

马琪,翁与竞,李佳,等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎模型小鼠的疗效评价 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(6): 785-792.
Ma Q, Weng YJ, Li J, et al. Therapeutic effect of Shenling Baizhu powder on ulcerative colitis in mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(6): 785-792.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.06.010

参苓白术散对溃疡性结肠炎模型小鼠的疗效评价

马琪^{1,2#*}, 翁与竞^{1#}, 李佳¹, 覃施媛¹, 何燕凤¹, 马旭东¹

(1. 西南大学动物医学院, 重庆 402460; 2. 西南大学医学研究院免疫研究中心, 重庆 402460)

【摘要】 目的 探究参苓白术散对葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的溃疡性结肠炎 (UC) 模型小鼠的疗效。**方法** 选用雄性 BALB/c 小鼠 (6 ~ 8 周龄, 18 ~ 20 g) 36 只, 随机分成 6 组, 每组 6 只。A 组: 参苓白术散高剂量组; B 组: 参苓白术散中剂量组; C 组: 参苓白术散低剂量组; D 组: 柳氮磺胺吡啶治疗组; E 组: 空白对照组; F 组: 模型组。以连续 7 d 自由饮用 3.5% 葡聚糖硫酸钠水溶液建立急性 UC 模型, 造模同时分别灌胃给予不同药物治疗, 观察记录小鼠临床表现并结合疾病活动指数评分 (DAI) 以及处死后的结直肠长度、结肠黏膜损伤肉眼评分、结肠组织病理学评分等综合评价参苓白术散对 UC 模型小鼠的治疗效果。**结果** 与 E 组比较, F 组小鼠 DAI 评分显著升高, 结肠明显缩短, 结肠黏膜损伤肉眼评分及组织病理学评分显著升高。B 组小鼠的病情改善优于 A、C、D 组。结肠黏膜损伤评分显示, F 组与 B 组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。参苓白术散可以改善小鼠结肠组织局部损伤, 缓解小鼠 UC 的症状。**结论** 参苓白术散对 UC 模型小鼠有良好的治疗效果, 参苓白术散中剂量的疗效优于参苓白术散高剂量和低剂量。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 参苓白术散; 葡聚糖硫酸钠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 06-0785-08

Therapeutic effect of Shenling Baizhu powder on ulcerative colitis in mice

MA Qi^{1,2#*}, WENG Yujing^{1#}, LI Jia¹, QIN Shiyuan¹, HE Yanfeng¹, MA Xudong¹

(1. College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing 402460, China.

2. Immunology Research Center, Medical Research Institute, Southwest University, Chongqing 402460)

Corresponding author: MA Qi. E-mail: mq20183004@swu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the curative effect of Shenling Baizhu powder on dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis (UC) model mice. **Methods** Thirty-six male BALB/c mice (6 ~ 8 weeks, 18 ~ 20 g) were randomly divided into 6 groups with 6 mice in each group: group A, high-dose Shenling Baizhu powder; group B, middle-dose Shenling Baizhu powder; group C, low-dose Shenling Baizhu powder; group D, sulfasalazine treatment; group E, blank control; and group F, model. The acute UC model was established by administering 3.5% dextran sulfate sodium solution with drinking water for 7 days, and at the same time of modeling, different drugs were given by intragastric administration. The therapeutic effect of Shenling Baizhu powder on UC mice was evaluated by assessing their clinical manifestations, disease activity index (DAI), colon and rectum length, colon mucosa injury and colon histopathology. **Results** Compared with group E, the DAI score was evidently higher, the colon was markedly shorter, and the visual score and histopathology score of colonic mucosa injury were significantly higher in group F. The condition of group B was

[基金项目] 西南大学新进博士科研资助金 (5360300213), 重庆市自然科学基金 (cstc2021jcyj-msxmX0982)。

Funded by Research Grants for New Doctors in Southwest University (5360300213), the Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2021jcyjmsxmX0982)。

[作者简介] 马琪 (1989—), 讲师, 博士, 研究方向: 中兽医药物。Email: mq20183004@swu.edu.cn;

翁与竞 (2000—), 女, 本科, 研究方向: 中兽医药理。Email: 13509377604@163.com。

#共同第一作者

[通信作者] 马琪 (1989—), 讲师, 博士, 研究方向: 中兽医药物。Email: mq20183004@swu.edu.cn

better than that of groups A, C and D. The score of colonic mucosal injury in group F was distinctly higher than that in group B ($P < 0.05$). Shenling Baizhu powder improved the local injury of colon tissue and relieved the symptoms of UC.

Conclusions Shenling Baizhu powder has a good therapeutic effect on UC model mice, and the curative effect of a middle dose of Shenling Baizhu powder was better than that of the high and low doses of Shenling Baizhu powder.

