

· 药理 ·

健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 HSP70 表达的影响

蒯晓源^{1,2}, 余星³, 雷贵玥³, 李志远³, 古娟³, 王敏⁴, 刘杰民^{5*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007;
3. 贵阳中医学院, 贵阳 550025; 4. 贵阳中医学院第一附属医院, 贵阳 550001;
5. 贵州省人民医院, 贵阳 550002)

[摘要] **目的:**探讨健脾益肠散对溃疡性结肠炎(UC)大鼠结肠组织热休克蛋白 70(HSP70)蛋白和 mRNA 表达的影响。**方法:**将健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,随机分为 2 组,正常组和造模组;造模组采用二硝基苯磺酸(TNBS)/乙醇法复制 UC 大鼠模型;待复制模型成功后将造模组随机分为 5 组,分别为模型组、柳氮磺吡啶组($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)以及健脾益肠散高、中、低剂量组($204, 136, 68 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),每组 10 只;灌胃相应药物 21 d 后,观察各组大鼠的一般状态和结肠黏膜组织损伤情况,免疫组化、蛋白免疫印迹法(Western blot)和实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)分别检测大鼠结肠组织中 HSP70 的蛋白和 mRNA 表达。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠结肠黏膜损伤评分显著升高($P < 0.01$),HSP70 蛋白和 mRNA 表达均显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组结肠黏膜损伤评分均显著降低($P < 0.01$),各给药组均可增加结肠组织 HSP70 的蛋白和 mRNA 表达($P < 0.05, P < 0.01$),其中以健脾益肠散高剂量组最为明显($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**健脾益肠散可能通过促进 HSP70 的表达而达到对 UC 大鼠结肠黏膜的免疫保护,从而发挥治疗作用。

[关键词] 健脾益肠散; 溃疡性结肠炎; 热休克蛋白 70; 蛋白表达; 基因表达

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0091-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220091

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1428.078.html>

[网络出版时间] 2017-09-06 14:28

Effect of Jianpi Yichang Powder on Expression Levels of HSP70 in Colon Tissues of Rats with Ulcerative Colitis

LIN Xiao-yuan^{1,2}, YU Xing³, LEI Gui-yue³, LI Zhi-yuan³, GU Juan³, WANG Min⁴, LIU Jie-min^{5*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 3. Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 4. The First Hospital of Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550001, China; 5. Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Jianpi Yichang powder (JP) on protein and mRNA expression levels of heat shock protein 70 (HSP70) in colon tissues of rats with ulcerative colitis (UC). **Method:** The 60 healthy SPF male SD rats were randomly divided into normal group and model group. The UC models were established by trinitro-benzene-sulfonic acid (TNBS) /ethanol method. Then the successfully modeled rats were randomly divided into the model group, sulfasalazine group ($0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), and JP high, middle and low dose

[收稿日期] 20170712(018)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81560773)

[第一作者] 蒯晓源,在读博士,从事中医药防治内科重大疾病研究,Tel:0731-85369253,E-mail:ll.xx.yy.521@126.com

[通讯作者] *刘杰民,博士,主任医师,从事中西医结合治疗胃肠疾病的基础与临床研究,E-mail:liujm0851@126.com

groups (204, 136 and 68 g · kg⁻¹) with 10 rats in each group. After ig administration for 21 days, the general condition and the colonic mucosa injury of rats were observed. Immunohistochemistry, Western blot and Real-time PCR were used to detect the protein and mRNA expression levels of HSP70 in colon tissues of rats. **Result:** As compared with the normal group, the colon mucosal injury score was increased significantly ($P < 0.01$), and the protein and mRNA expression levels of HSP70 were significantly decreased ($P < 0.01$) in model group. As compared with the model group, the colon mucosal injury scores in each drug group were significantly lower ($P < 0.01$), and the protein and mRNA expression levels of HSP70 were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The effect was most obvious in JP high dose group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** JP may promote the expression of HSP70 to protect intestinal mucosal immunity in UC rats, so as to play a therapeutic role.

