

## 实验研究

# 益气解毒方对溃疡性结肠炎大鼠线粒体结构与炎症反应因子的相关性影响

林燕 李文静 常孟然 赵程博文

(北京中医药大学,北京,100029)

**摘要** 目的:观察溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis,UC)大鼠结肠线粒体结构损伤与炎症反应因子表达之间的相关性,分析益气解毒方在UC急、慢性期2个时期的临床疗效,探讨益气解毒方对不同时期的结肠炎性反应因子与线粒体结构的调节作用。方法:采用家兔结肠黏膜组织致敏加TNBS-乙醇灌肠的免疫复合法造模,将100只Wistar大鼠随机分成正常组、模型组、益气解毒组和美沙拉嗪组,分别于造模后第1天、给药后第2周末、给药后第6周末3个时间点取材,观察电镜下大鼠结肠黏膜上皮细胞的超微结构,进行结肠线粒体Flameng评分,采用免疫组织化学法测定结肠黏膜TNF- $\alpha$ 、ICAM-1的表达水平。结果:大鼠结肠黏膜细胞超微结构的损伤持续存在于UC急性期与慢性期的整个病程中,线粒体的损伤更为严重持久。结肠黏膜的TNF- $\alpha$ 、ICAM-1表达显著升高,随着病情的进展这2个指标均有所下降,但至慢性期仍然显著高于正常对照组。UC整个病变过程中,线粒体的损伤与结肠黏膜TNF- $\alpha$ 的表达基本同步。美沙拉嗪对急性期线粒体有一定的修复作用,但远期疗效不佳,慢性期其线粒体结构恢复不明显。益气解毒方可持续修复受损的线粒体,效果明显优于美沙拉嗪,至慢性期线粒体结构基本接近正常水平。在调节TNF- $\alpha$ 、ICAM-1方面,急性期美沙拉嗪下调的幅度要大于益气解毒方。至慢性期益气解毒方后来居上,其下调幅度明显大于美沙拉嗪,更接近正常值。结论:慢性期线粒体结构损伤与炎症反应因子TNF- $\alpha$ 的持续高表达具有相关性,可能是引起UC复发与结肠黏膜损伤的潜在因素。美沙拉嗪可快速地控制炎症反应的急性发作,益气解毒方则对持续的慢性炎症反应有更好的抑制作用,特别是能够持续修复受损的线粒体,对慢性期抗复发更具疗效与优势。

**关键词** 益气解毒方;溃疡性结肠炎;线粒体结构;炎症反应因子;相关性

## Relevant Effects of Yiqi Jiedu Formula on Mitochondrial Structure and Inflammatory Factor of Ulcerative Colitis Rat

Lin Yan, Li Wenjing, Chang Mengran, Zhao Cheng Bowen

(School of Basic Medical Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract Objective:** To observe the relativity of mitochondrial structure damage and the express of inflammatory factor in UC rats, to analysis the curative effect of Yiqi Jiedu formula (Qi-tonifying and toxicity-relieving formula) in acute and chronic phase, and to discuss the regulatory mechanism of Yiqi Jiedu formula in inflammatory factors and mitochondrial structure in different phases.

**Methods:** The experimental rat models with ulcerative colitis were set up by immune complex method (sensitization with rabbit mucous membrane of colon and coloclustering with TNBS and 50% alcohol). One hundred rats were randomly divided into the normal group, model group, Yiqi Jiedu group and mesalazine group. Colon samples were taken from the four groups at the 1st day, 14th day and 56th day respectively of and the ultra-microstructure of rat colonic mucosal epithelial cells were observed under electron microscope. The colon mitochondria with Flameng score system were graded and the expressing level of TNF- $\alpha$  and ICAM-1 in mucous membrane of colon were tested by immunohistochemical method. **Results:** The damage of ultra-microstructure in mucous membrane of colon cells existed in the whole UC process, especially the mitochondria was more lasting and serious. The expresses of TNF- $\alpha$  and ICAM-1 in colonic mucosa increased obviously and descended with the progression, but both of which are higher than those of the normal group in chronic phase. The damage of the mitochondria mainly synchronizes with the express of TNF- $\alpha$  in colonic mucosa in the whole progression of UC. To some extent, mesalazine had some repairing effects in acute phase, but poor efficacy in chronic phase, no apparent recovery of mitochondria in chronic phase. In the respects of regulating TNF- $\alpha$  and ICAM-1, the decline rate by mesalazine in acute phase was significantly over Yiqi Jiedu formula. While in chronic phase, Yiqi Jiedu formula overtook mesalazine, with the decline rate over mesalazine, which was closer to normal level. **Conclusion:** The damage of mitochondrial structure in chronic phase may correlate with the lasting high express of inflammatory factor, and which maybe the potential cause to palindromia and the damage of colonic mucosa. Mesalazine may rapidly control the acute exacerbation of inflammation, while the Yiqi Jiedu for-

