

陈宝霞,任建明,周轲,等. 肠道湿热泄泻和寒湿泄泻“同病异治”的物质基础研究[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(4): 417-427.

Chen BX, Ren JM, Zhou K, et al. Material basis of the same disease and different treatment of intestinal damp heat diarrhea and cold damp diarrhea [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(4): 417-427.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.04.001

肠道湿热泄泻和寒湿泄泻“同病异治” 的物质基础研究

陈宝霞,任建明,周轲,李宏雅,牛淳,纪鹏,华永丽*,魏彦明

(甘肃农业大学动物医学院,兰州 730070)

【摘要】 目的 建立湿热、寒湿泄泻大鼠模型,采用白头翁汤与理中汤治疗湿热、寒湿泄泻模型大鼠,分析湿热、寒湿不同证型泄泻大鼠临床症状、细胞密度、氧化应激等指标的差异,为探索泄泻“同病异治”的治疗特色提供客观依据。**方法** 将SD大鼠分为:空白组(CON组);湿热泄泻模型组(DHD组);湿热+白头翁汤组(DHB组);湿热+理中汤组(DHL组);寒湿泄泻模型组(CDD组);寒湿+理中汤组(CDL组);寒湿+白头翁汤组(CDB组)7个组。番泻叶+湿热、寒湿环境建立湿热、寒湿泄泻大鼠模型,采用白头翁汤和理中汤进行“以方测证”研究,记录各组大鼠的临床症状。HE染色观察脾组织病理学变化。AB-PAS染色观察结肠、回肠中杯状细胞,回肠中潘氏细胞密度变化。Western Blot检测大鼠结肠组织Nrf2、HO-1、AQP-4的表达量。**结果** (1)湿热、寒湿泄泻大鼠模型成功建立,湿热泄泻大鼠临床症状更明显。(2)白头翁汤、理中汤可有效改善湿热、寒湿泄泻大鼠的临床症状与脾病理组织变化。(3)泄泻大鼠肠杯状细胞、潘氏细胞密度均降低($P < 0.01$),湿热泄泻大鼠更明显。白头翁汤、理中汤可分别提高湿热、寒湿泄泻大鼠肠杯状细胞、潘氏细胞密度($P < 0.01$)。(4)泄泻大鼠结肠中Nrf2、HO-1、AQP-4的表达量降低($P < 0.01$),白头翁汤、理中汤能分别提高湿热、寒湿泄泻大鼠结肠组织中Nrf2、HO-1、AQP-4的表达量($P < 0.01$)。**结论** 本研究成功建立了湿热、寒湿泄泻模型,其中湿热泄泻大鼠临床症状更明显。两种模型的脾病理组织变化以及肠黏膜杯状细胞和潘氏细胞密度均无显著性差异。相比湿热泄泻大鼠,寒湿泄泻大鼠抗氧化指标变化更明显。白头翁汤、理中汤分别用于治疗湿热、寒湿泄泻具有显著效果,而对于寒湿、湿热泄泻无疗效,为泄泻“同病异治”的研究提供了客观依据。

【关键词】 湿热泄泻;寒湿泄泻;白头翁汤;理中汤

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 04-0417-11

Material basis of the same disease and different treatment of intestinal damp heat diarrhea and cold damp diarrhea

CHEN Baoxia, REN Jianming, ZHOU Ke, LI Hongya, NIU Chun, JI Peng, HUA Yongli*, WEI Yanming

(College of Animal Medicine, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China)

Corresponding author: HUA Yongli. E-mail: huayongli2004@163.com

【Abstract】 Objective A rat model of damp heat and cold damp diarrhea was established and treated with Baitouweng and Lizhong decoctions to analyze differences in clinical symptoms, cell density, and oxidative stress indexes of diarrhea rats with different syndrome types of damp heat and cold damp diarrhea, and provide an objective basis to explore the treatment characteristics of diarrhea with the same disease and different treatment. **Methods** SD rats were divided into

【基金项目】 国家自然科学基金项目(32260898),国家肉牛/牦牛产业技术体系(CARS-37),甘肃农业大学伏羲杰出人才培养计划(Gaufx-03J01)。

Funded by the National Natural Science Foundation Project (32260898), National Beef/Yak Industrial Technology System (CARS-37), Fuxi Outstanding Talents Cultivation Program of Gansu Agricultural University (Gaufx-03J01).

【作者简介】 陈宝霞(1996—),女,在读硕士研究生,研究方向:中兽医学及中药药理学。Email: 2669443762@qq.com

【通信作者】 华永丽(1979—),女,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:中兽医学及中药药理学。Email: huayongli2004@163.com

blank (CON), dampness heat diarrhea model (DHD), dampness heat + Baitouweng decoction (DHB), dampness heat + Lizhong decoction (DHL), cold dampness diarrhea model group (CDD), cold dampness + Lizhong decoction (CDL), and cold dampness + Baitouweng decoction group (CDB) groups. The rat model of damp heat and cold damp diarrhea was established by a senna leaf + damp heat and cold damp environment. Baitouweng and Lizhong decoctions were used in the prescription and syndrome test. Clinical symptoms of rats were recorded. HE was used to observe pathological changes in spleen tissues. The densities of goblet and Paneth cells in the colon and ileum were observed by AB-PAS staining. Nrf2, HO-1, and AQP-4 expression was detected by Western Blot. **Results** (1) The rat model of damp heat and cold damp diarrhea was successfully established, and the clinical symptoms of damp heat diarrhea rats was obvious. (2) Baitouweng and Lizhong decoctions effectively improved clinical symptoms and spleen pathological changes of damp heat and cold damp diarrhea rats. (3) The densities of goblet and Paneth cells were decreased in diarrhea rats ($P < 0.01$), especially in damp heat diarrhea rats. Baitouweng and Lizhong decoction regulated the densities of goblet and Paneth cells in damp heat and cold damp diarrhea rats, respectively ($P < 0.01$). (4) Nrf2, HO-1, and AQP-4 expression was decreased in the colon of diarrhea rats ($P < 0.01$). Baitouweng and Lizhong decoctions increased Nrf2, HO-1, and AQP-4 expression in the colon of damp heat and cold damp diarrhea rats, respectively ($P < 0.01$). **Conclusions** The model of damp heat and cold damp diarrhea was successfully established, and the clinical symptoms of damp heat diarrhea rats were obvious. There was no significant difference between spleen pathological changes and the densities of goblet and Paneth cells between the two models. Compared with damp heat diarrhea rats, the changes in antioxidant indexes in cold damp diarrhea rats were more obvious. Baitouweng and Lizhong decoction had significant effects on the treatment of damp heat and cold damp diarrhea, but had no effect on the treatment of cold damp and damp heat diarrhea, which provides an objective basis for the research on the same disease but different treatments of diarrhea.

