

# 肠炎清口服液改善小鼠溃疡性结肠炎 肠道黏膜通透性的作用机制

顾鉴秋\*, 邵梦茹, 陈家艺, 梁志健, 赖焕玲  
(广州中医药大学 中药学院, 广州 510006)

**[摘要]** **目的:**建立三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型,研究肠炎清口服液对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜通透性的影响及其可能的作用机制。**方法:**用TNBS对雄性BALB/c小鼠进行造模,将造模后的实验动物随机分成正常组、模型组,柳氮磺吡啶肠溶片组(SASP,  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),肠炎清口服液低、中、高剂量组( $0.176, 0.352, 0.528 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ );采用ELISA法检测各组BALB/c小鼠血浆二胺氧化酶(DAO)活性;通过RT-qPCR及Western blot检测方法,观察各组小鼠结肠部位紧密连接相关蛋白水闸蛋白1(claudin-1)、闭锁小带蛋白1(ZO-1)、闭锁蛋白(occludin)的基因表达与蛋白表达。**结果:**肠炎清口服液各剂量组的小鼠血浆中DAO的活性显著低于模型组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );ZO-1, occludin, claudin-1 mRNA在肠炎清口服液高、中、低剂量组小鼠体内表达水平平均高于模型组小鼠,且差异具有显著性( $P < 0.05$ ),且随着给药剂量的增大, claudin-1, ZO-1, occludin mRNA表达水平表现出一定的量效关系;Western blot结果显示, ZO-1及occludin蛋白在肠炎清口服液高、中、低剂量组的表达水平平均高于模型组小鼠,且表达差异显著( $P < 0.05$ )。**结论:**肠炎清口服液在小鼠溃疡性结肠炎中的作用机制与肠道黏膜通透性有密切关系;肠炎清口服液可能是通过调节紧密连接蛋白ZO-1, occludin, claudin-1的表达,从而改善小鼠肠道黏膜通透性。

**[关键词]** 肠炎清口服液; 溃疡性结肠炎; 三硝基苯磺酸; 二胺氧化酶; 肠黏膜通透性

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0133-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230133

## Mechanism of Changyanqing Oral Liquid on Improving Intestinal Mucosal Permeability of Ulcerative Colitis in Mice

GU Jian-qiu\*, SHAO Meng-ru, CHEN Jia-yi, LIANG Zhi-jian, LAI Huan-ling

(Chinese Materia Medica of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the influence of Changyanqing oral liquid on intestinal mucosal permeability of ulcerative colitis mice and to explore its possible mechanism. **Method:** The ulcerative colitis (UC) model in BALB/c mice was induced by trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS). The UC model mice were randomly divided into normal control group, model control group, salicylazosul fapyridine (SASP) group ( $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), Changyanqing low-, moderate- and high-dose group ( $0.176, 0.352, 0.528 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). The plasma diamine oxidase (DAO) activity was detected using ELISA method. The occludin, claudin, zonula occludens (ZO-1) gene expression and protein expression of colon parts were detected using RT-qPCR and Western blot method. **Result:** The DAO activity in Changyanqing oral liquid of all dosage groups was significantly lower than that in model group with significant difference ( $P < 0.05$ ). The expression levels of occludin, claudin 1, ZO-1 mRNA in Changyanqing of all dosage groups were higher those in model group with significant difference ( $P < 0.05$ ). Better concentration-response relationship was shown between the level claudin 1, ZO-1, occludin mRNA expression and drug delivery dosage. The expression level of ZO-1 and occludin proteins in the intestine of all Changyanqing

**[收稿日期]** 20140610(021)

**[基金项目]** 国家教育部博士点科研基金项目(20104425120002)

**[通讯作者]** \*顾鉴秋,在读博士,从事药物新剂型与新技术研究, Tel:15999935168, E-mail:398569730@qq.com

dosage groups were higher than that those in model group with significant difference ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The mechanism of Changyanqing oral liquid in treating ulcerative colitis may be achieved by improving the intestinal mucosal permeability, which is relevant to regulating the expression level of occludin, claudin and ZO-1.

