

甘草泻心汤联合血竭对 DSS 诱导的 UC 模型大鼠的抗炎作用*

李敏** 刘肖 徐小波 李天然

(川北医学院附属医院,四川 南充 637000)

摘 要:目的 探讨甘草泻心汤联合血竭对硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的溃疡性结肠炎(UC)的抗炎作用。方法 SPF 级 SD 大鼠 100 只按随机数字表法分为 25 只空白组和 75 只造模组,造模组大鼠采用 3% DSS 自由饮用法造模,造模成功后大鼠分为模型组、柳氮磺吡啶(SASP)组、甘草泻心汤+血竭组各 25 只,甘草泻心汤+血竭组每天给予甘草泻心汤 $6\text{ g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 、血竭 $375\text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 混悬液灌胃,柳氮磺吡啶组每天给予柳氮磺吡啶 $450\text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 混悬液灌胃,空白组和模型组每天给予等体积生理盐水 $2.5\text{ mL}/\text{只}$ 灌胃,连续灌胃 7 d。观察大鼠一般情况及结肠 HE 染色后炎症程度,对大鼠进行疾病活动指数(DAI)、结肠黏膜损伤(CMDI)及病理组织学(HS)评分,ELISA 法检测大鼠血清白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的含量。结果 模型组大鼠体质量低于空白组,DAI、CMDI、HS 评分及血清 IL-6、TNF- α 含量均高于空白组,差异有统计学意义($P < 0.05$);甘草泻心汤+血竭组和柳氮磺吡啶组大鼠体质量高于模型组,DAI、CMDI、HS 评分及血清 IL-6、TNF- α 含量均低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);甘草泻心汤+血竭组 HS 评分及血清 IL-6、TNF- α 含量低于柳氮磺吡啶组,差异有统计学意义($P < 0.05$);甘草泻心汤+血竭组与柳氮磺吡啶组间大鼠体质量、DAI、CMDI 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 甘草泻心汤联合血竭灌胃能改善核酸葡聚糖钠(dextran sulfate sodium,DSS)诱导的 UC 模型大鼠症状,降低 UC 大鼠结肠 DAI、CMDI 及 HS 评分,抑制 UC 大鼠血清 IL-6、TNF- α 的表达,具有明确的抗溃疡性结肠炎作用。

关键词:甘草泻心汤;血竭;溃疡性结肠炎;结肠病理;炎症细胞因子

中图分类号:R289 **文献标识码:**A **文章编号:**2096-1340(2022)01-0077-06

DOI:10.13424/j.cnki.jscem.2022.01.017

Anti Inflammatory Effect of Ganciao Xiexin Decoction Combined with Dragon's Blood on DSS Induced UC Model Rats

LI Min LIU Xiao XU Xiaobo LI Tianran

(Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

Abstract: Objective To investigate the anti-inflammatory effect of Ganciao Xiexin decoction Combined with Dragon's blood on ulcerative colitis (UC) induced by dextran sulfate sodium (DSS). **Methods** 100 SPF SD rats were randomly divided into 25 blank groups and 75 model groups. The model rats were made by 3% DSS free drinking method. After successful modeling, the rats were divided into model group, sulfasalazine (SASP) group and Ganciao Xiexin decoction + Dragon's blood group, with 25 rats in each group. The Ganciao Xiexin decoction + Dragon's blood group was given Ganciao Xiexin decoction $6\text{ g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ Dragon's blood $375\text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ suspension was administered by gavage, sulfasalazine group $450\text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ suspension was administered by gavage every day, blank group and model group

* 基金项目:南充市市校战略合作科技项目(18SXHZ0571)

** 作者简介:李敏,主任医师,研究方向:溃疡性结肠炎的中西医结合治疗。E-mail:limin_x@163.com

were administered by gavage of equal volume normal saline $2.5 \text{ mL} \cdot \text{case}^{-1}$ every day for 7 days. The general condition of rats and the degree of inflammation after colonic HE staining were observed. The rats were scored by disease activity index (DAI), colonic mucosal injury (CMDI) and histopathology (HS). The serum content of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α) were detected by ELISA. **Results** The body mass of the model group was lower than that of the blank group, DAI, CMDI, HS scores and serum IL-6 and TNF- α . The body mass of rats in Gancao Xiexin decoction + Dragon's blood group and sulfasalazine group was higher than that in model group, DAI, CMDI, HS scores, serum IL-6 and TNF- α . The content of HS score and serum IL-6 and TNF- α in Gancao Xiexin decoction + Dragon's blood group were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$). The content was lower than that of sulfasalazine group. **Conclusion** Gavage of Gancao Xiexin decoction Combined with Dragon's blood can improve the symptoms of DSS induced UC model rats, reduce the colon DAI, CMDI and HS scores of UC rats, and inhibit the serum IL-6 and TNF- α of UC rats. It has a clear anti ulcerative colitis effect.

