研究报告

乌梅喷雾剂与灌胃剂对大鼠放射性口干症治疗比较研究

叶景云,陈佩仪*

(广州中医药大学,广州 510006)

【摘要】 **目的** 通过灌胃和喷雾两种不同给药方式,比较研究乌梅合剂对放射性口干症 Wistar 大鼠的唾液腺影响作用。**方法** 使用直线加速器照射麻醉后大鼠唾液腺区,建立放射性口干大鼠模型,随机分为喷雾及灌胃两种不同给药方式组,组内各设阳性对照组(匹罗卡品组)、模型组与正常组。连续给药 14 d,并在 7 d 与 14 d 两个时间点收集大鼠唾液及摘取颌下腺腺体。随后对各组唾液量、腺体指数、成份分析及颌下腺病理变化(HE 染色)进行分析比较。**结果** 放射后第 7 天,喷雾组内乌梅组与匹罗卡品组、模型组比较,唾液量增加、颌下腺指数升高,差异有显著性($P < 0.05$)。乌梅喷雾组与乌梅灌胃组比较,唾液量增加、颌下腺指数升高,唾液淀粉酶(salivary alpha-amylase,SAA)活性增高,差异有显著性($P < 0.05$)。在放射后第 14 天,乌梅喷雾组较乌梅灌胃组比较,唾液量增加,颌下腺指数升高,均较乌梅灌胃组高,差异有显著性($P < 0.05$)。颌下腺病理观察显示,放射后第 7 天,乌梅喷雾组与乌梅灌胃组相比,颌下腺腺小叶间隙较小,腺体周围炎性细胞浸润程度较低,照射后第 14 天,乌梅喷雾组导管结构破坏及腺体核固缩数量减少。而乌梅灌胃组第 7 天及 14 天均显示部分腺体细胞持续发生空泡性坏死,腺体细胞核固缩明显。**结论** 乌梅合剂通过喷雾给药法直接接触大鼠口腔,对大鼠唾液分泌及唾液淀粉酶活性的作用比灌胃给药强,且能促进颌下腺放射性损伤细胞病理形态修复,提示对于放射性口干症,喷雾给药比灌胃给药效果更显著。

【关键词】 乌梅;放射性口干;颌下腺;喷雾;灌胃;大鼠

【中图分类号】R-33 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2018) 06-0034-06

doi: 10.3969/j.issn.1671 -7856. 2018.06.007

Comparison of the therapeutic effects of dark plum mixture given by gastric gavage and oral spray on rats with radiation-induced xerostomia

YE Jingyun, CHEN Peiyi*

(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

【**Abstract**】 **Objective** To compare the therapeutic effect of dark plum mixture on rats with radiation-induced xerostomia, given by gastric gavage and oral spray. **Methods** Rat model of radiation-induced xerostomia were developed by electron linear accelerator. Wistar rats were randomly divided into spray group and gastric gavage group, and normal group, positive control group and normal control group were set up within these two groups. The dark plum mixture was administered for 14 days. After treated for 7 days and 14 days, saliva was collected and submandibular gland samples were collected. The salivary secretion, Sorgan index, component analysis and pathological changes of submaxillary glands

[基金项目]广东省自然科学基金(2014A030313405)。

[作者简介]叶景云(1992—),女,硕士研究生,研究方向:中医护理。E-mail: 1661045850@qq.com

[通信作者]陈佩仪(1964—),女,教授,研究方向:中医护理。E-mail: hlcpy@gzucm.edu.cn

between the groups were assessed. **Results** On the 7th day after irradiation, the saliva secretion and gland coefficient of the dark plum spray group were significantly higher than the positive control group and normal control group ($P < 0.05$). The saliva secretion, gland coefficient and saliva amylase activity of the dark plum mixture spray group were significantly higher than the dark plum mixture gastric gavage group ($P < 0.05$). On the 14th day after irradiation, the saliva secretion and gland coefficient of the oral spray group were significantly higher than the gastric gavage group ($P < 0.05$). The pathological examination of submandibular gland tissues showed that 7 days after irradiation, there were less interglandular space and inflammatory cell infiltration in the oral spray group than the gastric gavage group. On the 14th day after irradiation, the ductal damage and cell nuclear pyknosis in the oral spray group were milder than the gastric gavage group. Vacuolated necrosis and nuclear pyknosis of some glandular cells were visible in the gastric gavage group 7 and 14 days after irradiation. **Conclusions** Compared with gastric gavage, the oral spray of dark plum mixture increases more saliva and salivary α-amylase secretion, effectively promote the repair of submandibular glandular cells after salivary gland irradiation, and indicates a better therapeutic effect on radiation-induced xerostomia.

