

生姜外用对大、小鼠痔疮模型的影响

娄鑫, 白明, 田硕, 魏湘萍, 苗明三*
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] **目的:**探讨生姜外用对大、小鼠痔疮模型的疗效。**方法:**SPF级SD大鼠60只,分为空白组,模型组,马应龙麝香痔疮膏组($7.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),生姜糊大、小剂量组($10, 5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),采用生姜糊外敷涌泉穴方法,观察对由75%乙酸溶液0.05 mL注射于大鼠肛门外周皮下所致大鼠痔疮模型的影响,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),一氧化氮(NO)水平,苏木素-伊红(HE)染色评价直肠组织病理形态的改变;SPF级KM小鼠60只,分为空白组,模型组,马应龙麝香痔疮膏组($7.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),生姜精油大、小剂量组(0.06, 0.03 mL, 每天3次),采用生姜精油外涂肛周方法,观察对由20%乙酸溶液0.05 mL内推入小鼠肛门(保持1 min)所致小鼠痔疮模型的影响,观察肛周局部肿胀溃疡程度并进行评分,ELISA检测血清IL-1 β , TNF- α 水平,HE染色观察直肠局部组织形态的影响。**结果:**生姜精油外敷大鼠涌泉穴治疗痔疮实验,与正常组比较,模型组血清IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO水平显著升高($P < 0.01$),直肠组织病理损伤严重;与模型组比较,各给药组可降低血清IL-6, NO, IL-1 β , TNF- α 水平($P < 0.05$, $P < 0.01$),减轻直肠组织损伤程度($P < 0.01$);生姜精油外涂肛周治疗痔疮实验,与正常组比较,模型组肛周肿胀、溃疡程度损伤严重($P < 0.01$),血清IL-1 β , TNF- α 水平显著升高($P < 0.01$),直肠组织病理损伤严重;与模型组比较,各给药组可改善肛周的病理状况($P < 0.01$),降低血清IL-1 β , TNF- α 水平($P < 0.01$),减轻直肠组织损伤程度($P < 0.01$)。**结论:**生姜外用可有效抑制肛周肿胀和溃疡程度,对大、小鼠痔疮模型有很好的治疗作用。

[关键词] 外用; 痔疮模型; 乙酸溶液; 生姜; 涌泉穴

[中图分类号] R26; R285.5; R657.1+8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)04-0023-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20190440

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181119.1103.011.html>

[网络出版时间] 2018-11-20 09:48

Effect of Zingiberis Rhizoma Recens on Hemorrhoids Model in Rats and Mice

LOU Xin, BAI Ming, TIAN Shuo, WEI Xiang-ping, MIAO Ming-san*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Zingiberis Rhizoma Recens (ZRR) on hemorrhoids in mice and rats. **Method:** Sixty SPF-grade SD rats were divided into blank group, model group, Ma Yinglong Shexiang hemorrhoid ointment group ($7.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), and large and small-dose ZRR paste groups ($10, 5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$). ZRR paste was applied in Yongquan acupoint to observe the effect of 0.05 mL injection with 75% acetic acid solution on hemorrhoids induced by subcutaneous anus in rats, the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), nitric oxide (NO) in the serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the rectal histopathology was detected by hematoxylin-eosin (HE). Sixty SPF-grade KM mice were divided into blank group, model group, MA Ying-long Shexiang hemorrhoid ointment group ($7.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), and large and small-dose ginger essential oil groups (0.06, 0.03 mL, three times a day). ZRR paste was applied in crissum to observe the effect of injection of 20% acetic acid solution 0.05 mL (maintaining for

[收稿日期] 20181004(005)

[基金项目] 国家国际合作基地项目(2016-65);河南省产学研项目(182107000029)