Key words: Gancao Xiexin decoction; Dragon's blood; Ulcerative colitis; Colonic pathology; Inflammatory cytokines

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是炎症性肠病的一种, 以反复或持续发作的黏液脓血便、腹泻、腹痛、里急后重及不同程度的肠外并发症为主要临床表现^[1-2]。病变部位以结肠的黏膜及黏膜下层为主^[3], 其患病率逐年上升, 每千人中约有 1~2 人患病^[4], 已成为全球性的疾病^[5]。UC 的发病与遗传、免疫、环境及上皮屏障缺陷等因素有关^[6], 细胞因子在 UC 的免疫反应和局部炎症反应中起重要作用。白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-2, TNF- α) 是参与 UC 炎症级联反应的主要细胞因子, 能促进白细胞活化, 使肠道黏膜炎症反应持续^[7-8]。UC 是导致相关性结直肠癌发生的危险因素之一^[9], UC 患者患结直肠癌的风险是正常人群的 5 倍^[10]。目前, UC 的治疗以缓解症状为主, 难以彻底治愈。氨基水杨酸、皮质类固醇和免疫抑制剂是治疗 UC 的主要化学药物, 但长期用药的不良反应多,

治疗费用高, 部份患者疗效并不理想^[11], 寻找新的有效的 UC 治疗药物与方法亟待解决。中医中药对 UC 的治疗起到了一定的作用^[12], 研究表明甘草泻心汤具有抗溃疡、调节机体免疫功能的作用, 已广泛用于消化系统和免疫系统等疾病的治疗^[13-14]。中药血竭具有活血止血、敛疮生肌之功。课题组前期研究发现甘草泻心汤和血竭对 UC 大鼠有显著的治疗效果^[15]。本研究旨在进一步探讨甘草泻心汤联合血竭对硫酸葡聚糖钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的 UC 模型大鼠的疗效及对血清 IL-6 和 TNF- α 的影响, 为甘草泻心汤

联合血竭防治 UC 的合理使用提供参考。

1 仪器与材料

1.1 主要仪器设备 BMJ-III 石蜡包埋机 (常州中威电子仪器有限公司); PHY-III 病理组织漂烘仪 (常州中威电子仪器有限公司); RM2125RTS 切片机 (德国 LEICA 公司); CX41-12C02 显微摄像系统 (日本 Olympus 株式会社)。

1.2 试药 甘草泻心汤 (炙甘草 12 g, 黄连 3 g, 黄芩 9 g, 半夏 9 g, 干姜 9 g, 大枣 6 g, 人参 9 g) 药材饮片, 由川北医学院附属医院药剂科提供。按原方比例将药物饮片按中药常规煎煮法煎液, 浓缩为含生药 $2.4 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 溶液备用。龙血竭胶囊 ($0.3 \text{ g} \times 60$ 粒), 云南云河药业有限公司, 批号: 150408。取胶囊内容物, 用浓缩甲基纤维素钠与甘草泻心汤药液配制成每毫升含血竭 0.15 g 生药的混悬液备用。柳氮磺吡啶片 (sulfasalazine, SASP, $0.25 \text{ g} \times 60$ 片), 上海信谊天平药业有限公司, 批号 09161007。研成粉末, 用浓缩甲基纤维素钠与生理盐水配制成每毫升含 0.17 g 生药的混悬液备用。硫酸葡聚糖钠 (DSS), 上海西宝生物科技有限公司 (OS1701A)。大鼠 TNF- α 试剂盒, 上海酶联生物科技有限公司 (mL002859-J); 大鼠白细胞介素 6 (IL-6) 试剂盒, 上海酶联生物科技有限公司 (mL102828-J)。

1.3 实验动物 SD (sprague dawley) 大鼠, SPF (specific pathogen free, DPF) 级, 雌雄各半, 体质量 (180 ± 20) g, 由川北医学院实验动物中心提供。动物生产许可证号: SCXK (川) 2018-18, 动物使用

