603385)

* 硕士研究生。研究方向: 药理学和临床药学方向。E-mail: 65840582@qq.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 药剂学和临床药学方向。E-mail: maruipla@126.com

法安全有效、无显著不良反应,易于被患者接受^[5-7]。乳疾康纳米微乳制剂是由丹参、黄芪、肉苁蓉、葛根、山药和玫瑰等多种中药材制成的中药复方制剂,采用恒低温 18 ℃ 破壁提取技术,保留了植物的有效活性成分,递送载体为 90 nm 微乳技术组分,全方具有温阳活血、化痰软坚的功效^[8]。本研究旨在对乳疾康纳米微乳制剂治疗乳腺增生小鼠的药效学进行研究。

1 材料与方法

1.1 仪器

80-2 型台式低速离心机(上海医疗器械股份有限公司医疗设备厂);WH-2 型振荡器(上海沪西分析仪器厂);Tanon5200 型化学发光成像系统(上海天能科技有限公司);muLISKANMK3 型酶标仪(美国 Thermo 公司);JJ-12J 型脱水机(武汉俊杰电子有限公司);RM2016 型切片机(德国莱卡公司);JB-P5 型包埋机(武汉俊杰电子有限公司);Nikon Eclipse CI 型成像系统(日本尼康公司);Centrifuge 5415R 型 4 ℃ 离心机(美国 Eppendorf 公司);muLISKANMK3 型磁力搅拌器(江苏中大仪器科技有限公司);KD-P 型组织摊片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司)。

1.2 实验动物与分组

选取 7~8 周的 SPF 级雌性 ICR 小鼠 30 只,体重 20~25 g(购买于斯贝福,动物合格证编号:NO. 1103242011003580),随机分为 5 组,每组 6 只小鼠,分别为正常组、模型组和治疗组[溴隐亭组(涂抹溴隐亭)、高剂量组(涂抹高剂量乳疾康纳米微乳制剂)和低剂量组(涂抹低剂量乳疾康纳米微乳制剂)]。

1.3 药品与试剂

苯甲酸雌二醇(北京 Solarbio 公司,批号为 E8430);黄体酮注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号为国药准字 H33020828,规格为 1 ml:20 mg);0.9%氯化钠溶液(国药集团荣生制药有限公司,批准文号为国药准字 H20044024,规格为 10 ml:90 mg);乳疾康纳米微乳制剂(自制);甲磺酸溴隐亭片(意大利 DOPPEL Farmaceutici S. r. l. 公司,注册证号为国药准字 HJ20160030,规格为 2.5 mg);雌二醇(E₂)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号为 H102);孕酮(P)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号为 H089);苏木素-伊红染色液(北京雷根生物技术有限公司,批号为 DH0006);TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号为 C1098);抗小鼠 Caspase-3 抗体(英国 Abcam 公司,批号为 ab4051);抗小鼠 Bcl-2 抗体(英国 Abcam 公司,批号为 ab182858)。

1.4 造模与实验方法

模型组和治疗组小鼠分别腹腔注射苯甲酸雌二醇,剂量为 0.5 mg/kg,隔日注射 1 次,连续 30 d;正常组小鼠注射等体积 0.9%氯化钠溶液,周期为 30 d^[9]。给药 30 d 后,模型组和治疗组小鼠连续 3 d 腹腔注射黄体酮,剂量为 0.5 mg/kg;正常组小鼠注射等量 0.9%氯化钠溶液。模型构建成功后,治疗组小鼠乳房涂抹不同剂量的乳疾康纳米微乳制剂,1 日 2 次,连续 30 d;溴隐亭组小鼠涂抹溴隐亭,1 日 1 次,连续 30 d;模型组和正常组小鼠涂抹 0.9%氯化钠溶液,1 日 2 次,连续 30 d。

1.5 样本收集和观察指标

动物模型构建过程中,每周观察小鼠体重;末次给药后,

小鼠经异氟烷呼吸麻醉后,腹部脱毛,游标卡尺量取腹部第二对乳头乳晕直径、乳头直径;腹主动脉采血,应用生化检测法测定血清中 E₂、P 水平;乳晕基底部最大面积截取乳房,经 4%多聚甲醛固定后,脱水,石蜡包埋,制备切片,采用苏木精-伊红(HE)染色观察小鼠乳房组织病理变化,对乳房增生病理变化核心指标进行分析^[10];应用 TUNEL 染色法观察小鼠乳房组织细胞凋亡情况并进行半定量统计分析;应用免疫印迹(Western Blot)法检测活化 Caspase-3 和 Bcl-2 蛋白变化。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件分析数据,计量数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较首先采用方差分析(ANOVA),若方差分析有显著性则进一步行均数间的两两比较。同一参数前后比较采用配对样本 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体重变化

