

双歧杆菌三联活菌辅助非布司他治疗痛风发作间歇期患者的疗效研究[△]

王萍*, 许俊[#](上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院消化内科, 上海 202150)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)01-0047-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.010

摘要 目的:探讨双歧杆菌三联活菌辅助非布司他治疗痛风发作间歇期患者的疗效及其对患者肠道菌群的影响。方法:选取2019年3月至2021年3月该院收治的痛风间歇期患者110例,采用区组随机化分组法分为非布司他组55例和活菌辅助组55例。两组患者均控制饮食、口服非布司他,活菌辅助组患者在此基础上口服双歧杆菌三联活菌胶囊,两组患者均连续治疗8周。比较两组患者治疗前后血清白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)、黄嘌呤氧化酶(XOD)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)和红细胞沉降率(ESR)等指标水平,肠道菌群变化和治疗期间的痛风发作情况。结果:治疗后,两组患者血清IL-1 β 、IL-6、XOD、UA和ESR水平均较治疗前降低,且活菌辅助组患者的IL-1 β ($P=0.018$)、IL-6($P=0.044$)、XOD($P=0.000$)、UA($P=0.000$)和ESR($P=0.003$)水平均明显低于非布司他组,差异有统计学意义。两组患者治疗前后的BUN、CR水平比较,组内、组间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。非布司他组患者治疗前后双歧杆菌、乳酸杆菌、粪肠球菌、拟杆菌和肠杆菌数量的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,活菌辅助组患者双歧杆菌、乳酸杆菌、粪肠球菌和拟杆菌数量增加,肠杆菌数量减少,与治疗前、非布司他组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,活菌辅助组患者的痛风急性发作率为3.64%(2/55),低于非布司他组的12.96%(7/54),但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:痛风发作间歇期患者采用双歧杆菌三联活菌进行辅助治疗,可以降低UA水平,减轻炎症反应,减少痛风急性发作;其机制可能与双歧杆菌三联活菌参与嘌呤氧化代谢,促进UA分解、排泄有关。

关键词 双歧杆菌三联活菌;非布司他;痛风;间歇期;尿酸;肠道菌群;疗效

Efficacy of Live Combined Bifidobacterium, Lactobacillus and Enterococcus Capsules Combined with Febuxostat in the Treatment of Patients with Intermittent Gout Attack[△]

WANG Ping, XU Jun (Dept. of Gastroenterology, Xinhua Hospital Chongming Branch, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 202150, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy of live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* capsules combined with febuxostat in the treatment of patients with gout attack intermission and its effects on intestinal flora. **METHODS:** A total of 110 patients with intermittent gout admitted into this hospital from Mar. 2019 to Mar. 2021 were extracted to be divided into the febuxostat group ($n=55$) and the viable bacteria group ($n=55$) by block randomization method. Patients in both groups were given the controlled diet and oral febuxostat, while the viable bacteria group received oral live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* capsules on this basis, and both groups were treated continuously for 8 weeks. The levels of interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), xanthine oxidase (XOD), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), uric acid (UA) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) before and after treatment, changes of intestinal flora and gout attack during treatment were compared between two groups. **RESULTS:** After treatment, the levels of IL-1 β , IL-6, XOD, UA and ESR in two groups were all lower than those before treatment. The levels of IL-1 β ($P=0.018$), IL-6 ($P=0.044$), XOD ($P=0.000$), UA ($P=0.000$) and ESR ($P=0.003$) in the viable bacteria group were significantly lower than those in the febuxostat group, the differences were statistically significant. There were no significant differences in levels of BUN and CR between two groups before and after treatment ($P>0.05$). Differences in the number of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroidetes* and *Enterobacteriaceae* in the febuxostat group before and after treatment were not statistically significant ($P>0.05$). After treatment, the number of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus faecalis* and *Bacteroides* in the viable bacteria group increased, and the number of *Enterobacteriaceae* decreased, compared with the febuxostat group before and after treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$). During treatment, the rate of acute gout attacks was 3.64%(2/55) in the viable bacteria group, lower