[第一作者] 娄鑫, 硕士, 助教, 从事分子药理学研究, E-mail: 1845491137@qq.com

[通信作者] *苗明三, 博士, 教授, 从事中药药理教学与研究, E-mail: miaomingsan@163.com

1 min) on hemorrhoids in mice induced by anus. The degree of local swelling ulcer around the anus and score was observed, levels of IL-1 β , TNF- α in the serum were determined by ELISA, and the rectal histopathology was detected by HE staining. **Result:** In the experimental study on treating hemorrhoids with ZRR paste applied on Yongquan point of rats, compared with normal group, serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO in model group were significantly higher ($P < 0.01$). The pathological injury of rectum was serious. Compared with model group, serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO were decreased in each administration group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the degree of rectal tissue injury was relieved ($P < 0.01$). In the experiment of external application of ZRR essential oil around the anus for treating hemorrhoids, compared with normal group, perianal swelling and severe ulcer injury were observed in the model group ($P < 0.01$). The serum levels of IL-1 β , TNF- α in model group were significantly higher ($P < 0.01$), and the pathological injury of rectum was serious. Compared with model group, each administration group showed the alleviation in perianal pathological conditions ($P < 0.01$), the reduction in serum IL-1 β , TNF- α levels ($P < 0.01$), and the relief in the extent of rectal tissue injury ($P < 0.01$). **Conclusion:** External application of ZRR can effectively inhibit perianal swelling and ulcer degree, with a good therapeutic effect on hemorrhoids model in rats and mice.

[**Key words**] external application; hemorrhoids model; acetic acid solution; Zingiberis Rhizoma Recens; Yongquan acupoint

痔疮又名痔核、痔病、痔疾等,是由人体直肠末端黏膜下层和肛管皮肤下静脉丛发生扩张和屈曲所形成的一个或多个柔软的静脉团,临床表现多为便血、疼痛、肿胀等,是临床上最常见多发的肛肠类疾病。在人一生的任何阶段都可发病,且随着年龄的增长,发病率逐渐增高^[1-3]。关于痔疮发病的病因,现代医学认为主要与静脉曲张和肛垫下移有关;中医学认为主要与环境风、湿、热、燥以及机体气血两虚有关^[4-5]。

目前痔疮动物模型多为病理性、外痔模型,药物造模常用巴豆油和腐蚀性液体;手术造模常采用肛周划伤和阻断静脉至静脉曲张方法;其他造模方法还有肛周注射金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌混合液等。基于采用乙酸造模方法简便、试剂耗材简便易得、价格适宜等优点。

目前国内外对于痔疮的治疗有手术治疗和非手术治疗,由于手术治疗费用高、住院时间长且术后排便困难、手术部位剧烈疼痛,因此大多数患者愿意采用非手术治疗的方法来减轻症状。药物外用治疗痔疮是临床常用的非手术治疗手段,其具有简、便、廉、捷等优点,且中药外用治疗痔疮疗效显著,历史悠久,受到国内外的广泛关注。有研究报道,中药外敷涌泉穴,对口腔溃疡患者疗效显著^[6]。生姜属于辛辣温热类药物,外用对机体体表有较强的刺激作用,可以增加皮肤的渗透力,使药效渗入体内引火下行。本实验为药物外用治疗痔疮和外敷涌泉穴治疗痔疮提供新的治疗思路和

方法,同时为开发治疗痔疮的中药新药奠定基础,为中医药的发展提供理论支撑。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SD 大鼠,体质量 180 ~ 200 g, 60 只,雌雄各半;SPF 级 KM 小鼠,雌雄各半,体质量 22 ~ 25 g, 60 只,合格证号 SCXK(鲁)2014-0007;由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供,实验动物使用许可证号 SYXK(豫)2015-0005。本实验符合河南中医药大学实验动物伦理会标准。

1.2 药品及试剂 生姜(郑州天和药业有限责任公司,批号 170903),经河南中医药大学生药教研室冯素香教授鉴定为姜科植物姜 *Zingiber officinale* 的新鲜根茎(直接打糊备用);生姜精油(河南中医药大学制剂室提供,批号 20170323);马应龙麝香痔疮膏(马应龙药业集团股份有限公司,批号 170209);乙酸(北京化工厂,批号 160805);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号 AR1180);大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),一氧化氮(NO)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海优选生物科技有限公司,批号均为 20180315SR);小鼠 IL-1 β , TNF- α ELISA 试剂盒(上海优选生物科技有限公司,批号均为 E20170801A)。

2 方法

2.1 大鼠造模分组及给药 取大鼠 60 只,适应性喂养 3 d 后随机取 12 只作为空白组,其他动物首先消毒肛周皮肤,采用 75% 乙酸溶液 0.05 mL 注射于

