

黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1 对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hedgehog 信号通路的调控影响

赵唯含 史瑞 杨美娟 高康丽 李宁飞 李军祥

【摘要】 目的 探讨黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1 对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hedgehog 信号通路的影响。**方法** 雄性 Wistar 大鼠随机分为空白组、模型组、人参皂苷 Rg1 低剂量组、人参皂苷 Rg1 高剂量组、黄芪甲苷低剂量组、黄芪甲苷高剂量组、Purmorphamine 组及叶酸组,运用幽门弹簧法制备萎缩性胃炎模型。应用 HE 染色评价胃黏膜病理损伤,应用 Western Blot、RT-PCR 和量子点介导的免疫荧光化学法分别检测各组大鼠胃组织 Hedgehog 信号通路的蛋白和基因表达水平。**结果** 与空白组相比,模型组大鼠 Shh、Ptc、Gli-1 基因及蛋白含量均显著降低 ($P<0.05$),SUFU 蛋白表达明显升高 ($P<0.01$),CyclinD1 表达减弱 ($P<0.01$)。与模型组相比,人参皂苷 Rg1 低剂量组、人参皂苷 Rg1 高剂量组及叶酸组 Shh 蛋白表达明显升高 ($P<0.05$),各给药组均能显著升高 Ptc 蛋白含量 ($P<0.05$)。人参皂苷 Rg1 高剂量组、Purmorphamine 组 Gli-1 蛋白表达明显升高 ($P<0.05$),黄芪甲苷高剂量组、人参皂苷 Rg1 高剂量组和 Purmorphamine 组 SUFU 蛋白表达明显减弱 ($P<0.05$)。黄芪甲苷高剂量组和 Purmorphamine 组 CyclinD1 蛋白表达增强 ($P<0.05$)。**结论** 黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1 对 Hedgehog 信号通路关键因子有一定的激活作用,进而改善慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜病变。

【关键词】 慢性萎缩性胃炎; 黄芪甲苷; 人参皂苷 Rg1; Hedgehog 信号通路

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.12.003

Regulation effect of astragaloside IV and ginsenoside Rg1 on the hedgehog signal pathway in rats with chronic atrophic gastritis ZHAO Weihang, SHI Rui, YANG Meijuan, et al. Department of Gastroenterology, The Hospital Affiliated to Shanxi University of Chinese Medicine, Shanxi 712000, China

Corresponding author: LI Junxiang, E-mail: lijunxiang1226@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism of astragaloside IV and ginsenoside Rg1 on hedgehog signal pathway in chronic atrophic gastritis (CAG) rats. **Methods** Male wistar rats were randomly divided into control group, model group, ginsenoside Rg1 low and high dose group, astragaloside IV low and high dose group, purmorphamine group and the folic acid group. Atrophic gastritis model was induced by implantation of a spring into the pylorus in combination with intragastric administration of hot salty starch paste. HE stain was used to examine the stomach injury. The mRNA and protein expression of hedgehog signal pathway was detected by RT-PCR, Western Blot analysis and immunofluorescence histochemistry. **Results** Compared with the control group, stomach injury in model group was obvious, the mRNA and protein expression of Shh, Ptc and Gli-1 was obviously down-regulated ($P<0.05$); the expression of SUFU was increased and CyclinD1 was decreased ($P<0.01$). Compared with the model group, the level of Shh was increased in the ginsenoside Rg1 low and high dose groups and the folic acid

基金项目: 国家自然科学基金(81373585)

作者单位: 712000 咸阳,陕西中医药大学附属医院消化一科(赵唯含);北京中医药大学东方医院消化内科[史瑞、高康丽(硕士研究生)、李宁飞(硕士研究生)、李军祥];北京中医药大学基础医学院(杨美娟)

