

固肠胶囊治疗动物慢性溃疡性结肠炎及其机制研究

陈芙蓉¹, 刘彤², 商丹丹², 江永萍^{2*}, 姜溪¹, 只德广¹, 岳南¹

1. 天津市新药安全评价研究中心, 天津 300301

2. 天津中新药业集团股份有限公司 达仁堂制药厂, 天津 300475

摘要: **目的** 观察固肠胶囊对慢性溃疡性结肠炎的影响, 并探讨其可能的作用机制。**方法** 采用复合型慢性溃疡性结肠炎、脾虚型慢性溃疡性结肠炎实验模型, 角叉菜胶致大鼠足肿胀、小鼠毛细血管通透性、大鼠棉球肉芽肿实验模型, 观察固肠胶囊对慢性溃疡性结肠炎的治疗作用。**结果** 固肠胶囊能明显降低复合型慢性溃疡性结肠炎的结肠指数 (CI) 和疾病活动指数 (DAI)、明显降低结肠 IL-6、IL-8 水平, 明显减轻结肠黏膜病变; 明显减少脾虚型慢性溃疡性结肠炎的溃疡面积和溃疡个数, 明显减轻结肠黏膜病变, 明显降低棉球肉芽的质量, 对大鼠足肿、小鼠毛细血管通透性无明显影响。**结论** 固肠胶囊通过降低结肠 IL-6、IL-8 水平, 减轻慢性炎症, 以达到治疗慢性溃疡性结肠炎的目的。

关键词: 固肠胶囊; 慢性溃疡性结肠炎; 结肠指数; 疾病活动指数

中图分类号: R285.5; R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)12-1350-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.005

Effect of Guchang Capsules on chronic ulcerative colitis in animals and its mechanism

CHEN Fu-rong¹, LIU Tong², SHANG Dan-dan², JIANG Yong-ping², JIANG Xi¹, ZHI De-guang¹, YUE Nan¹

1. Tianjin Centre for New Drug Safety Assessment and Research, Tianjin 300301, China

2. Darentang Pharmaceutical Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300475, China

Abstracts: Objective To investigate the effect and possible mechanisms of Guchang Capsules on chronic ulcerative colitis in rats and mice. **Methods** Complex type chronic ulcerative colitis, spleen deficient experimental model of chronic ulcerative colitis, carrageenan inducing foot swelling of rats, capillary permeability in mice, rat granuloma induced by cotton ball experiment mode were used, and effect of Guchang Capsules on chronic ulcerative colitis were studied. **Results** Guchang Capsules could obviously reduce colon index (CI) and disease activity index (DAI) of chronic ulcerative colitis, significantly lower colon IL-6, IL-8 levels, significantly reduce colon mucosa lesions, ulcer area and ulcer number of spleen deficient type of chronic ulcerative colitis, and also significantly reduce the weight of cotton ball granuloma. There was no obvious effect on rats foot swelling and capillary permeability in mice. **Conclusion** It is obvious that Guchang Capsules can relieve chronic ulcerative colitis by lowering colon IL-6 and IL-8 levels and reducing chronic inflammation.

Key words: Guchang Capsules; chronic ulcerative colitis; colon index; disease activity index

固肠胶囊是由赤石脂 (煅)、黄连、黄柏、诃子 (去核) 等组成的中药复方制剂, 具有散寒清热、调和气血、涩肠止泻的作用, 临床上用于肠易激综合症。葛文津等^[1]使用固肠胶囊临床上用于治疗溃疡性结肠炎, 取得了良好的效果。为了增加固肠胶囊治疗慢性溃疡性结肠炎新适应症, 并依据新药申报要求, 本研究通过复合型慢性溃疡性结肠炎、脾虚型慢性溃疡性结肠炎实验模型, 角叉菜胶致大鼠足

肿胀、小鼠毛细血管通透性、大鼠棉球肉芽肿实验模型, 观察固肠胶囊对慢性溃疡性结肠炎的防治作用, 为临床应用提供试验依据。

1 实验材料

1.1 药物

固肠胶囊, 0.375 g/粒, 每克内容物相当于 1 g 生药, 批号 J002, 天津中新药业集团股份有限公司 达仁堂制药厂。固本益肠片, 0.32 g/片, 沈阳绿洲

