

# 拉米夫定与原儿茶酸药物组合体内抗鸭乙肝病毒

潘琪, 王玲, 王俊俊, 陈勇, 韩凤梅

(湖北大学中药生物技术省重点实验室, 武汉 430062)

**摘要:** 目的: 研究拉米夫定(3TC)联合原儿茶酸(PA)对鸭体内鸭乙肝病毒(DHBV)的抑制作用。方法: 感染DHBV的北京雏鸭模型随机分为3TC组, PA组, 3TC/PA合用组及模型对照组, 每天灌胃给药1次, 连续给药10天。分别于给药前、给药第5天、给药第10天及停药后第3天取血, 检测血清中DHBV DNA、白蛋白(ALB)和总胆红素(TBil)含量, 以及谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和碱性磷酸酶(ALP)活性, 并对各时间点肝组织进行病理形态学分析。结果: PA、3TC单用及合用对雏鸭血清DHBV DNA有抑制作用, 且合用时的抑制作用最为显著, 停药3天后仍与给药前有显著性差异。同时, 3TC与PA合用组血清中ALT、AST和ALP活性, 以及ALB和TBil含量均较模型对照组有一定程度的降低。另外, 3TC组肝脏病理形态与模型对照组相比无明显改善, 但PA及其与3TC合用组肝组织病理形态均有一定程度改善。结论: 3TC与PA合用可有效抑制雏鸭的DHBV感染, 且对DHBV所致雏鸭肝损伤有一定保护作用。

**关键词:** 鸭乙型肝炎病毒; 拉米夫定; 原儿茶酸

**基金资助:** 科技部重大专项(No.2008ZX10002-009), 湖北省发改委生物产业专项(No.2008-1365-2), 武汉市科技局攻关项目(No.201060623264)

## Anti-duck hepatitis B virus effect of lamivudine combined with protocatechuic acid in vivo

PAN Qi, WANG Ling, WANG Jun-jun, CHEN Yong, HAN Feng-mei

(Hubei Province Key Laboratory of Biotechnology of Chinese Medicine, Hubei University, Wuhan 430062, China)

**Abstract:** Objective: To investigate the anti-duck hepatitis B virus(DHBV) effect of lamivudine(3TC) combined with protocatechuic acid (PA) in vivo in Pekin-ducks. Methods: Pekin-ducks(1-3 days age)-DHBV infection mode were randomly divided into the mode control group, 3TC-treated group, PA-treated group, and 3TC plus PA treated group. After oral administration by gavage a single dose daily for 10 days, blood samples were collected by leg vein bleeding at 0, 5th-, 10th-day of drug administration and drug withdrawal 3th-day. The contents of DHBV DNA, AST, ALT, ALP, ALB and TBil in blood serum were determined. And the pathomorphological changes of liver tissue were examined. Results: Compared with the mode control, the contents of DHBV DNA in PA, 3TC and 3TC plus PA(3TC/PA) groups were decreased. Among them, 3TC/PA group showed more powerful inhibitory action, in which the inhibitory effect at drug withdrawal 3th-day still has significant difference to that at pre-drug treatment. Meanwhile, the contents of ALT, AST, ALP, ALB and TBil in 3TC/PA group were also decreased in some extent. In addition, the hepatic pathomorphological changes in 3TC group has no significant difference to the mode control, but PA and 3TC/PA treatment improved the hepatic pathomorphology in some extent. Conclusion: The present work indicated that the co-administration of 3TC and PA has more powerful in vivo anti-DHBV effect and hepatoprotective effect than 3TC and PA used alone.

**Key words:** Duck hepatitis B virus; Lamivudine; Protocatechuic acid

**Fund assistance:** The Key Special Programs of National Science and Technology Ministry(No.2008ZX10002-009), Bioindustry Special Programs of Hubei Province Development and Reform Commission(No.2008-1365-2), Research Program Foundation of Wuhan Science and Technology Administration(No.201060623264)

拉米夫定(lamivudine, 3TC)是目前治疗乙肝的一线药物, 可显著抑制乙肝患者HBV DNA, 但由于3TC对乙肝病毒抗原抑制作用低, 耐药性差, 长期使用病毒反跳率高, 以及易引起病毒突变等问题限制了其临床应用<sup>[1-2]</sup>。原儿茶酸(protocatechuic acid,

