

徐长卿对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的作用

贺海辉, 沈洪, 朱宣宣, 顾培青, 刘亚军, 朱磊, 郑凯

贺海辉, 沈洪, 顾培青, 刘亚军, 朱磊, 郑凯, 南京中医药大学附属医院消化科 国家中医(脾胃病)临床研究基地 江苏省南京市 210029

朱宣宣, 南京中医药大学附属医院药理实验室 江苏省南京市 210029

贺海辉, 硕士, 主要从事中西医结合治疗肿瘤和消化系统疾病的研究, 现工作于湖南省直中医医院。

“十一五”国家科技支撑计划基金资助项目, No. 2006BAI04A14

国家自然科学基金资助项目, No. 81072778

作者贡献分布: 此课题由贺海辉与沈洪设计; 研究过程由贺海辉与朱宣宣操作完成; 顾培青、刘亚军、朱磊及郑凯协助课题的完成; 数据分析与论文写作由贺海辉完成。

通讯作者: 沈洪, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市建邺区汉中中路155号, 南京中医药大学附属医院消化科, 国家中医(脾胃病)临床研究基地. shenhong999@163.com

电话: 025-86617141

收稿日期: 2012-04-26 修回日期: 2012-07-12

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

Radix cynanchi paniculati ameliorates 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats

Hai-Hui He, Hong Shen, Xuan-Xuan Zhu, Pei-Qing Gu, Ya-Jun Liu, Lei Zhu, Kai Zheng

Hai-Hui He, Hong Shen, Pei-Qing Gu, Ya-Jun Liu, Lei Zhu, Kai Zheng, State Clinical Research Base of Splenic/gastric Diseases of Traditional Chinese Medicine, Department of Digestive Diseases, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Xuan-Xuan Zhu, Pharmacology Laboratory, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the National Key Technology Program during the 11th Five-year Plan Period, No. 2006BAI04A14; the National Natural Science Foundation of China, No. 81072778

Correspondence to: Hong Shen, Professor, Chief Physician, Department of Digestive Diseases, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 155 Hanzhong Road, Jianye District, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. shenhong999@163.com

Received: 2012-04-26 Revised: 2012-07-12

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

AIM: To investigate the effects of radix cynanchi paniculati in the treatment of 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats.

METHODS: Forty male Sprague-Dawley (SD)

rats were randomly divided into four groups: control group, model group, radix cynanchi paniculati group, and balsalazide group. Experimental colitis was induced in rats by intragastric administration of TNBS. Rats in the radix cynanchi paniculati and balsalazide groups were treated by gavage with radix cynanchi paniculati (4 g/kg) or balsalazide (1 g/kg) for ten consecutive days following TNBS administration. After treatment, general status, macroscopic lesions and histological injuries were observed, and serum levels of cytokines, including interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α and IL-10 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: Body weight was improved in rats of the two treatment groups, but there was no statistical difference in body weight between the treatment groups and model group. Disease activity index (DAI) was significantly lower in the two treatment groups than in the model group (0.70 ± 1.06 , 0.67 ± 0.71 vs 2.38 ± 1.51 , both $P < 0.05$). Both radix cynanchi paniculati and balsalazide could improve colonic macroscopic morphology and pathohistology compared to the model group (1.05 ± 0.83 , 1.06 ± 0.85 vs 2.94 ± 0.94 ; 1.65 ± 1.67 , 2.00 ± 1.80 vs 6.00 ± 1.67 , all $P < 0.01$). Serum levels of TNF- α and IL-1 β were significantly lower in the radix cynanchi paniculati group than in the model group (both $P < 0.01$), but there was no statistical difference in IL-10 level between the two groups. Serum levels of TNF- α , IL-1 β and IL-10 were significantly lower in the balsalazide group than in the model group (all $P < 0.01$).

CONCLUSION: Radix cynanchi paniculati could effectively ameliorate TNBS-induced colitis in rats possibly via mechanisms associated with altering the levels of cytokines.