作者简介: 赵唯含(1988-),女,博士,讲师。研究方向:中医药防治胃肠疾病的研究。E-mail: weihanzhaodoc@163.com

通信作者: 李军祥(1964-),博士,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药防治慢性肝胆和胃肠道疾病。E-mail: lijunxiang1226@163.com

group($P<0.05$). The protein of Ptch was markedly up-regulated($P<0.05$) in the treatment groups, and the expression of Gli-1 was significantly increased in ginsenoside Rg1 high dose group and the purmorphamine group. SUFU was down-regulated in Astragaloside IV high dose group, ginsenoside Rg1 high dose group and purmorphamine group($P<0.05$). The expression of CyclinD1 was up-regulated in astragaloside IV high dose group and purmorphamine group($P<0.05$). **Conclusion** Astragaloside IV, ginsenoside Rg1 can activate the key factors of hedgehog signaling pathway, and improve the gastric mucosal lesion in rats with chronic atrophic gastritis.

【Key words】 Chronic atrophic gastritis; Astragaloside IV; Ginsenoside Rg1; Hedgehog signal pathway

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是临床常见的消化系统疾病,以胃黏膜上皮和腺体萎缩或伴有肠化生及不典型增生为特征表现^[1]。现代医学对于本病的治疗主要是缓解症状,如应用促胃动力药、胃黏膜保护剂及抑酸剂等,而中医药凭借其优势在治疗 CAG 中扮演着重要角色^[2]。黄芪和三七是健脾益气 and 活血化瘀药的代表,黄芪中的主要有效成分是黄芪甲苷,三七中的主要有效成分是人参皂苷 Rg1。以往研究发现黄芪及三七可以通过激活 Hedgehog 信号通路关键因子改善萎缩性胃炎大鼠胃黏膜的萎缩状态。本次实验将进一步对黄芪和三七的有效成分黄芪甲苷及人参皂苷 Rg1 治疗 CAG 的作用机制进行探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 Wistar 大鼠 80 只,体重(160 ± 20) g, SPF 级,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,动物许可证编号:SCXK(京)20090007,饲养于北京市中医研究所 SPF 级动物饲养间,12 小时光照/黑夜循环,相对恒温(25°C),恒湿(75%)。

1.2 试剂与药物

黄芪甲苷 (Astragaloside IV, AST) 分子式: C₄₁H₆₈O₁₄,分子量 784,标准品,购自北京市药品检验所,编号:110781;人参皂苷 Rg1 (Ginsenoside Rg1, GSS):标准品,购自北京万诚科贸有限公司,纯度 $\geq 98\%$ (HPLC);Purmorphamine 购自上海浩然生物有限公司;特异性抗体 Shh 购自美国 CST 公司, Gli-1、Ptch、SUFU、CyclinD1 和 β -actin 购自美国 abcam 公司;辣根过氧化物酶 (horse radish peroxidase, HRP) 标记羊抗鼠或兔抗羊二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司;组织裂解液和 BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自美国 Promega 公司;ReverTra Ace qPCR RT Kit 和 THUNDERBIRD SYBR

qPCR Mix 购自日本 Toyobo 公司;PV-9001、PV-9003 免疫组化检测试剂购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 实验动物分组及给药

采用幽门弹簧植入术配合高盐热淀粉糊灌胃法制备萎缩性胃炎大鼠模型^[3]。造模结束后,运用随机数字表法将造模动物分为模型组、人参皂苷 Rg1 低剂量组、人参皂苷 Rg1 高剂量组、黄芪甲苷低剂量组、黄芪甲苷高剂量组、Purmorphamine 组及叶酸组,每组 10 只,另设 10 只空白组。空白组和模型组予去离子水灌胃 2 mL/天;黄芪甲苷低剂量予水溶液 1.5 mg/(kg·d)灌胃;高剂量予 3 mg/(kg·d),人参皂苷 Rg1 低剂量予 0.5 mg/(kg·d)灌胃,高剂量予 1 mg/(kg·d);Purmorphamine 组予 Purmorphamine 水溶液 1.6 mg/(kg·d)灌胃,共治疗 8 周。

