引用:邓天好,曾普华,蔡媛,刘珍,赵梁,王柏果,张振,侯宗玮,潘敏求. 肝复方对脾虚肝癌模型小鼠的保护作用研究[J]. 湖南中医杂志,2022,38(2):174-177,184.

肝复方对脾虚肝癌模型小鼠的保护作用研究

邓天好[1],曾普华[1],蔡　媛[2],刘　珍[2],赵　梁[1],王柏果[1],张　振[3],侯宗玮[3],潘敏求[1]
(1. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南　长沙,410006;
2. 湖南省中医药研究院,湖南　长沙,410006;
3. 湖南中医药大学,湖南　长沙,410208)

[**摘要**]　目的:研究肝复方对脾虚肝癌模型小鼠的保护作用。方法:将 24 只小鼠随机分为正常组、模型组、益生菌组、肝复方组,每组各 6 只。正常组、模型组给予 0.9%氯化钠注射液灌胃,益生菌组与肝复方组分别给予益生菌和肝复方灌胃。14d 后处死小鼠,检测血清肝功能指标,HE 染色观察小鼠肝组织病理学变化,检测实体瘤重量,ELISA 检测小鼠血液中甲胎蛋白(AFP)和血浆内毒素(LPS)含量。结果:肝组织病理结果显示,正常组肝细胞结构正常;模型组肝细胞结构紊乱,有炎症浸润;益生菌组和肝复方组炎症浸润减轻,肝细胞结构较模型组改善明显。与模型组、益生菌组比较,肝复方组瘤体重量及丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶含量均下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肝复方组和益生菌组 AFP、LPS 含量与模型组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且肝复方组 AFP、LPS 含量低于益生菌组,但 2 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:肝复方对脾虚肝癌小鼠的肝功能、肝组织有保护作用,为脾虚肝癌的临床治疗提供了理论依据。

[**关键词**]　肝癌;脾虚;肝复方;实验研究
[**中图分类号**]R285.5　[**文献标识码**]A　DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.02.044

Protective effect of Ganfufang on a mouse model of liver cancer with spleen deficiency

DENG Tianhao[1],ZENG Puhua[1],CAI Yuan[2],LIU Zhen[2],ZHAO Liang[1],WANG Baiguo[1],
ZHANG Zhen[3],HOU Zongwei[3],PAN Minqiu[1]
(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine,Changsha 410006,Hunan,China;
2. Hunan Academy of Chinese Medicine,Changsha 410006,Hunan,China;
3. Hunan University of Chinese Medicine,Changsha 410208,Hunan,China)

[**Abstract**]　Objective:To investigate the protective effect of Ganfufang on a mouse model of liver cancer with spleen deficiency. Methods:A total of 24 mice were randomly divided into normal group,model group,probiotics group,and Ganfufang group,with 6 mice in each group. The mice in the normal group and the model group were given 0.9% sodium chloride injection by gavage,and those in the probiotics group and the Ganfufang group were

基金项目:全国中医药创新骨干人才项目(国中医药人教函[2019]128 号);第七批全国名老中医药专家学术经验继承项目(国中医药办人教函[2021]272 号);湖南省自然科学基金面上项目(2017JJ2169);湖南省"121"高层次人才项目(第 2018-03-027 号);湖南省中医药科研计划项目(2021221);湖南省中医药研究院重点项目(201806);湖南省中医药研究院附属医院首届朝阳人才项目(院发[2018]17 号)

第一作者:邓天好,男,医学博士,副主任医师,研究方向:肿瘤的临床与实验研究
通讯作者:曾普华,男,医学博士后,主任医师,研究方向:肿瘤的临床与实验研究,E-mail:316407858@qq.com
蔡媛,女,助理研究员,研究方向:中药学,E-mail:tcmyuanyuan@163.com

given probiotics and Ganfufang, respectively, by gavage. The mice were sacrificed after 14 days, and serum liver function parameters were measured. HE staining was used to observe liver histopathological changes, solid tumor weight was measured, and ELISA was used to measure the content of alpha-fetoprotein (AFP) in blood and lipopolysaccharide (LPS) in plasma. Results: Liver pathology showed normal hepatocyte structure in the normal group, disordered structure of hepatocytes and inflammatory cell infiltration in the model group, and alleviated inflammatory cell infiltration and in the probiotics group and the Ganfufang group, with a significant improvement in hepatocyte structure compared with the model group. Compared with the model group and the probiotics group, the Ganfufang group had significant reductions in tumor weight and the content of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase ($P<0.05$). There were significant differences in the content of AFP and LPS between the Ganfufang/probiotics groups and the model group ($P<0.05$), and the Ganfufang group had lower levels of AFP and LPS than the probiotics group ($P>0.05$). Conclusion: Ganfufang has a protective effect on liver function and liver tissue of mice with liver cancer and spleen deficiency, which provides a theoretical basis for the clinical treatment of liver cancer with spleen deficiency.