Key Words: Radix cynanchi paniculati; 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid; Colitis; Cytokine

He HH, Shen H, Zhu XX, Gu PQ, Liu YJ, Zhu L, Zheng K. Radix cynanchi paniculati ameliorates 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2237-2242

■背景资料

徐长卿相关临床和实验研究及其主要成分丹皮酚抗炎、抗氧化和调节免疫等方面的药理机制,提示徐长卿治疗炎症性肠病(IBD)可能有较好的治疗效果。本实验旨在采用2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-TNBS)诱发大鼠IBD模型,观察徐长卿对大鼠一般情况、结肠黏膜大体形态和组织病理表现及肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1 β 和IL-10水平的影响,以探讨其对IBD的作用及机制。

■同行评议者

刘凤斌, 教授, 广州中医药大学第一附属医院消化内科

■ 研发前沿

徐长卿能有效改善TNBS/乙醇法诱导的大鼠结肠炎,其机制可能与降低TNF- α 、IL-1 β 水平有关,其对IL-10水平无明显影响,原因有待进一步研究。

摘要

目的: 探讨徐长卿对2,4,6-三硝基苯磺酸(trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的大鼠结肠炎的作用。

方法: 将40只♂SD大鼠随机分为4组: 正常组、模型组、徐长卿组和巴柳氮组。除正常组外,其余3组大鼠均以TNBS灌肠造模。灌肠24 h后,徐长卿组开始每天给予徐长卿4 g/kg; 巴柳氮组给予巴柳氮1 g/kg灌胃治疗10 d。每天观察大鼠一般情况,给药结束后,观察大鼠结肠大体损伤及病理,酵素免疫分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测肠组织肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白介素(interleukin, IL)-1 β 及IL-10水平。

结果: 两治疗组体重较模型组增加,但差异无统计学意义;两治疗组疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分较模型组明显下降(0.70 ± 1.06 , 0.67 ± 0.71 vs 2.38 ± 1.51 , $P < 0.05$)。徐长卿组、巴柳氮组结肠大体损伤及病理评分较模型组显著下降(1.05 ± 0.83 , 1.06 ± 0.85 vs 2.94 ± 0.94 ; 1.65 ± 1.67 , 2.00 ± 1.80 vs 6.00 ± 1.67 , 均 $P < 0.01$)。徐长卿组较模型组TNF- α 、IL-1 β 水平明显降低($P < 0.01$), IL-10水平无统计学差异。巴柳氮组较模型组TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平均明显降低($P < 0.01$)。

结论: 徐长卿能有效改善TNBS诱导的大鼠结肠炎,其机制可能与调节细胞因子水平有关。

关键词: 徐长卿; 2,4,6-三硝基苯磺酸; 结肠炎; 细胞因子

贺海辉, 沈洪, 朱宣宣, 顾培青, 刘亚军, 朱磊, 郑凯。徐长卿对三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的作用。世界华人消化杂志 2012; 20(24): 2237-2242

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2237.asp>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病。细胞因子的紊乱被视为IBD的一个重要发病机制^[1]。徐长卿相关临床和实验研究,及其主要成分丹皮酚抗炎、抗氧化和调节免疫等方面的药理机制,提示徐长卿治疗IBD可能有较好的治疗效果。本实验旨在采用2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱发大鼠IBD模型,观察徐长卿对大鼠一般情况、结肠黏膜大体形态和组织病理表现及肿瘤坏死

因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-10水平的影响,以探讨其对IBD的作用及机制。

1 材料和方法

1.1 材料 健康成年♂SD大鼠40只,体重202 g \pm 5 g,由江苏省中医院药理实验室实验动物中心提供;中药饮片徐长卿由南京中医药大学附属医院中药房提供;巴柳氮钠片,规格:0.5 g/片,山西安特生物制药股份有限公司生产,国药准字H20041706;5%TNBS由美国Sigma公司生产,批号为080M5000,购自上海Sigma-Aldrich生物技术有限公司;10%水合氯醛由国药集团化学试剂有限公司生产,批号为20090922;无水乙醇:南京宁试化学试剂有限公司,批号为20100118;大鼠TNF- α 、IL-1 β 、IL-10酶联免疫检测试剂盒为美国R&D公司产品,由上海朗顿生物科技有限公司进口分装;电子秤(型号为MODEL DS-671)为上海寺冈电子有限公司产品;电子分析天平(型号为FA1004)为上海精密科学仪器有限公司产品;酶标仪(型号: SUNRISE)为瑞士TECAN公司产品;恒温箱(型号: HPX-9052MBE)为上海博迅实业有限公司医疗设备厂产品;低温冷冻离心机(型号为Labofuge 400R)为Thermo electron公司产品。