△ 基金项目:上海市崇明区“可持续发展科技创新行动计划”项目(No. CKY2020-03)

* 主治医师,硕士。研究方向:胃肠疾病。E-mail:jane-wp@yeah.net

通信作者:副主任医师。研究方向:胃肠疾病。E-mail:zhjjxj@163.com

than 12.96% (7/54) in the febuxostat group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Adjuvant therapy with live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* capsules in patients with intermittent gout attack can lower the uric acid levels, reduce the inflammatory response and acute gout attacks; the mechanism may be related to the involvement of live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus* capsules in purine oxidation metabolism and promotion of uric acid decomposition and excretion.

KEYWORDS Live combined *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Enterococcus*; Febuxostat; Gout; Intermittent; Uric acid; Intestinal flora; Efficacy

痛风是代谢性疾病,其病理基础为血尿酸(UA)水平升高。嘌呤代谢紊乱、单钠尿酸盐沉积不仅造成关节疼痛活动障碍,累及肾脏受损,而且与冠心病、高血压等多种心脑血管疾病密切相关^[1]。流行病学调查结果显示,我国人群中,高尿酸血症患病率已高达13%^[2];随着饮食结构改变、高蛋白食物增加,我国高尿酸血症和痛风的患病率也在升高^[3]。在痛风急性发作期,应尽早开始抗炎镇痛治疗,对于痛风发作间歇期、慢性期患者,治疗方案以降低UA和碱化尿液为主,一线用药包括非布司他、别嘌醇和苯溴马隆等^[4]。近年来,国内外研究结果发现,肠道菌群与嘌呤代谢密切相关^[5-6]。动物实验方面,邓英^[7]认为乳酸杆菌可通过提高黄嘌呤氧化酶(XOD)的浓度与活性,改善高果糖饮食诱导的小鼠高尿酸血症。本研究探讨了双歧杆菌三联活菌辅助非布司他治疗痛风发作间歇期患者的效果及其对患者肠道菌群的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究方案经我院伦理委员会批准,选取2019年3月至2021年3月我院收治的痛风间歇期患者110例。纳入标准:(1)符合《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南》中痛风的诊断标准;(2)处于痛风间歇期,血UA>420 $\mu\text{mol/L}$;(3)年龄>18岁,对本研究知情,签署知情同意书。排除标准:(1)合并消化系统疾病,入组前1个月内曾使用促胃肠动力药者;(2)入组前1个月内曾使用抗菌药物、糖皮质激素和微生态制剂等影响UA、肠道菌群的药物者;(3)合并严重心血管疾病、严重肝肾功能异常者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)合并免疫系统疾病者;(6)妊娠期及哺乳期妇女。采用区组随机化分组法(区组长度5),将患者分为非布司他组55例和活菌辅助组55组。非布司他组患者中,男性39例,女性16例;平均年龄(52.41±4.67)岁;平均病程(3.42±1.03)年。活菌辅助组患者中,男性41例,女性14例;平均年龄(54.08±3.99)岁;平均病程(4.15±1.66)年。两组患者的一般资料相似,具有可比性。

1.2 方法

所有患者均控制饮食,禁烟禁酒,限制高嘌呤食物摄入,不食用含有益生菌的酸奶制品等食物。两组患者均口服非布司他片(规格:40 mg),起始剂量1次40 mg,1日1次,缓慢加量至80 mg/d,1日1次。在此基础上,活菌辅助组患者口服双歧杆菌三联活菌胶囊(规格:0.21 g),1次420 mg,1日3次。两组患者均连续治疗8周。

1.3 观察指标

(1)于患者入组时、治疗结束后检测血清白细胞介素1 β

(IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)和XOD水平;检测尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、UA和红细胞沉降率(ESR)等指标水平。(2)采用实时逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)测定肠道菌群。收集新鲜粪便标本于无菌培养皿内,置于-80℃冰箱冻存,称取中段粪便0.2 g置于冰盒运送至委托进行肠道菌群检测公司实验室,由委托公司提取DNA,使用RT-PCR检测两组患者治疗前后肠道菌群变化。(3)记录治疗期间两组患者的痛风发作情况。

