

本文引用:王璇,李擎虎. 溃结宁膏对慢性非特异性溃疡性结肠炎大鼠血清中炎症因子及结肠组织 GFAP、BDNF 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(1):44-48.

## 溃结宁膏对慢性非特异性溃疡性结肠炎大鼠血清中炎症因子及结肠组织 GFAP、BDNF 的影响

王璇, 李擎虎\*

(湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005)

**[摘要]** **目的** 研究溃结宁膏对于大鼠血清中白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )和结肠组织中胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的影响。**方法** 选用健康雄性2月龄SD大鼠48只,随机分为空白组、模型组、水杨酸柳氮磺胺吡啶组、溃结宁膏组,每组12只,采用3% DSS间断性喂养建立慢性非特异性溃疡性结肠炎模型,溃结宁膏组选取“中脘”“气海”“足三里”“天枢”及“脾俞”穴位贴敷,连续治疗21 d。治疗后第1~3周周末观察大鼠体重变化,进食、活动及粪便情况,并计算结肠组织疾病活动指数(disease activity index, DAI);HE染色观察各组大鼠结肠组织病理变化情况;ELISA法检测各组大鼠血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量;蛋白免疫印迹法检测各组大鼠结肠组织中GFAP、BDNF蛋白表达。**结果** 在治疗的第7、14、21天,溃结宁膏组大鼠的DAI评分均明显低于模型组( $P<0.01$ )。电镜下,溃结宁膏组大鼠结肠组织病理改变恢复,炎性浸润减轻。与模型组比较,溃结宁膏组大鼠血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量明显降低( $P<0.01$ );结肠组织中GFAP蛋白表达明显降低,BDNF蛋白表达明显升高( $P<0.01$ )。**结论** 溃结宁膏可能通过减轻血清中炎症因子的表达、调控肠神经系统、修复肠壁神经丛和保护肠黏膜,减轻结肠组织病理性损伤,从而缓解慢性非特异性溃疡性结肠炎的临床症状、降低DAI。

**[关键词]** 慢性非特异性溃疡性结肠炎;溃结宁膏;白细胞介素-1 $\beta$ ;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;胶质纤维酸性蛋白;脑源性神经生长因子;疾病活动指数

[中图分类号]R259

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.01.009

### Effect of Kuijiening Ointment on inflammatory factors in serum and GFAP and BDNF in colon of rats with chronic nonspecific ulcerative colitis

WANG Xuan, LI Qinghu\*

(The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the effects of Kuijiening Ointment on interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in rat serum and glial fibrillary acidic protein (GFAP) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) in colon tissue. **Methods** 48 healthy male SD rats of 2 months old were selected and randomly divided into blank group, model group, salicylic acid sulfasalazine (SASP) group, Kuijiening Ointment group, 12 rats in each group, a chronic nonspecific ulcerative colitis model was established with intermittent feeding using 3% DSS. The Kuijiening Ointment group selected “Zhongwan (RN12)”, “Qihai (RN6)”, “Zusanli (ST36)”, “Tianshu (ST25)” and “Pishu (BL20)” acupoint application for 21 days. In the 1st to 3rd week after treatment, the changes in body weight, eating, activity and feces of the rats were observed, and the disease activity index (DAI) of colon tissue was calculated; HE staining was used to observe the pathological changes of the colon tissue of rats in each group; ELISA method was used to detect the serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in each group of rats; Western blot method was used to detect the expression of GFAP and BDNF protein in the colon tissue of each group of rats. **Results** On the 7, 14, and 21 days of treatment, the DAI score of the Kuijiening Ointment group was significantly lower than that of the model group ( $P<0.01$ ). Under electron microscope, the pathological changes of the colon tissue of the rats in the Kuijiening Ointment group recovered, and

