

铁皮石斛粗多糖预防化疗性肠道 黏膜炎作用的研究*

祁新^{1,2}, 戴天浥^{1,2,3}, 周丽免^{1,2}, 赵红梅¹,
洪文龙⁴, 田洋^{1,2,3**}, 白忠彬^{1,2**}

(1. 云南农业大学 食品科学技术学院, 云南 昆明 650201;

2. 国家辣木加工技术研发专业中心, 云南 昆明 650201;

3. 云南省生物大数据重点实验室, 云南 昆明 650201;

4. 云南斛哥药业有限公司, 云南 普洱 665000)

摘要:【目的】探究铁皮石斛粗多糖对 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 诱导引起的小鼠化疗性肠道黏膜炎 (CIM) 的预防作用。【方法】健康雄性昆明鼠 40 只, 随机分为正常组、CIM 模型组 (腹腔注射 5-FU 130 mg/kg) 及铁皮石斛粗多糖低、中、高剂量组 (分别灌胃铁皮石斛粗多糖 50、100 和 200 mg/kg, 每日 1 次, 持续 2 周, 24 h 后腹腔注射 5-FU 130 mg/kg, 每日 1 次, 持续 2 d), 观察小鼠体质量变化情况, 在腹腔注射 5-FU 48 h 后处死动物, 对小肠进行形态学评价, 检测小肠增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达, 对小肠屏障闭锁小带蛋白 1 (ZO-1)、闭锁蛋白 (Occludin)、炎症因子白介素 1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 表达量进行检测。【结果】与 CIM 模型组相比, 铁皮石斛粗多糖中剂量 (100 mg/kg) 组小鼠体质量明显降低; 可增加小肠绒毛长度、降低隐窝深度、增加绒毛长度与隐窝深度比值; 小肠 PCNA 表达量明显增加; 可提高小肠屏障 ZO-1 和 Occludin mRNA 表达量; 抑制炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 表达量。【结论】铁皮石斛粗多糖具有预防 5-FU 引起的化疗性肠道黏膜炎。

关键词: 铁皮石斛粗多糖; 5-氟尿嘧啶; 化疗性肠道黏膜炎; 小鼠; 预防作用

中图分类号: R 285.5

文献标志码: A

文章编号: 1004-390X (2021) 04-0676-08

Effect of Dendrobium Officinale Polysaccharide on the Prevention of Chemotherapy-induced Intestinal Mucositis

QI Xin^{1,2}, DAI Tianyi^{1,2,3}, ZHOU Limian^{1,2}, ZHAO Hongmei¹,
HONG Wenlong⁴, TIAN Yang^{1,2,3}, BAI Zhongbin^{1,2}

(1. College of Food Science and Technology, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China;

2. National Research and Development Center of Moringa Oleifera Processing Technology, Kunming 650201, China;

3. Yunnan Key Laboratory of Biological Big Data, Kunming 650201, China;

4. Yunnan Huge Pharmaceutical Co., Ltd., Pu'er 665000, China)

收稿日期: 2020-11-12

修回日期: 2021-03-03

网络首发时间: 2021-08-13 17:17:43

*基金项目: 云南省重大科技专项计划 (202002AA100005); 云南省重大科技专项-绿色食品国际合作研究中心项目 (2019ZG00905); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才 (2018HB040); 云南省科技计划项目-农业大数据-数据库 (2018Z1001); 云南省教育厅科学研究基金项目 (2019Y0074)。

作者简介: 祁新 (1994—), 男, 吉林辉南人, 在读硕士研究生, 主要从事功能性食品功效研究。

E-mail: 1428417685@qq.com

**通信作者 Corresponding authors: 田洋 (1983—), 男, 辽宁北镇人, 博士, 教授, 主要从事药食同源资源功能食品研究。E-mail: tianyang1208@163.com; 白忠彬 (1969—), 男, 吉林公主岭人, 博士, 教授, 主要从事云南地道中药及功能性食品研究。E-mail: 2300436285@qq.com

网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/53.1044.S.20210813.1457.001.html>



Abstract: [Purpose] To investigate the preventive effect of *Dendrobium officinale* polysaccharides on the chemotherapeutic intestinal mucositis (CIM) in mice induced by 5-FU. [Methods] Forty healthy male Kunming mice were randomly divided into normal group, CIM model group (intraperitoneal injection of 5-FU 130 mg/kg), low, medium, and high-dose groups of *D. officinale* polysaccharide (50, 100, 200 mg/kg, respectively, once a day for 2 weeks, after 24 hours, mice were intraperitoneally injected with 5-FU 130 mg/kg, once a day, for 2 days). The weight changes of mice were observed. The mice were killed 48 hours after 5-FU was injected intraperitoneally. The morphology of small intestine was evaluated and the expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the small intestine was detected. The expression of *ZO-1*, *Occludin*, *IL-1 β* and *TNF- α* were detected test. [Results] Compared with CIM model group, the middle dose of *D. officinale* polysaccharide (100 mg/kg) significantly reduced the weight change of mice ($P<0.05$), increased the villi length, decreased the crypt depth, increased the ratio of villi length to crypt depth, increased the expression of PCNA in small intestine, increased the expression of *ZO-1* and *Occludin* mRNA in intestinal barrier, and inhibited the expression of inflammatory factors *IL-1 β* and *TNF- α* . [Conclusion] *Dendrobium officinale* polysaccharides can prevent chemotherapy-induced intestinal mucositis caused by 5-FU.