PA)是叶下珠、丹参、芙蓉、五味子、益智仁等抗HBV中药的重要活性成分, 对HBV DNA、HBeAg和HBsAg有一定的抑制作用, 且作用机制不同于目前广泛使用的核苷类似物<sup>[3-5]</sup>。

笔者前期研究表明, PA与3TC联合使用对HepG

通讯作者: 韩凤梅, 湖北大学中药生物技术省重点实验室, 邮编: 430062, 电话(传真): 027-88663590, E-mail: cy101610@yahoo.cn

2.2.15 细胞HBV DNA 和HBeAg、HBsAg有明显协同抑制作用<sup>[6]</sup>, PA增强了3TC对X蛋白入核的抑制作用是产生这种协同作用的重要机制之一<sup>[7]</sup>。同时, PA与3TC合用, 不仅能明显减慢3TC在大鼠体内的吸收速度、增加其吸收总量, 也能明显减慢PA在大鼠体内的吸收与消除速度、延长其体内作用时间<sup>[8]</sup>。本研究以感染鸭乙型肝炎病毒(DHBV)的樱桃谷鸭为实验动物模型, 进一步研究了该药物组合体内抗DHBV的药效作用。

### 材料与方 法

1. 试剂 拉米夫定(纯度 $\geq 98\%$ )、原儿茶酸(纯度 $\geq 98\%$ ), 购于武汉施瑞科技有限公司; DHBV强阳性血清(病毒拷贝数大于 $5 \times 10^9/\text{mL}$ )以及重组质粒PCR211-DHBV115(是从DHBV全基因中选取的DQ276978片段, 含3 024bp<sup>[9]</sup>)由同济医院临床免疫研究室提供(质粒拷贝数为 $2.77 \times 10^{12}/\text{mL}$ ); SYBR Green qPCR mix购于TOYOBO(上海)生物科技有限公司; PCR引物由上海英骏生物技术有限公司合成; B型超纯质粒小样快速提取试剂盒购于北京博大泰克生物基因技术责任有限公司; 一管式病毒DNAout购于北京天恩泽基因有限公司; 谷丙转氨酶(ALT/GPT)测定试剂盒、谷草转氨酶(AST/GOT)测定试剂盒、白蛋白测定试剂盒(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)测定试剂盒及总胆红素(TBil)测定试剂盒购于南京建成生物工程研究所。

2. 仪器 美国Bio-Rad公司MJ-Mini Option Real-Time PCR system; 德国Berthold公司TriStar LB941多功能酶标仪; 法国Jouan公司超低温冰箱。

3. 模型雏鸭 1-3日龄樱桃谷鸭(以下简称雏鸭, 体质量35-40g, 雌雄不拘, 购自武汉市春江禽业有限公司)经颈静脉采血分离血清, 以DHBV强阳性血清作为阳性对照, 以灭菌双蒸水作为空白对照, 定量PCR扩增检测血清中DHBV DNA特异序列, 筛选出未感染DHBV的雏鸭(血清中DHBV DNA拷贝数低于 $10^4/\text{mL}$ )。雏鸭经腿静脉注射0.2mL/只 DHBV强阳性血清感染7d后, 再经颈静脉采血分离血清, 实时荧光定量PCR检测血清中DHBV DNA拷贝数, 选择血清中DHBV DNA拷贝数在 $10^8/\text{mL}$ 左右的雏鸭为模型动物。

4. 荧光定量PCR标准曲线制备<sup>[10]</sup> 经primer-BLAST软件分析重组质粒PCR211-DHBV115 DNA序列的同源性, 找出保守序列并用primer3.0软件设计DHBV定量PCR检测引物序列为: Ps1 5'-GCC TTA GCC AAT GTG TAT GAT C-3', Ps2 5'-CGT GCT GAA TAA GAT AAC CTG TG-3'。配制一系列该重组

质粒标准溶液(含质粒拷贝数 $10^5-10^{12}/\text{mL}$ )作为PCR扩增模板, 加入DHBV引物, 进行实时荧光定量PCR扩增分析。PCR扩增条件为: 94℃预温5min后进行40次PCR扩增循环(94℃ 50s, 51℃ 45s, 72℃ 20s), 检测SYBR Green荧光信号。以样品到达对数期的循环数( $C_t$ 值)为横坐标, 质粒拷贝数对数( $\log_{\text{拷贝数}}$ )为纵坐标, 建立荧光定量PCR标准曲线:  $\log_{\text{拷贝数}} = -0.3366C_t + 15.84, r = 0.999$ 。