1.2 方法

1.2.1 药物配制: 称取中药饮片徐长卿80 g,用蒸馏水浸泡于1 000 mL烧杯中2 h后,分煎3次,合并3次煎液,加热浓缩至200 mL,过滤去渣,密封保存在4℃冰箱。生药浓度为0.4 g/mL。巴柳氮钠片用时用研钵研成细末,用双蒸水配成药物浓度为0.1 g/mL的水溶液。

1.2.2 分组、造模及给药: 40只大鼠随机分成4组: 正常组、模型组、徐长卿组和巴柳氮组,每组10只^[2],除正常组外,其余30只大鼠禁食不禁水24 h,10%水合氯醛(0.3 mL/kg)腹腔注射麻醉后,用大鼠灌胃针管由肛门轻缓插入约8 cm,缓慢推入造模液(100 mg/kg TNBS+50%乙醇0.25 mL),并保持倒立30 s后,仰卧归笼。正常组给予相应体积的生理盐水灌肠。灌肠24 h后,正常组及模型组每天给予生理盐水10 mL/kg灌胃,徐长卿组给予徐长卿水煎液10 mL/kg(即徐长卿4 g/kg,大鼠给药量为成人临床剂量25倍)灌胃,巴柳氮组给予巴柳氮钠水溶液10 mL/kg(即巴柳氮1 g/kg,大鼠给药量为成人临床剂量10倍)灌胃,连续10 d。

1.2.3 取材: 灌胃结束后,所有动物禁食24 h,脱

颈椎处死, 迅速取出结肠, 沿肠系膜缘剪开肠腔, 用等渗生理盐水漂洗肠组织, 将其平铺于冰盘上, 肉眼观察结肠大体形态. 取结肠病变最严重处, 一部分置4%甲醛中固定后, 石蜡包埋, 切片, HE染色, 光镜下观察组织病理学情况, 另一部分用于TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平的检测.

1.2.4 一般情况观察: 每天观察大鼠体质量、大便情况(大便性状、血便等)、进食量、精神状态、皮毛变化和活动情况等. 并根据给药结束后大鼠体质量变化(较实验开始时体质量变化百分比)、大便性状和血便情况, 参照Cooper^[3]方法进行DAI评分并稍作修改. 体质量下降: 无, 0分; 1%-5%, 1分; 5-10, 2分; 10-15, 3分; >15, 4分. 大便性状: 正常大便, 0分; 稀糊便, 2分; 水样便, 4分. 血便: 无肉眼血便, 0分; 肉眼血便, 4分.

1.2.5 结肠大体形态损伤观察: 观察结肠充血、溃疡和肠壁增厚情况, 参照文献[4]进行结肠大体形态损伤评分. 无损伤, 0分; 充血但无溃疡, 1分; 充血且肠壁变厚, 但无溃疡, 2分; 有1处溃疡但无肠壁增厚, 3分; 有2处或2处以上溃疡/炎症, 4分; 有2处或2处以上大溃疡和炎症或有1处溃疡和炎症沿结肠纵轴超过1 cm, 5分; 沿结肠纵轴损伤超过2 cm以上, 每超过1 cm增加1分, 6-10分.

1.2.6 结肠组织病理学检查: 光镜下观察结肠组织病理学改变, 参照文献[5]进行结肠组织病理学评分. 上皮细胞: 正常形态, 0分; 有杯状细胞丢失, 1分; 杯状细胞大面积丢失, 2分; 隐窝细胞丢失, 3分; 隐窝细胞大面积丢失, 4分. 炎症细胞浸润: 没有浸润, 0分; 浸润在隐窝基底层, 1分; 浸润到达黏膜肌层, 2分; 浸润深入到黏膜肌层, 伴随黏膜增厚和明显水肿, 3分; 浸润到达黏膜下层, 4分.