收稿日期: 2014-01-02

作者简介: 陈芙蓉 (1982—), 女, 天津人, 硕士, 从事药理药效学研究。Tel: (022)84845240 E-mail: chenfr@tjpr.com

*通信作者 江永萍 Tel: (022) 25293268 E-mail: jiangyongping@darentang.com.cn

制药有限责任公司, 批号 20101202。柳氮磺吡啶, 0.25 g/片, 上海中西三维药业有限公司, 批号 20101103。依文思蓝, 国药集团化学试剂有限公司, 批号 WC20050331。醋酸地塞米松片, 天津力生制药有限公司, 批号 101125。阿司匹林肠溶片, 石药集团欧意药业有限公司, 批号 018100718。冰乙酸, 天津市化学试剂二厂, 批号 070112。番泻叶水煎剂, 0.20 g/mL, 由天津药物研究院中药现代部提供。甲醛溶液, 天津市风船化学试剂科技有限公司, 批号 20100225。角叉菜胶, Sigma Chemical 公司, 批号 127H1227。大便潜血 (FOB) 诊断试剂盒 (双联法), 批号 201101251; 大鼠白细胞介素 6 酶联免疫分析试剂盒, 批号 201106; 大鼠白细胞介素 8 酶联免疫分析试剂盒, 批号 201106, 均由天津灏洋生物制品科技有限责任公司提供。

1.2 实验动物

Wistar 大鼠, SPF 级, 北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2006-0009。Wistar 大鼠, SPF 级, 北京华阜康生物科技股份有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2006-0004。ICR 小鼠, SPF 级, 北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2006-0009。

1.3 实验仪器

TU—1810 紫外可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限公司。

2 实验方法

2.1 固肠胶囊对复合型慢性溃疡性结肠炎的影响

2.1.1 分组 选用健康 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 体重 200~220 g, 随机分为 7 组, 分别是对照组, 模型组, 固肠胶囊低、中、高剂量 (含生药 0.405、0.81、1.62 g/kg) 组, 固本益肠片 (1.382 4 g 药粉/kg) 组、柳氮磺吡啶 (0.72 g/kg) 组, 除模型组 14 只外, 其余每组 12 只。

2.1.2 模型的建立^[2] 先用 10% Na₂S 在大鼠颈部脱毛, 后用 2% 二硝基氯苯液滴背, 每次 0.25 mL, 连续 14 d 致敏, 第 15 天用直径为 2.5 mm 的吸痰管经肛门插入距肛门约 8 cm 处, 注入二硝基氯苯乙醇液 (内含二硝基氯苯 0.1%, 乙醇 50%) 0.25 mL; 第 16 天同部位注入 8% 乙酸溶液 2 mL, 10 s 后用生理盐水冲洗。造模完成后第 2 天, 随机抽取 2 只模型大鼠处死, 取肠组织, 可见肠壁充血、水肿, 内壁纹理模糊, 出现溃疡, 认为模型成功。

2.1.3 给药治疗 模型建立后, 各组大鼠连续 ig 给

药 14 d, 禁食禁水 24 h 后, 40 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉, 打开腹腔, 暴露结肠, 在距肛门约 8 cm 剪断结肠, 沿肠系膜纵行切开, 生理盐水冲洗干净, 观察记录便潜血分数、结肠指数, 计算疾病活动指数 (DAI)。在病变最明显的部位截取肠段, 一份用于测 IL-6、IL-8, 另一份用 10% 福尔马林溶液固定, HE 染色, 做结肠病理观察。实验过程中死亡动物均为模型过重引起的死亡。

