

灰树花多糖对 CIF 模型磷酸化 p38 MAPK 表达的影响

雷萍*, 马贤德, 徐铭, 韩晓伟, 侯殿东

(辽宁中医药大学 中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 沈阳 110847)

[摘要] 目的:观察灰树花多糖对化疗相关性疲劳(CIF)模型疲劳程度的改善情况,并初步探讨其可能的机制。方法:6~8周龄 SPF 级 C57BL/6 小鼠 60 只随机分为 4 组,即空白组,模型组,灰树花多糖低剂量组($5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和灰树花多糖高剂量组($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),每组 15 只。将除空白组以外的小鼠腹腔注射 5-氟尿嘧啶(5-Fu, $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),每天给药 1 次,连续 5 d,同时灰树花多糖低剂量组和灰树花多糖高剂量组给予不同剂量灰树花多糖灌胃,空白组和模型组给予等量生理盐水灌胃,期间测量体重和抓力变化。第 15 天处死动物取材测血尿素氮、血乳酸和肝糖原含量及腓肠肌 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)mRNA 和磷酸化 p38 MAPK(p-p38 MAPK)的表达情况。结果:低剂量和高剂量的灰树花多糖均能明显增强 CIF 小鼠的抓力($P < 0.01$);低剂量和高剂量灰树花多糖均可明显降低 CIF 小鼠运动后的血尿素氮值($P < 0.05$);高剂量灰树花多糖可以明显降低 CIF 小鼠运动后的血乳酸值($P < 0.01$);低剂量和高剂量灰树花多糖均可明显降低腓肠肌 p38 MAPK mRNA 和 p-p38 MAPK 蛋白的表达水平。结论:灰树花多糖可以有效改善化疗相关性疲劳,可能与下调 p38 MAPK 基因与 p-p38 MAPK 的表达有关。

[关键词] 灰树花多糖;化疗;疲劳;p38 丝裂原活化蛋白激酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0114-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010114

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171011.1355.018.html>

[网络出版时间] 2017-10-11 13:55

Effect of Grifola Frondosa Polysaccharide on Expression of p-p38 MAPK in CIF Model

LEI Ping*, MA Xian-de, XU Ming, HAN Xiao-wei, HOU Dian-dong

(Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine (TCM) Viscera-State Theory and Application Under Ministry of Education, Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of grifola frondosa polysaccharide in alleviating fatigue in the chemotherapy-induced fatigue (CIF) model, and explore its possible mechanism. **Method:** A total of 60 6-8 week-old SPF C57BL/6 mice were randomly divided into 4 groups, namely normal group, model group, low-dose grifola frondosa polysaccharide group ($5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and high-dose grifola frondosa polysaccharide group ($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). The mice were injected with 5-fluorouracil ($40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), *ip*, once a day, for five days, except for normal group. At the same time, low-dose grifola frondosa polysaccharide group and high-dose grifola frondosa polysaccharide group were given different doses of grifola frondosa polysaccharide. Body weight and grasping power were measured during the experimental period. At the 15th day, the mice were put to death, and content of blood urea nitrogen, blood lactic acid and hepatic glycogen, as well as p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) mRNA and protein expressions in gastrocnemius muscle were detected. **Result:** Both low-dose and high-dose grifola frondosa polysaccharide can obviously enhance the grasping power in CIF mice ($P < 0.01$); low-dose and high-dose grifola frondosa polysaccharide can obviously decrease the value of blood urea nitrogen ($P < 0.05$)

[收稿日期] 20170822(009)

[基金项目] 辽宁省教育厅科学研究一般项目(L2015337);辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室开放基金项目(zyzx1509)

[通信作者] *雷萍,博士,副教授,从事天然产物的虚证免疫调节研究,E-mail:lphare1978@163.com

after exercise. High-dose grifola frondosa polysaccharide can obviously decrease the blood lactic acid value in CIF mice after exercise ($P < 0.01$), and low-dose and high-dose grifola frondosa polysaccharide can significantly reduce p38 MAPK mRNA and phosphorylated p38 MAPK protein expressions in gastrocnemius muscle. **Conclusion:** Grifola frondosa polysaccharide can improve chemotherapy-induced fatigue in mice, which may be correlated with down-regulation of p38 MAPK mRNA and phosphorylated p38 MAPK protein expressions.