1.4 统计学方法

数据录入SPSS 20.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,同组治疗前后数据比较采用配对 t 检验;两组间的数据比较,服从近似正态分布则行 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

非布司他组1例患者因交通意外中断治疗,其余患者均完成治疗。

2.1 两组患者治疗前后炎症因子和XOD水平比较

治疗前,两组患者IL-1 β 、IL-6和XOD水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者上述指标均较治疗前降低,活菌辅助组患者的IL-1 β ($P < 0.05$)、IL-6($P < 0.05$)和XOD($P < 0.01$)水平低于非布司他组,差异均有统计学意义,见表1。

表1 两组患者治疗前后血清炎症因子和XOD水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 1 Comparison of serum inflammatory factors and XOD between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-1 β /(ng/mL)	IL-6/(pg/mL)	XOD/(ng/mL)
非布司他组($n=54$)	治疗前	1.15±0.21	24.51±9.26	58.93±12.58
	治疗后	1.04±0.28	17.35±6.27*	32.47±10.76*
活菌辅助组($n=55$)	治疗前	1.22±0.26	23.77±8.89	62.19±14.23
	治疗后	0.93±0.19*	14.98±5.84*	19.76±8.33*
t (两组治疗后比较)		2.404	2.043	6.903
P (两组治疗后比较)		0.018	0.044	0.000

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后肾功能和ESR水平比较

治疗前后,两组患者组内和组间BUN、Cr水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗前,两组患者UA、ESR水平的差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者UA、ESR水平较治疗前降低,且活菌辅助组患者低于非布司他组,组间比较的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后肠道菌群数量比较

治疗前,两组患者双歧杆菌、乳酸杆菌、粪肠球菌、拟杆菌和肠杆菌数量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。非布司他

表2 两组患者治疗前后肾功能、ESR 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of renal function and ESR between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	BUN/ (mmol/L)	Cr/ ($\mu\text{mol/L}$)	UA/ ($\mu\text{mol/L}$)	ESR/ (mm/h)
非布司他组 ($n=54$)	治疗前	6.61 \pm 2.03	124.35 \pm 20.77	494.25 \pm 62.82	27.38 \pm 7.43
	治疗后	7.05 \pm 1.76	127.68 \pm 19.53	371.54 \pm 46.27*	18.46 \pm 6.14*
活菌辅助组 ($n=55$)	治疗前	6.18 \pm 1.84	118.87 \pm 21.65	489.67 \pm 70.22	28.65 \pm 8.16
	治疗后	6.67 \pm 2.15	125.33 \pm 21.49	335.92 \pm 52.53*	15.03 \pm 5.78*
t (两组治疗后比较)		1.009	0.597	3.754	3.004
P (两组治疗后比较)		0.315	0.552	0.000	0.003

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment,* $P<0.05$ 表3 两组患者治疗前后肠道菌群数量比较 ($\bar{x}\pm s, \log N/g$)Table 3 Comparison of intestinal flora between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s, \log N/g$)

组别	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	粪肠球菌	拟杆菌	肠杆菌
非布司他组 ($n=54$)	治疗前	5.61 \pm 0.73	4.38 \pm 0.67	6.05 \pm 0.48	5.12 \pm 0.76	8.28 \pm 0.63
	治疗后	5.06 \pm 0.86	4.15 \pm 0.63	6.44 \pm 0.61	5.62 \pm 0.93	8.36 \pm 0.54
活菌辅助组 ($n=55$)	治疗前	5.71 \pm 0.84	4.27 \pm 0.58	5.92 \pm 0.52	5.47 \pm 1.05	8.65 \pm 0.46
	治疗后	6.87 \pm 0.95*	6.36 \pm 0.96*	7.22 \pm 0.73*	6.79 \pm 1.14*	7.03 \pm 0.72*
t (两组治疗后比较)		10.422	14.182	6.048	5.865	10.895
P (两组治疗后比较)		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