许可证号:SYXK(川)2018-076。严格遵循实验动物保护与使用的准则。

2 实验方法

2.1 动物分组、造模与给药 取 SD 大鼠 100 只,实验开始时称体质量 2 次,取其平均值作为初始体质量,按随机数字表法分成空白组 25 只与造模组 75 只,空白组大鼠自由进食进饮,造模组参照文献^[16],以 3% 葡聚糖硫酸钠溶液代替饮用水自由饮用 7 d 制作大鼠 UC 模型,大鼠出现大便次数增多伴稀便、便中带黏液和(或)血迹、体质量下降提示造模成功。造模成功后大鼠随机分成模型组、柳氮磺吡啶组及甘草泻心汤 + 血竭组各 25 只。根据《中药药理研究方法学》中^[17]动物给药量计算:60 kg 成人与 200 g 大鼠折算系数为 6.25。大鼠等效剂量:柳氮磺吡啶用量为 450 mg · (kg · d)⁻¹,甘草泻心汤用量为 6 g · (kg · d)⁻¹,血竭用量为 375 mg · (kg · d)⁻¹。柳氮磺吡啶组每天给予柳氮磺吡啶混悬液 2.5 mL/只灌胃,甘草泻心汤 + 血竭组每天给予甘草泻心汤 + 血竭混悬液 2.5 mL/只灌胃,空白组、模型组每天给予生理盐水 2.5 mL/只灌胃,连续灌胃 7 d。

2.2 观察指标

2.2.1 疾病活动指数评分 实验期间每日观察记录大鼠体质量、粪便性状和便血情况,用联苯胺法检测大便隐血,并参照文献^[18]进行疾病活动指数(Disease activity index,DAI)评分,标准见表 1。

表 1 DAI 评分标准			
大便性状	体质量下降(%)	血便/隐血	评分(分)
正常	无	无	0
成形软便	1~5	介于两者	1
稀便	6~10	粪便隐血	2
介于两者	11~15	介于两者	3
腹泻	>15	便血	4

注:DAI=(大便性状分数+体质量下降分数+血便/隐血分数)/3

2.2.2 酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)测定各组大鼠血清 IL-6、TNF-α 含量 治疗 7 d 后,各组大鼠分别给予 10% 水合氯醛溶液 4 mL · kg⁻¹腹腔注射麻醉。解剖大鼠,心脏采血,抽取新鲜血液约 4 mL/只,2 h 内离

心,留取上清液,-80 ℃ 低温保存,临用前 2 d 放入 4 ℃ 环境解冻,酶联免疫吸附法测定各组大鼠 IL-6、TNF-α 血清含量。

2.2.3 肠黏膜损伤及病理组织学评分 取血后各组大鼠处死,解剖,取肛门至回盲部的肠道组织,顺着肠系膜剪开,用冰生理盐水冲洗干净,铺平,观察结肠黏膜有无水肿、出血点、糜烂及溃疡情况。参照文献进行结肠黏膜损伤(colonmucosa damage index,CMDI)评分^[19],标准见表 2。在距肛门及回盲部 0.5 cm 处各取 1 块肠组织,约 0.5 cm × 0.5 cm,置生理盐水中清洗,10% 福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋、切片、行苏木精-伊红(hematoxylineosin,HE)染色,显微镜下观察组织学改变,参照文献行病理组织学(histopathology,HS)评分^[20],标准见表 3。

表 2 CMDI 评分标准		
项目	肉眼观结肠粘膜特征	评分(分)
损伤	无损伤	0
	局部充血,无溃疡	1
	1 处溃疡不伴明显炎症反应(充血和肠壁增厚)	2
	1 处溃疡伴明显炎症反应	3
	≥2 处以上溃疡伴炎症反应	4
	多处损伤(包括损伤和炎症反应),长度≥1 cm	5
粘连	多处损伤(包括损伤和炎症反应),长度≥2 cm	6
	无粘连	0
	轻度粘连(结肠与周围组织轻易分离)	1
	重度粘连	2

注:CMDI=损伤评分+粘连评分

表 3 HS 评分标准		
项目	镜下观结肠病理变化	评分(分)
上皮细胞	正常形态	0
	有杯形细胞丢失	1
	杯形细胞大面积丢失	2
	隐窝细胞丢失	3
	隐窝细胞大面积丢失	4
炎性细胞浸润	没有浸润	0
	浸润在隐窝基底层	1
	浸润到达黏膜肌层	2
	浸润深入到黏膜肌层,伴随黏膜增厚和明显水肿	3
	浸润到达黏膜下层	4