Keywords: *Dendrobium officinale* polysaccharide; 5-fluorouracil; chemotherapy-induced intestinal; mice; preventive role

目前,化疗是恶性肿瘤患者主要的治疗方式^[1],化疗药物一般以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)最为常见。通常情况下化疗药物对机体正常细胞会造成极大损害^[2],化疗性肠道黏膜炎(chemotherapy induced intestinal mucositis, CIM)是化疗患者最为常见的不良反应^[3],化疗引起的肠道黏膜炎达40%,而大剂量化疗患者的黏膜炎发生率高达76%^[4],其主要发生在小肠^[5]。化疗引起的肠道黏膜炎表现为机体体质量减轻、肠道隐窝细胞凋亡和肠道屏障功能紊乱^[6]。研究发现: CIM与促炎因子水平升高有关,但其机制尚不清楚。CIM不仅限制了抗肿瘤药物的临床应用,也严重影响患者的生活质量,导致病情恶化、危及生命^[7]。因此,人们越加关注能够预防或治疗黏膜炎的药物研究。免疫调节剂如谷氨酰胺、精氨酸和益生菌对CIM具有一定的预防和治疗作用^[8]。但报道很少有传统中药材预防和治疗CIM,因此寻找一种安全、绿色的传统中药材是预防和治疗CIM的重要研究方向。

铁皮石斛(*Dendrobium officinale* Kinura et-Migo, DOKM)是一种药食两用的传统中药材,被列为“中华九大仙草”之首^[9],主要功效成分有石斛多糖、石斛碱、萜类及其衍生物等。铁皮石斛具有广泛的药效作用,如抗肿瘤、抗氧化、抗衰老、抗疲劳、降血糖、降血压、降血脂和增强

免疫等功能^[10]。前期研究^[11]发现:铁皮石斛多糖具有肠道免疫调节功能,故笔者推测铁皮石斛多糖对化疗性肠道黏膜炎也具有防治作用。因此,本研究采用5-FU诱导小鼠肠道黏膜炎模型,观察铁皮石斛粗多糖预防5-FU引起的肠道黏膜炎的疗效,并对铁皮石斛粗多糖预防5-FU引起的肠道黏膜炎进行初探,为铁皮石斛粗多糖预防化疗性肠道黏膜炎提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物

SPF级雄性昆明鼠40只,6~8周龄,体质量20~25 g,购自辽宁长生生物技术股份有限公司,动物质量合格证号:211002300046930,许可证号SCXK(辽)2015—0001。饲养环境:23~25℃,相对湿度60%~65%,光照12 h,自由进食和饮水。所有程序均严格按照中国实验动物使用和管理法规以及云南农业大学实验动物研究所制定的指南进行,并经云南农业大学动物保护和动物使用委员会批准。

1.1.2 药物

三年生林下仿生铁皮石斛茎(云南省普洱市斛哥庄园);5-FU(CAS:51-21-8)(上海源叶生物科技有限公司)。

1.1.3 试剂

RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒和 SYBR 染料 (南京诺唯赞生物科技有限公司); 抗体 PCNA (Abcam 公司); 引物白介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β), 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α), ZO-1 和 Occludin (上海捷瑞生物工程有限公司); 免疫组化试剂盒 (Vector 公司)。

1.1.4 仪器

LightCycler 480 II 荧光定量 PCR 仪 (德国 Roche 公司); 光学生物显微镜 (上海光学仪器厂); 组织包埋机、脱水机与切片机 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司]。

1.2 方法

1.2.1 铁皮石斛粗多糖的制备

铁皮石斛粗多糖的制备方法在林为艺等^[12]和于静等^[13]的基础上加以改进。将新鲜的铁皮石斛茎切割分段, 每段长度 0.5~1 cm, 于 60 ℃ 恒温烘 3 d, 将烘干的铁皮石斛粉碎成粉过 100 目筛, 备用。采用热水浸提法, 取料液比 (g : mL) 1 : 10, 浸提温度 95~100 ℃, 浸提时间为 90 min, 将提取液用六层纱布过滤, 提取 3 次, 合并滤液, 进行浓缩。4 000 r/min 离心 15 min, 加入 5 倍体积 95% 乙醇, 静置 24 h, 离心取沉淀, 沉淀用适量无水乙醇洗涤 2 次, 冷冻干燥得到铁皮石斛粗多糖, 于常温储存。铁皮石斛粗多糖的提取率为 14.8%。