注射苯甲酸雌二醇 30 d 后,与正常组比较,模型组小鼠的体重明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05);与模型组比较,溴隐亭组小鼠的体重明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.01);与模型组比较,乳疾康纳米微乳低剂量、高剂量治疗组小鼠的体重均明显降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05);治疗组与正常组小鼠体重比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。这可能是因为模型组小鼠体内雌激素水平升高,导致小鼠代谢紊乱,而外用乳疾康纳米微乳制剂能通过调理小鼠体内雌激素水平,改善小鼠代谢水平。

表 1 五组小鼠体重变化比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 Comparison of changes of body mass among five group of mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)	
组别	体重/g
正常组	32.5±4.7
溴隐亭组	34.0±3.9**
高剂量组	35.5±4.4*
低剂量组	37.1±3.5*
模型组	43.4±5.2 [#]

注:与模型组比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与正常组比较,[#]*P*<0.05

Note: vs. the model group,**P*<0.05,***P*<0.01; vs. the normal group,[#]*P*<0.05

2.2 乳晕与乳头直径的变化

模型组小鼠注射苯甲酸雌二醇后,乳晕、乳头直径明显增大,与正常组比较,差异均有统计学意义(*P*<0.001,*P*<0.000 1);治疗组小鼠涂抹乳疾康纳米微乳制剂 30 d 后,高剂量组小鼠乳晕、乳头直径较模型组明显减小,差异均有统计学意义(*P*<0.01,*P*<0.001),低剂量组小鼠与模型组的差异也有统计学意义(*P*<0.05,*P*<0.05),见表 2。表明乳疾康纳米微乳制剂能显著抑制小鼠体内雌激素对乳腺的刺激作用。

2.3 血清 E₂、P 水平变化

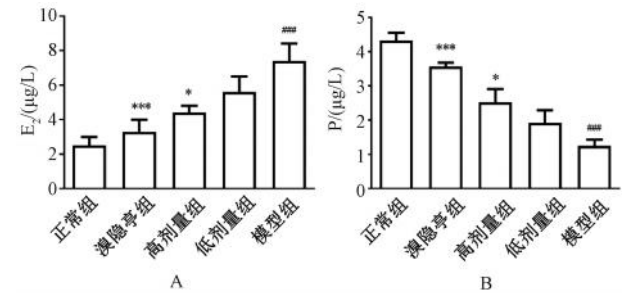
五组小鼠血清 E₂、P 水平变化见图 1。由图 1 可见,与正常组比较,模型组小鼠血清 E₂ 水平显著升高,*P* 水平显著降低,差异均有统计学意义(*P*<0.001);溴隐亭组与模型组小鼠血清 E₂、P 水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.001);与模型组比较,高剂量组小鼠血清 E₂ 水平大幅降低,且 *P* 水平明显升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05);与模型组比较,低剂

表 2 五组小鼠乳晕和乳头直径变化比较($\bar{x}\pm s$,mm)
Tab 2 Comparison o changes of areola and nipple diameter among five groups of mice($\bar{x}\pm s$,mm)

组别	乳晕直径	乳头直径
正常组	1.32±0.14	0.43±0.12
溴隐亭组	1.42±0.11**	0.52±0.13***
高剂量组	1.53±0.15**	0.66±0.11***
低剂量组	1.75±0.11*	0.72±0.17*
模型组	2.43±0.18###	1.23±0.08####

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;与正常组比较,### $P<0.001$,#### $P<0.0001$

Note:vs. the model group,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$; vs. the normal group,### $P<0.001$,#### $P<0.0001$