1.4 标本的采集

实验大鼠禁食水 16 小时,10% 水合氯醛 4 mL/100 g 体重腹腔注射麻醉,腹主动脉取血后,沿胃大弯剪开,除去胃内容物,生理盐水冲洗干净,展开照相,大体观察;取幽门与前胃与腺胃交界线连线的 2/5 部分,放入冻存管内,液氮条件下保存,用于 Western blot 及 PCR 实验;胃窦部横向条状取材,用 10% 中性福尔马林液固定,石蜡包埋,切片用于 HE 染色及免疫荧光。

1.5 Western Blot 检测胃组织 Shh、Ptch、Gli-1 的蛋白表达

组织块称重,加入液氮,研磨并粉碎组织,加细胞裂解液 50 μL ,在冰上进行匀浆离心处理,取蛋白上清液,测定总蛋白浓度。调整浓度以后进行电泳分离,把蛋白转至硝酸纤维素膜,用 5% 的脱脂牛奶封闭 2 小时。将封闭膜放入一抗中,4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,洗净未结合的一抗,然后放入二抗工作液中,室温孵育 2 小时。灰度值分析采用 ImageJ 软件。

1.6 RT-PCR 检测胃组织 Shh mRNA、Ptch mRNA、Gli-1 mRNA 表达

把组织放入研钵中,研磨成粉末状,Trizol 试剂法提取样本的总 RNA,经 ReverTra Ace qPCR RT Kit 逆转录为 cDNA。再将此设为模板,利用特异性引物合成 PCR 产物。大鼠的引物序列及产物大小见表 1。以 β -actin 基因作为内参,将标本的待测指标和内参进行标准化,相对定量数据处理使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法。

表 1 引物序列及产物大小

引物名称	引物序列(5'to3')	产物大小(bp)
Shh	上游:CTCGTGCTACGCACTCATCG	157
	下游:CCTCGCTTCCGCTACAGATT	
Ptch	上游:TCTCACAACCCTCGGAACC	254
	下游:ACCTCCACCTTCGAGTCCCT	
Gli-1	上游:TTCTTCTGCTGACACTCTGGGATA	251
	下游:GCTCAAGTCGAGGACACTGGTTA	
β -actin	上游:TGGAGTCTACTGGCGTCTT	138
	下游:TGTCATATTTCTCGTGGTTCA	

1.7 量子点介导的免疫荧光法检测胃黏膜组织 SUFU、CyclinD1 蛋白的表达

石蜡切片脱蜡、水化、微波抗原修复、TBS 洗涤,封闭缓冲液 37℃ 湿盒孵育 60 分钟,分别滴加 SUFU、CyclinD1 抗体,37℃ 孵育 2 小时,TBS-T 漂洗 5 分钟/次×3 次,封闭缓冲液 37℃ 湿盒孵育 20 分钟,滴加 QDs-SA 标记的二抗,37℃ 湿盒孵育 30 分钟,TBS-T 漂洗 5 分钟/次×3 次,滴加缓冲甘油封片剂封片。荧光显微镜下观察,每个组织随机采

集 5 张图片拍照。用 image pro plus 6.0 软件分析图像。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,经检验数据符合正态分布,方差齐,组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用 LSD 法,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

