

克痢痧胶囊抑制大鼠乙酸性结肠炎

金 艳¹, 钦丹萍^{2*}, 杨新艳¹, 王耀东¹, 张春丽³, 代 群⁴

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院消化内科, 浙江 杭州 310006; 3. 浙江中医药大学附属第一医院病理科, 浙江 杭州 310006; 4. 浙江中医药大学附属第一医院胃肠研究实验室, 浙江 杭州 310006)

摘要: **目的** 观察克痢痧胶囊(白芷、苍术、石菖蒲等)对乙酸性结肠炎大鼠的影响。**方法** 70 只大鼠随机分成正常组, 模型组, 蒙脱石散组, 柳氮磺胺吡啶(SASP)组, 克痢痧胶囊低、中、高剂量组。除正常组外, 其他 6 组小鼠采用 10% 乙酸溶液灌肠建立溃疡性结肠炎模型。给药 14 d 后, 观察一般情况及粪便状态, ELISA 法测定第 1、10、14 天的血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、EGF 水平, 并于第 15 天观察大鼠结肠黏膜损伤, 评价损伤指数(CMDI)。**结果** 克痢痧胶囊各剂量组结肠黏膜炎症情况较模型组改善, 但不如 SASP 组明显。第 10、14 天, 血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平在克痢痧胶囊各剂量组中均高于在 SASP 组中, 其中低剂量组与 SASP 组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。第 10、14 天, 克痢痧胶囊各剂量组血清 EGF 水平均低于蒙脱石散组, 但高于 SASP 组, 其中高剂量组与 SASP 组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 克痢痧胶囊对乙酸性结肠炎大鼠的作用优于蒙脱石散, 但不如 SASP。

关键词: 乙酸性结肠炎; 克痢痧胶囊; 蒙脱石散; 柳氮磺胺吡啶(SASP); IL-1; IL-6; TNF- α ; EGF

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2017)09-1789-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.09.006

Kelisha Capsules inhibit acetic acid colitis in rats

JIN Yan¹, QIN Dan-ping^{2*}, YANG Xin-yan¹, WANG Yao-dong¹, ZHANG Chun-li³, DAI Qun⁴

(1. The First School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China; 3. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China; 4. Gastroenteric Research Laboratory, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effects of Kelisha Capsules (*Angelicae dahuricae Radix*, *Atractylodis Rhizoma*, *Acori tatarinowii Rhizoma*, etc.) on rats with acetic acid colitis. **METHODS** Seventy rats were randomly divided into normal group, model group, Montmorillonite Powder group, sulfasalazine (SASP) group, low-, medium- and high-dose of Kelisha Capsules groups. Except for the normal group, 10% acetic acid solution was injected into the anus of rats in another six groups to establish model for ulcerative colitis. After administration for fourteen days, general conditions and status of feces were observed, the levels of serum IL-1 β , IL-6, TNF- α and EGF were measured on the 1st, 10th, 14th days by ELISA. After the 15th day, the injury to colon mucosa of rats was observed, and damage indexes were evaluated. **RESULTS** Compared with the model group, the inflammatory condition of colon mucosa in the Kelisha Capsules groups was improved, which was less obvious than that in the SASP group. Compared with the SASP group, the levels of serum IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the Kelisha Capsules groups were increased on the 10th, 14th days, and the difference between the low-dose group and the SASP group had statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the Montmorillonite Powder group, the level of serum EGF in the Kelisha

收稿日期: 2017-04-21

作者简介: 金 艳 (1991—), 女, 硕士生, 研究方向为中西医结合临床。Tel: 18768195429, E-mail: 417590203@qq.com

* 通信作者: 钦丹萍, 主任医师, 教授, 研究方向为消化免疫学。Tel: (0571) 87068001, E-mail: qindp19841@sina.com

Capsules groups was decreased on the 10th, 14th days, which was higher than that in the SASP group, and the difference between the high-dose group and the SASP group had statistical significance ($P < 0.05$).