[**Key words**] grifola frondosa polysaccharide; chemotherapy; fatigue; p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK)

化疗是目前治疗肿瘤的常用方法,约 60% 接受化疗的患者会出现疲劳,甚至 19% ~ 38% 的患者在停止化疗后的相当长一段时间内仍感到疲劳。这种疲劳具有发生快、程度重、持续时间长、不能通过休息缓解等特点,甚至还伴有失眠、抑郁等心理和行为症状。国外将化疗引起的疲劳称为 chemotherapy-induced fatigue (CIF),也可称为化疗相关性疲劳^[1]。目前关于 CIF 多为临床研究,机制研究少见。

p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 信号转导通路是丝裂原活化蛋白激酶家族的重要成员之一,参与了细胞应激和凋亡等多种生理及病理进程。文献表明^[2],5-氟尿嘧啶 (5-Fu),依托泊苷,多柔比星等多种常用化疗药物可激活 p38 MAPK 通路的相关分子,使机体出现各种化疗后“疾病行为样综合征”^[3]。但究竟 p38 MAPK 的激活是否与化疗后产生疲劳的发生机制相关还尚未知晓。

灰树花又名贝叶多孔菌、莲花菌、千佛菌、栗子蘑、云蕈,日本称舞茸,美国称林鸡。分类学上属担子菌纲,多孔菌科,是一种药食两用的珍稀菌。灰树花多糖是从灰树花的子实体中分离得到的真菌多糖,具有增强免疫、抑制肿瘤、抗人类免疫缺陷病毒 (HIV),稳定血压等广泛的药理活性。但尚未见 FDA 批准的有效药物能够改善化疗相关性疲劳^[4]。项目组前期主要从事灰树花多糖对脾虚证的免疫调节研究,因此本文拟观察灰树花多糖对化疗相关性疲劳模型的调节作用,并初步探讨其可能的机制,为开发改善 CIF 的有效天然产物提供一定的实验基础。

1 材料

1.1 动物 6~8 周龄 SPF 级 C57BL/6 小鼠 60 只,雌雄各半,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK (京) 2012-0001,于辽宁中医药大学实验动物中心饲养。实验研究符合辽宁中医药大学实验动物伦理委员会审查标准 (编号 21000920160222)。

1.2 试剂与药物 灰树花多糖 (浙江方格药业,批号 2016,纯度 $\geq 45\%$); 氟尿嘧啶注射液 (天津金耀氨基酸有限责任公司,批号 20151003); LD 试剂盒, BUN 试剂盒,肝糖原试剂盒 (南京建成生物工程研究所,批号分别为 A019-2, C013-2, A043); β -肌动蛋白 (β -actin), β -tubulin, trizol (美国 Invitrogen 公司,批号 15596-026, 15596-023, 230610); cDNA 第一链合成试剂盒均为 Taq DNA Polymerase (美国 Thermo Fisher 公司,批号分别为 K1622, EP0405); Agarose (西班牙 Biowest 公司,批号 111860); 兔抗小鼠多克隆磷酸化 p38 MAPK 抗体 (美国 Immunoway 公司,批号 yp0338); 全蛋白抽提试剂盒, SDS-PAGE 凝胶电泳试剂盒, 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测试剂盒, BCA 蛋白含量检测试剂盒, ECL 检测试剂盒 (南京凯基生物科技发展有限公司,批号分别为 KGP2100, KGP113, KGP1201, KGPBCA, KGP1123)。

1.3 仪器 YLS-13A 型大小鼠抓力测定仪 (济南益延科技发展有限公司); 17550 型全自动酶标仪 (奥地利 Anthos 公司); HXP-9052MBE 型电热恒温培养箱 (上海博讯实业有限公司医疗设备厂); C4-12 型离心机 (法国 Jouan 公司); UV-2450 型紫外光度仪 (日本 Shimadzu 公司); Veriti 96 well Thermal cycler 型梯度 PCR 仪 (美国 ABI 公司); DYY-6B 型核酸电泳仪 (中国北京六一生物科技有限公司); Yrdimes SW07D0567 型半干式转印仪, Dolphin ChemiPlus IDPK1012012 型凝胶成像分析系统 (美国威泰克有限公司)。