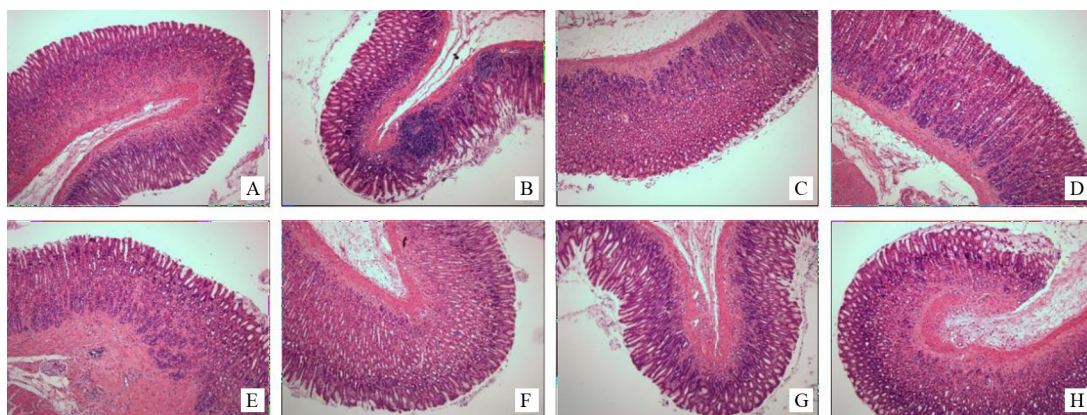
2.1 各组大鼠胃黏膜组织肉眼及病理观察

2.1.1 肉眼观察 空白组大鼠黏膜红润;模型组大鼠前胃无明显变化,腺胃黏膜表面黄染,暴露黏膜颜色发白。

2.1.2 病理学评价 空白组大鼠黏膜结构正常,腺体整齐紧密;模型组胃黏膜变薄,出现萎缩,固有层腺体减少,排列稀疏,有炎性细胞浸润,个别可见淋巴滤泡形成;各给药组较模型组比较黏膜萎缩情况有不同程度的改善,腺体排列较整齐,其中以黄芪甲苷高剂量组和人参皂苷 Rg1 高剂量组为最佳。见图 1。

2.2 各组大鼠胃组织 Shh、Ptch、Gli-1 蛋白表达的比较

与空白组比较,模型组大鼠胃组织 Shh、Ptch、Gli-1 蛋白含量均显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,人参皂苷 Rg1 低剂量组、人参皂苷 Rg1 高剂量组及叶酸组 Shh 蛋白表达明显升高($P < 0.05$),各给药组均能显著升高 Ptch 蛋白含量($P < 0.05$)。人参皂苷 Rg1 高剂量组、Purmorphamine 组 Gli-1 蛋白表达明显升高($P < 0.05$),见表 2、图 2。



注:A:空白组;B:模型组;C:黄芪甲苷低剂量组;D:黄芪甲苷高剂量组;E:人参皂苷 Rg1 低剂量组;F:人参皂苷 Rg1 高剂量组;G:Purmorphamine 组;H:叶酸组

图 1 各组大鼠胃组织形态(HE×100)

表 2 各组大鼠胃组织 Shh、Ptch、Gli-1 蛋白表达($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	Shh	ptch	Gli-1
空白组	1.61±0.02	1.06±0.16	0.99±0.05
模型组	1.20±0.06 ^b	0.70±0.06 ^b	0.82±0.03 ^a
黄芪甲苷低剂量组	1.22±0.12	0.93±0.17 ^c	0.80±0.12
黄芪甲苷高剂量组	1.25±0.08	1.13±0.09 ^d	0.85±0.06
人参皂苷 Rg1 低剂量组	1.28±0.17 ^c	0.91±0.06 ^d	0.86±0.14
人参皂苷 Rg1 高剂量组	1.36±0.05 ^d	1.17±0.12 ^d	0.93±0.09 ^c
Purmorphamine 组	1.21±0.09	0.97±0.11 ^c	0.98±0.09 ^c
叶酸组	1.32±0.23 ^d	0.90±0.12 ^d	0.75±0.21

注：与空白组比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ ；与模型组比较，^c $P<0.05$ ，^d $P<0.01$ 。