【**Key words**】 dark plum mixture; radiation-induced xerostomia; submandibular glands; oral spray; gastric gavage; rats

在我国,头颈部肿瘤是华南地区的高发病,如鼻咽癌、喉癌、甲状腺肿瘤等,尤其是鼻咽癌,在广东省的发病率更高,而甲状腺肿瘤的发病趋势也在明显上升[1-4]。放射治疗逐渐成为鼻咽癌等头颈部肿瘤主要及重要的治疗方法,且早期头颈部肿瘤放疗治愈率高达 90%[5]。但在放射治疗过程中,由于患者主要的涎腺组织包被在放射治疗野内,造成了唾液腺不可避免的损伤,唾液腺功能损伤将导致唾液分泌减少,从而促使口腔干燥、口腔黏膜炎及口腔溃疡等继发。从中医基础理论分析,肿瘤患者本身肝肾亏虚,而放射线属火毒之邪,最易耗气伤阴,故放射性口干症是放疗后最常见的并发症之一。基于"酸甘化阴"理论的乌梅合剂是以乌梅与甘草配伍的针对口干症而研制的一种新型制剂,目前已通过含漱液及喷雾剂作用于头颈部肿瘤放疗后口干及胃肠道术后口干病人的临床试验[6-8],亦在成功建立放射性口干症大鼠模型后以不同浓度乌梅喷雾剂研究其对颌下腺损伤细胞形态的修复作用。以往对乌梅甘草复方合剂以何种方式用药才能较好的发挥其缓解口干的作用鲜有研究,本文分别用喷雾与灌胃两种给药方式,比较研究乌梅合剂对放射性口干的治疗作用作用,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 Wistar 大鼠 112 只,6 ~ 7 周,体重(222.7 ± 18.5)g,由广州中医药大学动物实验中心提供[SCXK(粤) 2013 - 0034],动物饲养及实验操作与广州中医药大学实验动物中心[SYXK(粤) 2008 - 0085],本实验符合伦理要求,通过广州中医药大学动物实验伦理审查批复。

1.2 主要试剂及仪器

乌梅喷雾剂中的乌梅与甘草颗粒剂由广东省一方制药有限公司生产(批号:6062401),乌梅颗粒剂(每包 0.7 g,相当于饮片每包 5 g)与甘草颗粒剂(每包 0.17 g,相当饮片每包 1 g);匹罗卡品(大连美仑);水合氯醛(天津市科密欧化学试剂有限公司);钾(K)测试盒(南京建成);钠(Na)测试盒(南京建成);a-淀粉酶(AMS)测试盒(南京建成)。

美国医用 Varian 23EX 直线加速器,能量为 9 MV,剂量率为 3 Gy/min,由广东省中医院大学城分院放疗科技术提供;分光光度计检测,型号 UV1100II(上海天美公司);微量有机除热源型超纯水,型号 WP-UP-UV-20(四川沃特尔公司);切片机:Leica-RM2015;显微镜:奥特 BK-M500 型数码显微镜;酶标仪:赛默飞世尔(上海)仪器有限公司;2 mL Eppendorf(EP)管。

1.3 实验方法

1.3.1 造模与分组

112 只 Wistar 大鼠,其中照射组 84 只,正常组 28 只。适应环境 3 d,禁饮禁食 12 h 后,照射组 84 只 Wistar 大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛(0.3 mL/100 g)麻醉,仰卧使唾液腺区暴露在照射野(1.5 × 1.5 cm^2),其他部位用 2 cm 厚铅皮遮挡,避免其它部位受到射线影响,麻醉后使用直线加速器一次性照射 18 Gy(射线类型:电子线,能量为 9 MV,剂量率为 3 Gy/min),分批进行照射,每次 6 只。所有大鼠照射时间均在上午 8:00 ~ 10:00 进行,正常组 28 只不放射,放射性口干动物模型的方法参照本研究团队已成功建模的方法[9]。喷雾给药组分组:乌梅组(A1)、匹罗卡品(阳性对照)组(B1)、模型组(C1)、正常组(D1),每组各 14 只。灌胃给药组分组:乌梅