[收稿日期]2021-05-26

[基金项目]湖南省中医药科研计划项目(201942, D2022096)。

[第一作者]王璇,女,硕士,研究方向:中医内科学。

[通信作者]\*李擎虎,男,硕士,主治医师, E-mail: 357811614@qq.com。

the inflammatory infiltration was reduced. Compared with model group, the serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in the Kuijiening Ointment group were significantly reduced ( $P<0.01$ ); the expression of GFAP protein in the colon tissue was significantly reduced, and the expression of BDNF protein was significantly increased ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Kuijiening Ointment may relieve the clinical symptoms and decrease DAI of chronic non-specific ulcerative colitis by reducing the expression of serum inflammatory factors, regulating the enteric nervous system, repairing the nerve plexus of the intestinal wall, protecting the intestinal mucosa, and reducing the pathological damage of the colon tissue.

[**Keywords**] chronic nonspecific ulcerative colitis; Kuijiening Ointment; interleukin-1 $\beta$ ; interleukin-6; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; glial fibrillary acidic protein; brain derived neurotrophic factor; disease activity index

慢性非特异性溃疡性结肠炎(chronic nonspecific ulcerative colitis, CUC)是临床多发的一种原因不明的肠道炎症<sup>[1]</sup>,好发于直肠和乙状结肠的肠黏膜下层,但也可遍及整段结肠<sup>[2]</sup>。临床常表现为腹泻、腹痛及黏液、血便,病情轻重不一,迁延反复。现代医学认为,其可能与感染、自身免疫、变态反应、遗传因素等有关<sup>[3]</sup>。由于其发病机制尚不明确,故无特效治疗方案,临床普遍采取保护肠黏膜、抗炎、清除致病源等对症治疗<sup>[4]</sup>。溃结宁膏具有温补脾肾之功效,用于CUC的长期治疗具有良好疗效且无明显毒副作用,深受患者信赖。经过长期临床观察<sup>[5-7]</sup>和大量实验研究<sup>[8-10]</sup>,溃结宁膏疗效得到进一步肯定。此次研究旨在阐述溃结宁膏对于大鼠血清中炎症因子和结肠组织中胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的影响,为溃结宁膏治疗CUC的有效性和科学性提供更深层的理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

健康雄性2月龄SD大鼠48只,体质量(160 $\pm$ 10)g,均购自湖南斯莱克景达实验动物中心,许可证号:SCXK(湘)2011-0003。饲养条件:12 h/12 h明暗交替,室温(25 $\pm$ 3)℃,相对湿度65%,噪声 $\leq$ 60 dB,适应性喂养1周后开始造模。本实验符合动物实验伦理要求。

### 1.2 药物

溃结宁膏(湖南中医药大学第二附属医院自制,由炮附子、细辛、丁香、白芥子、延胡索、赤芍、生姜组成)。水杨酸柳氮磺胺吡啶(salicylazo sulfapyridine, SASP)片(山西同药集团,国药准字H11020818,规格0.25 g/片),用双蒸水将浓度配成50 mg/mL,放入4℃冰箱保存备用。

### 1.3 主要试剂与仪器

葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)(美国MP Biomedicals公司,S0749),水合氯醛(上海

山浦化工,20210123);beta-Actin(北京BIOS, AH11295376);HRP-羊抗兔IgG(武汉BOSTER, BST15H08A27H55);Anti-BDNF Antibody(武汉BOSTER, BST20315317);Anti-GFAP Antibody(美国CST, 3512T3);BCA蛋白浓度测定试剂盒(武汉BOSTER, 15H18B58);特超敏ECL化学发光液(武汉BOSTER, 14E22B45);伊红染液、苏木素染液(武汉Servicebio, ZH201294, ZH209293);白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) ELISA试剂盒(美国RD公司, BMS2302、BMS2040、BMS2017)。

Mini-Proten Tetra System电泳系统(美国Bio-Rad公司);石蜡切片机(德国徕卡, RM2235);BX43光学显微镜(Olympus公司, IX73-U);多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司, SpectraMax5);高速冷冻离心机(日本日立, CR22G II);凝胶成像系统(美国伯乐, Gel Doc XR+)。