2 方法

2.1 分组及造模、灌胃方法

2.1.1 分组 将小鼠随机分成 4 组,即空白组,模型组,灰树花多糖低剂量组,灰树花多糖高剂量组每组 15 只。实验前正常预养 1 周。

2.1.2 造模和灌胃方法 参考文献^[5]方法,实验第 1 天,将除空白组以外的小鼠腹腔注射 5-Fu,剂量为 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天给药 1 次,连续 5 d。同时,空白组给予生理盐水腹腔注射。在造模的同时,灰树

花多糖低剂量组和高剂量组小鼠分别灌胃不同剂量灰树花多糖^[4], 0.5 mL/只, 每日 1 次, 连续 14 d。其中灰树花多糖低剂量组剂量为 5 mg·kg⁻¹, 灰树花多糖高剂量组剂量为 10 mg·kg⁻¹, 同时空白和模型组给予等量生理盐水灌胃, 第 15 天处死取材。

2.2 抓力测定 先用右手将鼠放在抓力仪上, 左手向前推抓力板, 然后右手向后滑至鼠尾, 左手轻轻松开抓力板, 待鼠用力抓住抓力板时, 及时加力向后拉, 以得到最大抓力。每只鼠测 3 次, 取平均值。

2.3 血浆尿素氮检测 末次给予受试物 30 min 后, 在温度为 25 ℃ 的水中游泳 90 min, 休息 60 min 后, 立即眼眶后静脉丛采血。肝素抗凝, 2 500 r·min⁻¹ 离心 15 min, 取血浆按照试剂盒方法测定尿素氮浓度。

2.4 血乳酸检测 末次给予受试物 30 min 后, 于鼠尾系一个质量为小鼠体重 7% 的铅坠, 25 ℃ 水中游泳 10 min, 休息 20 min 后, 眼眶后静脉丛取血。按照试剂盒方法测定全血乳酸值。

2.5 肝糖原检测 末次给予受试物 30 min 后, 立刻脱颈处死, 取肝脏迅速以滤纸吸去附着的血液。称取约 50 mg, 按照试剂盒方法测组织中糖原的含量。

2.6 p38 MAPK mRNA 的检测 处死动物后取腓肠肌, 常规方法提取总 RNA, 检测 RNA 浓度和纯度, 逆转录合成 cDNA, 再进行 PCR。引物由南京金斯瑞科技有限公司设计并合成。 β -actin(406 bp) 上游 5'-TGCTTCTAGCGGACTGTTAC-3'; 下游 5'-CTCCTCTTAGGAGTGGGGGT-3'。p38 MAPK (539 bp); 上游 5'-TCACGCCAAAAGGACCTACC-3'; 下游 5'-CTGGGGTTCCAACGAGTCTT-3'。退火温度为 55 ℃, β -actin 和 p38 MAPK 均为 32 个循环。取扩增产物 5 μ L 和预染液 1 μ L 混合后上样, 进行琼脂糖凝胶电泳, 恒压 250 V 电泳 25 min。再用凝胶成像分析软件进行灰度值分析, 用 p38 MAPK 扩增片段的灰度值与相应内参 β -actin 的灰度值的比值作为半定量的指标进行比较。

2.7 Western blot 法检测 p-p38 MAPK 蛋白的表达 在每 1 mL 冷 Lysis Buffer 加入磷酸酶抑制剂 10 μ L, 蛋白酶抑制剂 1 μ L 和 100 mmol·L⁻¹ PMSF 5 μ L, 混匀。冰上保存数分钟待用。组织收集后, 转至新的预冷的离心管中, 加入上述配制好的冷 Lysis buffer。于玻璃匀浆器中, 手动匀浆, 低温操作。14 000 r·min⁻¹, 4 ℃ 离心 15 min, 分离上清即

为全蛋白提取物, 蛋白定量。分装保存于 -70 ℃, 避免反复冻融。常规 SDS-PAGE 电泳, 湿转法将蛋白转至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉封闭, 一抗 (1:500) 4 ℃ 摇床振荡孵育过夜, TBST 缓冲液清洗后, HRP 标记二抗 (1:3 000) 室温孵育 2 h, ECL 化学发光试剂盒显色, 使用凝胶成像仪成像, 用 Gel-ProAnalyzer 4 软件对结果进行灰度值分析。