1.2.7 结肠组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-10水平检测: 每只称取结肠组织200 mg, 放入试管, 再加9倍体积冰冷PBS缓冲液(pH 7.4)冰浴匀浆, 融冻2次, 低温离心机4 $^{\circ}\text{C}$ 3 000 r/min离心10 min, 取上清, 采用双抗体夹心ELISA法检测上清TNF- α 、IL-1 β 、IL-10的水平.

统计学处理 计量资料以mean \pm SD表示, 符合正态分布者, 多组间比较采用单因素方差分析, 不符合正态分布者, 组间比较采用独立样本的Wilcoxon秩和检验. $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义, 统计软件采用SPSS10.0 for Windows.

2 结果

2.1 一般情况 正常组大鼠反应灵敏, 毛发有光

表 1 各组大鼠体质量、DAI评分 ($n=10$, mean \pm SD)

| 分组 | 体质量(g) | DAI评分 |
|------|---------------------------------|-------------------------------|
| 正常组 | 280.00 \pm 7.45 | 0 |
| 模型组 | 200.00 \pm 13.09 ^a | 2.38 \pm 1.51 ^b |
| 徐长卿组 | 224.00 \pm 23.78 ^a | 0.70 \pm 1.06 ^{bc} |
| 巴柳氮组 | 227.78 \pm 25.51 ^a | 0.67 \pm 0.71 ^{bc} |

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 正常组; ^c $P<0.05$ vs 模型组.

表 2 各组大鼠结肠大体形态损伤及组织病理学评分 ($n=10$, mean \pm SD)

| 分组 | 大体形态评分 | 病理学评分 |
|------|-------------------------------|-------------------------------|
| 正常组 | 0 | 0 |
| 模型组 | 2.94 \pm 0.94 ^b | 6.00 \pm 1.67 ^b |
| 徐长卿组 | 1.05 \pm 0.83 ^{bd} | 1.65 \pm 1.67 ^{bd} |
| 巴柳氮组 | 1.06 \pm 0.85 ^{bd} | 2.00 \pm 1.80 ^{bd} |

^b $P<0.01$ vs 正常组; ^d $P<0.01$ vs 模型组.

泽, 饮食正常, 无腹泻及便血. 经TNBS灌肠苏醒后的大鼠, 精神萎靡, 少动, 毛发杂乱无光泽, 进食量减少, 出现不同程度的腹泻及便血. 经药物干预后的大鼠精神逐渐好转, 进食量、体质量逐渐恢复, 大部分大鼠大便渐成形, 部分大鼠烂便持续至处死前. 处死前所有造模组大鼠体质量显著低于正常组($P<0.01$), 模型组低于其他造模组, 但各造模组间差异无统计学意义. 所有造模组大鼠DAI评分明显高于正常组($P<0.05$), 模型组明显高于其他造模组($P<0.05$), 但两治疗组间差异无统计学意义(表1).

2.2 结肠大体形态损伤评分 正常组大鼠结肠大体形态正常, 皱襞纹理清晰, 肠壁不增厚, 无粘连, 黏膜未见充血、糜烂及溃疡. 模型组大鼠可见肠道粘连, 肠管积气积粪, 肠壁增厚, 皱褶消失, 肠黏膜广泛充血水肿并可见明显的溃疡灶. 经药物干预后, 徐长卿组、巴柳氮组大鼠结肠病变明显减轻, 肠壁无增厚, 皱褶基本正常, 肠黏膜无明显糜烂、溃疡, 仅局部见充血、水肿. 所有造模组大鼠结肠大体形态评分显著高于正常组($P<0.01$), 徐长卿组、巴柳氮组较模型组显著下降($P<0.01$), 但两治疗组间差异无统计学意义(表2).