[**Key words**] Changyanqing oral liquid; ulcerative colitis; trinitro benzene sulfonic acid; diamine oxidase; intestinal mucosa permeability

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种原因不明的慢性自身免疫性肠炎,病情易复发,容易引起严重的并发症,严重地影响了患者的生活质量<sup>[1]</sup>。本病在欧美等国家常见,在我国近几年来发病率有明显增高趋势,其确切病因和发病机制至今尚不完全明确,目前缺乏有效的治疗方法。对 UC 的发病机制研究和治疗药物研发依赖于理想的实验动物模型,2,4,6-三硝基苯磺酸法是制作炎症性肠病较理想的方法,基于其周期短、方法简便、重复性好,已被广泛用于研究人类炎症性肠病的免疫机制和研发抗炎新药的理想模型<sup>[2]</sup>。肠黏膜通透性的改变被认为是 UC 疾病发生的重要原因之一,而且肠黏膜通透性又和免疫调节异常紧密相关,并且两者可以相互影响<sup>[3]</sup>。因此,对 UC 的肠黏膜通透性机制进行相关研究具有十分重要的意义。目前,改善肠道黏膜通透性、修复肠黏膜屏障已成为治疗 UC 的重要方法之一,这种方法可以阻断 UC 发病机制中的一个重要环节,甚至在某些情况下可以起到病因治疗作用<sup>[4]</sup>。肠炎清口服液是由广州中医药大学中药学院研制的一种用于治疗 UC 患者的纯中药制剂,有益气清热,活血化瘀,止痛生肌之功效。临床和实验研究表明,该类药具有改善肠道黏膜通透性,在一些动物炎症模型中表现良好的抗炎效应<sup>[5-8]</sup>。本研究探讨肠炎清口服液对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜通透性的影响及其作用机制对治疗 UC 药物的评价,对 UC 发病机制的研究及治疗 UC 药物的研发均具有重要的理论和实际意义。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级雄性 BALB/c 小鼠 84 只,购自广东省实验动物中心,合格证号 SCXK (粤) 2008-0002。

**1.2 药物与试剂** 药物来源及处方组成:肠炎清口服液由广州中医药大学中药学院提供 (批号 130625),主要成分为:牛耳枫 (枝叶)、辣蓼、白术、茯苓和广藿香;推荐用量为低剂量组:0.176 g·kg<sup>-1</sup>,中剂量组:0.352 g·kg<sup>-1</sup>,高剂量组:0.528 g·kg<sup>-1</sup>;5% 三硝基苯磺酸 (TNBS, 美国 Sigma 公司,批号 111M5001V),戊巴比妥钠 (默克医药生物科技公

司,批号 110320),柳氮磺吡啶肠溶片 (上海中西三维药业有限公司,批号 20120506),小鼠二胺氧化酶 (DAO) 酶联免疫检测试剂盒 (美国 R&D 公司,批号 20120601),RT-PCR 试剂盒 (日本 TAKARA 公司,批号 20120601),occludin, claudin-1, 闭锁小带蛋白 1 (ZO-1) 一抗 (美国 Abcam 公司,批号 120311)。

**1.3 仪器** 冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司), SDS-PAGE 垂直电泳槽 (美国 Bio-Rad 公司),细胞匀浆机 (美国 MICCRA 公司),Stratagene Mx3000P Real time PCR 仪 (美国 Agilent 公司),Multiskan Ascant 酶标仪 (芬兰 Thermo Fisher 公司),紫外分光光度计 (日本 SHIMODZU 公司),GDS7600 型凝胶扫描系统 (英国 UVP 公司),ABI9700PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司),-80 °C 冰箱 (海尔集团)。

## 2 方法

**2.1 小鼠造模** 小鼠 84 只,随机分成正常组、模型组、柳氮磺吡啶肠溶片组、受试肠炎清口服液低、中、高剂量组。正常组饮用蒸馏水;模型组灌肠给予 150 mg·kg<sup>-1</sup> TNBS;各剂量实验组先灌肠给予 150 mg·kg<sup>-1</sup> TNBS,造模次日分别按低、中、高剂量给药;阳性组于造模前 7 d 给柳氮磺吡啶肠溶片,剂量为 0.5 g·kg<sup>-1</sup>,造模时灌肠给予 150 mg·kg<sup>-1</sup> TNBS。造模后小鼠正常饲养,次日给药。每日记录,观察小鼠质量、血便、稀便的情况,以及死亡数目。给药 21 d 后对依然存活的小鼠进行取血,保存血液后致死小鼠,将小鼠全结肠分离出来,-80 °C 保存待测。