【Keywords】 damp heat diarrhea; cold damp diarrhea; Baitouweng decoction; Lizhong decoction

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

泄泻是中(兽)医临床常见疾病,是指排便次数增多,粪便稀薄,甚至拉稀、泻粪如水样的一类证候。临床常见湿热泄泻和寒湿泄泻。湿热泄泻是因外源性致病因子、内伤、饮食不洁等因素使湿热之邪结于肠内,大肠传导受损,发为腹泻的病症^[1]。寒湿泄泻为机体长期所处的环境寒冷潮湿,寒湿邪气侵入脏腑伤及脾胃和大小肠的一类疾病^[2]。湿热泄泻和寒湿泄泻属于相同的疾病,但证候不同采用不同的治疗方法和方剂,其中白头翁汤常用于治疗湿热泄泻,理中汤常用于治疗寒湿泄泻。白头翁汤具有清热解毒、凉血止痢之功效^[3],对肠炎、炎症性肠病等肠道疾病有较好的疗效^[4]。理中汤具有温肾健脾、燥湿止泻的功效,对脾胃虚寒、呕吐、腹痛、腹胀等症状疗效显著^[5]。中兽医学“同病异治”强调“证候”的区别。证候是病因作用于机体的表现,从不同角度总结了疾病特征^[6]。因此,本研究探讨了泄泻的不同中兽医证型及相应干预方证后的临床特点,从临床症状、病理组织变化与氧化应激指标等角度为腹泻的中兽医“同病异治”治疗特点提供客观依据。

杯状细胞、潘氏细胞是由隐窝中的肠道干细胞群不断分化而来^[7]。杯状细胞分布在肠道粘膜表面,通过分泌粘液来维持肠道屏障的稳定^[8]。潘氏

细胞位于小肠干细胞隐窝中,作为组成肠黏膜屏障的重要环节,其损伤已被证明与多种疾病的发生密切相关^[7,9]。通常泄泻伴有肠道黏液和黏膜的氧化应激,而氧化应激会导致机体的损伤,抗氧化能力下降,是各种胃肠道疾病发生、发展的重要因素^[10], Nrf2/HO-1 通路是感知氧化应激和调节抗氧化反应的关键因子,在受到氧化损伤信号刺激后,核因子相关因子 2(nuclear factor related factor 2, Nrf2)转入细胞核,与抗氧化反应原件相结合,诱导下游血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)因子的表达,抵抗细胞氧化应激损伤,发挥抗炎、抗氧化和细胞保护作用^[11-12]。水通调蛋白 4(aquaporin-4, AQP-4)位于细胞基底膜^[13],具有极高的快速输水能力,是其他水通道蛋白的 3 ~ 4 倍,在诸多肠道疾病的发生过程中也发挥重要作用^[14]。

本研究以中(兽)医药理论为依据,在病证结合的基础上建立湿热、寒湿泄泻大鼠模型,分别用白头翁汤与理中汤灌胃湿热、寒湿侵袭的大鼠。探究湿热、寒湿不同证型泄泻大鼠临床症状、脾病理组织变化、杯状细胞密度、潘氏细胞密度、氧化应激、水通调蛋白 4 等指标的差异,以期对泄泻的寒热辨证客观化提供依据,并且为其临床准确用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

56 只 8 周龄清洁级 SD 雄性大鼠, 体重 (200 ± 20) g, 购自兰州兽医研究所的实验动物中心【SCXK(甘)2020-0002】。适应期在温度 (22 ± 2) °C, 相对湿度 $50\% \pm 5\%$, 12 h 光照与 12 h 黑暗周期循环, 饲养于中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所【SYXK(甘)2019-0002】。所有操作均符合实验动物伦理学要求, 本实验研究遵循动物福利有关规定, 方案实施前经甘肃农业大学动物实验伦理委员会批准(GSAU-Eth-VMC-2021-026)。

1.1.2 主要试剂与仪器

BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (PC0020), SDS (十二烷基硫酸钠) (S8010), PAGE 胶促凝剂 (T8090), SDS-PAGE 分离胶缓冲液 (S1051), SDS-PAGE 浓缩胶缓冲液 (S1052), 甘氨酸 (G8200), Tris (三甲醇氨基甲烷) (T8060), 吐温 20 (T8220), PBS (磷酸盐缓冲液干粉) (P1010), 购自北京索莱宝科技有限公司; 兔多克隆 AQP-4 一抗 (bs-0634R), HRP-conjugated Affinipure Goat Anti Rabbit IgG H+L (bs-40295G-HRP), RIPA 蛋白裂解液 (C5029), 上样 Loading Buffer (C05-03001), PageRuler 预染蛋白 Marker (bs-19143R), 购自北京博奥森生物技术有限公司; 大鼠单克隆一抗 Nrf2 (16396-1-AP), 大鼠单克隆一抗 HO-1 (10701-1010-AP), Beta actin (20536-1-AP), HRP-conjugated Affinipure Goat Anti-Mouse (PR30009), 购自武汉三鹰生物技术有限公司; PVDF 膜 (BS-PVDF-22), 购自白鲨生物科技有限公司。JA2003 电子精密天平 (上海舜宇横平科学仪器有限公司), ZHT-I 自动恒温电热套 (山东省鄞城县永兴仪器厂), RE-6000 旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器厂), SHB-B95 循环水式多用真空泵 (郑州长城科工贸有限公司), RM2235 切片机 (Leica 公司, 德国), Olympus DP-71 显微照相系统 (Olympus 公司, 日本), D24UV 明澈纯水仪 (Merck Millipore), SCIENTZ-48L 冷冻型高通量组织研磨器 (宁波新芝生物科技股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 药物及其制备

番泻叶采购于兰州惠仁堂药业, 白头翁、黄柏、黄连、秦皮、干姜、党参、白术、炙甘草采购于兰州市

黄河药材批发市场, 经甘肃农业大学动物医学院中兽医教研室魏彦明教授鉴定。

称取 100 g 番泻叶, 加入 5 倍量的水浸泡 30 min 左右。然后将浸泡番泻叶的水进行加热, 水煮沸后, 继续加热 10 min 后, 用四层纱布进行过滤, 保留药液。将药液用旋转蒸发器浓缩至生药含量为 0.2 g/mL, 置于 4°C 冰箱中保存。

按党参、干姜、白术、炙甘草 (1:1:1:1) 称取, 加 6 倍量水浸泡 20 min, 加热回流 30 min, 收集滤液; 再用 4 倍量的水加热回流残渣 20 min, 收集滤液。合并两次滤液, 用旋转蒸发器蒸发水分, 浓缩至生药含量为 1.0 g/mL, 4°C 保存备用。

按照白头翁、黄柏、秦皮、黄连 (5:4:4:2) 称取, 加入 10 倍量水浸泡, 浸泡 30 min, 煎煮 2 次, 每次 60 min, 过滤, 合并滤液, 浓缩至生药含量为 1.0 g/mL, 4°C 保存备用。

1.2.2 动物分组及实验干预

SD 大鼠适应性饲养 3 d, 然后随机分为 7 组, 分别为空白对照组 (CON 组)、湿热泄泻模型组 (DHD 组)、湿热+白头翁汤组 (DHB 组)、湿热+理中汤组 (DHL 组)、寒湿泄泻模型组 (CDD 组)、寒湿+理中汤组 (CDL 组)、寒湿+白头翁汤组 (CDB 组), 每组 8 只。在为期 10 d 的造模过程中, 每天更换新鲜饮水, 给予充足饲料。每天 11:30 称体重, 同时, 13:00 将湿热 3 组大鼠置于温度 (32 ± 2) °C、相对湿度 $82\% \pm 5\%$ 环境中饲养 8 h, 寒湿 3 组大鼠置于温度 (4 ± 2) °C、相对湿度 $82\% \pm 5\%$ 环境中饲养 8 h, 第 4 天 22:00 开始灌胃给药, CON 组灌胃生理盐水, 其余各组均灌胃番泻叶 (4.5 g/kg 剂量), 连续 6 d。第 5 天 7:00, CON 组、DHD 组、CDD 组灌胃生理盐水, DHB 组、CDB 组灌胃白头翁汤 (3.76 g/kg 剂量), DHL、CDL 组灌胃理中汤 (4.375 g/kg 剂量), 连续 6 d, 建立湿热、寒湿泄泻模型。造模第 10 天 14:00, 麻醉大鼠, 腹主动脉采血处死大鼠。

