

· 论 著 ·

大黄素对肝硬化大鼠肝功能及肠黏膜屏障损伤的改善作用*

马琦阳¹, 潘高展^{2△}

西安国际医学中心医院: 1. 感染肝病科; 2. 全科医学科, 陕西西安 710100

摘要:目的 探讨大黄素通过调节炎症因子表达对肝硬化大鼠肝功能和肠黏膜屏障损伤的改善作用。方法 将 36 只大鼠随机分为正常组、模型组和大黄素组, 每组 12 只, 除正常组外, 其余组大鼠利用四氯化碳 (CCl₄)-玉米油复制大鼠肝硬化模型, 2 次/周, 一共 12 周。造模成功后分别给予大黄素(大黄素组)和生理盐水(模型组)干预, 每日 1 次, 连续 4 周。通过 HE、Sirus Red 染色分别观察大鼠肝、肠组织的病理结构变化; 检测血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、 α -羟基丙酸 (α -LA)、二胺氧化酶 (DAO) 和血浆内毒素 (ET) 水平和回肠组织中白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-17 水平; 蛋白印迹法检测肠组织中 Toll 样受体 4 (TLR4)、核因子- κ B (NF- κ B) 蛋白表达水平。结果 与正常组比较, 模型组大鼠出现肝细胞坏死、排列紊乱、肠黏膜绒毛脱落及炎症因子浸润等病理变化; 与模型组比较, 大黄素组肝组织和肠组织中炎症及损伤程度均得到改善, 血清中 AST、ALT、TBIL、IL-6、TNF- α 、IL-17、 α -LA、DAO 和 ET 水平及 TLR4、NF- κ B 蛋白表达水平均降低 ($P < 0.05$)。结论 大黄素能够通过抑制炎症因子释放, 减轻炎症反应, 从而改善肝功能, 降低 α -LA、DAO 和 ET 水平, 缓解肠黏膜屏障损伤。

关键词: 大黄素; 肝硬化; 肠黏膜屏障; Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路; 炎症反应

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.08.012

中图法分类号: R575.2

文章编号: 1673-4130(2025)08-0960-05

文献标志码: A

Improvement effect of rhodopsin on the hepatic function and intestinal mucosal barrier damage in cirrhotic rats*

MA Qiyang¹, PAN Gaozhan^{2△}

1. Department of Infectious Hepatology; 2. Department of General Medicine, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shaanxi 710100, China

Abstract: Objective To investigate the improvement effect of rhodopsin on the hepatic function and intestinal mucosal barrier damage in cirrhotic rats by regulating the expression of inflammatory factors. **Methods** Thirty-six male rats were randomly divided into normal group, model group and rhodopsin group, 12 rats in each group. Except for the normal group, the rats in the remaining groups were used to induce rat cirrhosis model by carbon tetrachloride (CCl₄)-corn oil twice/week for a total of 12 weeks. After successful modeling, rhodopsin (rhodopsin group) and saline (model group) interventions were given once daily for 4 weeks, respectively. The pathological and structural changes in rat liver and intestinal tissues were observed by HE and Sirus Red staining. Serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), alpha hydroxypropionic acid (α -LA), diamine oxidase (DAO), and plasma endotoxin (ET) and interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and IL-17 in ileal tissues were detected. Western blot was used to detect the expression levels of Toll like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) proteins in intestinal tissue. **Results** Compared with normal group, the model group showed pathological changes such as hepatocyte necrosis, disordered arrangement, shedding of intestinal mucosal villi, infiltration of inflammatory factors and so on. Compared with the model group, inflammatory factors and the degree of injury in liver and intestinal tissue of rats in the rhodopsin group were improved, and the serum levels of AST, ALT, TBIL, IL-6, TNF- α , IL-17, α -LA, DAO, ET levels and TLR4 and NF- κ P protein expression levels were significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** Rhodopsin is able to attenuate the inflammatory response by inhibiting the release of inflammatory factors, attenuate the inflammatory response thereby improving liver function, decreasing α -LA, DAO, and ET levels, and alleviating intestinal mucosal barrier damage.