**2.2 DAO 活性的测定** 血清样本解冻后,加入 5 倍体积的 PBS (0.1 mol, pH 7.2),轻摇混匀后离心 (1 万 × g, 30 min, 4 °C);按 R&D 公司试剂盒提供的方法稀释对照品,得出标准曲线,测定各样本的吸光度 (A),将样品的 A 值代入方程,算出样品 DAO 浓度,每个样本重复 3 次,结果取平均值。

**2.3 结肠组织 ZO-1, occludin, claudin-1 基因的 mRNA 表达水平** 收集小鼠结肠组织,用 Trizol 法提取总 RNA,按照 RNA 逆转录试剂盒方法,逆转录 RNA,之后按照 RT-PCR 试剂盒方法,上样与上机实验。ZO-1, occludin, claudin-1 以及内参基因 GAPDH 检测引物如下: ZO-1 F: 5'-CGAGGCATCATCCC

AAATAAGAAC-3', ZO-1 R: 5'-CGGTTTCAGGTACT-CAGTC ATCC-3'; occludin F: 5'-GCTTATCTTGG-GAGCCTGGACA-3', occludin R: 5'-GTCATTGCTTG-GTGCATAATGATTG-3'; claudin-1 F: 5'-AGACCTG-GATTTGCATCTTGGTG-3', claudin-1 R: 5'-TGCAACAT-AGGCAGGACAAGAGTTA-3'; GAPDH F: 5'-CGTGC-CGCCTGGAGAAACCTG-3', GAPDH R: 5'-AGAGT-GGGAGTTGCTGTTGAAGTCC-3'。

**2.4 结肠组织 ZO-1, occludin, claudin-1 蛋白表达水平** 收集小鼠结肠组织,提取总蛋白,采用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒,精确测量各实验组总蛋白浓度,参考文献[9],用 Western blot 法,检测各实验组 ZO-1, occludin, claudin-1 蛋白表达水平;采用 Quantity One v4. 4. 0 软件对 ZO-1, occludin, claudin-1 所对应条带进行 A 分析。

**2.5 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理分析,采用单因素方差分析组间比较,所有计量资料数据采用  $\bar{x} \pm s$  进行表示,  $P < 0.05$  为具有统计学差异。

### 3 结果

**3.1 对 DAO 活性的作用** 与正常组比较,模型组

UC 小鼠血浆 DAO 活性明显升高 ( $P < 0.01$ ); 肠炎清口服液高、中、低剂量组均可以显著降低 UC 小鼠血浆 DAO 活性,与模型组比较有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 肠炎清口服液对小鼠血浆中 DAO 活性的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	DAO/U·mL <sup>-1</sup>
正常	14	-	0.81 ± 0.10
模型	13	-	5.99 ± 0.55 <sup>2)</sup>
柳氮磺吡啶	13	0.5	1.28 ± 0.09 <sup>4)</sup>
肠炎清	14	0.528	1.40 ± 0.22 <sup>4)</sup>
	14	0.352	2.31 ± 0.20 <sup>4)</sup>
	14	0.176	4.04 ± 0.59 <sup>3)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

**3.2 紧密连接蛋白 ZO-1, occludin 及 claudin-1 基因表达水平分析** 与正常组比较,模型组 UC 小鼠结肠组织 ZO-1, occludin 及 claudin-1 mRNA 表达水平显著降低 ( $P < 0.01$ ); 肠炎清口服液高、中、低剂量可以显著提高 UC 小鼠结肠组织 ZO-1, occludin 及 claudin-1 mRNA 表达水平,与模型组比较,差异有显著性意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 肠炎清口服液对小鼠结肠 ZO-1, occludin, claudin-1 基因表达水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	ZO-1	occludin	claudin-1
正常	14	-	1.07 ± 0.19	0.99 ± 0.16	1.02 ± 0.16
模型	13	-	0.05 ± 0.01 <sup>2)</sup>	0.13 ± 0.03 <sup>2)</sup>	0.03 ± 0.01 <sup>2)</sup>
柳氮磺吡啶	13	0.5	0.76 ± 0.11 <sup>4)</sup>	0.71 ± 0.08 <sup>4)</sup>	0.65 ± 0.12 <sup>4)</sup>
肠炎清	14	0.528	0.61 ± 0.18 <sup>4)</sup>	0.60 ± 0.12 <sup>4)</sup>	0.58 ± 0.10 <sup>4)</sup>
	14	0.352	0.35 ± 0.10 <sup>3)</sup>	0.48 ± 0.07 <sup>3)</sup>	0.22 ± 0.06 <sup>3)</sup>
	14	0.176	0.22 ± 0.04 <sup>3)</sup>	0.24 ± 0.03 <sup>3)</sup>	0.19 ± 0.01 <sup>3)</sup>

