白头翁皂苷B_4栓剂治疗大鼠痔疮的药效学研究

张琛伟[1]，许琼明[2, 3]，高红伟[1*]，苑仁祎坤[1*]，杨世林[1]
1. 广西中医药大学药学院，广西 南宁 530020
2. 苏州大学药学院，江苏 苏州 215123
3. 天然药物活性物质与功能国家重点实验室，中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所，北京 100050

摘 要：目的 探究白头翁皂苷B_4栓剂对冰醋酸、巴豆油及细菌所致痔疮模型大鼠的治疗作用。**方法** 应用混合脂肪酸甘油酯36型号和38型号制备含白头翁皂苷B_4 5、10、20 mg·粒$^{-1}$的栓剂。分别用冰醋酸、巴豆油、细菌建立急性痔疮大鼠模型，每种模型制备完成后大鼠均随机分为模型组、空白栓剂组、马应龙麝香痔疮膏（阳性药，1 g·kg^{-1}）组和白头翁皂苷B_4栓剂（5、10、20 mg·粒$^{-1}$）组，每组10只，对照组未经任何处理。白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组每天给药2次，给药3 d，共6次；马应龙麝香痔疮膏每天1次，给药3 d，共3次。3 d后取大鼠肛门组织，HE染色后比较各组大鼠肛周组织病理形态学变化；血常规检测仪检测血液中白细胞（WBC）、中性粒细胞（NEUT）、淋巴细胞（LYMPH）水平；ELISA法检测大鼠血清和肛门组织中白细胞介素-6（IL-6）、IL-1β、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平。**结果** 与模型组比较，白头翁皂苷B_4栓剂明显改善大鼠肛周组织充血肿胀及肛周组织病变，显著降低血液中WBC、LYMPH和NEUT水平，显著抑制血清和组织中IL-6、IL-1β和TNF-α水平（P＜0.05、0.01、0.001）。**结论** 白头翁皂苷B_4栓剂能有效改善急性痔疮模型大鼠的组织病变，调节免疫细胞，抑制炎症因子反应，对急性痔疮具有治疗作用。

关键词：痔疮；白头翁皂苷B_4；栓剂；病理组织形态；免疫细胞；炎症因子
中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376（2022）05-0853-11
DOI：10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.006

Study on pharmacodynamics of anemoside B_4 suppository in treatment of rats with hemorrhoid

ZHANG Chenwei[1], XU Qiongming[2, 3], GAO Hongwei[1], YUAN Renyikun[1], YANG Shilin[1]
1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530020, China
2. College of Pharmaceutical Science, Soochow University, Suzhou 215123, China
3. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic effect of anemoside B_4 suppository on hemorrhoid model rats caused by acetic acid, croton oil and bacteria. **Methods** Anemoside B_4 suppository of 5, 10 and 20 mg·granule^{-1} was prepared by mixed fatty acid glyceride 36 and 38 models. Three models of hemorrhoids were prepared with acetic acid, croton oil, and bacteria. After successful modeling, rats were randomly divided into model group, blank suppository group, Mayinglong Musk hemorrhoid ointment (positive drug, 1 g·kg^{-1}) group and anemoside B_4 suppository 5, 10, 20 mg·granule^{-1} groups, ten in each group and rats control group without any treatment. Anemoside B_4 suppository was administered twice a day for 3 d, 6 times in total. Mayinglong musk Hemorrhoid ointment was given once a day for 3 d, 3 times in total. Anal tissues of rats were collected 3 d later, and the pathological changes of perianal tissues were compared after HE staining. Blood routine examinations were performed to detect the levels of white blood cells (WBC), NEUT and LYMPH. The levels of interleukin-6 (IL-6), IL-1β and tumor necrosis factor -α (TNF-α) in serum and anal tissue of rats were determined by ELISA. **Results** Compared with model group, anemoside B_4 significantly improved rat perianal tissue congestion and swelling and perianal tissue lesions, reduced the levels of WBC, NEUT, and LYMPH in the blood, and inhibited the inflammatory

收稿日期：2021-09-13
基金项目：2020年度天然药物活性与功能国家重点实验室研究课题（GTZK202007）
第一作者：张琛伟（1995—），女，广西中医药大学硕士研究生。Tel：15077903446 E-mail：zhangchenw9318@163.com
***共同通信作者：**高红伟，副研究员，研究方向为中药抗炎活性及抗肿瘤活性研究。E-mail：gaohongwei06@126.com
苑仁祎坤，博士在读，研究方向为中药抗炎活性及抗肿瘤活性研究。E-mail：yryk0808@163.com

cytokines IL-6, IL-1β and TNF-α in serum and tissues (P < 0.05、0.01、0.001). **Conclusion** Anemoside B_4 can effectively treat anal tissue lesions in rats with acute hemorrhoids, and its mechanism of action may be related to reducing the levels of WBC, NEUT, and LYMPH and inhibiting the release of inflammatory cytokines IL-6, IL-1β and TNF-α.

Key words: hemorrhoids; anemoside B_4; suppository; pathological tissue morphology; immune cells; inflammatory cytokines

痔疮是指肛门和直肠下段内部及周围血管发生扩张和膨胀，根据痔疮所在位置可以分为外痔、内痔和混合痔。外痔（外部）形成于肛门附近，隐藏在敏感皮肤下，通常不会产生痛感，但外痔肛周皮肤下形成血块，会引起明显的疼痛。内痔（内部）形成于肛门内部，黏膜之下，常见症状为排便时出血、突出。混合痔为内痔和外痔混合体。在我国，痔疮是最常见的肛肠疾病，其发病率随着年龄的增长逐渐升高，其发病机制主要与免疫细胞功能异常以及炎症因子导致血管氧化损伤相关[1]。临床常用的治疗方法有保守治疗、门诊手术治疗和外科手术治疗。但手术治疗容易复发，并伴有副作用。

《丹溪心法》记载“痔者皆因脏腑本虚，外伤风湿，内蕴热毒”。白头翁是毛茛科白头翁属植物白头翁 *Pulsatilla chinensis*（Bge.）Regel的干燥根，具有清热解毒、凉血止痢的功效。现代药理学研究表明白头翁中皂苷类成分是其主要活性成分，具有增强免疫功能、抗炎、抗肿瘤[2]等作用[3-4]。白头翁皂苷B_4是白头翁中提取的具有药理活性的五环三萜类皂苷，具有抗炎、抗菌、免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒等药理作用[5]。《中国药典》2020年版一部白头翁含量测定项规定：白头翁皂苷B_4含量不得少于4.6%。本课题组前期初步研究表明，白头翁皂苷B_4栓剂对溃疡性结肠炎、痔疮、痛风等具有良好的抗炎效果[6-8]。