[**Keywords**]　liver cancer; spleen deficiency; Ganfufang; experimental study

肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,临床症状包括躯体症状(腹痛、疲乏、消化道症状、全身症状)与心理症状(苦恼、悲伤、焦虑等)[1]。肝癌早期可无症状,一旦确诊,多已处于进展期或晚期。肝癌的病死率高,居恶性肿瘤的第 3 位,治疗极为棘手[2]。现代医学中的手术切除、放化疗等手段能消除病灶或控制肿瘤的发展,但也会损伤部分正常肝组织或其他组织,或产生一系列不良反应,且复发率和转移率高。中医药治疗肝癌从整体出发,扶正攻癌,不仅能明显改善症状、缩小瘤体,还能促进术后伤口的愈合、减轻介入化疗后的毒副作用、提高免疫功能,且不良反应少,可有效预防肿瘤的侵袭、复发、转移及其并发症,这对提高患者生活质量及延长生存期具有重要意义[3]。

肝复方为国医大师潘敏求根据多年临床经验总结出的治疗肝癌的专方,宗“健脾理气、化瘀软坚、清热解毒”之法,辨证运用,疗效确切。但是目前关于肝复方对脾虚肝癌的相关机制研究甚少,因此本实验基于肝功能和甲胎蛋白(AFP)、血浆内毒素(LPS)等指标,以小鼠为研究对象,用肝复方进行干预,拟探讨肝复方治疗脾虚肝癌的作用机制,为肝复方的临床应用提供科学依据。

1　实验材料

1.1　*动物*　选取清洁级 4 周龄 BALB/C 雄性裸鼠 24 只,体质量 15~25 g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司[SCXK(湘)2019-0004]。所有小鼠实验前在室温 23~25℃、相对湿度 50%~70%、光/暗周期为 12/12 h(光照时间 7~19 时)的条件下饲养于笼中,自由获得饲料和饮水,适应性喂养 3d。

1.2　*药物*　1)肝复方。药物组成:黄芪 20 g,党参 15 g,茯苓 15 g,醋制鳖甲(先煎)15 g,陈皮 10 g,三七 6 g,半枝莲 30 g,重楼 10 g。所有药物购于湖南省中医药研究院附属医院药剂科。按照肝复方组方配比称取各药材,进行水煎浓缩,第 1 次按照生药总量的 10 倍水煎煮 1.5 h,第 2 次按照 8 倍量水煎煮 1 h,合并 2 次煎液并浓缩,制备成生药质量浓度为 1.34 g/ml 的中药提取液。该处方的临床剂量为 121 g 生药/d,按照体表面积换算成小鼠等效剂量为 15.73 g 生药/kg。2)益生菌(枯草杆菌,北京韩美药品有限公司,批号:19010019)。取枯草杆菌适量溶于 0.9%氯化钠注射液配制成 30 mg/kg 的药液。3)番泻叶。番泻叶 500 g,购于湖南省中医药研究院附属医院药剂科。将其加 5L 沸水浸泡 10 min 后过滤,滤液水浴锅中 100℃浓缩至 500 ml,配制成 1 g/ml 的药液。

1.3　*主要试剂与仪器*　Hepa1-6 细胞(中国科学院,TCM 39);完全 RPMI-1640 培养基(凯基生物,KGM31800S);胰蛋白酶-EDTA 消化液(Solarbio,T1300);1×PBS(凯基生物,KGB5001);苏木素染液(中衫金桥,ZLI-9610);伊红染色液(Solarbio,G1100);Scott 蓝化液(Solarbio,G1865)。超净高级封片胶(BASO,YZB);显微镜(OLYMPUS,CX41);