1.2.3 样本采集

实验结束后, 麻醉大鼠用解剖剪刀快速解剖, 分段采集各组大鼠结肠冻存于 -80°C 备用, 分别进行结肠组织中 Nrf2、HO-1 和 AQP-4 蛋白表达量的测定。每组随机抽取 3 只大鼠的脾组织样本置于 10% 甲醛溶液, 用于 HE 染色。随机取 3 只大鼠结肠、回肠组织固定于中性甲醛溶液中, 用于阿利新蓝-过碘酸希夫染色 (Alcian blue and periodic acid shiff staining, AB-PAS) 染色, 均为 2 cm。

1.2.4 大体情况观察

每天观察大鼠的一般情况,包括皮毛光泽度、精神状态、活动状况、粪便性状、肛门污染程度等。

1.2.5 体重指数

取每天的体重与基础值之比,即体重指数,作为反映实验动物全面健康状况的指标。

1.2.6 采食量与饮水量

饲养期间每天 9:00 测采食量、饮水量。

1.2.7 HE 染色观察脾组织病理学变化

每组抽取 3 只大鼠脾,将其固定于 10% 甲醛溶液中在脾 2/3 处切开,切割成 1.5 cm^3 小块,依次进行常规石蜡包埋、切片、脱蜡、HE 染色、固定,在光学显微镜 40 倍镜下观察组织病变情况并拍照。

1.2.8 AB-PAS 染色观察大鼠结肠、回肠中杯状细胞密度的变化

截取大鼠中段结肠、回肠组织各 0.5 cm,常规固定、包埋、切片、脱蜡、冲洗,转于蒸馏水中浸泡。阿利新蓝染色,蒸馏水浸泡。室温置于氧化剂中,冲洗浸泡。室温置于阴暗环境下放入 Schiff Reagent 浸染。冲洗,苏木精染色,酸水分化。乙醇常规脱水,透明,封片。在光学显微镜下观察,每张切片先于 40 倍镜下观察全部组织,选择特征性区域采集 200 倍镜下图片,观察具体表达情况。

1.2.9 AB-PAS 染色观察大鼠回肠中潘氏细胞密度的变化

具体方法同 1.2.8。

1.2.10 Western Blot 检测大鼠结肠组织中相关蛋白的表达

取大鼠结肠组织称重,按 1 mg 组织 10 μL 高效

裂解液的比例加入裂解液,BCA 法测定样品蛋白浓度,用 10% SDS-PAGE 分离蛋白,电泳 2 h,转膜 1.5 h,封闭 2 h,一抗 $\beta\text{-actin}$ (1:5000)、Nrf2 (1:500)、HO-1 (1:5000)、AQP-4 (1:500) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。TBST 洗涤。二抗以 1:5000 稀释,室温孵育 1 h, TBST 洗涤,之后加入 ECL 化学发光液,Amersham Imager 600 化学发光仪进行信号采集并拍照,保存图片,Image J 软件对每组图片进行灰度值分析。

1.3 统计学分析

数据使用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行多组间单因素方差分析 (ANOVA), 检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异具有显著性, $P<0.01$ 为差异极具显著性。数据采用计量资料以平均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

2 结果

2.1 湿热、寒湿泄泻大鼠模型建立

造模后,湿热泄泻大鼠精神萎靡、毛发潮湿打结、饮食欲下降、倦怠、懒动、粪便稀软、临床表征明显。寒湿泄泻大鼠弓背蜷缩、喜扎堆、皮毛暗淡无泽、毛发束立、疏松粗糙、晦暗无光泽、粪便稀软 (图 1)。

2.2 大鼠临床症状变化

CON 组大鼠皮肤光滑有光泽,精神状态良好,动作灵活自如;粪便正常,肛门干净无污染。DHD 组大鼠出现精神萎靡,被毛潮湿蓬松,倦怠懒动,肛门红肿充血,出现黄褐色稀软粪便,渐见肛周污秽。白头翁汤、理中汤给药 5 d 后, DHB 组大鼠精神状态恢复正常,肛门未见异常,仅个别大鼠粪便仍稀软。DHL 组大鼠的精神状态与模型组相似,肛门粘连,



注:A ~ D: 湿热泄泻模型大鼠; E ~ H: 寒湿泄泻模型大鼠。

图 1 湿热、寒湿泄泻模型大鼠外观图

Note. A ~ D. Damp heat diarrhea model rats. E ~ H. Cold dampness diarrhea model rats.

Figure 1 Appearance of damp heat and cold damp diarrhea model rats

粪便稀软,理中汤治疗湿热泄泻无效果。CDD 组大鼠精神不振,倦怠少动,弓背蜷缩,喜扎堆,皮毛暗淡无泽,口唇色白,肛周污秽,大便不成形或稀便。灌胃理中汤、白头翁汤,给药 5 d 后,CDL 组大鼠的

精神状态基本恢复正常,肛门未见异常,仅个别大鼠的粪便仍然稀软。CDB 组大鼠精神状态与 CDD 组相似,肛门仍然污秽,粪便稀软粘腻,白头翁汤治疗寒湿泄泻无效果(图 2)。



注:A、E:CON 组;B:DHD 组;C:DHB 组;D:DHL 组;F:CDD 组;G:CDL 组;H:CDB 组。

图 2 大鼠肛门污染情况图

Note. A, E. CON group. B. DHD group. C. DHB group. D. DHL group. F. CDD group. G. CDL group. H. CDB group.

Figure 2 Diagram of anal pollution of rats

2.3 大鼠体重指数变化

造模 1 ~ 4 d,大鼠体重指数均呈上升趋势,第 4 天晚上灌胃番泻叶,体重指数差异明显,CON 组大鼠体重指数仍直线上升,其余各组大鼠体重指数均显著下降,DHD 组最明显,CDD 组大鼠体重指数下降不明显。第 6 天开始 CON 组大鼠体重指数仍直线上升,但基本保持平稳。灌胃白头翁汤与理中汤后,与 DHD 组相比,DHB 组大鼠体重指数上升,DHL 组变化不明显。CDB 组与 CDD 组比较无明显变化,CDL 组有所上升。白头翁汤可以提高 DHD 组大鼠的体重,降低寒湿泄泻大鼠体重。理中汤可以恢复 CDD 组大鼠的体重;对湿热泄泻体重无影响(图 3)。

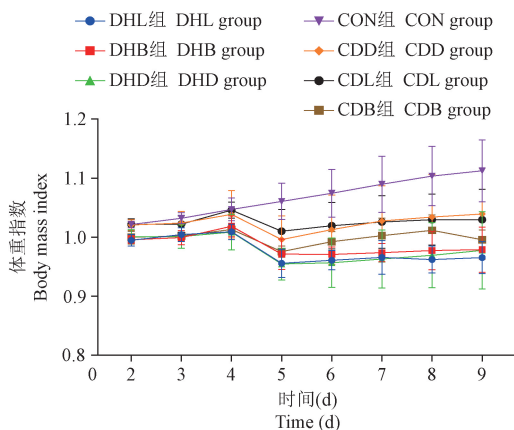


图 3 大鼠体重指数变化图($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Figure 3 Changes of body mass index in rats($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2.4 大鼠采食量及饮水量变化