表 3 各组大鼠胃组织 Shh、Ptch、Gli-1 mRNA 表达($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	Shh mRNA	Ptch mRNA	Gli-1 mRNA
空白组	1.05±0.12	0.96±0.03	0.87±0.13
模型组	0.75±0.07 ^b	0.61±0.09 ^b	0.79±0.09 ^a
黄芪甲苷低剂量组	0.65±0.09	0.60±0.13	0.88±0.07 ^c
黄芪甲苷高剂量组	0.71±0.14	0.62±0.08	0.90±0.12 ^c
人参皂苷 Rg1 低剂量组	0.70±0.08	0.73±0.14	0.75±0.21
人参皂苷 Rg1 高剂量组	0.80±0.21 ^c	0.79±0.07 ^c	0.80±0.14
Purmorphamine 组	0.75±0.16 ^d	0.87±0.11 ^d	0.93±0.15 ^d
叶酸组	0.78±0.13	0.59±0.16	0.83±0.12

注：与空白组比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ ；与模型组比较，^c $P<0.05$ ，^d $P<0.01$ 。

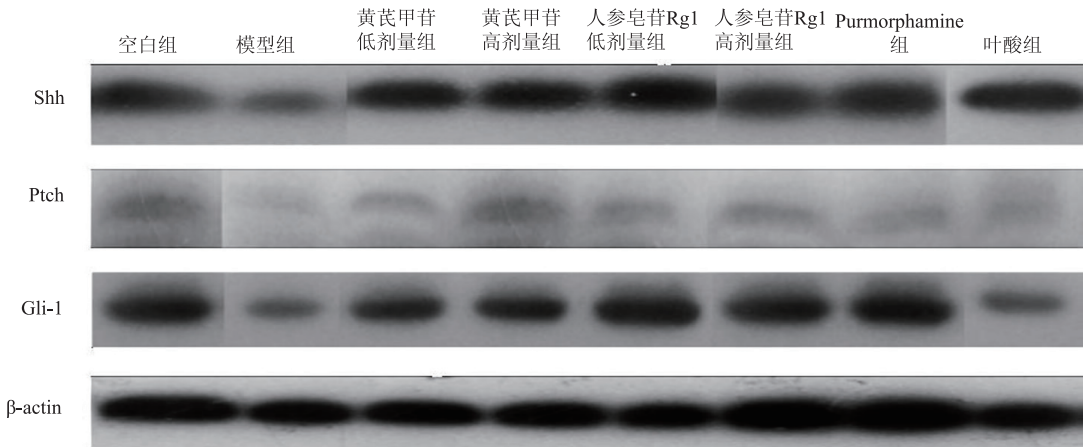


图 2 胃组织 Shh、Ptch 及 Gli-1 的 Western Blot 表达