组(A2)、匹罗卡品(阳性对照)组(B2)、模型组(C2)、正常组(D2),每组各 14 只。

1.3.2 喷雾剂与灌胃剂的制备

实验组喷雾剂的制备,乌梅颗粒剂与甘草颗粒剂按饮片高浓度比例 60∶12 g,用 20 ~ 25 mL 双蒸水溶解,倒入喷雾小瓶,配制成 3 倍(高)浓度的乌梅喷雾剂。实验组灌胃剂使用相同乌梅及甘草颗粒剂,按饮片高浓度比例 60∶12 g,用 200 mL 双蒸水稀释配置,每次用前新鲜配制。

1.3.3 给药方法

每组均一天三次正常饮食。喷雾组在放射性损伤后每天给药三次,一人抓取老鼠,一人喷雾给药,每次喷一下(0.1 mL)。实验灌胃组每天给药三次,每次每只 2 mL。给药均在餐前(8:00、12:00、18:00)进行。给药直至 7 d 及 14 d 实验结束后统一在上午 8:00 ~ 10:00 取材,每组两个时间点各取 7 只大鼠。

1.3.4 大鼠唾液样本的采集

腹腔注射 10% 水合氯醛(0.3 mL/100 g)麻醉后,颈部皮下注射毛果芸香碱(2 mg/kg)刺激唾液分泌,棉球擦尽大鼠口腔唾液,用移液枪收集口腔内唾液,将唾液收集在已称重的 2 mL 离心管内,收集 20 min,收集过程中离心管置于碎冰中,避免唾液成份变性[10]。

1.3.5 唾液样本的保存及检测

将收集的唾液样本于 4℃下,10 000 r/min,离心 5 min,将上清转移至另一干净 EP 管, -20℃保存,待测活性。Na^+、K^+用去离子水稀释 10 倍、淀粉酶用生理盐水稀释 200 倍,均使用分光光度计检测。Na^+、K^+采用比浊法,又称浊度测定法,为测量透过悬浮质点介质的光强度来确定悬浮物质浓度的方法,是一种光散射测量技术。唾液淀粉酶采用碘-淀粉比色法,是利用淀粉酶能水解淀粉生成葡萄糖等,在底物浓度已知并且过量的情况下,加入碘液与未分解的淀粉结合生成蓝色复合物,根据蓝色的深浅算出水解的淀粉量,从而计算淀粉酶的活力。

1.3.6 腺体指数及颌下腺组织形态学观察评价(HE 染色)

实验结束处死小鼠后,立即摘取双侧颌下腺,进行称重,计算腺体指数(颌下腺指数(mg/g) = 颌下腺质量(mg)/ 小鼠体质量(g),腺体指数反映腺体变化,指数降低提示腺体萎缩及退行性病变[11])。腺体置于 4% 多聚甲醛中浸泡固定 3 h,常规梯度酒精脱水,石蜡包埋,切片机切片 5 μm,苏木精-伊红染色,光镜下观察观察组织形态。HE 染色病理结果由广州中医药大学病理实验室协助测定。

1.4 统计学方法

计算唾液量、唾液流率,假设唾液的比重是 1.0 g/cm^3,以其重量代表体积,记录大鼠体重,计算每分钟唾液流率。采用 SPSS 17.0 统计软件建立数据库和统计分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,满足正态分布采用方差分析,不满足正态分布则采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 体重

由表 1 可见,各组大鼠体重差异无显著性($P > 0.05$)。造模后除正常组外,模型组及给药组均有大鼠出现多饮少食、尿黄、张力减弱、精神疲惫、颈部毛发脱落或者枯燥等症状,模型组及灌胃组少数大鼠出现肠胀气的现象。

2.2 唾液量及腺体指数

如表 2 所示:在放射后第 7 天,喷雾组内正常组(D1)与模型组(C1)比较,正常组唾液量明显多于模型组,差异有显著性($P < 0.01$),灌胃组内正常组(D2)唾液量多于模型组(C2),差异有显著性($P < 0.01$),以此可判断大鼠放射性口干模型成立;在放射给药后第 7 天,喷雾组内乌梅组(A1)唾液量及腺体指数与模型组(C1)及匹罗卡品组(B1)比较,差异均有显著性($P < 0.05$),灌胃组内匹罗卡品组(B2)唾液量与模型组(C2)对照差异有显著性,而腺体指数无明显变化。在放射后给药第 14 天,喷雾组内乌梅组(A1)唾液量及腺体指数与模型组(C1)比较差异均有显著性($P < 0.05$)。第 7 及 14 天,乌梅喷雾组(A1)唾液量与颌下腺指数均较乌梅灌胃组(A2)高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