【Keywords】 ulcerative colitis; Shenling Baizhu powder; sodium dextran sulfate

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性炎症性肠道疾病, 病变多侵袭结直肠的黏膜及黏膜下层, 其临床症状主要表现为腹痛、腹泻及便血等^[1], 常反复发作, 很难痊愈。研究表明, 该病可能与环境因素、基因遗传等有关^[2-3]。目前普遍认为, UC 机体存在肠黏膜炎症免疫耐受紊乱, 肠黏膜免疫反应异常激活是 UC 发生、发展的重要因素^[4]。近年来, UC 的发病率有持续升高的趋势, 且致癌风险增大^[5]。因此, 寻找治疗 UC 更为安全有效的药物显得尤为迫切。由于传统中药具有整体施治、安全可靠、毒副作用小等特点^[6], 中医药在治疗本病方面已经具有明显的天然优势, 并且已有大量研究显示, 中药可以通过调节肠道菌群^[7], 阻止肠道细菌和内毒素发生移位, 平衡有益菌与细菌病毒, 能明显提高黏膜细胞的再生能力, 降低过高的黏膜通透性, 从而改善黏膜的屏障功能。

UC 证型实证中以大肠湿热为主, 虚证中以脾虚证为主, 在虚实夹杂证型中, 多以脾虚为基础, 并见湿热、寒湿、气滞、血瘀^[8]。而在临床上, 大肠湿热证、脾胃气虚证及脾虚夹湿热证三证型临床多见, 符合中医学理论的病初起多属于实证, 发展日久耗伤正气则形成虚证或虚实夹杂证的疾病发展观^[9]。本研究探讨的脾虚泄泻型 UC 的病机关键为脾虚湿盛, 运化失健^[10]。中医认为, 脾喜燥而恶湿, 外来湿邪, 最易困阻脾土, 以致升降失调, 清浊不分, 水谷杂下而发生泄泻, 即所谓“无湿不成泄”, 故《杂病源流犀烛·泄泻源流》说: “湿盛则飧泄, 乃独由于湿耳。”因此, 健脾温肾、行气导滞是中药治疗 UC 的重要原则^[11]。参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》, 是中医治疗脾虚夹湿证的经典方剂, 由党参、白术、茯苓、山药、白扁豆、薏苡仁、砂仁、桔梗、莲子、炙甘草组成, 诸药配伍, 益气健脾, 渗湿止泻^[12]。常用于治疗脾胃虚弱, 体倦乏力, 饮食消化不良, 泄泻, 食少便溏等的脾虚泄泻证。本研究通过葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 诱导小鼠 UC 模型, 探究参苓白术散对其治疗效果。本研究采用 DSS 诱导的 UC 模型的方法, 该造模方法

操作简单、方便重复、实用性强, 成功率高^[13]。DSS 是一种水溶性硫酸多聚糖, 其会增加肠道黏膜通透性、导致上皮细胞坏死、扰乱肠道微菌群、影响机体免疫应答, 从而诱导 UC^[14-16]。本研究通过预实验对比不同浓度 DSS (3%、3.5%、4%) 诱导的小鼠 UC 模型的差异, 筛选出诱导小鼠 UC 最优浓度为 3.5% 水溶液, 该浓度下, UC 症状最典型, 死亡率最低。DSS 的给药方式选择为自由饮用。最后根据体重、大便性状、便潜血、结肠长度、结肠损伤评分、DAI 评分、结肠组织病理学评分等指标, 判断 UC 模型的建立是否成功以及评价参苓白术散的治疗效果。本研究探讨了参苓白术散对 DSS 诱导的 UC 小鼠的治疗效果, 希望能为参苓白术散治疗 UC 提供科学依据并为抗溃疡新药研制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

36 只 6 周龄 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠, 体重约 18 ~ 20 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司【SCXK(湘)2019-0004】。饲养于西南大学动物实验室【SYXK(渝)2019-0003】。饲养期间各组小鼠为自由饮水、采食。饲养环境: 昼夜各半循环照明, 湿度恒定, 温度控制在 25℃ 左右。所有操作均符合西南大学动物实验伦理学要求 (审批号: IACUC-20190620-02)。

1.1.2 主要试剂与仪器

葡聚糖硫酸钠 (DSS) (S0948, MW: 36000 - 50000, MP Biomedicals), 邻甲苯胺 (C10659221, 上海麦克林), 无水乙醇 (20190818, 成都金山化学), 柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine, SASP) (C10865372, 上海麦克林生化), 过氧化氢 (200506, 四川省伊洁士), 冰醋酸 (20170501, 重庆川东化工)。

参考《太平惠民和剂局方》中参苓白术散的配方组成, 药材莲子、薏苡仁、砂仁、桔梗、白扁豆、茯苓、党参、甘草、白术、山药购自重庆荣昌布美大药

房,经西南大学动物医学院刘娟教授鉴定,莲子为睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的干燥成熟种子,薏苡仁为禾本科植物薏苡 *Coix. Lacryma-jobi* L. var. *mayuen* (Roman) Stapf 的干燥成熟种仁,砂仁为姜科植物阳春砂 *Amomum villosum* Lour. 的干燥成熟果实,桔梗为桔梗科植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. 的干燥根,白扁豆为豆科植物扁豆 *Dolichos lablab* L. 的干燥成熟种子,茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核,党参为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 的干燥根,甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根茎,白术为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎,山药为薯蓣科植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎。