5. 血清中DHBV DNA的定量分析 雏鸭经乙醚麻醉后, 用一次性1mL注射器经腿静脉采血0.5mL装入已灭菌的ependoff管中, 12 000r/min离心10min, 取血清用DNAout试剂盒提取病毒DNA用于PCR定量测定。根据已建立的病毒质粒PCR标准曲线, 对待测样品中的DHBV DNA拷贝数进行准确定量。

6. 体内抗DHBV DNA实验 感染DHBV雏鸭模型随机分为模型对照组(灌胃等量0.85%氯化钠), 3TC组(50mg/kg), PA组(50mg/kg), 以及50mg/kg 3TC分别与12.5、25、50、100mg/kg PA合用组, 每组10只, 每日灌胃给药1次, 连续给药10d。分别于给药前( $T_0$ )、给药第5天( $T_5$ )、给药第10天( $T_{10}$ )和停药后第3天( $P_3$ ), 从腿静脉采血0.5mL/只, 分离血清, -20℃保存, 用于检测血清中DHBV DNA拷贝数。

7. 对雏鸭肝功能的影响实验 分组及给药同“6.”项, 仅于给药前( $T_0$ )及给药第10天( $T_{10}$ )检测血清中与肝功能相关的生化指标。

8. 肝脏病理分析实验 实验分为正常对照组, 模型对照组, 模型雏鸭3TC给药组(50mg/kg), 模型雏鸭PA给药组(50mg/kg)和模型雏鸭3TC/PA联合给药组(两者均给50mg/kg), 每组10只, 每日灌胃给药1次, 连续给药10d。正常和模型对照组均灌胃等量0.85%氯化钠溶液。分别于给药前( $T_0$ )、给药第10天( $T_{10}$ )与停药后6d( $P_6$ )取肝组织。肝组织经固定、脱水处理、石蜡包埋、切片及HE染色后, 用于肝脏病理变化分析。

9. 统计学方法 实验数据采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理和统计分析, 组间比较采用单因素方差分析。

### 结 果

1. 给药对血清DHBV DNA含量的影响 见表1。由表1可知, 模型对照组血清DHBV DNA含量波动不大, 缓慢起伏并长时间维持在一个较为均衡的水平。3TC组用药后血清中DHBV DNA含量立即下降, 到第10天时下降最为显著( $P < 0.01$ ), 但停药后病毒血症即出现反跳, 与用药前相比无统计学差异。PA



组用药后起效较慢,用药5d后血清DHBV DNA含量虽有一定程度下降,但没有显著性差异;用药10d后血清DHBV DNA含量继续下降,且停药后也不易反弹,与用药前有显著性差异( $P<0.05$ )。3TC/PA各剂量组用药5d与用药10d对鸭血清中的病毒DNA含量均有一定抑制作用,与用药前相比都有显著差异( $P<0.01$ )。3TC/PA 1:0.25组与3TC组相比差异不大,且停药后病毒血症反弹趋势较为明显;3TC/PA 1:1组在治疗期间DHBV DNA降低趋势最为明显,且停药3d后仍与用药前有显著性差异( $P<0.01$ ),说明原儿茶酸对DHBV DNA的抑制作用与药物剂量比例间有一定关系。

表1 各组用药前后血清DHBV DNA含量( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Log DHBV DNA(拷贝数/mL)			
		用药前(T <sub>0</sub> )	用药5d(T <sub>5</sub> )	用药10d(T <sub>10</sub> )	停药3d(P <sub>3</sub> )
模型对照组	9	8.11±0.16	8.04±0.22	8.19±0.18	8.13±0.21
3TC组	9	8.04±0.28	7.56±0.24**	7.20±0.46**	7.82±0.44
PA组	9	8.07±0.32	7.85±0.37	7.80±0.43*	7.86±0.15*
3TC/PA(1:0.25)组	9	8.08±0.29	7.51±0.25**	7.20±0.37**	7.74±0.48*
3TC/PA(1:0.5)组	8	8.07±0.38	7.55±0.24**	7.06±0.43**	7.68±0.49*
3TC/PA(1:1)组	9	8.10±0.28	7.41±0.30**	6.87±0.22**	7.61±0.36**
3TC/PA(1:2)组	8	8.11±0.23	7.51±0.35**	6.93±0.14**	7.66±0.33**