大鼠肛门外周皮下, 24 h 后观察, 可见白色溃疡面、肛周肿胀并有炎症渗出表明造模成功^[7], 将造模成功的大鼠随机分为 4 组: 模型组, 马应龙麝香痔疮膏组 (7.5 g · kg⁻¹), 生姜糊大、小剂量组 (10, 5 g · kg⁻¹)^[8-9]。空白组与模型组肛周涂抹生理盐水, 分 3 次涂抹, 10 min/次; 马应龙麝香痔疮膏组在肛周涂抹马应龙麝香痔疮膏, 分 3 次涂抹, 10 min/次; 生姜糊大、小剂量组在足底涌泉穴局部给药, 再以保鲜膜覆盖、医用胶带固定, 防止因外敷药物脱落而影响药效, 6 h 后清除受试物, 生理盐水清洗用药局部, 每天敷药 1 次, 连续 11 d^[7]。

2.2 小鼠造模分组及给药 取小鼠 60 只, 适应性喂养 3 d 后, 随机取 12 只作为空白组, 其余每只小鼠肛门外推 20% 乙酸溶液 0.05 mL, 保持 1 min, 空白组内推 0.05 mL 生理盐水。造模 24 h 后可见白色溃疡面、肛周肿胀并有炎症渗出表明造模成功^[7], 将造模成功的小鼠随机分为模型组, 马应龙麝香痔疮膏组 (7.5 g · kg⁻¹), 生姜精油大剂量组 (0.06 mL/次, 每天 3 次), 生姜精油小剂量组 (0.03 mL/次, 每天 3 次)^[8-9]。分组之后即开始肛周外涂给药, 空白组和模型组外涂生理盐水, 马应龙麝香痔疮膏组外涂马应龙麝香痔疮膏, 生姜糊大、小剂量组用湿润的棉签将药物在小鼠肛门周围涂抹一层, 各组每天涂药 3 次, 10 min/次, 连续涂药 7 d^[10-12]。

2.3 HE 染色观察直肠组织病理形态变化 处死大鼠或小鼠, 取动物直肠组织, HE 染色观察直肠组

织病理形态变化, 对大鼠或小鼠直肠组织病理变化进行分级, “-” 直肠黏膜腺上皮排列整齐未见其他病理改变; “+” 直肠黏膜腺上皮排列整齐, 偶见炎性细胞浸润; “++” 直肠黏膜上皮增生、排列紊乱, 黏膜下见大量炎症细胞浸润; “+++” 直肠黏膜缺损、坏死, 表面附着炎性渗出, 炎细胞浸润, 大量中性粒细胞浸润, 结缔组织增生。

2.4 小鼠造模后肛周评分 最后 1 d 给药 1 h 后, 清除药物, 清洗肛周, 对肛周进行评分, 评分标准, 0 分完全愈合, 1 分基本愈合, 2 分少许溃疡渗液, 3 分有溃疡渗液。

2.5 ELISA 检测大鼠血清中 IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO 及小鼠血清中 IL-1 β , TNF- α 含量 最后 1 次用药 6 h 后, 清除药物, 清洗用药局部, 摘眼球取血, 检测血清 IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO 含量, 每孔加入样本量 100 μ L, 在 450 nm 波长处检测吸光度 A, 其他步骤严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行。

2.6 统计学方法 数据处理采用 SPSS 17.0 统计软件, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 等级资料采用 *Ridit* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 生姜糊对大鼠血清 IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO 水平的影响 与空白组比较, 模型组大鼠血清 IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO 水平均显著升高 (*P* < 0.01); 与模型组比较, 生姜糊大、小剂量组及马应龙麝香痔疮膏组 IL-1 β , IL-6, TNF- α , NO 水平均明显降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 1。

表 1 生姜糊外敷涌泉穴对痔疮模型大鼠血清 IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effect of Zingiberis Rhizoma Recens (ZRR) paste for Yongquan acupoint on IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO levels of hemorrhoids rat model ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