出体外,约 1/3 通过肠道随粪便排出。定植于肠道的菌群,可参与消化、代谢、营养吸收、微量元素合成和免疫功能调节等多种重要生理功能^[8]。肠道菌群稳态的变化,与多种疾病的发生密切相关。Jackson 等^[9]采用宏基因组关联技术进行相关性队列分析发现,2 型糖尿病、复发性尿路感染、胆石症、骨关节炎、炎症性肠病、便秘和痤疮等 17 种疾病与至少 1 种肠道菌群存在相关性。痛风也与肠道菌群变化存在相关性,Shao 等^[10]采用微生物组学和代谢谱分析法分析了痛风患者与健康对照组的粪便标本,发现痛风患者类杆菌、赤藓菌科、吡啶单胞菌科和厌氧菌科等机会性致病菌表达增加。

肠道菌群影响人体 UA 水平的主要途径是参与嘌呤代谢、分解 UA 和影响 UA 排出^[11-12]。乳酸菌和假单胞菌参与了 UA 降解代谢酶的合成。UA 在肠道中的排泄主要依靠肠上皮细胞中的尿酸转运子,尿酸转运子包括上皮三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2(ABCG2)、尿酸盐转运子可溶性载体蛋白 2 家族成员 9(SLC2A9)等,动物实验结果已证实,敲除大鼠特定基因后其肠道菌群可以通过调控肠道上皮尿酸转运子 ABCG2 和 SLC2A9,从而调节 UA 的排泄^[13-14]。这些研究为调节肠道菌群治疗痛风提供了理论基础。

日本的一项随机双盲对照试验结果显示,降尿酸药物洗脱 4 周后的患者持续 8 周饮用包含索氏乳酸杆菌 PA-3 的酸奶来治疗高尿酸血症或痛风,可以显著降低患者的血 UA 水平,降低程度明显高于对照组^[15]。本研究结果也显示,活菌辅助组患者的 UA、ESR 水平降低更为明显,UA、ESR 水平低于非布司他组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。活菌辅助组患者的 IL-1 β 、IL-6 和 XOD 水平低于非布司他组,差异有统计学意义($P<0.05$)。抑制 XOD,减少黄嘌呤和次黄嘌呤生成 UA,是痛风治疗的重要靶点^[16]。痛风性关节炎是通过激活 NALP3 途径分泌 IL-1 β 等促炎因子,导致非感染性炎症反应的发生^[17]。

组患者治疗前后上述各菌数量的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,活菌辅助组患者双歧杆菌、乳酸杆菌、粪肠球菌和拟杆菌数量增加,肠杆菌数量减少,与治疗前和非布司他组同期比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 痛风急性发作情况

治疗期间,活菌辅助组患者的痛风急性发作率为 3.64% (2/55),低于非布司他组的 12.96% (7/54),但两组间差异无统计学意义($\chi^2=3.128, P=0.076$)。

3 讨论

人体内的 UA 中,少量随汗液排出体外,大部分随尿液排

出体外,约 1/3 通过肠道随粪便排出。定植于肠道的菌群,可参与消化、代谢、营养吸收、微量元素合成和免疫功能调节等多种重要生理功能^[8]。肠道菌群稳态的变化,与多种疾病的发生密切相关。Jackson 等^[9]采用宏基因组关联技术进行相关性队列分析发现,2 型糖尿病、复发性尿路感染、胆石症、骨关节炎、炎症性肠病、便秘和痤疮等 17 种疾病与至少 1 种肠道菌群存在相关性。痛风也与肠道菌群变化存在相关性,Shao 等^[10]采用微生物组学和代谢谱分析法分析了痛风患者与健康对照组的粪便标本,发现痛风患者类杆菌、赤藓菌科、吡啶单胞菌科和厌氧菌科等机会性致病菌表达增加。

