

疏肝利胆汤治疗急性结石性胆囊炎的疗效及网络药理学机制

屈卫龙, 乔楠*, 张弛, 林松

(南京中医药大学南通附属医院, 江苏 南通 226001)

[摘要] 目的:探讨疏肝利胆汤(SLD)联合腹腔镜胆囊切除术对急性结石性胆囊炎(ACC)的临床疗效,并采用网络药理学探讨其作用机制。**方法:**回顾性分析121例ACC患者,分为腹腔镜胆囊切除术+SLD组(观察组)68例和单纯腹腔镜胆囊切除术组(对照组)53例。比较两组患者术后恢复情况(首次排气时间、体温恢复时间、抗生素使用时间及住院时间),血清炎症因子水平[白细胞计数(WBC),C反应蛋白(CRP),白细胞介素-6(IL-6)],免疫指标水平[白细胞分化抗原(CD)3⁺,CD4⁺/CD8⁺,免疫球蛋白M(IgM)]以及安全性。利用TCMSP,BATMAN-TCM及TCMIP数据库平台筛选方中药物有效化合物及作用靶点;利用OMIM,GeneCard数据库搜索ACC相关靶点,取交集得到SLD治疗ACC的潜在作用靶点。利用STRING数据库平台分析作用靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络;利用Bioconductor软件包对作用靶点进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果:**观察组患者首次排气时间、抗生素使用时间及住院时间均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经治疗,两组患者术后WBC,CRP,IL-6,CD4⁺/CD8⁺和IgM均低于治疗前,术后CD3⁺高于治疗前,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组术后WBC,CRP,IL-6,CD4⁺/CD8⁺和IgM均低于对照组,术后CD3⁺高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应无统计学差异。筛选得到SLD治疗ACC的关键靶点为IL-6,血管内皮生长因子A(VEGFA),胰岛素(INS)和表皮生长因子受体(EGFR)等,关键通路为低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路和EGFR受体酪氨酸激酶抑制剂等。**结论:**疏肝利胆汤可能作用于IL-6,VEGFA,INS,EGFR等靶点调控HIF-1通路等信号通路,从而降低急性结石性胆囊炎患者术后炎症因子,提高免疫功能,促进术后康复。

[关键词] 疏肝利胆汤; 胆囊结石; 急性胆囊炎; 临床疗效; 网络药理学

[中图分类号] R675.4+1;R285;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0076-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210118

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201130.1037.003.html>

[网络出版日期] 2020-11-30 13:18

Efficacy of Shugan Lidan Decoction in Treating Acute Calculous Cholecystitis and Analysis of Its Mechanism Based on Network Pharmacology

QU Wei-long, QIAO Nan*, ZHANG Chi, LIN Song

(Nantong Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nantong 226001, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy of Shugan Lidan decoction(SLD) combined with laparoscopic cholecystectomy on acute calculous cholecystitis (ACC), and explore its mechanism based on network pharmacology. **Method:** In a retrospective analysis, 121 patients with ACC were divided into laparoscopic cholecystectomy+SLD group (observation group, 68 cases) and laparoscopic cholecystectomy group (control group, 53 cases). The postoperative recovery of the patients (time to first exhaust, time to temperature recovery, antibiotic use time and hospitalization time), serum inflammatory factor levels [white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)], immune index levels [cluster of differentiation (CD) 3⁺, CD4⁺/CD8⁺, immunoglobulin M (IgM)] and safety were compared between these two

[收稿日期] 20200917(012)

[基金项目] 江苏省中医药科技发展计划项目(YB2018120)