2.3 结肠组织病理学评分 正常组大鼠结肠组织镜下观察组织形态正常, 结肠壁各层结构清晰, 未见水肿、糜烂及溃疡形成, 间质少量淋巴细胞浸润. 模型组大鼠结肠组织可见黏膜层、黏

■ 相关报道

D'Arienzo等通过调查发现IBD患者常同时患有过敏性疾病, 尤其嗜酸性粒细胞增多症及I型变态反应. 而Engkilde等通过调查发现IBD患者常同时患有接触性皮炎(一种迟发型超敏反应). 由于IBD患者肠壁存在迟发型超敏反应相关细胞, Wilders等认为迟发型超敏反应在IBD中起一定作用. Raithel等的临床经验提示: IBD患者常规治疗无效时, 抗过敏治疗可能有效.

■应用要点

本研究显示,用徐长卿治疗后结肠炎大鼠一般情况逐渐改善,精神逐渐好转,饮食量、体质量逐渐恢复,大便渐成形,结肠大体形态及组织病理损伤均基本修复,其疗效与巴柳氮相当。

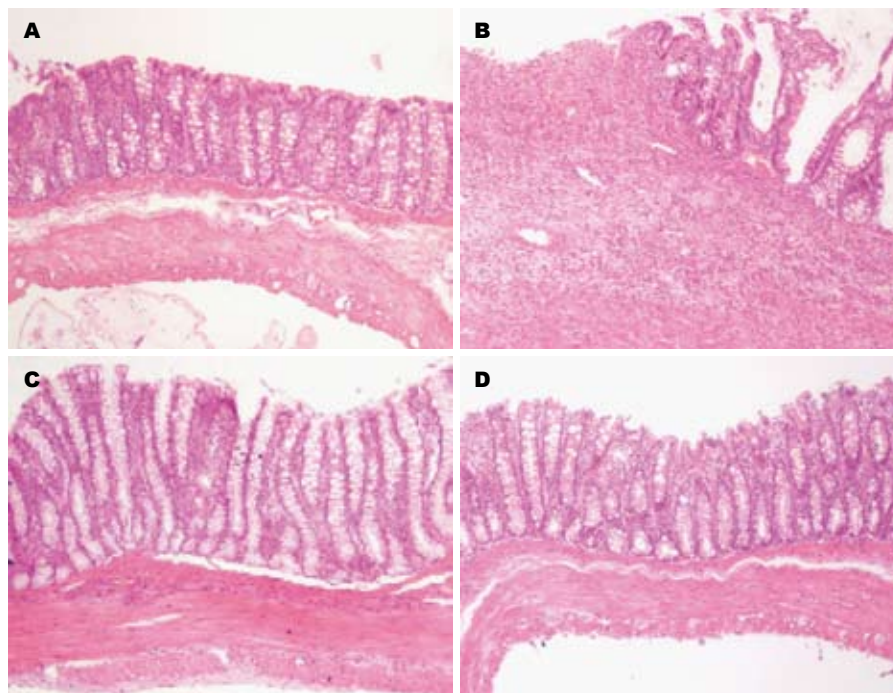


图 1 各组大鼠结肠组织病理图片(HE × 100). A: 正常组; B: 模型组; C: 徐长卿组; D: 巴柳氮组。

表 3 各组大鼠结肠组织细胞因子水平 ($n = 10$, mean \pm SD, ng/L)

| 分组 | TNF- α | IL-1 β | IL-10 |
|------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 正常组 | 480.47 \pm 117.23 | 55.51 \pm 13.08 | 214.98 \pm 28.14 |
| 模型组 | 720.06 \pm 199.36 ^b | 116.77 \pm 13.20 ^b | 334.36 \pm 53.85 ^b |
| 徐长卿组 | 521.37 \pm 142.67 ^d | 49.77 \pm 16.81 ^d | 323.30 \pm 46.68 ^b |
| 巴柳氮组 | 473.90 \pm 156.58 ^d | 52.49 \pm 14.00 ^d | 216.89 \pm 37.32 ^d |

^b $P < 0.01$ vs 正常组; ^d $P < 0.01$ vs 模型组. TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1 β : 白介素1 β ; IL-10: 白介素10.