A. E₂;B. P;与模型组比较,* $P<0.05$,*** $P<0.001$;与正常组比较,### $P<0.001$

A. E₂;B. P; vs. the model group,* $P<0.05$,*** $P<0.001$; vs. the normal group,### $P<0.001$

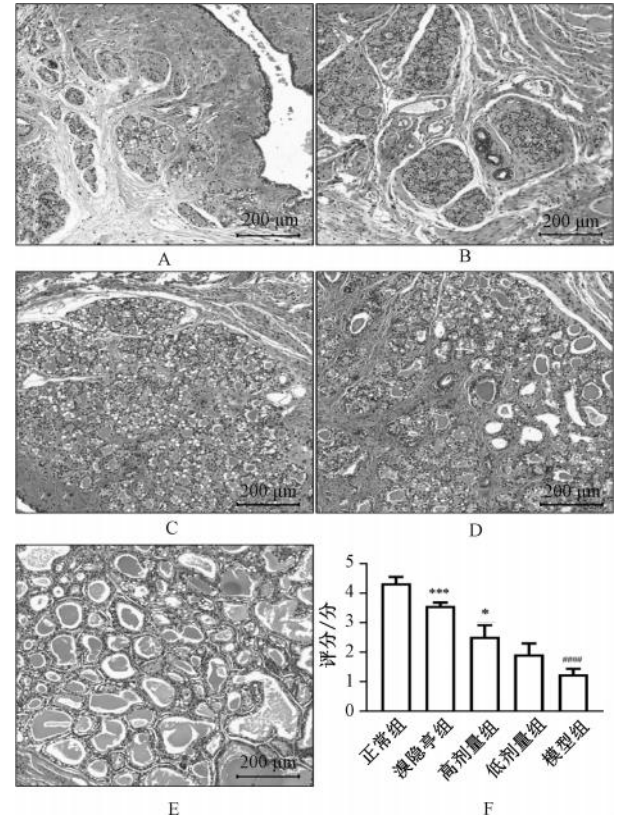
图 1 五组小鼠血清 E₂、P 水平变化

Fig 1 Comparison of changes of serum E₂ and P levels among five groups of mice

量组小鼠血清 E₂ 水平降低,P 水平升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。说明乳疾康纳米微乳制剂能够很好地调节小鼠体内雌激素水平的变化,有效抵抗雌激素紊乱。

2.4 病理结构变化

对各组小鼠乳房组织 HE 染色结果进行观察发现,正常组小鼠乳腺组织结构正常,乳腺小叶形态规则,体积小,腺泡上皮细胞正常,乳腺导管上皮细胞排列整齐,见图 2(A)。溴隐亭组小鼠乳腺组织结构轻度异常,腺泡数量无明显增多,腺腔无明显扩张,个别上皮细胞可见坏死,腺泡腺腔轻度扩张,见图 2(B)。模型组小鼠乳腺组织结构异常,乳腺小叶数量明显增多,小叶体积较大,腺泡数增多,腺泡腔和腺导管腔扩张,多囊呈筛状,上皮细胞排列紊乱,部分上皮细胞坏死,胞核固缩深染,间质水肿,纤维组织增生,见图 2(E)。与模型组比较,高剂量组小鼠乳腺组织结构只有轻度异常,腺泡数量增多,上皮细胞结构基本恢复正常,无明显变性坏死,泡腺腔轻度扩张,见图 2(C);但是低剂量组小鼠的乳腺结构仍异常,乳腺小叶腺泡数量较多,部分乳腺管腔扩张,上皮细胞可见坏死变性,图 2(D)。对各组小鼠的病理结构变化评分结果进行统计分析,模型组小鼠与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.0001$);溴隐亭组小鼠与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.001$);高剂量组小鼠与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2(F)。该结果提示,外用高



A. 正常组;B. 溴隐亭组;C. 高剂量组;D. 低剂量组;E. 模型组;与模型组比较,* $P<0.05$,*** $P<0.001$;与正常组比较,#### $P<0.0001$

A. normal group; B. bromocriptine group; C. high-dose group; D. low-dose group; E. model group; vs. the model group,* $P<0.05$,*** $P<0.001$; vs. the normal group,#### $P<0.0001$

图 2 五组小鼠病理结构变化($\times 100$)

Fig 2 Changes of pathogeny structure in five groups of mice ($\times 100$)