**3.3 紧密连接蛋白 ZO-1, occludin 以及 claudin-1 蛋白表达水平分析** 与正常组比较,模型组 ZO-1, occludin 以及 claudin-1 蛋白表达水平显著降低 ( $P < 0.01$ ), 肠炎清口服液高剂量能显著升高 ZO-1, occludin 以及 claudin-1 蛋白表达水平,与模型组比较差异显著 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 肠炎清口服液中剂量组能明显提高 occludin 以及 ZO-1 的蛋白表达水平,与模型组比较差异显著 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 但对 claudin-1 蛋白表达水平作用不明显; 肠炎清口服液低剂量能较明显升高 occludin 以及 ZO-1 的蛋白表达水平,与模型组比较差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 但对 claudin-1 蛋白表达水平影响不明显。见图 3, 表 3。

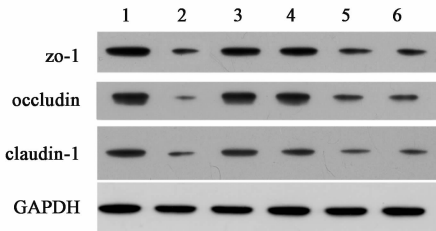
### 4 讨论

DAO 水平的变化可以反映肠黏膜的损伤程度以及肠黏膜通透性的状况,在外周血中的 DAO 活性稳定,便于检测。临床和动物实验研究指出,小肠和血浆中的 DAO 活性变化呈现高度吻合的负相关关系,DAO 在外周血中的活力,能直接反映肠道上皮细胞和由其构成的肠屏障结构的受损害状况,同时能直接反映小肠黏膜的完整性或者修复情况,如此,DAO 可作为敏感指标,用来判断肠黏膜屏障功能的状态<sup>[10]</sup>。

肠黏膜屏障是机体最重要的免疫防御屏障,将机体与肠道内的外源性物质隔离开来,避免病原微生物的侵袭和抗原分子的损伤。肠黏膜屏障包括肠

表 3 肠炎清口服液对小鼠结肠 ZO-1, occludin, claudin-1 蛋白表达水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	ZO-1	occludin	claudin-1
正常	14	-	1.01 ± 0.16	0.79 ± 0.14	0.73 ± 0.11
模型	13	-	0.11 ± 0.03 <sup>2)</sup>	0.03 ± 0.00 <sup>2)</sup>	0.10 ± 0.01 <sup>2)</sup>
柳氮磺吡啶	13	0.5	0.92 ± 0.10 <sup>4)</sup>	0.64 ± 0.12 <sup>4)</sup>	0.58 ± 0.13 <sup>4)</sup>
肠炎清	14	0.528	0.73 ± 0.19 <sup>4)</sup>	0.62 ± 0.07 <sup>4)</sup>	0.37 ± 0.03 <sup>3)</sup>
	14	0.352	0.68 ± 0.12 <sup>4)</sup>	0.27 ± 0.04 <sup>3)</sup>	0.16 ± 0.04
	14	0.176	0.25 ± 0.07 <sup>3)</sup>	0.23 ± 0.02 <sup>3)</sup>	0.19 ± 0.01



1. 正常组; 2. 模型组; 3. 柳氮磺吡啶 0.5 g·kg<sup>-1</sup> 组;  
4. 肠炎清口服液 0.528 g·kg<sup>-1</sup> 组; 5. 肠炎清口服液  
0.352 g·kg<sup>-1</sup> 组; 6. 肠炎清口服液 0.176 g·kg<sup>-1</sup> 组