益生菌治疗可降低 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子水平,从而减少痛风性关节炎的发作。进一步分析患者治疗前后菌群变化,结果显示,活菌辅助组患者双歧杆菌、乳酸杆菌、粪肠球菌和拟杆菌数量较治疗前明显增多,肠杆菌数量较治疗前降低。乳酸菌属和假单胞菌属可通过产生丁酸促进肠道 UA 分解,增加 UA 的排泄^[18-19]。乳酸杆菌的增加有助于 UA 的排泄。Guo 等^[20]的研究结果发现,痛风患者粪便富集 *caccae* 和 *xylanisolvens* 这 2 种类杆菌,而 *prausnitzii* 粪杆菌和链状双歧杆菌缺乏。本研究中活菌辅助组患者治疗后双歧杆菌数量增加、肠杆菌数量降低,说明通过改善患者的肠道菌群结构降低了 UA 水平,减轻了炎症反应。

综上所述,痛风间歇期患者采用双歧杆菌三联活菌进行辅助治疗,可以降低 UA 水平和炎症反应,减少痛风急性发作,其机制可能与参与嘌呤氧化代谢,促进 UA 分解、排泄有关。

参考文献

- [1] 杨柳,孔炜.尿酸与心血管疾病关系的研究进展[J].药学进展,2020,44(12):883-893.
- [2] WU J, QIU L, CHENG X Q, et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5456.
- [3] 王荣,汤哲,孙菲,等.中国 7 城市老年人高尿酸血症患病率调查[J].中华流行病学杂志,2018,39(3):286-288.
- [4] 中华医学会内分泌学分会.中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.
- [5] 李祎楠,刘欣艳.冠状动脉粥样硬化患者肠道菌群与嘌呤碱基分解代谢的相关性[J].中国微生态学杂志,2019,31(11):1304-1308.
- [6] YU Y, LIU Q, LI H, et al. Alterations of the Gut Microbiome Associated With the Treatment of Hyperuricaemia in Male Rats[J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2233.

- [7] 邓英. 乳杆菌对高果糖诱导小鼠高尿酸血症的防治作用及机制探讨[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [8] 李雅楠, 侯云霞, 李鸿斌. 肠道菌群与尿酸相关性疾病的研究进展[J]. 临床荟萃, 2021, 36(1): 80-83.
- [9] JACKSON M A, VERDI S, MAXAN M E, et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2655.
- [10] SHAO T J, SHAO L, LI H C, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout[J]. Front Microbiol, 2017, 8: 268.
- [11] 金钊, 徐明智. 肠道菌群与高尿酸血症及痛风的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(8): 980-984.
- [12] 周蓓蓓, 魏华. 高尿酸血症与肠道菌群的相关性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(1): 76-80.
- [13] MORIMOTO C, TAMURA Y, ASAKAWA S, et al. ABCG2 expression and uric acid metabolism of the intestine in hyperuricemia model rat[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2020, 39(5): 744-759.
- [14] 吴素云. 痛风方对高尿酸血症小鼠 SLC2A9, SLC22A12 的影响及疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [15] YAMANAKA H, TANIGUCHI A, TSUBOI H, et al. Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(1): 146-150.
- [16] 闫祯昕. 基于靶点黄嘌呤氧化酶的抗高尿酸血症药物研发的初步探究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [17] 侯燕. 白头翁皂苷通过 NALP3 炎症体信号通路抑制大鼠痛风性关节炎急性发作的研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [18] 纪泽敏, 牟菲, 陈姝琴, 等. 基于倾向性评分匹配法筛选高尿酸血症的差异核心菌群[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(2): 233-238.
- [19] 阿丽叶古丽·艾皮热, 克力木·阿不都热依木, 马永斌, 等. 基于 GC-MS 的肥胖高尿酸血症代谢组学研究[J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志, 2020, 6(4): 223-226.
- [20] GUO Z, ZHANG J C, WANG Z L, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20602.