* 基金项目: 陕西省卫生健康委科研项目 (WJ2022B0105)。

作者简介: 马琦阳, 女, 主治医师, 主要从事感染、肝病方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: krmq600@163.com。

Key words: rhodopsin; cirrhosis; intestinal mucosal barrier; Toll like receptor 4/nuclear factor kappa B pathway; inflammatory response

肝硬化是肝脏长期由一种或多种病因引起的肝损伤,在炎症因子长期刺激下,肝脏生理结构和功能发生病理性改变,是临床上常见的慢性肝病,具有高发病率和高死亡率的特点。肝硬化是人类健康的主要负担,常见于慢性肝病的终末期,易引起消化道出血、继发感染、肝癌及肝性脑病等多种并发症,全球每年约有 200 万例死于肝硬化及其并发症^[1-2]。有研究表明,肝硬化可使肠组织处于缺血缺氧状态,引发肠组织发生坏死,细菌移位,导致肠黏膜屏障受损。同时,肝硬化将引起机体产生大量一氧化碳和肠道菌群发生移位,肠系膜血管系统受到影响,使肠黏膜受损,降低机体免疫功能,促使病情加重,提示肝硬化与肠黏膜屏障受损密切相关^[3]。肠上皮屏障在肠道维持机体健康方面起着重要作用,肠黏膜长期受损将释放大量有害物质和内毒素,持续激活肝脏 Kupffer 细胞,使之释放大量炎症因子和细胞因子,并产生大量脂质代谢产物,引起全身出现非特异性炎症反应,严重时还会破坏远端器官的生理功能,甚至引起多器官功能障碍综合征,最终造成机体死亡^[4]。肠黏膜在防御肠道细菌移位和有害物质入侵中发挥重要作用,故肠黏膜屏障功能对肝硬化预后及其并发症的预防具有重要意义。

炎症是肝硬化发展的主要因素,包括白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等在内的许多炎症因子能够激活肠道黏膜下的细胞,进而又释放大量炎症因子,在一系列生理、病理变化下,促进肝硬化进程^[5]。Toll 样受体 4(TLR4)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路在炎症调节中发挥重要作用,其中,TLR4 是一种天然免疫识别受体,启动信号传导途径,激活 NF- κ B,促使 NF- κ B 下游炎症介质 TNF- α 、IL-6、IL-17 等被释放^[6]。TLR4 被认为是肠黏膜屏障与肝硬化的关键接口,当肝硬化发生时,体内稳定状态被破坏,肠道菌群紊乱,出现菌群失调,进而导致肠黏膜生物屏障功能异常,而恢复肠黏膜屏障功能可促进机体内环境稳定,从而减轻肝损伤^[7]。因此,减轻炎症反应,阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路,是保护肠黏膜屏障的重点^[8]。

目前,西医治疗主要为补充肠道内益生菌,但治疗效果不佳且复发率比较高。传统医药在抑制肝硬化进展方面有着“多成分-多靶点-多途径”的作用特点,具备独特的临床疗效。大黄素是一种蒽醌类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、镇痛和器官保护等药理作用,常用于肝炎、肺炎、心脑血管及肿瘤等疾病的治疗^[9]。潘广涛等^[10]发现,大黄素通过降低丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平及下调 Caspase-3、Bcl-2 和 p53 蛋白表达,调节氧化应激和减轻肝细胞凋亡途