CONCLUSION The effect of Kelisha Capsules on rats with acetic acid colitis is better than that of Montmorillonite Powder, but is not as effective as that of SASP.

KEY WORDS: acetic acid colitis; Kelisha Capsules; Montmorillonite Powder; salicyzosulfapyridine (SASP); IL-1 β ; IL-6; TNF- α ; EGF

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, 以下简称 UC) 近年来在国内发病率呈逐年上升趋势, 到目前为止仍难以治愈^[1]。其中, 慢性复发型是临床常见类型, 提示对其开展治疗学的研究仍然具有意义。

克痢痧来源于民间验方, 可用于治疗感染性腹泻^[2]。目前, 对肠道慢性非感染性肠道炎症性疾病导致腹泻的研究甚少 (如 UC)。因此, 本实验以 UC 研究常用的乙酸性结肠炎大鼠作为模型, 观察克痢痧的疗效, 并动态研究其对乙酸性结肠炎的抗炎疗效, 分别于实验第 1 天造模前及造模后第 10、14 天观察大鼠血清炎症因子白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及表皮生长因子 (EGF) 的变化。

1 材料

1.1 动物 无特定病原体 (SPF) 级成年雄性 SD 大鼠 70 只, 体质量 (200 $\pm$ 20) g, 浙江中医药大学实验动物中心提供, 许可证号 SCXK (沪) 2008-0016。大鼠按照 SPF 级动物饲养标准进行饲养, 屏障环境内温度控制在 20 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$, 湿度控制在 40% ~ 60%, 用钴 60 辐照饲料灭菌, 垫料和饮水均经过高温高压灭菌处理后使用。饲养期间自由采食和饮水, 垫料 1 周更换 2 次。

1.2 药物与主要试剂 乙酸 (上海泽衡生物公司, 批号 202002); 生理盐水 (百特药业, 批号 19994067)。克痢痧胶囊 (白芷、苍术、石菖蒲、细辛、萆薢、鹅不食草、猪牙皂、丁香、硝石、枯矾、雄黄、冰片, 杭州南洋药业有限公司, 批号 20120805); 柳氮磺胺吡啶片 (上海中西三维药业有限公司, 批号 20121103); 蒙脱石散 (博福-益普生 [天津] 制药有限公司, 批号 E18873)。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、EGF ELISA 试剂盒由上海拜力生物公司提供。

2 方法

2.1 模型制作与实验分组 造模: 大鼠随机分为正常组 (A 组)、模型组 (B 组)、蒙脱石散组 (C 组)、柳氮磺胺吡啶 (以下称 SASP) 组 (D 组)、

克痢痧低剂量组 (E 组)、克痢痧中剂量组 (F 组)、克痢痧高剂量组 (G 组) 7 组, 每组 10 只, 造模前 24 h 禁食不禁水。5% 水合氯醛 0.7 mL/100 g 腹腔注射麻醉大鼠, 取外径 0.2 cm、长约 8 cm 的输液管, 从大鼠肛门逆行插入结肠内距肛门 8 cm 处, 正常组每只大鼠用 2 mL 生理盐水灌肠, 其余组用乙酸灌肠造模, 将 2 mL 9% 乙酸注入大鼠结肠内, 5 mL 生理盐水冲洗结肠, 造模结束。

给药方法: 正常组、模型组用 2 mL 生理盐水灌胃, 蒙脱石散 (6 g/kg)、SASP (0.35 g/kg), 克痢痧低、中、高剂量 (88.2、176.4、352 mg/kg) 分别用等容量的生理盐水溶解, 相应药物给相应组别的大鼠灌胃。所有大鼠给药自造模后第 1 天起, 每日上午 10 点开始在 1 h 内灌完, 共 14 d。