2.8 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析, 各组数值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。先进行方差齐性检验, 再用单因素方差分析进行统计, 组间采用两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 灰树花多糖对 CIF 小鼠体重的影响 实验第 6 天时, 与空白组比较, 模型组, 灰树花多糖低剂量组, 灰树花多糖高剂量组小鼠体重均明显下降 ($P < 0.01$)。实验第 12 天, 模型组与灰树花多糖低剂量组小鼠体重仍显著, 低于空白组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而灰树花多糖高剂量组小鼠体重已与空白组无显著性差异。见表 1。

表 1 灰树花多糖对 CIF 小鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$)

Table 1 Effect of grifola frondosa polysaccharides on body weight of CIF mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 15$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	初始	第 6 天	第 12 天
空白	-	24.6 ± 1.5	24.8 ± 1.7	24.9 ± 1.7
模型	-	24.3 ± 1.4	22.2 ± 3.1 ²⁾	22.4 ± 2.2 ¹⁾
灰树花多糖	5	23.2 ± 1.4	21.2 ± 1.5 ²⁾	21.6 ± 2.2 ²⁾
	10	24.4 ± 2.0	21.6 ± 2.4 ²⁾	22.8 ± 3.8

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 灰树花多糖对 CIF 小鼠抓力的影响 实验初始时, 各组小鼠抓力无明显差异, 第 6 天时, 模型组抓力比空白组明显降低 ($P < 0.05$), 灰树花多糖低剂量组和灰树花多糖高剂量组抓力明显高于模型组 ($P < 0.01$); 第 12 天时, 由于化疗药物累积的副作用已经显现, 小鼠较之前出现脱毛、运动减少、进食减少等各种表现, 除空白组抓力继续增长外, 灰树花多糖低剂量组和灰树花多糖高剂量组小鼠抓力较第 6 天时有所下降, 但灰树花高剂量组抓力仍明显强于模型组 ($P < 0.05$)。见表 2。

3.3 灰树花多糖对 CIF 小鼠血浆尿素氮、血乳酸及肝糖原的影响 模型组、灰树花低剂量组、灰树花高剂量组的尿素氮较空白组明显下降 ($P < 0.01$), 可能原因是 5-氟尿嘧啶影响细胞 DNA 合成, 间接通过

表 2 灰树花多糖对 CIF 小鼠抓力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 2 Effect of grifola frondosa polysaccharide on grasping force of CIF mice ($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	初始	第 6 天	第 12 天
空白	-	189.8 ± 33.8	225.2 ± 57.6	248.8 ± 57.3
模型	-	186.5 ± 27.1	179.8 ± 41.4 ¹⁾	180.0 ± 39.3 ²⁾
灰树花多糖	5	181.5 ± 31.5	230.3 ± 37.1 ⁴⁾	198.9 ± 29.9 ¹⁾
	10	186.2 ± 30.2	238.4 ± 59.7 ⁴⁾	232.8 ± 63.5 ³⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

转录及翻译,影响蛋白质的合成,最终使蛋白质的代谢终产物尿素氮的总量明显低于空白组。但与模型组相比,灰树花多糖低剂量组和灰树花多糖高剂量组尿素氮的含量均明显降低($P < 0.05$)。灰树花高剂量组的血乳酸较模型组也显著降低($P < 0.01$)。模型组,灰树花多糖低剂量组,灰树花多糖高剂量组肝糖原较空白组明显降低,可能也是由于 5-Fu 的毒性对肝细胞糖原合成有显著的影响,但灰树花多糖低剂量组和灰树花多糖高剂量组与模型组相比并没有显著性差异。见表 3。

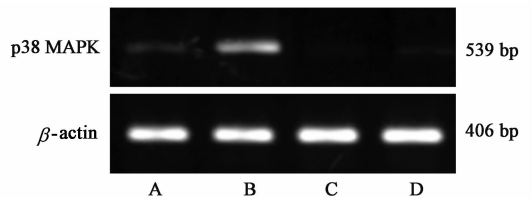
表 3 灰树花多糖对 CIF 小鼠血尿素氮、血乳酸和肝糖原的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Effect of grifola frondosa polysaccharides on blood urea nitrogen, blood lactic acid and liver glycogen in CIF mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	BUN /mmol·L ⁻¹	LD /mmol·L ⁻¹	肝糖原 /10 mg·kg ⁻¹
空白	-	138.75 ± 16.12	7.92 ± 1.68	26.32 ± 2.20
模型	-	75.42 ± 12.23 ²⁾	7.37 ± 1.20	12.56 ± 4.01 ²⁾
灰树花多糖	5	55.71 ± 8.27 ^{2,3)}	6.35 ± 1.05 ¹⁾	11.95 ± 3.12 ²⁾
	10	49.38 ± 14.05 ^{2,3)}	5.19 ± 0.87 ^{2,4)}	13.26 ± 4.09 ²⁾