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:81202682)

通信作者:林燕(1977.02—),女,医学博士,副教授,副主任医师,硕士生导师,研究方向:消化疾病的中医药治疗, E-mail: yanlin77211@163.com

mula is better in controlling the lasting chronic inflammation, especially in lastingly repairing the damaged mitochondria. It shows great superiorities in anti-palindromia in chronic phase.

**Key Words** Yiqi Jiedu formula; Ulcerative colitis; Mitochondrial structure; Inflammatory factor; Relativity

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.041

溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)是以结肠黏膜溃疡和慢性炎症反应为主要病理特点的自身免疫性疾病,在我国的发病率呈逐年上升的趋势。因其病因复杂,易反复发作,治愈难度大,与结肠癌关系密切,被世界卫生组织称为难治性疾病。因此,探索 UC 的发病机制,提高治愈率,降低复发率成为现代医学研究的重要课题。中医学在整体观与辨证论治指导下,辨病与辨证相结合治疗本病,近年来取得较好的疗效,尤其在提高治愈率、降低复发率方面显示出独特的优势。本研究从炎症反应因子与线粒体损伤的关系出发,观察 UC 大鼠结肠线粒体结构损伤与炎症反应因子表达之间的相关性,比较益气解毒方在 UC 急性期与慢性期 2 个时期的临床疗效和疗效特点,探讨益气解毒方对不同时期的结肠炎症反应因子与线粒体结构的调节作用,以寻求抗复发的突破口。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级健康 Wistar 大鼠 100 只,雄性,体重 180~200 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物许可证号:SCXK(京)2012-0001。清洁级健康大耳白家兔 10 只,体重约 2 kg,由北京海淀区兴隆实验动物养殖场提供,动物许可证号:SCXK(京)2011-0006。

1.2 主要试剂 三硝基苯磺酸(TNBS)(Sigma 公司),完全弗氏佐剂(Sigma 公司),BCA 蛋白定量试剂盒(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司),3.5% 水合氯醛溶液,4% 多聚甲醛溶液,4% 戊二醛磷酸缓冲液,1% 钼酸固定液,丙酮,无水乙醇,二甲苯,生理盐水等。

1.3 试药 益气解毒方:生黄芪 30 g、茯苓 15 g、黄连 10 g、连翘 15 g、蒲公英 20 g、当归 10 g、木香 10 g、焦三仙各 10 g、炙甘草 6 g,购于北京同仁堂药店。美沙拉嗪肠溶片:0.25×24 片/盒,由葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限责任公司生产,批准文号为国药准字 H19980148。

1.4 实验仪器 Shandon 全自动石蜡包埋机,Shandon 全自动石蜡切片机,Olympus Vanox 显微镜,Nikon 显微照相系统,透射电子显微镜(日立 H7650),离心机(北京医用离心机厂生产)。

## 1.5 方法

1.5.1 造模方法 采用家兔结肠黏膜组织致敏加 TNBS-乙醇灌肠的免疫复合法制备大鼠 UC 模型<sup>[1-2]</sup>。

1.5.2 造模原理 免疫复合法,先利用家兔结肠黏膜蛋白异体抗原刺激,使实验大鼠肠道菌群失调,肠腔内致病菌和条件致病菌增多,增加肠黏膜通透性,导致肠腔内细菌及细菌产物向黏膜固有层移位,引起免疫细胞的激活及炎症反应。再用化学诱导,TNBS 是一种半抗原物质,乙醇作为有机溶剂溶解肠黏膜表面的粘液,破坏肠黏膜屏障,使 TNBS 与肠组织大分子组织蛋白结合后成为完全抗原,导致针对肠黏膜的免疫反应,从而诱导 UC 的发生。这种造模方法的原理与 UC 的发病机制是基本相符的,且模型病变持续时间长,能够完整地体现出 UC 急慢性不同时期的病理变化,符合本研究要求。