2.1.4 指标考察

(1) 结肠指数 (CI) 肛门以上 2 cm 处至盲肠下端的肠组织, 用滤纸洗去肠壁水分, 称取结肠湿质量, 计算 CI^[1]。

$$CI = \text{结肠湿质量 (g)} / \text{体质量 (kg)}$$

(2) 疾病活动指数 (DAI) 的计算 按照文献报道^[4] 的评分标准, 见表 1。

表 1 疾病活动指数评分标准
Table 1 Evaluation standard of DAI

记分	体质量下降/%	大便性状	便血
0	0	正常	阴性
1	1~5		
2	6~10	半稀便	隐血
3	11~15		
4	>15	稀便	肉眼血便

(3) 结肠损伤分级标准 依据文献报道^[2] 的评价方法并作一定修改。“-”表示结肠黏膜组织未见著变; “+”表示结肠黏膜表面上皮完整, 未见溃疡, 固有层见较多炎细胞浸润, 血管充血; “++”表示结肠黏膜表面上皮完整, 未见溃疡, 固有层及黏膜肌下层见较多炎细胞浸润, 血管充血明显, 腺体萎缩或增生; “+++”表示结肠黏膜见溃疡生成, 溃疡大小在一个中倍视野内; “++++”表示结肠黏膜见溃疡生成, 溃疡大于一个中倍视野甚至整个标本均为溃疡组织。

2.2 固肠胶囊对脾虚型慢性溃疡性结肠炎的影响

2.2.1 分组 选用健康 Wistar 大鼠 84 只, 雌雄各半, 体质量 230~250 g, 随机分为 7 组, 分别是对照组, 模型组, 固肠胶囊低、中、高剂量 (含生药 0.405、0.810、1.620 g/kg, 分别相当于临床量的 1、2、4 倍量) 组, 固本益肠片 (1.382 4 g/kg) 组, 柳氮磺吡啶 (0.72 g/kg) 组, 除模型对照组 14 只外, 其余每组 12 只。

2.2.2 模型的建立 各组禁食不禁水 17 h, 模型组

及各给药组均按 15 mL/kg ig 0.20 g/mL 番泻叶水煎剂, 对照组 ig 相同体积的蒸馏水, 1 次/d, 连续 3 d。末次给药后, 禁食不禁水 36 h, 戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉, 0.5% 肥皂水灌肠。20 min 后, 模型组及各给药组均在距肛门约 8 cm 处, 注入 5% 冰乙酸 1 mL, 对照组注入生理盐水 1 mL。动物苏醒后正常饲养, 次日开始, 模型组及各给药组继续 ig 0.20 g/mL 番泻叶水煎剂 3 d, 对照组 ig 蒸馏水, 取模型组大鼠近肛门端 10 cm 左右的结肠段, 发现明显溃疡、糜烂, 表明造型成功^[5]。

2.2.3 给药治疗 自造型成功后第 2 天开始给药, 共给药 14 d, 末次给药后次日, 禁食不禁水 17 h, 处死动物, 截取近肛门端 10 cm 左右的结肠段, 记录溃疡个数及溃疡面积。后用 10% 福尔马林溶液固定, HE 染色, 做结肠病理观察。实验过程中死亡动物均为模型过重引起的死亡。

2.3 固肠胶囊对急性炎症的影响

2.3.1 固肠胶囊对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响 选用健康雄性 Wistar 大鼠 55 只, 按体质量随机分为 5 组, 每组 11 只, 分别为模型组, 固肠胶囊低、中、高剂量 (含生药 0.405、0.810、1.620 g/kg) 组及阿司匹林 (0.2 g/kg) 组。各组分别 ig 给药, 给药容积 10 mL/kg, 1 次/d, 连续 5 d, 模型组给予等体积 0.5% CMC-Na。末次给药前测定大鼠右后足趾容积, 给药后 1 h, 用 1% 角叉菜胶 100 μ L/只 sc 于右后足跖部致炎, 并测定致炎后 1~6 h 大鼠致炎足趾容积^[6], 计算肿胀度。

肿胀度 = 致炎后足趾容积 - 致炎前足趾容积

2.3.2 固肠胶囊对小鼠毛细血管通透性的影响 选用健康 ICR 小鼠 60 只, 雌雄各半, 体质量 23~25 g, 随机分为 5 组, 每组 12 只, 分别为对照组, 固肠胶囊低、中、高剂量 (含生药 0.585、1.170、2.340 g/kg) 组及阿司匹林 (0.3 g/kg) 组, 各组 ig 给药, 给药容积均为 20 mL/kg, 1 次/d, 连续 5 d, 对照组给予等体积 0.5% CMC-Na。末次给药后 30 min, 尾 iv 0.5% 伊文思蓝生理盐水溶液 10 mL/kg, 随即 ip 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL/只, 20 min 后, 脱颈椎处死动物, ip 8 mL 生理盐水, 轻揉腹部, 收集腹腔洗液, 离心, 取上清液 3 000 r/min 离心 15 min, 在 590 nm 处测吸光度值^[7]。