图 1 肠炎清口服液对小鼠结肠 ZO-1, occludin, claudin-1 蛋白表达水平的影响

上皮细胞屏障、免疫障和微生物屏障, 其中, 肠上皮细胞屏障是最重要的一道屏障, 是肠黏膜屏障具有选择性通透的基础<sup>[11]</sup>。目前研究发现肠上皮细胞屏障通透性增高与结肠炎的发生密切关联, 本病发病时肠黏膜屏障通透性增高的特征是肠上皮细胞旁路的通透性明显增高; 细胞间紧密连接是维持细胞结构、调控细胞和生物整体组织以及稳定其结构的只要影响因子, 它对于细胞周期, 细胞生长, 细胞增殖和细胞分化都具有不同程度的重要影响。细胞间紧密连接主要包括有 3 种连接方式: 黏附型连接 (Adherens Junctions, AJs), 紧密型连接 (Tight Junctions, TJs) 和缝隙型连接。而肠上皮细胞旁路的通透性主要受紧密连接限制<sup>[12]</sup>。TJ 是由相邻细胞膜外层通过特异性的跨膜蛋白彼此融合构成的闭锁连接, 是构成上皮屏障功能的重要结构, 是肠上皮细胞间主要的连接方式, 对肠道黏膜通透性起决定性作用。现已发现有 40 多种肠黏膜上皮细胞 TJ 的相关蛋白, 主要有 occludin, claudin, ZO 蛋白。其中, occludin 和 claudin 是跨膜蛋白, 其细胞外的部分与相邻细胞的跨膜连接蛋白相互作用, 封闭细胞间隙, 对 TJs 功能的维持起到重要的作用<sup>[13]</sup>; 而细胞内部分与 ZO 家族相连, 主要包括 ZO-1, ZO-2 和 ZO-3 三个亚型, 对 TJ 的形成起装配平台样作用。

在胞质内这个家族有多个结合位点, ZO 与 occludin 的羧基末端及 claudins 相互作用, 将跨膜蛋白和细胞骨架连接在一起, 并能识别 TJs 具体位置信息及传递各类信号<sup>[14]</sup>。ZO-1 通常位于多种上皮细胞和内皮细胞间的闭锁小带中, 能与其同源体 ZO-2, ZO-3 一起, 为 TJs 的许多跨膜蛋白和胞质附着蛋白连接在一起提供支架, 构成紧密连接的重要成分之一<sup>[15]</sup>。本实验中选用 TJ 蛋白中的 ZO-1, occludin, claudin-1 作为参考指标, 其在肠黏膜上皮细胞的表达下降, 表明肠黏膜屏障通透性增高, 肠黏膜屏障功能受损。

本实验在成功制备 TNBS 溃疡性结肠炎小鼠模型基础上, 发现肠炎清口服液可明显改善 TNBS 模型组小鼠体重、减轻血便和腹泻症状, 减少 DAI 评分, 与肠炎清口服液在治疗 UC 患者过程中表现的作用一致。在本实验中笔者从病理和生化角度对肠炎清口服液的抗结肠炎效果进行评价, 肠炎清口服液组小鼠结肠组织中炎性细胞浸润减少, 黏膜上皮细胞和隐窝的形态结构的改善, 均表明 TNBS 模型组小鼠肠道炎症病变损伤较轻。小肠 ZO-1, occludin, claudin-1 在正常结肠组织内均有表达, 在造模小鼠小肠中表达水平降低, 说明 TNBS 处理抑制了这类紧密连接相关基因的表达, 给予柳氮磺吡啶处理后, 上述基因的表达升高, 3 个浓度梯度的肠炎清口服液处理后出现了不同程度的基因表达水平升高, 提示肠炎清口服液可能具有跟柳氮磺吡啶相似的作用机制。ZO-1, occludin, claudin-1 是肠黏膜上紧密连接复合体的重要组成部分, occludin 和 ZO-1 的表达和分布与内皮细胞通透性密切相关。肠炎清口服液影响了 ZO-1, occludin, claudin-1 不论是在 mRNA 表达水平上还是在蛋白表达水平上都有一定的改变, 而这种改变影响了肠道黏膜的通透性, 因此, 进一步可以发现肠炎清口服液通过影响肠黏膜上紧密连接相关蛋白表达水平, 从而影响了肠道黏膜的通透性。

# 四逆散、六味地黄丸诱导神经干细胞增殖 及对 c-myc mRNA, CyclinD1 mRNA 表达的影响

陈攀<sup>1,2</sup>, 徐志伟<sup>1\*</sup>, 敖海清<sup>1</sup>, 吉云鹏<sup>1</sup>, 周江霞<sup>1</sup>

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广西中医药大学, 南宁 530200)