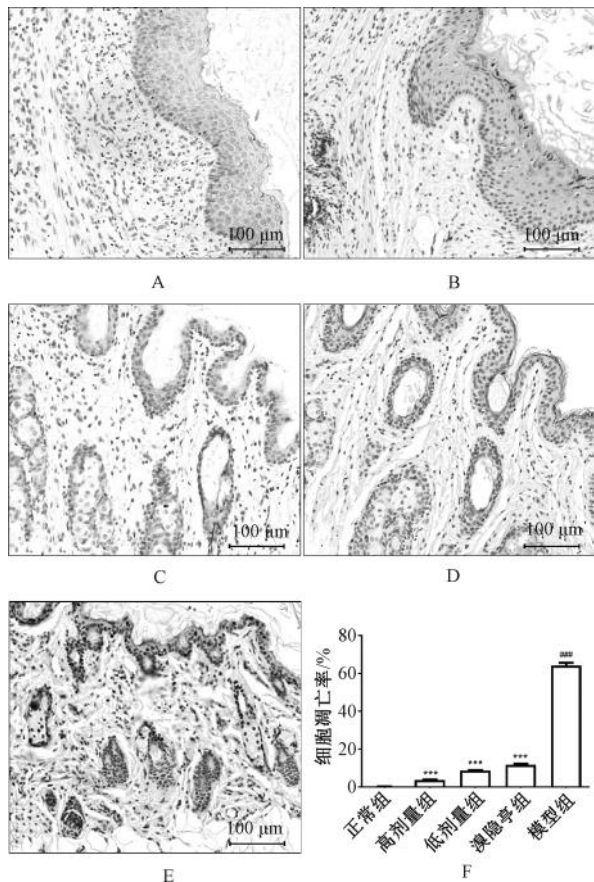
剂量的乳疾康纳米微乳制剂对乳腺增生具有良好的预后效果。

2.5 组织细胞凋亡情况

各组小鼠乳腺组织 TUNEL 染色结果显示,正常组几乎没有观察到凋亡细胞,见图 3(A);溴隐亭组只有少量凋亡细胞,与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 3(B)、图 3(F);与正常组比较,模型组凋亡细胞数量急剧增加,差异有统计学意义($P<0.0001$),见图 3(E)、图 3(F);高剂量组有部分凋亡细胞,但与模型组比较,凋亡细胞显著降低,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 3(C)、图 3(F);与模型组比较,低剂量组凋亡细胞也有所减少,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 3(D)、图 3(F)。该结果说明乳疾康纳米微乳制剂在一定程度上还可以抑制乳腺组织上皮细胞凋亡。

2.6 Caspase-3 和 Bcl-2 蛋白表达情况

各组 Western Blot 蛋白定量分析结果显示,与正常组比较,模型组的 Caspase-3 表达明显降低($P<0.001$),Bcl-2 的表达明显升高($P<0.001$),差异均有统计学意义;而治疗组分别



A. 正常组;B. 溴隐亭组;C. 高剂量组;D. 低剂量组;E. 模型组;
与模型组比较,*** $P<0.001$;与正常组比较,*** $P<0.0001$
A. normal group; B. bromocriptine group; C. high-dose group;
D. low-dose group; E. model group; vs. the model group,
*** $P<0.001$; vs. the normal group, *** $P<0.0001$

图3 五组小鼠组织细胞凋亡情况($\times 200$)

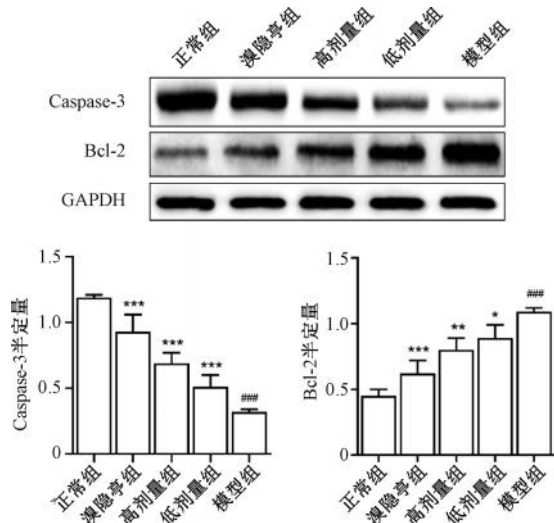
Fig 3 Cell apoptosis in five groups of mice ($\times 200$)

与模型组比较,Caspase-3 表达显著上调($P<0.001, P<0.001$), Bcl-2 的表达显著下调($P<0.001, P<0.01$),差异均有统计学意义,见图4。该结果进一步说明,乳疾康纳米微制剂可通过抑制乳腺细胞的凋亡,降低乳腺组织癌变概率。