1.5.3 操作方法 空气栓塞法处死家兔后,将家兔备皮,剖开,取出结肠,将结肠剪成 5 cm 左右的一段,挤出肠中粪便后将结肠纵剖开,用自来水冲洗干净,再分别用蒸馏水和生理盐水冲洗。将培养皿放置在铺满冰的搪瓷盘上,把结肠平铺在培养皿上,用刀片刮取结肠黏膜。将刮取的结肠黏膜低温匀浆,离心(4℃,3 500 r/min,30 min),取上清液 BCA 法测定上清液中蛋白含量。将上清液与等体积完全弗氏佐剂混合制成抗原乳化液(每次注射前现用现配,用 2 只玻璃注射器相互抽打 1 h 混匀)。分别于大鼠饲养的第 1 d、14 d、21 d 在其足趾、腹股沟等部位皮下注射抗原乳化液(每次每只大鼠注射含有 8 mg 蛋白的抗原乳化液)。第 28 d 将禁食 36 h 的大鼠用 3.5% 水合氯醛(每 100 g 体重注射 1 mL)腹腔麻醉,将一直径 2 mm、长约 12 cm 的橡胶管轻缓插入大鼠肛门,深约 8~10 cm,以三硝基苯磺酸灌肠(将 TNBS 配成 120 mg/mL 的溶液后与等体积 50% 乙醇溶液混合,每千克体重大鼠注射含 120 mg TNBS 的溶液),灌肠后将大鼠倒置 2 min 后放回笼内。

1.5.4 分组设计与给药 100 只 wistar 大鼠随机分成正常组、模型组、益气解毒组和美沙拉嗪组,其中正常组和模型组每组各 30 只,益气解毒组和美沙拉嗪组每组各 20 只。造模成功后自第 2 天开始,正常组、模型组每日用洁净水灌胃 1 次(1 mL/100 g);益

气解毒组每日以益气解毒方(生药量 1.55 g/mL)灌胃 1 次(1 mL/100 g);美沙拉嗪组每日以美沙拉嗪肠溶片混悬液(0.0234 g/mL)灌胃 1 次(1 mL/100 g)。持续给药 6 周。

1.5.5 取材及指标观察

1.5.5.1 大鼠结肠线粒体 Flameng 评分 冰上操作,快速切取 3~5 块 1 mm<sup>3</sup> 病变结肠组织,浸于 4% 戊二醛磷酸缓冲液,4 ℃ 保存。制作电镜标本,透射电镜观察大鼠结肠黏膜上皮细胞的超微结构。采用 Flameng 评分法评价线粒体超微结构的改变<sup>[3]</sup>,每组随机选取一个标本,每个标本随机选择 5 个视野,每个视野随机选择 20 个线粒体(共 100 个),每个线粒体按照其超微结构改变程度评分。见表 1。

表 1 Flameng 评分

线粒体损伤程度	评分
线粒体颗粒完整,结构正常	0
线粒体轻度肿胀,线粒体嵴和基质超微结构正常,基质颗粒缺失。	1
线粒体中度肿胀,基质透明,线粒体嵴没有破坏。	2
线粒体严重肿胀,线粒体嵴断裂(可见灶性凝集,凝块大小不一)	3
线粒体严重肿胀,线粒体嵴完全断裂,线粒体内外膜完整性丧失。	4

1.5.5.2 结肠黏膜 TNF-α、ICAM-1 表达 断头处死大鼠,从肛门向上取 8~10 cm 的结肠组织,沿肠系膜纵行剖开,4 ℃ 生理盐水清洗去除肠内容物,肉

眼观察结肠黏膜大体形态。取病变部位 1~2 cm 放入 4% 多聚甲醛溶液中固定 48 h,标本脱水、二甲苯透明、石蜡包埋后 6 μm 厚切片。用 HE 染色方法观察结肠病理形态学改变;用免疫组织化学法测定结肠黏膜 TNF-α、ICAM-1 的表达水平。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件对各项数据进行分析,各组数据首先进行正态性检验,如符合正态分布,各组均数的比较采用单因素方差分析,采用 LSD 检验方法进行两两比较;如不符合正态分布,采用非参数检验的秩和检验方法进行数据分析,SNK-q 检验方法进行两两比较。实验结果以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, $P < 0.05$  为差异有统计学意义, $P < 0.01$  为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠结肠线粒体 Flameng 评分 见表 2。

