

加味藿香正气软胶囊对TNBS致小鼠结肠炎模型的抗炎作用

吕耀中, 王正宽, 孙 兰, 郑伟然, 周 军, 王振中, 萧 伟

背景资料
近年来, 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)在我国的病例报告明显增加, 发病的年龄段主要在20-50岁之间, 多呈反复发作的慢性病程, 同时与大肠癌的发病率有一定关系。

吕耀中, 王正宽, 孙兰, 郑伟然, 周军, 王振中, 萧伟, 江苏康缘药业股份有限公司中药制药过程新技术国家重点实验室江苏省连云港市 222001
国家国际科技合作专项基金资助项目, No. 2013DFA31090
作者贡献分布: 此课题由萧伟与王振中设计; 动物模型制作和相关指标检测分析由吕耀中、王正宽、孙兰及郑伟然操作完成; 论文写作由吕耀中与周军完成。
通讯作者: 萧伟, 研究员级高级工程师, 222001, 江苏省连云港市海昌南路58号, 江苏康缘药业股份有限公司中药制药过程新技术国家重点实验室。wzhzh-nj@163.net
电话: 0518-81152337 传真: 0518-81152327
收稿日期: 2014-08-27 修回日期: 2014-09-25
接受日期: 2014-10-16 在线出版日期: 2014-11-28

Anti-inflammatory effects of Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules in a mouse model of TNBS-induced colitis

Yao-Zhong Lv, Zheng-Kuan Wang, Lan Sun, Wei-Ran Zheng, Jun Zhou, Zhen-Zhong Wang, Wei Xiao

Yao-Zhong Lv, Zheng-Kuan Wang, Lan Sun, Wei-Ran Zheng, Jun Zhou, Zhen-Zhong Wang, Wei Xiao, State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd, Lianyungang 222001, Jiangsu Province, China
Supported by: International S&T Cooperation Program of China (ISTCP), No. 2013DFA31090
Correspondence to: Wei Xiao, Senior Engineer, State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd, 58 Haichang South Road, Lianyungang 222001, Jiangsu Province, China. wzhzh-nj@163.net
Received: 2014-08-27 Revised: 2014-09-25
Accepted: 2014-10-16 Published online: 2014-11-28

Abstract

AIM: To assess the anti-inflammatory effects of Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules (JWHXZQ) in mice with 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) induced colitis and to explore the possible mechanisms involved.

METHODS: Fifty female Balb/c mice were randomly divided into five groups: a control group, a model group, and low-, medium-, and high-dose JWHXZQ groups (0.234, 0.468, and 0.936 g/kg).

TNBS/ethanol was administered intracolonicallly to induce colitis in mice, and the corresponding drug was given by intragastric administration for 7 d at the same time. Disease activity index (DAI) was scored daily. Mice was killed on the 7th day, and the histopathological score for each mouse colon was evaluated. Serum NO level and the content of myeloperoxidase (MPO) in colonic tissue were measured. The levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-12, tumor necrosis factor (TNF)- α and interferon (IFN)- γ in colonic tissue were also measured.

RESULTS: Compared with the model group, DAI scores, pathological scores, serum levels of NO, and the levels of MPO and cytokines including IL-1 β , IL-6, IL-12 and TNF- α in the colon were significantly decreased in the medium- and high-dose JWHXZQ groups. In the low-dose JWHXZQ group, serum level of NO as well as IL-1 β and IL-6 levels in the colon were also significantly reduced compared with the model group.

CONCLUSION: JWHXZQ has appreciated therapeutic effects against TNBS-induced colitis in mice, possibly *via* mechanisms related to the inhibition of inflammatory factors and associated immune response pathways.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules; 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; Colitis; Inflammatory factor

Lv YZ, Wang ZK, Sun L, Zheng WR, Zhou J, Wang ZZ, Xiao W. Anti-inflammatory effects of Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsules in a mouse model of TNBS-induced colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(33): 5118-5123 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5118.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i33.5118>

摘要

目的: 研究加味藿香正气软胶囊(Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsule, JWHXZQ)对三

