

附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠 NF- κ B, TNF- α , IL-1 β 表达的影响

姬培震, 张怡*, 李雪萍, 张艳晓, 简胜男, 谢沛俊
(成都中医药大学, 成都 610072)

[摘要] **目的:**观察附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎(UC)大鼠结肠黏膜核因子- κ B(NF- κ B),血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)表达的影响。**方法:**48只SPF级Wistar大鼠共分为6组,分别为正常组、模型组、附子理中汤低、中、高剂量组及柳氮磺胺吡啶(SASP)组,每组8只;附子理中汤高、中、低剂量组分别为14.06, 7.03, 3.51 g·kg⁻¹,柳氮磺胺吡啶组予柳氮磺胺吡啶0.46 g·kg⁻¹;空白组及模型组以等体积生理盐水,每天给药1次,从造模后第3天开始用药,持续灌肠给药15 d。观察附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型UC大鼠NF- κ B, TNF- α 及IL-1 β 表达的影响。**结果:**与正常组相比,模型组大鼠肠黏膜炎症面积和损伤评分明显升高,较模型组而言不同剂量附子理中汤组大鼠肠黏膜炎症面积和损伤评分明显下降($P < 0.05$);与正常组相比,模型组大鼠肠黏膜NF- κ B的含量以及血清TNF- α , IL-1 β 的含量明显增多($P < 0.05$);与模型组比较不同剂量的附子理中汤均能不同程度降低大鼠肠黏膜NF- κ B的含量以及血清TNF- α , IL-1 β 的含量($P < 0.05$)。**结论:**附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型UC大鼠肠黏膜具有抗炎和修复作用,其机制可能与其抑制NF- κ B的激活,下调TNF- α , IL-1 β 的表达有关。

[关键词] 附子理中汤; 溃疡性结肠炎; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-1 β ; 核因子- κ B

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)14-0124-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015140124

Effect of Fuzi Lizhong Tang on Expression of NF- κ B, TNF- α , IL-1 β of Spleen and Kidney Yang Deficiency Type Ulcerative Colitis Rats Through Enema JI Pei-zhen, ZHANG Yi*, LI Xue-ping, ZHANG Yan-xiao, JIAN Sheng-nan, XIE Pei-jun (Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Fuzi Lizhong Tang on expression of colonic mucosal nuclear factor- κ B (NF- κ B) and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) of the spleen and kidney Yang deficiency type ulcerative colitis (UC) rats. **Method:** Forty-eight Wistar rats of SPF class were randomly divided into six groups: normal group, model group, low, middle and high dose groups of Fuzi Lizhong Tang and salicylazosulfapyridine (SASP) group ($n = 8$ each, male and female in half). The normal group and model group were given physiological saline intragastrically; while Fuzi Lizhong Tang groups were administrated with Fuzi Lizhong Tang at dose of 3.51, 7.03, 14.06 g·kg⁻¹ respectively and SASP group was given SASP of 0.46 g·kg⁻¹. Investigation started from 3 days after modeling and continued for 15 successive days to observe the effect of Fuzi Lizhong Tang on expression of colonic mucosal NF- κ B and serum TNF- α , IL-1 β of UC rats. **Result:** Compared with normal group, model group significantly increased the level of mucosal inflammation and damage score. Compared with model group, Fuzi Lizhong Tang significantly improve the level of mucosal inflammation and damage score and reduce the expression of colonic mucosal NF- κ B and serum TNF- α , IL-1 β of the spleen and kidney Yang deficiency type UC rats ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fuzi Lizhong Tang can play a significant role in

[收稿日期] 20141117(013)

[基金项目] 成都市科技局2012年度科技计划项目(12DXJB291JH);成都中医药大学2013年度科技计划项目(ZRMS201301)

[第一作者] 姬培震,在读硕士,从事中医药防治脾胃病症的基础研究, Tel:18280048127, E-mail:654697507@qq.com

[通讯作者] *张怡,硕士,副教授,硕士生导师,从事中医药防治脾胃病症的基础与临床研究, Tel:02887783229, E-mail:zhangyi2288@163.com

the anti-inflammatory and repair action in UC mice, its therapeutic mechanism may be related to inhibiting the activation of NF- κ B and reducing the expression of TNF- α and IL-1 β .