2.2 样本取材及处理 实验第 1 天造模前大鼠眼眶取血, 造模后实验第 10、14 天再采血, 血液标本离心后提取上清液, 置入 EP 管中, -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存待检。第 14 天采血后 24 h, 水合氯醛麻醉大鼠, 自下腹剖开, 暴露腹腔, 再以肛门上 8 cm 处为中心, 上下 4 cm 截取结肠组织进行大体评分, 取病变处送 HE 染色, 透射电镜观察, 置于冻存管中待匀浆测定。实验过程中, 模型组, 蒙脱石散组, 克痢痧低、中剂量组各死亡 1 只大鼠, 当日及时解剖, 取结肠组织观察黏膜情况, 并送 HE 染色进行光镜观察。考虑凝血及肠组织蛋白降解, 未进行死亡大鼠血清及肠组织相应指标检测。

2.3 结肠黏膜损伤及损伤指数 (CMDI) 评分标准 大体评分参照 Lukas^[3] 等所述、镜下评分参考 Geboes^[4] 等所述加以调整而建立。评分越高, 提示黏膜损伤情况越重。病理评分由 2 名病理专业医师独立双盲法完成读片并进行评分。结肠黏膜损伤指数 CMDI 计算方法为先计算每只大鼠 CMDI (大体评分 + 镜下评分), 再计算同组内 CMDI 总分的平均数及标准差, 然后进行比较^[5]。

2.4 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 EGF 检测 按照 ELISA 试剂盒说明书中操作方法, 测定血清 IL-1 β 、

IL-6、TNF- α 及 EGF。

2.5 统计方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用单因素方差分析和 t 检验, $P < 0.05$ 提示有显著性差异。

3 结果

3.1 病理组织学观察 大体组织损伤评分情况: 模型组肠壁与周围组织明显粘连, 肠管增粗, 剖开可见溃疡灶, 溃疡病变处肠壁增厚, 周边黏膜充血水肿, 评分高于正常组 ($P < 0.05$); 蒙脱石散组肠壁与周围组织粘连, 肠管增粗, 肠壁变厚, 部分剖开可见溃疡, 局部充血、水肿、糜烂, 评分稍低于模型组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SASP 组肠壁与周围组织偶有粘连, 肠管未见明显增粗, 肠壁轻度增厚, 剖开未见明显溃疡, 有轻度黏膜充血水肿, 评分低于模型组 ($P < 0.05$); 克痢痧低剂量组肠壁与周围组织粘连, 肠管增粗, 肠壁变厚, 部分剖开可见溃疡、糜烂灶, 局部充血、水肿; 克痢痧中剂量组肠壁与周围组织轻度粘连, 肠壁增厚, 剖开偶见浅小溃疡, 伴黏膜充血水肿; 克痢痧高剂量组肠壁与周围组织少有粘连, 肠管未见明显增粗, 肠壁轻度增厚, 剖开未见明显溃疡, 有黏膜充血水肿。克痢痧各剂量组评分均较模型组低, 其中高剂量组评分与模型组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 克痢痧各剂量组评分低于蒙脱石散组, 其中高剂量组评分与蒙脱石散组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 克痢痧各剂量组评分较 SASP 组高, 其中低剂量组评分与 SASP 组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

镜下组织损伤评分情况: 模型组主要表现为可见黏膜下层溃疡, 大量中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润, 偶见隐窝破坏, 脓肿形成, 结构紊乱, 评分高于正常组 ($P < 0.05$); 蒙脱石散组可见黏膜下层溃疡, 中性粒细胞等炎性细胞侵及肌层, 偶可见隐窝破坏, 评分稍低于模型组, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$); SASP 组部分黏膜及黏膜下层有少量炎性细胞浸润, 隐窝未见脓肿, 评分低于模型组 ($P < 0.05$); 克痢痧低剂量组偶见黏膜下层溃疡, 中性粒等炎性细胞浸润侵及肌层, 隐窝减少; 克痢痧中剂量组部分黏膜及黏膜下层有炎性细胞浸润, 隐窝减少; 克痢痧高剂量组部分黏膜及黏膜下层有少量炎性细胞浸润。克痢痧各剂量组评分均较模型组低, 其中高剂量组评分与模型组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 克痢痧各剂量组评分较蒙脱石散组低,