2.3 成份分析

如表 3 所示,放射性治疗后 14 d,乌梅喷雾组与乌梅灌胃组比较钠离子比较,淀粉酶的差异有显著性($P < 0.01$)。喷雾组内,乌梅喷雾组与模型组比较,Na^+、淀粉酶差异有显著性($P < 0.05$),相反在灌胃组内差异无显著性($P > 0.05$)。

表 1 各组基线资料的比较($\bar{x} \pm s, n = 14$)

Tab. 1 Baseline trial analysis of each group

项目 Items	喷雾组(g) Oral spray group				灌胃组(g) Gastric gavage group				Z/F	P
	A1	B1	C1	D1	A2	B2	C2	D2		
体重 Weight	227.2 ± 8.443	225.4 ± 9.659	223.5 ± 13.611	230.8 ± 14.517	222.1 ± 21.469	222.7 ± 19.782	223.8 ± 15.616	222.4 ± 14.230	0.539	0.802

表 2 两种方式对放射性口干症大鼠唾液量及腺体指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 14$)

Tab. 2 Saliva secretion and gland coefficient of the rats with radiation-induced xerostomia

	分组 Groups	7 d 唾液量 (g) Saliva secretion (7^{th} day)	7 d 腺体指数 (mg/g) Gland coefficient (7^{th} day)	14 d 唾液量 (g) Saliva secretion (14^{th} day)	14 d 腺体指数 (mg/g) Gland coefficient (14^{th} day)
喷雾组 Oral spray group	A1	0.559 ± 0.083^{a}	0.476 ± 0.064^{acdd}	0.774 ± 0.321^{ad}	0.549 ± 0.069^{aacdd}
	B1	0.371 ± 0.158	0.359 ± 0.076	0.557 ± 0.113^{a}	0.433 ± 0.044^{b}
	C1	0.384 ± 0.149	0.317 ± 0.070	0.420 ± 0.094	0.402 ± 0.062
	D1	0.578 ± 0.199^{a}	0.486 ± 0.258	0.450 ± 0.172	0.430 ± 0.057
灌胃组 Gastric gavage group	A2	0.384 ± 0.112	0.370 ± 0.040	0.425 ± 0.110^{bb}	0.397 ± 0.073
	B2	0.573 ± 0.212^{b}	0.406 ± 0.027	0.440 ± 0.137	0.446 ± 0.030
	C2	0.371 ± 0.074	0.441 ± 0.092	0.428 ± 0.246	0.385 ± 0.068
	D2	0.495 ± 0.209^{bb}	0.404 ± 0.117	1.020 ± 0.365	0.452 ± 0.033^{b}

注:与 C1 比,$^{a}P < 0.05$,$^{aa}P < 0.01$;与 C2 比,$^{b}P < 0.05$,$^{bb}P < 0.01$;与 B1 比,$^{c}P < 0.05$;与 A2 比,$^{d}P < 0.05$,$^{dd}P < 0.01$。

Note. Compared with the C1 group, $^{a}P < 0.05$, $^{aa}P < 0.01$. Compared with the C2 group, $^{b}P < 0.05$, $^{bb}P < 0.01$. Compared with the B1 group, $^{c}P < 0.05$. Compared with the A2 group, $^{d}P < 0.05$, $^{dd}P < 0.01$.

表 3 两种方式 14 d 后对放射性唾液腺损伤大鼠唾液成份的影响($\bar{x} \pm s, n = 14$)

Tab. 3 Effects of the two treatment modalities on the salivary components in the rats with radiation-induced xerostomia at 14 days after irradiation

	分组 Groups	Na^{+} (mmol/mL)	K^{+} (mmol/mL)	淀粉酶(U/L) Salivary α-amylase
喷雾组 Oral spray group	A1	$50.963 \pm 12.209^{*}$	34.661 ± 2.335	$129705.922 \pm 19129.920^{*\#}$
	B1	27.504 ± 6.480	30.912 ± 4.461	65408.757 ± 11258.300
	C1	23.211 ± 6.803	37.751 ± 8.552	62579.833 ± 16315.979
	D1	40.437 ± 20.170	34.046 ± 3.632	111822.524 ± 27388.117
灌胃组 Gastric gavage group	A2	41.302 ± 17.507	40.169 ± 11.936	64730.500 ± 29975.343
	B2	41.707 ± 4.609	44.629 ± 10.058	63344.192 ± 17148.818
	C2	46.541 ± 11.244	36.850 ± 10.278	59332.523 ± 18068.822
	D2	30.716 ± 17.047	38.702 ± 9.567	77903.567 ± 43742.354

