

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.08.011

ASM 对异常黑胆质肝癌移植大鼠模型的干预*

任海燕¹ 张敏芳¹ 朱虎虎² 谢风莲¹ 汤建安¹ 胡汉华^{1Δ}

(1 新疆医科大学中心实验室 新疆 乌鲁木齐 830011; 2 新疆医科大学动物实验中心 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要 目的:探讨移植法制备异常黑胆质肝癌模型的可行性及维药异常黑胆质成熟剂(ASM)对肿瘤的干预作用。**方法:**用随机法将雄性 SD 大鼠分为正常对照组、模型对照组、病症模型组以及 ASM 药物治疗组(低、中、高剂量),正常对照组行假肝癌移植术(肝内注射生理盐水);模型对照组采用移植法将 walker-256 腹水瘤细胞进行肝内接种,建立肝癌模型;病症模型组首先采用多重因素(干寒饲养、足底刺激、铁管制动等)诱导制备异常黑胆质证大鼠模型,在此基础上进行肝内接种 walker-256 腹水瘤细胞,建立异常黑胆质证肝癌大鼠模型;ASM 药物治疗组分为低、中、高不同剂量组(2.53, 5.06, 10.12 g/kg),异常黑胆质证大鼠接种瘤细胞后给予 ASM 灌胃治疗。2 w 后处死取材,观察各组大鼠肿瘤发生情况、肿瘤体积、腹水形成率及腹壁后转移率;通过光镜及电镜观察各组大鼠肝癌组织肿瘤细胞形态结构变化。**结果:**模型对照组与病症模型组大鼠在肿瘤发生率、腹壁后转移率及肿瘤体积大小方面无显著差异($P>0.05$);与模型对照组相比,病症模型组大鼠腹水形成率显著增高,差异有统计学意义($P<0.05$);与病症模型组相比,低、中剂量 ASM 可以显著减小肿瘤体积、降低腹水形成率及腹壁后转移率($P<0.05$),而高剂量 ASM 组仅有腹水形成率显著降低($P<0.05$),肿瘤体积及腹壁后转移率无明显变化;光镜及电镜下观察可见,不同剂量 ASM 治疗组大鼠肿瘤细胞的水肿程度增加,瘤细胞发生变性坏死,其周围炎性细胞浸润明显增多。**结论:**异常黑胆质可能促进肝癌腹水形成和转移,从而影响肝癌的发展及转归;ASM 对肿瘤细胞有一定损伤,可以减少肝癌腹水形成和转移,从而起到一定的抗肿瘤作用,影响肿瘤转归。

关键词:异常黑胆质;肝癌大鼠模型;异常黑胆质成熟剂(ASM)

中图分类号:R-33; R735.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)08-1457-06

Intervention of ASM on the Transplanted Hepatoma Rats Model with Abnormal Savda Syndrome*

REN Hai-yan¹, ZHANG Min-fang¹, ZHU Hu-hu², XIE Feng-lian¹, TANG Jian-an¹, HU Han-hua^{1Δ}

(1 Central Laboratory, 2 Animal Laboratory Center, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To study the feasibility of the establishment of the transplanted hepatoma rats model with abnormal savda syndrome and evaluate the intervention of Abnormal Savda Munziq (ASM). **Methods:** The rats were divided into the control group, the model control group, the model with the abnormal savda syndrome group and the treatment group with ASM(2.53, 5.06, 10.12 g/kg). The transplanted hepatoma rats model was established by inoculating walker-256 ascites tumor cells into the liver. The model rats with abnormal savda syndrome was first established by using multi-complicated induced methods for 3 weeks, such as electric shock, cold feeding environment and iron pipe braking, etc, then were inoculated the walker-256 ascites tumor cells into the liver. The treatment groups were administrated with the ASM 2.53, 5.06, 10.12 g/kg for two weeks after the rats model with abnormal savda syndrome has injected tumor cells. The tumor incidence, tumor size, the ascites formation rate and abdominal metastatic rate were calculated and the tumor cell morphological structure changes were observed under the light microscope and electron microscope. **Results:** Between the model control group and the model with the abnormal savda syndrome group, there were no statistical significance in the tumor incidence, abdominal metastatic rate and tumor size ($P>0.05$), but compared with the model control group, the ascites formation rate was significantly higher in the model with the abnormal savda syndrome group ($P<0.05$); Compared with the model with abnormal savda syndrome, there were obvious decrease of tumor size, the ascites formation rate and abdominal metastatic rate in the treatment group with ASM (2.53, 5.06 g/kg), and there was only significantly decrease of the ascites formation rate in 10.12 g/kg ASM. Under the light microscope and electron microscope, we found edema degree of tumor cell aggravated, necrosis tumor cells and infiltrated inflammatory cells increased in the groups of ASM. **Conclusion:** Abnormal savda may promote the formation of ascites and metastasis of liver cancer, then affect the development and outcome of liver carcinoma; ASM has a certain anti-cancer effect and improve tumor outcome through demaging tumor cells and reducing ascites and metastatic.