[第一作者] 屈卫龙,主治医师,从事肝胆外科方向研究,E-mail:qwlntcm@163.com

[通信作者] *乔楠,硕士,主治中医师,从事中医外科方向研究,E-mail:418948116@qq.com

groups. The TCMS, BATMAN-TCM and TCMIP databases were used to collect all chemical components and targets of SLD. GeneCard and OMIM databases were combined to search ACC-related targets, and then the intersection ones of SLD-related targets and ACC-related targets were extracted to obtain the potential action targets of SLD for treatment of ACC. The STRING database platform was used to establish and analyze the protein-protein interaction (PPI) network, and Bioconductor software package was used for Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment of the targets. **Result:** The time to first exhaust, antibiotic use time and hospitalization time of observation group were shorter than those of control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the postoperative WBC, CRP, IL-6, CD4⁺/CD8⁺ and IgM in the two groups of patients were lower than those before treatment, and the postoperative CD3⁺ was higher than that before treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The postoperative WBC, CRP, IL-6, CD4⁺/CD8⁺ and IgM in the observation group were lower than those in control group, and the CD3⁺ was higher than that of control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistical difference in adverse reactions between the two groups. Totally 159 components in SLD were screened, which acted synergistically on key targets such as IL-6, vascular endothelial growth factor A (VEGFA), insulin (INS), and epidermal growth factor receptor (EGFR), and participated in the regulation of HIF-1 signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance and PI3K-Akt signaling pathway in the treatment of ACC. **Conclusion:** SLD may regulate HIF-1 pathway and other signaling pathways by acting on IL-6, VEGFA, INS, EGFR and other targets, thereby reducing postoperative inflammatory factors, improving immune function, and promoting postoperative recovery in patients with ACC.

[Key words] Shugan Lidan decoction; gallstones; acute calculous cholecystitis; clinical efficacy; network pharmacology

急性胆囊炎是胆管阻塞和(或)细菌侵犯所导致的炎症反应,主要表现为右上腹疼痛,伴有明显的压痛,疼痛可向右肩部放射^[1]。其中,约95%急性胆囊炎患者为结石性胆囊炎^[2]。腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、术后恢复快等优点,是急性结石性胆囊炎(ACC)的主流手术方式^[3]。但手术治疗的同时,手术创伤亦刺激机体释放炎症因子,不利于术后康复,且部分患者术后易发生胆管结石^[4]。

中医学认为,本病基本病机为肝郁气滞,湿热内蕴,石阻胆道,不通则痛,治宜疏肝利胆。研究显示,疏肝利胆法可改善急性胆囊炎患者术后临床症状、降低炎症因子^[5]。疏肝利胆汤(SLD)为南京中医药大学附属南通医院经验方,由小柴胡汤去人参、大枣、生姜,柴胡疏肝散去陈皮,改川芎为丹参,半夏厚朴汤去生姜,改苏叶为苏梗,再加金钱草、栀子、郁金、蒲公英等清热利胆之品综合而来,具有疏肝利胆、清热利湿之效,用于急性胆囊炎术后辅助治疗。现代药理研究发现,郁金挥发油可降低小鼠黄疸模型的血清中总胆红素、直接胆红素及谷草转氨酶含量,具有明显的利胆退黄作用^[6];厚朴挥发油可降低耳肿胀小鼠模型的血清前列腺素E₂(PGE₂),肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-1 β 的含

量,具有良好的抗炎效果^[7];香附成分中的 α -香附酮可改善小鼠足趾及耳廓肿胀,降低腹腔毛细血管通透性,提高热板法致疼痛的痛阈,具有明显的抗炎之痛作用^[8]。但SLD组方成份复杂,作用靶点多,而目前尚无SLD治疗ACC的有效靶点及信号通路的研究。

本研究回顾性分析我院腹腔镜胆囊切除术治疗的ACC患者,评价SLD治疗ACC的临床疗效,同时利用网络药理学技术分析其潜在关键靶点及作用机制,将网络药理学结果与临床研究结果比较得到初步验证,为其临床应用及进一步的机制研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年7月至2018年12月于南京中医药大学附属南通医院急诊腹腔镜胆囊切除术治疗的肝郁湿热型ACC患者121例,按是否应用SLD分为腹腔镜胆囊切除术+SLD组(观察组)68例和单纯腹腔镜胆囊切除术组(对照组)53例。观察组男21例,女47例,平均年龄(49.41 \pm 7.58)岁,发病时间(6.93 \pm 1.48)h,手术时间(56.27 \pm 7.49)min,胆囊单发结石32例、多发结石36例,合并冠心病2例、高血压13例、糖尿病7例、脂肪肝3例、其他部位