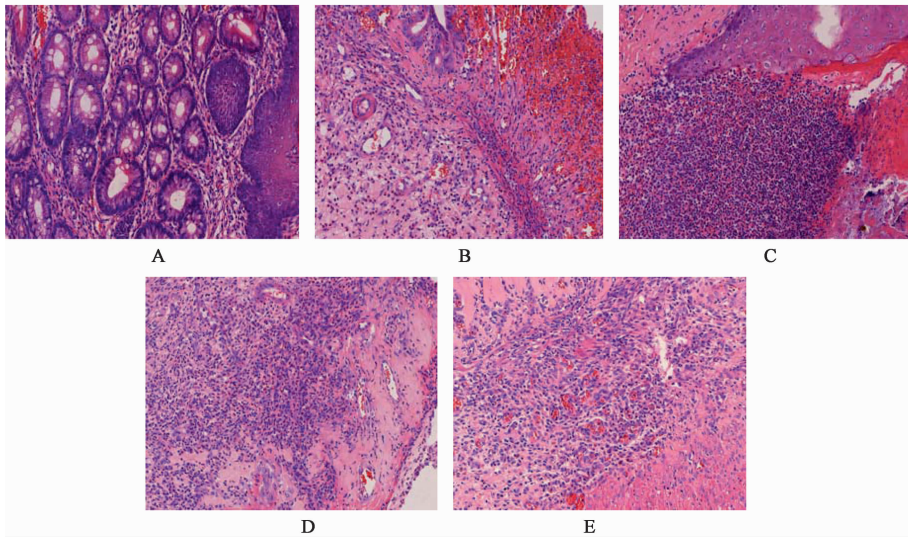
组别	剂量/g · kg ⁻¹	IL-1 β /ng · L ⁻¹	IL-6/ng · L ⁻¹	TNF- α /ng · L ⁻¹	NO/ μ mol · L ⁻¹
空白	-	109.39 ± 14.76	320.54 ± 50.26	404.42 ± 69.45	70.93 ± 8.87
模型	-	139.02 ± 19.18 ¹⁾	385.24 ± 68.65 ¹⁾	497.33 ± 35.18 ¹⁾	84.39 ± 8.69 ¹⁾
马应龙麝香痔疮膏	7.5	115.39 ± 11.66 ³⁾	302.28 ± 31.82 ³⁾	411.08 ± 71.58 ³⁾	71.78 ± 11.83 ³⁾
生姜糊	10	124.41 ± 19.97 ²⁾	317.59 ± 36.05 ³⁾	423.72 ± 64.26 ²⁾	73.51 ± 7.54 ³⁾
	5	127.89 ± 15.99	328.50 ± 50.02 ²⁾	424.56 ± 76.15 ²⁾	74.34 ± 8.09 ²⁾

注: 与空白组比较¹⁾ *P* < 0.01; 与模型组比较²⁾ *P* < 0.05, ³⁾ *P* < 0.01。

3.2 生姜糊对大鼠直肠组织病理学的影响 空白组直肠黏膜腺上皮排列整齐, 未见病理改变。模型组局部组织黏膜缺损, 表面附着炎性渗出、坏死; 肉芽组织形成。经 *Ridit* 检验, 与空白组比较, 模型组大鼠直肠组织出现显著病理变化 (*P* < 0.01); 与模型组比较, 生姜糊大、小剂量组和马应龙麝香痔疮膏

组均可明显改善大鼠痔疮模型局部病理变化 (*P* < 0.05)。见图 1, 表 2。

3.3 生姜精油外涂肛周对小鼠痔疮模型的影响 空白组局部一切正常, 经 *Ridit* 检验, 与空白组比较, 模型组局部出现显著溃疡渗液 (*P* < 0.01); 与模型组比较, 生姜精油大、小剂量组和马应龙麝香痔疮膏



A. 空白组; B. 模型组; C. 马应龙麝香痔疮膏组; D. 大剂量生姜糊组; E. 小剂量生姜糊组

图 1 生姜糊外敷涌泉对大鼠痔疮模型直肠组织形态的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effect of ZRR paste on rectal tissue morphology of rat hemorrhoids model (HE, ×200)

表 2 生姜糊外敷涌泉对大鼠痔疮模型病变程度分级的影响 (n = 12)

Table 2 Effect of ZRR paste on local tissue morphology of hemorrhoids model rat (n = 12) 只

组别	剂量/g·kg ⁻¹	-	+	++	+++
空白	-	12	0	0	0
模型	-	0	0	1	11
马应龙麝香痔疮膏	7.5	2	8	2	0
生姜糊	10	1	7	4	0
	5	1	5	6	0

组均显著抑制肛周肿胀、溃疡, 促进溃疡的愈合, 改善肛周的病理状况 (P < 0.01)。见表 3。

表 3 生姜精油外涂肛周对小鼠肛周评分的影响 (n = 12)

Table 3 Effect of external application of ZRR essential oil around anus on perianal score in mice (n = 12) 只