1.2.2 动物试验分组、给药与模型建立

昆明小鼠适应性喂养 7 d 后, 将小鼠按体质量随机分成正常组、CIM 模型组和铁皮石斛粗多糖低、中、高剂量组。正常组灌胃蒸馏水 [0.01 mL/g (体质量)], 每日 1 次, 持续 14 d, 第 15 天腹腔注射生理盐水 [0.01 mL/g (体质量)], 每日 1 次, 持续 2 d; CIM 模型组灌胃蒸馏水 [0.01 mL/g (体质量)], 每日 1 次, 持续 14 d, 第 15 天腹腔注射 5-FU [130 g/kg (体质量), 溶于生理盐水], 每日 1 次, 持续 2 d; 铁皮石斛粗多糖低、中、高组灌胃铁皮石斛粗多糖 (50、100、200 mg/kg, 溶于蒸馏水), 每日 1 次, 持续 14 d, 第 15 天腹腔注射 5-FU [130 g/kg (体质量), 溶于生理盐水], 每日 1 次, 持续 2 d。记录小鼠每日体质量, 各组小鼠于腹腔注射结束 48 h 后处死。

1.2.3 动物组织收集

颈椎脱臼处死小鼠, 剖开腹腔进行组织收

集, 收集近盲端小肠段 1 cm, 用 PBS 冲洗干净液氮速冻后于 -80 ℃ 保存。收集近胃端小肠段 1 cm, 用 PBS 冲洗干净放入 4% 多聚甲醛固定 (4 ℃)。

1.2.4 小肠组织形态学观察

将放入 4% 多聚甲醛固定的小肠进行冲水 3 h 后使用体积分数递增的酒精脱水, 酒精体积分数依次为 45%、55%、65%、75%、85%、95% 和 100%, 二甲苯透明, 石蜡包埋。对石蜡包埋块切片, 厚度为 5 μ m, 切片后再使用体积分数递减酒精水化, 酒精体积分数依次为 100%、95%、85%、75% 和 65%, 洗后进行 H E (hematoxylin and eosin) 染色。电子显微镜下观察各组小鼠小肠组织形态学变化, 并在 100 倍下采集图片, 在软件 Image-pro plus 6.0 下进行测量。

1.2.5 小肠增殖蛋白免疫组化染色

石蜡包埋, 切片厚度 5 μ m, 在烘箱 65 ℃ 烤片 60 min, 使用体积分数递减的酒精水化, 采用柠檬酸钠进行抗原修复, 加入 10% 过氧化氢室温下孵育 30 min, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤 3 次, 每次 5 min, 5% 牛血清蛋白进行封闭, 滴加 PCNA 单克隆抗体 4 ℃ 过夜。第 2 天回收一抗, PBS 洗涤 3 次, 每次 5 min, 加入 HRP 标记的 PCNA 蛋白二抗, 37 ℃ 孵育 60 min, PBS 洗涤 3 次, 每次 3 min, 加入 DAB 后, UP 水冲洗和苏木精复染 1 min, 脱水后进行封片, 在烘箱 65 ℃ 烤片 60 min, 在 200 倍显微镜下进行观察并采集图像。

1.2.6 荧光定量 PCR 法检测小肠屏障、炎症因子 mRNA 表达水平

将 -80 ℃ 冻存的小肠组织进行总 RNA 提取, 用分光光度计测定 RNA 的含量。随后, 使用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。采用实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 法检测, 采用 SYBR Green Master (Rox) (Roche) 按照表 1 进行上机操作, 每组试验重复 3 次。试验中所用的引物序列见表 2。

1.3 统计分析

试验数据采用 GraphPad Prism 5.01 统计作图软件进行处理, 组间比较采用单因素方差分析和独立 t 检验, “*”表示 $P < 0.05$, 差异显著; “**”表示 $P < 0.01$, 差异更为显著; “***”表示 $P < 0.001$, 差异极显著。

表 1 RT-PCR 扩增条件
Tab. 1 RT-PCR amplification conditions

反应步骤 reaction steps	反应环节 reaction lin	循环数 number of cycles	反应温度/℃ reaction temperature	反应时间/s reaction time	升降温率/(℃·s ⁻¹) temperature rise and fall speed
1步 stage 1	预变性 pre-denaturation	1	95	30	4.40
2步 stage 2	PCR	40	95	5	4.40
			60	30	2.20
3步 stage 3	溶解曲线 dissolution curve	1	95	5	4.40
			65	60	2.20
			95		0.11
4步 stage 4	降温 cooling	1	50	30	2.20