2.3 各组大鼠胃组织 Shh、Ptch、Gli-1 基因表达的比较

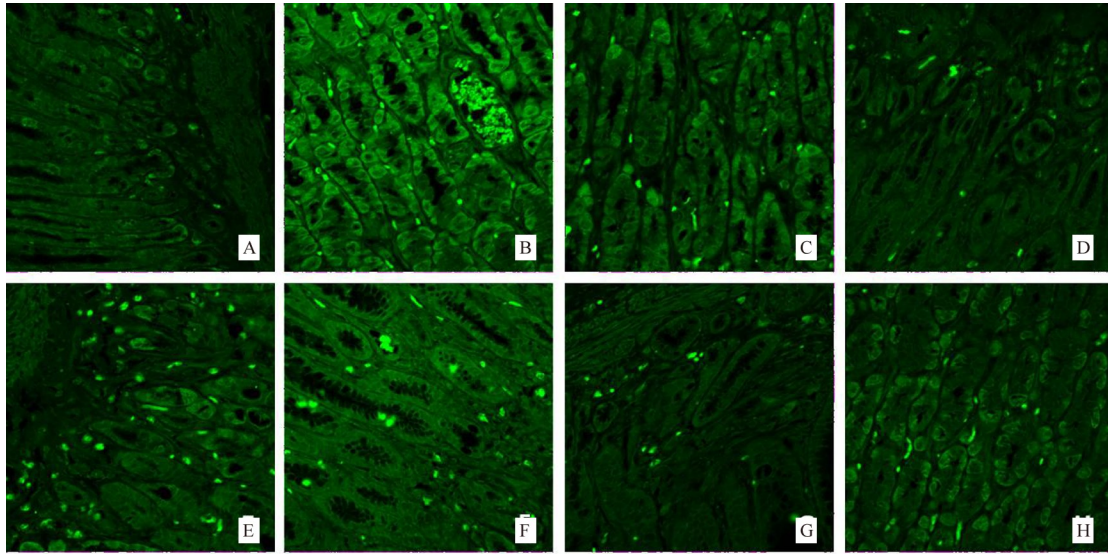
与前述 Western Blot 检测结果基本一致，与空白组比较，模型组大鼠胃组织 Shh、Ptch、Gli-1 的 mRNA 含量均显著降低 ($P<0.05$)；与模型组比较，人参皂苷 Rg1 高剂量组对 Shh、Ptch 有改善作用 ($P<0.05$)，黄芪甲苷低剂量和高剂量组均可显著改善 Gli-1 的基因表达 ($P<0.05$)，Purmorphamine 组对于 Shh、Ptch、Gli-1 均疗效显著 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 各组大鼠 SUFU 蛋白表达情况

与空白组相比较，模型组 SUFU 蛋白表达明显增强 ($P<0.01$)；与模型组比较，黄芪甲苷高剂量组、人参皂苷 Rg1 高剂量组和 Purmorphamine 组 SUFU 蛋白表达明显减弱 ($P<0.05$)。见图 3、表 4。

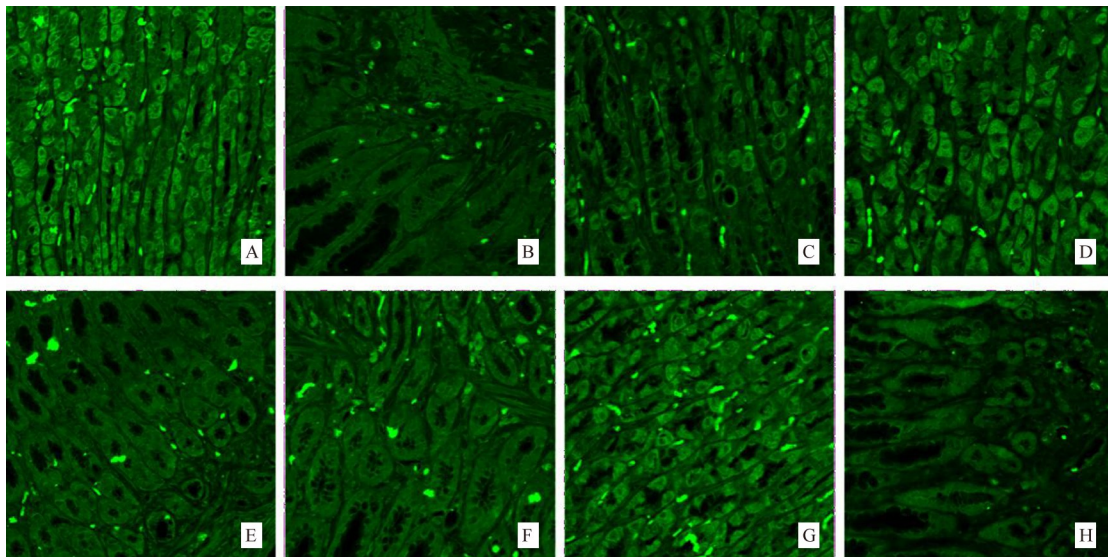
2.5 各组大鼠 CyclinD1 蛋白表达情况

与空白组相比较，模型组 CyclinD1 蛋白表达明显减弱 ($P<0.01$)；与模型组比较，黄芪甲苷高剂量组和 Purmorphamine 组均表达增强 ($P<0.05$)。见图 4、表 5。