注:与 C1 比较,$^{*}P < 0.05$;与 A2 比较,$^{\#}P < 0.01$。

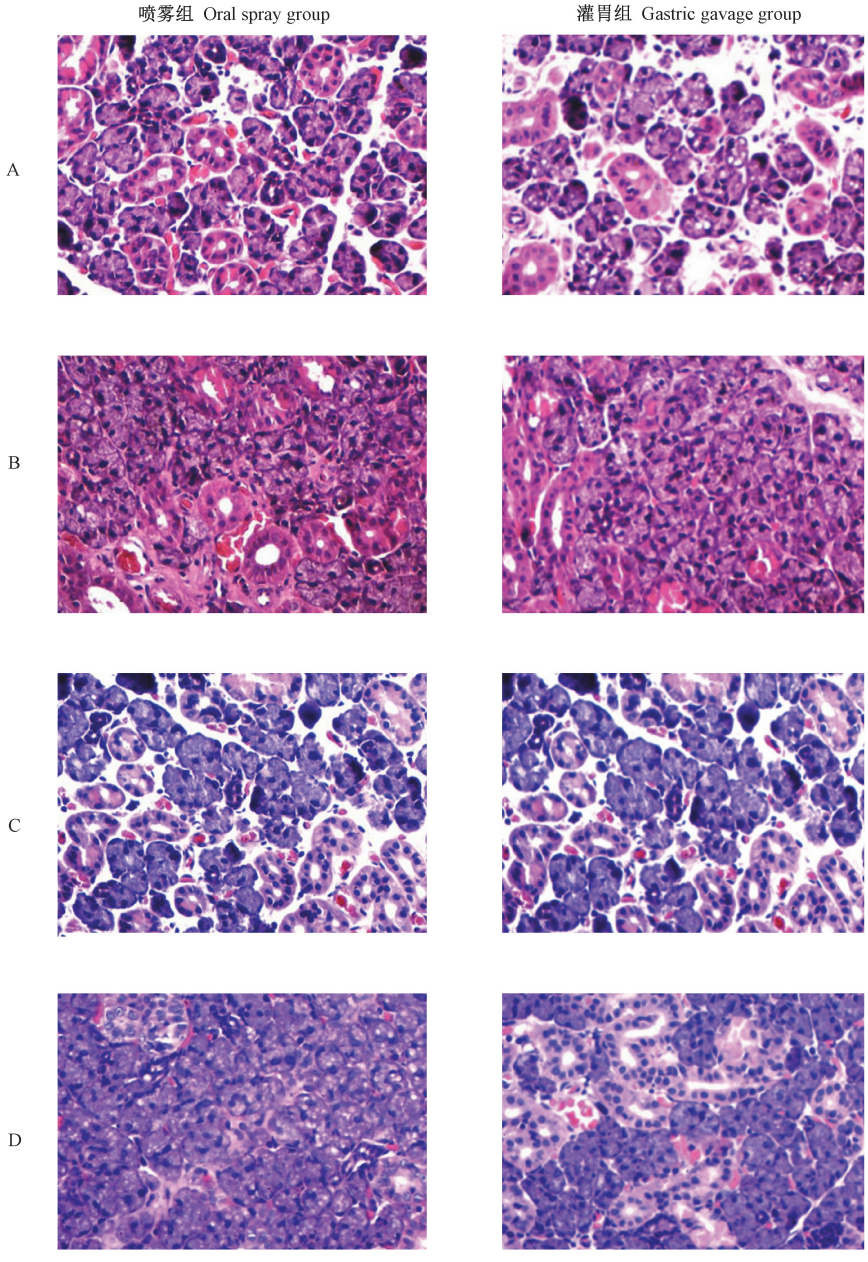
Note. Compared with the C1 group, $^{*}P < 0.05$. Compared with the A2 group, $^{\#}P < 0.01$.