Key words: Abnormal savda; Hepatoma rats model; Abnormal Savda Munzip(ASM)

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)08-1457-06

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81360569)

作者简介:任海燕(1984-),硕士研究生,主要研究方向:病理生理学,E-mail: 424732833@qq.com

Δ 通讯作者:胡汉华(1966-),教授,主要研究方向:维药防癌作用机制的研究,E-mail: huhanhua@163.com

(收稿日期:2017-10-07 接受日期:2017-10-30)

前言

维吾尔医学是我国传统医学的重要组成部分,对人体四种体液论的划分和独特的成熟-清除疗法在数百年的医疗实践中取得了巨大成功,多年来成熟-清除疗法运用于各种复杂性疾病的治疗也取得显著的疗效。在维吾尔医学理论中认为,疾病发生的根本原因是机体在各种不良因素影响下发生了体液性气质失调和异常变化,当四种体液被"燃烧"和"沉淀",最终就形成了一种产物-异常黑胆质,在此基础上容易发生肿瘤、代谢紊乱等复杂性疾病^[1]。张莉等^[2,3]的研究发现,异常黑胆质型恶性肿瘤的比例显著高于非异常黑胆质型恶性肿瘤。在维吾尔医学理论中,治疗异常黑胆质体液较为常用的一种独特方法就是"成熟-清除疗法",即先采用异常黑胆质成熟剂(Abnormal Savda Munziq, ASM)使异常黑胆质体液成熟,再将其清除。体外实验研究发现,该方药对肝癌等多种肿瘤细胞具有抑制作用^[4-6],但其作用机制尚不清楚。本研究拟在维吾尔理论指导下,采用移植法制备异常黑胆质证肝癌大鼠模型,并给予不同剂量ASM进行干预,观察各组大鼠在肿瘤发生、肿瘤体积、腹水形成、腹壁后转移及肿瘤组织细胞形态结构方面的差异,及ASM的干预效果,进而探讨异常黑胆质在肝癌发生发展中的作用及ASM对异常黑胆质证肝癌的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

实验动物:选用雄性SD大鼠(清洁级),72只,体质量(150±30)g。(购买于新疆医科大学实验动物中心,许可证号:SCXK(新)2011-0004。)

主要仪器设备及试剂:RQH-350型人工气候箱(上海精宏实验设备有限公司);低温超速离心机(美国Beckman公司);Leica RM2235切片机,JEOL1230透射电子显微镜(德国LEIKA公司);walker-256瘤细胞株(上海拜力生物有限公司);戊二醛(美国Sigma公司);ASM(新疆维吾尔自治区维吾尔医医院提供)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 将大鼠先进行3d的适应性饲养,随机分为6组:正常对照组,模型对照组,病症模型组,ASM低、中、高剂量给药组,每组12只。

1.2.2 模型制备 参照朱峰等^[7]的研究方法,制备异常黑胆质肝癌移植大鼠模型,操作步骤如下:(1)正常对照组:行假肝癌移植术(肝内注射生理盐水0.05 mL)。(2)模型对照组:取冻存的walker-256瘤细胞株解冻复苏,置入PBS中配制成细胞悬液(密度为 1×10^6 /mL),1 mL注入SD幼鼠腹腔,直至7天后可见幼鼠体内形成腹腔积液,将积液抽取后800 r/min离心3 min,弃上清后用PBS洗3次,最后配制成细胞悬液(密度为 3×10^6 /mL),备用。肝癌移植术前先将大鼠禁食12 h,常规麻醉后仰卧固定,消毒后取剑突下正中纵切口约1.5 cm,暴露肝左叶,用1 mL注射器抽取上述细胞悬液0.05 mL,与肝脏组织表面呈30°斜行刺入,深度0.5 cm,接种后棉签压迫止血后关腹。(3)病症模型组:首先参照张有辉等^[8]的研究方法,在干寒环境下(温度 6 ± 1 °C,相对湿度25-32.8%,12 h/d),给予大鼠干

寒属性饲料喂养(普通鼠饲料:茺菟子:大麦比例为7:1.5:1.5),同时施行间断电刺激、制动、游泳等多重因素共同作用3周,建立异常黑胆质证载体模型。随后按照模型对照组造模方式进行肝内接种walker-256腹水瘤细胞,制备异常黑胆质证肝癌大鼠模型。(4)ASM给药组(低、中、高剂量):参照本课题组既往研究方法^[8,9],采用灌胃给药方式,ASM给药剂量分别为2.53 g/kg、5.06 g/kg、10.12 g/kg,时长2 w。