组别	剂量	0	1	2	3
空白	-	12	0	0	0
模型	-	0	0	2	10
马应龙麝香痔疮膏	7.5 g·kg ⁻¹	6	6	0	0
生姜精油	0.18 mL·d ⁻¹	4	7	1	0
	0.09 mL·d ⁻¹	5	6	1	0

3.4 生姜精油对小鼠血清 IL-1β, TNF-α 含量的影响 与空白组比较, 模型组小鼠血清 TNF-α, IL-1β 水平显著升高 (P < 0.01); 与模型组比较, 生姜糊大、小剂量组可显著降低小鼠痔疮模型血清 IL-1β,

TNF-α 水平 (P < 0.01); 马应龙麝香痔疮膏组可显著降低小鼠痔疮模型血清 TNF-α 水平 (P < 0.01)。见表 4。

表 4 生姜精油外涂肛周对小鼠痔疮模型血清 TNF-α, IL-1β 水平的影响 (x̄ ± s, n = 12)

Table 4 Effect of external application of ZRR essential oil around anus on serum TNF-α, IL-1β levels in hemorrhoids model mice (x̄ ± s, n = 12) ng·L⁻¹

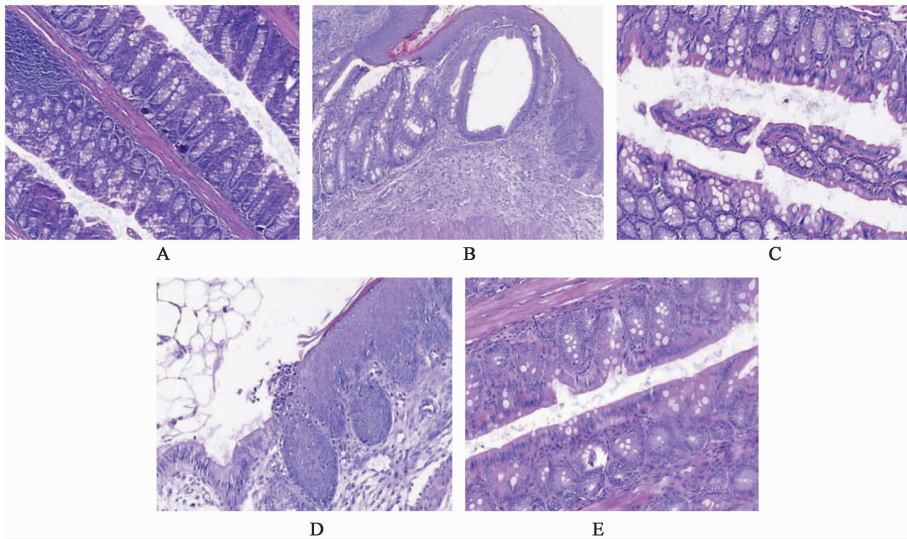
组别	剂量	TNF-α	IL-1β
空白	-	205.65 ± 34.39	15.02 ± 1.8
模型	-	253.10 ± 38.72 ¹⁾	17.66 ± 2.53 ¹⁾
马应龙麝香痔疮膏	7.5 g·kg ⁻¹	196.20 ± 29.16	15.06 ± 1.86 ²⁾
生姜精油	0.18 mL·d ⁻¹	208.89 ± 32.84 ²⁾	15.13 ± 1.73 ²⁾
	0.09 mL·d ⁻¹	203.79 ± 33.95 ²⁾	15.06 ± 1.67 ²⁾

注: 与空白组比较¹⁾ P < 0.01; 与模型组比较²⁾ P < 0.01。

3.5 生姜精油对小鼠直肠组织病理学的影响 空白组直肠黏膜腺排列整齐, 模型组黏膜缺损, 表面附着炎性渗出、坏死; 肉芽组织形成, 大量中性粒细胞浸润, 结缔组织增生, 表面渗出、坏死。经 Ridi 检验, 与空白组比较, 模型组小鼠直肠组织发生显著病变 (P < 0.01); 与模型组比较, 生姜精油大、小剂量组及马应龙痔疮膏组均可明显减轻小鼠痔疮模型局部组织病理变化 (P < 0.05)。见图 2, 表 5。