### 1.4 动物造模及分组

采用随机数字表法将48只大鼠分为空白组、模型组、SASP组、溃结宁膏组,每组12只。根据文献研究<sup>[11-12]</sup>,采用3% DSS间断性喂养建立CUC模型。模型组、SASP组、溃结宁膏组自由饮用3% DSS溶液7 d,间隔7 d,按此顺序持续造模35 d,空白组正常饮用水。按照Cooper评分系统<sup>[13]</sup>根据小鼠体质量减轻、大便性状、便血情况评定大鼠结肠组织疾病活动指数(disease activity index, DAI),以DAI大于5分及大鼠结肠病理性改变视为造模成功。见表1。

### 1.5 干预方法及DAI测定

选穴参考《实验针灸学》<sup>[14]</sup>,选“中脘”“气海”“足三里(双侧)”“天枢”及“脾俞”,大鼠选穴后备皮,贴敷后予鼠夹固定;空白组和模型组给予巴布剂基质穴位敷贴加生理盐水(5 mL/kg)灌胃;SASP组给予巴布剂基质穴位敷贴加SASP溶液,根据人临床用量的等效剂量和动物体表面积计算<sup>[15]</sup>,SASP溶液按照每天0.27 g/kg浓度灌胃给药;溃结宁膏组给予溃结宁膏贴敷加生理盐水(5 mL/kg)灌胃,每只大鼠每

表 1 DAI 评分量表

计分/分	体质量降低/%	大便性状	大便出血
0	0	正常	正常
1	1~5	松散	隐血阳性(+)
2	5~10	松散	隐血阳性(++)
3	10~15	稀便	肉眼血便(+++)
4	>15	水样稀便	严重血便(++++)

注:3项计分累加为最终评分结果

天贴敷 2 h,持续 21 d。治疗后第 1~3 周周末观察大鼠体质量变化、进食、活动及粪便情况,根据体质量下降、粪便性状和隐血情况,计算 DAI。

### 1.6 HE 染色观察结肠组织形态

大鼠经 10%水合氯醛腹腔注射麻醉,立即暴露腹腔及胸腔,以生理盐水行心脏灌注,待肝脏颜色变淡时停止灌注,快速取结肠组织,生理盐水洗净,滤纸吸干水分。一部分放入 4%多聚甲醛中固定,石蜡包埋,切片,苏木素伊红染色,镜下观察结肠组织形态。一部分存于 -80 ℃冰箱用于蛋白免疫印迹检测。

### 1.7 ELISA 法测定各组大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量

大鼠行心脏灌注前,腹主动脉取血,4 ℃静置 4 h,4 ℃、3500 r/min,离心 10 min,离心半径 7 cm,取上清,按照 ELISA 试剂盒说明书操作,使用酶标仪在 450 nm 处读取各孔吸光度,通过标准曲线计算每个样品蛋白水平。

### 1.8 蛋白免疫印迹法检测结肠组织中 GFAP、BDNF 蛋白含量

取适量结肠组织冰上匀浆,裂解 30 min,4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min,离心半径 7 cm,收集上清-80 ℃冻存备用。BCA 法对蛋白定量。适量蛋白样品进行电泳分离,5%浓缩胶 60 V,10%分离胶 90 V;然后湿转 90 min,电流 300 mA,5%脱脂牛奶封闭 1 h,加一抗 GFAP(1:1000)、BDNF(1:500),4 ℃摇床过夜。次日,TBST 漂洗 3 次,二抗(1:10 000)室温孵育 90 min,TBST 漂洗 3 次,添加 ECL 发光液暗室曝片。用 ImageJ V1.8.0 软件分析各条带灰度值,进行定量分析,统计各组与  $\beta$ -actin 灰度值的比值。

### 1.9 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。实验数据以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间数据比较采用方差分析,用 LSD 法(方差齐)或 Dunnett's T3(方差不齐)作组间多重比较。均以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠一般情况观察