2.3.3 固肠胶囊对大鼠棉球肉芽肿的影响 选用健康 Wistar 大鼠 60 只, 雄性, 体质量 130~150 g。

实验第 1 天, 乙醚浅麻醉下两侧腹股沟去毛消毒, 各切 1 cm 长的小口, 将灭菌棉球从切口处植入腹股沟皮下, 随即缝合皮肤。然后随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为模型组, 固肠胶囊低、中、高剂量 (含生药 0.405、0.810、1.620 g/kg) 组, 阿司匹林 (0.2 g/kg) 组及地塞米松 (0.01 g/kg) 组, ig 给药, 给药容积均为 10 mL/kg, 1 次/d, 连续 7 d, 模型组给予等体积 0.5% CMC-Na。实验第 8 天, 脱臼处死大鼠, 取出棉球, 60 $^{\circ}$ C 烘箱放置 12 h 后称定质量, 减去原棉球质量即为肉芽肿质量, 以肉芽肿质量/100 g 体质量表示^[8]。

2.4 实验数据统计处理

计量实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 结果采用 Excel 进行 *t* 检验统计, 结肠病理的改变采用秩和检验进行统计分析^[9]。

3 实验结果

3.1 固肠胶囊对复合型慢性溃疡性结肠炎的影响

模型组大鼠在造模后, 出现黏液稀便, 且逐渐加重, 2 周左右症状更为严重, 可见脓血便、消瘦、体质量减轻、毛发无光泽、饮食明显减少、畏寒、懒动等, 而对照组大鼠大小便正常、体质量增加、毛发有光泽、饮食、活动、精神状态均正常。固肠胶囊 0.810、1.620 g/kg 能明显改善动物的一般状态, 体质量增长较快, 固肠胶囊 0.405 g/kg 组也较模型组有所改善。固本益肠片 (1.382 4 g/kg)、柳氮磺吡啶 (0.72 g/kg) 组与固肠胶囊 1.620 g/kg 组相当。与对照组比较, 模型组的结肠指数 (CI)、疾病活动指数 (DAI)、IL-6、IL-8 显著增加。固肠胶囊 (0.810、1.620 g/kg) 能明显降低 CI、DAI, 明显降低 IL-6、IL-8 水平, 固本益肠片 (1.382 4 g/kg)、柳氮磺吡啶 (0.72 g/kg) 有相似作用。结果见表 2。

对照组大鼠肠黏膜表面上皮完整, 未见溃疡, 腺体大小、形态一致, 排列规整, 结构清楚、固有层见少量炎细胞浸润, 血管充血不明显。模型组病变明显, 各动物结肠黏膜均见溃疡生成, 以及仅存的肉芽组织及增生的纤维组织创面。固肠胶囊 1.620 g/kg 组与模型组比较, 病变明显减轻, 大多数动物结肠黏膜表面上皮完整, 未见溃疡, 结肠固有层炎细胞浸润, 血管充血均不同程度地减轻。固肠胶囊 0.810 g/kg 组与模型组比较, 病变程度减轻, 约 1/3 动物未见黏膜溃疡形成。固肠胶囊 0.405 g/kg 组与模型组大致相似, 病变减轻不明显。固本益肠片

表 2 固肠胶囊对复合型溃疡性结肠炎结肠指数、DAI、IL-6、IL-8 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Guchang Capsules on CI, DAI, IL-6, and IL-8 of complex ulcerative colitis in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	CI	DAI	IL-6	IL-8
对照	—	12	0.535±0.091	0.0±0.0	109.3±18.8	49.2±15.0
模型	—	9	1.723±0.602 ^{△△}	2.8±0.6 ^{△△}	203.5±14.3 ^{△△}	107.3±28.3 ^{△△}
固本益肠片	1.382 4	10	1.163±0.462 [*]	0.8±0.7 ^{**}	179.3±16.8 ^{**}	74.8±23.2 [*]
柳氮磺吡啶	0.72	11	1.121±0.339 [*]	1.1±0.9 ^{**}	178.4±16.6 ^{**}	74.4±16.6 ^{**}
固肠胶囊	0.405	9	1.491±0.346	2.3±0.6	197.7±10.2	105.1±12.1
	0.810	9	1.134±0.384 [*]	1.0±0.8 ^{**}	189.1±7.3 [*]	79.5±26.9 [*]
	1.620	11	0.906±0.268 ^{**}	0.6±0.6 ^{**}	179.0±12.9 ^{**}	73.3±19.3 ^{**}