痔疮动物模型主要有疼痛、出血、肿胀和炎症等模型。冰醋酸大鼠痔疮模型主要表现为肛周皮肤溃疡红肿、组织炎性渗出[9]；巴豆油是一种常见的致炎剂，主要表现为肛门肿胀和炎症反应[10]；大肠埃希氏菌和金黄色葡萄球菌痔疮模型主要表现为肛门形成溃疡，黏膜下有中性粒细胞（neutrophilic granulocyte，NEUT）等炎症细胞浸润[11]。以上3种痔疮动物模型多用于痔疮药物研究，本实验拟用冰醋酸、巴豆油、细菌建立急性痔疮大鼠模型[12]，探讨白头翁皂苷B_4栓剂对急性痔疮肛周组织病理形态、免疫细胞及炎症因子的影响，为临床提供治疗参考。

1 材料

1.1 实验动物

180只SPF级雄性SD大鼠，体质量（180±20）g，由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供，实验动物生产许可证号SCXK（浙）2019-0001。经广西中医药大学伦理委员会批准，批准编号DW2022。

1.2 药物与主要试剂

白头翁皂苷B_4原料（质量分数≥99%，实验室自制）；混合脂肪酸甘油酯36型号（批号YZ20200801）、混合脂肪酸甘油酯38型号（批号YZ20200802），均购自山东瑞生药用辅料有限公司；冰醋酸（质量分数≥99.9%，上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号A116174）；巴豆油（质量分数≥95%，上海麦克林生化科技有限公司，批号C865142）；金黄色葡萄球菌（批号186335）、大肠埃希氏菌（批号133264），均购自商城北纳创联生物科技有限公司；大鼠白细胞介素-6（IL-6）试剂盒（批号#ERC003）、IL-1β（批号#ERC007）试剂盒和肿瘤坏死因子-α（TNF-α）试剂盒（批号#ERC102a），均购自欣博盛生物科技有限公司；水合氯醛（成都市科隆化学品有限公司，批号CAS 302-17-0）；马应龙麝香痔疮膏（马应龙药业集团股份有限公司，批号191203）。

1.3 主要仪器

Mindray血常规检测仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司，型号BC-5000vet）；1/10 000精密天平（梅特勒-托利多仪器上海有限公司，型号ME204E）；低温高速离心机（Eppendorf公司，型号5425R）；酶联免疫检测仪（美国BioTek公司，型号SYNERGYH1）；病理图像分析仪（日本OLYMPUS，型号BX-60）；组织研磨机（杰灵仪器制造天津有限公司，型号TP-24）。

2 方法

2.1 白头翁皂苷B_4栓剂制备

将混合脂肪酸甘油酯36型号和38型号各50 g加入烧杯中，水浴锅使其融化。称取2 g白头翁皂苷B_4，研磨均匀加入熔融基质中，搅拌均匀，然后倾入已冷却的栓模中，冷却，等完全凝固后，开启模具，即得每粒含白头翁皂苷B_4 20 mg的栓剂100粒。每粒5、10 mg的栓剂制备方法相同，称取0.5、1.0 g白头翁皂苷B_4，加入混合脂肪酸甘油酯36型号和38型号各50 g中。空白栓剂制备方法相同，不加白头

翁皂苷B_4[13]。

2.2 动物造模及给药

在冰醋酸、巴豆油和细菌3种急性痔疮模型实验中，大鼠均随机分为对照组、模型组、空白栓剂组、马应龙麝香痔疮膏（阳性药，1 g·kg^{-1}）组和白头翁皂苷B_4栓剂（5、10、20 mg·粒$^{-1}$）组[14]，每组10只。对照组未经任何处理。冰醋酸制备急性痔疮模型[10,15-17]：将大小相等内径为6 mm的滤纸片展开并放入冰醋酸中充分浸泡，将浸有冰醋酸的滤纸片紧贴肛周皮肤及黏膜0.5 min，每次用滤纸1片，更换2次。巴豆油制备急性痔疮模型[12]：将蒸馏水、吡啶、乙醚和6%巴豆油按1∶4∶5∶10的比例制备巴豆油混合液，用棉球浸吸0.16 mL巴豆油混合液与大鼠直肠黏膜接触10 s，造成直肠黏膜水肿，引起典型的炎症反应。细菌制备急性痔疮模型：将浓度分别为1.75×10^9、2.6×10^9 CFU·mL^{-1}的大肠埃希氏菌与金黄色葡萄球菌菌液按1∶1混合，然后用粗糙玻棒粘取混合菌液插入肛内3 cm并反复摩擦肛周黏膜直至玻棒带血，再向肛内注入混合菌液0.2 mL[18]。造模后给药，白头翁皂苷B_4栓剂组栓剂直接塞进大鼠肛门，马应龙麝香痔疮膏在肛门内2 cm处，白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组每天给药2次，给药3 d，共6次；马应龙麝香痔疮膏每天1次，给药3 d，共3次。

2.3 血常规指标的检测

首次给药后72 h，腹主动脉采全血于抗凝采血管中，采用血常规检测仪检测血液中白细胞（white blood cell，WBC）、NEUT、淋巴细胞（lymphocyte，LYMPH）水平。

2.4 血清炎症因子的检测

经腹主动脉收集全血于普通采血管中，室温放置2 h后，4 ℃、3 000 r·min^{-1}离心15 min，分离血清，分装冻存于−80 ℃，用于检测血清IL-6、IL-1β、TNF-α水平，具体操作严格按照ELISA试剂盒说明书进行。

2.5 肛门组织HE染色及炎症因子检测

每组大鼠剪取从肛门连接直肠组织20 mm，剔除周围结缔组织，用冰冷生理盐水漂洗，滤纸吸干表面水分。其中半数固定在多聚甲醛中，用于伊红-苏木素（HE）染色，光镜下观察直肠组织病理学改变。剩余大鼠的肛门组织使用组织研磨机匀浆，4 ℃、10 000 r·min^{-1}离心10 min，取上清液，分装冻存于−80 ℃，用于检测IL-6、IL-1β、TNF-α炎症因子水平，具体操作严格按照ELISA试剂盒说明书进行。

2.6 数据统计

采用Graphpad Prism 8软件，各项指标结果用$\bar{x}\pm s$表示，两组间均数比较采用t检验，多组间计量资料比较采用单因素方差分析（one-way ANOVA）和两两比较（LSD法）。