空白组大鼠在治疗前后毛色柔润光泽,无体

量下降,无稀便脓血便情况。模型组大鼠在造模 7 d 后出现饮食减少、畏寒蜷缩、毛色晦暗、大便次数增多等表现,部分大鼠甚至出现明显血便;造模 35 d 时,模型组大鼠体质量明显下降,少食懒动,抱团蜷缩,毛色枯槁,大便呈黏液状,重者夹带脓血。由于造模周期长,少数大鼠因感染而死亡(模型组 2 只、SASP 组 1 只、溃结宁膏组 2 只)。SASP 组、溃结宁膏组治疗后大便次数逐渐减少,黏液脓血便减少或消失,进食及饮水量增加,毛发逐渐恢复光泽,体质量停止下降。

### 2.2 各组大鼠 DAI 评分比较

治疗前,模型组、SASP 组及溃结宁膏组大鼠 DAI 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在治疗后的第 7 天、第 14 天、第 21 天,SASP 组和溃结宁膏组的 DAI 评分均明显低于模型组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。与溃结宁膏组相比,SASP 组在治疗第 21 天的 DAI 评分明显降低( $P<0.05$ )。见表 2。

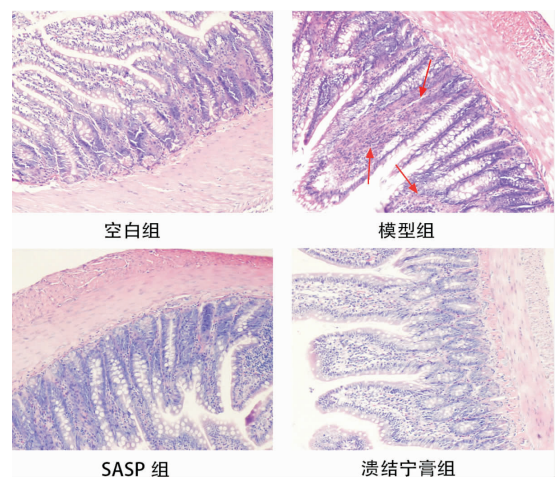
表 2 各组大鼠不同时间 DAI 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	治疗第 21 天
空白组	12	0	0	0	0
模型组	10	9.0 $\pm$ 0.8	7.5 $\pm$ 2.2	5.6 $\pm$ 1.4	5.1 $\pm$ 1.9
SASP 组	11	9.1 $\pm$ 1.7	5.5 $\pm$ 1.7*	3.6 $\pm$ 1.8**	2.3 $\pm$ 1.1**#
溃结宁膏组	10	8.9 $\pm$ 1.4	5.2 $\pm$ 2.3**	4.1 $\pm$ 1.3**	2.9 $\pm$ 0.8**

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与溃结宁膏组比较,# $P<0.05$

### 2.3 各组大鼠结肠组织形态学观察

电镜下观察发现,模型组大鼠结肠组织出现明显黏膜损伤,局部出现腺体排列紊乱和炎性细胞浸润,肠壁增厚。SASP 组及溃结宁膏组结肠组织病理改变不同程度恢复,黏膜腺体排列较整齐,肠壁基本恢复,肌层病变减轻,炎性浸润减轻。见图 1。

图 1 各组大鼠结肠组织病理变化(HE, $\times 100$ )

#### 2.4 各组大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量比较

与空白组相比,模型组大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量明显增加( $P<0.01$ )。与模型组比较,SASP组、溃结宁膏组大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量明显降低( $P<0.01$ );SASP组与溃结宁膏组之间无明显差异( $P>0.05$ )。见图2。