注:HS=上皮细胞评分+炎性细胞浸润评分

2.3 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 统计分析,资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间采用单因素方差分析,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 对 UC 大鼠一般情况及 DAI 评分的影响 空白组大鼠反应敏捷,毛发柔顺光滑,进食及饮水如常,大便正常;模型组大鼠出现不同程度的皮毛干枯、精神不振、倦怠懒动、扎堆、厌食、腹泻、大便带血、体质量减轻等症状。灌胃后甘草泻心汤+血竭组和 SASP 组大鼠毛色逐渐转柔润光滑,精神逐渐恢复正常,爱活动,进食量增加,便血消失,大便逐渐成型并转为颗粒状,体质量增加。模型组大鼠体质量低于空白组,差异有统计学意义($P < 0.05$),模型组 DAI 评分高于空白组,差异有统计学意义($P < 0.05$);草泻心汤+血竭组和柳氮磺吡啶组大鼠体质量高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$),甘草泻心汤+血竭组和柳氮磺吡啶组 DAI 评分低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 对 UC 大鼠一般情况及 DAI 评分的影响($\bar{x} \pm s, n = 25$)

组别	<i>n</i>	体质量(g)	DAI(分)
空白组	25	198.1±5.1	0
模型组	25	158.8±6.9 [#]	3.41±0.56 [#]
柳氮磺吡啶组	25	186.3±7.0 [*]	2.11±0.91 [*]
甘草泻心汤+血竭组	25	183.2±6.9 [*]	2.15±0.79 [*]

注:与空白组比较,[#] $P < 0.05$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$

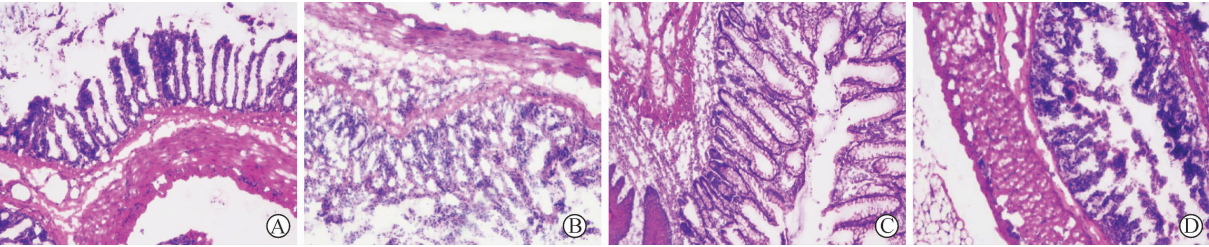
3.2 对 UC 大鼠 CDMI 及 HS 评分的影响 结肠

组织洗净铺平后见:空白组结肠粘膜淡红、润滑,粘膜皱襞完好,未见充血、水肿及溃疡;模型组结肠粘膜充血、水肿明显,粘膜脆性增加,肠腔管壁增厚粘连,远端结肠粘膜可见多个椭圆形溃疡;柳氮磺吡啶组和甘草泻心汤+血竭组见肠粘膜轻度充血、水肿,远端结肠粘膜少许糜烂面。HE 染色后镜下见:空白组大鼠结肠黏膜形态完好,腺体整齐排列,杯状细胞分布正常,未见水肿及溃疡;模型组肠黏膜腺体排列紊乱,肠黏膜上皮部分损坏,粘膜部分缺损,散在多个溃疡,隐窝和杯状细胞大面积丢失,黏膜和黏膜下层可见较多炎症细胞浸润;柳氮磺吡啶组和甘草泻心汤+血竭组结肠粘膜腺体排列欠整齐,粘膜上皮少许缺损,杯状细胞和隐窝均出现不同程度的修复,较多腺体增生,隐窝及间质有少许炎细胞浸润。模型组、柳氮磺吡啶组及甘草泻心汤+血竭组大鼠 CDMI、HS 评分均高于空白组,差异有统计学意义($P < 0.05$);柳氮磺吡啶组和甘草泻心汤+血竭组 CDMI、HS 评分均低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);甘草泻心汤+血竭组 HS 评分低于柳氮磺吡啶组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、表 5。