3 结果

3.1 白头翁皂苷B_4栓剂对冰醋酸诱导急性痔疮模型大鼠的影响

3.1.1 对大鼠体质量的影响 与对照组比较，造模后模型组大鼠体质量显著降低（$P<0.05$、0.01）；与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组对大鼠体质量下降具有改善作用，且白头翁皂苷B_4 20 mg·粒$^{-1}$组差异显著（$P<0.05$）。结果表明，冰醋酸可导致大鼠体质量降低，白头翁皂苷B_4栓剂对冰醋酸所致大鼠痔疮模型体质量减轻具有改善作用，结果见表1。

3.1.2 对血常规水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠血液WBC、LYMPH、NEUT水平均显著升高（$P<0.01$、0.001）。与模型组比较，马应龙麝香痔

表1 白头翁皂苷B_4栓剂对冰醋酸诱导大鼠痔疮模型体质量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Table 1 Effect of anemoside B_4 suppository on body weight of hemorrhoids rat model induced by acetic acid ($\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	体质量/g			
		第0天	第1天	第2天	第3天
对照	—	195.76±17.83	197.19±17.33	198.55±17.54	196.07±14.09
冰醋酸模型	—	184.36±12.04	180.88±15.70#	176.14±14.04#	171.45±13.09##
空白栓剂	—	176.59±12.94	177.32±16.48	177.43±13.71	181.74±11.98
白头翁皂苷B_4栓剂	5	181.30±15.03	170.42±15.15	180.35±13.86	176.70±14.41
	10	173.94±23.19	177.59±20.09	178.19±18.53	180.20±18.61
	20	170.80±22.05	175.62±22.26	182.86±11.65	186.58±13.21*
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	183.90±9.72	178.97±9.92	178.50±9.19	180.64±10.11

与对照组比较：#$P<0.05$ ##$P<0.01$；与冰醋酸模型组比较：*$P<0.05$

#$P<0.05$ ##$P<0.01$ *vs* control group；*$P<0.05$ *vs* acetic acid model group

疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂10 mg·粒$^{-1}$组大鼠血液WBC水平显著降低（P<0.05、0.01）；白头翁皂苷B_4栓剂10、20 mg·粒$^{-1}$组大鼠血液NEUT水平显著降低（P<0.05）；白头翁皂苷B_4 10 mg·粒$^{-1}$组大鼠血液中LYMPH水平显著降低（P<0.01）。结果见表2。

3.1.3 对血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著升高（P<0.001）。与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组大鼠血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著降低（P<0.001）。结果见表3。

3.1.4 对肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著升高（P<0.001）；与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂组各剂量组大鼠肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著降低（P<0.001），结果见表4。

3.1.5 对肛门组织病理变化的影响 对照组大鼠肛门组织镜下见黏膜上皮组织完整，结构正常。模型组和空白栓剂组大鼠肛门黏膜上皮组织坏死，NEUT浸润明显，黏膜下层水肿，黏膜组织出血；马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组肛门损伤明显改善，腺体排列较为整齐，黏膜组织出血减轻，边界较清，炎性明显减轻。结果见图1。

3.2 白头翁皂苷B_4栓剂对巴豆油诱导急性痔疮模型大鼠的影响

3.2.1 对大鼠体质量的影响 与对照组比较，模型组体质量显著降低；与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组对大鼠体质量降低具有改善作用，且在第3天均有显著性差异（P<0.05、0.01），其中空白栓剂组也有改善作用（P<0.01）。结果显示，巴豆油可导致大鼠体质量降低，而马应龙麝香痔疮膏和白头翁皂苷B_4栓剂对巴豆油所致大鼠痔疮模型体质量减轻具有改善作用，结果见表5。

表2 白头翁皂苷B_4栓剂对冰醋酸诱导大鼠痔疮模型血常规水平的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 2 Effect of anemoside B_4 suppository on blood routine level in hemorrhoids rat model induced by acetic acid ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	WBC/（×10^9·L^{-1}）	NEUT/（×10^9·L^{-1}）	LYMPH/（×10^9·L^{-1}）
对照	—	6.76±1.97	1.11±0.39	4.92±1.42
冰醋酸模型	—	13.72±1.32$^{###}$	3.87±2.06$^{##}$	10.03±2.37$^{##}$
空白栓剂	—	13.63±4.14	3.50±1.01	9.01±3.46
白头翁皂苷B_4栓剂	5	14.37±1.48	2.72±0.85	10.48±1.26
	10	8.23±1.35**	1.83±0.37*	5.51±1.44**
	20	11.49±2.87	1.81±0.88*	8.74±2.09
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	9.46±3.03*	2.32±1.12	7.35±2.54

与对照组比较：$^{##}P$<0.01 $^{###}P$<0.001；与冰醋酸模型组比较：$^{*}P$<0.05 $^{**}P$<0.01

$^{##}P$ < 0.01 $^{###}P$ < 0.001 *vs* control group；$^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 *vs* acetic acid model group

表3 白头翁皂苷B_4栓剂对冰醋酸诱导大鼠痔疮模型血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 3 Effect of anemoside B_4 suppository on levels of serum IL-6, IL-1β and TNF-α in hemorrhoids rat model induced by acetic acid ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	IL-6/（pg·mL^{-1}）	IL-1β/（pg·mL^{-1}）	TNF-α/（pg·mL^{-1}）
对照	—	568.09±55.02	113.22±19.83	1 047.14±140.62
冰醋酸模型	—	1 673.28±86.84$^{###}$	295.62±31.79$^{###}$	3 141.30±558.32$^{###}$
空白栓剂	—	1 698.84±111.20	265.20±36.59	3 230.60±341.26
白头翁皂苷B_4栓剂	5	555.27±23.45***	131.00±21.74***	885.55±81.87***
	10	549.63±44.77***	114.40±16.15***	841.75±123.06***
	20	651.55±165.20***	125.57±19.64***	957.87±120.64***
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	549.77±62.11***	129.37±28.20***	898.94±131.91***

与对照组比较：$^{###}P$<0.001；与冰醋酸模型组比较：$^{***}P$<0.001

$^{###}P$ < 0.001 *vs* control group；$^{***}P$ < 0.001 *vs* acetic acid model group