AFP 试剂盒(酶免,MM-0635M2);全自动生化分析仪(六一,WD-2102B)。

2 实验方法

2.1 动物分组、造模与给药 将 24 只小鼠随机分为 4 组,即正常组、模型组、益生菌组、肝复方组,每组各 6 只。除正常组外所有小鼠适应性饲养 1 周后用番泻叶水煎剂灌胃。每天 1 次,连续 14d,常规饲养,构建脾虚模型。小鼠出现倦怠、脏尾、毛发无光泽、大便稀软即表示脾虚模型造模成功[4]。脾虚模型成功后再建立肝癌模型。肝癌模型以 Hepa1-6 细胞株参考陈燕等[5]的做法进行造模。脾虚肝癌小鼠造模成功后,肝复方组按照 20 ml/kg 灌胃给药,益生菌组给予益生菌(600 mg/kg)灌胃,按每天给药 2 次,正常组和模型组每天用等体积纯净水进行灌胃,连续 14 d。

2.2 观察指标 1)肝脏组织病理检测。肝脏组织用 10%中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,5 μm 处切片并进行 HE 染色,光学显微镜观察并拍照。2)肿瘤组织重量检测。肝脏中瘤体组织剥离后称重,计算其瘤体抑制率。瘤体抑制率=(1-给药组瘤体重量/模型组瘤体重量)×100%。3)肝功能。通过全自动生化仪检测小鼠血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLC)、白球比(A/G)、总胆红素(TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷酰转肽酶(GGT)的含量。4)LPS 与 AFP。采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定小鼠血浆 LPS 和血清 AFP 的含量,具体操作按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对所有数据进行分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。方差齐性的组间比较采用成组 t 检验,方差不齐则采用秩和检验;多组方差齐性的组间比较采用单因素方差分析。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组肝组织病理检测情况 正常组小鼠肝组织 HE 染色 200 倍镜下图像可见肝小叶结构完整,肝细胞结构正常;模型组小鼠肝组织可见肝小叶结构紊乱,细胞无序堆积,伴有炎症浸润;益生菌组和肝复方组炎症浸润减轻,结构较模型组正常,说明二者均能改善小鼠的肝组织病理学变化。(见图 1)

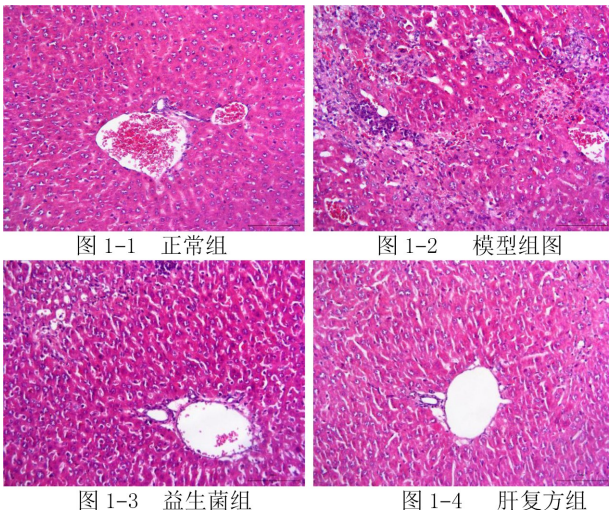


图 1-1 正常组 图 1-2 模型组图

图 1-3 益生菌组 图 1-4 肝复方组

图 1 小鼠肝组织病理图(×200)

3.2 各组小鼠瘤体重量比较 实验周期结束后测定肝脏中瘤体重量。与模型组比较,肝复方组与益生菌组瘤体重量均下降,其中益生菌组抑瘤率为 11.22%。与模型组和益生菌组比较,肝复方组瘤体组织得到显著抑制,抑瘤率为 39.71%。(见表 1)

表 1 各组小鼠瘤体重量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	瘤体重量(g)	抑瘤率(%)
模型组	0.7048±0.009	/
益生菌组	0.6257±0.109[a]	11.22
肝复方组	0.4249±0.036[ab]	39.71

注:与模型组比较,[a]$P<0.05$;与益生菌组比较,[b]$P<0.05$。

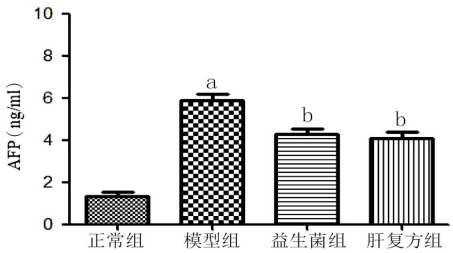
3.3 各组小鼠肝功能指标比较 模型组中肝功能各项指标含量与正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);益生菌组与模型组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。肝复方组和模型组、益生菌组比较,ALT 和 AST 含量显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 2)