表 5 对 UC 大鼠 CDMI 及 HS 评分的影响($\bar{x} \pm s, n = 25$)

组别	<i>n</i>	CDMI(分)	HS(分)
空白组	25	0	0
模型组	25	6.51±0.98 [#]	7.21±1.06 [#]
柳氮磺吡啶组	25	3.25±0.51 [*]	5.47±0.98 [*]
甘草泻心汤+血竭组	25	2.98±0.87 ^{**}	3.05±0.97 ^{**}

注:与空白组比较,[#] $P < 0.05$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$;与柳氮磺吡啶组比较,^{**} $P < 0.05$



A. 空白组;B. 模型组;C. 柳氮磺吡啶组;D. 甘草泻心汤+血竭组

图 1 各组大鼠结肠病理组织切片 HE 染色(×100)

3.3 对 UC 大鼠血清 IL-6、TNF-α 的影响 模型组大鼠血清 IL-6、TNF-α 含量高于空白组,差异有统计学意义($P < 0.05$),柳氮磺吡啶组和甘草泻心

汤+血竭组 IL-6、TNF-α 含量低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);甘草泻心汤+血竭组 IL-6、TNF-α 含量低于柳氮磺吡啶组,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 对 UC 大鼠血清 IL-6、TNF- α 的影响($\bar{x} \pm s, n = 25$)

	<i>n</i>	IL-6($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TNF- α ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
空白组	25	16.36 \pm 2.99	26.09 \pm 7.41
模型组	25	37.51 \pm 2.71 [#]	45.37 \pm 6.61 [#]
柳氮磺吡啶组	25	31.27 \pm 2.13 [*]	35.77 \pm 3.75 [*]
甘草泻心汤 + 血竭组	25	27.15 \pm 2.02 ^{*☆}	28.84 \pm 3.58 ^{*☆}

注：与空白组比较，[#] $P < 0.05$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与柳氮磺吡啶组比较，[☆] $P < 0.05$

4 讨论

溃疡性结肠炎是一种慢性炎症性肠病,主要病理表现为结肠粘膜损伤。此病反复发作,迁延难愈,其发病率逐年升高^[21]。而长期的炎症、溃疡引起的相关性结肠癌风险也逐年增高,病程超过 30 年的癌变率可高达 30%^[22]。目前,UC 的病因及发病机制尚未完全明确,大多认为与遗传、环境、免疫、肠道菌群有关^[23-24],治疗上只能缓解症状而不能完全治愈,所用化学药物主要有氨基水杨酸类、激素、免疫抑制剂等,但长期用药的不良反应和高昂的费用显著降低了患者的生活质量和满意度。研究表明甘草泻心汤和血竭具有良好的抗炎和免疫调节等作用^[14-15],因此本研究采用甘草泻心汤联合血竭灌胃治疗 DSS 诱导的 UC 模型大鼠,观察其抗炎作用及对血清 TNF- α 与 IL-6 含量的影响。

溃疡性结肠炎造模方法很多,包括化学法、基因法、免疫复合法、中医模型等^[25],而化学法中硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的 UC 模型具有简单方便和与人的溃疡性结肠炎相似性被广泛应用^[26]。DSS 是一种水溶性硫酸化多糖,可通过直接对肠道上皮细胞产生毒性作用、改变结肠黏液层菌群及引起肠上皮细胞缺氧来损坏肠道屏障,从而引起溃疡性结肠炎的发生,表现为腹泻、直肠出血、溃疡和粒细胞浸润,这与人类溃疡性结肠炎临床特点和组织学表现相似^[27]。DSS 诱导 UC 的发生发展与促炎因子 TNF- α 、IL-6 的表达增高密切相关^[28-29],而分子量 40000 的 DSS 诱导的结肠炎病变主要表现在远端结肠。DSS 的浓度对结肠黏膜损伤程度有决定作用,以 3% DSS 诱导大鼠 UC 模