同行评议者
牛英才, 研究员,
齐齐哈尔医学院
医药科学研究所

硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导小鼠结肠炎模型的抗炎作用及其机制。

方法: 将50只Balb/c♀小鼠随机分为对照组、模型组、JWHXZQ低、中、高剂量(0.234、0.468、0.936 g/kg)组。采用TNBS/乙醇灌肠制作小鼠结肠炎模型,同时开始每天*ig*给药,连续7 d。每天进行疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分,7 d后处死小鼠,对各组小鼠结肠进行组织病理学评分,检测血清中NO水平、结肠组织中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)含量及白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素(interferon, IFN)- γ 等促炎性细胞因子水平。

结果: 与模型组比较, JWHXZQ中、高剂量组治疗可显著降低TNBS结肠炎小鼠的DAI评分和病理学评分,降低小鼠血清中NO水平,同时还显著降低结肠中MPO含量、IL-1 β 、IL-6、IL-12和TNF- α 等促细胞因子水平; JWHXZQ低剂量组也能显著降低小鼠血清中NO含量、结肠中IL-1 β 和IL-6水平。

结论: JWHXZQ对TNBS诱导的小鼠结肠炎具有一定治疗作用,其机制可能与抑制促炎性细胞因子产生及相关免疫应答通路而发挥作用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 加味藿香正气软胶囊; 三硝基苯磺酸; 结肠炎; 炎症因子

核心提示: 加味藿香正气软胶囊对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid)致小鼠结肠炎模型具有一定的治疗作用,能显著降低小鼠血清中NO含量、结肠中过氧化物酶(myeloperoxidase)含量、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-12和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)- α 等细胞因子的水平。

吕耀中, 王正宽, 孙兰, 郑伟然, 周军, 王振中, 萧伟. 加味藿香正气软胶囊对TNBS致小鼠结肠炎模型的抗炎作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(33): 5118-5123 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5118.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i33.5118>

0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包

括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),是一种病因尚不明确的非特异性肠道炎症性疾病,临床表现为腹痛、腹泻、黏液血便,甚至出现一些全身并发症。根据文献报道,近年来,IBD在以往高发病率的西方国家趋于稳定,而在中国等亚洲发展中国家发病率逐年增高,近10年的病例数上升了3.08倍,IBD已成为我国消化科的常见病^[1,2]。

目前西药治疗IBD的主要药物,如氨基水杨酸类和糖皮质激素类药物,以缓解症状为主,不良反应大、容易复发;而中药治疗IBD具有标本兼治,不易产生耐药和不良反应的特点,受到越来越多的关注。因此从传统中药中寻找IBD治疗药物具有十分重要意义。加味藿香正气软胶囊(Jiawei Huoxiang Zhengqi soft capsule, JWHXZQ)是由藿香正气散改变剂型而来,组方源自宋代官方太医局主持编写的《太平惠民和剂局方》卷之二治伤寒。其在藿香正气方基础上增加生姜、大枣两味中药用于调和脾胃,具有解表化湿,理气和中的功效。临床用于外感风寒,内伤湿滞证,症见头痛昏重,胸膈痞闷,脘腹胀痛,呕吐泄泻等症。现代研究显示,藿香正气方具有镇痛、止泻、抗菌和调节细胞免疫功能等多方面作用^[3-6]。本实验通过2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的小鼠结肠炎模型,研究JWHXZQ对本模型小鼠的体内抗炎作用,并探讨其作用机制。

1 材料和方法

1.1 材料 Balb/c♀小鼠, SPF级, 6-8周龄, 体质量18-20 g, 购自扬州大学比较医学中心, 动物合格证号: SCXK(苏)2012-0004。使用许可证号: SYXK(苏)2013-0022, 在标准饲养条件下进行饲养。JWHXZQ(批号: 130705)购自江苏康缘药业股份有限公司; TNBS(批号: SLBG2566V)、NO检测试剂盒(批号: BCBM5464V)购自美国Sigma-Aldrich公司; 小鼠髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)检测试剂盒(批号: 20131101)、隐血检测试剂盒(批号: 20130729)购自南京建成生物工程研究所; 干扰素(interferon, IFN)- γ 、白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 检测试剂盒(批号: CNT0004229940)购自美国Bio-rad公司; BCA蛋白浓度测定试剂盒(批号: 20131203)购自上海碧云天生物技术有限公司; 其他化学试剂