径,从而对脂多糖诱导的急性肝损伤起到保护作用。大黄素能够减轻四氯化碳(CCl₄)诱导肝纤维化小鼠肝组织中白细胞和巨噬细胞的浸润及纤维增生,从而减轻小鼠肝脏炎症,猜测与降低肝脏内转化生长因子(TGF)- β 1 和单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 水平及减少单核巨噬细胞的浸润有关^[11]。此外,LIU 等^[12]认为,大黄素作为 P2X7 受体拮抗剂是基于其具有抗炎和免疫抑制活性的特点。目前,大黄素对肝硬化及肠黏膜屏障治疗作用及其相关的分子机制鲜见报道。因此,本研究以 CCl₄ 复制肝硬化大鼠模型,探究大黄素对肝硬化大鼠肝功能及肠黏膜屏障损伤的改善作用及作用机制,为大黄素在肝硬化治疗中的应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 E-203-L 显微镜(江苏海门远泰生物公司)、Spark 型酶标仪(瑞士 Tecan 公司)、Amersham Imager 680 化学发光仪(美国 GE 公司)。大黄饮片(批号为 181109)购自南通三越中药饮片有限公司;CCl₄、乙醇、乙酸乙酯(批号分别为 20221119、20220507、20220727)购自天津致远化学试剂有限公司;苏木素-伊红试剂盒(批号分别为 20220104、20220108)购自武汉塞维尔生物科技有限公司;IL-6、TNF- α 、IL-17、酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号均为 202303)均购自上海酶联生物科技有限公司;丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、BCA 蛋白检测试剂盒(批号分别为 20230318、20230318、20230318、20230421)均购自北京索莱宝科技有限公司; α -羟基丙酸(α -LA)、二胺氧化酶(DAO)和血浆内毒素(ET)试剂盒(批号分别为 20230411、20230413、20230430)均购自上海碧云天生物技术有限公司;TLR4 抗体、NF- κ B p65 抗体、 β -actin 一抗、羊抗兔二抗(货号分别为 ab217274、ab288751、ab179467、ab150077)均购自美国 Abcam 公司。

1.2 方法

1.2.1 分组及模型 从 36 只 SD 大鼠(辽宁长生生物技术股份有限公司)中随机分为正常组、模型组和大黄素组,每组 12 只,除正常组外,其余组大鼠按 2 mL/kg 腹腔注射 50% CCl₄-玉米油溶液诱导肝硬化模型,每周 2 次,一共 12 周。第 9 周开始,将肝硬化模型大鼠随机分为模型组和大黄素组(200 mg/kg),每组 12 只,造模同时,模型组和大黄素组分别给予相应体积的生理盐水及大黄素溶液,每日 1 次,一共 4 周。

1.2.2 大黄素提取 将大黄饮片粉碎后加入适量 95%乙醇溶液超声萃取 3 次,每次 1 h,将提取液合并

浓缩,浓缩液用水-乙酸乙酯萃取,即得到大黄素提取物。大黄素提取物用适量乙醇溶解后加入生理盐水稀释至浓度为 100 mg/mL。

1.2.3 标本采集 取材前 1 天禁食不禁水,实验中用 20% 乌拉坦溶液麻醉大鼠,观察大鼠刺激无反应后,固定大鼠,以 75% 乙醇擦拭腹部后剪开腹壁,清洁腔内余血,找到腹主动脉取血,并取出新鲜肝组织及肠组织。血液静置 2 h,离心,取上清液,于冰箱保存备用。肝脏和回肠在 4 °C 预冷生理盐水中漂洗 2~3 遍清除血液,滤纸吸干后取肝脏和回肠同一部位,用 4% 多聚甲醛溶液固定,余下组织样品迅速冻于液氮,置于 -80 °C 冰箱保存备用。

1.2.4 肝组织、肠组织病理形态学 4% 多聚甲醛固定肝组织、肠组织 24 h,自动脱水机脱水,石蜡包埋,制成 4 μm 厚的病理切片后,进行 HE、Sirius Red 染色,显微镜下观察肝组织、肠组织病理学变化情况。

1.2.5 肝功能、炎症因子、肠黏膜屏障功能指标测定 通过 ELISA 测定血清中 AST、ALT、TBIL、α-LA、DAO、ET 水平及肠组织中 IL-6、TNF-α、IL-17 水平,相关试剂盒于室温平衡 30 min,严格按照说明书步骤进行操作,检测相应指标水平。

1.2.6 蛋白印迹法检测大鼠回肠组织中 TLR4、NF-κB 蛋白表达 取适量肠组织加入 RIPA 研磨,4 °C 7 500 r/min 离心 10 min,得到总蛋白,蛋白浓度用 BCA 检测。电泳分离后,进行转膜,5% 牛奶摇床封闭 1 h, TBST 洗涤,加入合适浓度的 TLR4、NF-κB 一抗,4 °C 孵育过夜,次日用 TBST 洗涤 5 min,加入羊抗兔二抗,室温孵育 1 h, TBST 快速漂洗,膜上加发光液,然后进行曝光,Image J 软件分析蛋白质条带,计算蛋白相对表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对实验数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 或 Dunnett *T*₃ 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 大鼠日常情况 正常组大鼠日常状态良好,体重增长稳定,毛发光洁;模型组大鼠体重增长缓慢、食欲下降、粪便稀淌且毛发粗糙无光泽;与模型组比较,大黄素组大鼠体重增长略快,毛发光泽有所改善。