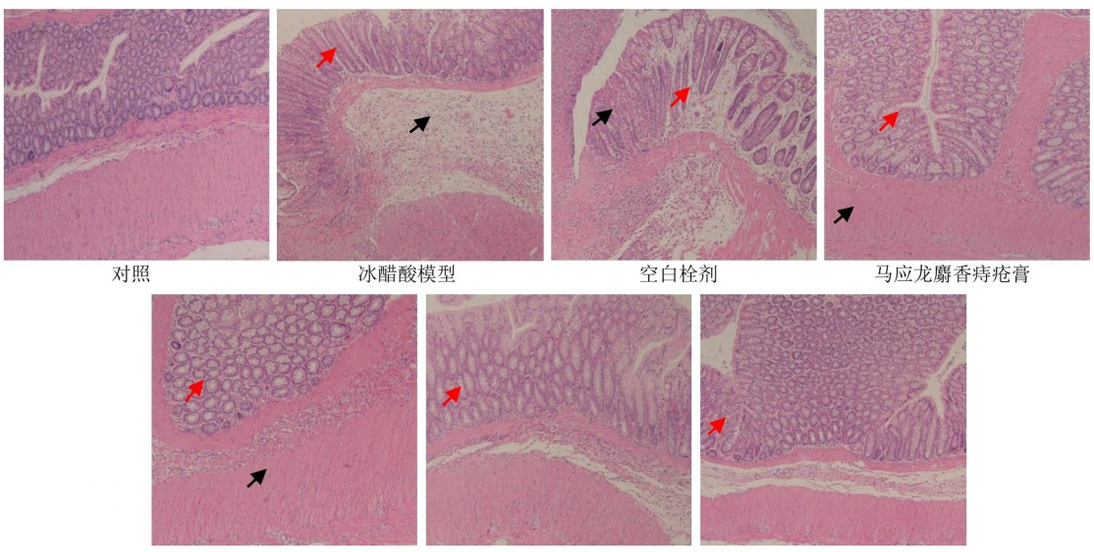
表4 白头翁皂苷B_4栓剂对冰醋酸诱导大鼠痔疮模型肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 4 Effect of anemoside B_4 suppository on levels of anus tissue IL-6, IL-1β and TNF-α in hemorrhoids model induced by acetic acid ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	IL-6/（pg·mL^{-1}）	IL-1β/（pg·mL^{-1}）	TNF-α/（pg·mL^{-1}）
对照	—	3 023.52±509.54	185.20±44.15	2 818.30±1 371.15
冰醋酸模型	—	5 006.77±303.29$^{\#\#\#}$	876.50±78.53$^{\#\#\#}$	12 872.11±1 126.45$^{\#\#\#}$
空白栓剂	—	4 845.54±415.89	842.33±69.55	12 859.78±1 554.68
白头翁皂苷B_4栓剂	5	1 163.16±654.57***	245.80±83.73***	3 544.21±901.17***
	10	1 028.37±147.73***	234.60±53.40***	4 108.27±2 100.51***
	20	1 109.71±320.97***	231.00±139.65**	4 946.34±977.66***
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	1 472.83±650.90***	381.00±253.82***	4 684.46±1 412.94***

与对照组比较：$^{\#\#\#}P<0.001$；与冰醋酸模型组比较：$^{***}P<0.001$

$^{\#\#\#}P<0.001$ *vs* control group；$^{***}P<0.001$ *vs* acetic acid model group



黑色箭头-黏膜组织出血；红色箭头-腺体

Black arrow - mucosal bleeding; Red arrow - glands

图1 白头翁皂苷B_4栓剂对冰醋酸诱导大鼠痔疮模型肛门组织的影响（×20）

Fig. 1 Effect of anemoside B_4 suppository on histopathological changes of rats' anal tissues induced by acetic acid (×20)

表5 白头翁皂苷B_4栓剂对巴豆油诱导大鼠痔疮模型体质量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=8）

Table 5 Effect of anemoside B_4 suppository on body weight gain of hemorrhoids rat model induced by croton oil ($\bar{x}\pm s$, n=8)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	体质量/g			
		第0天	第1天	第2天	第3天
对照	—	188.71±20.67	189.65±21.00	191.06±20.63	187.53±18.30
巴豆油模型	—	178.29±19.22	166.31±16.37$^{\#}$	160.50±20.04$^{\#\#}$	150.37±13.82$^{\#\#\#}$
空白栓剂	—	175.54±27.44	178.01±21.38	177.56±19.45	177.98±21.45**
白头翁皂苷B_4栓剂	5	181.13±10.80	180.17±11.99*	175.94±10.46*	176.57±12.34*
	10	176.67±14.34	178.89±16.04	177.36±17.85	177.66±17.97**
	20	174.61±29.39	175.55±21.29	170.04±16.50	174.26±16.05*
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	178.29±23.05	167.43±17.50	171.95±13.40	172.71±12.54*

与对照组比较：$^{\#}P<0.05$ $^{\#\#}P<0.01$ $^{\#\#\#}P<0.001$；与巴豆油模型组比较：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$

$^{\#}P<0.05$ $^{\#\#}P<0.01$ $^{\#\#\#}P<0.001$ *vs* control group；$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ *vs* croton oil model group

3.2.2 对血常规水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠血液WBC、LYMPH、NEUT水平均显著升高（P＜0.05、0.001）。与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组大鼠血液WBC水平均显著降低（P＜0.05、0.01、0.001）；白头翁皂苷B_4 10、20 mg·粒$^{-1}$组大鼠血液NEUT水平显著降低（P＜0.05）；马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组大鼠血液中LYMPH水平显著降低（P＜0.001）。结果见表6。

3.2.3 对血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著升高（P＜0.001）。与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组大鼠血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著降低（P＜0.001）。结果见表7。

3.2.4 对肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著升高（P＜0.001）；与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组大鼠肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著降低（P＜0.001）。结果见表8。

3.2.5 对肛门组织病理变化的影响 对照组大鼠肛门组织镜下见黏膜上皮组织完整，结构正常。模型组大鼠肛门黏膜上皮组织坏死，NEUT浸润明显，黏膜下层水肿，黏膜组织出血；马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组肛门损伤明显改善，腺体排列较为整齐，黏膜组织出血减轻，边界较清，炎性改变明显。结果见图2。

3.3 白头翁皂苷B_4栓剂对细菌诱导急性痔疮模型大鼠的影响

3.3.1 对大鼠体质量的影响 与对照组比较，模型组大鼠体质量显著降低（P＜0.05、0.01）。与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组对大鼠体质量降低具有改善作用，在第3天均有显著性差异（P＜0.05），其中空白栓剂组也发挥显著改善作用（P＜0.01）。结果显示，细菌可导致大