2.2 大鼠结肠组织 TNF-α、ICAM-1 表达的比较 光镜下可见 TNF-α、ICAM-1 表达的阳性细胞,其包浆为棕黄色着色,背景为淡黄色,每组选择 6 个切片,每个切片随机检测 5 个染色较好的高倍视野,运用 IPP 图像分析软件计算每个视野的阳性表达量,5 个视野的均数即代表该样本的阳性表达量,值越高,提示表达越强。见表 3、表 4。

表 2 大鼠线粒体 Flameng 评分结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	造模后第 1 天	第 2 周	第 6 周
正常组	0.222 ± 0.418	0.212 ± 0.414	0.202 ± 0.404
模型组	3.323 ± 1.414 **	2.868 ± 1.274 **	2.684 ± 1.209 **
美沙拉嗪组		2.061 ± 1.402 **△△	1.626 ± 1.225 **△△
益气解毒组		1.315 ± 1.403 **△△▲	0.656 ± 0.847 △△▲□□

注:与同时期正常组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ;与同时期模型组比较:△△  $P < 0.01$ ;与同时期美沙拉嗪组比较:▲  $P < 0.05$ ;与同组不同时期比较:□□  $P < 0.01$ 。

表 3 大鼠结肠组织 TNF-α 表达的比较

组别	例数	造模后第 1 天	第 2 周	第 6 周
正常组	10	41.09 ± 13.01	41.61 ± 14.01	42.79 ± 15.64
模型组	10	187.41 ± 34.98 **	169.12 ± 31.79 **	140.01 ± 30.03 **■
美沙拉嗪组	10		98.85 ± 15.60 *△△	90.94 ± 15.85 *△△
益气解毒组	10		123.91 ± 18.11 *△△□	87.01 ± 16.70 *△△■

注:与同时期正常组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ;与同时期模型组比较:△  $P < 0.05$ ,△△  $P < 0.01$ ;与同时期美沙拉嗪组比较:□  $P < 0.05$ ;与同组不同时期比较■  $P < 0.05$ ,■■  $P < 0.01$ 。

表 4 大鼠结肠组织 ICAM-1 表达的比较

组别 (n = 10)	例数	造模后第 1 天	第 2 周	第 6 周
正常组	10	0.381 ± 0.092	0.325 ± 0.089	0.382 ± 0.129
模型组	10	3.167 ± 0.361 **	2.803 ± 0.327 **	2.045 ± 0.38 *▲▲
美沙拉嗪组	10		1.480 ± 0.195 *△△	1.095 ± 0.133 *△△
益气解毒组	10		1.615 ± 0.277 *△	0.703 ± 0.155 *△△▲▲

注:与同时期正常组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ;与同时期模型组比较:△  $P < 0.05$ ,△△  $P < 0.01$ ;与同组不同时期比较▲  $P < 0.05$ ,▲▲  $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

UC 以直肠与结肠黏膜的慢性炎症反应和溃疡形成为主要病理特点,结肠黏膜损伤是其病理基础。在 UC 的复杂病理机制中,不论是肠道的原发性病变还是继发性损害,均会造成结肠黏膜结构和功能的损伤。也就是说,无论何种复杂的病理反应,最终所导致的都是结肠黏膜结构的破坏和功能的障碍。线粒体是一种将物质代谢、能量代谢和遗传变异三大基本生命活动形式融于一体的半自主性细胞器,也是细胞内进行呼吸和能量转换的场所,即进行生物氧化、维持细胞生命的“能源供应站”,它的变化可以作为细胞超微结构变化的指征<sup>[4]</sup>。由此推测,UC 结肠黏膜的这种损害与线粒体的异常有着必然联系,UC 存在线粒体结构、功能的异常,而线粒体能量代谢的异常与脾虚的关系更为密切<sup>[5]</sup>。

UC 的病因和发病机制迄今仍不十分清楚。有证据显示其涉及免疫、遗传、环境、感染、精神及过敏等多方面因素,其中免疫损伤机制在 UC 发病中的重要作用已得到公认<sup>[6-7]</sup>。TNF- $\alpha$  是介导肠上皮增殖和凋亡的关键调节因子,也是参与肠道炎症反应起始与持续的重要炎症反应递质,被公认为介导 UC 的细胞因子<sup>[8-9]</sup>。黏附分子 ICAM-1 在炎症反应细胞的浸润、肠组织炎症反应形成中起着重要作用,其表达和分布的明显增加,与炎症反应严重程度密切相关<sup>[10-12]</sup>。因此,探讨结肠黏膜 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 表达与线粒体损伤的关系,对 UC 的药物疗效、作用机制及预后判定有着重要意义。