2.2 大黄素对大鼠肝组织、回肠组织 HE 染色病理组织学影响 正常组大鼠肝内由健康的肝小叶构成,肝索排列有序、以中央静脉为中心,向周围散开呈放射形状,并且肝细胞未见坏死等异常表现;模型组大鼠肝细胞破裂、坏死且排列紊乱、大面积炎症因子浸润、脂肪变性及大面积纤维组织增生,并形成纤维间隔;大黄素组大鼠肝细胞排列较为整齐、炎症因子及纤维蛋白增生明显减少。见图 1。回肠组织 HE 染色结果显示,正常组大鼠回肠组织绒毛排列整齐有序、固有层无水肿现象、组织黏膜完整结构无异常表现;模型组大鼠回肠组织有大面积炎症因子浸润、绒毛萎缩并断裂、间质水肿、病理结构明显;大黄素组大鼠回肠组织结构较完整、炎症因子浸润明显减轻、绒毛断裂、脱落情况明显得到改善。见图 2。

2.3 大黄素对大鼠肝组织 Sirius Red 染色病理形态的影响 Sirius Red 染色结果显示,正常组大鼠肝组织仅存在少许散在的纤维;与正常组大鼠比较,模型组大鼠肝组织存在大面积红色胶原纤维,纵横交错;与模型组大鼠比较,大黄素组大鼠肝组织中可见纤维明显减少。见图 3。

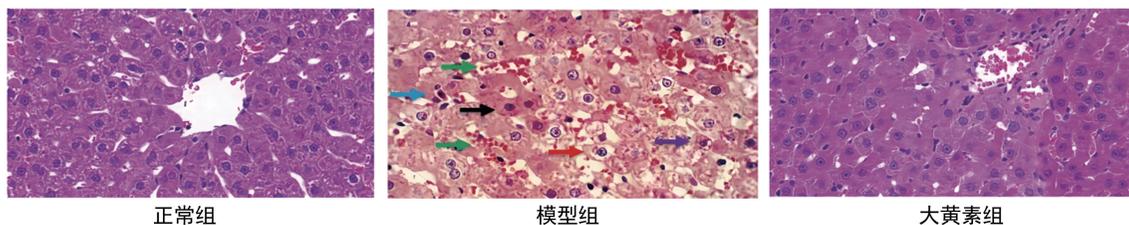


图 1 大黄素对大鼠肝组织的 HE 染色 (×100)

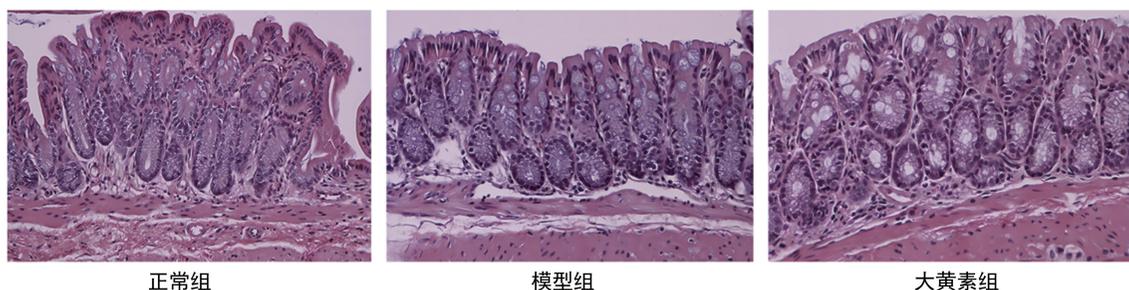


图 2 大黄素对大鼠回肠组织的 HE 染色 (×400)