4 讨论

中药外用历史悠久, 因其是可以直接作用于疾病部位, 发挥药效时间短、疗效显著, 且副作用小、应



A. 空白组; B. 模型组; C. 马应龙麝香痔疮膏组; D. 大剂量生姜精油组; E. 小剂量生姜精油组

图 2 生姜精油外涂肛周对小鼠痔疮明显局部组织形态的影响(HE, ×200)

Fig. 2 Effect of external application of ZRR essential oil around anus on local morphology of hemorrhoids in mice(HE, ×200)

表 5 生姜精油外涂肛周对小鼠痔疮明显局部组织形态的影响 (n = 12)

Table 5 Effect of external application of ZRR essential oil around anus on local morphology of hemorrhoids in mice(n = 12) 只

组别	剂量	-	+	++	+++
空白	-	12	0	0	0
模型	-	0	0	1	11
马应龙麝香痔疮膏	7.5 g·kg ⁻¹	2	6	4	0
生姜精油	0.18 mL·d ⁻¹	1	7	3	1
	0.09 mL·d ⁻¹	1	6	4	1

用方便, 现已成为临床应用与研究的重点, 临床对于痔疮的治疗有手术疗法和非手术疗法, 用药有内服法和外治法^[13-15], 中医外治痔疮方法种类繁多, 常见的有贴药法、外敷法、熏洗法、坐浴法、塞药法等^[16-18]。本实验主要是研究中药外治对痔疮的治疗作用, 生姜精油外用治疗痔疮, 是直接皮肤患处对症用药, 使药直达病变局部, 虽是在局部用药, 但是其改变不仅反映局部, 而且反映全身生理及病理变化^[19]。生姜主要含有挥发油(如姜醇、姜烯、水芹烯、柠檬醛、芳樟醇等)和姜辣素 2 大类成分, 属于辛辣温热类药物, 对机体体表有较强的刺激作用, 可以增加皮肤的渗透力, 使药效渗入体内^[20-23]。在生姜糊外敷大鼠涌泉穴治疗痔疮实验以及生姜精油外涂肛周治疗痔疮实验中, 生姜大、小剂量组均可降低血清中炎症因子水平, 缓解直肠组织损伤, 有效地改善肛周的病理状况; 因此通过本实验的验证,

可以得出生姜外用可有效抑制肛周肿胀和溃疡程度, 对大、小鼠痔疮模型有很好的治疗作用。

痔疮的主要发病机制之一是细胞免疫功能异常^[24], 其中 T 细胞起着核心作用。Th17 细胞在自身免疫性疾病的发病中起着关键作用^[25-26], 成熟的 Th17 细胞可以分泌 IL-6, TNF- α 等炎症因子, 而这些炎症细胞可以有效介导局部的浸润及组织损伤。IL-6 是神经-内分泌-免疫功能发生改变的重要介质和多种生物学效应因子^[27], 可以介导 B 细胞的进一步分化, 促进免疫球蛋白的合成、分泌, 从而增强体液免疫。IL-1 β 是重要的炎症因子之一, 它介导了炎症的重要过程。另外, NO 是内源性血管缩张因子, 广泛参与体内许多生理和病理过程, 是调节血液循环、血小板活性、神经传递、免疫和炎症过程的关键因子, 是介导炎症反应的关键因素^[28]。本实验通过检测痔疮模型相关炎症因子, 进一步验证外用中药通过调节神经-内分泌-免疫网络的紊乱, 达到新的平衡, 促使疾病趋于康复。

中药外敷涌泉穴治疗疾病是中医几千年来的一种独特疗法, 是让药物在用药部位经皮由表入里, 循经络传至机体脏腑, 以调节脏腑的气血阴阳、扶正祛邪, 达到目的^[29]。生姜糊外敷涌泉穴治疗疾病符合中医上“上病下治”“内病外治”的治则, 是通过大鼠足底底部丰富的神经、淋巴管与各个组织、器官密切的联系, 从而在足底涌泉穴用药可以加强各器官之间的联系, 有效地改善局部血管的通透性, 促进体内

循环、调整机体整体代谢从而治疗疾病。研究结果表明,生姜精油涂病处和生姜糊涌泉穴敷药对痔疮都有治疗效果,为药物外用治疗痔疮和外敷涌泉穴治疗痔疮疾病提供新的治疗思路和方法。

[参考文献]

[1] 关威,李师,张晓明. 中医治“痔”的古代文献研究[J]. 上海中医药大学学报,2017,31(6):10-13,18.