[Key words] Fuzi Lizhong Tang; ulcerative colitis; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 β ; nuclear factor- κ B

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是原因不明的大肠黏膜的慢性炎症和溃疡性病变, 临床以腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重为特征。本病可导致慢性迁延过程, 反复发作, 可导致严重并发症, 预后较差, 我国近年有显著增高趋势^[1]。迄今为止 UC 缺乏有效的根治方法, 已被确定为国际难治性疾病之一^[2]。中医学认为, 本病常反复发作、迁延不愈, 病久伤阳, 脾肾阳虚是 UC 反复发作的根本病机^[3]。附子理中汤作为治疗脾肾阳虚型病证的经验方被广泛应用于临床, 疗效确切^[4-5]。中药保留灌肠在 UC 治疗中具有独到的优越性, 临床疗效突出^[6]。

本研究根据病证结合的原则, 以复合法制造脾肾阳虚型 UC 模型大鼠^[7-9], 利用组织形态学、酶联免疫吸附剂测定 (enzymelinkedimmunosorbentassay, ELISA), 反转录 PCR (reverse transcription-PCR, RT-PCR) 实验技术, 通过附子理中汤灌肠干预治疗, 观察大鼠结肠黏膜核因子- κ B (NF- κ B), 血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白介素-1 β (IL-1 β) 表达的变化, 研究附子理中汤灌肠对 UC 的作用机制。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠 48 只, 雌雄各半, 体重 200 ~ 250 g, 购自成都达硕实验动物有限公司, 合格证号 SCXK (川) 2012-0179。饲养于成都中医药大学中医脏腑病证实验室动物房。

1.2 药物 附子理中汤: 炮附子 210 g, 党参 210 g, 干姜 105 g, 炒白术 210 g, 炙甘草 210 g, 均购自成都中医药大学附属医院中药房, 为四川新荷花中药饮片股份有限公司产品, 经成都中医药大学资深专家鉴定为正品。将附子置于纯水 6 000 mL 中浸泡 30 min 后, 先煎 1 h。后纳入其余药物再煎煮 1 h, 定容至终质量浓度为 1.18 g·L⁻¹, 置于 4 °C 冰箱保存备用。15% 番泻叶标准煎剂: 番泻叶 600 g, 购自成都中医药大学附属医院中药房, 为四川新荷花中药饮片股份有限公司产品, 经成都中医药大学资深专家鉴定为正品。用 15 g 番泻叶加 100 mL 的 90 °C 热水浸泡 1 min, 文火煎煮 15 min, 定容为 100 mL; 柳氮磺胺吡啶 (SASP 批号 09130414, 上海信谊天平药业有限公司), 氢化可的松 (批号 1205281, 天津金

耀氨基酸有限公司)。

1.3 试剂 大鼠 IL-1 β ELISA 试剂盒 (货号 E-30644), TNF- α ELISA 试剂盒 (货号 E-30581), 均为北京邦定泰克生物技术有限公司, 乌拉坦 (批号 20080612, 国药集团化学试剂有限公司), 75% 乙醇 (批号 102113, 北京化学试剂公司), 二硝基氯苯 (DNCB, 天津市光复精细化工研究所提供), 其他试剂均为国产分析纯。

1.4 仪器 PPT-A + 100 型电子天平 (美国康州 HZ 电子科技有限公司), JY-Clear ECL 型低温离心机 (湖南湘仪实验仪器厂), 化学发光凝胶成像仪 (北京君意东方电泳设备有限公司), BA400 Digital 型数码三目摄像显微镜 (麦克奥迪实业集团有限公司), PIKORed96 型实时荧光定量仪 (美国 Thermo Fisher 仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组 大鼠采用数字随机法分 6 组, 每组 8 只, 雌雄各半, 分别为正常组, 模型组, 柳氮磺吡啶组, 附子理中汤高、中、低剂量组。除正常组外其余组均造模。