1.2.3 饲养方式 正常对照组及模型对照组继续予以普通饲料饲养;病症模型组及ASM给药组继续采取异常黑胆质证载体模型饲养方式,术后每组饲养时长均为2 w。

1.2.4 样品取材以及模型观察 术后2 w,将各组大鼠施行戊巴比妥钠麻醉后打开腹腔,观察肿瘤发生情况、肿瘤体积大小、腹水形成及腹壁后转移情况。随后采用脱颈法处死大鼠并留取肝脏肿瘤组织备用;瘤体积计算参照公式 $V=A \times B^2/2$,A为瘤体长轴长度,B为短轴长度。

1.2.5 光镜标本制作 标本固定于4%多聚甲醛,乙醇梯度脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、苏木素-伊红(HE)染色,光学显微镜观察。

1.2.6 电镜标本制作 取体积大小约为1 mm³肝脏肿瘤组织,2.5%戊二醛和1%锇酸双重固定,丙酮梯度脱水,Epon812环氧树脂包埋,铅铀电子染色,JEOL1230透射电子显微镜观察。

1.3 统计学处理

应用SPSS 16.0统计软件对所得数据进行处理和分析,正态分布计量资料用" $\bar{x} \pm s$ "表示,采用方差分析;计数资料用率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

正常对照组大鼠精神状态良好,活动好动,食纳较好,体毛柔顺,毛色光亮,舌鲜红,体重为(364.68±38.65)g;模型对照组大鼠精神萎靡,食欲减退,活动减少,体毛柔顺但毛色欠光泽,体形略有消瘦,体重为(340.12±43.63)g;病症模型组大鼠易怒,食欲降低,体毛竖立枯槁,毛色无光,体重较正常对照组明显减轻(282.70±23.39)g。低、中、高剂量ASM给药组大鼠体重分别为(318.48±14.94, 308.68±36.45, 332.33±26.64)g,较病症模型组有所增加,毛色润泽,精神状态转好。

2.2 各组大鼠肝脏肿瘤发生情况

肝癌移植术后2 w,模型对照组实验期间非正常死亡2只,发生肿瘤大鼠9只,大鼠肝脏肿瘤发生率为90%,平均肿瘤体积为(91.01±30.06) mm³,病症模型组大鼠非正常死亡1只,发生肿瘤大鼠10只,发生率为90.9%,平均肿瘤体积为(273.90±30.14) mm³,ASM低、中、高剂量组每组12只大鼠肝脏均可见大小不等的瘤组织肿块,肿瘤发生率为100%,各组肿瘤发生率无显著差异($P > 0.05$);大鼠解剖后,发现模型对照组成瘤大鼠6只出现明显腹水,4只腹壁后可见转移瘤,病症模型组10只成瘤大鼠均出现腹水,5只大鼠可见腹壁后转移瘤。病症模型组大鼠腹水形成率显著高于模型对照组($P < 0.05$);与病症模型组相比,不同剂量ASM药物干预后腹水形成率及腹壁后转移率有不同程度降低,低、中剂量ASM组大鼠肿瘤体积显著减小($P < 0.05$)。见表1。

表 1 大鼠模型移植性肝癌发生率及表现

Table 1 The rate and performance of liver transplanted hepatoma tumor in rats

Groups	Amount(n)	Tumor Incidence	Tumor Volume(mm ³)	Ascites Formation Rate	Abdominal Metastatic Rate
Control Group	12	0	0	0	0
Model Control Group	10	9(90 %)	91.01± 30.06	(6)66.7 %*	(4)44.4 %
Model Group with abnormal savda syndrome	11	10(90.9 %)	273.90± 30.14	(10)100 %	(5)50 %
Group with ASM (low- dose)	12	12(100 %)	66.09± 27.56*	(5)41.6 %*	(0)0.0 %*
Group with ASM (middle- dose)	12	12(100 %)	57.91± 32.87*	(6)50 %*	(3)25 %*
Group with ASM (high- dose)	12	12(100 %)	121.00± 35.64	(3)25 %*	(4)33.3 %

Note: compared with Model Group with abnormal savda syndrome: *P<0.05.