表6 白头翁皂苷B_4栓剂对巴豆油诱导大鼠痔疮模型血常规水平的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 6 Effect of anemoside B_4 suppository on blood routine level in hemorrhoids rat model induced by croton oil ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	WBC/（×10^9·L^{-1}）	NEUT/（×10^9·L^{-1}）	LYMPH/（×10^9·L^{-1}）
对照	—	9.80±1.39	1.24±0.21	8.02±1.67
巴豆油模型	—	15.90±2.49$^{\#\#\#}$	2.26±0.48$^{\#}$	13.51±2.66$^{\#\#\#}$
空白栓剂	—	13.94±2.41	2.86±1.07	11.88±1.52
白头翁皂苷B_4栓剂	5	12.43±3.36*	2.08±0.36	8.45±2.20***
	10	10.90±1.74**	1.63±0.57*	7.54±1.55***
	20	10.35±1.42***	1.54±0.33*	7.97±1.57***
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	10.93±1.61**	2.13±0.54	8.25±1.14***

与对照组比较：$^{\#}P$＜0.05 $^{\#\#\#}P$＜0.001；与巴豆油模型组比较：$^{*}P$＜0.05 $^{**}P$＜0.01 $^{***}P$＜0.001

$^{\#}P$ < 0.05 $^{\#\#\#}P$ < 0.001 *vs* control group；$^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 $^{***}P$ < 0.001 *vs* croton oil model group

表7 白头翁皂苷B_4栓剂对巴豆油诱导大鼠痔疮模型血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 7 Effect of anemoside B_4 suppository on levels of serum IL-6, IL-1β and TNF-α in hemorrhoids rat model induced by croton oil ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	IL-6/（pg·mL^{-1}）	IL-1β/（pg·mL^{-1}）	TNF-α/（pg·mL^{-1}）
对照	—	551.95±45.67	130.80±15.37	824.06±117.81
巴豆油模型	—	1 583.80±100.68$^{\#\#\#}$	293.70±26.47$^{\#\#\#}$	3 356.54±357.15$^{\#\#\#}$
空白栓剂	—	1 290.40±154.41	287.00±20.85	2 972.54±1 075.27
白头翁皂苷B_4栓剂	5	500.82±65.61***	115.20±25.56***	990.92±95.05***
	10	478.16±52.40***	99.30±7.27***	1 003.82±207.09***
	20	513.46±133.93***	116.75±28.83***	734.89±176.15***
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	650.14±65.87***	183.50±57.46***	756.31±269.17***

与对照组比较：$^{\#\#\#}P$＜0.001；与巴豆油模型组比较：$^{***}P$＜0.001

$^{\#\#\#}P$ < 0.001 *vs* control group；$^{***}P$ < 0.001 *vs* croton oil model group

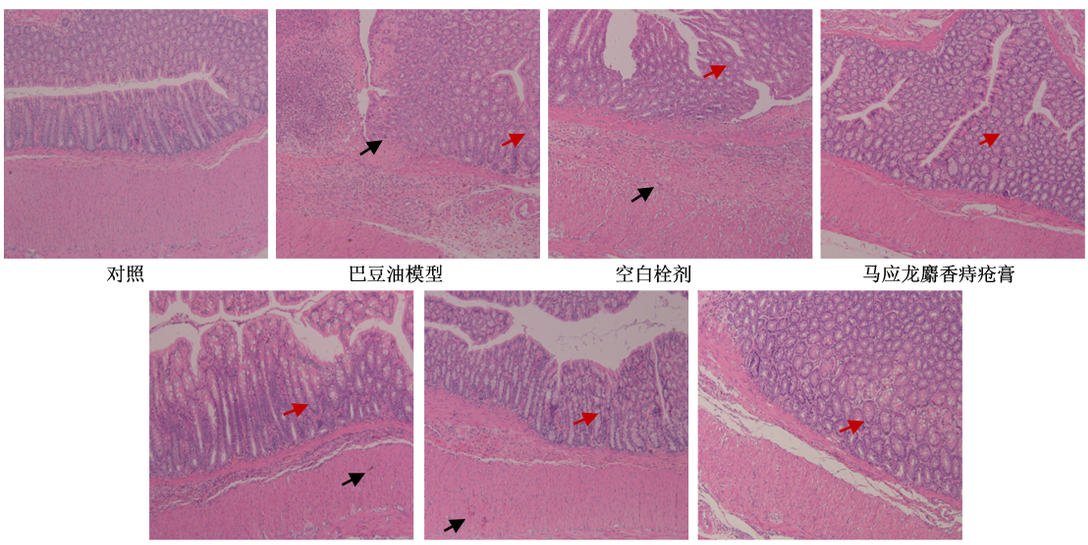
表8 白头翁皂苷B_4栓剂对巴豆油诱导大鼠痔疮模型肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 8 Effect of anemoside B_4 suppository on levels of anus tissue IL-6, IL-1β and TNF-α in hemorrhoids model induced by croton oil ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	IL-6/（pg·mL^{-1}）	IL-1β/（pg·mL^{-1}）	TNF-α/（pg·mL^{-1}）
对照	—	1 497.53±346.21	261.00±88.59	3 021.60±516.460
巴豆油模型	—	5 189.49±186.26$^{\#\#\#}$	932.40±43.79$^{\#\#\#}$	11 533.92±837.96$^{\#\#\#}$
空白栓剂	—	5 194.14±129.07	904.40±20.92	11 802.69±314.35
白头翁皂苷B_4栓剂	5	1 331.65±329.31***	283.60±83.45***	2 071.96±642.49***
	10	1 673.28±578.93***	382.80±106.96***	2 117.41±514.15***
	20	2 145.05±989.59***	464.80±156.54***	2 751.39±1 719.89***
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	1 376.97±287.81***	318.60±89.19***	1 941.50±726.70***

与对照组比较：$^{\#\#\#}P<0.001$；与巴豆油模型组比较：$^{***}P<0.001$

$^{\#\#\#}P<0.001$ *vs* control group；$^{***}P<0.001$ *vs* croton oil model group



黑色箭头-黏膜组织出血；红色箭头-腺体

Black arrow - mucosal bleeding; Red arrow - glands

图2 白头翁皂苷B_4栓剂对巴豆油诱导大鼠痔疮模型肛门组织的影响（×20）

Fig. 2 Effect of anemoside B_4 suppository on histopathological changes of rats' anal tissues induced by croton oil (×20)