2.4 大黄素对大鼠肝功能的影响 与正常组大鼠比较,模型组大鼠血清中 AST、ALT、TBIL 水平均升高

($P < 0.001$); 大黄素组大鼠 AST、ALT、TBIL 水平相 较模型组大鼠降低($P < 0.01$)。见表 1。

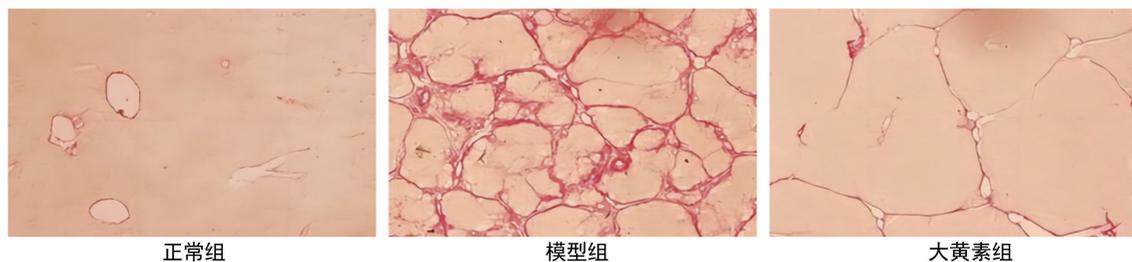


图 3 大黄素对大鼠肝组织的 Sirius Red 染色($\times 400$)

2.5 大黄素对大鼠炎症因子的影响 模型组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、IL-17 水平相较正常组大鼠均升高($P < 0.001$); 大黄素组大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、IL-17 水平相较模型组大鼠降低($P < 0.001$)。见表 2。

2.6 大黄素对大鼠肠黏膜屏障功能指标的影响 模型组大鼠回肠组织中 α -LA、DAO 和 ET 水平相较正常组大鼠均升高($P < 0.001$); 大黄素组大鼠回肠组织中 α -LA、DAO 和 ET 水平相较模型组大鼠降低($P < 0.01$)。见表 3。

表 1 大黄素对大鼠 AST、ALT、TBIL 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 6, U/L$)

| 组别 | AST | ALT | TBIL |
|------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 正常组 | 44.97 \pm 4.00 | 50.48 \pm 4.58 | 42.19 \pm 5.48 |
| 模型组 | 84.87 \pm 6.48* | 100.13 \pm 8.35* | 86.38 \pm 12.10* |
| 大黄素组 | 62.69 \pm 5.74 [#] | 67.35 \pm 4.23 [#] | 64.00 \pm 8.18 [#] |

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 2 大黄素对大鼠 IL-6、TNF- α 、IL-17 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 6, pg/mL$)

| 组别 | IL-6 | IL-17 | TNF- α |
|------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 正常组 | 29.14 \pm 6.83 | 32.95 \pm 5.06 | 31.38 \pm 5.79 |
| 模型组 | 69.03 \pm 5.74* | 86.32 \pm 9.10* | 91.23 \pm 8.82* |
| 大黄素组 | 40.99 \pm 6.78 [#] | 50.14 \pm 3.24 [#] | 48.24 \pm 2.51 [#] |

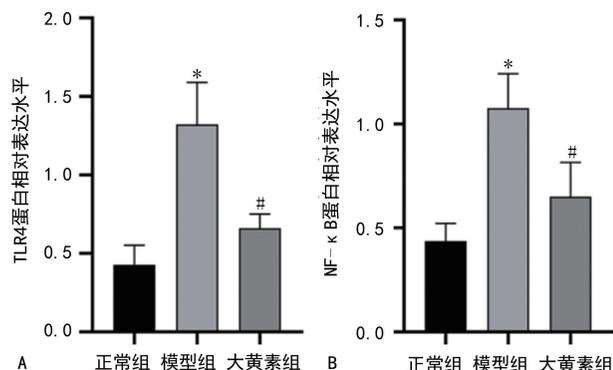
注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 大黄素对大鼠 α -LA、DAO、ET 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

| 组别 | α -LA(mg/L) | DAO(U/mL) | ET(U/mL) |
|------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 正常组 | 5.13 \pm 1.92 | 0.44 \pm 0.18 | 0.43 \pm 0.15 |
| 模型组 | 24.96 \pm 4.36* | 2.88 \pm 0.75* | 0.96 \pm 0.08* |
| 大黄素组 | 15.1 \pm 4.97 [#] | 1.51 \pm 0.48 [#] | 0.72 \pm 0.13 [#] |