研发前沿

目前, 西医治疗IBD的药物作用范围窄, 不良反应较大, 复发率高, 而在中医理论指导下的中药治疗, 因其对症下药, 疗效确切, 耐药性小、不良反应少等特点受到越来越多的关注。

相关报道

现代研究显示, 藿香正气具有镇痛、止泻、抗菌和调节细胞免疫功能等多方面作用; 近年来也有文献报道, 藿香正气具有肠屏障功能保护作用, 对腹泻型肠易激综合征也有一定的治疗作用, 其具体作用机制还有待进一步研究。

创新盘点

目前只有少量临床研究,报道藿香正气对IBD有一定治疗作用,尚未有采用IBD动物模型评价其体内抗炎作用的报道。本研究通过公认的动物IBD模型,对加味藿香正气软胶囊的体内抗炎作用进行了综合评价研究。

表 1 各组小鼠DAI及病理学评分 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	剂量(g/kg)	DAI评分	病理学评分
对照组	-	0.20 \pm 0.30	0.06 \pm 0.18
模型组	-	5.60 \pm 2.42 ^b	6.67 \pm 4.55 ^b
JWHXZQ组	0.234	3.70 \pm 2.48	3.30 \pm 2.71
	0.468	1.70 \pm 0.82 ^d	2.78 \pm 1.54 ^c
	0.936	0.70 \pm 0.67 ^d	1.81 \pm 1.43 ^d

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组。DAI: 疾病活动指数; JWHXZQ: 加味藿香正气软胶囊。

均为分析纯; BS224S电子天平购自北京赛多利斯科学仪器有限公司; 5804R冷冻离心机购自德国Eppendorf公司; Bio-plex 200悬液芯片系统购自美国Bio-rad公司; FlexStation 3多功能酶标仪购自美国Molecular Devices公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组和造模: 全部Balb/c小鼠随机分为5组, 分别为乙醇对照组、TNBS模型组和JWHXZQ低、中、高剂量组, 每组10只。灌肠前12 h小鼠禁食不禁水。TNBS模型组和JWHXZQ各剂量组小鼠参照文献方法建立结肠炎模型^[7], 小鼠乙醚麻醉后, 以软管插入肛门约4 cm处, 缓慢注入100 μ L含2 mg TNBS的400 mL/L乙醇溶液, 倒置约60 s。对照组小鼠以等量400 mL/L乙醇溶液灌肠。

1.2.2 各组给药: 造模当天开始给药, JWHXZQ低、中、高剂量组(0.234、0.468、0.936 g/kg)小鼠每天ig给药20 mL/kg(溶解于0.5%羧甲基纤维素钠溶液)1次, 连续7 d, 乙醇对照组和模型组给予相同体积0.5%羧甲基纤维素钠溶液。最后1次给药后2 h, 摘眼取血, 3500 r/min离心10 min取血清, 断颈处死小鼠, 迅速取结肠组织, 在预冷的生理盐水中冲洗干净后分为两份, 将其中一份冻存于-80 $^{\circ}$ C冰箱中, 用于后续实验; 另一份结肠组织, 用于制作组织病理学切片。

1.2.3 检测指标: 疾病活动指数(disease activity index, DAI): 参考文献[8]方法, 观察造模后小鼠体重变化(体重减轻率)、大便性状(大便是否成行)、便血情况(采用隐血测试盒测定), 对小鼠进行DAI评分。结肠组织病理学: 取小鼠结肠用40 g/L甲醛溶液固定, 常规取材, 脱水, 石蜡包埋。切片经HE染色, 光学显微镜下观察, 结肠黏膜受损的范围、程度及炎细胞浸润的情况, 参考文献[9]评判标准, 采用双盲法进行组织病

理学评分。血清NO含量: 取血清, 严格按照试剂盒说明书操作测定。结肠MPO含量: 取小鼠结肠组织, 用0.01 mol/L的PBS(pH 7.4, 含2%蛋白酶抑制剂、1%Triton X-100和0.1%二硫苏糖醇), 在冰浴下制成10%组织匀浆, 4 $^{\circ}$ C, 4000 r/min, 离心10 min, 取上清保存于-80 $^{\circ}$ C冰箱。严格按试剂盒说明用酶标仪检测结肠组织匀浆中MPO的含量, BCA法检测蛋白浓度。结肠IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 含量: 取10%结肠组织匀浆, 严格按照试剂盒说明书操作测定。