注: 3TC/PA 1:0.25、1:0.5、1:1和1:2组分别指50mg/kg 3TC分别与12.5、25、50和100mg/kg PA合用组;与本组用药前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。下表同。

2. 给药对雏鸭肝功能的影响 见表2。雏鸭被DHBV感染后,肝功能出现异常。经3TC与PA联合治疗10d后,各组血清中ALT、AST、ALB、ALP与TBil较

表2 各组用药前后血清中肝功能生化指标( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	n	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	ALP (U/L)	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )
T <sub>0</sub>	模型对照组	9	64.9±23.3	75.1±14.2	14.6±2.2	399±81.9	12.7±4.9
	3TC组	9	64.7±13.7	76.6±16.0	14.9±2.1	400±116.0	13.9±4.7
	PA组	9	65.3±19.8	75.1±14.1	15.3±2.6	391±71.5	13.9±4.7
	3TC/PA(1:0.25)组	9	65.6±18.7	76.1±17.8	14.8±2.6	392±75.0	13.9±4.7
T <sub>10</sub>	模型对照组	9	62.2±15.0	73.9±21.2	15.5±1.8	203±20.7	14.8±4.5
	3TC组	9	59.6±20.9	73.4±19.5	14.9±3.4	159±6.7	10.1±3.1
	PA组	9	49.6±17.1	59.9±20.0	11.9±3.1*	155±14.8	8.4±3.6*
	3TC/PA(1:0.25)组	9	48.7±15.5	59.3±18.3	12.7±3.0	142±12.4	8.4±4.7
P <sub>6</sub>	3TC/PA(1:0.5)组	8	49.7±14.1*	58.2±15.9	11.3±2.8*	134±12.8	9.3±4.3
	3TC/PA(1:1)组	9	47.7±12.5*	58.7±16.9*	12.0±3.2*	109±21.1	7.3±2.9*
	3TC/PA(1:2)组	8	46.9±17.9*	57.3±19.8*	11.9±3.3*	130±11.4	7.0±4.2*

模型对照组均有一定程度的下降,特别是3TC/PA 1:1和1:2组下降程度更为明显,与用药前相比有显著性差异( $P<0.05$ )。此外,用药10d后ALP活性较用药前大幅下降,即使模型对照组也出现了显著下降(原因尚不明确)。给药10d后PA组、3TC/PA 1:1及1:2组ALB与TBil相比给药前显著降低( $P<0.05$ ),其它组虽对肝功能有所改善,但无统计显著性。以上结果说明PA对DHBV所致雏鸭的肝损伤有一定保护作用,且剂量越大效果越明显。