1.2 方法

1.2.1 药物及试剂的制备

参苓白术散浸膏制备:将药物按莲子肉、薏苡仁、砂仁、桔梗(炒):扁豆(炒):茯苓、党参、甘草、白术(炒)、山药=2:3:4的比例称取 50 g,先后以八倍水、六倍水煎煮 1 h,纱布过滤,合并滤液,蒸发浓缩至 1 g/mL,再分别以 65%、75% 乙醇先后醇沉 24 h,均取上清液,用旋转蒸发仪 75°C 106 r/min,蒸发至 1 g/mL,烘干,4°C 保存。灌胃时以纯净水溶解配置,高剂量 12.56 g/(kg·d),中剂量 6.28 g/(kg·d),低剂量 3.14 g/(kg·d)。

柳氮磺胺吡啶溶液配制:用纯净水配置成

0.045 g/mL 的溶液,剂量为 0.45 g/(mL·d)。

DSS 配制:称取葡聚糖硫酸钠溶解于水中,配成 3.5% 的浓度。

邻甲苯胺冰醋酸溶液配制:取 0.5 g 邻甲苯胺,加入等体积的无水乙醇和冰醋酸,定容至 50 mL,置于棕色瓶中,用锡纸包裹,避光 4°C 保存。

1.2.2 分组及动物的处理

采用随机数字表法把小鼠分为 6 只/组。A 组:参苓白术散高剂量组;B 组:参苓白术散中剂量组;C 组:参苓白术散低剂量组;D 组:柳氮磺胺吡啶治疗组;E 组:空白对照组;F 组:模型组。A、B、C、D、F 组饮用 3.5% DSS 水溶液,E 组饮用纯净水。每天更换新鲜饮水,连续 1 周。A、B、C、D、E、F 组分别以高剂量参苓白术散、中剂量参苓白术散、低剂量参苓白术散、柳氮磺胺吡啶、纯水、纯水按 10 mL/kg 灌胃,共 1 周。

1.2.3 观察指标

记录小鼠每日体重变化、死亡率、粪便性状和隐血。其中,采用邻甲苯胺法检测小鼠粪便隐血,邻甲苯胺法为 1983 年中华医学会全国临床检验方法学术讨论会推荐的方法,利用血红蛋白中的亚铁血红素具有过氧化物酶活性,催化过氧化氢释放出新生氧,使其显色,此方法操作较为简单易行^[17]。检测方法如下^[18]:取小鼠粪便,涂压于滤纸上,在粪便上滴加 2~3 滴 15% 邻甲苯胺冰醋酸溶液;再滴加 2~3 滴 3% H₂O₂;立即观察结果,在 2 min 内显蓝褐色为阳性。参照表 1 的标准评分。

表 1 隐血检测判断标准

Table 1 Criteria for occult blood detection

大便隐血/肉眼血便 Bleeding	判定标准 Judging standard
肉眼血便(+++) Blood traces in stool visible	加入试剂后立即呈现深蓝褐色 After adding the reagent, it immediately appears dark blue-brown
肉眼血便(++) Positive hemocult	加入试剂后初现浅蓝色,逐渐明显蓝褐色 After adding the reagent, it initially appears light blue and gradually turns blue brown
隐血(+) Negative hemocult	加入试剂 10 s 后初现浅蓝色渐变蓝色 After adding the reagent for 10 s, the initial light blue color gradually changes to blue
正常(-) Normal	加入试剂 2 min 后仍不显色 After adding the reagent for 2 min, it still did not show color

1.2.4 结直肠长度的测量

给药结束后,处死小鼠,剖腹,取盲肠末端至肛门段的结直肠,测量其自然长度并记录。

1.2.5 结肠组织黏膜损伤评分

沿肠系膜纵行剪开,平铺于玻璃板上,用冷生理盐水漂洗干净,肉眼观察结肠黏膜损伤程度,依

Cooper 方法进行评分,标准参照表 2^[19]。

1.2.6 疾病活动指数(DAI)评分

参照表 3 的标准评估小鼠的疾病活动指数(DAI)。DAI=(体重下降分数+大便性状分数+大便隐血分数)/3。依 Cooper 方法进行评分,标准如表 3^[19]。

表 2 结肠黏膜肉眼观察评分标准

Table 2 Scoring criteria for eye observation of colonic mucosa

记分 Score	结肠黏膜溃疡指数评分 Score of colonic mucosa ulcer index
0	正常黏膜, 未见损伤 Normal mucosa, no damage
1	充血, 无溃疡 Hyperemia, no ulceration
2	小溃疡, 无明显炎症 Small ulcer, no obvious inflammation
3	广泛的溃疡、坏死或黏连 Extensive ulceration, necrosis, or adhesions
4	巨结肠/狭窄/穿孔 Megacolon/stenosis/perforation