2.4 各组颌下腺组织形态学观察

颌下腺病理变化(HE × 200)显示,放射后 7 d,喷雾组及灌胃组内正常组腺泡细胞完好,大小均一,导管结构正常而未见明显病理变化;模型组放射后 7 d 颌下腺腺泡大小不等,间质水肿、有淋巴细胞炎性浸润,腺泡细胞轻微萎缩,放射后 14 d 局部腺泡呈空泡变性及坏死。放射后第 7 天,乌梅喷雾组与乌梅灌胃组相比,颌下腺腺小叶间隙较小,腺体周围炎性细胞浸润程度较低,反射后第 14 天,乌梅喷雾组少量散在单个淋巴细胞浸润,腺泡大小不一,偶见少量腺泡及导管结构破坏,腺体核固缩数量减少,未能恢复至正常组水平。而乌梅灌胃组第 7 天及 14 天均显示部分腺体细胞持续发生空泡性坏死,腺体细胞核固缩明显。

3 讨论

本研究利用乌梅甘草合剂分别经灌胃和喷雾两种方式,对比不同给药途径对放射性口干症 Wistar 大鼠的唾液腺的影响作用。结果显示,乌梅甘草合剂通过口腔喷雾给药,可有效降低放射性损伤唾液腺的萎缩程度及腺体周围炎症细胞的浸润,且通过 7 d、14 d 的观察,口腔喷雾给药可持续刺激作用于大鼠的唾液腺,并进一步降低其腺泡及导管结构被破坏的程度,这与陈倩怡等[15]放射后高浓度乌梅喷雾剂组的颌下腺腺小叶细胞萎缩程度降低,腺体周围炎症细胞浸润减少的研究结果相符,提示在放射性口干症方面,相对于灌胃给药,口腔喷雾给药可促进大鼠唾液腺细胞形态的恢复,但其具体的作用机制仍需进一步的研究。



注:A: 乌梅组 B: 匹罗卡品组 C: 模型组 D:正常组。

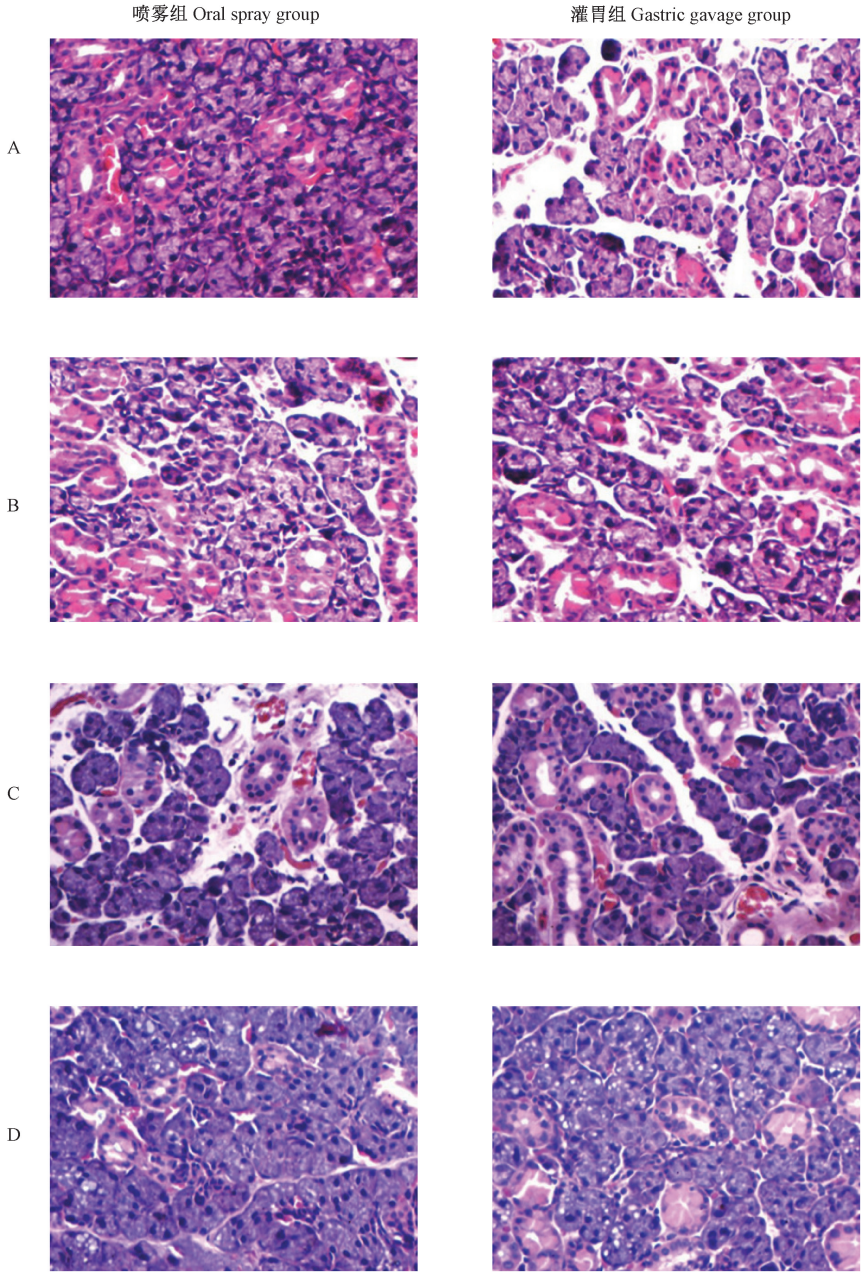
图 1 放射后第 7 天颌下腺病理变化(×200)