其中高剂量组评分与蒙脱石散组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 克痢痧各剂量组评分较 SASP 组高, 其中低剂量组评分与 SASP 组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CMDI 评分显示了与镜下评分相同的结果。见表 1、图 1。

表 1 大鼠结肠黏膜损伤指数 (CMDI) 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 Colonic mucosal damage index (CMDI) scores of rats (score, $\bar{x} \pm s$)

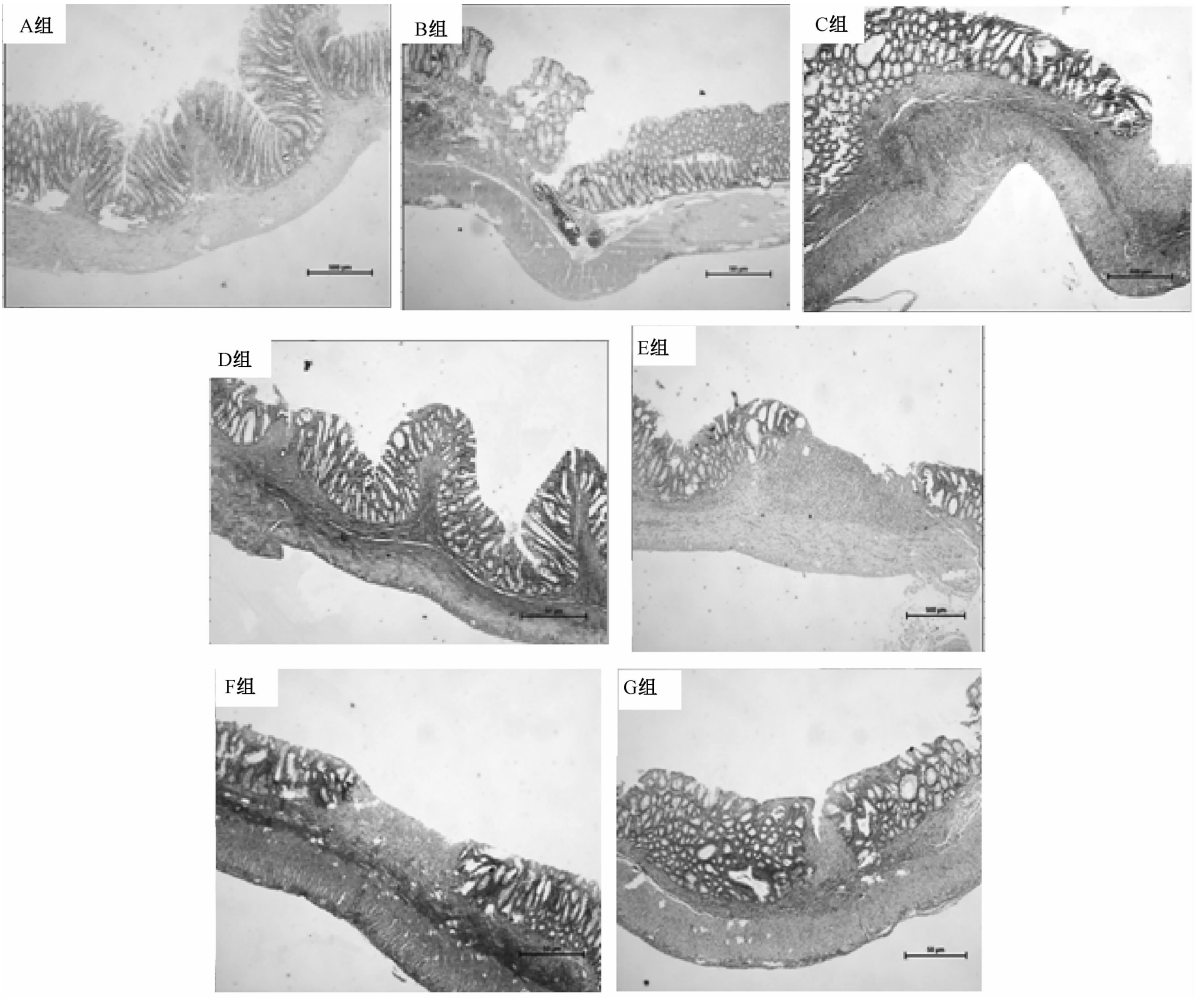
组别	例数/ 例	大体评分	镜下评分	CDMI 总分
正常组	10	0	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0
模型组	10	5.5 $\pm$ 0.52 $^{\Delta}$	10.5 $\pm$ 0.52 $^{\Delta}$	16.0 $\pm$ 0.87 $^{\Delta}$
蒙脱石散组	10	4.4 $\pm$ 0.51 $^{\Delta}$	8.2 $\pm$ 0.34 $^{\Delta*}$	12.9 $\pm$ 0.99 $^{\Delta*}$
SASP 组	10	2.1 $\pm$ 0.51 $^{*\times}$	4.5 $\pm$ 0.52 $^{\Delta*\times}$	6.6 $\pm$ 0.87 $^{\Delta*\times}$
克痢痧低剂量组	10	4.0 $\pm$ 0.47 *	8.5 $\pm$ 0.42 *	12.5 $\pm$ 1.08 *
克痢痧中剂量组	10	2.8 $\pm$ 0.51	5.4 $\pm$ 0.34	7.2 $\pm$ 0.78
克痢痧高剂量组	10	2.5 $\pm$ 0.34 $^{*\times}$	4.9 $\pm$ 0.28 $^{*\times}$	7.0 $\pm$ 0.37 $^{*\times}$