膜下层广泛溃疡形成,大量中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润,腺体破坏,结构紊乱,杯状细胞减少,隐窝结构扭曲,隐窝炎症及脓肿形成.经药物干预后,徐长卿组、巴柳氮组大鼠结肠组织可见病变明显减轻,溃疡愈合,隐窝脓肿消失,充血水肿明显减轻,炎性细胞浸润明显减少.所有造模组大鼠结肠组织病理学评分显著高于正常组($P < 0.01$),徐长卿组、巴柳氮组较模型组显著下降($P < 0.01$),但两治疗组间差异无统计学意义(表2,图1).

2.4 结肠组织肿瘤坏死因子 α 、白介素1 β 和白介素10水平 与正常组相比,模型组大鼠结肠组织促炎细胞因子TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高($P < 0.01$),两治疗组无统计学意义.与模型组相比,两治疗组大鼠结肠组织TNF- α 、IL-1 β 水平显著下降($P < 0.01$).两治疗组间差异无统计学意义(表3).与正常组相比,模型组、徐长卿组大鼠结肠组织抗炎细胞因子IL-10水平显著升高($P < 0.01$),巴柳氮组无统计学意义.与模型组

比较,巴柳氮组大鼠结肠组织IL-10水平显著下降($P < 0.01$),徐长卿组无统计学意义.徐长卿组大鼠结肠组织IL-10水平显著高于巴柳氮组($P < 0.01$)(表3).

3 讨论

IBD病因及发病机制尚未完全明确.目前认为与环境、遗传、肠道菌群和免疫因素等有关,其中肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎症反应在IBD发病中起重要作用,微血栓的形成亦为其重要机制.此外,D'Arienzo等^[6]通过调查发现IBD患者常同时患有过敏性疾病,尤其嗜酸性粒细胞增多症及I型变态反应.而Engkilde等^[7]通过调查发现IBD患者常同时患有接触性皮炎(一种迟发型超敏反应).由于IBD患者肠壁存在迟发型超敏反应相关细胞,Wilders等^[8]认为迟发型超敏反应在IBD中起一定作用.Raithel等^[9]的临床经验提示:IBD患者常规治疗无效时,抗过敏治疗可能有效.因此,Kang等^[10]认为IgE介导

的超敏反应为IBD的一个病机. 而Brandtzaeg^[11]认为IBD由机体对肠道共生菌产生超敏反应引发. MacDonald等^[12]认为IBD是抗体介导的超敏反应. 另Kim等^[13]提出通过TNBS给大鼠、小鼠或兔灌肠可引起迟发型超敏反应, 诱发结肠炎. IBD猝然发作(或复发)而肠鸣、腹痛、下利有血的临床表现, 提示肠中有“风”.

而徐长卿有祛风止痛的功效, 相关报道表明, 以徐长卿为主的中药复方能有效治疗IBD患者和动物模型^[14-17]. 徐长卿的主要成分丹皮酚能改善TNBS诱导的结肠炎小鼠的体质量、结肠长度及组织学, 减少髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[18]. 丹皮酚能抑制肥大细胞脱颗粒, 抑制IgE诱发的过敏反应^[19]; 抑制单一核细胞、多形核细胞的浸润, 抑制补体活性, 而抑制II、III型变态反应, 抑制由颗粒性抗原、可溶性抗原和半抗原诱导的迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH). 另外, 丹皮酚能抗组胺、5-羟色胺、缓激肽, 调节花生四烯酸的代谢, 清除自由基; 能升高前列腺素I₂(Prostaglandin I₂, PGI₂)、一氧化氮含量和降低内皮素(endothelin, ET)水平, 使血栓素(thromboxane, TXA₂)/PGI₂比值降低, 保护动脉内皮细胞功能; 抑制脂质过氧化, 清除超氧离子自由基, 抑制醛糖还原酶活性, 保护静脉内皮细胞; 降低全血表观黏度, 使红细胞压积降低, 同时降低红细胞聚集性和血小板黏附性, 使红细胞的变形能力显著增强^[20]. TNBS诱导的结肠炎模型常为国内外学者用于IBD的研究^[2]. 本研究显示, 用徐长卿治疗后结肠炎大鼠一般情况逐渐改善, 精神逐渐好转, 饮水量、体质量逐渐恢复, 大便渐成形, 结肠大体形态及组织病理损伤均基本修复, 其疗效与巴柳氮钠相当.