表 3 DAI 评分标准

Table 3 DAI scoring criteria

记分 Score	体重下降 Loss of weight	大便性状 Stool consistency	大便隐血/肉眼血便 Bleeding
0	≤1%	正常 Normal	正常(-) Normal
1	5%	非常软但成形 Soft but still formed	隐血(+) Negative hemocult
2	5%~10%	半稀便 Soft	肉眼血便(++) Positive hemocult
3	10%~15%	稀便 Very soft and wet	肉眼血便(+++) Blood traces in stool visible
4	>15%	较重稀便 Watery diarrhea	肉眼血便(>+++) Gross bleeding

表 4 组织病理学评分标准

Table 4 Histopathological scoring criteria

记分 Score	组织病理学评分 Histopathological score
0	正常形态且无炎症 Normal shape without inflammation
1	小部分杯状细胞丢失及轻微炎症浸润 A small number of goblet cells were lost and there was a slight inflammatory infiltration
2	大面积的杯状细胞缺失及黏膜层中度炎症浸润 Large area of goblet cell loss and moderate inflammatory infiltration of mucosa
3	少量/部分隐窝缺失及黏膜肌层广泛的炎症浸润且伴有黏膜水肿增厚 A small/partial absence of crypts and extensive inflammatory infiltration of the muscularis mucosa with mucosal edema and thickening
4	大面积的隐窝缺失及黏膜下层广泛的炎症浸润 Large area of crypt loss and extensive inflammatory infiltration in submucosa

2.2 体重变化

在治疗期间, B、C、E 组小鼠体重先上升, 后逐渐趋于平稳, A、D、F 组的小鼠体重一直维持在低水平波动。与 F 组相比较, E 组体重明显升高, 差异极具显著性 ($P < 0.01$), C 组次之, 差异极具显著性 ($P < 0.01$), B 组小鼠体重较 F 组高, 差异具有显著性 ($P < 0.05$) (见图 1)。

1.2.7 脏器系数

依次称取小鼠心、肝、脾、肾的脏器重量, 计算各脏器与其体重之比值即为对应的脏器系数。

1.2.8 结肠组织病理学评分

将小鼠整个结肠泡入 10% 中性福尔马林固定后, 用石蜡包埋, 制成切片 (约 5 μm) 后进行伊红-美蓝 (HE) 染色制成病理切片。采用 Leica DFC 显微拍照系统对病理切片进行观察与拍照并进行组织病理学评分, 评分内容包括肠上皮细胞损伤程度和炎症浸润程度, 结果可以用于评价结肠组织损伤程度。评分标准如表 4^[20]。

1.3 统计学分析

所有数据均以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 来表示, 多组间的比较采用单因素方差分析, 当差异有统计学意义时采用 LSD- t 法进行两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

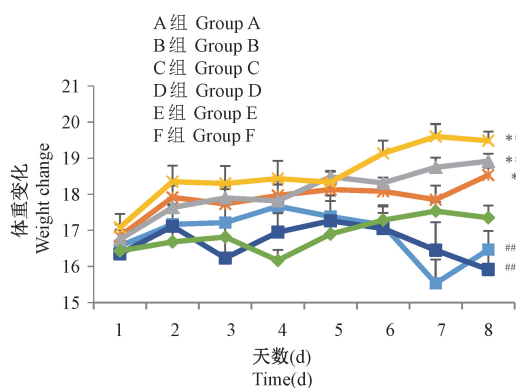
2 结果

2.1 小鼠的一般状况

各组小鼠在实验前精神状态、体重及大便性状等各方面均正常。造模期间, 除 E 组小鼠外, 其他各组小鼠随着造模进程逐渐出现懒动、拱背, 毛发无光泽, 嗜卧扎堆, 且部分小鼠因腹泻便血严重表现出消瘦、站立不稳, 肛周粘附有干涸的血便。给予治疗的 A、B、C 组小鼠精神状况随治疗深入逐渐好转, 其中参苓白术散中剂量组小鼠的腹泻、便血情况显著减轻。

2.3 小鼠结肠黏膜损伤眼观评分

F 组小鼠炎症病变主要靠近肛门段结肠, 病变黏膜充血、水肿、糜烂和溃疡形成。B 组小鼠与 E 组小鼠的结肠评分相近, 表明 B 组恢复较好, 与 F 组比较, 差异具有显著性 ($P < 0.05$)。A、C、D 组无显著性差异 (见图 2)。