注: 与正常组比较, $^{\Delta} P < 0.05$; 与模型组比较, $^{\#} P < 0.05$; 与 SASP 组比较, $^* P < 0.05$; 与蒙脱石散组比较, $^{\times} P < 0.05$

3.2 血清炎症指标测定

3.2.1 IL-1 β 大鼠血清 IL-1 β 在给予乙酸造模后较造模前均有上升, 但给药后, SASP 组及克痢痧低、中、高剂量组第 14 天血清 IL-1 β 较第 10 天均有下降。血清 IL-1 β 含量: 造模后第 10、14 天在模型组中均高于正常组 ($P < 0.05$)。第 10 天时在 SASP 组、克痢痧高剂量组中的含量低于模型组 ($P < 0.05$); 第 14 天在这 2 组中的含量都比第 10 天低于同期模型组 ($P < 0.05$); 在第 14 天时, 克痢痧高剂量组低于蒙脱石散组 ($P < 0.05$)。结果表明, 克痢痧具有抑制 IL-1 β 的作用, 并随剂量增加及用药时间延长而增强, 在中、高剂量时, 其作用强度接近 SASP, 同时其各组均优于蒙脱石散组, 尤以高剂量时表达更显著。见表 2。

3.2.2 IL-6 大鼠血清 IL-6 在给予乙酸造模后较造模前均有上升, 但给药后, SASP 组及克痢痧低、中、高剂量组第 14 天血清 IL-6 较第 10 天均有下降。血清 IL-6 含量: 造模后第 10、14 天在模型组中均高于正常组 ($P < 0.05$)。第 10 天时在 SASP 组、克痢痧高剂量组中的含量低于模型组 ($P < 0.05$); 第 14 天在这 2 组中的含量都比第 10 天低于同期模型组 ($P < 0.05$); 在第 10、14 天时, 克痢痧高剂量组均低于蒙脱石散组 ($P < 0.05$)。结果表明, 克痢痧具有抑制 IL-6 的作用, 并随剂量增加及用药时间延长而增强, 其剂量达到



注：A 组为正常组，B 组为模型组，C 组为蒙脱石散组，D 组为 SASP 组，E 组为克痢痧低剂量组，F 组为克痢痧中剂量组，G 组为克痢痧高剂量组

图 1 大鼠肠黏膜损伤在光镜下表现（HE 染色，×40）

Fig. 1 Appearances of colonic mucosal damage in rats on light microscopy (HE staining, ×40)