3.4 灰树花多糖对 CIF 小鼠 p38 MAPK mRNA 表达的影响 与空白组比较,模型组小鼠腓肠肌 p38 MAPK mRNA 表达显著升高($P < 0.01$),而灰树花多糖低剂量组和灰树花多糖高剂量组 p38 MAPK mRNA 表达比模型组显著降低(均 $P < 0.01$)。见图 1,表 4。

3.5 灰树花多糖对 CIF 小鼠 p-p38 MAPK 蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组小鼠腓肠肌 p-p38 MAPK 蛋白表达显著升高($P < 0.01$),而灰树花多糖低剂量组和灰树花多糖高剂量组 p-p38 MAPK



A. 空白组;B. 模型组;C. 灰树花多糖低剂量组;D. 灰树花多糖高剂量组(图 2 同)

图 1 灰树花多糖对 CIF 小鼠 p38 MAPK mRNA 表达的影响
Fig.1 Effect of grifola frondosa polysaccharides on expression of p38 MAPK mRNA in CIF mice

表 4 灰树花多糖对 CIF 小鼠 p38 MAPK mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 4 Effect of grifola frondosa polysaccharides on expression of p38 MAPK mRNA in CIF mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	p38 MAPK
空白	-	0.15 ± 0.01
模型	-	0.59 ± 0.02 ¹⁾
灰树花多糖	5	0.01 ± 0.00 ^{1,2)}
	10	0.07 ± 0.00 ^{1,2)}

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 5 同)。

蛋白表达比模型组显著降低($P < 0.01$)。见图 2,表 5。

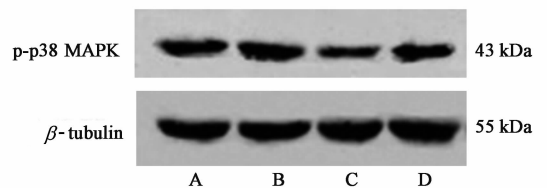


图 2 灰树花多糖对 CIF 小鼠 p-p38 MAPK 蛋白表达的影响
Fig.2 Effect of grifola frondosa polysaccharides on expression of p-p38 MAPK protein in CIF mice

表 5 灰树花多糖对 CIF 小鼠 p-p38 MAPK 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 5 Effect of grifola frondosa polysaccharides on expression of p-p38 MAPK protein in CIF mice ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	p-p38 MAPK/ β -tubulin
空白	-	0.63 ± 0.07
模型	-	0.82 ± 0.04 ¹⁾
灰树花多糖	5	0.38 ± 0.03 ^{1,2)}
	10	0.52 ± 0.07 ^{1,2)}

4 讨论

目前,CIF 的模型制作方法大致分为两类:一是在肿瘤的基础上进行化疗^[6-7],该法虽然与临床发展过程相似,但由于肿瘤本身也可造成疲劳,所以这

种造模方法混杂因素较多。也有学者单纯通过化疗进行造模^[5,8],因为在临床上许多患者在化疗以前已通过手术切除了肿瘤原发病灶,处于无瘤状态^[9]。因此本研究选用后一种造模方法,更符合临床的实际情况。本项目在文献[5]的基础上进行模型的复制,并进行了必要的改良,通过测定抓力反映CIF小鼠疲劳程度,并通过检测血清尿素氮、血乳酸和肝糖原等含量的变化,初探灰树花多糖对化疗相关性疲劳的改善作用。

尿素氮是体内蛋白质和氨基酸分解代谢的最终产物,正常生理活动时,尿素氮的生成和排泄处于平衡状态,使血尿素氮保持相对稳定。运动时,肌肉中能量代谢平衡遭到破坏,蛋白质及氨基酸的分解代谢加强,尿素氮生成增多,使血尿素氮含量升高。因此血尿素氮可以作为反映机体疲劳程度、耐力和对负荷适应力的重要指标^[10]。灰树花多糖可显著降低CIF小鼠运动后血清尿素氮的产生水平,说明其具有增加化疗后机体耐力以及提高对运动负荷适应力的作用。