[Key words] Jianpi Yichang powder; ulcerative colitis; heat shock protein 70; protein expression; gene expression

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的肠道慢性非特异性炎症性疾病,其发病率高,治愈难度大,易反复发作,令患者苦恼不堪,甚者危及生命^[1]。西药治疗 UC 副作用较多,而中医药立足整体、辨证论治,疗效确切,安全性好。健脾益肠散是贵州省名老中医董菲洛教授的临床经验方,用于治疗 UC 效果显著^[2]。虽然目前 UC 的确切病机尚未完全阐明,但免疫反应异常在 UC 中的发病已得到广泛认可。课题组在上一个国家自然科学基金(81160441)的资助下研究发现,该方发挥疗效的机制可能与调控 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核转录因子- κ B(TLR4/MyD88/NF- κ B)信号途径指标有关^[3-5],并进而调节促炎与抗炎细胞因子动态平衡,通过纠正 UC 异常的免疫炎症反应而实现其治疗 UC 的作用。现有研究表明,热休克蛋白(heat shock protein, HSP) 70 作为肠道的保护性蛋白,通过参与免疫调节等过程,在肠黏膜上皮细胞的保护和修复中起关键作用^[6]。因此,为了进一步研究健脾益肠散治疗 UC 的作用机制,本研究观察了健脾益肠散不同剂量对三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的 UC 模型大鼠结肠 HSP70 蛋白及其 mRNA 表达的影响。

1 材料

1.1 动物 健康 SPF 级雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 60 只,体重(200 ± 20)g,合格证号 SCXK(军)2012-0011,由重庆腾鑫华阜公司提供。实验动物的开展经贵州医科大学实验动物伦理委员会批准(编号 1602003)。

1.2 药物 健脾益肠散方药(黄芪、太子参各 15 g,败酱草 30 g,补骨脂 20 g,焦白术、茯苓、芡实各 12 g,白豆蔻、木香、炙甘草各 6 g)购自贵阳中医学院第一附属医院(经贵州省人民医院詹亚梅副主任

药师鉴定均为正品,符合 2015 年版《中国药典》标准),按传统方法煎煮,药材浸泡 30 min 后加入 10 倍量水武火煎开,文火煎煮 30 min,过滤;再加入 5 倍量水,武火煮开后转文火煎煮 20 min,过滤,合并滤液,浓缩配制成高、中、低剂量组药液(生药含量分别为 15,10,5 g · mL⁻¹);柳氮磺吡啶肠溶片(上海福达制药有限公司,国药准字 H31020840,批号 22160311,规格 0.25 g/片),用超纯水配制成 0.022 1 g · mL⁻¹的药液备用。

1.3 试剂 HSP70 鼠抗多克隆抗体(英国 Abcam 公司,批号 ab2787);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)兔抗多克隆抗体(英国 Abcam 公司,批号 ab37168);TNBS(美国 Sigma 公司,批号 lot # SLBP0899V, 10 mL/支,5%);DAB 浓缩型试剂盒,BCA 蛋白浓度测定试剂盒(BioSwamp 公司,批号分别为 PAB180021, PAB180007);蛋白质 Marker(美国 Thermo 公司,批号 26634);化学发光试剂(美国 Millipore 公司,批号 WBKLS0010);SYBR Green PCR 试剂盒(美国 KAPA Biosystems 公司,批号 KM4101);逆转录试剂盒(日本 Takara 公司,批号 639505)。

1.4 仪器 RM2235 型石蜡切片机(德国徕卡);BX51 型显微镜和 Image-Pro Express 型图像分析系统(日本 Olympus 公司);CheemiDoc XRS + Imager 型化学发光系统,Universal Hood II 型凝胶成像系统,Trans-Blot 湿转膜仪(美国 Bio-Rad 公司);Realplex2 型荧光定量 PCR 仪(德国 Eppendorf 公司);FCR 型多功能分子定量分析系统(美国 ProteinSimple 公司);Pureloab Classic UVF 公司超纯水仪(法国 ELGA Labwater 公司);Z32HK 高速冷冻离心机(德国 Hermle 公司);AUW120D 精密电子天平(日本岛津)。

2 方法

2.1 分组与造模 将大鼠随机分为 2 组,正常组(10 只)和造模组(50 只)。造模组参考文献[7]采用 TNBS/乙醇法复制 UC 大鼠模型。禁食不禁水 48 h,10% 水合氯醛(3 mL·kg⁻¹)腹腔注射麻醉,用大鼠灌胃针由肛门插入深约 8 cm 处,以 4 mL·kg⁻¹ 剂量注入 TNBS 溶液(100 mg·kg⁻¹ 5% TNBS + 50% 乙醇 0.25 mL)后,捏紧肛门提尾倒立 5 min。正常组大鼠肛门外深约 8 cm 注入 4 mL·kg⁻¹ 剂量的生理盐水。待复制模型成功后将造模组(50 只)再随机分为 5 组,分别为模型组、柳氮磺吡啶组及健脾益肠散高、中、低剂量组,每组 10 只。