2.2 造模 各组大鼠适应性饲养 7 d 后, 除正常组给予等量蒸馏水外, 其余各组给予备好的 15% 番泻叶煎剂灌胃 4 mL/只, 氢化可的松 10 mg·kg⁻¹ 颈部皮下注射, 连续 15 d, 造脾肾阳虚型模型。第 16 天, 行 UC 造模, 大鼠禁食不禁水 36 h 后, 背部脱毛, 2% DNCB 丙酮液滴于脱毛处的皮肤 (皮肤表面涂猪油保护), 每天 1 次, 0.3 mL/只, 连续 14 d。第 30 天, 固定大鼠, 距肛门约 8 cm 处灌肠注入 0.1% DNCB 乙醇 (50%) 液 0.3 mL。次日同一部位注入 0.2% 冰乙酸溶液 2 mL, 准确计时 15 s 后, 用 5 mL 生理盐水冲洗, 造模完成。

2.3 给药 从造模后第 3 天开始用药灌肠治疗, 依据体表面积换算法^[10], 附子理中汤低、中、高剂量组分别为 3.51, 7.03, 14.06 g·kg⁻¹, 柳氮磺吡啶组予柳氮磺吡啶 0.46 g·kg⁻¹; 正常照组及模型组以等体积生理盐水, 每天给药 1 次, 持续灌肠给药 15 d。

2.4 标本采集 灌肠结束后禁食 12 h, 予 20% 的乌拉坦溶液麻醉后采血, 常温静置 3 h 后行 3 500 r·min⁻¹, 10 min 离心取上清液, 置于 -80 °C 冰箱保

存备用。大鼠放血处死后自肛门处向上取结肠 6 ~ 10 cm 处,沿纵轴剪开,用水冲洗干净,用体积分数为 10% 甲醛溶液固定备用。

2.5 组织形态学检测 固定组织均于取材后脱水前用自来水冲洗过夜,全自动脱水机各级乙醇脱水、二甲苯透明、两次浸蜡;包埋机常规石蜡包埋;轮转式切片机切片 5 μm ;HE 染色;切片以二甲苯透明,加拿大树胶封片供镜检。

2.6 结肠黏膜损伤评分 显微镜下观察,根据损伤情况评分如下:0 分:黏膜单层柱状上皮、固有层及黏膜肌层结构完好,未见变性及炎性渗出,无坏死脱落,无增生肠化及鳞状化生,黏膜下层未见充血水肿,肌层及浆膜亦无炎细胞浸润。1 分:黏膜层及黏膜下层散在炎细胞浸润;黏膜下层轻度水肿。2 分:黏膜层及黏膜下层灶状炎细胞浸润;黏膜下层中度水肿。3 分:黏膜层及黏膜下层弥散状炎细胞浸润;黏膜下层大片水肿。

2.7 检测 NF- κ B 含量 将组织在液氮中充分研磨或剪碎(用匀浆仪进行处理),每 50 ~ 100 mg 组织对应加入 1 mL TRIZOL 裂解细胞,收集细胞裂解液,三氯甲烷提取,异丙醇沉淀,用 DEPC 水溶解,分装至 EP 管中,使用紫外分光光度仪检测 RNA 浓度,将总 RNA 逆转录成 Crna 后进行扩增,PCR 反应条件如下:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 充分延伸 30 s,共 40 个循环,引物均由上海生物工程技术有限公司设计合成,引物序列: NF- κ B 上游 5'-AGGCAGCACTCCTTATCAACC-3',下游 5'-CAGCCTGGTGGACCCTCTT-3', GAPDH 上游 5'-CCAAGGTCATCCATGACAAC-3' 下游 5'-TGTCATA CCA GGAAATGAGC-3'。使用 Sequence Detection software version 1.2.3 软件(Applied Biosystems 公司)分析 PCR 过程各检测样本的 C_t (threshold cycle)值。计算出样品的 ΔC_t ,以比较阈值法将其与同一样本内参基因的 ΔC_t 相比,即 $\Delta\Delta C_t = \text{靶基因 } \Delta C_t - \text{内参基因 } \Delta C_t$ 。

2.8 检测 TNF- α , IL-1 β 含量 采用酶联免疫法(ELISA)严格按照试剂盒说明书测定 TNF- α , IL-1 β 含量。

2.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般状态 除正常组外,实验造模开始第 3 天各组大鼠逐步出现活动、进食量减少,神态萎靡,肛