注:A:空白组;B:模型组;C:黄芪甲苷低剂量组;D:黄芪甲苷高剂量组;E:人参皂苷 Rg1 低剂量组;F:人参皂苷 Rg1 高剂量组;G:Putrescine 组;H:叶酸组

图3 各组大鼠 SUFU 的表达情况 (IF×400)



注:A:空白组;B:模型组;C:黄芪甲苷低剂量组;D:黄芪甲苷高剂量组;E:人参皂苷 Rg1 低剂量组;F:人参皂苷 Rg1 高剂量组;G:Putrescine 组;H:叶酸组

图4 各组大鼠 CyclinD1 的表达情况 (IF×400)

表4 量子点标记各组大鼠 SUFU 的表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	视野数	荧光信号强度
空白组	5	3.082±0.901
模型组	5	5.174±0.386 ^a
黄芪甲苷低剂量组	5	4.046±0.538
黄芪甲苷高剂量组	5	2.954±0.614 ^c
人参皂苷 Rg1 低剂量组	5	4.865±0.467
人参皂苷 Rg1 高剂量组	5	3.885±0.649 ^b
Putrescine 组	5	2.985±0.789 ^c
叶酸组	5	3.965±0.674

注:与空白组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

表5 量子点标记各组大鼠 CyclinD1 的表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	视野数	荧光信号强度
空白组	5	4.851±0.625
模型组	5	2.835±0.625 ^a
黄芪甲苷低剂量组	5	3.032±0.417
黄芪甲苷高剂量组	5	3.996±0.725 ^b
人参皂苷 Rg1 低剂量组	5	3.359±0.489
人参皂苷 Rg1 高剂量组	5	3.476±0.448
Putrescine 组	5	4.798±0.334 ^c
叶酸组	5	2.975±0.451

注:与空白组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$ 。

3 讨论

Hedgehog 信号通路几乎涉及哺乳动物发育的所有过程,目前关于其与肿瘤的调控研究较为透彻^[4]。Hedgehog 信号通路主要由三部分组成: Hh 信号肽(Shh、Ihh、Dhh)、跨膜受体(Ptch、Smo)和下游转录因子(Gli)。Shh 参与多种诱导过程,在胚胎胚芽不对称性发育和中枢神经系统发育过程发挥成素、分裂素以及分化因子等作用^[5]。Shh 蛋白释放后与 Ptch 结合,解除了 Ptch 对 Smo 的抑制作用,进而将信号向细胞质内传递,激活下游的 Gli 转录因子^[6]。Gli-1 是一种转录激活剂, Hh 信号通路的激活可以上调 Gli-1 的表达,有研究发现,当 Shh 表达不足时, Gli-1 也会降低,而 Shh 被激活时, Gli-1 将会表达上调,因此 Gli-1 也常被作为检测 Hedgehog 信号通路是否激活的代表性分子^[7]。Sufu 是 Hedgehog 通路中处在 Smo 和 Gli 之间的 Fused 抑制物, Gli 基因的活化需要 Sufu 处于抑制状态,而 Smo 的活化可以抑制 Sufu 的功能。CyclinD1 是细胞周期的正调节因子,在 G1 期含量最高且活性最大,通路异常活化后可以上调 CyclinD1 蛋白表达^[8]。Purmorphamine 是一种小分子嘌呤衍生物,可以作为 Hedgehog 信号通路的特异性激活剂^[9]。