3 讨论

乳腺增生为女性人群高发疾病,其病理因素主要包括:(1)雌激素和孕激素比例失调,使乳腺实质增生过度;(2)乳腺性激素受体异常,使乳腺各部分增生程度参差不齐;(3)催乳素水平升高,影响乳腺生长、发育和泌乳功能^[11]。中医认为,乳腺增生的病因是肝郁痰凝、冲任失调,病机多为因肝气郁结或肝病犯脾,导致气滞、血瘀、痰凝互结于乳房,形成肿块或疼痛^[12-13]。

乳腺增生组织癌变是一种多基因多分子共同参与的过程,涉及凋亡、坏死和氧化应激等多种机制,其中 Caspase-3 和 Bcl-2 在细胞凋亡过程中起到重要调控作用,且与恶性肿瘤的发展密切相关^[14]。临床研究结果发现,在乳腺癌患者中,Caspase-3 蛋白表达阳性率显著低于乳腺良性病变患者,而



与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;

与正常组比较,*** $P<0.001$

vs. the model group,* $P<0.05$,** $P<0.01$,

*** $P<0.001$; vs. the normal group,*** $P<0.001$

图4 五组小鼠 Caspase-3 和 Bcl-2 蛋白表达水平
Fig 4 Expression of Caspase-3 and the Bcl-2 protein
in five groups of mice

Bcl-2 蛋白表达阳性率显著高于乳腺良性病变患者。故 Caspase-3 和 Bcl-2 蛋白表达被作为临床评价乳腺癌生物学行为及判断预后的重要参考指标^[15]。

本研究采用性激素紊乱乳腺增生小鼠模型,研究中药制剂乳疾康纳米微制剂对乳腺增生及肿瘤相关蛋白的调控作用,结果显示,乳疾康纳米微制剂能有效调控内分泌失调、雌激素紊乱所致体重增加,乳晕、乳头增大,血清 E_2 水平升高和 P 水平降低等病理变化,且相关疗效呈剂量依赖趋势,由此可以推测,该药对机体性激素具有很好的平衡调控作用,可能与肉苁蓉、葛根和玫瑰提取物的激素样作用以及黄芪提取物抑制炎症因子表达相关^[16-20]。同时,使用乳疾康纳米微制剂能显著调控增生乳腺结节组织中凋亡相关蛋白 Caspase-3 及 Bcl-2 的表达水平,因此具有一定程度的抑制增生乳腺结节癌变的作用。

综上所述,乳疾康纳米微制剂能显著抑制由于激素紊乱而导致的小鼠乳腺增生及相关并发症,并能够一定程度抑制增生组织癌变进程,其机制可能与其中多种有效成分的抗氧化作用及类激素作用相关。本实验可为中药治疗乳腺增生的研究和开发提供前期的理论依据,但所有中药组分的协同治疗机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Li X, Xin P, Wang C, et al. Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Mammary Gland Hyperplasia[J]. Am J Chin Med, 2017, 45(3): 443-458.
- [2] Gregory KJ, Roberts AL, Conlon EM, et al. Gene expression signature of atypical breast hyperplasia and regulation by SFRP1[J].

Breast Cancer Res,2019,21(1):76.

[3] 王本忠,金功圣. 乳腺增生症的诊断与治疗[J]. 中华全科医师杂志,2017,16(12):910-912.

[4] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志,2016,36(7):759-762.

[5] 周伊宁,解红霞,赵炳聪,等. 中药治疗乳腺增生机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(3):141-144.

[6] 余秋阳,万华. 中药外用治疗乳腺增生研究进展[J]. 山东中医杂志,2021,40(4):434-439.

[7] 张磊,宋晓玲,张明旭,等. 治疗乳腺增生药物的剂型研究进展[J]. 中国药师,2020,23(1):142-147.

[8] 姜张烨,王小平. 中药透皮给药治疗乳腺增生病相关中药的研究进展[J]. 中国保健营养,2020,30(28):30.

[9] 缪霓,王群,车京梅,等. 乳腺小叶增生筛选方外用对乳腺增生大鼠乳腺组织病理及性激素受体的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(2):115-119,173.

[10] 中华中医药学会,中药实验药理专业委员会. 乳腺增生动物模型制备规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(24):17-22.

[11] 王晓洁. 乳腺增生症发病的相关因素分析[J]. 实用医技杂志,2017,24(3):308-310.

[12] 赵文静,旺建伟,隋方宇,等. 乳腺增生病与乳腺癌病因相关性研究[J]. 中医药学报,2015,43(3):28-30.

[13] 赵玲娟,吕娟,高媛洁,等. 乳腺增生病患者中医体质分布研究[J]. 解放军医药杂志,2020,32(7):93-95.