周污浊,皮温明显降低,被毛枯萎,弓背倦怠,喜扎堆懒动等现象,提示脾肾阳虚模型建立成功^[11]。大鼠 UC 造模开始 3 d 后,开始出现背部皮肤溃烂,消瘦、体重减轻、毛发无光泽、饮食明显减少、懒动等,大便无明显变化,此后症状逐渐加重,实验第 26 天出现明显的肉眼黏液脓血便,精神萎靡,被毛枯槁污秽,倦怠嗜卧等现象;实验过程中正常组大鼠体重持续增加,毛发柔顺光泽,大便、饮食、活动、精神状态均正常。给药后各治疗组中附子理中汤低剂量组症状缓解较慢,毛色仍稍显晦暗无光泽,食量较少,扎堆、稀便及血便症状缓解不明显,不活跃;高、中剂量组及 SASP 组随着给药时间的持续,症状明显好转,大部分大鼠稀便症状消失,基本恢复正常,粪便呈灰褐色颗粒状,毛色逐渐转为光亮润泽,食量正常,活跃,体重增长。

3.2 肠黏膜组织学检查 HE 染色后镜下可见正常组结肠组织黏膜单层柱状上皮、固有层及黏膜肌层结构完好,未见变性及炎性渗出,无坏死脱落,无增生肠化及鳞状化生,黏膜下层未见充血水肿,肌层及浆膜亦无炎细胞浸润。其余各组黏膜层及黏膜下层均有不同程度炎症变化,黏膜下层有不同程度水肿。其中模型组病变最重,附子理中汤高剂量组病变最轻。与正常组比较,模型组大鼠肠黏膜损伤评分明显升高($P < 0.01$),与模型组相比,各治疗组肠黏膜损伤评分均显著降低($P < 0.05$),各治疗组组间比较无统计学差异。见表 1,图 1。

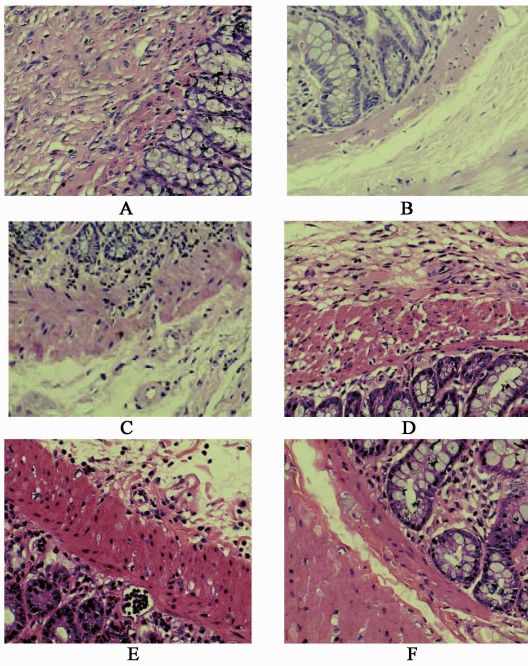
表 1 附子理中汤对脾肾阳虚型 UC 大鼠结肠黏膜损伤评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of Fuzi Lizhong Tang on scores of UC colonic mucosal damage with spleen-kidney Yang-deficiency type of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	病理评分/分
正常	-	0.19 \pm 0.37
模型	-	2.30 \pm 1.06 ²⁾
附子理中汤	3.51	1.13 \pm 1.55 ³⁾
	7.03	1.00 \pm 1.31 ³⁾
	14.06	1.13 \pm 0.99 ⁴⁾
柳氮磺吡啶	0.42	1.63 \pm 1.06 ³⁾

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

3.3 对大鼠肠黏膜 NF- κ B 及血清 TNF- α , IL-1 β 表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠肠黏膜 NF- κ B 表达明显升高($P < 0.01$);与模型组相比,各治疗组大鼠黏膜 NF- κ B 表达均降低($P < 0.05$)。与正



A. 模型组; B. 柳氮磺吡啶 0.46 g·kg⁻¹ 组; C. 附子理中汤 14.06 g·kg⁻¹ 组; D. 附子理中汤 7.03 g·kg⁻¹ 组; E. 附子理中汤 3.51 g·kg⁻¹ 组; F. 正常组

图 1 附子理中汤对大鼠肠黏膜组织的影响 (HE, ×400)

Fig. 1 Effect of Fuzi Lizhong Tang on colorectal tissues (HE, ×400)