[2] 杨凤. 痔疮的中医药治疗概述[J]. 中医临床研究,2013,5(19):119-121.

[3] 刘加乐. 痔疮的临床治疗进展[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(32):173-174.

[4] 田硕,白明,武晏屹,等. 中药临床外治技术规范的现状与发展趋势[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20182201.

[5] 李胜. 痔疮的发病与治疗综述[J]. 中国医药指南,2014,12(1):43-44.

[6] 徐惠. 中药外敷涌泉穴治疗口腔溃疡的疗效观察[J]. 中国民间疗法,2011,19(11):79.

[7] 苗明三,张梦飞,田硕. 中药痔疮动物模型制备规范(草案)起草说明[J]. 中药药理与临床,2017,33(5):212-215.

[8] 李雪梅,邵燕,周建平. 通便化痔颗粒对痔疮模型大鼠的疗效[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(5):22-24,80.

[9] 于舒雁,魏荣锐,苗明三. 不同品种威灵仙水煎液外用对大鼠痔疮、佐剂性关节炎模型的影响[J]. 中国现代应用药学,2014,31(4):391-397.

[10] 白明,刘丹丹,缪君娴,等. 不同品种大黄油糊外用抗炎作用及对大鼠皮肤溃疡、痔疮模型的影响[J]. 中国现代应用药学,2013,30(6):575-581.

[11] 黄华利,李娟,何海霞,等. 五味痔疮胶囊的镇痛、止血、通便和抗菌作用研究[J]. 中国药房,2014,25(43):4056-4059.

[12] 黄一攀,黄明政,陈朝,等. 壮药痔疮熏洗液的止血、镇痛、抗炎和抗菌作用研究[J]. 中国药房,2016,27(34):4817-4820.

[13] 贾立刚,宋立峰,孙清晨. 中医药治疗痔疮的研究概述[J]. 环球中医药,2012,5(4):317-320.

[14] 张庆莲,黄娟,皮凤娟,等. 中医药非手术治疗痔疮的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2014,14(2):188-190.

[15] 羊少艺,贺平. 中医内外治疗痔疮研究进展[J]. 亚太传统医药,2016,12(16):92-94.

[16] 苗明三,白明. 中药外用药理实验技术规范(草案)[J]. 中药药理与临床,2014,30(4):128-131.

[17] 郭琳,王灿,刘佃温,等. 中药外用治疗痔疮特点分析[J]. 中医学报,2015,30(2):202-205.

[18] XU Y K, ZHU F G, FENG E Y, et al. External therapies of traditional Chinese medicine combined with sodium hyaluronate injected in articular cavity therapy on knee osteoarthritis: meta-analysis[J]. China J Chin Mater Med,2018,43(9):1934-1939.

[19] 曹利华,白明,苗明三,等. 中药外治的“双微调平衡”机制探析[J]. 中华中医药杂志,2018,33(3):819-823.

[20] 李娟,王智民,高慧敏. 炮制对生姜及其不同炮制品中挥发性成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(19):77-81.

[21] 王姝,梁翠茵. 生姜药理作用的研究进展[J]. 卫生职业教育,2014,32(22):148-150.

[22] 潘海邦,于博,吴国泰,等. 三黄片调和物外用安全性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):238-240.

[23] 刘文彬,梁庆,王晖,等. 外用丹参酮乳膏抗痤疮药效及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):212-216.

[24] 刘史佳,申龙树,戴国梁,等. IL-17、IL-6、TNF- α 细胞因子在痔疮患者中的表达[J]. 药学与临床研究,2016,24(3):201-204.

[25] Ouyang Q, Tandon R, Goh K L, et al. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific re-gion[J]. Curr Opin Gastroenterol,2005,21(4):408-413.

[26] Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol,2010,24(3):2-10.

[27] 田硕,苗明三. 基于神经-内分泌-免疫网络探讨中药外用作用机制—“三微调平衡”[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20190436.

[28] 巩仔鹏,李梅,熊荻菲菲,等. 基于体内外炎症模型研究羊耳菊提取物的抗炎活性[J]. 天然产物研究与开发,2017,29(12):2050-2055.

[29] 胡艳丽. 浅谈涌泉穴临床应用[J]. 针灸临床杂志,2012,28(8):39-41.

[责任编辑 孙丛丛]