2.2 给药 健脾益肠散高、中、低剂量组每日按 13.6 mL·kg⁻¹ 的量灌胃(204,136,68 g·kg⁻¹,相当于临床等效剂量的 15,10,5 倍),西药组给予 13.6 mL·kg⁻¹ 剂量的柳氮磺吡啶溶液(0.3 g·kg⁻¹),模型组给予等体积蒸馏水,正常组常规喂养。自造模第 3 天开始,连续给药 21 d。

2.3 标本采集 各组大鼠末次给药后 10% 水合氯醛麻醉,置冰盒上迅速剖开腹腔,将距肛门 10 cm 长的末端结肠取出,沿肠系膜纵行切开,用生理盐水漂洗后剪取一小段置于冻存管放入液氮中保存,另一小段放入 4% 多聚甲醛中保存。

2.4 观察指标

2.4.1 一般状态和结肠黏膜组织损伤评分(CMIS)

观察给药期间各组大鼠的精神、活动、毛发、饮水量、体重、二便等一般状态。参考文献[8]对结肠 HE 染色切片的溃疡深度、范围、炎症程度进行评分。评分标准①病变深度,0 分无损伤;1 分病变侵及黏膜层;2 分病变侵及黏膜下层;3 分病变侵及肌层;4 分病变侵及浆膜层。②病变范围,0 分无病变;1 分 0% ~ 25%;2 分 26% ~ 50%;3 分 51% ~ 75%;4 分 > 75%。③炎症程度,0 分无炎症;1 分轻度;2 分中度;3 分重度。评分计算依据 = (病变深度 + 病变范围 + 炎症程度)/3。

2.4.2 免疫组化法检测 各组大鼠结肠组织 HSP70 的蛋白表达 每组从多聚甲醛中取出 5 个结肠组织标本,石蜡包埋切片,二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,3% 过氧化氢消除内源性过氧化物酶。一抗用 HSP70 鼠抗多克隆抗体(稀释比例 1:100),阴性对照一抗用 PBS 替代,4 ℃ 孵育过夜,DAB 显色法室温显色。脱水、透明、封片后用图像分析系统拍摄 200 倍图像,再将切片置 400 倍镜下随机选取阳性表达不重复的 5 个视野,采用图像分析系统进行分

析,求得免疫阳性反应产物的积分吸光度 IA,其值越大,反映蛋白表达量越高。

2.4.3 蛋白免疫印迹法(Western blot) 检测各组大鼠结肠组织 HSP70 的蛋白表达 将冻存的结肠组织从液氮中取出,按每 20 mg 组织加入裂解液 150 ~ 250 μL 进行蛋白提取、蛋白定量、制备 SDS-PAGE 胶,每孔上样量为蛋白 10 μg,并进行电泳、湿转膜、封闭,分别加入一抗(HSP70 鼠抗多克隆抗体,稀释比例 1:1 000),二抗,显色后将膜置于化学发光系统中检测,以目的条带和 GAPDH 条带的灰度比值作为蛋白的表达水平。

2.4.4 实时荧光定量 PCR(Real-time PCR) 法检测 各组大鼠结肠组织 HSP70 mRNA 表达 取待测结肠组织 0.1 g,trizol 法进行总 RNA 的提取;合成 cDNA 第一条链(总 RNA 中 DNA, DNaseI 的消除、反转录),反应程序:42 ℃ 60 min;70 ℃ 15 min;16 ℃,hold。将制备好的 cDNA 进行 PCR 扩增,反应程序:95 ℃ 3 min;95 ℃ 5 s;56 ℃ 10 s;72 ℃ 25 s;39 个循环;65 ℃ 5 s;95 ℃ 50 s。引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成,HSP70 与内参基因引物序列见表 1。数据采用仪器自带软件 qbase plus 分析每个样本待测基因相对于内参基因 GAPDH 的相对表达量。

表 1 RT-PCR 引物序列

Table 1 Primer sequence of Real-time quantitative PCR

引物	序列(5'-3')	扩增长度/bp
HSP70	上游-TGTCGCTGGTCTCGGA	197
	下游-GATGCCGCTCAACTCG	
GAPDH	上游-CAAGTCAACGGCACAG	138
	下游-CCAGTAGACTCCACGACAT	