统计学处理 所有数据均以mean \pm SD表示, 采用SPSS14.0软件进行统计学分析, 组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

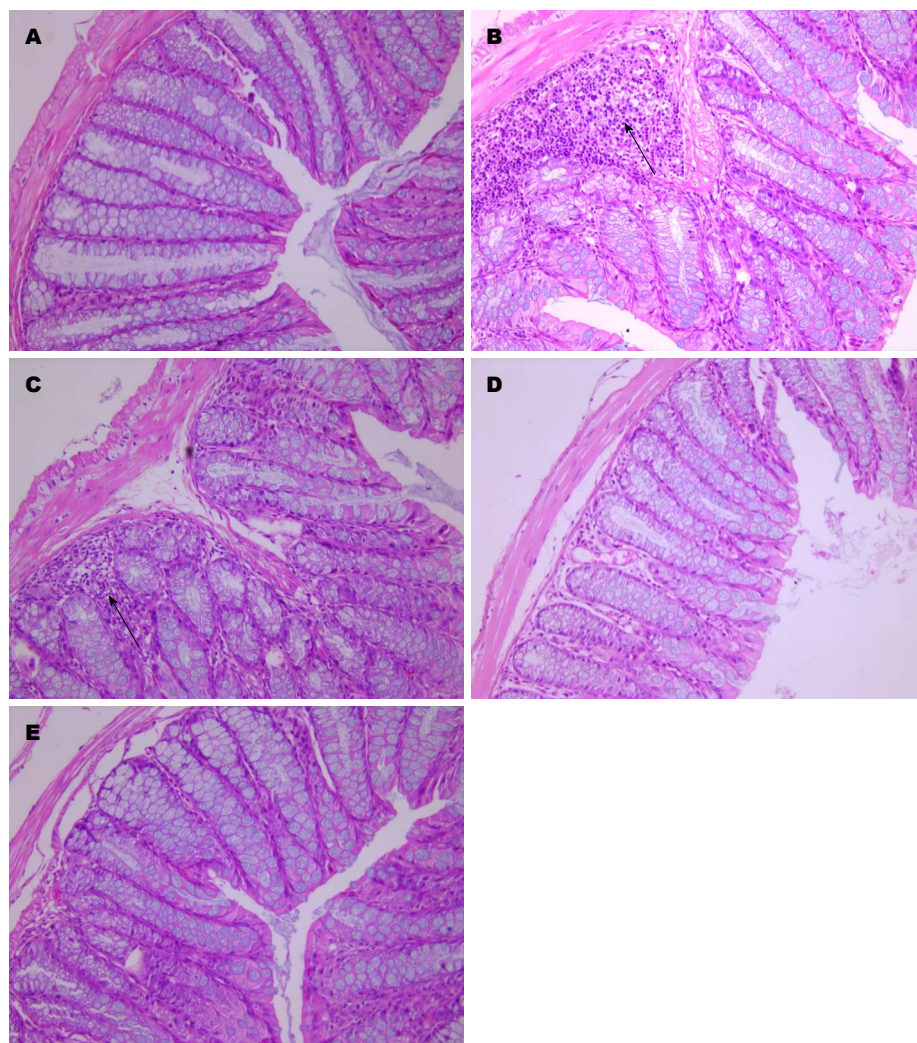
2 结果

2.1 动物一般情况及DAI评分 与对照组比较, 各组小鼠在TNBS灌肠后第2天开始有腹泻, 可见稀便甚至有便血出现, 体质量明显下降, 同时伴有毛发蓬松、懒动等行为, 其DAI评分显著升高; 与模型组比较, JWHXZQ治疗组动物第3天症状开始减轻, 饮食、活动逐渐增加, JWHXZQ中、高剂量组给药7 d后, DAI评分均显著降低($P < 0.01$)(表1)。