2.3 大鼠肝脏大体观

正常对照组大鼠肝脏外观正常,色泽红润,表面光滑,形态规整;模型对照组、病症模型组、及 ASM 低、中、高剂量给药组

大鼠在肝癌移植术后,肝癌移植成功大鼠其肝脏表面可见大小呈球形或分叶状的肿瘤结节,呈灰白色,质软,与周围组织界限清楚。见图 1。

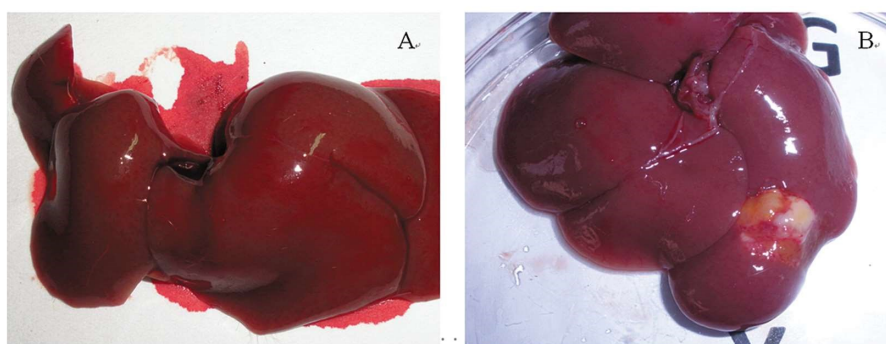


图 1 肝癌移植术后肝脏大体观

Fig.1 General view of liver after hepatoma transplantation

Note: A Contral group B Hepatoma transplantation model group.

2.4 各组大鼠肝脏肿瘤组织显微结构观察结果

HE 结果显示:正常对照组大鼠肝小叶结构清晰,肝细胞索排列规整,肝细胞形态结构正常;模型对照组大鼠瘤组织呈膨胀性生长,癌细胞大小不一,染色偏蓝,肝细胞索挤压,排列不齐,并可见纤维素样结构,病症模型组大鼠瘤组织呈浸润性生长,肝细胞索呈现挤压状态。ASM 低、中、高剂量给药组大鼠均出现肿瘤细胞间隙增宽,肿瘤细胞出现不同程度的肿胀变性,呈现泡沫状改变,肿瘤细胞巢可见大量炎细胞浸润,各组均可见不同程度的肿瘤细胞坏死灶。见图 2。

2.5 各组大鼠肝脏肿瘤组织超微结构观察结果

电镜结果显示:正常对照组大鼠肝细胞轻微肿胀,细胞基质密度降低,部分线粒体空泡变,细胞排列基本整齐;模型对照组肿瘤组织癌细胞成团,细胞异型明显,形态大小不一,细胞核核形不规则,核仁明显,核浆比例增大,异染色质多并呈团块边集,胞浆内核糖体多,其他细胞器少;病症模型组大鼠瘤组织癌细胞基本与模型对照组相同,细胞表面突起增多;ASM 低、中、高剂量给药组大鼠瘤组织癌细胞形态不规则,细胞核异染色质增多,成团块状且明显边集,部分癌细胞呈现细胞基质密度增

加,核异染色质呈粗大团块状,胞膜内陷,细胞表面可见囊泡状突起的凋亡细胞征象,部分癌细胞呈现肿胀变性损伤,瘤组织可见较多的巨噬细胞和炎细胞。见图 3。

3 讨论

维吾尔医学体液论探讨了疾病发生的根本原因,其认为当机体在各种致病因素的作用下,发生体液性气质失调并出现异常体液时,机体就会出现各种不同的病症,当机体的四种体液:胆液质、黏液质、血液质、黑胆质,被“燃烧”和“沉淀”后,会形成异常黑胆质,这种最终产物可导致各类异常黑胆质病症,是肿瘤、糖尿病、高血压、哮喘等复杂性疾病的共同致病因素^[1]。异常黑胆质型肿瘤在维医恶性肿瘤的分型中最为常见,有文献报道异常黑胆质型肿瘤发生率是非黑胆质型肿瘤的 2.15 倍^[2]。黑胆质产生于肝脏,贮存于脾脏,色略黑,味涩,属性干寒。基于肝癌高发病率和高病死率以及异常黑胆质型肿瘤高发的机制尚不清楚,建立简单易行的、接近人类肝癌临床特征的异常黑胆质病症结合动物模型,对于研究异常黑胆质致癌作用机制和维药治癌防癌研究有重要的现实意义。有学者采用二乙基亚硝

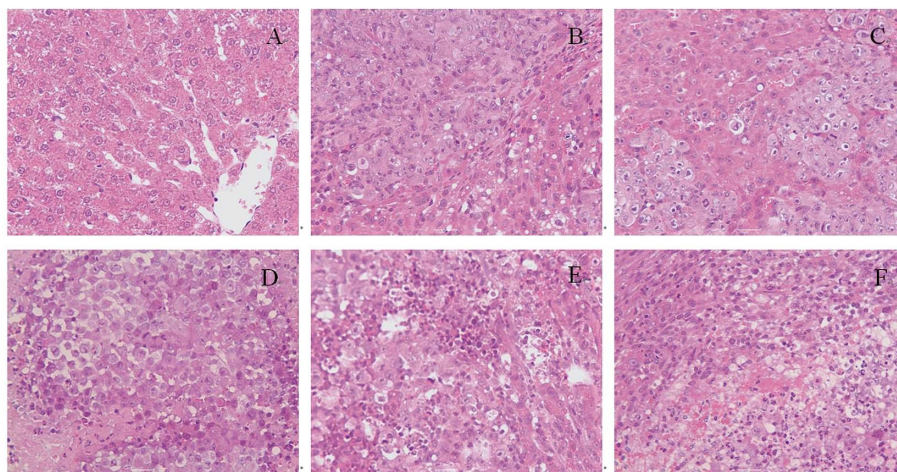


图2 肝癌移植术后肝脏癌组织 HE 染色结果

Fig. 2 HE staining of carcinoma tissues after hepatoma transplantation

Note: A Control group($\times 400$) B Control group of transplanted hepatoma($\times 400$) C Group of abnormal saliva transplanted hepatoma($\times 400$) D Group of low-dose ASM($\times 400$) E Group of middle-dose ASM($\times 400$) F Group of high-dose ASM($\times 400$)