#### 2.5 各组大鼠结肠组织中 GFAP、BDNF 蛋白表达比较

与空白组相比,模型组大鼠结肠组织中 GFAP 蛋白表达明显升高、BDNF 蛋白表达明显降低( $P<0.01$ )。与模型组比较,SASP组、溃结宁膏组大鼠结肠组织中 GFAP 蛋白表达明显降低、BDNF 蛋白表达明显升高( $P<0.01$ );SASP组和溃结宁膏组之间比较无明显差异( $P>0.05$ )。见图3。

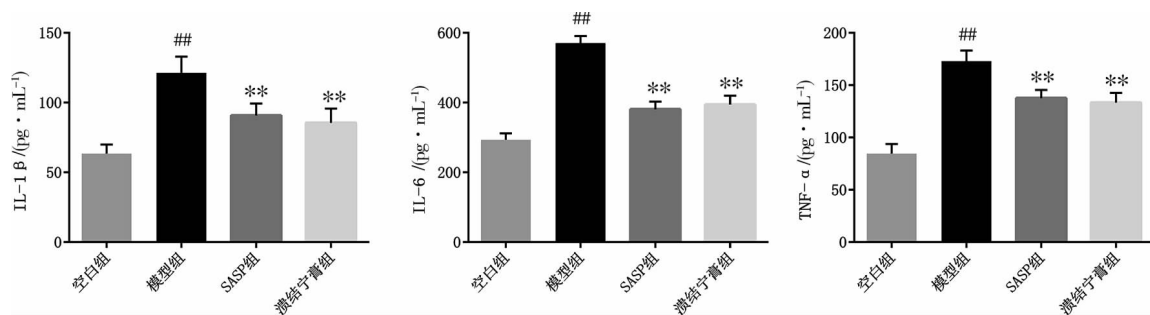
### 3 讨论

CUC 当属中医学“泄泻”“肠澼”“痢疾”“内疡”等范畴,其病因无外乎感受外邪、饮食不节、情志失调、脾肾失司四端<sup>[15-16]</sup>。本课题组朱莹教授认为,其病位在肠,与脾、肾紧密相关;慢性持续活动期以脾肾阳虚为本,夹湿热、瘀血、积滞并见;急性发作期则以湿热、瘀血、积滞更甚,兼以脾肾不足,病情迁延难愈,恶性循环。朱教授根据其病因病机并结合多年临床经验首创溃结宁膏,由炮附子、细辛、丁香、白芥子、延胡索、赤芍、生姜组成,全方共奏温肾暖脾、活血化瘀之功<sup>[17]</sup>。课题组前期体外透皮实验证实,溃结宁

膏有良好的透皮效果,具有起效快、疗效持久的特点<sup>[18]</sup>。在经穴-脏腑相关理论指导下,选胃经的募穴“中脘”,大肠经的下合穴“足三里”及募穴“天枢”,脾之背俞穴“脾俞”,以及具有补肾固元作用的“气海”进行溃结宁膏敷贴,依据经络“联系上下,沟通表里”,使药性贯经络传至脏腑,发挥治疗作用。

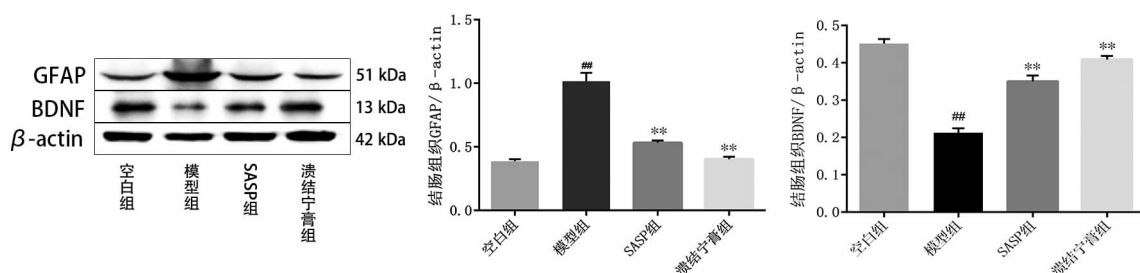
本实验采用 3% DSS 间断性灌胃造模,该造模方法操作简便,性价比高,重复性好,是结肠炎建模的首选方法<sup>[19]</sup>,并且可根据实验目的调整 DSS 浓度和给药时间,建立慢性、急性交替模型或结肠癌模型<sup>[20]</sup>。本次实验结果表明,模型组 DAI 评分明显升高且大鼠结肠组织发生明显病理改变,提示造模成功。经过 21 d 治疗,SASP组、溃结宁膏组大鼠一般情况明显好转,DAI 评分明显降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ )且大鼠结肠组织病理改变明显减轻,提示溃结宁膏可以改善慢 CUC 大鼠的生存质量及肠道的病理性改变。

IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是重要的促炎症细胞因子<sup>[21]</sup>。研究表明,抗炎因子与炎性因子动态失衡与炎症性肠病的发生和发展密切相关,通过检测血清中 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎性因子水平可判断病情进展及严重程度<sup>[22]</sup>。本次实验中模型组大鼠血清中 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平明显升高( $P<0.01$ ),SASP组及溃结宁膏组大鼠血清中 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平不同程度降低( $P<0.01$ ),提示溃结宁膏能一定程度上抑制机体的炎症反应,纠正机体抗炎因子与炎症



注:与空白组比较,## $P<0.01$ ;与模型组比较,\*\* $P<0.01$

图2 各组大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  含量比较



注:与空白组比较,## $P<0.01$ ;与模型组比较,\*\* $P<0.01$

图3 各组大鼠结肠组织中 GFAP、BDNF 蛋白表达情况

因子的失衡。

近年来研究已证实,肠神经系统(enteric nervous system, ENS)尤其是肠神经胶质细胞(enteric glial cell, EGC)作为一个新兴因素在维持及修复炎症性肠病肠壁完整性过程中起着重要的作用<sup>[23]</sup>,同时研究显示<sup>[24]</sup>,EGC还参与了肠道动力的调控过程,而EGC主要分泌GFAP。同时EGC还可通过自身分泌的神经营养因子、神经多肽及细胞因子等神经递质直接作用于肠黏膜免疫细胞影响肠黏膜免疫系统,并与炎症性肠病的发生发展有密切关系。EGC分泌的神经营养因子主要包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF)、BDNF等<sup>[25]</sup>。有文章报道,BDNF与肠道炎症和肠道高敏感密切相关,肠道低度炎症可刺激BDNF的分泌,作用于ENS调节肠道动力和高敏感性<sup>[26-27]</sup>。此次实验结果表明,模型组大鼠结肠组织中GFAP明显升高、BDNF明显降低( $P < 0.01$ );SASP组、溃结宁膏组大鼠结肠组织中GFAP明显降低、BDNF明显升高( $P < 0.01$ ),提示溃结宁膏可能通过调控ENS系统,进而影响结肠组织中GFAP、BDNF含量,达到改善肠道动力和降低肠道高敏感性的治疗目的,减轻CUC的症状。

综上,溃结宁膏可能通过减轻血清中炎症因子的表达、调控ENS系统、修复肠壁神经丛和保护肠黏膜,减轻结肠组织病理性损伤,从而缓解CUC的临床症状、降低DAI。但此次实验只是对肠神经网络的一个初步探索,未涉及到中枢神经系统与肠道炎症的联系,今后还需设计更加合理和科学的实验研究,对其疗效机制进一步深入探索。