2.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较用 LSD 法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠一般状态和 CMIS 比较 正常组大鼠一般状态如常;模型组大鼠精神不振、活动减少、毛发疏松不泽、饮食减少、肛周污秽,粪便质稀不成形、伴有不同程度的黏液脓血便,体重下降;各给药组大鼠精神、活动逐渐好转,进食量、体重增加,脓血便症状减轻、粪便成形、肛周洁净,外观上与正常组无明显差别。模型组大鼠结肠黏膜层脱落坏死,溃疡累及肌层,伴有弥散性炎性细胞浸润,而健脾益

肠散高、中、低剂量组和柳氮磺吡啶组均有不同程度的好转,其黏膜损伤评分均较模型组显著降低($P < 0.01$),且健脾益肠散高剂量组优于低剂量组和柳氮磺吡啶组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 健脾益肠散对 UC 大鼠 CMIS 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Jianpi Yichang powder (JP) on CMIS in UC rats

($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	CMIS/分
正常	-	0.24 ± 0.03
模型	-	2.73 ± 0.42 ¹⁾
柳氮磺吡啶	0.3	1.38 ± 0.26 ^{2,3)}
健脾益肠散	204.0	1.05 ± 0.17 ²⁾
	136.0	1.19 ± 0.22 ²⁾
	68.0	1.43 ± 0.25 ^{2,3)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$;与健脾益肠散高剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

3.2 健脾益肠散对 UC 大鼠 HSP70 蛋白表达的影响

HSP70 蛋白大量表达于大鼠结肠黏膜表面及下层,胞浆、胞核呈弥漫性棕黄色颗粒染色。而模型组 HSP70 的表达显著低于正常组($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组 HSP70 表达均明显增加($P < 0.01$);且健脾益肠散高、中剂量组优于低剂量组和柳氮磺吡啶组($P < 0.05$),而健脾益肠散低剂量组与柳氮磺吡啶组比较差异不显著。见表 3,图 1。

表 3 健脾益肠散对 UC 大鼠 HSP70 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 3 Effect of JP on protein expression of HSP70 in UC rats

($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	IA
正常	-	0.75 ± 0.10
模型	-	0.32 ± 0.05 ¹⁾
柳氮磺吡啶	0.3	0.55 ± 0.08 ^{2,3)}
健脾益肠散	204.0	0.69 ± 0.09 ²⁾
	136.0	0.66 ± 0.07 ²⁾
	68.0	0.52 ± 0.07 ^{2,3)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$;与健脾益肠散高、中剂量组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3.3 健脾益肠散对 UC 大鼠 HSP70 蛋白相对表达量的影响

与正常组比较,模型组大鼠结肠组织中的 HSP70 蛋白表达明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组均可上调 HSP70 的表达($P < 0.05$, $P < 0.01$),且健脾益肠散高剂量组的 HSP70 表达优于其他各给药组($P < 0.01$),而健脾益肠散低剂量组不及柳氮磺吡啶组($P < 0.05$),但中剂量组与柳

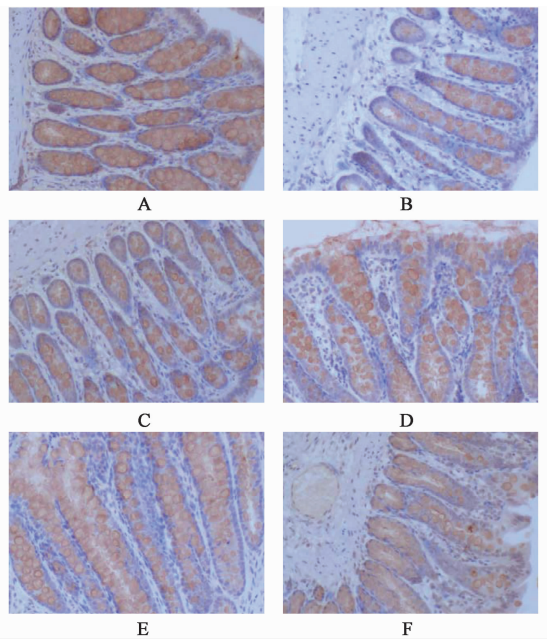


图 1 健脾益肠散对各组大鼠 HSP70 蛋白表达的影响(IHC, ×200)

Fig.1 Effect of JP on protein expression of HSP70 in UC rats

(IHC, ×200)

氮磺吡啶组比较差异不显著。见表 4,图 2。

表 4 健脾益肠散对 UC 大鼠 HSP70 蛋白相对表达量的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 4 Effect of JP on protein relative expression of HSP70 in UC rats