与对照组比较: ^{△△}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01

^{△△}P<0.01 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

1.382 4 g/kg 组与模型组比较, 病变减轻明显, 结肠固有层炎细胞浸润, 血管充血均不同程度减轻, 约半数动物结肠黏膜未见溃疡生成。柳氮磺胺吡啶

(0.72 g/kg) 组与模型组比较, 病变减轻明显, 结肠固有层炎细胞浸润, 血管充血均不同程度减轻, 约半数动物结肠黏膜未见溃疡生成。结果见表 3、图 1。

表 3 固肠胶囊对复合型溃疡性结肠炎结肠病理的影响

Table 3 Effect of Guchang Capsules on pathology of colon of complex ulcerative colitis in rats

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	病理改变					显著性
			-	+	++	+++	++++	
对照	—	12	11	0	0	0	1	
模型	—	9	0	0	0	0	9	^{△△}
固本益肠片	1.382 4	10	2	2	1	1	4	[*]
柳氮磺吡啶	0.72	11	1	3	0	2	5	^{**}
固肠胶囊	0.405	9	0	0	0	1	7	
	0.810	9	0	3	0	3	3	^{**}
	1.620	11	1	6	0	2	2	^{**}

与对照组比较: ^{△△}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01

^{△△}P<0.01 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

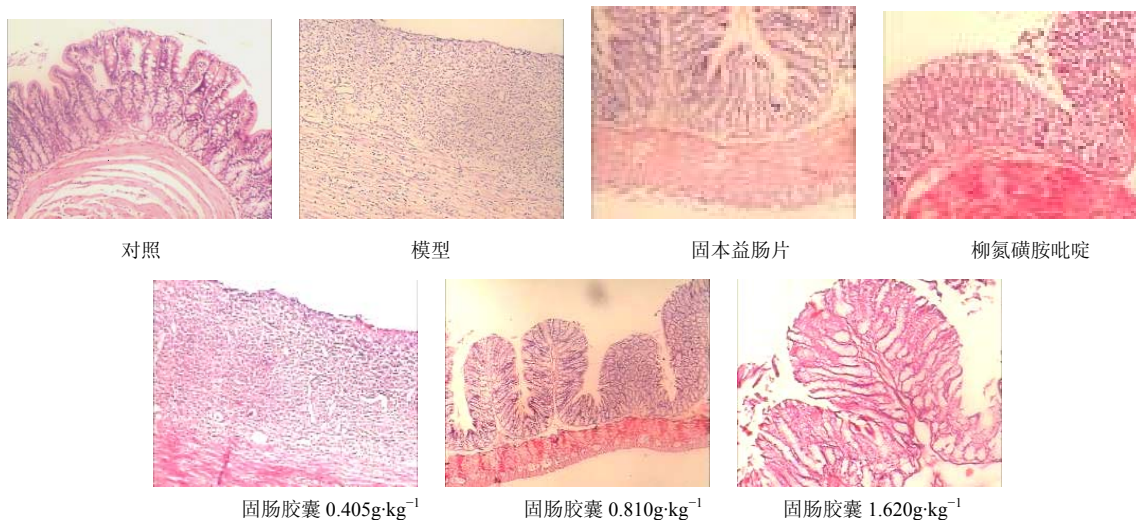


图 1 固肠胶囊对复合型溃疡性结肠炎结肠病理的影响

Fig. 1 Histopathology of Guchang Capsules on ulcerative colitis induced by spleen deficiency

3.2 固肠胶囊对脾虚型慢性溃疡性结肠炎的影响

与对照组比较, 模型组溃疡面积、溃疡个数均显著增加, 固肠胶囊 1.620 g/kg 能明显减少溃疡面积和溃疡个数, 差异具有显著性。固本益肠片、柳氮磺胺吡啶具有类似作用。结果见表 4。