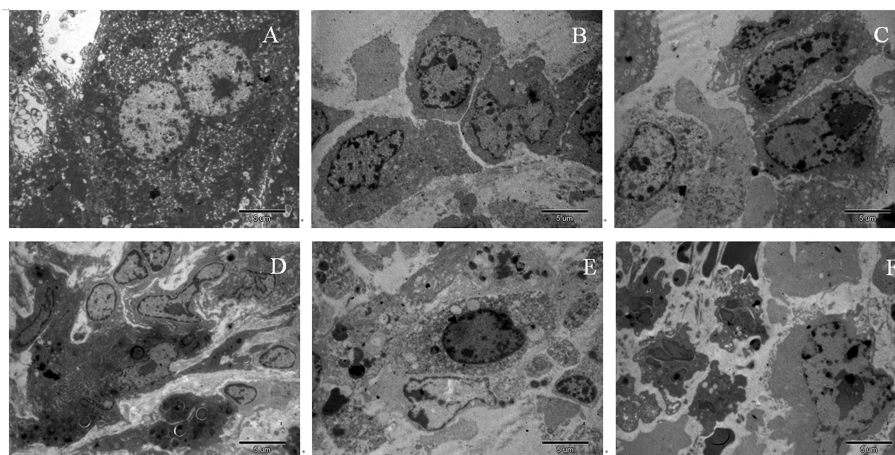


图3 肝癌移植术后肝脏癌组织电镜观察结果

Fig. 3 EM results of carcinoma tissues after hepatoma transplantation

Note: A Control group($\times 6000$) B Control group of transplanted hepatoma($\times 6000$) C Group of abnormal saliva transplanted hepatoma($\times 6000$) D Group of low-dose ASM($\times 6000$) E Group of middle-dose ASM($\times 6000$) F Group of high-dose ASM($\times 6000$)

胺(DEN)诱导肝癌的方法,在异常黑胆质证载体动物模型基础上,建立异常黑胆质病症肝癌大鼠模型^[10]。这种造模方式成功率高,致癌性专一,是目前动物实验研究中应用较广泛的肝癌动物模型,但是此法耗时长,动物死亡率高且肝癌在个体间表现一致性差。

Walker-256 是一株大鼠腹水癌细胞系,使用该细胞进行腹腔内注射,可快速形成腹水瘤,目前广泛应用于抗肿瘤药物体内实验研究,亦可用于大鼠多种可移植性肿瘤模型的建立^[7,11,12],其操作简便,个体差异小,肿瘤发生率较高。为探讨异常黑胆质对肝脏肿瘤发生发展及转归的影响和 ASM 对其干预作用,本研究在建立异常黑胆质证大鼠模型的基础上,采用了可操作性较强、成功率较高的肝内注射 walker-256 腹水瘤细胞制备异常黑胆质证肝癌大鼠模型,结果表明:使用 walker-256 瘤细胞进行肝内移植,制备肝癌模型成功率高达 90%,而与单纯肝癌移植模型大鼠相比,异常黑胆质证肝癌模型组大鼠腹水形成率和腹壁后转移率明显增高,瘤体积有增大趋势;病症模型

组大鼠肝脏肿瘤组织在光镜下呈现浸润性生长,电镜下观察可见瘤细胞异型明显、细胞表面突起增多,提示瘤细胞表现为高浸润和高转移的形态特点。肝癌患者腹水形成和瘤细胞扩散转移是肝癌晚期主要的并发症,如不能有效地控制,将严重影响患者的生存质量,是肝癌预后差的表征之一。异常黑胆质能在促进瘤细胞增殖生长,增加瘤细胞迁移能力等多方面影响肿瘤的发展。有学者在肿瘤移植动物模型相关实验研究中发现:使用 ICR 小鼠制备的异常黑胆质证载体肿瘤模型的肿瘤发生率及肿瘤质量均显著高于模型对照组(单纯肿瘤组),这说明在小鼠肿瘤的发生发展进程中,异常黑胆质可能起到一定的促进作用^[13]。本实验结果发现:在肝癌移植术后,模型对照组与病症模型组间虽然瘤体大小差异无统计学意义,但是病症模型组大鼠的腹水形成率显著高于模型对照组,形态学也表现为瘤细胞具有高侵袭力。由此说明,异常黑胆质体液在肝脏肿瘤发生发展过程中,不仅是一种致病因素,也是一种促进因素,其具体的发生机制尚不清楚。众多研究结果表明异常黑胆质能够通过促