常组比较, 模型组大鼠血清 TNF- α , IL-1 β 表达明显升高 ($P < 0.05$), 与模型组相比, 各治疗组大鼠血清 TNF- α , IL-1 β 表达均降低 ($P < 0.05$), 各治疗组组间比较无统计学差异。见表 2。

表 2 附子理中汤灌肠对大鼠肠黏膜 NF- κ B 及血清 TNF- α , IL-1 β 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effects of Fuzi Lizhong Tang on expression of NF- κ B in intestinal mucosa and TNF- α , IL-1 β in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	肠黏膜 NF- κ B / $\Delta\Delta C_t$	血清/ng·L ⁻¹	
			TNF- α	IL-1 β
正常	-	1.01 \pm 0.16	165.39 \pm 11.37	16.00 \pm 1.06
模型	-	1.42 \pm 0.13 ²⁾	172.14 \pm 8.12 ¹⁾	17.04 \pm 0.99 ¹⁾
附子理中汤	3.51	1.37 \pm 0.20 ³⁾	167.46 \pm 8.31 ³⁾	16.39 \pm 1.05 ³⁾
	7.03	1.32 \pm 0.10 ³⁾	169.31 \pm 14.54 ³⁾	16.43 \pm 0.62 ³⁾
	14.06	1.37 \pm 0.20 ³⁾	166.84 \pm 9.64 ³⁾	16.16 \pm 0.42 ³⁾
柳氮磺吡啶	0.42	1.15 \pm 0.26 ⁴⁾	166.36 \pm 6.16 ³⁾	16.54 \pm 0.83 ³⁾

4 讨论

近年来研究报道指出, 细胞因子调控失横是导致 UC 的原因之一。研究证实, NF- κ B 通路在炎症性肠病的发生发展中占举足轻重的地位^[12]。TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 等细胞因子已被公认是介导 UC 发

病的促炎因子, 且被证实其在转录水平由 NF- κ B 调控^[13]。NF- κ B 活化是众多炎症介质作用机制的共同通道, 生理情况下 NF- κ B 同其抑制因子 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 结合以无活性状态存在于细胞浆内; 疾病过程中, 内毒素、脂多糖、磷脂酶 A、溶血磷脂酰胆碱、氧化应激代谢产物、病毒、缺血-再灌注等均可使 I κ B 和 NF- κ B 分离, NF- κ B 便迅速活化, 然后进入细胞核, 与其靶基因上的启动子或增强子结合而调节基因转录, 激活与细胞应激相关的基因和炎症早期反应基因, 如细胞因子、生长因子和急性期蛋白等, 产生大量的包括 TNF- α , IL-1 β 等炎症因子^[14]。TNF- α 是一种促炎症细胞因子, 是机体炎症反应与免疫反应应答的重要调节因子^[15], 可使中性粒细胞聚集, 产生呼吸爆发、脱颗粒, 对淋巴细胞有刺激作用, 可上调趋化因子 IL-8 的表达^[16], IL-8 可进一步通过对中性粒细胞的趋化作用, 导致肠组织内各种炎症细胞浸润^[17]。西医在治疗 UC 时存在诸多缺陷, 如长期服用柳氮磺吡啶 (SASP) 而降低患者的依从性, 使用糖皮质激素和免疫抑制剂所产生的依赖性以及不良反应, 新型生物制剂如英夫利昔 (infliximab) 等的高昂费用^[18-19]。很多中药可以通过调整这些细胞因子的表达来达到减轻黏膜炎症的作用。临床研究表明, 中医药治疗 UC 疗效确切, 不良反应少, 复发率低, 是行之有效的治疗手段^[20]。

UC 属中医学“泄泻”, “肠澼”等范畴, 其中慢性复发型多属“休息痢”范畴, 慢性持续型多属“久痢”范畴^[21]。《景岳全书》中明确提出了“凡里急后重者, 病在广肠最下之处, 而其病本则不在广肠而在脾肾”, 此番论述明确提出了“脾肾”不足是本病发病之根本。故在治法上, 应采用温补肾脾的方法进行治疗。附子理中丸由理中汤基础上加用附子而成, 理中汤具有温中健脾之效, 附子为大辛之品, 可温肾阳, 本方适用于 UC 属脾肾阳虚者。而和口服相比, 附子理中汤保留灌肠治疗 UC 疗效确切, 不良反应发生率低, 安全可靠^[22]。