表 2 RT-PCR 引物序列
Tab. 2 RT-PCR primer sequence

基因 gene	上游引物(5'→3') upstream primer	下游引物(5'→3') downstream primers
<i>ZO-1</i>	TTTTTGACAGGGGAGTGG	TGCTGCAGAGGTCAAAGTTCAAG
<i>Occludin</i>	ATGTCCGGCCGATGCTCTC	TTTGCTGCTCTTGGGTCTGTAT
<i>IL-1β</i>	TCCATGAGCTTTGTACAAGGA	AGCCCATACTTTAGGAAGACA
<i>TNF-α</i>	AGACCCTCACACTCAGATCA	TCTTTGAGATCCATGCCGTTG
<i>β-actin</i>	GATTACTGCTCTGGCTCCTAGC	GACTCATCGTACTCTGCTTG C

2 结果与分析

2.1 小鼠体质量变化

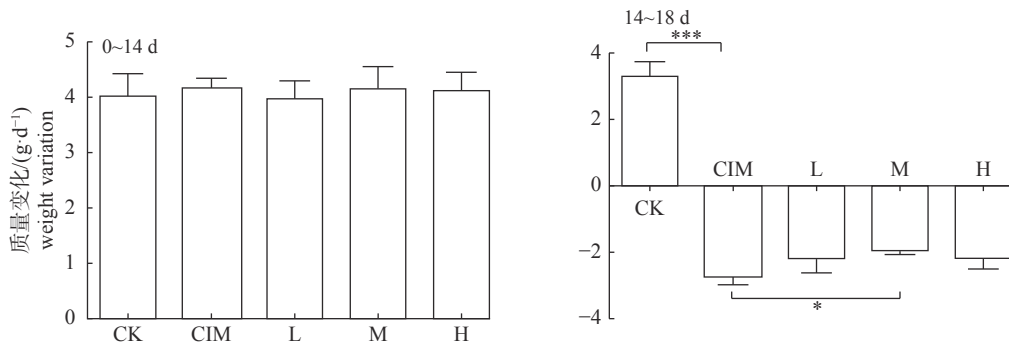
由图 1 可知: 0~14 d 铁皮石斛粗多糖不同剂量对小鼠体质量变化没有影响。腹腔注射 5-FU 后, 与正常组比较, CIM 模型组小鼠体质量极显著下降 ($P<0.001$)。与 CIM 模型比较, 铁皮石斛粗多糖中剂量组明显逆转小鼠体质量的减轻 ($P<0.05$), 但是铁皮石斛粗多糖低剂量与高剂量组小鼠体质量变化没有显著性差异。这表明铁皮

石斛粗多糖对化疗性肠道黏膜炎小鼠体质量减轻具有明显改善作用。

2.2 小鼠小肠组织形态学观察

由图 2 可知: 正常组小鼠小肠绒毛形态整齐规则, CIM 模型组绒毛形态萎缩、隐窝结构丧失, 损伤较严重; 铁皮石斛粗多糖中剂量组绒毛萎缩与隐窝结构缺失情况减少。

由图 3 可知: 与正常组比较, CIM 模型组小肠绒毛长度极显著降低 ($P<0.001$)、隐窝深度显著增加 ($P<0.01$), 绒毛长度/隐窝深度值极显著降低



注: CK. 正常组; CIM. CIM 模型组; L. 铁皮石斛粗多糖低剂量组; M. 铁皮石斛粗多糖中剂量组; H. 铁皮石斛粗多糖高剂量组; “*”、“***”和“****”分别表示在 0.05、0.01 和 0.001 水平上差异显著; 下同。

Note: CK. normal group; CIM. CIM model group; L. *D. officinale* polysaccharide lowdose group; M. *D. officinale* polysaccharide medium dose group; H. *D. candidum* polysaccharide highdose group; “*”, “***” and “****” mean significant difference at 0.05, 0.01 and 0.001 level, respectively; the same as below.

图 1 铁皮石斛粗多糖对化疗性肠道黏膜炎小鼠体质量变化的影响

Fig. 1 Effect of *D. officinale* polysaccharide on the body weight variation of mice with chemotherapy-induced intestinal mucositis

($P<0.001$), 这与文献 [14] 报道的黏膜炎组织形态学表现相符合, 证明肠黏膜炎模型建立成功。与 CIM 模型组比较, 铁皮石斛粗多糖中剂量组小肠绒毛长度增加 ($P<0.05$), 隐窝深度值降低 ($P<0.05$), 小肠绒毛长度/隐窝深度比值升高 ($P<0.05$), 铁皮石斛粗多糖低、高剂量组组织形态学差异不显著。这表明铁皮石斛粗多糖对化疗性肠道黏膜炎小鼠小肠组织形态学具有明显改善作用。