3. 给药对肝组织病理变化的影响 与模型对照组相比,不管是单一用药组,还是联合用药组,雏鸭体重均无显著变化。肝脏病理切片分析表明,

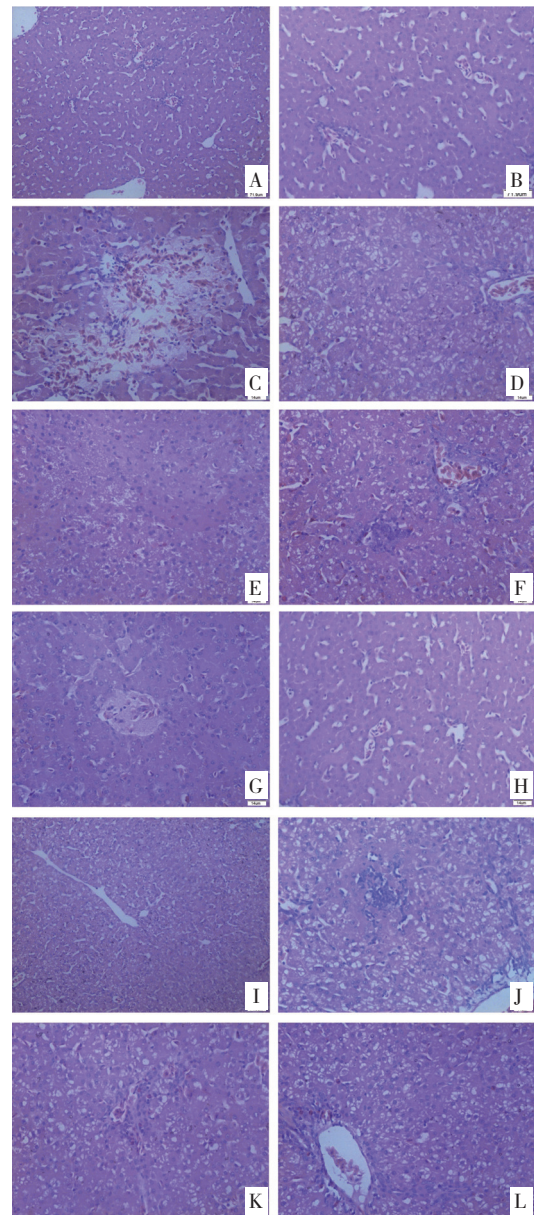


图1 鸭肝脏组织病理切片(HE×40)

注: A. 正常对照组T<sub>0</sub>, B. 正常对照组T<sub>10</sub>, C. 模型对照组T<sub>0</sub>, D. 模型对照组T<sub>10</sub>, E. 3TC组T<sub>10</sub>, F. PA组T<sub>10</sub>, G. 3TC/PA组T<sub>10</sub>, H. 正常对照组P<sub>6</sub>, I. 模型对照组P<sub>6</sub>, J. 3TC组P<sub>6</sub>, K. PA组P<sub>6</sub>, L. 3TC/PA组P<sub>6</sub>。

正常对照组T<sub>0</sub>(图1-A)与T<sub>10</sub>(图1-B)肝组织未见明显异常,肝索明显,汇管区域清晰,中央静脉可见少量红细胞。模型对照组T<sub>0</sub>肝组织呈现局灶性肝细胞坏死、肝索紊乱、小叶结构不完整、炎性细胞浸润及出血(+),部分细胞出现明显的空泡变性及溶解(图1-C);模型对照组T<sub>10</sub>肝细胞有弥漫性空泡变性及溶解,炎性细胞浸润加重(++++)(图1-D)。给药10d后,3TC组肝细胞有弥漫性空泡变性,部分区域可见肝细胞坏死及炎性细胞浸润(++++)(图1-E);PA组肝细胞有弥漫性肿胀,轻度空泡变性(细小空泡)(++),汇管区域有炎性浸润(图1-F);3TC/PA组肝组织有散在局灶性肝炎性细胞浸润,部分区域中央静脉周围可见肝细胞肿胀及轻度空泡变性(+)(图1-J)。停药6d后,正常对照组(图1-H)与模型对照组(图1-I)肝组织病理改变与同组T<sub>10</sub>基本相同;3TC组肝细胞有弥漫性空泡变性,局灶性炎性细胞结节及肝细胞坏死(+++)(图1-J);PA组肝细胞有弥漫性空泡变性和炎性细胞浸润(+++)(图1-K);3TC/PA组肝细胞有肿胀,弥漫性空泡变性,中央静脉周围有炎性细胞浸润(++)(图1-L)。停药后各组病变程度与治疗10d时相比,均有一定程度加重,但3TC/PA组的治疗效果明显优于同时期各组。

## 讨论

目前对乙型肝炎病毒引起的慢性肝病尚无理想的治疗方法,美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于乙肝治疗的传统方法包括注射干扰素和口服核苷类药物,但是长期服用效果均不太理想<sup>[11-12]</sup>。许多中药有效成分如五味子素<sup>[13]</sup>、齐墩果酸<sup>[14]</sup>等在保护肝细胞、改善肝功能、降低转氨酶等方面有显著的作用。猪苓多糖<sup>[15]</sup>、冬虫夏草<sup>[16]</sup>等中草药可提高巨噬细胞吞噬功能,激发多种与免疫和炎症反应相关的生物活性因子,诱导产生干扰素,有利于乙肝病毒的清除。多种益气凉血解毒类中药可以对拉米夫定诱发的乙型肝炎病毒YMDD变异起到明显的抑制作用<sup>[17]</sup>。因此,由于中、西药在乙肝病毒清除、恢复肝功能、防止肝纤维化、免疫机能调节等方面具有互补之处,中西药联合治疗慢性乙型肝炎已成为当今研究热点。