2.2 结肠组织病理学 HE染色小鼠结肠组织: 对照组小鼠结肠组织结构完整, 固有层分布少量淋巴细胞, 杯状细胞丰富, 腺管结构正常, 无炎性细胞浸润; 与对照组比较, 模型组小鼠结肠有溃疡形成, 固有层基层明显增厚, 杯状细胞减少, 腺体破坏增加, 大量炎症细胞浸润至肌层; 与模型组比较, JWHXZQ给药后, 小鼠结肠黏膜病理损伤明显减轻, 部分动物结肠黏膜间质有轻度水肿和少量淋巴细胞浸润, 其中, JWHXZQ中、高剂量组均可显著改善小鼠结肠的病理状态($P < 0.05$, $P < 0.01$), 使炎症程度减轻(表1, 图1)。

2.3 血清NO含量 与对照组比较, 模型组小鼠血清NO含量显著升高; 与模型组比较, JWHXZQ低、中、高剂量组均能使小鼠血清NO含量显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)(表2)。

2.4 结肠MPO含量 与对照组比较, 模型组小鼠结肠中MPO含量显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, JWHXZQ各剂量组给药后, 小鼠结肠中MPO含量降低, 其中JWHXZQ中、高剂量组能显著降低结肠中MPO含量($P < 0.01$)(表2)。



应用要点
藿香正气方具有上千年的临床应用历史, 其临床疗效确切, 本文探索其对IBD动物模型的治疗作用, 为其临床治疗IBD提供了理论支持, 也为传统中药复方深入开发提供新的研究思路。

图 1 各组小鼠结肠组织病理改变(×200). A: 正常组; B: 模型组, 箭头所示为大量炎性细胞浸润; C: JWHXZQ低剂量(0.234 g/kg), 箭头所示为部分动物结肠黏膜间质有少量淋巴细胞浸润; D: JWHXZQ中剂量(0.468 g/kg); E: JWHXZQ高剂量(0.936 g/kg).

表 2 对小鼠结肠组织中MPO及血清中NO含量的影响
($n=10$, mean \pm SD)

分组	剂量(g/kg)	MPO(μ g/g)	NO(μ mol/L)
对照组	-	0.087 \pm 0.032	9.34 \pm 3.54
模型组	-	0.129 \pm 0.029 ^b	21.74 \pm 9.08 ^b
JWHXZQ组	0.234	0.105 \pm 0.037	12.21 \pm 5.43 ^c
	0.468	0.090 \pm 0.030 ^d	8.83 \pm 2.76 ^d
	0.936	0.094 \pm 0.019 ^d	9.81 \pm 5.92 ^d

^b $P<0.01$ vs 对照组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ vs 模型组. MPO: 髓过氧化物酶; NO: 一氧化氮; JWHXZQ: 加味藿香正气软胶囊.

2.5 结肠IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 的水平 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织IL-1 β 、IL-6、IL-12(p40)、TNF- α 、IFN- γ 水平显著升高($P<0.01$); 与模型组比较, JWHXZQ

各剂量组给药后, 均能使小鼠结肠中IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 水平降低, 其中JWHXZQ低、中、高剂量组均能够显著降低IL-1 β 水平($P<0.05$, $P<0.01$)和IL-6水平($P<0.01$); JWHXZQ中、高剂量组能够显著降低IL-12水平($P<0.05$, $P<0.01$)和TNF- α 水平($P<0.05$, $P<0.01$); 但与模型组比较, JWHXZQ各剂量组对IFN- γ 水平的影响差异无统计学意义(表3).

3 讨论

目前IBD的发病原因及机制尚不十分清楚, 一般认为可能与遗传、环境、感染、免疫等多种因素相关. 其中免疫因素在其发病过程中起着极其重要的作用, 尤其肠道免疫系统的调节异常, 已成为IBD相关研究的热点.