2.3 小鼠小肠 PCNA 蛋白表达量的检测

由图 4 可知: PCNA 阳性细胞被染成棕黄

色; 由图 5 表明: 与正常组比较, CIM 模型组小肠 PCNA 蛋白表达量极显著降低 ($P<0.001$); 与 CIM 模型组比较, 铁皮石斛中剂量组小肠 PCNA 蛋白表达量显著增加 ($P<0.05$), 这表明铁皮石斛粗多糖可以促进化疗性肠道黏膜炎小鼠小肠上皮细胞增殖, 具有缓解化疗性肠道黏膜炎的作用。

2.4 小鼠小肠 ZO-1 和 Occludin mRNA 表达量的检测

由图 6 可知: 与正常组比较, CIM 模型组的 ZO-1 与 Occludin mRNA 表达量显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与 CIM 模型组比较, 铁皮石斛

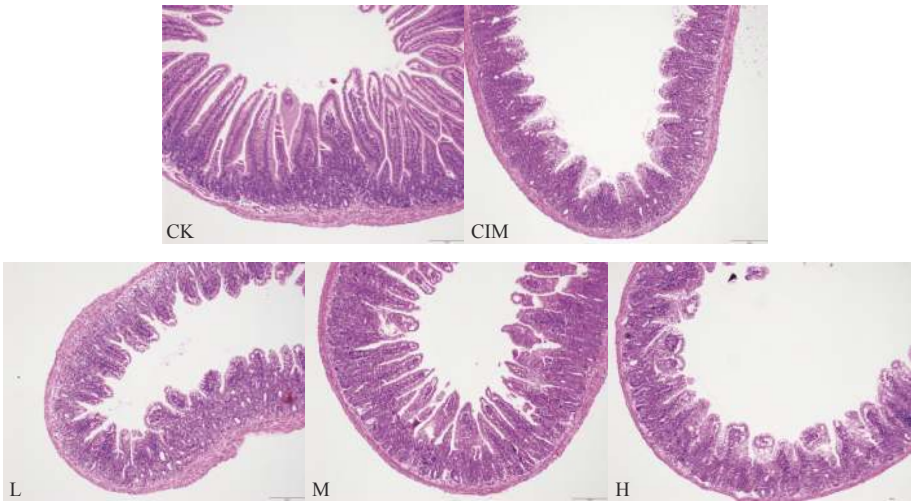


图 2 各组小鼠小肠组织切片 (HE 染色, ×100)

Fig. 2 Histopathological features of small intestine tissues in mice (HE staining, ×100)

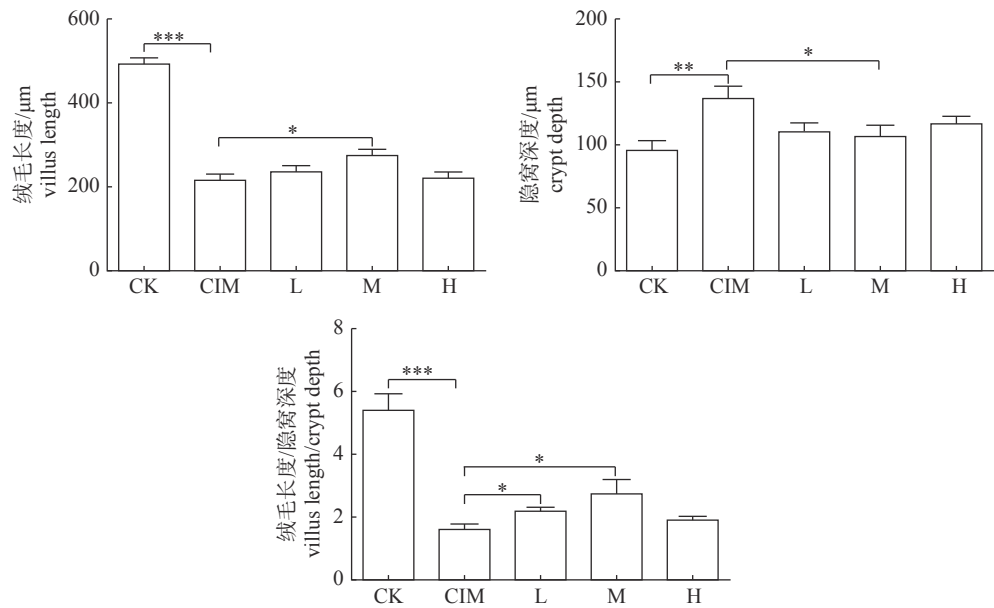


图 3 铁皮石斛粗多糖对小鼠小肠黏膜形态学参数的影响

Fig. 3 Effects of *D. officinale* polysaccharides on the morphological parameters of small intestinal mucosa in mice