黄芪甲苷(又称黄芪皂苷 IV, Astragaloside IV)为中药黄芪主要有效成分之一,现代药理研究其有镇静、降压、消炎、影响蛋白合成、促进 NK 细胞活性等作用,是黄芪的重要生理活性成分^[10]。三七中皂苷成分是三七的主要有效成分之一,目前已从三七的不同部位分离得到 60 余种单体皂苷成分,其中人参皂苷 Rg1 是三七总皂苷中最具代表性的特征化合物,现代药理学研究表明,人参皂苷 Rg1 在体内可被代谢为 Rh1,起到促进免疫应答的作用,表现为一定的抗肿瘤活性^[11]。

本实验采用幽门弹簧植入术配合高盐热淀粉糊灌胃法构建 CAG 大鼠模型,该模型以胃窦萎缩为主,炎症浸润明显,符合一般萎缩性胃炎特征。在前期实验中,黄芪、三七作为益气活血法的代表药物,可以显著升高 Hedgehog 信号通路中正反馈因子,降低负反馈因子表达,进一步维护细胞凋亡与增殖的动态平衡,保护胃黏膜^[12]。黄芪甲苷是中药黄芪的主要单体成分,人参皂苷 Rg1 是中药三七的主要单体成分,且含量最高,因此本次实验选择了黄芪甲苷和人参皂苷 Rg1 探索中药黄芪、三七的有效成分对大鼠 CAG 的作用机制。由实验结果可知,

黄芪甲苷和人参皂苷 Rg1 的高低剂量组对慢性萎缩性胃炎大鼠的病理情况均有不同程度的改善,抑制萎缩及炎症发生。对 CAG 大鼠 Hedgehog 通路相关因子进行检测,人参皂苷 Rg1 低剂量组和高剂量组可升高 Shh、Ptch 的表达,其中以高剂量组改变明显;黄芪甲苷高剂量组显著改善 Gli-1 的表达,及升高 CyclinD1 的蛋白表达。

综上,在慢性萎缩性胃炎发生发展过程中,中药黄芪及三七的主要单体成分黄芪甲苷、人参皂苷 Rg1 对 Hedgehog 信号通路关键因子均有一定的激活作用,由结果发现,人参皂苷 Rg1 主要作用于 Hedgehog 通路的上游因子,而黄芪甲苷主要作用的靶点因子处于 Hedgehog 通路的下游,其具体机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:1880.
- [2] 杨印智,王继栓,王晓琴,等. 慢性萎缩性胃炎的诊断与中医药治疗[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(24):2686-2687.
- [3] 史瑞,李晓红,方蕾,等. 幽门螺旋杆菌植入术结合高盐热淀粉糊灌胃诱导大鼠萎缩性胃炎模型的方法及评价[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(10):1001-1008.
- [4] Ingham PW, McMahon AP. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles[J]. Genes Dev, 2001, 15(23): 3059-3087.
- [5] Bijlsma MF, Spek CA, Zivkovic D, et al. Repression of smoothened by patched-dependent (pro-) vitamin D3 secretion[J]. PLoS Biol, 2006, 4(8): e232.
- [6] Stamatakis D, Ulloa F, Tsoni SV, et al. A gradient of Gli activity mediates graded Sonic Hedgehog signaling in the neuraltube[J]. Genes Dev 2005, 19(5): 626-641.
- [7] Hui CC, Angers S. Gli proteins in development and disease[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2011, 27(1): 513-537.
- [8] Yue S, Chen Y, Cheng SY. Hedgehog signaling promotes the degradation of tumor suppressor Sufu through the ubiquitin-proteasome pathway[J]. Oncogene, 2009, 28(4): 492-499.
- [9] Faghihi F, Baghaban E M, Nekookar A, et al. The effect of purmorphamine and sirolimus on osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(1): 31-38.
- [10] 段立军,孙博航. 黄芪甲苷的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(5): 410-416.
- [11] 王莹,褚扬,李伟,等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(9): 1381-1392.
- [12] 赵唯含,高康丽,李宁飞,等. 黄芪、三七及其配伍对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织 Hedgehog 信号通路的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1951-1955.

(收稿日期: 2016-12-10)

(本文编辑: 王馨瑶)