造模 1 ~ 4 d,各组大鼠采食量没有明显变化,第 4 天晚上给予大鼠番泻叶,DHD 组、DHL 组大鼠采食量明显下降,DHD 组最明显,DHB 组有下降趋势,但变化不明显。1 ~ 4 d 饮水量变化不明显,第 5 天 DHD 组大鼠饮水量明显下降,差异具有显著性;CDD 组、CDL 组、CDB 组大鼠采食量、饮水量每天基本保持平稳。说明白头翁汤可以提高湿热泄泻大鼠的采食量、饮水量,对寒湿泄泻大鼠无明显效果,理中汤对寒湿、湿热泄泻大鼠采食量、饮水量均无影响(图 4)。

2.5 大鼠脾病理组织变化

CON 组大鼠脾被膜清晰,白髓、红髓、边缘区、脾小梁、中央动脉界线明显。DHD 组脾小体变性萎缩,脾髓肿大,易充血。CDD 组脾髓充血,脾细胞变性坏死,并伴有坏死灶。DHB 组、CDL 组大鼠脾小体、白髓、红髓明显,无明显病理变化。DHL 组脾实质细胞坏死,并可见较大坏死灶。CDB 组脾髓大而充血,脾小体萎缩变小,有的直接消失,红髓结构模糊不清,可见炎性细胞浸润,与模型组相差不大(图 5)。

2.6 大鼠结肠、回肠杯状细胞密度变化

AB-PAS 染色后,40 倍镜下观察结肠、回肠肠腔内完整形态,选取具有代表性的肠组织部位,于 200 倍镜下拍照,统计杯状细胞密度。从 AB-PAS 染色

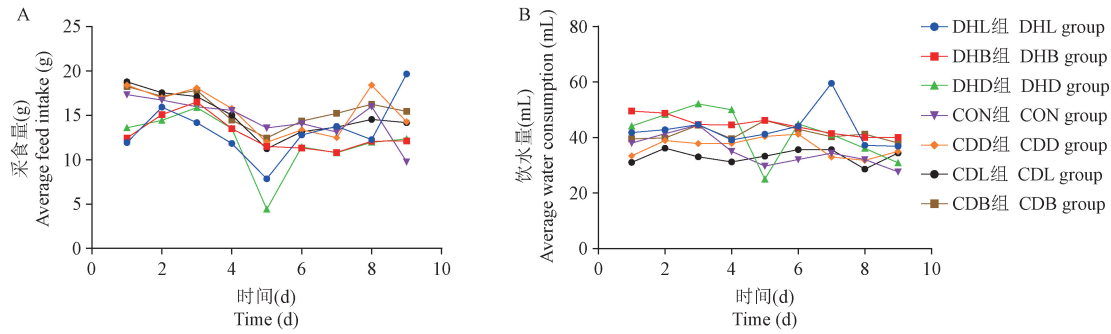
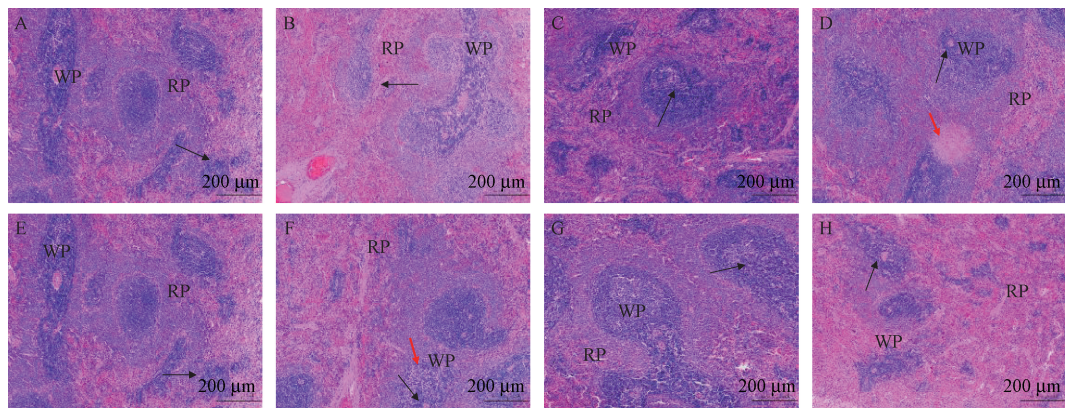


图 4 大鼠采食量、饮水量变化图

Figure 4 Changes of feed intake and water consumption of rats



注: A、E: CON 组; B: DHD 组; C: DHB 组; D: DHL 组; F: CDD 组; G: CDL 组; H: CDB 组; RP: 红髓; WP: 白髓; 黑色箭头: 动脉周围淋巴鞘; 红色箭头: 坏死灶。

图 5 大鼠脾组织病理切片

Note. A, E. CON group. B. DHD group. C. DHB group. D. DHL group. F. CDD group. G. CDL group. H. CDB group. RP. Red pulp. WP. White pulp. Black arrow. Periaarterial lymphatic sheath. Red arrow. Necrotic focus.

Figure 5 Pathological sections of spleen tissue of rats

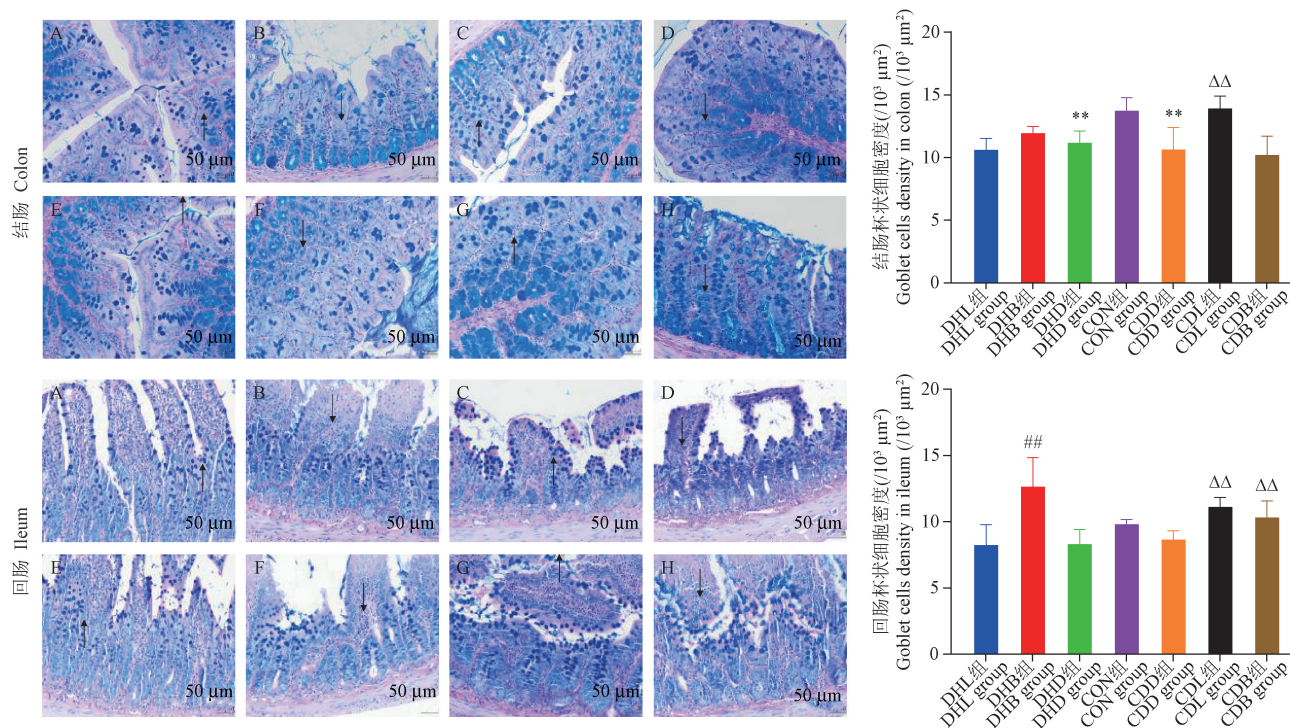
的结果可以看出, DHD 组、CDD 组大鼠结肠中杯状细胞密度较 CON 组降低, 差异极具显著性 ($P < 0.01$)。而 DHB 组较 DHD 组增高, 无显著性变化, CDL 组较 CDD 组明显增高 ($P < 0.01$)。DHL 组结肠杯状细胞密度较 DHD 组无明显变化, CDB 组较 CDD 组无明显变化。