表 2 各组大鼠第 1、10、14 天血清 IL-1β 及 IL-6 含量 (x̄±s)

Tab. 2 Contents of serum IL-1β and IL-6 in rats of each group on the 1st, 10th and 14th days (x̄±s)

组别	例数/ 例	IL-1β/(μg·mL ⁻¹)			IL-6/(ng·L ⁻¹)		
		第 1 天	第 10 天	第 14 天	第 1 天	第 10 天	第 14 天
正常组	10	20.29±0.65	20.02±0.53	19.22±0.58	192.48±13.13	194.29±13.2	199.02±14.70
模型组	9	20.94±0.29	30.73±0.52 [△]	30.78±0.47 [△]	189.69±12.00	236.21±13.29 [△]	239.83±12.34 [△]
蒙脱石散组	9	20.29±0.54	28.79±0.42 ^{△*}	29.28±0.28 ^{△*}	194.93±14.45	232.49±15.54 ^{△*}	229.28±10.43 ^{△*}
SASP 组	10	21.71±0.69	24.79±0.52 [#]	22.47±0.47 ^{#×}	180.02±15.99	221.02±13.93 [#]	209.47±12.32 [#]
克痢痧低剂量组	9	20.20±0.87	29.47±0.42 ^{△*}	26.47±0.06 ^{△*}	179.23±13.87	229.23±14.90 ^{△*}	220.47±14.06 ^{△*}
克痢痧中剂量组	9	21.18±0.59	27.40±0.34	25.02±0.53	190.18±15.43	222.18±15.97	219.99±13.92
克痢痧高剂量组	10	20.87±0.22	25.69±0.28 [#]	23.57±0.28 ^{#×}	185.07±12.32	216.17±13.01 ^{#×}	214.57±11.28 ^{#×}

注：与正常组比较，[△]*P* < 0.05；与模型组比较，[#]*P* < 0.05；与 SASP 组比较，^{*}*P* < 0.05；与蒙脱石散组比较，[×]*P* < 0.05

中、高剂量时，作用强度接近 SASP，同时其各组均优于蒙脱石散组，尤以高剂量时表达更显著。见表 2。

3.2.3 TNF-α 大鼠血清 TNF-α 在给予乙酸造模后较造模前均有上升，但给药后，SASP 组及克痢痧低、中、高剂量组第 14 天血清 TNF-α 较第 10

天均有下降。血清 TNF- α 含有量：造模后第 10、14 天在模型组中均高于正常组 ($P < 0.05$)。第 10 天时 SASP 组、克痢痧高剂量组中的含有量低于模型组 ($P < 0.05$)；第 14 天时在这 2 组中的含有量都比第 10 天低于同期模型组 ($P < 0.05$)；在第 10、14 天时，克痢痧高剂量组均低于蒙脱石散组

($P < 0.05$)，第 14 天时克痢痧低剂量组高于 SASP 组 ($P < 0.05$)。结果表明，克痢痧具有抑制 TNF- α 的作用，并随剂量增加及用药时间延长而增强，在中、高剂量时作用强度接近 SASP，同时其各剂量组均优于蒙脱石散组，在高剂量时更为显著。见表 3。