[14] 叶延程,丁高恒,宋鹏,等. 乳康胶囊对乳腺增生大鼠激素及细胞凋亡水平的影响[J]. 新中医,2019,51(6):8-11.

[15] Zhang JF, Liu J, Gong GH, et al. Mongolian Medicine RuXian-I Treatment of Estrogen-Induced Mammary Gland Hyperplasia in Rats Related to TCTP Regulating Apoptosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2019;1907263.

[16] Lei H, Wang X, Zhang Y, et al. Herba Cistanche (Rou Cong Rong): A Review of Its Phytochemistry and Pharmacology[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo),2020,68(8):694-712.

(下转第 1297 页)

(上接第 1285 页)

万古霉素,但仍表现出了一定的治疗作用;且生姜泻心汤低剂量联合万古霉素使用,相对于万古霉素单独使用,对毒素水平的抑制能力较稳定。生姜泻心汤的治疗作用稳定,起效较慢,且无复发迹象,体现了中药的作用特点和优势,可为 CDI 提供中西医结合治疗的新思路和借鉴,为抗菌药物的临床合理使用提供参考。CDAD 发病机制复杂,与肠道菌群及肠内代谢的破坏等有关,中药治疗与恢复肠道菌群及代谢平衡是否有关值得进一步深入探讨。

参考文献

- [1] 袁宝玉,沈芳. 艰难梭菌感染的实验室诊断技术研究进展[J]. 临床检验杂志,2020,38(8):625-628.
- [2] 翟宇,强翠欣,赵建宏. 艰难梭菌芽孢抑制剂的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2019,19(4):449-454.
- [3] Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With Clostridium difficile Infection[J]. JAMA Intern Med,2017,177(4):546-553.
- [4] Vrieze A, Out C, Fuentes S, et al. Impact of oral vancomycin on gut microbiota, bile acid metabolism, and insulin sensitivity[J]. J Hepatol,2014,60(4):824-831.
- [5] Valdés-Varela L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of Clostridium difficile Infection[J]. Adv Exp Med Biol,2018,1050:161-176.
- [6] Mezoff E, Mann EA, Hart KW, et al. Clostridium difficile infection and treatment in the pediatric inflammatory bowel disease population[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2011,52(4):437-441.
- [7] 谭张奎. 经方之黄连汤方药浅析[J]. 亚太传统医药,2016,12(21):89-90.
- [8] 邓超. 生姜泻心汤预防伊立替康所致迟发性腹泻的机理研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [9] 陈熹,杨婷,章从恩,等. 基于网络药理学的生姜泻心汤治疗结直肠癌的作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(11):1290-1294,1299.
- [10] 吕治,彭国丽,王保亚,等. 艰难梭菌感染 C57BL/6 小鼠模型的建立方法研究[J]. 医学研究杂志,2018,47(1):44-47,52.
- [11] 张雪梅,袁振亚,乔嘉凯,等. 肠道菌群与抗生素相关性腹泻的关系[J]. 微生物学通报,2019,46(9):2386-2393.
- [12] Nasiri MJ, Goudarzi M, Hajikhani B, et al. Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis[J]. Anaerobe,2018,50:32-37.
- [13] 王丽,所鸿. 艰难梭菌的耐药性及耐药机制研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2019,19(20):97-99.
- [14] 赵宝鑫,强翠欣,赵建宏. 艰难梭菌芽孢形成与萌发的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(5):565-571.
- [15] Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH. Clostridium difficile infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2016,13(4):206-216.
- [16] 屈欢,黄雪,王军节,等. 黄连中盐酸小檗碱的提取纯化及抑菌活性研究[J]. 植物保护,2020,46(2):96-100.
- [17] Wang S, Setlow B, Setlow P, et al. Uptake and levels of the antibiotic berberine in individual dormant and germinating Clostridium difficile and Bacillus cereus spores as measured by laser tweezers Raman spectroscopy[J]. J Antimicrob Chemother,2016,71(6):1540-1546.
- [18] Lv Z, Peng G, Liu W, et al. Berberine blocks the relapse of Clostridium difficile infection in C57BL/6 mice after standard vancomycin treatment[J]. Antimicrob Agents Chemother,2015,59(7):3726-3735.
- [19] Zhou FF, Wu S, Klena JD, et al. Clinical characteristics of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital in China[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2014,33(10):1773-1779.

(收稿日期:2021-07-07)