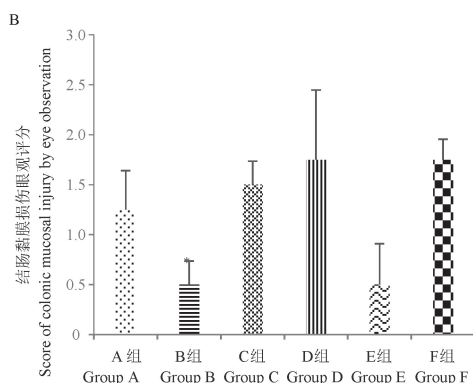
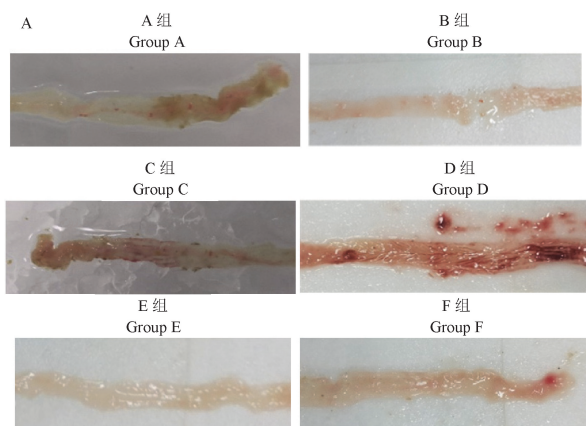


注:与 F 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与 E 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。(下图同)

图 1 小鼠每日体重变化折线图

Note. Compared with group F, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with group E, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 1 Daily weight change line chart of mice



注:A:结肠黏膜病变;B:结肠黏膜损伤肉眼评分。

图 2 结肠黏膜病变及结肠黏膜损伤肉眼评分

Note. A. Mucosal lesion of colon. B. Score of colonic mucosal injury by eye observation.

Figure 2 Lesion and injury score by eye observation of colonic mucosal

2.4 小鼠结肠长度

小鼠结肠长度缩短是 UC 的重要特征^[21]。与 E 组相比, F 组结肠长度明显缩短 ($P < 0.05$)。与 F 组相比, A 组、B 组、C 组、D 组 DSS 所致小鼠结肠缩短的现象均有不同程度的缓解。尤其 B、C 组 ($P < 0.05$) 效果最为明显, 治疗效果好于其他组 (见图 3)。

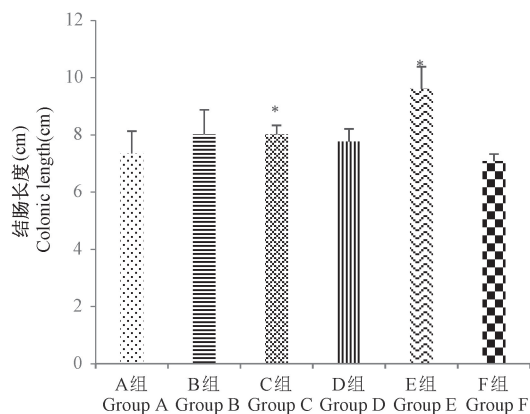


图 3 小鼠结肠长度变化

Figure 3 Changes of colonic length in mice

2.5 隐血及肉眼便血

粪便带血是 UC 的临床特征之一。与 E 组相比, F 组隐血及便血最严重 ($P < 0.05$)。A 组、C 组及 D 组隐血及便血情况逐日严重, 与 F 组相比情况较好。B 组自第 3 天后, 隐血及血便的情况逐渐好转, 直到第 6、7 天, 隐血检测呈阴性。说明 A 组、B 组、C 组及 D 组对 DSS 诱导的 UC 有所改善, 但与 F 组相比, A 组、C 组及 D 组差异无统计学意义, 只有 B 组差异极具显著性 ($P < 0.01$), 治疗效果最明显 (见图 4)。

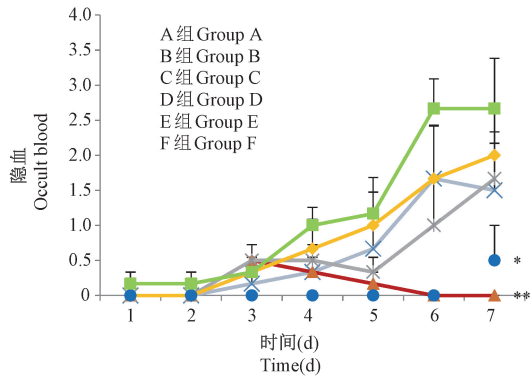


图4 隐血及肉眼便血评分

Figure 4 Occult blood and naked eye hematochezia score

2.6 DAI 评分

F 组的 DAI 评分基本呈上升趋势,显著高于 E 组。最后 2 d, F 组的疾病活动指数比其他组都高,说明各组的的治疗有一定的效果。B 组、E 组基本在同一水平上波动,表明 B 组治疗效果最好(见图 5)。