进瘤细胞增殖生长,增加瘤细胞迁移能力等多方面直接影响肿瘤的发展,同时,异常黑胆质症患者机体免疫功能低下,神经内分泌紊乱,体重降低等身体基本状况变差也会影响肿瘤的预后^[14]。肝癌患者腹水形成的原因通常是由于肝功能受损,导致白蛋白合成减少,而低蛋白血症常伴随机体免疫功能低下,癌性腹水又可增加播种转移的机率,二者都直接影响肝癌患者的预后^[15]。

维吾尔医学理论认为,异常黑胆质的产生是一个逐渐推移的缓慢过程,是由量变到质变,异常黑胆质体液是肿瘤等多种复杂疾病的共性^[16]。针对异常体液的治疗,维医采取从改善异常体液的角度入手,即先使用成熟剂使其成熟,再使用清除剂予以清除,从而恢复失衡的体液,挽救损伤的器官及组织。ASM是由十几种草药组成的复方药,维医用于各种异常黑胆质性复杂性病症(例如肿瘤)的"成熟/清除"特色治疗,对肿瘤治疗有良好的效果^[17]。异常黑胆质成熟剂对肿瘤的防治作用是多方面的,众多研究表明它可抑制多种瘤细胞生长、促进瘤细胞凋亡、降低瘤细胞侵袭、改善瘤细胞耐药性及修复癌变组织,减轻放化疗的毒副作用、提高生活质量;该复方可以提高肿瘤患者免疫功能,纠正异常黑胆质肿瘤患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱状态^[14,16,18,19]。本次实验结果也表明:不同剂量 ASM 给药组大鼠均可见体重有所恢复,一般状况转好,腹水形成率和腹壁后转移率下降。由此推测异常黑胆质成熟剂可以改善肿瘤患者身体状态,纠正失衡体液,从而对肿瘤起到良好预防和治疗作用。

总之,通过在异常黑胆质载体大鼠模型基础上建立移植性肝癌模型,并予以 ASM 进行干预,我们发现异常黑胆质体液与肝癌的发生发展密切相关,对其预后产生不良影响;ASM 通过损伤瘤细胞和改善肿瘤患者自然防护力而起到一定抗肿瘤作用。

4 结论

(1)在异常黑胆质证载体大鼠模型基础上,将 walker-256 瘤细胞接种至肝脏组织内,可成功建立异常黑胆质证肝癌大鼠模型,成瘤率高,这种方法简单可行,该肿瘤模型的生物学行为与临床病程相似,为研究维药治疗肝癌的治疗提供理想的动物模型。

(2)异常黑胆质能促进肝癌的发生发展,通过增加肝癌腹水形成和肿瘤转移影响其转归。

(3)ASM 通过纠正异常黑胆质证中的体液失衡,恢复正常体液的生成,减轻肝癌大鼠腹水产生和肿瘤转移,从而起到一定的抗癌作用,改善肝癌预后。

参考文献(References)