回肠组织中, DHD 组、CDD 组较 CON 组杯状细胞密度有降低趋势, 但差异不显著。DHB 组较 DHD 组杯状细胞密度增高, 无显著性变化; CDL 组与 CDD 组比, 杯状细胞密度明显增高 ($P < 0.01$)。DHL 组回肠杯状细胞密度较 DHD 组无明显变化, CDB 组较 CDD 组有所增高。结果表明, 湿热、寒湿大鼠结肠、回肠中杯状细胞密度降低, 两组无明显差异。白头翁汤可以回调湿热泄泻大鼠结肠、回肠中杯状细胞密度, 理中汤能够恢复寒湿泄泻大鼠结肠、回肠中杯状细胞密度, 而白头翁汤对寒

湿泄泻大鼠杯状细胞密度无明显变化, 理中汤对湿热泄泻大鼠肠杯状细胞密度无影响 (图 6)。

2.7 大鼠回肠潘氏细胞密度变化

AB-PAS 染色后发现, 与 CON 组比, DHD 组、CDD 组大鼠回肠组织中潘氏细胞密度显著性降低 ($P < 0.01$), 两组无明显差别。分别给予大鼠白头翁汤、理中汤后, 与 DHD 组比, DHB 组大鼠回肠组织中潘氏细胞密度显著增高 ($P < 0.01$), DHL 组也明显增高, DHB 组更明显。CDL 组大鼠回肠组织中潘氏细胞密度同 CDD 组比显著增高 ($P < 0.01$), 基本恢复到原水平, CDB 组无显著性变化。结果表明, DHD 组、CDD 组大鼠回肠中潘氏细胞密度降低, 两组无明显差别。白头翁汤能够回调湿热泄泻大鼠回肠中潘氏细胞密度, 对寒湿泄泻大鼠无效果。理中汤可以回调寒湿泄泻、湿热泄泻大鼠回肠组织中潘氏细胞密度, 对寒湿泄泻大鼠效果更好 (图 7)。

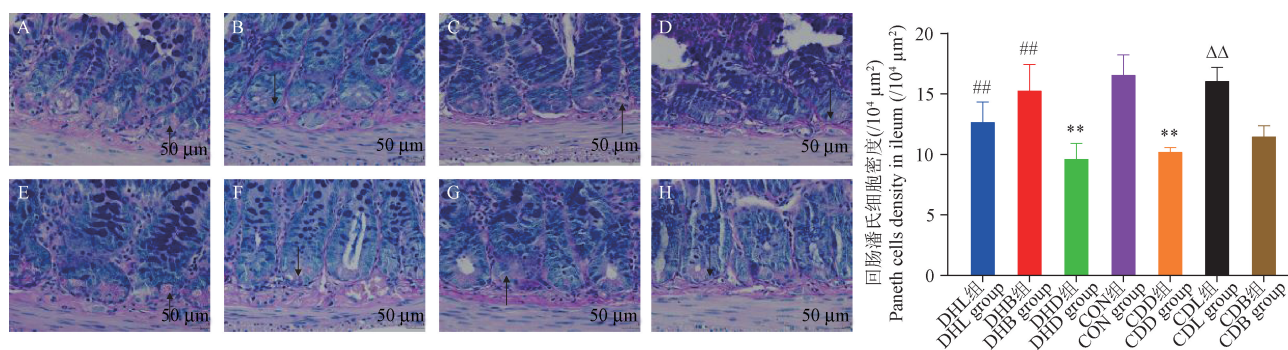


注: A, E: CON 组; B: DHD 组; C: DHB 组; D: DHL 组; F: CDD 组; G: CDL 组; H: CDB 组; 向上箭头: 杯状细胞密度增高; 向下箭头: 杯状细胞密度降低; 与 CON 组比较, $**P < 0.01$; 与 DHD 组比较, $##P < 0.01$; 与 CDD 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。(下图同)

图 6 结肠、回肠 AB-PAS 染色结果图与杯状细胞密度统计图($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Note. A, E. CON group. B. DHD group. C. DHB group. D. DHL group. F. CDD group. G. CDL group. H. CDB group. Upward arrow. The density of goblet cells increased. Down arrow. The density of goblet cells decreased. Compared with CON group, $**P < 0.01$. Compared with DHD group, $##P < 0.01$. Compared with CDD group, $\Delta\Delta P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 6 AB-PAS staining results and goblet cell density statistics of colon and ileum($\bar{x} \pm s, n = 6$)



注: A, E: CON 组; B: DHD 组; C: DHB 组; D: DHL 组; F: CDD 组; G: CDL 组; H: CDB 组; 向上箭头: 潘氏细胞密度增高; 向下箭头: 潘氏细胞密度降低。

图 7 回肠 AB-PAS 染色结果图与潘氏细胞密度统计图($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Note. A, E. CON group. B. DHD group. C. DHB group. D. DHL group. F. CDD group. G. CDL group. H. CDB group. Upward arrow. The density of Paneth cells increased. Down arrow. The density of Paneth cells decreased.

Figure 7 AB-PAS staining results of ileum and Paneth cell density statistics($\bar{x} \pm s, n = 6$)

2.8 大鼠结肠组织中 Nrf2 与 HO-1 表达量变化

湿热、寒湿刺激大鼠后, DHD 组、CDD 组 Nrf2 与 HO-1 的表达量较 CON 组显著降低($P < 0.01$), DHD 组更明显。给予白头翁汤、理中汤, DHB 组大

鼠结肠组织中 Nrf2、HO-1 表达量较 DHD 组明显上升($P < 0.01$); DHL 组 Nrf2、HO-1 表达量明显升高($P < 0.01$)。CDL 组 HO-1 表达量较 CDD 组均显著性升高($P < 0.01$), Nrf2 无变化。CDB 组 Nrf2 表

达量较 CDD 组显著性升高, HO-1 显著性降低 ($P < 0.01$)。结果表明, DHD 组、CDD 组大鼠结肠组织中 Nrf2、HO-1 表达量下降, DHD 组更明显。白头翁汤可上调湿热泄泻大鼠 Nrf2 的表达量, 对 HO-1 无回调作用。理中汤可恢复寒湿、湿热泄泻大鼠结肠组织中 HO-1 的表达量, 对寒湿泄泻大鼠 Nrf2 的表达量无影响(图 8)。

2.9 大鼠结肠组织中 AQP-4 表达量变化

同 CON 组相比, DHD 组、CDD 组 AQP-4 的表达

量均降低, 差异极具显著性 ($P < 0.01$), DHD 组更明显。给予白头翁汤、理中汤后, DHB 组、DHL 组与 DHD 组比较均显著上升 ($P < 0.01$)。CDL 组、CDB 组较 CDD 组无明显变化。综上所述, DHD 组、CDD 组大鼠结肠组织中 AQP-4 表达量降低, DHD 组更明显。白头翁汤可上调湿热泄泻大鼠结肠组织中 AQP-4 的表达量, 对寒湿泄泻无影响。理中汤对寒湿泄泻大鼠结肠组织中 AQP-4 的表达量无影响, 提高湿热泄泻大鼠 AQP-4 的表达量(图 9)。