另外,运动量加大时,正常有氧呼吸和通过激素调节使呼吸、心率加快增强有氧呼吸,均不足以提供所需全部能量,此时肌肉中大量发生糖酵解产生乳酸,提供能量。肌肉通过糖酵解得到能量的同时,也产生了大量的乳酸。乳酸在肌肉中堆积越多,疲劳程度就越严重。实验结果表明,灰树花多糖可通过降低CIF小鼠运动后乳酸的产生量改善疲劳^[11]。

机体剧烈运动时肝糖原耗竭,葡萄糖异生作用受抑制,血糖浓度降低,会使中枢神经系统发生干扰而出现疲劳。肝脏中肝糖原的储备增加,可以维持运动时血糖水平,从而为机体提供更多的能量来达到抗疲劳的目的^[12]。但本实验结果并未显示灰树花多糖可增加CIF小鼠运动后肝糖原的含量。

p38 MAPK 信号通路是真核生物体内普遍存在一种信号转导通路,在渗透压改变、炎症因子等刺激下磷酸化而激活,活化的 p38 MAPK 从胞质转移至细胞核中,进而影响一系列细胞因子的表达,在细胞的炎症反应和增殖、凋亡中起着重要作用^[13]。本研究显示 CIF 模型组 p38 MAPK 的 mRNA 和磷酸化蛋白的表达均增高,说明 p38 MAPK 通路的激活可能参与 CIF 的发生发展,而灰树花多糖能够通过降低 p38 MAPK 基因与磷酸化蛋白的表达起到改善 CIF 的作用,更深入的机制需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] Elisabeth G V, Gabriel S C, Karen K, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced behavioral toxicities [J]. *Front Neurosci*, 2015, 4(9):1-17.
- [2] 邓志燕, 万强. 黄芩苷对幽门螺杆菌诱导人胃黏膜上皮 GES-1 细胞损伤的保护作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 19(23):145-149.
- [3] Wood L J, Nail L M, Perrin N A, et al. The cancer chemotherapy drug etoposide (VP-16) induces proinflammatory cytokine production and sickness behavior-like symptoms in a mouse model of cancer chemotherapy-related symptoms [J]. *Biol Res Nurs*, 2006, 8(2):157-169.
- [4] 雷萍, 马贤德, 关洪全. 灰树花提取物对脾虚小鼠脾脏 Bcl-2, Bax 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(1):182-184.
- [5] Mahoney S E, Davis J M, Murphy E A, et al. Dietary quercetin reduces chemotherapy-induced fatigue in mice [J]. *Integr Cancer Ther*, 2014, 13(5):417-424.
- [6] OUYANG M, LIU Y, TAN W, et al. Bu-Zhong-Yi-Qi pill alleviate the chemotherapy-related fatigue in 4 T1 murine breast cancer model [J]. *Altern Complement Med*, 2014, 14(10):497-504.
- [7] Park H J, Shim H S, Kim J Y, et al. Ginseng purified dry extract, BST204, improved cancer chemotherapy-related fatigue and toxicity in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/197459.
- [8] Zombeck J A, Fey E G, Lyng G D, et al. A Clinically translatable mouse model for chemotherapy-related fatigue [J]. *Comp Med*, 2013, 63(6):491-497.
- [9] Ray M A, Trammell R A, Verhulst S, et al. Development of a mouse model for assessing fatigue during chemotherapy [J]. *Comp Med*, 2011, 61(2):119-130.
- [10] 刘翔. 垂盆草提取物对耐力训练大鼠血糖、肌糖原、肝糖原及血尿素氮的影响[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(2):80-82.
- [11] 宋昕恬, 张晶莹, 孟令仪, 等. 人参三醇组皂苷对运动疲劳大鼠血糖、血乳酸血尿素氮的影响[J]. *中国卫生工程学*, 2013, 12(5):359-361.
- [12] 何聆, 王明, 陈润, 等. 西洋参对血乳酸、血清尿素氮和肝糖原含量的影响[J]. *预防医学文献信息*, 2002, 8(3):293-294.
- [13] 杨香香, 朱晓宁, 彭孟云, 等. 祛痰活血颗粒对 NAFLD 模型大鼠脂肪 AQP7, p38 MAPK 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 16(23):145-151.

[责任编辑 邹晓翠]