对照组大鼠结肠黏膜表面上皮完整, 未见溃疡, 腺体大小、形态一致, 排列规整, 结构清楚, 固有层见少量炎细胞浸润, 血管充血不明显。模型组病变明显, 轻者结肠黏膜萎缩变薄, 腺体细胞增生, 固有层见组织明显水肿、充血及以中性粒细胞为主的大量炎性细胞浸润; 重者结肠黏膜见溃疡生成, 以及仅存的肉芽组织及增生的纤维组织创面。固本益肠组与模型组比较, 病变减轻明显, 结肠固有层炎细胞浸润, 血管充血均不同程度减轻, 黏膜不见溃疡形成。柳氮磺胺吡啶组与模型组比较, 病变部位减轻明显, 结肠固有层炎细胞浸润, 血管充血均不同程度的减轻, 多数动物黏膜不见溃疡形

成。固肠胶囊各剂量组与模型组比较, 病变部位都有所减轻, 尤以 1.620 g/kg 组明显, 结肠固有层炎细胞浸润、血管充血均不同程度的减轻, 黏膜不见溃疡。0.810、0.405 g/kg 组均有黏膜溃疡形成。结果见表 5 和图 2。

3.3 固肠胶囊对急性炎症的影响

3.3.1 固肠胶囊对大鼠足趾肿胀的影响

模型组注射角叉菜胶后, 注射足足趾容积逐渐增大, 至 5 h 开始减小。阿司匹林组在注射角叉菜胶 3、4 h 时能显著减少足趾容积, 与模型对照组比较差异具有显著性。固肠胶囊组的足趾容积无明显变化, 提示对急性炎症无明显作用。结果见表 6。

3.3.2 固肠胶囊对小鼠毛细血管通透性的影响

阿司匹林能显著减轻小鼠腹腔毛细血管的通透性, 与对照组比较, 差异具有显著性, 固肠胶囊各剂量组无显著影响, 提示对急性炎症无明显作用。结果见表 7。

表 4 固肠胶囊对脾虚型溃疡性结肠炎结肠溃疡面积和个数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of Guchang Capsules on area and number of ulcer of ulcerative colitis in rats with spleen deficiency ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物数/只	溃疡面积/(cm ²)	溃疡个数/个
对照	—	12	0.000±0.000	0.0±0.0
模型	—	8	2.001±1.552 ^{△△}	2.4±2.6 [△]
固本益肠片	1.382 4	10	0.000±0.000 ^{**}	0.0±0.0 [*]
柳氮磺胺吡啶	0.72	11	0.332±0.760 [*]	0.4±0.9
固肠胶囊	0.405	8	0.942±0.936	1.8±2.0
	0.810	9	0.626±1.288	0.6±1.0
	1.620	11	0.000±0.000 ^{**}	0.0±0.0 [*]

与对照组比较: [△]P<0.05 ^{△△}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01
^{△△}P<0.01 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

表 5 固肠胶囊对脾虚型溃疡性结肠炎结肠病理的影响

Table 5 Effect of Guchang Capsules on pathology of colon in rats with spleen deficiency

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	病理改变					显著性
			-	+	++	+++	++++	
对照	—	12	12	0	0	0	0	
模型	—	8	0	2	0	3	3	^{△△}
固本益肠片	1.382 4	10	5	4	1	0	0	^{**}
柳氮磺胺吡啶	0.72	11	5	2	2	1	1	[*]
固肠胶囊	0.405	8	0	2	1	1	4	
	0.810	9	0	4	2	2	1	
	1.620	11	3	6	2	0	0	^{**}

与对照组比较: ^{△△}P<0.01; 与模型组比较: ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01
^{△△}P<0.01 vs control group; ^{*}P<0.05 ^{**}P<0.01 vs model group