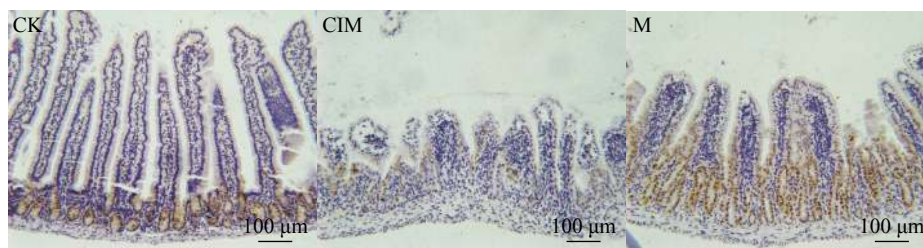


图4 各组小鼠小肠免疫组化组织切片 (PCNA 染色, ×200)

Fig. 4 Immunohistochemical tissue sections of mice small intestine in each group (PCNA staining, ×200)

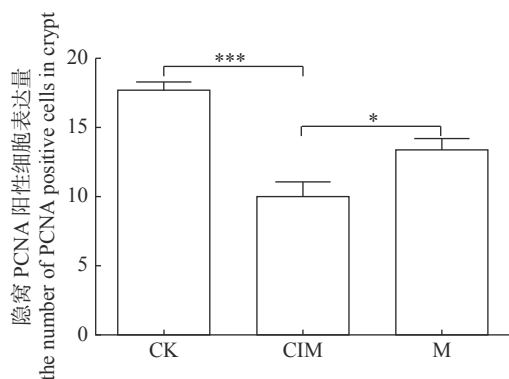


图5 铁皮石斛粗多糖对小鼠小肠 PCNA 表达量的影响

Fig. 5 Effect of *D. officinale* polysaccharide on PCNA expression in small intestine of mice

粗多糖中剂量组 *Occludin* mRNA 表达量显著增加 ($P < 0.05$), *ZO-1* mRNA 表达量差异不显著 ($P > 0.05$)。这表明铁皮石斛粗多糖对化疗性肠道黏膜炎小鼠小肠屏障具有改善作用。

2.5 小鼠小肠 *IL-1 β* 和 *TNF- α* mRNA 表达量的检测

由图7可知:与正常组比较,CIM模型组的 *IL-1 β* 与 *TNF- α* mRNA 表达量极显著增加 ($P < 0.001$);与CIM模型组比较,铁皮石斛粗多糖中剂量组 *IL-1 β* 与 *TNF- α* mRNA 表达量显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。这表明铁皮石斛粗多糖抑制化疗性肠道黏膜炎小鼠小肠炎症因子的增加。

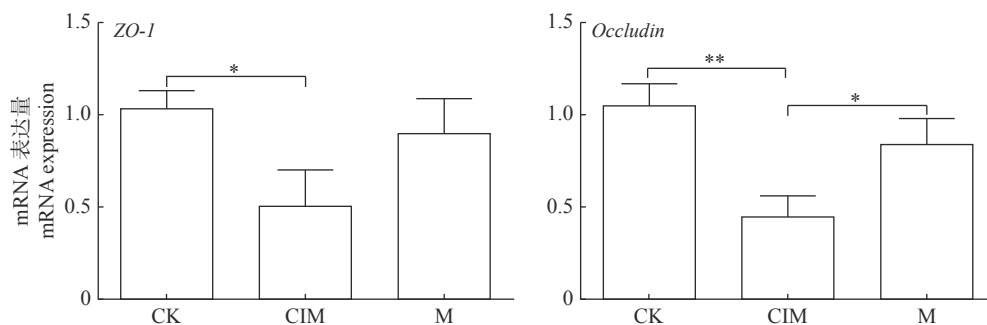


图6 铁皮石斛粗多糖对小鼠小肠肠道屏障 mRNA 表达量的影响

Fig. 6 Effect of *D. officinale* polysaccharides on the expression of intestinal barrier mRNA in mice

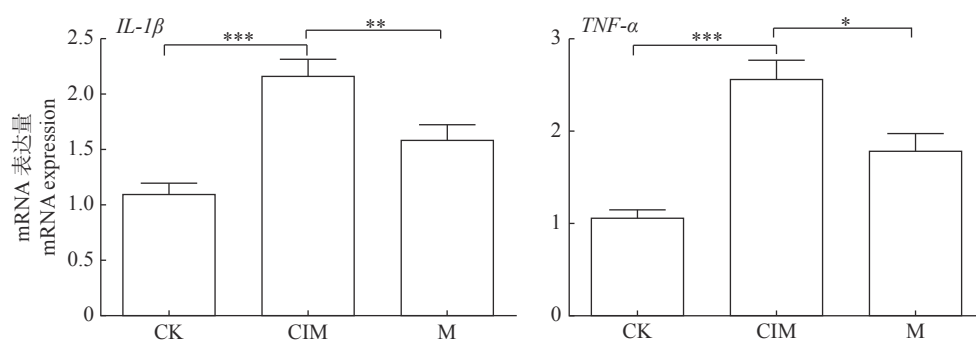


图7 铁皮石斛粗多糖对小鼠小肠炎症因子 mRNA 表达量的影响

Fig. 7 Effect of *D. officinale* polysaccharides on the expression of inflammatory factors mRNA in small intestine of mice