鼠体质量降低，而马应龙麝香痔疮膏和白头翁皂苷B_4栓剂对细菌所致大鼠痔疮模型体质量减轻具有改善作用。结果见表9。

3.3.2 对血常规水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠血液WBC、LYMPH、NEUT水平均显著升高（$P<0.01$）。与模型组比较，白头翁皂苷B_4栓剂10 mg·粒$^{-1}$组大鼠血液WBC水平显著降低（$P<0.01$）；马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组的大鼠血液NEUT水平显著降低（$P<0.05$、0.001）；白头翁皂苷B_4栓剂10 mg·粒$^{-1}$组大鼠血液LYMPH水平显著降低（$P<0.05$）。结果见表10。

3.3.3 对血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著升高（$P<0.001$）。与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组大鼠血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著降低（$P<0.001$）。结果见表11。

3.3.4 对肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响 与对照组比较，模型组大鼠肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著升高（$P<0.001$）。与模型组比较，马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组的大鼠肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平均显著降低（$P<0.05$、0.01、0.001）。结果见表12。

3.3.5 对肛门组织病理变化的影响 对照组的大鼠肛门组织镜下见黏膜上皮组织完整，结构正常。模型组的大鼠肛门黏膜上皮组织坏死，NEUT浸润

表9 白头翁皂苷B_4栓剂对细菌诱导大鼠痔疮模型体质量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 9 Effect of anemoside B_4 suppository on body weight gain of hemorrhoids rat model induced by bacteria ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	体质量/g			
		第0天	第1天	第2天	第3天
对照	—	187.80±23.52	188.40±23.59	189.37±24.02	190.73±20.34
细菌模型	—	158.20±24.57$^{\#}$	163.54±16.08$^{\#}$	162.64±18.78$^{\#}$	163.13±21.53$^{\#\#}$
空白栓剂	—	167.90±20.91	161.33±10.28	184.18±10.33**	187.97±11.20*
白头翁皂苷B_4栓剂	5	172.25±25.61	181.27±20.77	181.38±15.92*	184.46±15.11*
	10	168.70±8.83	178.36±14.33	179.97±12.75*	180.69±12.46*
	20	177.16±9.06*	167.47±10.60	182.18±11.15*	183.98±10.26*
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	183.88±15.31*	172.38±20.04	178.10±14.26	181.42±12.82*

与对照组比较：$^{\#}P$＜0.05 $^{\#\#}P$＜0.01；与细菌模型组比较：$^{*}P$＜0.05 $^{**}P$＜0.01

$^{\#}P$ < 0.05 $^{\#\#}P$ < 0.01 *vs* control group; $^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 *vs* bacteria model group

表10 白头翁皂苷B_4栓剂对细菌诱导大鼠痔疮模型血常规水平的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 10 Effect of anemoside B_4 suppository on blood routine level in hemorrhoids rat model induced by bacteria ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	WBC/（×10^9·L^{-1}）	NEUT/（×10^9·L^{-1}）	LYMPH/（×10^9·L^{-1}）
对照	—	7.73±1.60	1.07±0.19	6.40±1.26
细菌模型	—	11.87±1.17$^{\#\#}$	2.11±0.88$^{\#\#}$	10.47±1.18$^{\#\#}$
空白栓剂	—	12.70±1.27	2.06±0.46	10.54±0.94
白头翁皂苷B_4栓剂	5	10.15±0.93	1.28±0.10*	8.20±0.83
	10	8.07±0.93**	1.02±0.43***	7.35±0.79*
	20	10.59±2.36	1.03±0.18***	8.71±2.04
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	10.70±2.72	1.32±0.22*	8.35±2.67

与对照组比较：$^{\#\#}P$＜0.01；与细菌模型组比较：$^{*}P$＜0.05 $^{**}P$＜0.01 $^{***}P$＜0.001

$^{\#\#}P$ < 0.01 *vs* control group；$^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 $^{***}P$ < 0.001 *vs* bacteria model group

表11 白头翁皂苷B_4栓剂对细菌诱导大鼠痔疮模型血清IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Table 11 Effect of anemoside B_4 suppository on levels of serum IL-6, IL-1β and TNF-α in hemorrhoids rat model induced by bacteria ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/（mg·粒$^{-1}$）	IL-6/（pg·mL^{-1}）	IL-1β/（pg·mL^{-1}）	TNF-α/（pg·mL^{-1}）
对照	—	470.61±49.53	108.00±22.95	793.70±71.18
细菌模型	—	1 105.35±163.15$^{\#\#\#}$	295.25±45.76$^{\#\#\#}$	3 338.03±326.52$^{\#\#\#}$
空白栓剂	—	1 125.69±101.91	295.75±42.49	3 287.12±294.75
白头翁皂苷B_4栓剂	5	576.48±104.00***	110.56±18.22***	766.09±87.77***
	10	627.48±180.45***	119.00±19.23***	827.79±74.85***
	20	549.04±124.80***	122.62±24.76***	657.76±197.85***
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	565.31±67.20***	96.90±12.34***	757.08±34.26***

与对照组比较：$^{\#\#\#}P$＜0.001；与巴豆油模型组比较：$^{***}P$＜0.001

$^{\#\#\#}P$ < 0.001 *vs* control group；$^{***}P$ < 0.001 *vs* croton oil model group

明显，黏膜下层水肿，黏膜组织出血；马应龙麝香痔疮膏组和白头翁皂苷B_4栓剂各剂量组肛门损伤明显改善，腺体排列较为整齐，黏膜组织出血减轻，边界较清，炎性病变明显减轻，结果见图3。

4 讨论

白头翁皂苷B_4栓剂5 mg·粒$^{-1}$及以上剂量对冰醋酸、巴豆油、细菌诱导的大鼠痔疮模型具有治疗作用，其作用机制可能与抑制血清和肛门组织炎症因子如IL-6、IL-1β、TNF-α的释放，减轻肛门组织病