感染1例;观察组男14例,女39例,平均年龄(48.25±8.01)岁,发病时间(7.16±2.03)h,手术时间(58.33±8.18)min,胆囊单发结石28例、多发结石25例,合并冠心病3例、高血压10例、糖尿病6例、脂肪肝1例、其他部位感染2例。两组患者性别($\chi^2=0.289, P=0.591$),年龄($t=0.815, P=0.417$),发病时间($t=0.721, P=0.473$),手术时间($t=1.442, P=0.155$),胆囊结石类型($\chi^2=0.397, P=0.529$)和合并症($\chi^2=0.133, P=0.715$)比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究通过南京中医药大学附属南通医院伦理委员会审核批准。所有患者均签署知情同意书。

1.2 西医诊断标准 参考2011年中华医学会外科学分会发布的《急性胆道系统感染的诊断和治疗指南》^[9]诊断标准:①右上腹痛(可放射至右侧肩背部),压痛,Murphy征阳性;②发热,白细胞,C反应蛋白升高;③影像学检查提示胆囊增大、胆囊壁增厚、结石、积液存在。

1.3 中医诊断标准 参考2012年《胆囊炎中医诊疗规范专家共识意见》^[10]关于肝郁湿热证的诊断,主证:右胁肋痛,身目俱黄,脉弦或弦滑、弦数;次证:疼痛因情志变化而增减,胸闷不舒,或伴有黄疸,口苦口干,恶心欲吐,小便黄,大便秘结,舌红苔黄腻。

1.4 纳入标准 ①符合西医疾病诊断标准和中医证型诊断标准;②均行腹腔镜胆囊切除术治疗,且手术方式唯一,不存在中途转开腹等情况;③疾病严重程度为轻度或中度^[9];④抗生素均为头孢哌酮舒巴坦。

1.5 排除标准 ①出现腹膜炎、严重黏连,合并胆肠漏;②合并严重心肺功能不全、严重肝肾功能不全、凝血功能异常、免疫系统疾病等;③胆总管结石。

1.6 治疗方法 所有患者均行腹腔镜胆囊切除术治疗,术后给予常规头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,国药准字H20020597)抗感染等治疗。观察组术后第2天开始加予疏肝利胆汤治疗。疏肝利胆汤(江阴天江药业提供)组成为柴胡12g,郁金10g,(醋)香附10g,紫苏(梗)10g,厚朴6g,(法)半夏12g,茯苓10g,蒲公英30g,黄芩10g,(焦)栀子10g,丹参10g,(炒)赤芍10g,(麸炒)枳壳12g,金钱草30g,(生)甘草6g。配方颗粒,200mL水冲服,每日1剂,早晚分服。

1.7 观察指标 观察患者术后恢复情况和用药安全性,以及比较术前、术后血清炎性因子、免疫功能

指标。①术后恢复情况:根据病程及护理记录单记录患者首次排气时间、体温恢复时间、抗生素使用时间、住院时间;②血清炎性因子:记录术前和术后第4天白细胞计数(WBC),C反应蛋白(CRP),IL-6结果;③免疫功能:记录术前和术后第4天CD3⁺,CD4⁺/CD8⁺,IgM结果。④安全性:根据病程及护理记录单记录患者治疗期间的不良事件和不良反应。