## 参考文献

- [1] 刘超,刘敬霞,虎喜成,等.中医药治疗慢性结肠炎的临床研究进展[J].中华中医药杂志,2016,31(4):1365-1367.
- [2] 唐梦凡,孙娜,李毅.慢性非特异性溃疡性结肠炎中西医结合治疗研究进展[J].河北中医,2017,39(4):619-623.
- [3] 杨万才,韩安家.慢性结肠炎发生及癌变的分子机制研究进展[J].2016,45(3):145-148.
- [4] 吴焕淦,刘慧荣,陈汉平.针灸治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎研究进展[J].中国针灸,2000,20(12):51-54.
- [5] 余莹,朱莹.溃结宁膏穴位贴敷治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎临床疗效及其对血清白细胞介素-4的影响[J].中国中医药信息杂志,2011,18(10):11-13.
- [6] 黄磊,蔡植,朱莹,等.溃结宁膏穴位贴敷治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎:随机对照研究[J].中国针灸,2013,33(7):577-581.
- [7] 李擎虎,朱莹,王焱霏.溃结宁膏穴位敷贴治疗功能性腹泻的临床观察[J].中医药导报,2019,25(24):26-27.
- [8] 娄余,肖运婷,朱莹,等.基于NF- $\kappa$ B信号通路的溃结宁膏穴位

敷贴对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜炎症反应的影响[J].中国中医药信息杂志,2021,28(4):75-80.

- [9] 王璇,朱莹,邹君君.溃结宁膏穴位敷贴对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠血清及结肠组织促炎因子与抗炎因子的影响[J].中国中医药信息杂志,2016,23(3):42-46.
- [10] 邹君君,朱莹,王璇,等.溃结宁膏穴位敷贴预处理对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜的保护作用及机制研究[J].中医药导报,2017,23(1):22-26.
- [11] RANDHAWA P K, SINGH K, SINGH N, et al. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents[J]. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology, 2014, 18(4): 279-288.
- [12] ISLAM M S, MURATA T, FUJISAWA M, et al. Anti-inflammatory effects of phytosteryl ferulates in colitis induced by dextran sulphate sodium in mice[J]. British Journal of Pharmacology, 2008, 154(4): 812-824.
- [13] 郭义.实验针灸学[M].北京:中国中医药出版社,2008.
- [14] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等.药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1069-1072.
- [15] 彭西兰,张洁瑜,刘远成,等.中药保留灌肠治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(11):1395-1398.
- [16] 罗敏,杜英杰,姜燕诗,等.基于内质网应激PERK信号通路探讨芍药汤对UC大鼠的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2021,41(11):1663-1668.
- [17] 王生华.基于Nrf2通路探讨溃结宁膏穴位敷贴治疗溃疡性结肠炎的作用机制[D].长沙:湖南中医药大学,2021.
- [18] 朱莹,王焱霏,张水寒.溃结宁膏的体外透皮实验研究[J].湖南中医杂志,2013,29(8):119-120.
- [19] 赵亚妮,李瑶,张妍,等.葡聚糖硫酸钠不同给药方式建立小鼠溃疡性结肠炎模型[J].实验动物与比较医学,2021,41(1):33-39.
- [20] 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.
- [21] 张婷,崔伯塔,张发明.细胞因子在炎症性肠病治疗中的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(7):724-728.
- [22] 顾红,马炯,袁保,等.自拟溃结灌肠方调控Akt/NF $\kappa$ B信号通路治疗大鼠溃疡性结肠炎的作用机制研究[J].中医药学报,2019,47(6):31-35.
- [23] 吴志平,张德奎.肠神经胶质细胞与溃疡性结肠炎的关系研究进展[J].医学综述,2015,21(24):4423-4426.
- [24] 李娜,高慧,张煜鑫,等.胚胎小鼠肠神经胶质细胞的分离与鉴定[J].神经解剖学杂志,2019,35(6):636-640.
- [25] 刘燕平,范一宏,吕宾.肠壁神经丛损伤和修复因素研究进展[J].胃肠病学,2013,18(5):313-316.
- [26] 陈飞雪,于岩波,王鹏,等.脑源性神经营养因子在小鼠肠神经-平滑肌重构中的作用及其对肠动力的影响[J].中华消化杂志,2016,36(2):101-106.
- [27] 焦黛妍,孙建华.脑源性神经营养因子在肠道高敏感中的研究进展[J].胃肠病学,2014,19(2):121-123.

(本文编辑 匡静之)