Note. A: Dark plum group. B: Pilocarpine (positive control) group. C: Model group. D: Normal group.

Fig. 1 Morphological changes of the submandibular glands of rats at 7th day after irradiation

放射性口干症大鼠的唾液腺分泌能力受损,唾液量下降。结果显示,喷雾组及灌胃组均能提高大鼠唾液量的分泌,且喷雾组效果好于灌胃组,且根据 14 d 的唾液量观察,乌梅喷雾组的唾液量明显高于模型组,而灌胃组则无明显变化,这与谢秀荣等[6]临床试验中乌梅喷雾剂可有效缓解头颈部肿瘤患者放疗后第 2 周的口干症状相符。两组组内的模型组大鼠唾液量均呈进行性下降的趋势,这与 Vissink 等[16]放射后腺体唾液流率明显下降的研究结果相符,但目前尚未有关于乌梅合剂在喷雾及灌胃途径方面对大鼠唾液腺分泌的影响作用方面的文献。

放射性口干症大鼠的唾液成分也因不同的给药途径而改变。结果显示乌梅喷雾剂对放射性唾液腺损伤大鼠早、中期唾液 Na^+、K^+ 及唾液淀粉酶成分有一定的影响,喷雾途径可增加钠钾的比值,同时增加唾液淀粉酶的活性,后期研究中可延长乌梅喷雾及灌胃途径对大鼠唾液成分影响作用的观察周期,从而进一步分析不同途径对唾液成分作用



注：A：乌梅组 B：匹罗卡品组 C：模型组 D：正常组。

图 2　放射后第 14 天颌下腺病理变化（×200）

Note. A: Dark plum group. B: Pilocarpine (positive control) group. C: Model group. D: Normal group.

Fig. 2　The morphological changes of submandibular gland of the rats at 14 days after irradiation

的有效时间。

相比于乌梅灌胃剂，乌梅喷雾剂药物剂量低，缓解放疗后口干效果明显，喷雾剂型携带方便，居家易行，但其作用途径的机制研究不足，难以在临床上扩大使用。本研究结果提示乌梅喷雾剂可促进大鼠的唾液分泌，改变唾液成分，降低唾液腺细胞的病理损伤程度，但自噬机制及水通道蛋白是腺泡细胞水分泌的关键[17]，乌梅甘草合剂的给药途径区别研究还需进一步探索自噬及水通道蛋白作用的机制，亟待加强基础研究，为乌梅甘草合剂在临床上的使用剂型提供更充分的依据。

参考文献：

[1] 李伟栋，魏矿荣，雷风，等. 中山市鼻咽癌流行病学危险因素探究 [J]. 中华疾病控制杂志，2012，16(06)：486－489.

[2] 黄启洪，李艳华. 四会市 1978～2007 年鼻咽癌发病趋势分析 [J]. 中国肿瘤，2011，20(08)：571－572.