表 2 各组小鼠肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	正常组	模型组	益生菌组	肝复方组
TP(g/L)	35.07±2.32	43.87±2.15[a]	42.64±3.90	42.07±3.36
ALB(g/L)	23.17±1.20	21.60±1.40[a]	18.30±1.60	18.63±1.66
GLC(g/L)	11.90±1.15	22.23±0.75[a]	21.30±2.30	21.43±2.00
A/G	1.97±0.11	0.93±0.06[a]	0.87±0.06	0.80±0.10
TBIL(μm)	76.56±125.95	112.65±0.43[a]	103.35±0.75	102.67±0.64
ALT(U/L)	41.00±2.65	399.00±18.38[a]	355.00±21.00	228.67±19.06[bc]
AST(U/L)	65.50±12.02	536.50±64.35[a]	498.33±15.50	292.00±64.46[bc]
GGT(U/L)	1.10±0.26	1.85±0.07	1.53±1.55	1.25±0.50

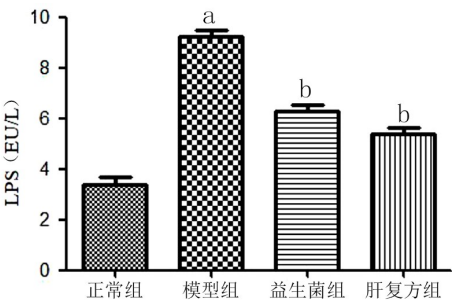
注:与正常组比较,[a]$P<0.05$;与模型组比较,[b]$P<0.05$;与益生菌组比较,[c]$P<0.05$。

3.4　各组小鼠 AFP 和 LPS 含量比较　模型组的 AFP 和 LPS 含量显著高于正常组($P<0.01$);肝复方组和益生菌组的 AFP、LPS 含量与模型组比较明显降低($P<0.05$);且肝复方组的 AFP 和 LPS 均略低于益生菌组,但 2 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见图 2、3)



注:与正常组比较,[a]$P<0.01$;与模型组比较,[b]$P<0.05$。

图 2　各组小鼠 AFP 含量比较



注:与正常组比较,[a]$P<0.01$;与模型组比较,[b]$P<0.05$。

图 3　各组小鼠 LPS 含量比较

4　讨　　论

肝癌属于中医学“积聚”“癥瘕”“臌胀”等范畴。《景岳全书》载:“积聚之病,凡饮食、血气、风寒之属,皆能致之,但日积日聚,当详辨也。盖积者积累之谓,由渐而成者也。”《诸病源候论》指出:“癥瘕者,皆由寒温不调,饮食不化,与脏气相搏结所生也。”《外证医案汇编》载:“正气虚则成岩。”肝癌病因包括外感六淫之外因及饮食不节、情志不舒、正气亏虚等内因,是正虚与邪实共存,内因与外因相互作用而产生的。正气、邪气是肝癌发生和发展的微环境,痰、瘀、毒等是导致正气转化为邪气的原因,邪气导致微生态环境发生变化,使得细胞转化为癌细胞。故本病病位在肝,但与脾相关,总以气血不足、正气亏虚为本,气滞、血瘀、痰湿、瘀毒内蕴为标,脾气亏虚是其发病的根本。

潘敏求教授认为肝癌的基本病机离不开瘀、毒、虚,临证遣方用药多宗健脾理气、化瘀软坚、清热解毒三法。肝复方为潘教授根据多年临床经验总结出的肝癌治疗专方,主要由黄芪、党参、茯苓、醋制鳖甲、陈皮、三七、半枝莲、重楼 8 味药组成。本方具有健脾理气、活血化瘀、软坚散结、清热解毒、扶正固本之效,适用于各期肝癌及消化道肿瘤患者。方中黄芪、党参健脾益气、健运中气,健脾胃而不燥,滋胃阴而不湿;醋制鳖甲化瘀软坚;茯苓健脾利湿,以增脾胃运化之力;重楼、半枝莲清热解毒、消肿止痛;三七活血散结、化瘀软坚;陈皮疏肝理气止痛、和胃降逆。诸药合用,共奏健脾理气、化瘀软坚、清热解毒之功。临床研究显示,肝复方能缓解肝癌患者的临床症状,保护肝功能,抑制瘤体,延缓病情恶化,提高生存质量,达到增效减毒、带瘤生存的目的[6-10]。肝复方经临床不断实践、总结、补充,其临床疗效得到了广大临床医师和患者的认可,但是关于肝复方的作用机制研究尚需进一步深入。