型为最佳^[30],所以本研究采用分子量 40000 的 3% DSS 诱导 UC 大鼠模型。

中医药理论认为溃疡性结肠炎以反复发作的痛泄粘液脓血便为主要表现,其病候学特点与中医病名“休息痢”相符。脾虚为其发病之本,湿邪为致病之标,血瘀为局部病理变化^[31]。湿和瘀既是致病之因,又是病理产物,湿与瘀交结,蕴于肠间,互相影响,寒热错杂,导致 UC 经久不愈,在患者感受外邪、饮食不当、劳累、情志变化时诱发,这是 UC 反复发作而不能治愈的根本原因。因此,益气健脾、除湿化瘀是缓解 UC 发作,也是防止其复发的关键^[32]。甘草泻心汤出自《伤寒杂病论》,由甘草、半夏、黄芩、黄连、干姜、大枣、党参组成,该方补清结合,补中寓清,是治疗湿阻中焦,脾胃虚弱,寒热错杂的经典方,被称为黏膜修复剂,具有抗溃疡、调节黏膜分泌和机体免疫功能的作用,能促进 UC 肠道屏障功能修复^[13-14]。中药血竭具有散瘀定痛、止血生肌之功,能改善局部血液瘀滞状态,调节免疫,促进结肠粘膜溃疡愈合^[15]。甘草泻心汤联合血竭抓住了 UC 患者湿伏血瘀、脾胃虚弱的病机特点,既能健脾益气,除肠间之湿,又能行内瘀之血,使内伏湿瘀得除,消除致病之因和病理产物而达到治疗和防止 UC 再发的作用。

TNF- α 、IL-6 都是重要的促炎症细胞因子, TNF- α 能激活上皮细胞,诱导趋化因子,使中性粒细胞聚集,使炎症效应放大,损伤肠黏膜组织,其在血清中含量与 UC 严重程度呈正相关^[33]。IL-6 能诱导细胞因子的表达,使 TNF- α 的生物学活性增强,使炎症反应加重,其在血清中含量可反映 UC 的严重程度^[22]。本研究表明,大鼠造模后出现精神不振、倦怠、厌食、腹泻、大便带血、体质量减轻,结肠粘膜充血、水肿,肠腔管壁增厚粘连,肠黏膜腺体排列紊乱,上皮损坏及溃疡形成,隐窝和杯状细胞大面积丢失,较多炎症细胞浸润,DAI、CMDI 及 HS 评分明显高于空白组($P < 0.05$),血清 TNF- α 、IL-6 的含量较空白组显著增高($P < 0.05$)。甘草泻心汤 + 血竭组灌胃后,大鼠精神逐渐恢复,活动量及进食量增加,大便逐渐成型并转为颗粒状,便血消失,体质量增加,肠粘膜充血、水

肿、糜烂减轻,杯状细胞和隐窝不同程度的修复,较多腺体增生,炎性细胞浸润减少。DAI、CMDI及HS评分较模型组显著降低($P < 0.05$),血清TNF- α 、IL-6的含量也显著低于模型组($P < 0.05$)。甘草泻心汤+血竭组HS评分及血清TNF- α 、IL-6的含量低于柳氮磺吡啶组($P < 0.05$)。表明甘草泻心汤联合血竭能消除UC模型大鼠的症状,促进损伤的肠粘膜炎症消退并修复,改善结肠粘膜的病理损害,降低血清TNF- α 、IL-6的含量,具有明显的抗溃疡性结肠炎作用。

综上所述,甘草泻心汤联合血竭灌胃能改善DSS诱导的UC模型大鼠腹泻及粘液血便的症状,降低UC大鼠结肠DAI、CMDI及HS评分,抑制UC大鼠血清TNF- α 、IL-6的表达,具有明确的抗溃疡性结肠炎作用。