($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	HSP70/GAPDH
正常	-	1.12 ± 0.10
模型	-	0.35 ± 0.04 ¹⁾
柳氮磺吡啶	0.3	0.72 ± 0.06 ^{2,4)}
健脾益肠散	204.0	1.03 ± 0.09 ²⁾
	136.0	0.65 ± 0.05 ^{2,4)}
	68.0	0.54 ± 0.04 ^{3,4,5)}

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.05$;与健脾益肠散高剂量组比较⁴⁾ $P < 0.01$;与柳氮磺吡啶组比较⁵⁾ $P < 0.05$ 。

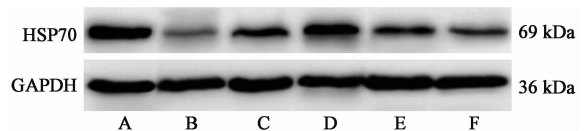


图 2 健脾益肠散对各组大鼠 HSP70 蛋白相对表达量的影响

Fig.2 Effect of JP on protein relative expression of HSP70 in UC rats

3.4 健脾益肠散对 UC 大鼠 HSP70 mRNA 的影响

模型组结肠组织 HSP70 mRNA 表达较正常组

明显降低 ($P < 0.01$); 各给药组均能显著增加 HSP70 的 mRNA 表达 ($P < 0.01$), 且以高剂量组最为明显; 健脾益肠散中、低剂量组与柳氮磺吡啶组比较差异不显著。见表 5。

表 5 健脾益肠散对 UC 大鼠 HSP70 mRNA 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 5 Effect of JP on mRNA expression of HSP70 in UC rats ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	HSP70
正常	-	1.43 ± 0.12
模型	-	1.05 ± 0.09 ¹⁾
柳氮磺吡啶	0.3	1.19 ± 0.10 ^{2,3)}
健脾益肠散	204.0	1.29 ± 0.11 ²⁾
	136.0	1.24 ± 0.09 ²⁾
	68.0	1.21 ± 0.10 ^{2,3)}

4 讨论

UC 属中医“肠辟”、“泄泻”等病的范畴, 本虚标实, 以脾气亏虚为本, 气滞、血瘀、湿热为标^[3]。脾气虚弱, 无以防卫邪气侵犯, 邪留肠间, 气滞、湿热、血瘀诸邪, 腐膜化脓为疡。病程日久, 伤及肾元而病难愈。董教授深谙其理, 施以扶正祛邪、标本同治的健脾益肠散疗效显著^[9]。

研究表明, 机体的异常免疫反应导致的肠道炎症反应及肠黏膜屏障功能损坏是 UC 发病的中心环节, 而 HSP 则在肠黏膜的保护中起着重要作用^[10]。自 HSP 的序列和基因结构位点从 1980 年代确定以来, HSP 被发现在细胞保护、免疫应答、信号转导及调节凋亡等方面均具有重要作用^[11]。HSP 能快速、短暂调整应激过程中细胞的存活机制, 促进细胞抗损伤和恢复其正常的结构和功能^[12]。研究表明, 无论生理或病理状态, HSP 都是保护肠黏膜细胞所必需的, 其在结肠表面上皮持续表达, 并在上皮细胞自身的防御功能和修复过程中发挥重要作用。

HSP70 在生物体内含量最多, 且在细胞应激后生成最为显著, 对各种组织细胞均有明显的保护性, 不仅可以在细胞内发挥作用, 而且可以在细胞外参与免疫调节。因此成为目前 HSP 中关注度和研究度较深入的一种^[13-14]。细胞内的 HSP70 能释放到细胞外, 作为免疫系统的“危险信号”参与机体免疫功能的调节, 通过调控炎症因子的释放, 并可作为分子伴侣参与结肠黏膜上皮细胞的修复功能^[15]。正常生理状态下, HSP70 在肠黏膜细胞中发挥其保护作用, 一旦 UC 患者肠黏膜上皮细胞受损, HSP70 在其中的表达则减少, 而 HSP70 减少所引发的缺失保

护反过来又加重黏膜损伤^[16]。

有研究证实, HSP 的抗炎症作用与抑制 NF-κB 的激活有关^[15]。HSP70 在细胞内能够抑制单核巨噬细胞中 NF-κB 介导的促炎因子肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 的表达, 在细胞外则能促进抗炎因子白细胞介素-10 (IL-10) 的表达^[17]。笔者前期研究发现, 健脾益肠散对 UC 大鼠肠黏膜免疫的保护作用与降低外周血 TNF-α 水平及结肠组织 NF-κB p65 的阳性表达, 以及升高外周血 IL-10 水平有关^[5,18]。由此推测, 健脾益肠散对 UC 肠黏膜的保护作用可能与调节 HSP70 的表达密切相关, 为本研究的顺利实施提供了可靠依据。