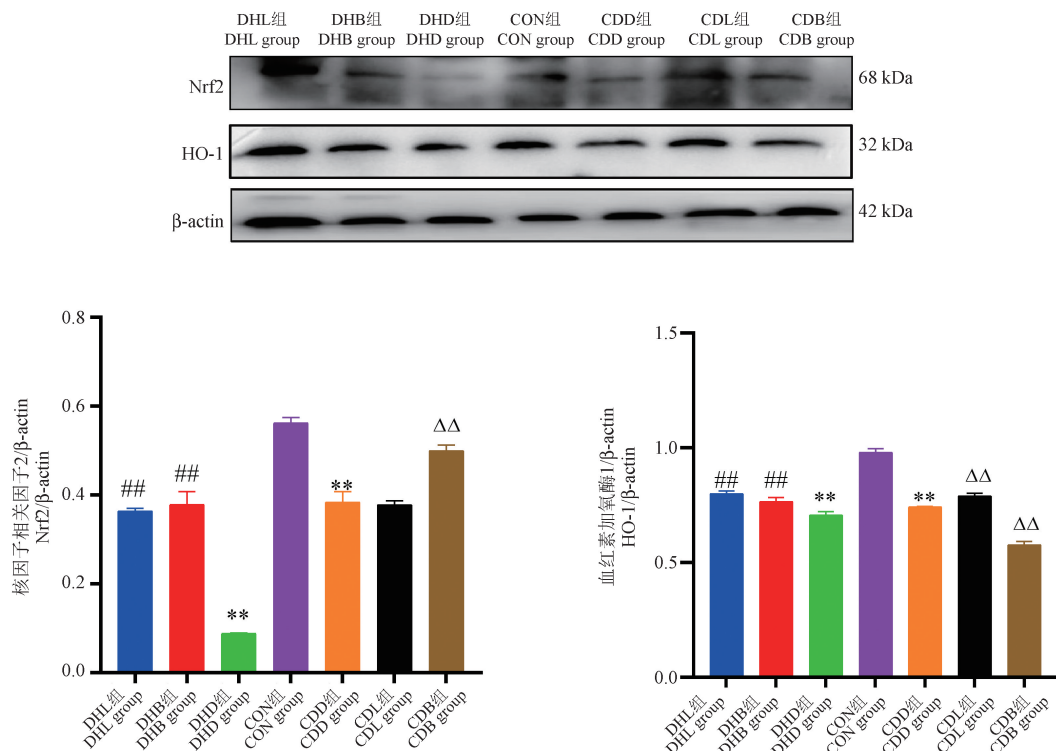


图 8 大鼠结肠组织中 Nrf2 和 HO-1 蛋白表达情况 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Figure 8 Expression of Nrf2 and HO-1 proteins in rat colon ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

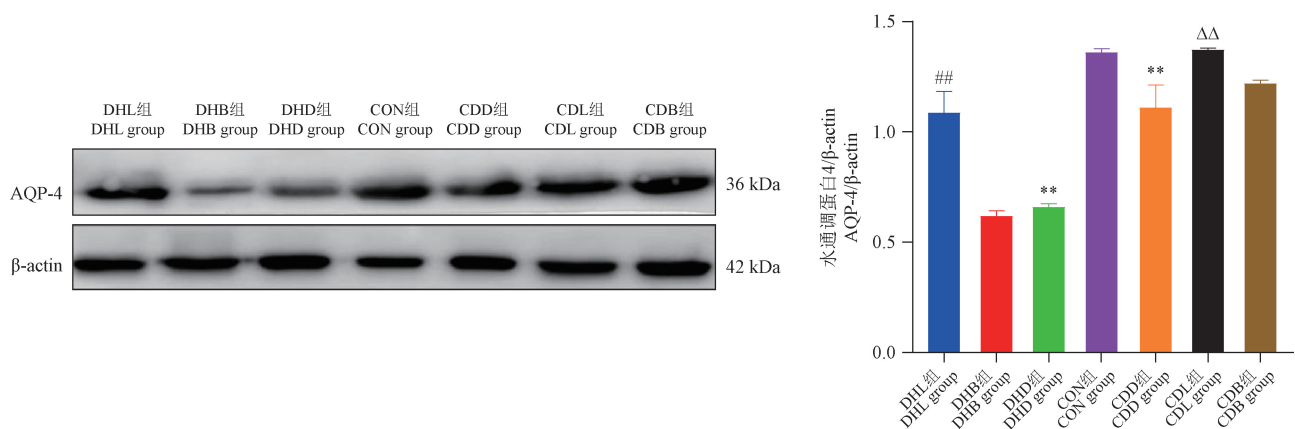


图 9 大鼠结肠组织中 AQP-4 蛋白表达情况 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Figure 9 Expression of AQP-4 protein in rat colon ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3 讨论

研究表明,建立大鼠湿热、寒湿泄泻模型的方法不尽相同,董秋阳^[2]采用灌服猪油、牛栏山二锅头,温度、湿度分别控制为 33 ~ 35℃、93% ~ 95%,并腹腔注射大肠杆菌菌液,建立大鼠湿热泄泻模型;凌霄等^[15]采用高温(32 ± 2)℃和高湿 85% ~ 90%、高糖高脂饲料、白酒,灌胃大肠埃希菌建立湿热泄泻大鼠模型;于维涛等^[16]采用 0℃冰水灌胃联合 10℃冰水泡浴,并灌胃辣椒素、乙醇建立寒热证大鼠模型;李蓉等^[17]采用温度(4.0 ± 0.5)℃、湿度 90% ± 2%的人工气候箱建立寒湿泄泻模型。此外,《素问·阴阳应象大论》中记载:“湿盛则濡泄”,要建立大鼠湿热、寒湿泄泻模型,需增加环境中湿度^[18]。白头翁汤灌胃 UC 小鼠生长状况好转、进食增加、体重升高^[19]。白头翁汤灌胃 LPS 攻毒后腹泻小鼠体重显著增高^[20]。附子理中汤干预脾阳虚证模型大鼠,精神状态、活动状况、采食量与饮水量、大便情况均有不同程度的改善^[21]。附子理中汤干预溃疡性结肠炎脾肾阳虚型大鼠,大鼠粪便、进食、毛色、活动及体重等均有所改善^[22]。因此,本研究设立湿热温度(32 ± 2)℃、相对湿度 82% ± 5%,寒湿温度(4 ± 2)℃、相对湿度 82% ± 5%,饲养 8 h。第 5 天开始灌胃番泻叶(2 mL/200 g)建立湿热、寒湿泄泻模型。发现湿热泄泻大鼠精神沉郁,毛发潮湿无光泽,粪便稀软,严重者呈水样。寒湿泄泻大鼠精神萎靡、喜扎堆、不爱动、毛发粗糙竖立、粪便稀软粘腻。两组大鼠采食量、饮水量下降,体重下降,说明此方法建立湿热、寒湿泄泻模型可行。白头翁汤、理中汤分别灌胃湿热、寒湿泄泻大鼠,其临床症状、体重、采食量、饮水量均有所回升。说明白头翁汤、理中汤对泄泻大鼠有治疗作用。