1.8 基于网络药理学探讨作用机制方法 利用TCMSP平台(<http://tcmospw.com/tcmosp.php>),BATMAN-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/index.php>)和TCMIP数据库(<http://www.tcmip.cn/>)对SLD潜在有效成分筛选,筛选条件为口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,或临界分数(score cutoff)≥20。通过UniProt数据库(<http://www.uniprot.org>)将靶点蛋白校正为官方名称,限定物种为人类。利用OMIM数据库(<http://omim.org/>),GeneCard(<https://www.genecards.org/>)数据库搜索疾病靶点,与SLD靶点蛋白取交集得到SLD治疗急性结石性胆囊炎的作用靶点。将作用靶点导入STRING数据库,建立蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)关系,再将PPI关系导入Cytoscape 3.7.0软件进行可视化处理,以度值大于2倍平均度值为标准筛选核心靶标蛋白;将作用靶点的编码基因导入Bioconductor生物信息软件包(<http://www.bioconductor.org/>),利用R语言进行京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,以 $P<0.01$ 和基因富集数量综合过滤,将作用靶点潜在作用机制排序。

1.9 统计方法 所有数据予SPSS 20.0统计分析,计数数据给予 χ^2 检验;计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较给予独立样本 t 检验,组内比较给予配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术后恢复情况 两组患者体温恢复时间比较,差异无统计学意义;观察组患者首次排气时间、抗生素使用时间及住院时间均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 血清炎性因子 两组患者治疗前WBC,CRP和IL-6比较,差异无统计学意义;经治疗,两组患者术后WBC,CRP和IL-6均低于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组术后WBC,CRP和IL-6均低于对照组,差异具有统计学意义($P<$

表1 两组患者术后恢复时间情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of postoperative recovery time of two groups of patients ($\bar{x}\pm s$)^d

组别	例数	首次排气	体温恢复	抗生素使用	住院
观察	68	1.63±0.22 ¹⁾	2.19±0.70	3.16±0.56 ¹⁾	6.44±0.50 ²⁾
对照	53	1.81±0.25	2.25±0.68	3.42±0.63	6.85±0.79

注:排除服药前已排气者,观察组 $n=23$,对照组 $n=18$ 。与对照组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

0.05)。详见表2。

表2 两组患者血清炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum inflammatory factor levels of two groups of patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	WBC($\times 10^9$) /个/L	CRP/mg·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹
观察	68	术前	14.87±3.60	45.75±14.32	18.65±2.66
		术后	8.55±2.24 ²⁾	8.20±3.55 ¹⁾	5.82±2.50 ²⁾
对照	53	术前	14.66±3.97	42.31±15.08	19.30±2.51
		术后	9.87±2.86 ²⁾	9.67±3.09 ¹⁾	7.70±2.37 ²⁾

注:与本组术前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ (表3同)。

2.3 免疫指标 两组患者治疗前CD3⁺,CD4⁺/CD8⁺和IgM比较,差异无统计学意义;经治疗,两组患者术后CD3⁺高于术前,CD4⁺/CD8⁺和IgM低于术前,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组术后CD3⁺高于对照组,CD4⁺/CD8⁺和IgM低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

表3 两组患者免疫指标水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of immune index levels of two groups of patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgM/g·L ⁻¹
观察	68	术前	51.86±5.62	1.78±0.31	1.93±0.34
		术后	72.28±5.50 ²⁾	1.22±0.44 ¹⁾	1.42±0.33 ²⁾
对照	53	术前	53.03±5.95	1.79±0.25	1.83±0.43
		术后	68.48±6.02 ²⁾	1.42±0.42 ¹⁾	1.75±0.38 ²⁾

2.4 安全性评价 观察组出现不良反应6例(8.82%),分别为腹泻3例、心率加快2例、肝功能异常1例;对照组出现不良反应3例(5.66%),分别为皮疹1例、肝功能异常2例。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.743$, $P=0.389$)。

2.5 疏肝利胆汤化学成分及作用靶点的获取 根据筛选条件,共得到疏肝利胆汤中化合物共297个,进一步通过与疾病基因取交集,筛选得到方中具有潜在抗结石性急性胆囊炎的有效成分共159个。方剂的作用靶点有302个,疾病的靶点有631个,将两