名词解释

IBD: 是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)的统称; UC和CD的主要区别在于炎症发生的位置和炎症本身的不同。CD可影响到消化系统的任何部分, 从口腔至肛门都有可能发生跳跃性病变, 多发于回肠末端。而UC的发病仅限于结肠和直肠部分。

表 3 对小鼠结肠组织中IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 含量的影响 ($n = 10$, mean \pm SD)

分组	剂量(g/kg)	IL-1 β (ng/g)	IL-6(ng/g)	IL-12(ng/g)	TNF- α (ng/g)	IFN- γ (pg/g)
对照组	-	47.0 \pm 11.0	0.142 \pm 0.042	7.62 \pm 2.94	4.27 \pm 1.11	43.1 \pm 24.5
模型组	-	159.9 \pm 74.8 ^b	5.383 \pm 2.224 ^b	46.37 \pm 22.44 ^b	17.95 \pm 8.28 ^b	140.5 \pm 62.8 ^b
JWHXZQ组	0.234	105.2 \pm 37.4 ^c	2.664 \pm 1.476 ^d	31.42 \pm 14.39	13.10 \pm 5.41	120.0 \pm 52.4
	0.468	98.7 \pm 34.1 ^d	1.125 \pm 0.801 ^d	29.06 \pm 12.59 ^c	10.98 \pm 4.23 ^c	111.7 \pm 68.7
	0.936	93.8 \pm 21.7 ^d	0.392 \pm 0.236 ^d	23.52 \pm 11.3 ^d	6.78 \pm 2.43 ^d	99.9 \pm 56.0

^b $P < 0.01$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$ vs 模型组。IL: 白介素; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ : 干扰素- γ 。

细胞因子在机体免疫应答中具有重要作用, 肠道炎症的启动在很大程度上可能与促炎性细胞因子的大量产生有关, 导致炎症面积扩大和炎症递质、破坏性酶类、自由基分泌增加, 发展成为组织损伤的急性炎症。本研究检测了结肠中主要促炎性细胞因子的含量变化, 如IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 和IFN- γ 等, 其生物学性质有许多相似之处, 能够刺激T细胞活化, 促进B细胞增殖和分泌抗体, 介导肠道炎症反应。他们具体作用略有不同, IL-1 β 主要在细胞免疫激活中发挥调节作用; IL-6能够诱导急性期蛋白合成, 而且是辅助性T细胞(helper T cell, Th)17分化启动过程中具有重要作用; TNF- α 在黏膜炎症中起主导作用, 可引起细胞损伤; IL-12能促进幼稚T细胞向Th1细胞分化, 而Th1细胞可以分泌IFN- γ 、IL-2等炎性细胞因子, 介导细胞毒和局部炎症有关的免疫应答, 辅助抗体生成, 参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症的发生^[10-12]。

另外, 本研究还检测了结肠中MPO和血清中NO含量等炎症指标变化。MPO是由中性粒细胞、单核细胞和某些组织的巨噬细胞分泌的含血红素辅基的血红素蛋白酶, 其含量的变化可以反映中性粒细胞在组织中的变化, 间接代表炎症在组织中的存在。因此, 检测MPO的水平可以衡量组织炎症的程度^[13], NO是一种相对稳定的气体自由基, 在机体许多生理、病理过程中起着关键作用。在炎症进展期, 诱导型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)产生大量的NO, 一方面通过伴随产生的自由基损伤组织, 另一方面激活机体免疫杀伤细胞活性, 并通过增强细胞毒性作用, 从而造成组织的损伤^[14]。

本研究采用TNBS诱导小鼠产生结肠炎模型, TNBS是一种弱有机酸, 属于半抗原, 当与组织蛋白等结合后, 形成全抗原, 就可以诱发机体的免疫反应, 是一种常用的免疫介导IBD动物模

型。本研究发现, 模型组小鼠在TNBS/乙醇灌肠后出现明显的腹泻、血便及体质量减轻, 结肠组织病理损伤严重, 镜下可见结肠黏膜溃疡形成和大量炎性细胞浸润, 其DAI评分、病理评分均显著升高; 检测发现模型组小鼠血清中NO含量、结肠中MPO含量、IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 和IFN- γ 等促炎性细胞因子水平均比对照组显著升高, 说明已成功复制了小鼠结肠炎模型, 与文献报道IBD模型结肠黏膜局部免疫功能紊乱一致^[15]。而JWHXZQ给药治疗7 d后, 可明显减轻动物的消化道症状和结肠黏膜病理损伤, 显著降低小鼠血清中NO含量、结肠中MPO含量、IL-1 β 、IL-6、IL-12和TNF- α 等细胞因子的水平。以上研究结果表明, JWHXZQ可能通过抑制肠道中促炎性细胞因子等炎症介质的产生, 来降低IBD模型动物体内的炎症反应, 进而使病情得到缓解。这也为藿香正气方等传统中医经典名方的深入开发用于IBD治疗提供了一些新的思路。