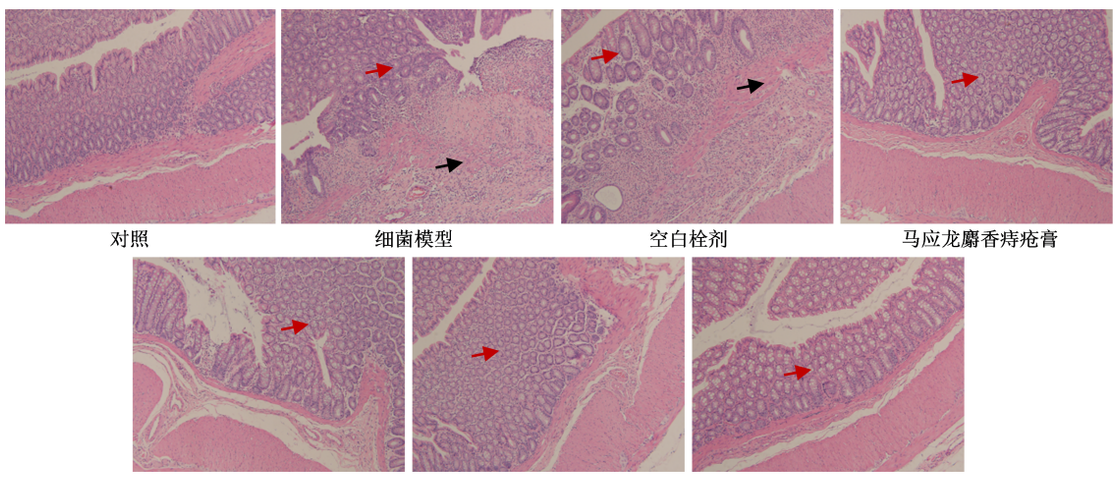
表12 白头翁皂苷B_4栓剂对细菌诱导大鼠痔疮模型肛门组织IL-6、IL-1β和TNF-α水平的影响($\bar{x}\pm s$, n=6)

Table 12 Effect of anemoside B_4 suppository on levels of anus tissue IL-6, IL-1β and TNF-α in hemorrhoids model induced by bacteria ($\bar{x}\pm s$, n=6)

组别	剂量/(mg·粒$^{-1}$)	IL-6/(pg·mL^{-1})	IL-1β/(pg·mL^{-1})	TNF-α/(pg·mL^{-1})
对照	—	1 227.07±747.02	282.80±136.62	2 188.82±371.36
细菌模型	—	5 125.87±93.25$^{\#\#\#}$	929.00±40.69$^{\#\#\#}$	11 653.77±897.27$^{\#\#\#}$
空白栓剂	—	5 069.22±182.34	934.25±35.59	16 098.70±7 447.79
白头翁皂苷B_4栓剂	5	1 415.31±420.18***	407.00±47.05***	4 667.52±482.29*
	10	1 159.68±210.59***	301.60±34.63***	2 884.86±1 299.79**
	20	1 129.46±205.81***	280.00±35.64***	3 993.68±1 391.05**
马应龙麝香痔疮膏	1 g·kg^{-1}	1 422.29±803.05***	274.20±37.69***	2 529.311±2 435.492***

与对照组比较：$^{\#\#\#}P<0.001$；与细菌模型组比较：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$

$^{\#\#\#}P<0.001$ *vs* control group；$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$ *vs* bacteria model group



黑色箭头-黏膜组织出血；红色箭头-腺体

Black arrow - mucosal bleeding; Red arrow - glands

图3 白头翁皂苷B_4栓剂对细菌诱导大鼠痔疮模型肛门组织的影响(×20)

Fig. 3 Effect of anemoside B_4 suppository on histopathological changes of rats' anal tissues induced by bacteria (×20)

理损伤有关。

痔疮是代谢性慢病大类中，消化系统末端肛门器官常见的慢性疾病，主要是由于人体末端黏膜下或肛门管壁皮肤下静脉丛发生扩张、弯曲、隆起时所形成的柔软静脉团。痔疮在成年人群中发生概率普遍较高，一般在50%～60%，女性群体的概率更大[19]。研究表明，细胞免疫功能异常和炎症损伤可能是痔疮发病的主要机制之一，而WBC、LYMPH、NEUT是重要的免疫细胞，也是重要炎症介质[20-22]。IL-6、IL-1β、TNF-α是促炎细胞因子，在多种炎症相关疾病中发挥重要的调节作用，可促使早期炎症反应的发生和放大，并且对机体免疫应答具有调节作用[23-24]，研究表明IL-6、IL-1β、TNF-α炎症因子与痔疮发病有着密切关系[25]。

中医学理论认为痔疮发病原因主要是脏腑本虚，中医治疗主要以清热凉血、祛风润燥为主。白头翁始载于《神农本草经》，性寒、味苦，归胃、大肠经。具有清热解毒，凉血止痢的功效，属清热药下分类的清热凉血药。2020年版《中国药典》指出白头翁药材中白头翁皂苷B_4的含量不得低于4.6%，现代药理学研究显示，白头翁皂苷B_4具有抗炎、抗菌、调节免疫的作用[4]。

本研究利用冰醋酸、巴豆油和细菌所致大鼠急性痔疮模型为基础，对白头翁皂苷B_4栓剂治疗急性痔疮的作用机制进行研究。本研究结果提示，冰醋酸、巴豆油和细菌所致大鼠急性痔疮模型组的大鼠体质量下降，血液中WBC、LYMPH和NEUT水平升高，血清和肛门组织中炎症因子IL-6、IL-1β、TNF-α

水平升高，大鼠肛周组织病变肛门黏膜上皮组织坏死、NEUT浸润明显，黏膜下层水肿，黏膜组织出血。白头翁皂苷B_4栓剂和马应龙麝香痔疮膏治疗后，改善大鼠体质量下降，降低血液中WBC、LYMPH和NEUT水平，抑制血清和肛门组织中炎症因子IL-6、IL-1β、TNF-α水平，对大鼠肛周组织病变具有改善作用。

白头翁皂苷B_4栓剂能有效改善急性痔疮模型大鼠的组织病变，调节免疫细胞，抑制炎症因子反应，对急性痔疮具有治疗作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈爱霞, 杜杏坤, 吴春晓, 等. 马应龙痔疮栓辅助手术治疗复杂肛瘘的疗效观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(9): 121-124.
Chen A X, Du X K, Wu C X, et al. Clinical effect of Mayinglong Hemorrhoids Suppository-assisted operation in treatment of complex anal fistula [J]. China J Mod Med, 2017, 27(9): 121-124.

[2] 官紫祎, 陈兰英, 罗颖颖, 等. 基于糖酵解机制的白头翁皂苷多成分协同抑制人肺癌NCI-H460细胞增殖作用研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5289-5297.
Guan Z Y, Chen L Y, Luo Y Y, et al. Synergistic inhibitory effect of Multiple components of Pulsatilla chinensis saponins on proliferation of human lung cancer NCI-H460 cells based on glycolysis Mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(21): 5289-5297.

[3] He J, Yuan R Y K, Cui X L, et al. Anemoside B4 protects against Klebsiella pneumoniae- and influenza virus FM1-induced pneumonia via the TLR4/Myd88 signaling pathway in mice [J]. Chin Med, 2020, 15: 68-80.