者取交集得到SLD治疗ACC的潜在作用靶点38个。

2.6 PPI网络分析 作用靶点PPI网络共有28个节点、48条边,平均度值为3.429,见图1。根据各节点的度值绘制大于平均度值的关键作用靶点的信息条形图,结果显示,IL-6,血管内皮生长因子A(VEGFA),胰岛素(INS),表皮生长因子受体(EGFR)度值大于2倍平均度值,可能是SLD治疗ACC的关键靶点。见图2。

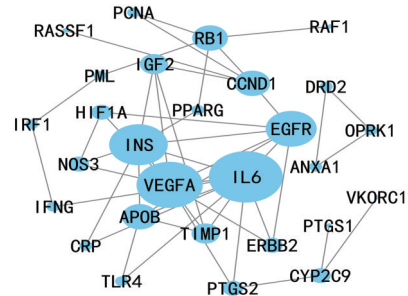


图1 疏肝利胆汤治疗ACC作用靶点的PPI网络

Fig. 1 PPI network of targets of Shugan Lidan decoction for ACC

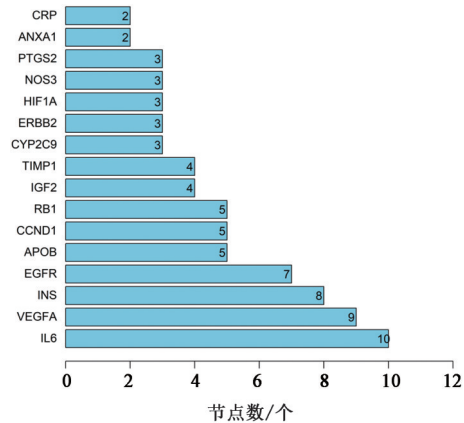


图2 疏肝利胆汤治疗PPI网络作用靶点的排序

Fig. 2 Sequence diagram of PPI network of action targets of Shugan Lidan decoction for ACC

2.7 KEGG通路富集分析 SLD治疗ACC最可能与调控低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路,EGFR受体酪氨酸激酶抑制剂等多条通路相关。富集在HIF-1信号通路中的基因有EGFR,VEGFA,IL-6,酪氨酸激酶受体2(ERBB2),HIF-1A,金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP1),内皮型一氧化氮合成酶(NOS3),干扰素(IFNG),INS,Toll样受体-4(TLR-4);富集在EGFR受体酪氨酸激酶抑制剂信号通路中的基因有EGFR,VEGFA,IL-6,ERBB2,RAF1,Bcl-2相关X蛋白(Bax)。见图3。

3 讨论

急性胆囊炎常因胆道蛔虫、结石、肿瘤等阻塞

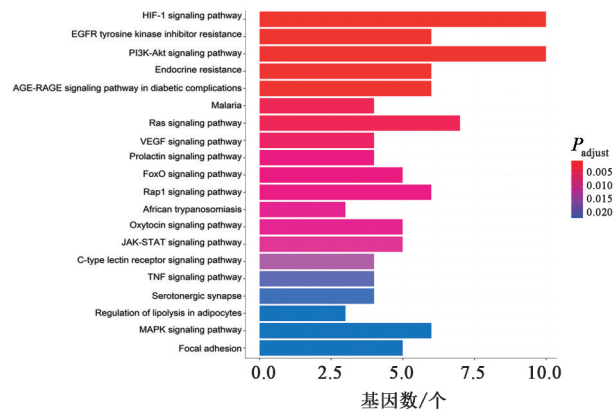


图3 疏肝利胆汤治疗急性结石性胆囊炎 KEGG 基因通路富集分析

Fig. 3 KEGG pathway enrichment of SLD treating ACCW

胆道,或细菌感染而发病^[11]。ACC患者,其胆管壁因结石的物理侵犯而导致局部组织损伤,炎症因子被释放,而IL-6可诱导T细胞参与免疫应答,引起免疫球蛋白异常^[5]。对于ACC,指南推荐早期行腹腔镜手术^[9]。中医学认为,胆附着于肝,胆汁为肝之余气所化生,肝郁气滞,则胆汁排泄不畅,久而湿热内蕴,结石横生,有形实邪阻滞胆道而发本病。应用中医药联合治疗,可促进术后恢复^[12-14]。