总之, JWHXZQ对TNBS致小鼠结肠炎模型具有一定的治疗作用, 其体内抗炎作用机制可能与抑制促炎性细胞因子的产生有关, 调节免疫应答的具体分子机制有待进一步研究。

4 参考文献

- 1 王玉芳, 欧阳钦, 胡仁伟, 温忠慧. 炎症性肠病流行病学研究进展. 胃肠病学 2013; 1: 48-51
- 2 胡仁伟, 欧阳钦, 陈曦, 常玉英, 白爱平, 王瑞华, 张虎. 近15年我国炎症性肠病文献分析. 胃肠病学 2007; 2: 74-77
- 3 黄德彬, 余昭芬, 胡泽华. 藿香正气口服液对吗啡依赖大鼠戒断症状的影响. 中成药 2003; 6: 46-49
- 4 杨强, 王东旭, 刘启泉, 韩玉山, 王垂杰. 藿香正气滴丸治疗急性胃炎外邪犯胃型多中心临床观察. 天津中医药 2012; 1: 13-16
- 5 何颖辉, 罗晓健, 钱星文, 王珏, 吴志鹏, 吕爱平. 藿香正气胶囊对菌群失调小鼠黏膜免疫的影响. 中国中药杂志 2007; 22: 2397-2400
- 6 李丹, 吕妍, 唐方. 藿香正气提取物对腹泻型肠易激综合征大鼠免疫功能的调节作用. 中草药 2009; 3:

- 440-442
- 7 Sutton TL, Zhao A, Madden KB, Elfrey JE, Tuft BA, Sullivan CA, Urban JF, Shea-Donohue T. Anti-Inflammatory mechanisms of enteric *Heligmosomoides polygyrus* infection against trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in a murine model. *Infect Immun* 2008; 76: 4772-4782 [PMID: 18644879 DOI: 10.1128/IAI.00744-07]
- 8 Rachmilewitz D, Karmeli F, Takabayashi K, Hayashi T, Leider-Trejo L, Lee J, Leoni LM, Raz E. Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1428-1441 [PMID: 11984528 DOI: 10.1053/gast.2002.32994]
- 9 Santucci L, Fiorucci S, Rubinstein N, Mencarelli A, Palazzetti B, Federici B, Rabinovich GA, Morelli A. Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. *Gastroenterology* 2003; 124: 1381-1394 [PMID: 12730878 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00267-1]
- 10 唐齐林, 周国华, 王为. TNF- α 、IL-6在炎症性肠病发病机制中的研究进展. *医学综述* 2014; 7: 1174-1176
- 11 范恒, 邱明义, 梅家俊, 沈关心, 刘松林. 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠组织细胞因子TNF- α IL-6 IL-8 IL-10的影响. *中医药学刊* 2004; 9: 1624-1627
- 12 Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, Dolin B, Goodman N, Groden C, Hornung RL, Quezado M, Yang Z, Neurath MF, Salfeld J, Veldman GM, Schwertschlag U, Strober W. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2069-2079 [PMID: 15537905 DOI: 10.1056/NEJMoa033402]
- 13 He J, Liang J, Zhu S, Li J, Zhang Y, Sun W. Anti-inflammatory effects of Pulvis Fells Suis extract in mice with ulcerative colitis. *J Ethnopharmacol* 2011; 138: 53-59 [PMID: 21872653 DOI: 10.1016/j.jep.2011.08.019]
- 14 Konturek PC, Brzozowski T, Engel M, Burnat G, Gaca P, Kwiecien S, Pajdo R, Konturek SJ. Ghrelin ameliorates colonic inflammation. Role of nitric oxide and sensory nerves. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 41-47 [PMID: 19617644]
- 15 Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013; 62: 1653-1664 [PMID: 24104886 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303955]

同行评价
论文具有一定的
创新性, 书写规范
流畅, 研究方法恰
当, 结果可信.

编辑 韦元涛 电编 都珍珍