3 讨论

化疗药物具有一定程度的胃肠道毒副作用, 化疗性药物以 5-FU、伊立替康 (CPT-11) 和氨甲蝶呤 (MTX) 等最为常见。当机体受到化疗药物的治疗而产生肠黏膜炎时, 肠黏膜结构受到破坏, 肠屏障功能受损。

从本研究来看, CIM 模型组因使用 5-FU 后, 小鼠体质量一直出现下降, 而铁皮石斛粗多糖能显著逆转 5-FU 引起的小鼠体质量下降。有研究表明: 化疗引起的小鼠体质量下降可能与肠道组织无法对食物进行吸收和肠道微生物环境紊乱有关^[15]。

小肠是消化和吸收的主要场所^[16]。小肠绒毛上皮细胞将消化道中的氨基酸、葡萄糖和无机盐等吸收进血液, 如果此部位受损, 将影响上述营养物质的吸收, 肠隐窝深度代表细胞的生成率, 隐窝越浅细胞成熟度越好, 分泌功能越好。绒毛缩短、隐窝深度增加、绒毛长度/隐窝深度比值下降都反映小肠黏膜损伤程度^[17]。本研究 CIM 模型组小鼠小肠绒毛明显萎缩、隐窝加深, 表明动物模型建立成功。铁皮石斛粗多糖可以逆转小肠组织形态学变化, 表明铁皮石斛粗多糖对化疗性肠道黏膜炎具有保护作用。

研究表明: 化疗性肠道黏膜炎 DNA 和非 DNA 损伤都会导致上皮细胞增殖减少^[18]。增殖细胞核抗原 (PCNA) 与细胞 DNA 合成关系密切, PCNA 是反映细胞增殖状态的良好指标^[19]。本研究应用免疫组织化学法, 探讨铁皮石斛粗多糖对化疗性肠道黏膜炎肠上皮细胞增殖作用的影响, 结果显示: 铁皮石斛粗多糖可促进黏膜炎小鼠小肠上皮细胞 PCNA 表达, 对肠道黏膜炎具有保护作用。

化疗性肠道黏膜炎会使肠上皮细胞极性失衡和肠屏障的通透性增大^[20], 影响肠上皮结构和功能, 导致毒性大分子物质进入体内, 肠道屏障的完整性对调节肠道微生态有着重要的作用^[21]。本研究表明: 铁皮石斛粗多糖可增加小肠肠屏障 mRNA 的表达, 从而对肠道起到保护作用。

化疗性肠道黏膜炎会导致肠道发生炎性细胞浸润, 产生组织炎症, 从而导致组织损伤^[22]。据相关报道表明: 炎症因子 (如 IL-1 β , TNF- α) 是衡量肠道黏膜损伤严重程度和修复的重要指标^[23]。

结果发现: CIM 模型组 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 表达量明显高于正常组, 铁皮石斛粗多糖组 IL-1 β 和 TNF- α mRNA 表达量明显低于 CIM 模型组。证实铁皮石斛粗多糖可以通过抑制炎症因子分泌来缓解小鼠化疗性肠道黏膜炎。