疏肝利胆汤为经验方,由柴胡、郁金、醋香附、紫苏梗、厚朴、法半夏、枳壳、蒲公英、黄芩、焦栀子、炒赤芍、金钱草、丹参、茯苓、生甘草。柴胡、郁金、醋香附疏肝解郁,郁金又能利胆退黄,清热香附又能宽中止痛;急性胆囊炎患者呕恶不止,苏梗可下气止呕,厚朴苦降下气消积,法半夏降逆止呕,消痞散结,枳壳破气消积散痞;香附、厚朴、枳壳合用,又能舒利胆气;蒲公英、黄芩、焦栀子、炒赤芍、金钱草公用以清热利湿,其中蒲公英有利胆之功,黄芩清泄少阳相火,焦栀子清热同时又能凉血止血,炒赤芍清热凉血、散瘀止痛,金钱草清热利湿又能化石;丹参凉血活血止痛,茯苓健脾以安未受邪之地,生甘草清热泻火同时又能调和诸药。诸药同用,共奏疏肝解郁、清热利湿、利胆止痛之效。现代药理研究亦证实,方中郁金、厚朴、香附、黄芩、金钱草等药物具有抗炎、利胆、解热镇痛等作用^[6-8,15]。

本研究结果显示,观察组患者术后WBC,CRP和IL-6均明显低于对照组($P<0.05$),提示SLD可降低肝郁湿热型ACC患者术后炎症反应,该结果与张惠颖^[5]、周新锋等^[16]一致;观察组术后CD3⁺高于对照组,CD4⁺,CD8⁺和IgM低于对照组($P<0.05$),提示SLD可提高肝郁湿热型ACC患者术后免疫功能,该结果与陈光裕等^[17]一致;观察组患者首次排气时

间、抗生素使用时间均低于对照组($P<0.05$),提示SLD可促进肝郁湿热型ACC患者术后康复,该结果与谢刚等^[18]研究结果一致。

基于网络药理学研究示,SLD治疗ACC的有效成分共159个,潜在作用靶点38个,IL-6,VEGFA,INS,EGFR可能为SLD发挥功效的关键靶点,HIF-1信号通路及EGFR受体酪氨酸激酶抑制剂信号通路可能为SLD发挥功效的关键通路,表明SLD治疗急性结石性胆囊炎具有多成分、多靶点协同的特点。综合研究结果,SLD治疗ACC的机制可能与IL-6,VEGFA,INS,EGFR等靶点介导的HIF-1信号通路及EGFR受体酪氨酸激酶抑制剂信号通路相关,即下调IL-6,EGFR的表达从而抑制炎症反应^[19-20],下调VEGFA的表达从而减少T淋巴细胞的表达抑制^[21],下调INS减少术后应激反应^[22]而综合发挥治疗作用。本研究的临床研究亦证实,疏肝利胆汤可降低术后炎症因子,提高机体免疫功能。

基于网络药理学与临床研究,笔者认为,疏肝利胆汤可能通过作用于IL-6,VEGFA,INS,EGFR等靶点参与调控HIF-1信号通路及EGFR受体酪氨酸激酶抑制剂等多条通路,起到抑制急性结石性胆囊炎患者的炎症反应,提高免疫功能的作用。但具体的分子作用机制仍需进一步实验验证。

[参考文献]