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.7 大黄素对大鼠回肠组织中 TLR4、NF- κ B 蛋白表达的影响 模型组大鼠回肠组织中 TLR4、NF- κ B 蛋白水平与正常组比较明显升高($P < 0.01$); 与模型组大鼠比较,大黄素组大鼠回肠组织中 TLR4、NF- κ B 蛋白水平均降低($P < 0.05$)。见图 4。



注:A 为 3 组 TLR4 蛋白表达比较;B 为 3 组 NF- κ B 蛋白表达比较;与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$ 。

图 4 大黄素对大鼠回肠组织中 TLR4、NF- κ B 蛋白表达的影响

3 讨论

肝硬化在中医中属于“气虚血瘀”范畴,主要是由肝脾受损、气血瘀阻、肝络瘀阻所致,引起胃肠道内有毒物质堆积,导致肠黏膜屏障受损,机体免疫力下降,中医对肝硬化治疗基本原则为辩证施治,以活血利水、柔肝健脾为主。肝硬化患者易出现肠道菌群失衡,增加肠源性 ET 血症的风险,大量炎症因子被释放,反复刺激肝脏,使肝细胞受损,加速病情发展^[13]。大黄素是中药大黄的主要有效成分,具有抗肿瘤、抗炎和抗氧化作用。本研究用 CCl₄ 复制肝硬化模型,经 HE、Sirius Red 染色,经肝组织形态学观察发现典型肝硬化及肠黏膜屏障受损症状。经大黄素治疗后,大鼠肝细胞清晰、纤维组织增生明显减少及胶原纤维表达量降低,并发现回肠组织中结构较完整、炎症因子浸润明显减轻、绒毛断裂和脱落情况均有所恢复,表明大黄素能够促进肝细胞及肠黏膜细胞的修复和再生,从而改善肝组织损伤及回肠吸收能力。

AST、ALT 和 TBIL 是肝细胞受损的重要指标,当肝脏受到损伤时,肝功能指标 AST、ALT 和 TBIL 被释放进入血液导致其水平上升^[14]。本研究发现,CCl₄ 诱导的肝硬化大鼠血清中 AST、ALT 和 TBIL 水平升高,肝细胞坏死、纤维增生;经大黄素干预后,肝硬化大鼠血清中 AST、ALT、TBIL 水平均降低,猜测与大黄素具有显著的抗氧化性能和抗炎作用有关,大黄素能够清除体内氧自由基,减少氧化应激对肝细

胞的损伤,有利于恢复肝细胞膜通透性并改善大鼠肝脏合成及分解功能,减少酶类的释放,进而改善大鼠肝功能。

α -LA、DAO 和 ET 是肠黏膜屏障功能受损的重要标志物,肠道通透性下降时,血清中 α -LA、DAO 和 ET 水平上升,微生物产物和炎症因子等物质通过肠道进入肝脏,引发炎症反应^[15]。本研究发现,肝硬化大鼠绒毛萎缩并断裂、间质水肿、病理结构明显,并且其大鼠血清中 α -LA、DAO 和 ET 水平升高,说明肠黏膜屏障受损,肠道通透性增加,促使肠道内革兰阴性菌释放的 ET 和肠道内细菌繁殖发酵而产生的 α -LA 进入血液循环。大黄素干预后,大鼠血清中 α -LA、DAO 和 ET 水平降低,猜测与大黄素的抗炎作用有关,通过抑制炎症因子的活性,减轻肠黏膜炎症反应,保护肠黏膜屏障的完整性,减少对肠黏膜细胞的损伤,促进细胞的修复和再生过程,从而促进肠黏膜屏障的完整性和功能,减轻肠道通透性,防止有害物质进入体内。有研究表明,大黄素能够调节肠道菌群的平衡,促进有益菌的生长,抑制有害菌的繁殖,这种调节作用有助于恢复肠道菌群的正常功能,从而保护肠黏膜屏障^[16]。本研究结果表明,大黄素通过改善肠道通透性减轻肝硬化大鼠 ET 在肝脏所引发的炎症反应,并减轻肠道病理损伤,进而对肠黏膜屏障功能发挥保护作用。