本文研究结果表明,3TC与PA合用对DHBV的抑制作用强于两药单用,且停药3d后与用药前相比仍有显著性差异,提示3TC与PA合用可改善3TC单用时停药反跳现象与耐药性。同时,3TC与PA合用对血清中AST、ALT、ALP酶活及ALB、TBil含量的抑制作用也强于两药单用,表明PA与3TC合用可以有效缓解

DHBV感染导致的雏鸭肝损伤。肝脏病理形态学分析也证明3TC与PA合用时对肝组织病变有一定改善作用。上述实验结果进一步证实了3TC联合PA用于治疗病毒性乙肝的科学性与合理性。

## 参考文献

- [1] Chang C N,Skalski V,Zhou H,et al.Biochemical pharmacology of (+) and (-)-2,3-dideoxy-3-thiacytidine as anti-hepatitis B virus agents. *J Biol Chem*,1992,276:22414-22420
- [2] A Severint,X Y Liu.Mechanism of inhibition of duck hepatitis B virus polymerase by(-)-2,-3-dideoxy-3-thiacytidine.*Antimicrobial Agents and Chemotherapy*,1995,39:1430-1435
- [3] 刘厚佳,胡晋红,孙莲娜,等.原儿茶酸等化合物对HBV DNA 转染人肝癌细胞株的作用.第二军医大学学报,2001,22(7):661-663
- [4] LIU Hou-jia,HU Jin-hong,SUN Lian-na,et al.Effects of protocatechuic acid and other compounds on hepatocarcinoma cell line transfected with HBV DNA.*Academic Journal of Second Military Medical University*,2001,22(7):661-663
- [5] ZHOU Zhe,ZHANG Yi,DING Xiao-ran,et al.Protocatechuic aldehyde inhibits hepatitis B virus replication both in vitro and in vivo.*Antiviral Research*,2007,74:59-64
- [6] LI Ji-yang,HUANG Hai,FENG M,et al.In vitro and in vivo anti-hepatitis B virus activities of a plant extract form *Geranium carolinianum* L.*Antiviral Research*,2008,79:114-200
- [7] 吴文华,张晓雷,韩凤梅,等.原儿茶酸与拉米夫定体外联合抗HBV药效学研究.湖北大学学报(自然科学报),2011,33(2):193-196
- [8] WU Wen-hua,ZHANG Xiao-lei,HAN Feng-mei,et al.Protocatechuic acid combined with lamivudine resistant HBV in vitro pharmacodynamic studies.*Journal of Hubei University(Natural Science)*,2011,33(2):193-196
- [9] 朱文婷,陈勇,吴建国,等.拉米夫定与原儿茶酸药物组合对HBV X蛋白入核的影响.中国药理学杂志,2010,45(11):832-834
- [10] ZHU Wen-ting,CHEN Yong,WU Jian-guo,et al.Effect of lamivudine combined with protocatechuic acid on the distribution of HBV X protein in cellular nucleus.*Chinese Pharmaceutical Journal*,2010,45(11):832-834
- [11] 柳力,蔡文涛,陈勇,等.拉米夫定与原儿茶酸在大鼠体内的药代动力学相互作用.中国药理学杂志,2011,46(6):450-453
- [12] LIU Li,CAI Wen-tao,CHEN Yong,et al.The pharmacokinetic interaction of lamivudine and protocatechuic acid in rat.*Chinese Pharmaceutical Journal*,2011,46(6):450-453
- [13] 胡权,张正茂,张小勇,等.鸭乙型肝炎病毒全基因组质粒构建及表达.中国公共卫生,2007,23(5):562-564
- [14] HU Quan,ZHANG Zheng-mao,ZHANG Xiao-yong,et al. Construction of recombinant plasmid of duck hepatitis B virus and expression.*China Journal of Public Health*,2007,23(5):562-564
- [15] Chi-Young J.Wang,Joseph J.Giambrone,Bruce F.Smith. Comparison of cell culture systems for duck hepatitis B virus using