2.7 脏器系数

结果显示,肝、脾、心、肾的脏器系数无显著性差异,说明 UC 导致的病变不会影响肝、脾、心、肾的脏器功能。(见图 6)。

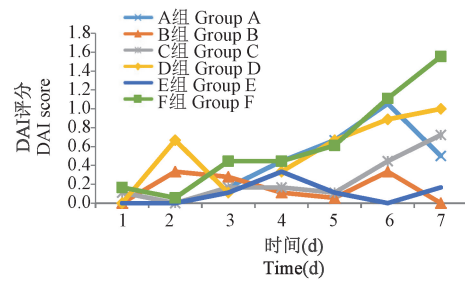


图5 小鼠 DAI 评分

Figure 5 DAI score in mice

2.8 结肠组织病理切片及病理学评分

病理切片结果表明 UC 导致模型组小鼠结肠肠黏膜上皮结构破坏,正常形态消失,上皮细胞及皱襞变矮,整个肠壁变薄,黏膜下层有炎性细胞浸润,组织病理学评分与空白组相比差异具显著性($P < 0.01$)。同时,参苓白术散治疗组小鼠结肠黏膜比较完整。但 D 组结肠肠黏膜上皮破损严重,肠黏膜有显著糜烂,黏膜层、黏膜下层有大量炎性细胞浸润,肠壁显著增厚。说明参苓白术散对 UC 的治疗有一定效果,同时柳氮磺胺吡啶治疗 UC 未取得疗效(见图 7)。

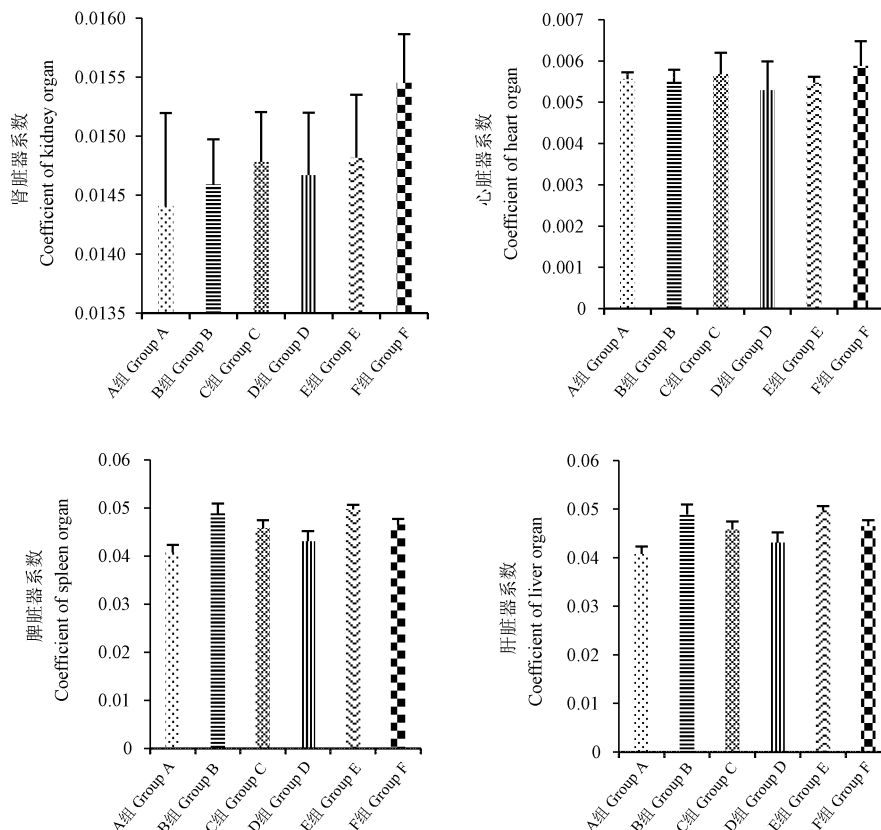
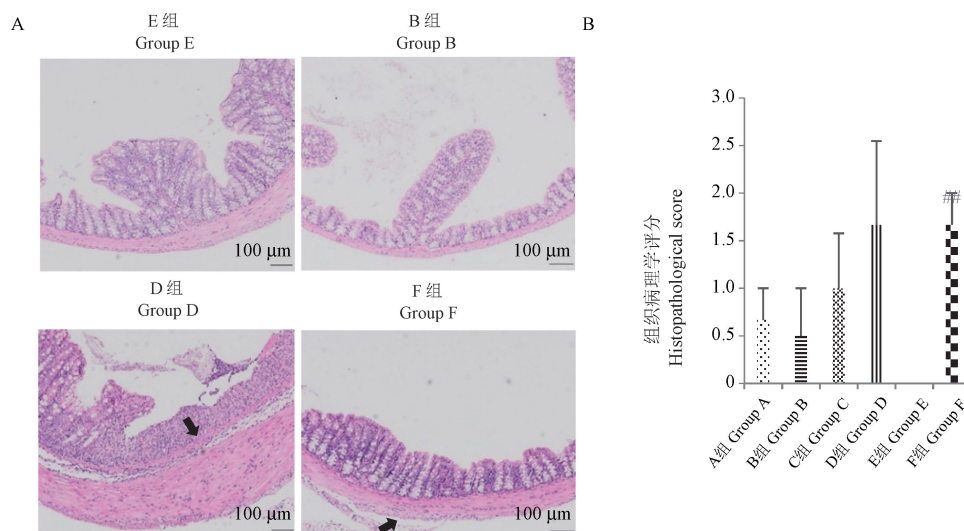


图6 小鼠脏器系数

Figure 6 Organ coefficient of mice



注:A:小鼠结肠组织 HE 染色病理切片;B:组织病理学评分。

图 7 小鼠结肠组织病理学检测 ($n=3$)

Note. A. Representative images of colon pathologic damages with hematoxylin and eosin (HE) staining. B. Histopathological score.