(收稿日期:2021-07-19 修回日期:2021-08-09)

(上接第 46 页)

- [3] 王猛, 王贵玉. 2016 年版美国结直肠外科医师学会《肛周脓肿、肛瘘和直肠阴道瘘治疗指南》解读[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(2): 162-165.
- [4] 马志琼, 黄小瑜, 何娇. 肛周脓肿或肛瘘术后影响创面愈合质量的危险因素分析[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(2): 76-80.
- [5] 刘毅, 黄晓元, 沈余明. 创面的外科治疗[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2019: 21.
- [6] 韦瑞丽, 余芳, 叶志华, 等. 藻酸盐银离子敷料促进肛瘘术后创面愈合的临床效果观察[J]. 结直肠肛门外科, 2020, 26(5): 623-626.
- [7] 中华中医药学会. 中医肛肠科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 242-248.
- [8] 林雪颖, 刘洋, 逯芳芳. 致康胶囊治疗人工流产后阴道出血的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(4): 526-528, 533.
- [9] 杜舞英. 致康胶囊外敷对宫颈活检创面止血的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(6): 1271-1272.
- [10] 刘世英, 金绍燕. 宫颈环形电切术后应用致康胶囊促进宫颈创面愈合及术后出血的效果[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(15): 2474-2475.
- [11] 宋顺心. 美国结直肠外科医师学会肛周脓肿、肛瘘和直肠阴道瘘临床诊治指南[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(12): 1437-1439.
- [12] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准: ZY/T001.1~001.9—94[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 133.
- [13] TOSETTO A, CASTAMAN G, RODEGHIERO F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(Suppl. 1): 142-150.
- [14] 伍津津, 朱堂友. 皮肤组织工程学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 147-149.
- [15] 毛录英, 代建华. 肛周脓肿肛瘘术后创面愈合影响因素分析[J]. 现代仪器与医疗, 2017, 23(2): 108-110.
- [16] 沈晓, 曹永清, 姚一博, 等. 垫棉压迫法治疗低位复杂性肛瘘术后创腔闭合的临床研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3228-3232.
- [17] 王前波, 韩亮. 大黄粉治疗消化道出血的临床疗效[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(2): 233-234.
- [18] 张莹, 张英, 侯伟娜, 等. 大黄饮片与大黄免煎颗粒单药、复方对血瘀模型大鼠血液流变学、凝血功能的影响比较[J]. 山东医药, 2020, 60(17): 41-43.
- [19] 唐煌尧, 杨亭, 赵华, 等. 小檗碱对炎症性肠病肠道屏障的影响及其信号通路[J]. 动物营养学报, 2020, 32(2): 523-529.
- [20] 米婷, 喻嵘, 苏丽清, 等. 薯蓣丸联合龙血竭胶囊对 MKR 转基因 2 型糖尿病小鼠创面愈合的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(9): 1110-1115.
- [21] ISHIHARA J, ISHIHARA A, STARKE R D, et al. The heparin binding domain of von Willebrand factor binds to growth factors and promotes angiogenesis in wound healing[J]. Blood, 2019, 133(24): 2559-2569.
- [22] BALAJI RAGUNATHRAO V A, ANWAR M, AKHTER M Z, et al. Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Activity Promotes Tumor Growth by Amplifying VEGF-VEGFR2 Angiogenic Signaling[J]. Cell Rep, 2019, 29(11): 3472-3487.
- [23] 周丽艳, 高露文. 大黄素对大鼠烫伤创面模型皮肤表皮细胞增殖作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2806-2809, 后插 16-后插 17.
- [24] 唐甜, 杨静. 大黄素对家兔实验性皮肤创伤的促愈合作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2006, 20(2): 112-119.
- [25] 李玲, 刘杨, 夏凡, 等. 黄连温胆汤对慢性肾衰模型大鼠肾脏组织中 TGF- β 1 及 VEGF 表达的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(10): 2169-2174.
- [26] 董艳, 冯岚岚, 刘咏梅, 等. 基于网络药理学的三七总皂苷治疗冠心病作用靶点研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(12): 1707-1711, 1723.

(收稿日期:2021-07-20 修回日期:2021-10-09)