TLR4/NF- κ B 信号通路在免疫炎症调节中具有重要作用,在肠黏膜屏障损伤中,TLR4 可开启固有免疫应答,激活 NF- κ B 信号转导通路,从而介导机体炎症介质释放,介导炎症反应,导致组织器官受到损伤,因此 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活情况可用来评价肠黏膜屏障受损程度^[17]。炎症损伤是众多病因引起肝损伤向肝硬化发展中不可或缺的中间环节,肝脏受到损伤后,Kupffer 细胞将释放大量 IL-6、TNF- α 等炎症因子,引起肠道菌群及通透性发生改变^[18]。本研究发现,大黄素能够降低肝硬化大鼠回肠组织中 IL-6、TNF- α 、IL-17 水平及下调 TLR4、NF- κ B 蛋白表达,进而减轻炎症反应,表明大黄素有可能通过 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制炎症因子的释放和炎症细胞的浸润,减轻肝脏及肠道内的炎症反应,进而减轻肝硬化大鼠肠黏膜屏障功能的损伤并缓解肝硬化的进展。

综上所述,大黄素可能可以改善肝功能、抑制炎症因子释放、减轻炎症反应,降低 ET、DAO、 α -LA 水平,保护肠黏膜屏障,从而缓解肝硬化进程,其机制可能是与 TLR4/NF- κ B 信号通路有关。本研究为临床上肝硬化的治疗提供了参考依据。

参考文献

[1] NISHIKAWA H, ENOMOTO H, NISHIGUCHI S, et al. Liver cirrhosis and sarcopenia from the viewpoint of

dysbiosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5254.

- [2] 葛斌,刘艳,俸家富. NGAL 在诊断肝硬化患者急性肾功能损伤中的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(4):508-510.
- [3] 张健荣,顾尔莉,王忠成. 扶正化痰胶囊对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化、肠黏膜屏障功能及免疫功能的影响[J]. *药学服务与研究*, 2021, 21(3):189-192.
- [4] 邢永康. 乙型病毒性肝炎肝硬化患者肠道黏膜屏障功能与微生态的研究[D]. 兰州:兰州大学, 2020.
- [5] KALAMBOKIS G, TSIANOS E V. Endotoxaemia in the pathogenesis of cytopenias in liver cirrhosis. Could oral antibiotics raise blood counts[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(1):105-109.
- [6] 宋文婷,曹慧,张业昊,等. 红景天苷对脑缺血再灌注模型大鼠内皮细胞屏障的保护作用及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(19):5284-5291.
- [7] 王曼菲. 茵陈四苓汤对酒精性肝损伤大鼠肠黏膜屏障的保护作用及机制研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2023.
- [8] 林海,王春花. 柴芪承气汤对肝硬化患者 DAO 与 ET 及肠黏膜屏障功能影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(7):110-113.
- [9] ZHENG Q, LI S, LI X, et al. Advances in the study of emodin: an update on pharmacological properties and mechanistic basis[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):102.
- [10] 潘广涛,刘宇寒,周方园,等. 大黄素通过减轻氧化应激和肝细胞凋亡对脂多糖诱导急性肝损伤的保护机制研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(7):2294-2301.
- [11] 王云龙,郭海,魏睦新. 大黄素对 CC14 诱导小鼠肝纤维化的作用机制[J]. *中国现代中药*, 2018, 20(4):402-408.
- [12] LIU L, ZOU J, LIU X, et al. Inhibition of ATP-induced macrophage death by emodin via antagonizing P2X7 receptor[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 640(1/3):15-19.
- [13] 徐军红. 双歧杆菌四联活菌片辅助抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化患者肠道菌群和肠黏膜屏障功能的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2024, 47(3):98-100.
- [14] 徐国峰. 粪菌移植对酒精性肝损伤大鼠肠黏膜屏障功能及肝功能的影响[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(14):5-9.
- [15] ALBILLOS A, DE GOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 3(2):558-577.
- [16] 张瑞. 大黄素通过调节肠屏障、肠道菌群和免疫稳态改善脓毒症小鼠肠功能障碍[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [17] DEJBAN P, NIKRAVANGOLSEFID N, CHAMANARA M, et al. The role of medicinal products in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) through inhibition of TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(2):835-845.
- [18] KOURKOUMPETIS T, SOOD G. Pathogenesis of alcoholic liver disease: an update[J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(1):71-80.