**[摘要]** 目的: 观察四逆散、六味地黄丸对体外培养神经干细胞(neural stem cells, NSCs)增殖的影响。方法: 选取第3代 NSCs 作为分组造模对象。空白对照组: 采用 DMEM/F12(1:1)培养。四逆散低剂量组: 采用 DMEM/F12(1:1)培养基加入四逆散低浓度煎剂(终浓度含生药量  $0.133 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )。四逆散高剂量组: 采用 DMEM/F12(1:1)培养基加入四逆散高浓度煎剂(终质量浓度含生药量  $0.267 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )。六味地黄丸低剂量组: 采用 DMEM/F12(1:1)培养基加入六味地黄丸低浓度煎剂(终质量浓度含生药量  $0.208 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )。六味地黄丸高剂量组: 采用 DMEM/F12(1:1)培养基加入六味地黄丸高煎剂(终质量浓度含生药量  $0.416 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )。各组细胞隔天30%换液1次, 培养4 d。采用5-Bromo-2-deoxy Uridine(BrdU)荧光免疫细胞化学技术标记法检测细胞增殖及 Real time-PCR 法检测各组细胞 c-myc 及 CyclinD1 mRNA 表达。结果: 各组细胞在1~4 d内均处于增殖状态, 其中六味地黄丸高、低剂量组增殖最明显, 均比其他各组高( $P < 0.01$ ); 而六味地黄丸低、高剂量组之间没有显著差异; 空白对照组、四逆散低剂、高剂量组之间比较没有显著差异。c-myc, CyclinD1 mRNA 在六味地黄丸低、高剂量组表达最高, 与空白对照组、四逆散低、高剂量组比较有显著差异( $P < 0.01$ ); 而六味地黄丸低、高剂量组之间没有差异; 空白对照组、四逆散低、高剂量组之间比较没有差异。结论: 与四逆散比较, 六味地黄丸对体外培养 NSCs 增殖有明显促进的效应, 可上调 NSCs c-myc, CyclinD1 mRNA 表达。

**[关键词]** 神经干细胞; 六味地黄丸; 四逆散

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0137-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230137

**[收稿日期]** 20140405(007)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81173144); 教育部2010年度新世纪优秀人才支持计划项目(NCET-100088)

**[第一作者]** 陈攀, 医学博士, 副教授, 从事中医学、民族医学基础理论研究, Tel: 0771-3134025, E-mail: 1007965808@qq.com

**[通讯作者]** \* 徐志伟, Tel: 020-36585390, E-mail: gzxxw@126.com

## [参考文献]

- [1] 陈文华, 黄国栋, 方承康. 溃疡性结肠炎现代医学研究进展[J]. 中国医药科学, 2011, 1(7): 51.
- [2] Marchiando A M, Shen L, Graham W V, et al. Caveolin-1-dependent occludin endocytosis is required for TNF-induced tight junction regulation *in vivo* [J]. J Cell Biol, 2010, 189(1): 11.
- [3] Lakatos L, Lakatos P L. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe[J]. Postgrad Med J, 2006, 82(967): 332.
- [4] 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(20): 2249.
- [5] 饶桂雄. 中药牛耳枫生物碱类化学成分及活性研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2009: 2.
- [6] 郭小明. 枫蓼肠胃康的化学物质基础研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2005: 6.
- [7] 黄烈军. 中药广藿香化学及生物活性成分研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2008: 7.
- [8] 陈晓萍, 张长林. 白术不同化学成分的药理作用研究概况[J]. 中医药信息, 2011, 28(2): 124.
- [9] 黎君友, 吕艺, 付小兵, 等. 二胺氧化酶在创伤后肠道损伤中变化及意义[J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12(8): 483.
- [10] 时松, 黄振, 罗熠, 等. 白芨多糖对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用[J]. 中国药科大学学报, 2012, 43(6): 536.
- [11] 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.
- [12] 王玉芳, 欧阳钦. 3100例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(6): 370.
- [13] Evans M J, Von Hahn T, Tschern D M, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry[J]. Nature, 2007, 446(7137): 801.
- [14] Bazzoni G, Martinez-Estrada O M, Orsenigo F, et al. Interaction of junctional adhesion molecule with the tight junction components ZO-1, cingulin, and occludin[J]. J Biol Chem, 2000, 275(27): 20520.
- [15] Rincon-Choles H, Vasylyeva T L, Pergola P E, et al. ZO-1 expression and phosphorylation in diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 2006, 55(4): 894.

[责任编辑 周冰冰]