肝癌的产生是一个多因素、多步骤的复杂过程。在肝功能指标检测中,AST 与 ALT 主要反映肝细胞实质性的损伤程度;TBIL 反映肝脏分泌和排泄功能;TBIL 升高表示肝细胞变性坏死,胆红素代谢障碍,胆汁瘀滞;ALB 反映肝脏合成功能;ALB 降低表示肝细胞减少,肝脏储备功能下降。AFP 是肝癌特异性肿瘤标志物,若癌症病情恶化,AFP 含量会急剧上升。LPS 是强有力的致炎因子,可以促进炎症相关肝细胞癌的发生,这可能与肠道部分菌群的过度繁殖以及肠道通透性的改变相关。肝癌患者免疫功能低下,特别是出现肝衰竭时,肠道细菌移位、繁殖,产生的代谢产物和毒素破坏黏膜屏障,形成肠源性 LPS 血症,这是肝癌晚期纳差、口臭、腹胀、腹泻、便秘等症状的主要原因之一,LPS 血症在肝癌的发生、发展、维持、恶化中起着重要作用[11-12]。肝癌患者肝细胞吞噬功能明显受到抑制,导致 LPS 漏入体循环,介导肝及全身炎症反应,促发肝衰竭或多器官功能不全综合征[13]。

本研究通过构建脾虚肝癌模型小鼠,探索肝复方对其肝脏瘤体重量、肝脏病理以及肝功能、AFP、LPS 等指标的影响。实验结果表明,肝复方与益生菌均能抑制瘤体、改善小鼠肝组织的炎症浸润与肝功能,并能降低 AFP、LPS 含量。这是肝复方作用于肝癌的作用机制之一,也为脾虚肝癌的临床治疗提供了依据。

(下转第 184 页)

癌 SGC-7901 细胞凋亡及自噬[J]. 天然产物研究与开发,202,32(19):1667-1673.

[22] 李舒,杨从意,鲁艳平,等. 黄连素对人胃癌细胞 SGC7901 凋亡影响的研究[J]. 世界中医药,2020,15(1):59-62.

[23] 刘祥露,邵淑丽,焦凯贺,等. 白花蛇舌草提取物诱导人胃癌 MKN-45 细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学,2021,40(4):1852-1856.

[24] 杨艳华,梁丽琴. 萝卜硫素对人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(6):625-628.

[25] 侯梅,陈贺骏涛,苏婧婧,等. 重楼皂苷Ⅱ诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的体外研究[J]. 中南药学,2019,17(5):647-651.

[26] 杨雪竹,张浩,崔西玉,等. 川陈皮素抑制胃癌 SGC-7901 细胞侵袭能力的机制探讨[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(18):3099-3104.

[27] 露霞,岳红刚,袁丹迪,等. 积雪草酸对人胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 南昌大学学报:医学版,2019,59(5):12-16.

[28] 王凤杰,宗星煜,杜俊龙,等. 二氢杨梅素对人胃癌 MKN45 细胞迁移和侵袭的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志,2019,35(5):428-432.

[29] 闵琼,曾海荣,陆翠燕,等. 广藿香醇通过调控上皮间质转化抑制人胃癌细胞 HGC-27 的侵袭和转移[J]. 药学服务与研究,2020,20(1):6-11.

[30] 仝雷,王世广,杨占峰,等. 藤黄酸通过核因子 κB 抑制剂激酶 α/p65 信号通路抑制人胃癌细胞系 SGC-7901 的侵袭[J]. 解剖学报,2020,51(1):46-50.

[31] SHUANG QIN, ANPING LI, MING YI, et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy[J]. Hematol Oncol,2019(12):27.

[32] 金钊,赵艳滨. 抗血管生成在小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(12):2172-2175.

[33] 温培楠,林明恕,金冕,等. 二氢杨梅素通过 ERK/VEGFA/VEGFR2 通路对体内外胃癌血管生成的影响[J]. 中国癌症杂志,2020,30(2):113-121.