SyBr green quantitative PCR. *Journal of Virological Methods*, 2002, 106:175-184

[11] Schiff E, Karayalcin S A. Placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology*, 1998, 28(4):338

[12] Chayman K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology*, 1998, 27:1711-1716

[13] Siu-Po I P, Chun-Tao C H E, Kam-Ming K O. Structure-activity relationship of schisandrins in enhancing liver mitochondrial glutathione status in CCl<sub>4</sub>-poisoned mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1998, 19(4):313-316

[14] 田丽婷, 马龙, 堵年生. 齐墩果酸的药理作用研究概况. *中国中药杂志*, 2002, 27(12):884-886  
TIAN Li-ting, MA Long, DU Nian-sheng. Survey of pharmacology of aleanolic acid. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2002, 27(12):884-886

[15] 陈月, 岳化葵, 邹红岩. 猪苓多糖对慢性乙型肝炎患者单核细胞源树突状细胞的影响初探. *齐齐哈尔医学院学报*, 2008, 29(7):786-788  
CHEN Yue, YUE Hua-kui, ZOU Hong-yan. Primary study on stimulatory effect of polyporus polysaccharide on the immune function of monocyte-derived dendritic cells of patients with chronic hepatitis B. *Journal of Qiqihar Medical College*, 2008, 29(7):786-788

[16] 王雨祯, 张玮. 冬虫夏草菌丝对乙型慢性病毒性肝炎免疫功能的影响. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(5):513-514  
WANG Yu-biao, ZHANG Wei. The effect of cordyceps mycelium on immunity function of chronic hepatitis B patients. *Liaoning Journal of TCM*, 2006, 33(5):513-514

[17] 徐春军, 刘燕玲, 李秀惠, 等. 益气凉血解毒类中药对拉米夫定诱发乙肝病毒YMDD变异的干预作用. *中华中医药杂志*, 2008, 23(12):1079-1081  
XU Chun-jun, LIU Yan-ling, LI Xiu-hui, et al. Study on interference effect of Chinese drugs of Yiqi Liangxue Jiedu on YMDD variation of HBV induced by lamivudine. *China Journal of TCM and Pharmacy*, 2008, 23(12):1079-1081

(收稿日期: 2010年12月4日)

· 论著 ·

# 中医肠疗理论体系构架初探

靳桂春, 王晞星, 冯玛莉, 苏娟萍

(山西省中医药研究院中医肠疗研究室, 太原 030012)

**摘要:** 中医肠疗法应用日趋广泛, 然受理论之限, 在应用中尚存在种种弊端。为进一步拓展中医肠疗应用范畴、提高疗效, 文章以大肠自身生理为经, 奠定肠疗理论基础; 以人体脏腑功能相关性为纬, 拓展肠疗理论范畴; 以肠道给药辨证施治为纲, 体现肠疗理论价值; 借鉴现代科学技术与方法, 完善肠疗理论体系, 旨在结合大肠与人体整体功能相关性, 探讨肠疗机制, 为肠疗法提供辨证施治的思路规范。

**关键词:** 中医; 肠道给药; 疗法; 理论体系

**基金资助:** 国家中医药管理局重点研究室项目 (No.2009011)

## Exploration of construction of TCM theoretical system of intestinal therapeutics

JIN Gui-chun, WANG Xi-xing, FENG Ma-li, SU Juan-ping

(Intestinal Therapeutics of TCM, Shanxi Academy of Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China)

**Abstract:** The TCM intestinal therapeutics application is widespread nowadays. However limited by theory, many defects exist in the application. In order to further expand application of TCM intestinal therapeutics and improve curative effect, we introduce techniques in both inner intestinal and outer intestinal therapeutics with using macro and micro mechanisms, combining with modern science and technology. The meaning is to build the theoretical system of intestinal therapeutics and provide a complete system of methodology.

**Key words:** Chinese medicine; Intestinal administration; Therapy; Theoretical system

**Fund assistance:** Key Laboratory Construction Program of State Administration of TCM (No.2009011)

通讯作者: 王晞星, 山西省太原市并州西街16号山西省中医药研究院中医肠疗研究室, 邮编: 030012, 电话(传真): 0351-4174328  
E-mail: zyclyjs@163.com