- [1] 王越市,于宏,肖刚. 急性胆囊炎引流治疗的进展[J]. 中国微创外科杂志,2018,18(2):159-162.
- [2] 李进. 腹腔镜手术对胆囊结石合并急性胆囊炎患者机体应激及免疫功能的影响[J]. 河北医学,2017,23(9):1440-1444.
- [3] 康利民,郑永,施红宁,等. 急性胆囊炎单孔腹腔镜胆囊切除术与传统腹腔镜手术的对比研究[J]. 腹腔镜外科杂志,2017,22(11):835-838.
- [4] YOO E S, YOO B M, KIM J H, et al. Evaluation of risk factors for recurrent primary common bile duct stone in patients with cholecystectomy [J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53(4):466-470.
- [5] 张惠颖. 疏肝利胆汤对急性胆囊炎中医证候积分、免疫球蛋白及血清炎症因子表达的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(7):1239-1241.
- [6] 蒋浩,宋军,鄢良春,等. 不同基源郁金的比较药理研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12):4491-4494.
- [7] 曹迪,徐照辉,王芳芳,等. 厚朴挥发油化学成分及其抗炎作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(6):647-649.
- [8] 丁平,田友清,陈国胜,等. 香附油滴丸抗炎镇痛作用

- 及其物质基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20):172-176.
- [9] 中华医学会外科学分会胆道外科学组,董家鸿,王坚,等. 急性胆道系统感染的诊断和治疗指南(2011版)[J]. 中华消化外科杂志, 2011, 10(1):9-13.
- [10] 张声声,李乾构,赵文霞,等. 胆囊炎中医诊疗规范专家共识意见[J]. 北京中医药, 2012, 31(12):944-948.
- [11] GRIGOR'EVA I N, ROMANOVA T I. Gallstone disease and microbiome [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(6):835.
- [12] 娄静,王菲,赵雷,等. 柴芍疏肝利胆排石汤对胆结石合并慢性胆囊炎患者炎症、应激反应及胃肠功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23):86-92.
- [13] 姚乐,熊肇明. 中西医结合治疗急性结石性胆囊炎患者的临床疗效及对患者血凝的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(1):80-82, 87.
- [14] 缪玲巧,邱婷. 疏肝利胆方在急性胆囊炎患者胆囊切除术后应用效果观察[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(6):954-955.
- [15] ZHI H J, ZHU H Y, ZHANG Y Y, et al. *In vivo* effect of quantified flavonoids-enriched extract of *Scutellaria baicalensis* root on acute lung injury induced by influenza A virus [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 105-116.
- [16] 周新锋,夏卿,李祥,等. 腹腔镜胆囊切除术治疗急性结石性胆囊炎合并胆汁性腹膜炎的效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(24):5615-5617, 5625.
- [17] 陈光裕,周小月,李鹏,等. 腹腔镜胆囊切除术对急性结石性胆囊炎患者术后炎症因子及血清淀粉酶水平的影响[J]. 北华大学学报:自然科学版, 2019, 20(2):208-212.
- [18] 谢刚,岳雁鸿,韩波,等. 腹腔镜胆囊切除术联合茵陈蒿汤对急性结石性胆囊炎患者炎症反应递质及血清淀粉酶水平的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1556-1559.
- [19] KASPRZAK A, SZMYT M, MALKOWSKI W, et al. Analysis of immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-6, and TNF- α) in gallbladder mucosa: comparative study in acute and chronic calculous cholecystitis [J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 2015, 74(1):65-72.
- [20] QIAN Y, HAN J, ZHOU L, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR) reduces lipopolysaccharide (LPS) -induced activation and inflammatory cytokines in hepatic stellate cells *in vitro* [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:5533-5541.
- [21] CĂLUIANU E I, ALEXANDRU D O, TÂRTEA E A, et al. Assessment of T- and B-lymphocytes and VEGF-A in acute pancreatitis [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(2):481-486.
- [22] BEUKES N, LEVENDAL R A, PRINSLOO E, et al. Comparative detection method of early onset cytokine-induced stress in β -cells (INS-1E) [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(3):328-339.

[责任编辑 顾雪竹]