[34] 洪星辉,王靓,梁梦茹,等. 重楼总皂苷对 LiCl 诱导人胃癌 MKN-45 细胞迁移及侵袭的影响[J]. 中草药,2019,50(13):3134-3139.

[35] 马林伟,徐红涛,戴小丽,等. α-倒捻子素对 MKN45 胃癌细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成的影响及其作用机制[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(11):1426-1432.

[36] 李烨婷,唐有为. 人参皂苷 Rg3 体外通过抑制 Wnt/β 联蛋白通路阻止胃癌 SGC7901 细胞血管生成拟态的形成[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(5):518-523.

[37] 薛建章,毛秋雨. 中药血管抑制剂人参皂苷 Rg3 联合紫杉醇治疗胃癌术后肝转移的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(24):4577-4578.

[38] ABRAHAM J, SALAMA NN, AZAB AK. The role of P-glycoprotein in drug resistance in multiple myeloma[J]. Leukemia Lymphoma,2015,56(1):26-33.

[39] 王俊敏,王慧杰,孙彦君,等. 逆转肿瘤细胞多药耐药活性的天然产物研究进展[J]. 中成药,2019,41(4):879-883.

[40] 隋欣,孙纲,卢光辉,等. 姜黄素抑制胃癌多药耐药相关因子特性研究[J]. 中国现代医生,2020,58(10):34-36.

[41] 张明明,高伟,崔佳,等. 黄芪多糖联合洛铂对胃癌细胞的作用效果及分子机制[J]. 医学动物防制,2019,35(12):1150-1154.

[42] 陈妮,赵梅,陈玲,等. 小檗胺联合热疗对人胃癌顺铂耐药细胞增殖的影响[J]. 成都医学院学报,2019,14(6):711-715.

[43] 邵远,柳鹏程,程军胜,等. 泽漆乙酸乙酯提取物对 SGC7901/DDP 多药耐药性的逆转及机制[J]. 中成药,2017,39(8):1713-1717.

[44] 王文博,韩肖肖,符兆英,等. 乳浆大戟增加多药耐药胃癌细胞对化疗药敏感性的研究[J]. 延安大学学报:医学科学版,2017,15(4):1-6.

(收稿日期:2021-05-03)

(上接第 177 页)

参考文献

[1] 李慧,路潜,杨萍,等. 原发性肝癌患者的症状体验及症状群的研究进展[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(14):1090-1093.

[2] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A, et al. Cancer statistics 2012[J]. Ca Cancer J Clin,2012,62(1):10-29.

[3] 王新星,张珞,孙振. 中药治疗原发性肝癌的研究现状[J]. 医学研究生学报,2012,25(12):1341-1344.

[4] 申凤鸽. 肝癌动物模型的研究及进展[J]. 安徽农业科学,2011,39(20):12264-12266.

[5] 陈燕,项婷,孙保国,等. 脾虚小鼠原位移植肝癌模型的建立及评价[J]. 中西医结合肝病杂志,2016,26(1):30-31,47.

[6] 潘博. 潘敏求主任医师治疗肝癌经验[J]. 湖南中医杂志,2011,27(3):46-48.

[7] 潘敏求,黎月恒. 中药肝复方与放疗、化疗对比治疗中晚期原发性肝癌 112 例[J]. 北京中医杂志,1987(3):35-36.

[8] 曹文,潘博,潘敏求. 肝复方治疗肝癌存活 6 年 1 例报告[J]. 湖南中医杂志,2013,29(3):86-87.

[9] 宋琳,陈孟溪. 放射性 125I 粒子植入联合肝复方治疗原发性肝癌 30 例[J]. 江西中医药,2013,44(4):41-42.

[10] 潘敏求,黎月恒,杨晓慧,等. 肝复方对小鼠免疫功能的影响[J]. 湖南中医杂志,1992(3):46-47.

[11] DAPITO DH, MENCIN A, GWAK GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4[J]. Cancer Cell,2012,21(4):504-516.

[12] 北京协和医院. 肝脏疾病的前沿研究[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2012:67-86.

[13] 李俊娜,李东正,王昱良,等. 肝癌患者合并小肠细菌过度生长的临床分析[J]. 现代生物医学进展,2011,11(8):1544-1545.

(收稿日期:2021-01-16)