辨证论治是中医的特色之一。中医病证结合动物模型的建立与研究是深化证候物质基础认识的方法^[23]。《脾胃论》中有言“苦寒之药损其脾胃”, 为苦寒泻下药番泻叶造脾虚模型提供了理论根据。邝安堃^[24]首创用氢化可的松制作肾阳虚证动物模型, 其症状表现较好地符合肾阳虚证的辨证诊断, 因此氢化可的松模型是较为经典的肾阳虚证动物模型。笔者采用复合法二硝基氯苯 (DNCB)-乙酸法造 UC 模型, 具有造模方法简单易行, 成功率高, 病变维持

时间长,病理学变化与人UC类似的特点。

本实验表明,附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型UC大鼠肠黏膜具有抗炎和修复作用,较模型组而言附子理中汤可减少脾肾阳虚型UC大鼠肠黏膜NF- κ B及血清TNF- α ,IL-1 β 的表达($P < 0.05$),提示附子理中汤灌肠治疗溃疡性结肠炎的机制可能与其抑制UC大鼠肠黏膜NF- κ B的激活,从而抑制TNF- α ,IL-1 β 的表达,减少炎症性渗出有关。

[参考文献]

[1] 中国炎症肠病协作组. 3100例溃疡性结肠炎病例回顾分析[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(6): 368-372.

[2] 王新月, 田德禄. 溃疡性结肠炎病因病理特点与中医辨治思路对策[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(8): 554-555, 559.

[3] 解秀翠, 张怡, 代夏欢, 等. 健脾温肾法治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎理论探讨及临证体会[J]. 四川中医, 2014, 32(8): 24-26.

[4] 李水芹, 王飞, 李雪萍, 等. 附子理中汤外用治疗溃疡性结肠炎[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(5): 38-39.

[5] 陈军, 鲁磊, 刘志国. 加味附子理中汤治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(10): 624-625.

[6] 穆丽萍, 杨秀丽. 溃疡性结肠炎的中药治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(6): 276-278.

[7] 卢文丽, 方肇勤. 阳虚证动物模型的造模方法与评析[J]. 上海中医药大学学报, 2004, 18(4): 44-48.

[8] 段征, 汪维伟. 溃疡性结肠炎大鼠模型研究现状[J]. 重庆医学, 2007, 36(7): 661-663.

[9] 刘朝霞. 肠愈宁对溃疡性结肠炎大鼠模型细胞因子网络调控的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2009.

[10] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1136.

[11] 苟敏奇, 李兰珍. 近10年脾肾阳虚证动物模型研究述评[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(6): 126-129.

[12] Neurath M F. Pathogenesis of inflammatory bowel disease; transcription factors in the spotlight[J]. Gut,

1998, 42(4): 458-459.

[13] Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B in inflammatory bowel disease [J]. Gut, 1998, 42(4): 477-484.

[14] Bonizzi G, Karin M. The two NF- κ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity [J]. Trends Immunol, 2004, 25(6): 280-288.

[15] 王万卷, 陈丽, 王晓鹏, 等. 寻常型银屑病皮损中肿瘤坏死因子- α 、基质金属蛋白酶9及其抑制剂-1的表达[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2007, 28(3): 322-324.

[16] Szlosarek Peter W, Balkwill Frances R. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours [J]. Lancet Oncol, 2003, 4(9): 565-573.

[17] 冯百岁, 刘占举, 牛正先. 美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清TNF-和IL-8的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 41(5): 830-833.

[18] Lachalhe J, Yen L, Beauchemin C, et al. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database [J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13(1): 23.

[19] Rocchi A, Benchimol E, Bernstein C N, et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review [J]. Can J Gastroenterol, 2012, 26(11): 811-817.

[20] 张立君, 白光. 溃疡性结肠炎中医药治疗概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(9): 212-214.

[21] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(1): 61-65.

[22] 席作武, 刘文清, 王凯. 惠迪口服联合加味附子理中汤保留灌肠治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎临床研究[J]. 中医学报, 2011, 26(9): 1114-1116.

[23] 罗凤燕, 白爱平. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(7): 607-613.

[24] 张涛, 谢建群. 大鼠溃疡性结肠炎模型的实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(4): 240-242.

[责任编辑 聂淑琴]