Figure 7 Histopathological examination of colon tissues in mice ($n=3$)

3 讨论

UC 是一种黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症,病变主要在结肠和直肠,临床主要表现为腹痛、腹泻、排便便等。《医学心悟》指出:“湿多成五泻,泻之属湿明矣。然有湿热,有寒湿,有积食,有脾虚,有肾虚,皆能致泻,宜分而治之。”参苓白术散有健脾渗湿之功,是用于治疗脾虚泄泻型 UC 的有效方剂。临床上已有报道用参苓白术散的加减方或联合方治疗 UC,且有较好的疗效。研究表明中医药辨证治疗 UC,尤其是慢性阶段的 UC 治疗,有药物副作用较小、疗效显著的优势^[22]。

DSS 会破坏肠道上皮细胞的完整性,击破肠道的机械屏障,诱发急性 UC,主要表现为腹泻、溃疡、直肠出血和粒细胞浸润^[14]。同时,还能对肠道生物屏障即肠道菌群产生影响,破坏有益菌的生存环境,导致肠内细菌和病毒移位,使细菌病毒更容易进入上皮细胞而造成上皮损伤^[7]。还因为 DSS 有抗凝作用,所以能延缓血液凝固^[15-16],造成肠道出血。此外,还与机体免疫应答失调有关。因此,本研究采用 DSS 自由饮水的方式建立 UC 小鼠模型,给予不同剂量的参苓白术散治疗,通过对小鼠进行临床表现及结肠相关指标量化评分,综合评价了参苓白术散对 UC 小鼠的治疗效果。

因 DSS 引起小鼠结肠长度的缩短,结肠黏膜损伤,粪便带血,粪便稠度改变是 UC 的重要特征^[21],故本实验观测小鼠的粪便性状,隐血及肉眼血便,结肠长度,结肠黏膜损伤,组织病理学以及一些可

以参考的相关体征。实验数据表明, B 组 ($P < 0.05$)、C 组 ($P < 0.01$)、E 组 ($P < 0.01$) 体重均明显较 F 组高, B 组结肠黏膜损伤眼观评分明显低于 F 组 ($P < 0.05$), F 组结肠长度与 E 组相比明显缩短 ($P < 0.05$) 且 B 组、C 组与 F 组相比小鼠结肠缩短的现象得到缓解 ($P < 0.05$), F 组与 E 组相比隐血及便血情况明显严重 ($P < 0.05$) 且 B 组相较于 F 组隐血及便血情况明显改善 ($P < 0.01$), F 组的 DAI 评分基本呈上升趋势且显著高于 E 组,同时 B 组与 E 组 DAI 评分波动相近,另外组织病理学结果显示 F 组与 E 组相比结肠病变严重 ($P < 0.01$),同时参苓白术散治疗组病理切片与空白组较为相近。以上数据说明高中低剂量的参苓白术散均能改善 UC 小鼠临床症状,其中参苓白术散中剂量治疗组治疗效果最佳。另外,本实验中 D 组治疗效果不明显,可能是由于柳氮磺胺吡啶几乎不溶于水,配成的溶液极易发生沉淀,导致灌胃后小鼠极难吸收,且药物沉积于胃肠致其运化失职、升降失调,以致伤食泄泻,影响进食和给药,进一步加剧了结肠炎炎症,因而 D 组体重一直处于较低的状态,且结肠黏膜损伤眼观评分、粪便隐血、DAI 指数一直不见降低,病理切片也显示结肠病变较为严重。因此, D 组应用羧甲基纤维素钠来配置柳氮磺胺吡啶以增强溶解与吸收。

4 结论

本研究通过采用量化的 UC 临床疾病活动指数评分、结肠眼观评分、组织病理学评分及观察临床

表现综合评价了参苓白术散对 DSS 诱导的小鼠急性 UC 的治疗效果。结果表明,参苓白术散浸膏可以有效改善 UC 小鼠的症状,其中参苓白术散中剂量组治疗效果最好。

参 考 文 献(References)