- [1] 哈木拉提·吾甫尔主编. 维吾尔医气质、体液论及其现代研究[M]. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2003: 34-37
Haimurat Upur Chief editor. Theory of mizaj and hilti uigher medicine and modern study [M]. Xinjiang science and technology press(Urumuqi), 2003: 34-37
- [2] 张莉, 哈木拉提·吾甫尔, 玛依努尔·艾力, 等. 恶性肿瘤的维医分型及其神经内分泌免疫网络紊乱研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(2): 119-121
- [3] 成庆英, 杜业勤, 哈木拉提·吾甫尔, 等. 肿瘤维医分型与血浆 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺的改变 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(12): 22-24
Cheng Qing-ying, Du Ye-qin, Haimurat Upur, et al. The Relationship between Changes of Plasma 5-HT, NE, DA and Urgur Traditional Medicine Syndromes of Tumour Patients [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2008, 15(12): 22-24
- [4] 胡汉华, 盛磊, 哈木拉提·吾甫尔, 等. 维药异常黑胆质成熟剂的抗肿瘤作用及其对细胞迁移的影响[J]. 科技导报, 2011, 2(03): 62-65
Hu Han-hua, Sheng Lei, Haimurat Upur, et al. Anti-cancer Effects of Uighur Medicine Abnormal Savda Munzip and Its Influence on Cell Migration[J]. Science & Technology Review, 2011, 2(03): 62-65
- [5] 艾尼娃尔·艾克木, 夏克礼江·苏来曼, 单莲莲, 等. 基于乳腺癌(EAC) 荷瘤模型的异常黑胆质成熟剂对小鼠抗肿瘤作用研究[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(02): 153-157
Ainiwaer ·Aikemu, Xiakeerjiang ·Sulaiman, Shan Lian-lian, et al. Study of abnormal savda munzip inhibitory on mice EAC sarcoma[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2015, 38(02): 153-157
- [6] 玛依努尔·艾力, 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔药异常黑胆质成熟剂总黄酮逆转肝癌耐药性的作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(9): 31-33
Maynuer ·Aili, Haimurat ·Upur. The Reverse Effect of Uygur Medicine ASMq on the Drug Resistance Cells of Hepatoma [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2007, 14(9): 31-33
- [7] 朱峰, 杨小伟, 汤永辉, 等. Walker-256 大鼠移植性肝癌模型探讨[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(9): 92-93
Zhu Feng, Ynng Xiao-wei, Tong Yong-hui, et al. The Establishment of Transplantation Model of Liver Cancer In Walker-256 Tumor-bearing Rats[J]. Journal of Medical Research, 2010, 39(9): 92-93
- [8] 哈木拉提·吾甫尔, 艾斯卡尔·依米提, 伊力哈木江·沙比提, 等. ApoE 基因多态性与异常黑胆质型疾病的关 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2003, 20(6): 549-550
Upur·Halmurat, Askar·himit, Elhamjian·sabit, et al. The relationship between ApoE gene polymorphism and abnormal savda disease [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2003, 20(6): 549-550
- [9] 买吾拉尼江·依孜布拉, 巴吐尔·买买提明, 娜祖克·库班塔依, 等. 基于 HMR 代谢组学方法研究异常黑胆质性 2 型糖尿病大鼠的作用机制[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(4): 411-418
Zibulla·Mavlanjan, Mamtimin·Batur, Kurbantay·Nazuk, et al. HMR metabonomics study of abnormal Savda Munziq mechanism of effect to the abnormal savda syndrom type 2 diabets rats [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2013, 36(4): 411-418
- [10] 张有辉, 玉苏甫·吐尔逊, 哈木拉提·吾甫尔, 等. 异常黑胆质性肝癌病证模型肝硬化期免疫、内分泌紊乱状态[J]. 科技导报, 2011, 2(03): 62-65
Zhang You-hui, Tursun ·Yusup, Upur ·Halmurat, et al. Disordered Immune-endocrin Network in Hepatocirrhosis Phase of

- Hepatocarcinoma of Carrying Abnormal Savda Model [J]. Science & Technology Review, 2011, 2(03): 62-65
- [11] 肖菊花, 刘小红, 白书华, 等. 大鼠 Walker-256 移植性卵巢癌模型的建立[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(34): 6122-6124
- Xiao Ju-hua, Liu Xiao-hong, Bai Shu-hua, et al. Establishment of Walker-256 transplanted ovarian cancer rat model [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2015, 30(34): 6122-6124
- [12] 严继贵, 童晔玲, 何国农, 等. 应用 Walker-256 细胞建立大鼠骨癌模型[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(6): 1128-1130
- Yan Ji-gui, Tong Ye-ling, He Guo-nong, et al. To establish an animal model of bone cancer pain by using walker-256 tumor cell [J]. Chinese archives of traditional Chinese medicine, 2007, 25(6): 1128-1130
- [13] 张莉, 哈木拉提·吾甫尔, 胡尔西旦·尼可孜, 等. 异常黑胆质载体动物肿瘤模型的建立及其神经内分泌免疫指标的改变[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(5): 376-381
- Zhang Li, Halmurat·Upur, Huerxidan·Nikezi, et al. Stablistment of abnormal Isavda syndrome tumor model and the alteration of its neuro-endocrine-immune network [J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2007, 27(5): 376-381
- [14] 刘莹莹, 邓婉利, 刘文先, 等. 异常黑胆质成熟剂治疗肿瘤的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 156-158
- Liu Ying-ying, Deng Wan-li, Liu Wen-xian, et al. Study progress of abnormal savda Munziq in the treatment of tumors [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2015, 30(1): 156-158
- [15] 杜腾飞, 吕书勤. 原发性肝癌腹水的中西医临床进展 [J]. 新疆中医药, 2017, 35(1): 85-88
- Du Teng-fei, Lv Shu-qin. Clinical progress of traditional Chinese and western medicine of primary hepatic carcinoma [J]. Xinjiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 35(1): 85-88
- [16] 买买提·努尔艾合提, 厉蓓, 董竞成. 维吾尔族传统医学异常黑胆质证的研究概况[J]. 中国民族医药杂志, 2013, 19(2): 44-49
- Mammat·Nurahmat, Li Bei, Dong Jing-cheng. Survey of studies on abnormal Savda syndrome in traditional Uighur medicine [J]. Journal of Medicine & Pharmacy of Chinese Minorities, 2013, 19(2): 44-49
- [17] 斯依提尼沙汗·吾满尔. 维吾尔药异常黑胆质成熟剂及其成熟作用的机理分析[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(3): 13-14
- Siyitinishahan·Wumaner. The analysis of the mechanism of the abnormal black bile agent and its maturation in uygur medicine[J]. Chinese Journal of Ethnomed Ethnopharm, 2013, 22(3): 13-14
- [18] 阿不都热依木·玉苏甫, 哈木拉提·吾甫尔, 希尔艾力·吐尔逊, 等. 维药 ASM 黄酮类化合物诱导 HepG2 细胞凋亡机制的研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(11): 1068-1072
- Abdiryim·Yusup, Halmurat·Upur, Xieraili·Tuersun, et al. Study on mechanism of abnormal savda munzip flavonoids in induction of apoptosis of HepG2 cell [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2007, 32(11): 1068-1072
- [19] 张莉, 哈木拉提·吾甫尔, 张仑, 等. 异常黑胆质成熟剂提取物对小鼠辐射的防护作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2007, 31(1): 69-74
- Zhang Li, Halmurat·Upur, Zhang Lun, et al. Protective effect of abnormal savda munzip on radiation-induced damage in mice [J]. Journal of Central South University (Medical Sciences), 2007, 31(1): 69-74