[4] Kang N X, Shen W H, Zhang Y, et al. Anti-inflammatory and immune-modulatory properties of anemoside B4 isolated from *Pulsatilla chinensis in vivo* [J]. Phytomedicine, 2019, 64: 152934.

[5] 袁 进, 张丽峰, 高红伟, 等. 白头翁皂苷B4药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2021(2021-06-09) [2021-08-13] https://kns. cnki. net/kcms/detail/31.1368. R.20210608.1653.002.html
Yuan J, Zhang L F, Gao H W, et al. Research progress on pharmacological action of anemoside B4 [J]. Chin Trad Patent Med, 2021(2021-06-09) [2021-08-13] https://kns. cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210608.1653.002.html.

[6] 刘 琦. 白头翁皂苷B_4抗急性痛风性关节炎的医药用途 [M]. 2020.
Liu Q. *Medicinal use of anemoside B4 against acute gouty arthritis* [M]. 2020.

[7] 杨世林, 高红伟. 白头翁皂苷B_4在制备治疗痔疮的药物中的用途: 中国, CN112370461A [P]. 2021-02-19.
Yang S L, Gao H W. Application of anemoside B4 in the preparation of hemorrhoids: China, CN112370461A [P]. 2021-02-19.

[8] 周超群. 白头翁皂苷B4栓治疗慢性结肠炎的药效及其药代动力学研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
Zhou C Q. Study on the efficacy and pharmacokinetics of anemoside B4 supposals in treatment of chronic colitis [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2021.

[9] 林亚伦, 万雪燕, 林 勇. 益痔宁软膏主要药效学研究 [J]. 江西中医学院学报, 2000, 12(3): 129-130, 139.
Lin Y L, Wan X Y, Lin Y. Study on pharmacodynamics of Yizhining ointment [J]. J Jiangxi Coll Tradit Chin Med, 2000, 12(3): 129-130, 139.

[10] 肖学凤, 林 喆, 邱智东, 等. 槐胆康痔水丸的药效学研究 [J]. 中草药, 2003(5): 445-447.
Xiao X F, Lin Z, Qiu Z D, et al. Pharmacodynamic study of Huaidan Kangzhi pellet [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2003(5):445-447.

[11] 刘向红, 周 文, 陈运久. 中药槐黄软膏治疗局部溃疡药效学实验研究 [J]. 中国现代普通外科进展, 2005, 8(5): 312-313.
Liu X H, Zhou W, Chen Y J. Experimental study on pharmacodynamics of Locust yellow ointment in the treatment of local ulcer [J]. Chin J Curr Adv Gen Surg, 2005, 8(5): 312-313.

[12] 马宗国, 江 南, 余梦瑶, 等. 痔疮动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(5): 446-450.
Ma Z G, Jiang N, Yu M Y, et al. Progress in research on animal models of hemorrhoids [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2010, 18(5): 446-450.

[13] 马 岩, 许 青, 周文君, 等. 一种酸化肠道抑菌栓剂及其制备方法: 中国, CN108853475A [P]. 2018-11-23.
Ma Y, Xu Q, Zhou W J, et al. An acid intestinal bacteriostatic suppository and its preparation method: China, CN108853475A [P]. 2018-11-23.

[14] 王玲玲, 陈兰英, 马惠苗, 等. 白头翁皂苷B4通过调节IL-12/STAT4和IL-4/STAT6信号通路改善COPD大鼠的作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3660-3671.
Wang L L, Chen L Y, Ma H M, et al. Study on effect of anemoside B4 in improving COPD rats by regulating IL-12/STAT4 and IL-4/STAT6 signaling pathways [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(14): 3660-3671.

[15] 韩向晖, 陆金根, 曹永清, 等. 复黄片防治痔疮的药效学研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(5): 59-62.
Han X H, Lu J G, Cao Y Q, et al. Pharmacodynamic

study of "fuhuang tablet" in treating hemorrhoids [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2008, 22 (5): 59-62.

[16] 李博萍, 郑琳颖, 周 艳, 等. 敷痔散的药效学研究 [J]. 广州医药, 1999, 30(1): 61-64.
Li B P, Zheng L Y, Zhou Y, et al. Study on pharmacodynamic action of Fuzhi Powder [J]. China Occup Med, 1999, 30(1): 61-64.

[17] 祝红达, 杨远荣, 高逢喜. 克痔栓动物实验的主要药效学及毒性 [J]. 中国药师, 2005, 8(7): 572-574.
Zhu H D, Yang Y R, Gao F X. Toxicity study on major pharmacodynamic of Kezhi Suppository [J]. China Pharm, 2005, 8(7): 572-574.

[18] 邓家刚, 郑作文, 周 智. 复方刺苋根颗粒治疗I、II期内痔药效学研究 [J]. 中医药学刊, 2001, 19(2): 183-186.
Deng J G, Zheng Z W, Zhou Z. Pharmacodynamics of compound Zhishangen granule in the treatment of internal hemorrhoids at stage I and II [J]. Study J Tradit Chin Med, 2001, 19(2): 183-186.

[19] 白 明, 刘丹丹, 缪君娴, 等. 不同品种大黄油糊外用抗炎作用及对大鼠皮肤溃疡、痔疮模型的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(6): 575-581.
Bai M, Liu D D, Miao J X, et al. Anti-inflammatory effects of oil paste of different varieties rhubarb by external use on skin ulcers model and hemorrhoids model in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2013, 30(6): 575-581.

[20] Gulcu B, Ozer A, Nazlioglu H O, et al. Perianal mantle cell lymphoma mimicking an external thrombosed hemorrhoid: A case report [J]. J Med Case Rep, 2014, 8: 40.

[21] Solmaz S, Korur A, Gereklioğlu Ç, et al. Anorectal complications during neutropenic period in patients with hematologic diseases [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2016, 8(1): e2016019.

[22] Yuksel O H, Verit A, Sahin A, et al. White blood cell counts and neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of testicular cancer: A simple secondary serum tumor marker [J]. Int Braz J Urol, 2016, 42(1): 53-59.

[23] Kany S, Vollrath J T, Relja B. Cytokines in inflammatory disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 6008.

[24] Yuan R, Huang L T, Du L J, et al. Dihydrotanshinone exhibits an anti-inflammatory effect *in vitro* and *in vivo* through blocking TLR4 dimerization [J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 102-114.

[25] Azeemuddin M, Viswanatha G L, Rafiq M, et al. An improved experimental model of hemorrhoids in rats: Evaluation of antihemorrhoidal activity of an herbal formulation [J]. ISRN Pharmacol, 2014, 2014: 530931.

[责任编辑 兰新新]