4 结论

铁皮石斛粗多糖通过减轻小肠组织损伤、促进小肠上皮细胞增殖、保护小肠肠道屏障和抑制炎症因子表达来缓解小鼠化疗性肠道黏膜炎。证明铁皮石斛粗多糖对化疗性肠道黏膜炎小鼠有较好的预防和保护作用, 但其机制尚不清楚, 有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] YAO W T, CAI Q Q, WANG J Q, et al. Treatment of osteosarcoma around the knee in skeletally immature patients[J]. *Oncology Letters*, 2017, 14: 5241. DOI: 10.3892/ol.2017.6903.
- [2] 邱晓, 李学涛, 居瑞军, 等. 中药“扶正固本”与化疗药联合抗肿瘤的研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(11): 1615. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.181133.
- [3] ABDULLAH A, SHARMISTHA B, JASON S. The role of open lung biopsy in critically ill patients with hypoxic respiratory failure: a retrospective cohort study[J]. *Canadian Respiratory Journal*, 2016, 2016: 8715024. DOI: 10.1155/2016/8715024.
- [4] RICKY W M. Elimination of unplanned treatment breaks and dose reductions caused by mucositis: positive implications for survival outcomes and cost reductions using high potency polymerized cross-linked sucralfate in 55 patients undergoing radiation for head and neck cancer with and without chemotherapy[J]. *Korean Journal of Clinical Oncology*, 2017, 13(1): 10. DOI: 10.14216/kjco.17002.
- [5] 张婷, 陆山红, 杨兴鑫, 等. 砂仁水提物对 5-FU 致大鼠肠黏膜屏障损伤的保护作用[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(3): 286. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.03.006.
- [6] 冯剑, 王毓国, 窦永起. 辐射损伤破坏肠黏膜机械屏障机制相关研究及进展[J]. *武警医学*, 2019, 30(9): 811. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2019.09.023.
- [7] 毕红霞, 王喜仁. 他汀类药物抗肿瘤的作用机制及临床研究进展[J]. *医学美容美容*, 2018, 27(20): 3.
- [8] HARADA K, TAKENAWA T, FERDOUS T, et al. Elemental diet directly affects chemotherapy-induced dermatitis and raw wound areas[J]. *Molecular & Clinical Oncology*, 2020, 13: 209. DOI: 10.3892/mco.2020.2050.
- [9] 张志勇, 黄作喜, 齐泽民. 铁皮石斛开放式组织培养体系的建立[J]. *贵州农业学*, 2018, 46(6): 1. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3601.2018.06.001.

- [10] 李玲, 邓晓兰, 赵兴兵, 等. 铁皮石斛化学成分及药理作用研究进展[J]. 肿瘤药学, 2011, 1(2): 90. DOI: [10.3969/j.issn.2095-1264.2011.02.003](#).
- [11] XIE S Z, LIU B, YE H Y, et al. *Dendrobium huoshanense* polysaccharide regionally regulates intestinal mucosal barrier function and intestinal microbiota in mice[J]. Carbohydrate Polymers, 2019, 206: 149. DOI: [10.1016/j.carbpol.2018.11.002](#).
- [12] 林为艺, 颜美秋, 吕圭源, 等. 铁皮石斛茎非多糖与粗多糖体内外抗氧化活性的比较[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 138. DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2016.02.040](#).
- [13] 于静, 段博文, 赵佩, 等. 铁皮石斛粗多糖对刀豆蛋白A诱导的小鼠急性肝损伤的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1): 82. DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2019.01.018](#).
- [14] YAN X X, LI H L, ZHANG Y T, et al. A new recombinant MS-superoxide dismutase alleviates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2020, 41: 348. DOI: [10.1038/s41401-019-0295-8](#).
- [15] JI W Z, ZHU Y, KAN P C, et al. Analysis of intestinal microbial communities of cerebral infarction and ischemia patients based on high throughput sequencing technology and glucose and lipid metabolism[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(4): 5413. DOI: [10.3892/mmr.2017.7227](#).
- [16] MURAKAMI T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine[J]. Expert Opinion Drug Discovery, 2017, 12: 1219. DOI: [10.1080/17460441.2017.1378176](#).
- [17] 周卫东, 项磊, 卢汉琪, 等. 党参多糖改善5-氟尿嘧啶诱导小肠黏膜炎的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7): 1495. DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2016.07.051](#).
- [18] ZHENG H, GAO J, MAN S L, et al. The protective effects of *Aquilariae Lignum Resinatum* extract on 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice[J]. Phytomedicine, 2019, 54: 308. DOI: [10.1016/j.phymed.2018.07.006](#).
- [19] KANDEFER-GOLA M, MADEJ J A, DZIMIRA S, et al. Comparative analysis of markers of cell proliferation in canine mast cell tumours according to current classifications[J]. Polish Journal of Veterinary Sciences, 2015, 18: 241. DOI: [10.1515/pjvs-2015-0031](#).
- [20] CHEN M D, LIU Y Y, XIONG S B, et al. Dietary L-tryptophan alleviated LPS-induced intestinal barrier injury by regulating tight junctions in a Caco-2 cell monolayer model[J]. Food & Function, 2019, 10(5): 2390. DOI: [10.1039/C9FO00123A](#).
- [21] LIU M, WU L, ZHU X, et al. Core-shell stability of nanoparticles plays an important role for overcoming the intestinal mucus and epithelium barrier[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2016, 4(35): 5831. DOI: [10.1039/C6TB01199C](#).
- [22] 王涛, 刘宏祥, 王颖, 等. 清热化痰解毒方对脑缺血再灌注大鼠肺组织TXNIP/NLRP3炎症通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 114. DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20181040](#).
- [23] JAWORSKA J, JANOWSKI T. Expression of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF α in the retained placenta of mares[J]. Theriogenology, 2019, 126: 1. DOI: [10.1016/j.theriogenology.2018.11.029](#).

责任编辑: 何承刚