(上接第 1456 页)

- Qu Zhong-yuan, Liu Xue, Zou Xiang, et al. Extraction process of polysaccharides from Ornithogalum Caudatum [J]. Heilongjiang Medicine Journal, 2015, 28(01): 83-86
- [15] 刘欣媛, 杨玉梅, 张东, 等. 不同给药途径对四氧嘧啶所致小鼠糖尿病模型的研究[J]. 包头医学院学报, 2015, 31(10): 6-7
- Liu Xin-yuan, Yang Yu-mei, Zhang Dong, et al. Study on the model of diabetic mice induced by alloxan through different routes of administration [J]. Journal of Baotou Medical College, 2015, 31(10): 6-7
- [16] 公惠玲, 李卫平, 尹艳艳, 等. 黄精多糖对链脲菌素糖尿病大鼠降血糖作用及其机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(09): 1149-1154
- Gong Hui-ling, Li Wei-ping, Yin Yan-yan, et al. Hypoglycemic effect of polygonatum sibiricum polysaccharides on streptozotocin diabetic rats and its mechanism[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2009, 34(09): 1149-1154
- [17] Zhang Y, Ren C, Lu G, et al. Purification, Characterization and Anti-Diabetic Activity Of A Polysaccharide From Mulberry Leaf[J]. Regulatory Toxicology & Pharmacology Rtp, 2014, 70(3): 687-95
- [18] 刘芳, 杨华, 周文江, 等. 诱发 2 型糖尿病小鼠与自发性 db/db 小鼠特性的比较[J]. 中国实验动物学报, 2014, (6): 54-59
- Liu Fang, Yang Hua, Zhou Wen-jiang, et al. Comparison of the characteristics of induced and spontaneous db/db mouse models of type 2 diabetes mellitus [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2014, (6): 54-59
- [19] 叶文斌, 樊亮, 王昱, 等. 拐枣多糖对糖尿病小鼠血糖血脂的影响 [J]. 现代食品科技, 2016, 1: 6-12
- Ye Wen-bin, Fan Liang, Wang Yu, et al. Effects of Polysaccharides Extracted from Hovenia Lindl on Glycemia and Lipidemia in Diabetic Mice[J]. Morden Food Science Technology, 2016, 1: 6-12
- [20] 叶振南, 李楠, 盛丹丹, 等. 青钱柳多糖对高脂血症大鼠血脂及脂质过氧化作用的影响[J]. 现代食品科技, 2014, (4): 1-5
- Ye Zhen-nan, Li Nan, Sheng Dan-dan, et al. Effect of Cyclocarya paliurus Polysaccharides on Hyperlipidemia and Anti-lipid Peroxidation in Hyperlipidemic Rats [J]. Morden Food Science Technology, 2014, (4): 1-5
- [21] 郑智音, 贾晓斌, 舒雯, 等. 鲜马齿苋多糖、生物碱和多酚类组分的制备及其降血糖活性研究[J]. 中草药, 2014, 45(18): 2673-2677
- Zheng Zhi-yin, Jia Xiao-bin, Shu Luan, et al. Preparation of polysaccharides, alkaloids, and polyphenols from fresh Portulacaoleracea and their anti-diabetic effects [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2014, 45(18): 2673-2677
- [22] 黄桂红, 邓航, 黄纯真, 等. 杨桃根多糖对糖尿病小鼠降血糖作用的实验研究[J]. 中成药, 2009, 31(9): 1438-1440
- Huang Gui-hong, Deng Hang, Huang Chun-zhen, et al. Hypoglycemic effect of Averrhoa carambola root polysaccharide on diabetic mice[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2009, 31(9): 1438-1440