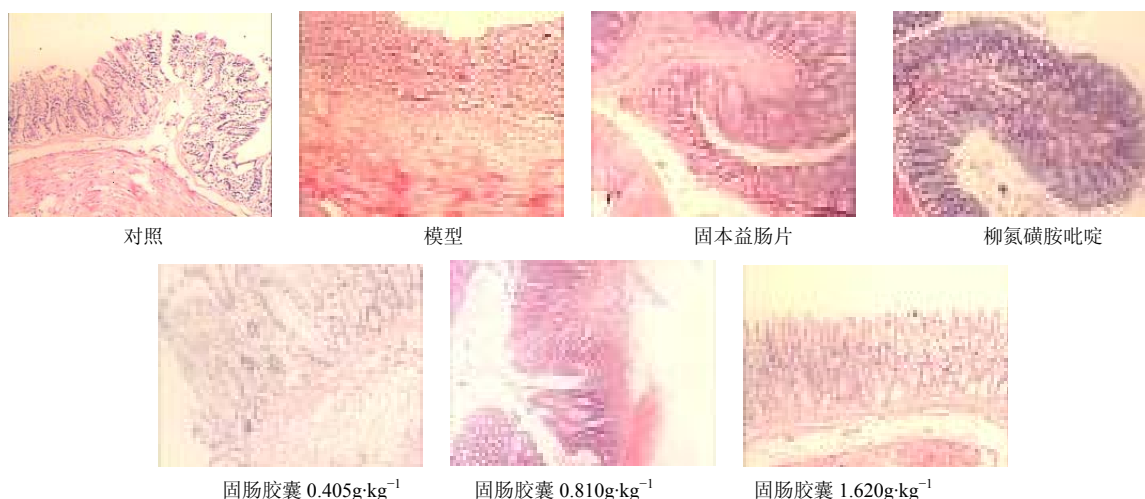


图 2 固肠胶囊对脾虚型溃疡性结肠炎结肠病理的影响

Fig. 2 Histopathology of Guchang Capsules on colon of ulcerative colitis induced by spleen deficiency

表 6 固肠胶囊对羧甲基纤维素钠致大鼠足肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n=11$)

Table 6 Effect of Guchang Capsules on foot swelling in rats induced by carrageenan ($\bar{x} \pm s, n=11$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肿胀度						
		0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型	—	1.59±0.12	0.32±0.09	0.46±0.12	0.45±0.06	0.42±0.07	0.27±0.09	0.26±0.06
阿司匹林	0.2	1.62±0.07	0.27±0.08	0.39±0.11	0.37±0.07*	0.31±0.11*	0.27±0.12	0.24±0.08
固肠胶囊	0.405	1.66±0.07	0.33±0.13	0.47±0.15	0.46±0.14	0.45±0.17	0.33±0.20	0.25±0.12
	0.810	1.64±0.10	0.31±0.07	0.48±0.09	0.49±0.11	0.46±0.08	0.38±0.16	0.28±0.08
	1.620	1.60±0.14	0.30±0.14	0.42±0.19	0.51±0.15	0.37±0.09	0.29±0.11	0.18±0.11

与模型组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs model group

表 7 固肠胶囊对小鼠毛细血管通透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

Table 7 Effect of Guchang Capsules on capillary permeability in mouse ($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	吸光度值
对照	—	1.019±0.207
阿司匹林	0.3	0.736±0.216**
固肠胶囊	0.585	0.997±0.158
	1.170	0.953±0.182
	2.340	0.825±0.270

与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

表 8 固肠胶囊对大鼠棉球肉芽质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 8 Effect of Guchang Capsules on weight of granuloma with cotton pellet in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肉芽肿/(mg·100 g ⁻¹)
模型	—	64.8±5.7
阿司匹林	0.2	57.7±8.5*
地塞米松	0.01	49.4±5.5**
固肠胶囊组	0.405	52.4±8.2**
	0.810	53.6±8.5**
	1.620	52.2±6.2**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

3.3.3 固肠胶囊对大鼠棉球肉芽肿的影响 固肠胶囊各剂量组均能显著降低棉球肉芽的质量, 与模型对照组比较, 差异具有显著性, 提示对慢性炎症有明显的抗炎作用。结果见表 8。

4 讨论

慢性溃疡性结肠炎又称慢性非特异性溃疡性结肠炎, 是一种原因不明的直肠和结肠慢性炎症疾病, 临床主要表现为腹泻、腹痛、黏液脓血便、里急后

重等^[9]。此病主要与遗传、免疫、感染有关，药物治疗主要以氨基水杨酸类、激素类、免疫抑制剂为主，内科治疗不理想或合并其他并发症者可采用外科手术治疗^[10]。

免疫因素在溃疡性结肠炎的发病病因中起重要作用。肠道免疫系统的细胞组成包括 T 淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞、树突细胞等，这些效应细胞释放的抗体、细胞因子和炎症介质引起组织破坏和炎症反应。异常的免疫反应或正常免疫调节的破坏是溃疡性结肠炎发病的重要环节^[11]。IL-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子（TNF）是公认的介导溃疡性结肠炎的促炎细胞因子，IL-4、IL-10 具有抗炎作用。溃疡性结肠炎患者的肠黏膜中抗炎因子水平下降，促炎因子水平升高，而且升高水平与溃疡性结肠炎的严重程度呈正相关，免疫调节失衡的持久性促使炎症慢性化^[12]。