促炎细胞因子(如IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等)与抗炎细胞因子(如IL-10、TGF- β 等)之间的平衡失调被视为IBD的一个重要发病机制^[1]. IL-1通过上调免疫因子和促炎症活性而发挥作用; TNF- α 可使中性粒细胞聚集, 上调内皮细胞黏附分子水平. 本实验结果显示, 模型组大鼠结肠组织TNF- α 、IL-1 β 水平明显高于正常组, 经徐长卿治疗后TNF- α 、IL-1 β 水平均明显下降. IL-10通过抑制激活的单核细胞、巨噬细胞、粒细胞和T细胞发挥有效功能. 其在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和/或克罗恩病(crohn disease, CD)患者血清、结肠黏膜中的表达水

平, 研究者们有不同的试验结果^[21-24]. 对于TNBS诱导的鼠结肠炎, Lü等^[25]的实验表明结肠组织IL-10水平降低, 蒋黎等^[26]的研究表明IL-10水平与正常组比较差异无统计学意义, Barada等^[27]报道IL-10水平升高. 本实验模型组结肠组织IL-10水平显著高于正常组, 研究结果与Barada等^[27]一致, 考虑IL-10可能存在相对不足^[21]. 经巴柳氮治疗后, IL-10显著下降, 但徐长卿亦能明显降低促炎因子TNF- α 、IL-1 β 水平, 抗炎因子IL-10却无明显降低, 因此, IBD中IL-10的表达水平尚需进一步的研究.

总之, 徐长卿能有效改善TNBS/乙醇法诱导的大鼠结肠炎, 其机制可能与降低TNF- α 、IL-1 β 水平有关, 其对IL-10水平无明显影响, 原因有待进一步研究. 另外多大剂量效果最为明显也有待进一步研究.

4 参考文献

- 1 Anand AC, Adya CM. Cytokines and inflammatory bowel disease. *Trop Gastroenterol* 1999; 20: 97-106
- 2 Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803
- 3 Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 1993; 69: 238-249
- 4 Luk HH, Ko JK, Fung HS, Cho CH. Delineation of the protective action of zinc sulfate on ulcerative colitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 197-204
- 5 Obermeier F, Dunger N, Strauch UG, Grunwald N, Herfarth H, Schölmerich J, Falk W. Contrasting activity of cytosin-guanosin dinucleotide oligonucleotides in mice with experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 217-224
- 6 D'Arienzo A, Manguso F, Astarita C, D'Armiento FP, Scarpa R, Gargano D, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Allergy and mucosal eosinophil infiltrate in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 624-631
- 7 Engkilde K, Menné T, Johansen JD. Inflammatory bowel disease in relation to contact allergy: a patient-based study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 572-576
- 8 Wilders MM, Drexhage HA, Kokjé M, Verspaget HW, Meuwissen SG. Peripolexis followed by cytotoxicity in chronic idiopathic inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 614-620
- 9 Raithel M, Winterkamp S, Weidenhiller M, Müller S, Hahn EG. Combination therapy using fexofenadine, disodium cromoglycate, and a hypoallergenic amino acid-based formula induced remission in a patient with steroid-dependent, chronically active ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 833-839
- 10 Kang OH, Kim DK, Choi YA, Park HJ, Tae J, Kang CS, Choi SC, Nah YH, Lee HK, Lee YM. Suppressive effect of non-anaphylactogenic anti-IgE antibody on the development of dextran sulfate sodium-induced colitis. *Int J Mol Med* 2006; 18: 893-899

■同行评价

本研究选题新颖, 具有重要的临床意义.