参考文献

- [1] 李盼盼,李东阳,李毅,等.白头翁汤对溃疡性结肠炎模型大鼠IL-17A及IL-10的影响[J].中医药导报,2020,26(2):1-4.
- [2] Novak G, Hindryckx P, Khanna R, et al. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2017, 16(4): 501-507.
- [3] 张瑞芳,陈朝晖,刘漪沦,等.溃疡性结肠炎的发病机制及其治疗进展[J].生命的化学,2018,38(2):241-249.
- [4] Ning LG, Lou XH, Zhang FM, et al. Nuclear receptors in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease[J]. Mediators of Inflammation, 2019, 2019: 2624941.
- [5] Israel A, Jurdi KE, Rubin DT. Treatment de-escalation in patients with inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology & Hepatology, 2019, 15(6): 335-341.
- [6] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis[J]. The Lancet, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [7] 周雪婷,李俊,毛蕾,等.白细胞吸附法在炎症性肠病中的应用进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(1):99-103.
- [8] 崔畅婉,孙峥嵘.溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J].现代免疫学,2019,39(1):77-81.
- [9] Kishikawa J, Hata K, Kazama S, et al. Results of a 36-year surveillance program for ulcerative colitis-associated neoplasia in the Japanese population[J]. Digestive Endoscopy, 2018, 30(2): 236-244.
- [10] Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(44): 16389-16397.
- [11] Larussa T, Imeneo M, Luzzza F. Olive tree biophenols in inflammatory bowel disease: when bitter is better[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(6): 1390.
- [12] Kim WS, Song HY, Mushtaq S, et al. Therapeutic potential of gamma-irradiated resveratrol in ulcerative colitis via the anti-inflammatory activity and differentiation of tolerogenic dendritic cells[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2019, 52(5): 1117-1138.
- [13] 杨素娟,邱宝珊.邱宝珊应用甘草泻心汤经验介绍[J].新中医,2019,51(5):64-65.
- [14] 陈浩,徐佳佳,王国庆,等.基于肠道屏障功能研究甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].时珍国医国药,2018,29(10):2378-2380.
- [15] 李敏,刘肖,李天然,等.血竭对UC大鼠疗效及血清TNF- α 、IL-10表达的影响研究[J].现代医药卫生,2019,35(23):3620-3622,3625.
- [16] Wirtz S, Popp V, Kindermann M, et al. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation[J]. Nature Protocols, 2017, 12(7): 1295-1309.
- [17] 陈奇.中药药理研究方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2011:1261-1263.
- [18] Xu JY, Yu PC, Wu LJ, et al. Effect of Trichinella spiralis intervention on TNBS-induced experimental colitis in mice[J]. Immunobiology, 2019, 224(1): 147-153.
- [19] 杨敏杰,刘伟,涂宏飞,等.藏红花素保护溃疡性结肠炎模型大鼠的作用及相关机制[J].中国组织工程研究,2020,24(29):4673-4679.
- [20] 张晶娜,陶磊,张俊,等.美洲大蠊提取物 Ento-A 对湿热型溃疡性结肠炎模型大鼠的改善作用研究[J].中国药房,2020,31(1):35-41.
- [21] 惠毅,闫曙光,王倩,等.6-姜烯酚对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮细胞 Notch 信号通路的影响[J].中国应用生理学杂志,2020,36(1):90-94,97-98.
- [22] 张莲珠,宋颖,马军,等.四逆汤对DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎的抗炎作用[J].海南热带海洋学院学报,2020,27(2):92-98.

- [23] Castro-Dopico T, Dennison TW, Ferdinand JR, et al. Anti-commensal IgG drives intestinal inflammation and type 17 immunity in ulcerative colitis [J]. *Immunity*, 2019, 50(4):1099-1114. e10.
- [24] Friedrich M, de Pohn M, Powrie F. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory bowel disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(4):992-1006.
- [25] 崔国宁, 刘喜平, 董俊刚, 等. 溃疡性结肠炎模型建立方法研究进展[J]. *今日药学*, 2018, 28(4):280-284.
- [26] Cao L, Xu HX, Wang G, et al. Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells attenuate dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by promoting M2 macrophage polarization [J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 72:264-274.
- [27] Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Moschetta A. Exploration of inflammatory bowel disease in mice: chemically induced murine models of inflammatory bowel disease (IBD) [J]. *Current Protocols in Mouse Biology*, 2017, 7(1):13-28.
- [28] 彭珂毓, 顾俊菲, 宿树兰, 等. 丹参茎叶酚酸组分对溃疡性结肠炎模型小鼠的干预作用[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(3):334-341.
- [29] 孙娟, 葛雨竹, 李姿慧, 等. 参苓白术散通过 TLR4/NF- κ B 通路对溃疡性结肠炎小鼠的抑制作用研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(3):294-298, 304.
- [30] 陈素傲, 金世柱. 葡聚糖硫酸钠诱导鼠溃疡性结肠炎模型研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(4):142-146.
- [31] 江学良, 崔慧斐. 溃疡性结肠炎[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005.
- [32] 李敏, 梁超. 中医对溃疡性结肠炎认识探源[J]. *中医药临床杂志*, 2006, 18(6):622-624.
- [33] 陈曦, 韩宇鹏, 陈刚, 等. 骨髓单个核细胞移植对溃疡性结肠炎小鼠 miR-21 及炎症因子 TNF- α 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(10):2190-2192.
- (收稿日期:2020-08-07 编辑:崔春利)