IL-6 主要由单核巨噬细胞产生，有广泛的促炎作用，如促进 B 细胞活化、增生并最终分化为浆细胞，增加免疫球蛋白合成；在 IL-2 存在下，可促进成熟和未成熟的 T 细胞分化为细胞毒性淋巴细胞；作为内源性致热源，参与炎症反应。IL-6 过度表达常导致机体内环境的紊乱，诱发或加重某些疾病，它可影响肠上皮细胞电解质分泌特性，使内皮细胞肿胀，通透性增强，使黏膜上的中性粒细胞涌出并浸润至炎症部位。IL-8 主要由单核巨噬细胞、血管内皮细胞等产生，属于趋化因子，免疫反应时 IL-8 主要通过趋化、激活中性粒细胞导致黏膜组织损伤。溃疡性结肠炎的患者活动期肠黏膜 IL-6、IL-8 水平均升高，且两种因子水平与肠黏膜炎症严重程度正相关，提示 IL-6、IL-8 参与了肠道的炎症反应^[13-14]。

本实验中，大鼠棉球肉芽肿实验是经典的慢性炎症实验，固肠胶囊能显著改善慢性炎症的进程，这与固肠胶囊能减轻慢性溃疡性结肠炎中的慢性炎症反应，从而达到治疗溃疡性结肠的目的息息相关。复合型慢性溃疡性结肠炎模型的特点是制作周期短，模型稳定，与临床表现、病理类型一致，固肠

胶囊通过降低肠黏膜中 IL-6、IL-8 水平，减轻炎症、免疫反应，促进肠黏膜的恢复，从而达到对慢性溃疡性结肠炎的治疗作用。

参考文献

- [1] 葛文津, 甘毓麟, 陈 瑜, 等. 固肠胶囊治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎临床与实验研究 [J]. 中医杂志, 1994, 35(2): 92-93.
- [2] 范 恒, 邱明义. 溃疡性结肠炎大鼠实验模型的建立与评价 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(5): 865-866.
- [3] 马建华, 郑绘霞, 赵玉泽, 等. 肠必清栓对溃疡性结肠炎模型大鼠治疗作用的实验研究 [J]. 中国药物与临床, 2010, 10(2): 150-152.
- [4] 夏 剑, 邓长生, 张 明, 等. 姜黄素对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜内 NF- κ B 及 TNF- α 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(2): 255-357.
- [5] 邱剑锋, 李国栋, 舒 涛, 等. 安肠胶囊对脾虚型溃疡性结肠炎大鼠结肠损伤修复作用的研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(5): 178-179.
- [6] 侯 敏, 唐 清, 张小娜, 等. 灰毡毛忍冬与忍冬的主要药效学比较研究 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 309-314.
- [7] 孙 兰, 朱晓洪, 李庆勇. 中药配方颗粒制备小柴胡汤的药效研究 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(2): 4-5.
- [8] 刘丹阳, 胡慧华. 豨莶草炮制品抗炎作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(3): 668-669.
- [9] 高祖新. 医药数理统计方法 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 178-179.
- [10] 孙芳美. 溃疡性结肠炎的发病机制与治疗进展 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(12): 445-447.
- [11] 胡 颖, 范钟麟, 王学红. 溃疡性结肠炎的发病机制及临床特征研究进展 [J]. 医学临床研究, 2012, 29(10): 2030-2031.
- [12] 董魁星, 齐洪武. 溃疡性结肠炎发病机制的研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2012, 25(12): 89-93.
- [13] 徐 燕, 彭湘君, 刘昭文. 溃疡性结肠炎中肠黏膜免疫细胞因子作用的研究进展 [J]. 赣南医学院学报, 2011, 31(1): 157-158.
- [14] 沈桂英, 张 杰. 细胞因子在溃疡性结肠炎发病机制中的作用 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2009, 12(2): 334-336.