表 3 各组大鼠第 1、10、14 天血清 TNF- α 及 EGF 含有量 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 Contents of serum TNF- α and EGF in rats of each group on the 1st, 10th and 14th days ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/ 例	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)			EGF/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		
		第 1 天	第 10 天	第 14 天	第 1 天	第 10 天	第 14 天
正常组	10	352.48 $\pm$ 13.75	344.81 $\pm$ 12.70	350.45 $\pm$ 11.35	2.31 $\pm$ 0.06	2.25 $\pm$ 0.08	2.21 $\pm$ 0.06
模型组	9	379.69 $\pm$ 12.34	653.21 $\pm$ 20.40 $^{\Delta}$	659.47 $\pm$ 12.01 $^{\Delta}$	2.22 $\pm$ 0.08	0.99 $\pm$ 0.04 $^{\Delta}$	1.03 $\pm$ 0.04 $^{\Delta}$
蒙脱石散组	9	373.93 $\pm$ 14.45	652.07 $\pm$ 13.27 $^{\Delta*}$	658.28 $\pm$ 19.04 $^{\Delta*}$	2.16 $\pm$ 0.05	1.48 $\pm$ 0.05 $^{\Delta\#}$	1.88 $\pm$ 0.05 $^{\#}$
SASP 组	10	363.69 $\pm$ 17.99	564.31 $\pm$ 22.78 $^{\#*}$	521.47 $\pm$ 9.47 $^{\#*}$	2.27 $\pm$ 0.09	1.15 $\pm$ 0.06 $^{\Delta}$	1.21 $\pm$ 0.07 $^{\Delta*}$
克痢痧低剂量组	9	379.23 $\pm$ 10.87	601.04 $\pm$ 18.69 $^{\Delta*}$	570.99 $\pm$ 7.03 $^{\Delta}$	2.23 $\pm$ 0.08	1.12 $\pm$ 0.04 $^{\Delta}$	1.29 $\pm$ 0.03 $^{\Delta}$
克痢痧中剂量组	9	364.30 $\pm$ 12.43	583.36 $\pm$ 13.51 $^{\Delta}$	559.02 $\pm$ 9.17 $^{\Delta}$	2.21 $\pm$ 0.10	1.20 $\pm$ 0.06 $^{\Delta}$	1.55 $\pm$ 0.06 $^{\Delta}$
克痢痧高剂量组	10	388.92 $\pm$ 12.48	570.70 $\pm$ 20.04 $^{\#*}$	531.67 $\pm$ 22.28 $^{\#*}$	2.24 $\pm$ 0.05	1.33 $\pm$ 0.08 $^{\#}$	1.67 $\pm$ 0.12 $^{\Delta\#}$

注：与正常组比较， $^{\Delta} P < 0.05$ ；与模型组比较， $^{\#} P < 0.05$ ；与 SASP 组比较， $^{*} P < 0.05$ ；与蒙脱石散组比较， $^{*} P < 0.05$

3.2.4 EGF 模型组与各用药组大鼠血清 EGF 在给予乙酸造模后较造模前均有下降，其中蒙脱石散组及克痢痧低、中、高剂量组第 14 天血清 EGF 较第 10 天均有上升。血清 EGF 含有量：造模后第 10、14 天在模型组中均低于正常组 ($P < 0.05$)。第 10 天时在蒙脱石散组、克痢痧高剂量组中的含有量均高于模型组 ($P < 0.05$)；第 14 天时在这 2 组中的含有量都比第 10 天高于同期模型组 ($P < 0.05$)；在第 10、14 天时，克痢痧高剂量组均高于 SASP 组 ($P < 0.05$)。结果表明，克痢痧具有提升血清 EGF 作用，尤以高剂量组更强，虽不如蒙脱石散，但强于 SASP，且克痢痧提升 EGF 作用随剂量增加及用药时间延长而增加。见表 3。

4 讨论

乙酸性结肠炎大鼠是 UC 实验常用动物模型。研究发现，细胞因子网络平衡破坏后，释放多种炎症因子，大量炎症因子相互作用是 UC 疾病发生、发展的重要原因，其中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 是肠道炎症反应的重要介质^[6-7]。表皮生长因子 EGF 是有效的促分裂素，能促进上皮细胞、间质细胞的生长，是结肠黏膜损伤修复的最重要因子，在本病的发展变化及其预后转归中具有重要作用^[8]。