- [1] Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance [J]. *Drugs Context*, 2019, 8; 212572.
- [2] 谢晶日, 陈善涛, 刘芝伟. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展 [EB/OL]. [2021-05-11]. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20210430.002>.
Xie JR, Chen ST, Liu ZW. Research progress on pathogenesis of ulcerative colitis [EB/OL]. [2021-05-11]. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20210430.002>.
- [3] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [4] Pei LY, Ke YS, Zhao HH, et al. Role of colonic microbiota in the pathogenesis of ulcerative colitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 10.
- [5] 李沁媚, 王玉涵, 吕菲菲, 等. 溃疡性结肠炎与湿热证溃疡性结肠炎大鼠模型的比较研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(3): 354-363.
Li QM, Wang YH, Lyu FF, et al. Comparative study of rat models with ulcerative colitis and ulcerative colitis plus damp-heat syndrome [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2021, 29(3): 354-363.
- [6] 付永平. 民间单方 X 对葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎治疗作用的研究 [D]. 贵州: 遵义医科大学; 2020.
Fu YP. Study on the therapeutic effect of Folk Unilateral X on dextran sodium sulfate induced ulcerative colitis in mice [D]. Guizhou: Zunyi Medical University; 2020.
- [7] 袁榴翼, 李小锦, 尹清晨, 等. 中药干预肠道菌群改善肠黏膜屏障功能的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(8): 1932-1938.
Yuan LY, Li XJ, Yin QS, et al. Research progress on Chinese materia medica intervening intestinal flora to improve intestinal mucosal barrier function [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(8): 1932-1938.
- [8] 张彦卿, 黄晓青, 范海媚. 中医药治疗溃疡性结肠炎辨证用药分析 [J]. *山西中医*, 2013, 29(11): 56-57.
Zhang YQ, Huang XQ, Fan HM. Analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis [J]. *Shanxi J Tradit Chin Med*, 2013, 29(11): 56-57.
- [9] 陈玉, 平倩, 刘鹏, 等. 溃疡性结肠炎常见中医证型分布及治疗探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(10): 1888-1890.
Chen Y, Ping Q, Liu P, et al. Study of common TCM syndrome types distribution and treatment of ulcerative colitis [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2015, 42(10): 1888-1890.
- [10] 张声生, 李乾构, 沈洪, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识 (2009) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(5): 527-532.
Zhang SS, Li QG, Shen H, et al. Consensus on TCM diagnosis and treatment of ulcerative colitis (2009) [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2010, 30(5): 527-532.
- [11] 赖慧敏, 黄敏聪, 楼招欢, 等. 天台乌药对 TNBS 诱导的溃疡性结肠炎模型大鼠的抗炎作用研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(2): 37-44.
Lai HM, Huang MC, Lou ZH, et al. The effect of Tiantai Radix Linderae on a rat model of ulcerative colitis induced by TNBS [J]. *Chin J Comp Med*, 2021, 31(2): 37-44.
- [12] 谢鸣. 方剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2017.
Xie M. Prescription science [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2017.
- [13] 崔国宁, 刘喜平, 董俊刚, 等. 溃疡性结肠炎模型建立方法研究进展 [J]. *今日药学*, 2018, 28(4): 280-284.
Cui GN, Liu XP, Dong JG, et al. The research progress of the method in the establishment of ulcerative colitis model [J]. *Pharm Today*, 2018, 28(4): 280-284.
- [14] 陈素傲, 金世柱. 葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎模型研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(4): 142-146.
Chen SA, Jin SZ. Murine model of dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis [J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(4): 142-146.
- [15] Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, et al. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice [J]. *Curr Protoc Immunol*, 2014, 104: 15.25.1-15.25.14.
- [16] Shah YM. The role of hypoxia in intestinal inflammation [J]. *Mol Cell Pediatr*, 2016, 3(1): 1.
- [17] 姜佳丽, 万晓萍. 粪便潜血试验的临床应用 [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(2): 93-94.
Jiang JL, Wan XP. Clinical application of fecal occult blood test [J]. *Chin J Intern Med*, 2012, 51(2): 93-94.
- [18] 魏让, 代应林. 介绍一种新的隐血试验方法—邻甲苯胺法 [J]. *临床检验杂志*, 1984, 2(2): 26-27.
Wei R, Dai YL. A introduction of the new method of occult blood test: o-toluidine method [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 1984, 2(2): 26-27.
- [19] Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, et al. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis [J]. *Lab Invest*, 1993, 69(2): 238-249.
- [20] Ding A, Wen X. Dandelion root extract protects NCM460 colonic cells and relieves experimental mouse colitis [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(4): 857-866.
- [21] 赵亚妮, 李瑶, 张妍, 等. 葡聚糖硫酸钠不同给药方式建立小鼠溃疡性结肠炎模型 [J]. *实验动物与比较医学*, 2021, 41(1): 33-39.
Zhao YN, Li Y, Zhang Y, et al. Establishment of ulcerative colitis model in mice by different drug delivery methods of dextran sodium sulfate [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2021, 41(1): 33-39.
- [22] 呼菁玉, 杜晓泉, 刘金响, 等. 脾虚类溃疡性结肠炎动物模型研究进展 [EB/OL]. [2021-06-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.r.20211115.0940.034.html>.
Hu JY, Du XQ, Liu JX, et al. Research progress on animal model of ulcerative colitis due to spleen deficiency [EB/OL]. [2021-06-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.r.20211115.0940.034.html>.

[收稿日期] 2021-06-07