本研究结果显示, 正常组 SD 大鼠结肠黏膜组织中有大量的 HSP70 表达, 这可能是结肠黏膜为了防御并修复肠道细菌的损害而发生的免疫反应的结果。而 UC 模型大鼠结肠黏膜 HSP70 的蛋白和 mRNA 表达均较正常大鼠降低, 与任宏宇等^[19]研究结果一致, 这可能与肠黏膜屏障功能受损时, 上皮细胞生理功能减弱致 HSP70 的生成减少有关。以上研究结果表明, HSP70 与 UC 之间密不可分。经给药治疗后, 健脾益肠散高、中、低剂量组结肠中的 HSP70 蛋白和 mRNA 表达均较模型组增加, 且以高剂量组最为明显, 优于西药柳氮磺吡啶。表明该方药对 UC 大鼠的 HSP70 有上调作用, 药物剂量与效果之间有一定相关性。因此, 健脾益肠散可能是通过升高 HSP70 水平, 使 HSP70 蛋白及其 mRNA 表达增加, 进而纠正 UC 异常的免疫炎症反应, 减轻 UC 结肠免疫损伤, 从而促进肠黏膜修复而实现其治疗 UC 的作用。

[参考文献]

- [1] 罗丹, 全战旗. 中医药治疗溃疡性结肠炎的临床研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(2): 336-339.
- [2] 刘杰民, 黄盛文, 董菲洛, 等. 健脾益肠散合固本保元腹袋治疗溃疡性结肠炎的疗效及机制[J]. 吉林中医药, 2011, 31(1): 42-43.
- [3] 刘杰民, 蔺晓源, 王敏, 等. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠血清 TLR4 及其蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(3): 522-524.
- [4] 刘杰民, 蔺晓源, 王敏, 等. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠 MyD88 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 141-145.
- [5] 张文秀, 蔺晓源, 刘金国, 等. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠 TNF-α、NF-κBp65 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(6): 1296-1298.
- [6] 张迎春, 潘胜武, 贺静. 热休克蛋白与炎症性肠病

- [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(1): 155-157.
- [7] 顾培青, 沈洪, 朱磊, 等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 PPAR- γ , NF- κ B 及 MUC2, TFF3 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 79-85.
- [8] 张艳晓, 方锐洁, 白少玉, 等. 附子理中汤灌肠调控溃疡性结肠炎大鼠 IL-6、IL-8 及 ICAM-1 的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(3): 351-354.
- [9] 刘杰民, 蔺晓源, 王敏, 等. 董菲洛教授诊治溃疡性结肠炎经验[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(4): 617-618.
- [10] 袁景川. 复方双苓止泻散对溃疡性结肠炎的疗效及热休克蛋白 70 表达的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [11] 范敏, 荣芳, 丁昊炜, 等. 益生菌联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(9): 1047-1049.
- [12] 陈静, 袁明勇, 张雪莲, 等. 美沙拉嗪联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及其对炎性因子、应激蛋白和氧化应激水平的影响[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(12): 57-61.
- [13] 曾燕群, 钟武, 李松, 等. 热休克蛋白 70 及其抑制剂的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(4): 263-269.
- [14] 程胜平. 中西药物保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对热休克蛋白 70 的影响[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(3): 295-296.
- [15] 赖象权, 何本求, 杨斌, 等. 侗药五味止泻汤对溃疡性结肠炎大鼠组织热休克蛋白 70 mRNA 及 NF- κ B p65 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 203-207.
- [16] Tahara T, Shibata T, Okubo M, et al. Heat-shock protein 70-2 BB genotype is associated with reduced risks of the steroid-dependent and refractory phenotypes of ulcerative colitis[J]. Biomed Rep, 2014, 2(4): 555-558.
- [17] 郝亚楠. 薏米提取物对大鼠溃疡性结肠炎防治作用研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [18] 刘金国, 蔺晓源, 张文秀, 等. 健脾益肠散对溃疡性结肠炎大鼠 IFN- γ 、IL-10、TGF- β_1 的影响[J]. 中医药信息, 2015, 32(4): 7-9.
- [19] 任宏宇, 刘俊, 宋军, 等. 热休克蛋白在肠黏膜上皮的表达[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(6): 366-367.

[责任编辑 邹晓翠]