克痢痧具有解毒避秽、理气止泻的作用，临床常用于治疗感染性腹泻，已有研究发现，克痢痧对大肠杆菌和痢疾杆菌的抑制作用较强，并对耐药性

菌株 R 质粒有明显的消质作用^[9-10]，但缺乏非感染性肠道炎症所致腹泻的疗效研究。本实验以克痢痧为研究药物，以蒙脱石散、SASP 片为对照药物，蒙脱石散为消化道黏膜保护剂，其可提高肠道黏膜黏液层屏障抗攻击能力，对消化道黏膜具有很强的连续性覆盖能力，能帮助受损的黏膜上皮修复和再生，但对炎症抑制效果欠佳；SASP 具有抗炎作用，研究发现其有效成分 5-氨基水杨酸 (5-ASA) 可通过抑制 TLR-4/NF- κ B 信号通路而减少结肠组织中促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达。

本研究发现，克痢痧对乙酸性结肠炎的结肠黏膜炎症反应具有改善作用，且与剂量呈正相关。并且对炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 具有抑制作用，其程度随药物剂量增加及用药时间延长而增强，强度优于蒙脱石散，弱于 SASP，提示克痢痧具有抑制炎症作用。

同时发现，与对照药物蒙脱石散一样，克痢痧对 EGF 具有提升作用，且随药物剂量增加及用药时间延长而增强，但不如蒙脱石散。研究提示，蒙脱石散对 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 抑制作用不明显，SASP 对 EGF 的提升不明显，而克痢痧虽然从单项作用上来看，其抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的作用不如 SASP，提升 EGF 的作用不如蒙脱石散，但其显示出抑制炎症因子与提升修复因子的能力，即具有抑制炎症、促进修复的双重作用，可能

是克痢痧对肠道炎症作用的优势所在。结果还显示，克痢痧抑制与修复炎症的作用程度与其剂量及维持时间存在正相关性，提示克痢痧应用于肠道炎症时应采用长期治疗，其疗效可能会得到进一步增强。

由于克痢痧组成成分中有雄黄，存在重金属砷(As)，可作用于神经系统，刺激造血器官，长期少量进入人体时，对红血球生成有刺激影响。因此，克痢痧临床长期用药的安全性尚有待进一步研究及评估。

致谢 感谢浙江中医药大学附属第一医院病理科韩建新老师、浙江中医药大学附属第一医院胃肠研究实验室李艳平老师、浙江中医药大学动物中心病理实验室陈方明对实验过程及结果分析处理提供的支持和帮助。

参考文献：

[1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见（2012 年，广州）[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(12): 796-813.

[2] 蔡华芳. 克痢痧胶囊脐敷联合双歧杆菌活菌治疗小儿腹泻的效果观察[J]. 医学信息, 2015, 28(41): 106.

[3] Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer[J]. *Dig Dis*, 2010, 28(4-5): 619-624.

[4] Geboes K, Riddell R, Ost A, *et al.* A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis[J]. *Gut*, 2000, 47(3): 404-409.

[5] 丁 静. 早期肠内营养支持治疗对 TNBS 诱导的大鼠溃疡性结肠炎的实验研究[D]. 芜湖：皖南医学院, 2015.

[6] Dohi T, Kawashima R, Kawamura Y I, *et al.* Pathological activation of canonical nuclear-factor kappaB by synergy of tumor necrosis factor alpha and TNF-like weak inducer of apoptosis in mouse acute colitis[J]. *Cytokine*, 2014, 69(1): 14-21.

[7] Ehsan F, Valiollah H, Mohammad R, *et al.* Anti-inflammatory effect of amitriptyline on ulcerative colitis in normal and reserpine-induced depressed rats[J]. *Iran J Pharm Res*, 2016, 15 (Suppl): 125-137.

[8] Masayuki S, Keisuke H, Aya S, *et al.* Epithelial cell-derived a disintegrin and metalloproteinase-17 confers resistance to colonic inflammation through EGFR activation[J]. *EBioMedicine*, 2016, 5(3): 114-124.

[9] 李蔚辉, 黄莉华, 廖 华. 克痢痧胶囊体外抑菌实验研究[J], 实用中西医结合临床, 2007, 7(4): 84.

[10] 边保华, 林 平, 汪旭明, 等. 克痢痧对致病性大肠埃希菌 R 质粒消除的作用[J], 中国老年学杂志, 2006, 26 (1): 46-47.