肠杯状细胞来源于肠粘膜的基底干细胞,形状像酒杯,含有粘液颗粒。林春发等^[23]研究发现湿热泄泻仔猪小肠中杯状细胞数量减少。盛颖等^[24]对脾虚大鼠小肠杯状细胞进行统计,发现脾虚模型大鼠杯状细胞数目减少。潘氏细胞含有溶菌酶和其他肽,用于保护宿主免受肠道病原体的侵害,可以控制肠道炎症^[25]。潘氏细胞的改变可导致炎症性肠病(克罗恩病和溃疡性结肠炎)。克罗恩病患者通常表现出健康的潘氏细胞数量减少,急性炎症区域的防御素表达减少^[26]。因此本研究运用 AB-PAS 染色记录大鼠结肠、回肠中杯状细胞,回肠潘氏细

胞密度的变化,发现湿热、寒湿泄泻大鼠结肠、回肠组织中杯状细胞密度、回肠组织中潘氏细胞密度明显降低,两组无显著性差异,说明湿热、寒湿泄泻模型建立相对成功,经灌胃白头翁汤、理中汤后,细胞密度显著增高。白头翁汤能够恢复回肠组织中潘氏细胞密度的降低。理中汤可以改善寒湿泄泻大鼠杯状、潘氏细胞密度的降低,进而恢复肠粘膜屏障,减轻肠道的炎症反应。

Nrf2/HO-1 通路伴随着过氧化氢和其他活性氧在肠道积聚的氧化应激在肠道炎症中起着重要作用^[27-28]。研究表明,溃疡性结肠炎大鼠肠组织 Nrf-2 蛋白表达量显著降低^[29]。本研究中湿热、寒湿泄泻大鼠血清中 Nrf2 与 HO-1 表达量显著下降,寒湿泄泻大鼠变化更明显。提示湿热、寒湿泄泻大鼠机体的抗炎抗氧化能力下降。Nrf2 通过调控 HO-1 的表达以介导抗氧化和抗炎,而且 HO-1 已被证实对大鼠结肠炎有重要保护作用^[30-31]。此外,激活 Nrf2 依赖的抗氧化反应也是肠道毒性治疗的一个策略,能够促进细胞生长以治疗肠道毒性^[32]。本研究中,白头翁汤可上调泄泻大鼠 Nrf2 的表达量,理中汤能够上调泄泻大鼠 Nrf2 与 HO-1 的表达量,提示白头翁汤、理中汤能够改善湿热、寒湿泄泻大鼠肠道的抗炎能力。

AQP4 参与了肠道水分的吸收过程,而且从结肠隐窝到表面的作用力逐渐增强^[33]。王晓玲等^[34]发现泄泻状态下,结肠粘膜 AQP-4 表达量下降,因此对结肠腔内水分吸收减少,导致大便含水量增加、大便溏稀、引起腹泻。谭洁等^[35]发现水通道蛋白 4 在结肠水重吸收中具有重要的生理学作用,湿热泄泻型肠易激综合征大鼠回盲部、结肠远端 AQP-4 的表达明显少于空白组。在本研究中,湿热、寒湿泄泻大鼠结肠组织中 AQP-4 表达量较空白组显著降低,湿热泄泻大鼠更明显,与其他研究结果一致。白头翁汤可上调湿热泄泻大鼠 AQP-4 表达量,理中汤对寒湿泄泻大鼠 AQP-4 表达量无影响。据此推测白头翁汤可恢复湿热泄泻大鼠结肠组织中 AQP-4 的表达,保护肠道内环境。

综上,湿热、寒湿泄泻模型建立成功。湿热泄泻临床症状更明显。湿热、寒湿泄泻大鼠肠粘膜杯状细胞、潘氏细胞密度均降低。白头翁汤、理中汤均可有效改善湿热、寒湿泄泻大鼠的临床症状,脾病理组织损伤,结肠、回肠中杯状细胞密度,回肠中潘氏细胞密度,抗氧化指标等的变化。湿热、寒湿

泄泻大鼠结肠中 Nrf2、HO-1 与 AQP-4 的表达量降低。寒湿泄泻大鼠氧化应激指标下降更明显, 湿热泄泻大鼠 AQP-4 变化更明显。白头翁汤、理中汤用于治疗湿热、寒湿泄泻具有显著效果, 而白头翁汤对寒湿泄泻, 理中汤对湿热泄泻效果不明显, 提示临床应辨证用药。

参 考 文 献(References)

- [1] 冯汉财. 痢疾的中医古籍整理及临床诊疗方案的梳理 [D]. 广州: 广州中医药大学; 2011.
Feng HC. Literature research of Chinese ancient books on dysentery [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine; 2011.
- [2] 董秋阳. 郁金散治疗小鼠湿热泄泻的疗效与机理研究 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学; 2021.
Dong QY. Study on the therapeutic effect and mechanism of Yujin Powder on dampness-heat diarrhea in mice [D]. Harbin: Northeast Agricultural University; 2021.
- [3] 赵明, 王德芳, 苏晓兰. 白头翁汤合黄连解毒汤加减对溃疡性结肠炎患者症状缓解及肠黏膜屏障功能的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(2): 367-371.
Zhao M, Wang DF, Su XL. Effect of modified Baitouweng Decoction and Huanglian Jiedu Decoction on symptom relief and intestinal mucosal barrier function in patients with ulcerative colitis [J]. World J Integr Tradit West Med, 2021, 16(2): 367-371.
- [4] 王振磊, 孙萍萍, 李天晓, 等. 白头翁汤激活 NLRP3 炎症小体治疗炎症性肠病的研究 [J]. 中药材, 2012, 35(8): 1280-1286.
Wang ZL, Sun PP, Li TX, et al. *Pulsatilla* decoction treat inflammatory bowel disease by activating NLRP3 [J]. J Chin Med Mater, 2012, 35(8): 1280-1286.
- [5] 江海松. 附子理中汤联合西药与单纯西药治疗腹泻型肠易激综合征疗效对比 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(5): 779-781.
Jiang HS. Comparison of therapeutic effects of Fuzi Lizhong Decoction combined with western medicine and simple western medicine on diarrhea irritable bowel syndrome [J]. J Med Theor Pract, 2022, 35(5): 779-781.
- [6] 李玉丽, 刘娅薇, 谭周进. 基于肠道菌群功能探究泄泻肠道湿热证和泄泻寒湿困脾证的“同病异治” [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 140-149.
Li YL, Liu YW, Tan ZJ. Discussion on treatment of diarrhea of intestinal dampness-heat syndrome and of cold-dampness disturbing spleen syndrome with different methods: based on intestinal microbiota function [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(16): 140-149.
- [7] 伏扬, 曾悦. 潘氏细胞及其与急性胰腺炎关系的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2021, 41(5): 338-341.
Fu Y, Zeng Y. Research progress in paneth cell and its relationship with acute pancreatitis [J]. Int J Digest Dis, 2021, 41(5): 338-341.
- [8] Knoop KA, Newberry RD. Goblet cells: multifaceted players in immunity at mucosal surfaces [J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(6): 1551-1557.
- [9] Nakanishi Y, Reina-Campos M, Nakanishi N, et al. Control of paneth cell fate, intestinal inflammation, and tumorigenesis by PKC α /I [J]. Cell Rep, 2016, 16(12): 3297-3310.
- [10] 马琪. 基于代谢组学和网络药理学的白头翁汤治疗湿热泄泻的作用机制研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学; 2018.
Ma Q. Treatment effects of *Pulsatilla* decoction in dampness-heat diarrhea by metabolomics and network pharmacology approach [D]. Lanzhou: Gansu Agricultural University; 2018.
- [11] 雷槟恺, 李顺昌, 高德润, 等. Nrf2/HO-1 通路在有氧运动干预 2 型糖尿病大鼠骨骼肌氧化应激中的作用 [J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(3): 289-295.
Lei BK, Li SC, Gao DR, et al. The role of Nrf2/HO-1 pathway in aerobic exercise intervention on oxidative stress of skeletal muscle in type 2 diabetic rats [J]. Chin J Rehabil Med, 2022, 37(3): 289-295.
- [12] 曾议, 李国, 李红翠, 等. 熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎患者疗效及对血清 Nrf2 和 HO-1 水平的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(2): 211-214.
Zeng Y, Li G, Li HC, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with primary biliary cholangitis and cirrhosis and its effect on serum Nrf2 and HO-1 levels [J]. J Pract Hepatol, 2022, 25(2): 211-214.
- [13] Wang KS, Ma T, Filiz F, et al. Colon water transport in transgenic mice lacking aquaporin-4 water channels [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 279(2): G463-G470.
- [14] Yang B, Verkman AS. Water and glycerol permeabilities of aquaporins 1-5 and MIP determined quantitatively by expression of epitope-tagged constructs in *Xenopus* oocytes [J]. J Biol Chem, 1997, 272(26): 16140-16146.
- [15] 凌霄, 李伟霞, 李春晓, 等. 芍药汤对湿热泄泻大鼠的炎症细胞因子与肠道菌群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 16-24.
Ling X, Li WX, Li CX, et al. Effect of Shaoyao tang on inflammatory cytokines and intestinal flora in rats with dampness-heat diarrhea [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(5): 16-24.
- [16] 于维涛, 文彬, 覃景春, 等. 寒热不同证候大肠癌大鼠细胞外基质特征差异分析 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 144-149.
Yu WT, Wen B, Qin JC, et al. Difference in pathological characteristics of ECM between colorectal cancer rats with Han syndrome and Re syndrome [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(4): 144-149.
- [17] 李蓉, 张六通, 陈会敏. 外感寒湿对小鼠胰蛋白酶及蛋白酶激活受体 2 的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(1): 18-19.
Li R, Zhang LT, Chen HM. Effects of external cold dampness on trypsin and PAR-2 of mice [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2014,