（下转第 58 页）

医科大学学报, 2016, 41(1): 5 -7.
[4] 雍建平. 甘草酸、甘草次酸衍生物的合成及生物活性研究进展[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(6): 1495 -1498.
[5] 王小丽, 陈思东. 甘草酸作用的研究进展[J]. 中国医药导报, 2012, 9(24): 20 -21.
[6] Guo J, Yang CX, Yang JJ, et al. Glycyrrhizic acid ameliorates cognitive impairment in a rat model of vascular dementia associated with oxidative damage and inhibition of voltage-gated sodium channels[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2016, 15(8): 1001 -1008.
[7] Ojha S, Javed H, Azimullah S, et al. Glycyrrhizic acid attenuates neuroinflammation and oxidative stress in rotenone model of Parkinson's disease[J]. Neurotox Res, 2016, 29(2): 275 -287.
[8] 范真, 黄斌, 孙红斌. 高迁移率族蛋白 1 抑制剂甘草酸对大鼠癫痫持续状态后血脑屏障的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(4): 311 -315.
[9] 杜鹏, 木依提, 栾新平, 等. 不同部位诱发癫痫动物模型对比研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(6): 542 -544.
[10] 高晨, 田立桩, 朱文霞, 等. 低氧预处理降低大鼠癫痫易感性及其脑保护作用的机制初探[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(12): 32 -37.
[11] Wang C, Xie N, Wang Y, et al. Role of the mitochondrial calcium uniporter in rat hippocampal neuronal death after pilocarpine-induced status epilepticus[J]. Neurochem Res, 2015, 40(8): 1739 -1746.
[12] 郑昭时, 曹小帅, 张晶, 等. 丁苯酞对癫痫大鼠海马线粒体的保护作用研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(7): 808 -812.
[13] Burtscher J, Zangrandi L, Schwarzer C, et al. Differences in mitochondrial function in homogenated samples from healthy and epileptic specific brain tissues revealed by high-resolution respirometry[J]. Mitochondrion, 2015, 25: 104 -112.
[14] 李冲, 赵海芳. 抗凋亡策略在肝脏缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(7): 183 -185.
[15] 郑晓珂, 王利娟, 张红巧, 等. 甘草酸苷对肝癌细胞 SMCC -7721 凋亡的诱导作用[J]. 重庆医学, 2016, 45(14): 1879 -1881.

〔收稿日期〕2017 -12 -21

(上接第 39 页)

[3] 罗胜兰, 俞敏, 龚巍巍. 甲状腺癌的流行现况及其危险因素[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(04): 317 -322.
[4] 孙嘉伟, 许晓君, 蔡秋茂, 等. 中国甲状腺癌发病趋势分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(09): 690 -693.
[5] 袁玲. Orem 自护理论在头颈部恶性肿瘤放疗患者口腔护理中的应用及效果评价[D]. 吉林大学, 2015.
[6] 谢秀荣, 邱圣红, 陈佩仪. 基于酸甘化阴理论乌梅喷雾剂对放射性口干症的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2140 -2143.
[7] 李玉洁. 基于酸甘化阴理论乌梅喷雾剂对全麻腰椎术后口干和胃肠功能障碍的临床应用研究[D]. 广州中医药大学, 2016
[8] 王谨. 乌梅含漱液对头颈部肿瘤患者放射性口干症的临床应用研究[D]. 广州中医药大学, 2015.
[9] 李碧霞, 陈倩怡, 戴振晖, 等. 放射性口干症动物模型建立及颌下腺放射性组织损伤的生物学效应[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(32): 5164 -5169.
[10] 李志民, 徐勇忠, 公柏娟, 等. 大鼠腮腺及颌下腺唾液的收集[J]. 口腔医学研究, 2006, 22(04):390 -392.
[11] 陈波, 唐博, 邓玉林, 等. 放射性脑损伤的动物模型及神经组织放射损伤生物学系统研究[J]. 世界复合医学, 2015, 1(03): 252 -258.
[12] Krane CM, Melvin JE, Nguyen HV, et al. Salivary acinar cells from aquaporin 5-deficient mice have decreased membrane water permeability and altered cell volume regulation[J]. J Biol Chem, 2001, 276(26): 23413 -23420.
[13] 曹裕杰, 蔡传书, 魏斌, 等. 酸甘化阴法治疗鼻咽癌放疗后口干症疗效观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(14): 50 -51.
[14] 陈倩怡, 陈佩仪, 李碧霞, 等. 乌梅喷雾剂减轻大鼠放射性颌下腺损伤的初步研究[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(11): 1186 -1190.
[15] 陈倩怡, 李碧霞, 叶景云, 等. 乌梅喷雾剂对大鼠颌下腺放射性损伤的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14(27): 8 -11.
[16] Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, et al. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck cancer patients: successes and barriers[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(4): 983 -991.
[17] Krane CM, Melvin JE, Nguyen HV, et al. Salivary acinar cells from aquaporin 5-deficient mice have decreased membrane water permeability and altered cell volume regulation[J]. J Biol Chem, 2001, 276(26): 23413 -23420.

〔收稿日期〕2017 -11 -29