- 11 Brandtzaeg P. Inflammatory bowel disease: clinics and pathology. Do inflammatory bowel disease and periodontal disease have similar immunopathogenesis? *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 235-243
- 12 MacDonald TT, Monteleone G. Overview of role of the immune system in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Adv Exp Med Biol* 2006; 579: 98-107
- 13 Kim HS, Berstad A. Experimental colitis in animal models. *Scand J Gastroentero* 1992; 27: 529-537
- 14 赵方方. 中药保留灌肠治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎120例. *河南中医* 2010; 30: 162
- 15 宋治学, 王淇. 中医药加灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎57例. *陕西中医* 2001; 22: 17
- 16 康正祥, 叶伟成. 肠安冲剂对实验性大鼠溃疡性结肠炎作用机理的研究. *上海中医药大学学报* 2001; 15: 46-48
- 17 焦君良, 要丽瑛, 李玉龙, 刘巧格, 孟元勋, 李士军, 耿广信, 蒋国卿, 刘桂缺, 王晓晖. 溃结康胶囊治疗溃疡性结肠炎的实验研究. *中国中西医结合杂志* 1999; 19: 50-51
- 18 Ishiguro K, Ando T, Maeda O, Hasegawa M, Kado-matsu K, Ohmiya N, Niwa Y, Xavier R, Goto H. Paeonol attenuates TNBS-induced colitis by inhibiting NF-kappaB and STAT1 transactivation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 217: 35-42
- 19 Lee B, Shin YW, Bae EA, Han SJ, Kim JS, Kang SS, Kim DH. Antiallergic effect of the root of *Paeonia lactiflora* and its constituents paeoniflorin and paeonol. *Arch Pharm Res* 2008; 31: 445-450
- 20 Zhang LH, Xiao PG, Huang Y. [Recent progresses in pharmacological and clinical studies of paeonol]. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1996; 16: 187-190
- 21 Szkaradkiewicz A, Marciniak R, Chudzicka-Strugała I, Wasilewska A, Drews M, Majewski P, Karpiński T, Zwoździak B. Proinflammatory cytokines and IL-10 in inflammatory bowel disease and colorectal cancer patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57: 291-294
- 22 Gasche C, Bakos S, Dejaco C, Tillinger W, Zakeri S, Reinisch W. IL-10 secretion and sensitivity in normal human intestine and inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 2000; 20: 362-370
- 23 Kucharzik T, Stoll R, Lügering N, Domschke W. Circulating antiinflammatory cytokine IL-10 in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 100: 452-456
- 24 Kallel L, Boubaker J, Louzir H, Ben Ahmed M, Sassi A, Boubaker S, Zouari B, Filali A. [Colonic expression of gamma-interferon and interleukin-10 in Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Presse Med* 2005; 34: 8-12
- 25 Lü YH, Song WB, Xiao B, Long Y, Ji HL, Wang YY, Zhang XL, Li YF. [Effects of Changyanqing decoction on the expressions of interleukin-10 and intercellular adhesion molecule-1 in rats with ulcerative colitis]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2008; 28: 1891-1893
- 26 蒋黎, 张顺财, 盛夏, 涂传涛, 刘红春. 灭活血吸虫卵预防小鼠实验性结肠炎的实验研究. *中华消化杂志* 2008; 28: 167-170
- 27 Barada KA, Mourad FH, Sawah SI, Khoury C, Safieh-Garabedian B, Nassar CF, Tawil A, Jurjus A, Saadé NE. Up-regulation of nerve growth factor and interleukin-10 in inflamed and non-inflamed intestinal segments in rats with experimental colitis. *Cytokine* 2007; 37: 236-245

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2011 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2011-01-01/2011-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1576篇,退稿932篇,退稿率59.13%,发表文章644篇,所有文章均经过编委专家同行评议。其中,发表述评35篇(5.43%),基础研究135篇(20.96%),临床研究71篇(11.02%),焦点论坛17篇(2.64%),文献综述111篇(17.24%),研究快报58篇(9.01%),临床经验189篇(29.35%),病例报告24篇(3.73%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院。在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献! (编辑部主任:李军亮 2012-01-01)