- 16(1): 18–19.
- [18] 《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》[J]. 中国道教, 2020, 2: 1.
Huangdi Neijing, Su Wen, Yin and Yang should be like a big theory (excerpt) [J]. Chin Taoism, 2020, 2: 1.
- [19] 王学伟, 徐丽君, 曹勤, 等. 基于 PKC θ -I κ B-NF- κ B 信号通路研究白头翁汤介导 NKT 细胞抑制分泌 IL-13 因子治疗 UC 机制 [J]. 甘肃科学学报, 2022, 34(2): 43–48.
Wang XW, Xu LJ, Cao Q, et al. Study on the mechanism of *Pulsatilla* decoction mediating NKT cell inhibition of IL-13 in the treatment of UC in PKC θ -I κ B-NF- κ B pathway [J]. J Gansu Sci, 2022, 34(2): 43–48.
- [20] 胡屹屹, 穆祥, 胡元亮. 中药方剂白头翁汤抗细菌内毒素的作用研究 [J]. 中国农业大学学报, 2011, 16(6): 132–136.
Hu YY, Mu X, Hu YL. Study on the antiendotoxin action of *pulsatillae* decoction [J]. J Chin Agr Univ, 2011, 16(6): 132–136.
- [21] 宁晚玲. 附子理中汤对脾阳虚证模型大鼠 AQP4 及 ANP 表达及干预机制的研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学; 2017.
Ning WL. Study on the effect of Fuzi Lizhong decoction of AQP4 and ANP in rats with spleen Yang deficiency syndrome and its intervention mechanism [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine; 2017.
- [22] 朱丹. 附子理中汤灌肠对溃疡性结肠炎脾肾阳虚型大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学; 2015.
Zhu D. Effect of Fuzi Lizhong Decoction *Enema* on levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 of rats with UC leaded by Yang deficiency of spleen and kidney [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 2015.
- [23] 林春发, 郝永峰, 刘娟. 术苦苓总多糖对湿热泄泻仔猪小肠杯状细胞数量以及 MUC-2 和 ITF-3 mRNA 转录的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2019, 50(6): 1301–1311.
Lin CF, Hao YF, Liu J. Effect of polysaccharides from *ZhuKuQin* on the number of intestinal goblet cell and the transcription of MUC-2 and ITF-3 mRNA in the small intestine of damp-heat diarrhea piglets [J]. Chin J Anim Vet Sci, 2019, 50(6): 1301–1311.
- [24] 盛颖, 丁金芳, 冯群先, 等. 大鼠脾虚模型的小肠杯状细胞形态 [J]. 南京中医学院学报, 1987, 3(3): 21–22, 64.
Sheng Y, Ding JF, Feng QX, et al. On morphology of the goblet cells in rats' small intestines made on the model of syndrome of deficiency of the spleen [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 1987, 3(3): 21–22, 64.
- [25] Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts [J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 289–311.
- [26] Wehkamp J, Koslowski M, Wang G, et al. Barrier dysfunction due to distinct defensin deficiencies in small intestinal and colonic Crohn's disease [J]. Mucosal Immunol, 2008, 1: S67–S74.
- [27] Abed DA, Goldstein M, Albany H, et al. Discovery of direct inhibitors of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction as potential therapeutic and preventive agents [J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(4): 285–299.
- [28] Deshmukh P, Unni S, Krishnappa G, et al. The Keap1-Nrf2 pathway: promising therapeutic target to counteract ROS-mediated damage in cancers and neurodegenerative diseases [J]. Biophys Rev, 2017, 9(1): 41–56.
- [29] Serrya MS, El-Sheakh AR, Makled MN. Evaluation of the therapeutic effects of mycophenolate mofetil targeting Nrf-2 and NLRP3 inflammasome in acetic acid induced ulcerative colitis in rats [J]. Life Sci, 2021, 271: 119154.
- [30] Wang WP, Guo X, Koo MW, et al. Protective role of heme oxygenase-1 on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(2): G586–G594.
- [31] Sahin K, Tuzcu M, Gencoglu H, et al. Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats [J]. Life Sci, 2010, 87(7-8): 240–245.
- [32] Xu R, Yin J, Zhang Y, et al. Annexin A3 depletion overcomes resistance to oxaliplatin in colorectal cancer via the MAPK signaling pathway [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 14585–14593.
- [33] 康楠, 王风云, 陈婷, 等. 参苓白术散加减方对结肠黏膜组织水通道蛋白 4、水通道蛋白 8 表达的影响 [J]. 环球中医药, 2015, 8(6): 683–687.
Kang N, Wang FY, Chen T, et al. The effects of modification of prescription of Shenling Baizhu Power on the expressions of AQP4 and AQP8 in colonic mucosa tissue [J]. Glob Tradit Chin Med, 2015, 8(6): 683–687.
- [34] 王晓玲, 王俊平. 腹泻大鼠结肠水通道蛋白 4 表达与分布的研究 [J]. 山西医药杂志, 2007, 36(12): 1079–1081.
Wang XL, Wang JP. Expression of aquaporin 4 in colonic epithelium of diarrhea rats [J]. Shanxi Med J, 2007, 36(12): 1079–1081.
- [35] 谭洁, 滕久祥, 彭芝配, 等. 九香止泻片对湿热型泄泻肠易激综合征模型大鼠 AQP4、PKA 与 cAMP 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(7): 23–26.
Tan J, Teng JX, Peng ZP, et al. Effects of JXZXP on AQP4, PKA and cAMP expression of irritable bowel syndrome rats with damp-heat diarrhea type [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2012, 32(7): 23–26.

[收稿日期] 2022-09-09