本研究发现,大鼠结肠黏膜细胞超微结构的损伤持续存在于 UC 急、慢性期的整个病程中,线粒体的损伤更为严重持久。结肠黏膜的 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 表达显著升高,随着病情的进展这 2 个指标均有所下降,但至慢性期仍然显著高于正常对照组。TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 两者之间,至慢性期 ICAM-1 的降幅更显著。尤为重要的是,在 UC 整个病变过程中,线粒体的损伤与结肠黏膜 TNF- $\alpha$  的表达基本同步。以上提示慢性期线粒体结构异常与炎症反应因子 TNF- $\alpha$  的持续高表达具有相关性,可能是引起 UC 复发与结肠黏膜损伤的潜在因素。

根据 UC 慢性复发型的发病规律和活动期与缓解期交替出现的病程变化以及其证候学特征,我们将其归为中医痢疾之“休息痢”,认为 UC 因素体脾虚,受到外邪、饮食、情志等因素的影响而发病。活动期的主要临床表现是黏液脓血便,肠黏膜充血水肿、糜烂溃疡是主要病理改变,由于正气不足,不能

彻底清除毒邪,导致 UC 病变呈慢性经过、持续发展,尽管溃疡可在一定程度上自愈,黏液脓血便减轻,由急性炎症反应转为慢性炎症反应,但脾虚难复,毒邪潜伏,久病及肾,致脾肾两虚。若此时又受到感染、环境、情志、饮食等因素的刺激,则会再次触发免疫反应,形成急性炎症反应,导致 UC 复发。可见脾虚与毒邪贯穿 UC 的始终,是主要矛盾,也是导致 UC 发生、发展和复发的关键<sup>[13-15]</sup>。因此,治疗的重点是益气健脾,恢复脾运,祛除毒邪,兼以行气活血、生肌消痈。益气解毒方在此基础上经过长期临床实践总结而来。

本研究发现,益气解毒方和美沙拉嗪均可在一定程度上修复受损的线粒体。美沙拉嗪对急性期线粒体有一定的修复作用,但远期疗效不佳,慢性期其线粒体结构恢复不明显。益气解毒方可持续修复受损的线粒体,疗效优于美沙拉嗪,至慢性期尤为明显,线粒体结构基本接近正常水平。在调节 TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 方面,急性期美沙拉嗪可迅速下调两指标,益气解毒方也能达到下调指标的作用,但美沙拉嗪下调的幅度要大于益气解毒方。慢性期,美沙拉嗪和益气解毒方均可使两指标水平持续下调,但美沙拉嗪的下调幅度趋缓,益气解毒方后来居上,其下调幅度增大超过美沙拉嗪,两指标数值更接近正常值。

由此可见,美沙拉嗪可快速地控制炎症反应的急性发作,益气解毒方则对持续的慢性炎症反应有更好的抑制作用,特别能够持续修复受损的线粒体,对慢性期抗复发更具疗效与优势。这可能是由于益气解毒方对线粒体起到了更好的修复和保护作用,使细胞的动力站得到保护,则趋使肠上皮细胞修复,发挥肠道屏障防御作用,阻断各种毒素的入侵,下调炎症反应因子表达,恢复正常的免疫功能。

#### 参考文献

- [1] 宫健伟,苑述刚,阮时宝. 对免疫方法制作溃疡性结肠炎动物模型的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(2):70-71.
- [2] 段征,汪维伟,姜蓉. 两种溃疡性结肠炎大鼠模型比较[J]. 重庆医科大学学报,2008,33(1):66-68,72.
- [3] Flameng W, Borgers M, Daenen W, et al. Ultrastructural and cytochemical correlates of myocardial protection by cardiac hypothermia in man[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,1980,79(3):413-424.
- [4] 侯丽颖,季幸姝,曾常春. 从脾功能不同角度探讨脾虚病证线粒体改变意义[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(2):92-94.
- [5] 李志晋,詹丽英,马春曦,等. 溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜超微结构变化及肠组织中 P-选择素表达的研究[J]. 广西医科大学学报,2007,24(2):183-185.

达亦下降,影响了钙释放,导致钙储量减少,影响了心肌细胞的收缩,2者共同导致心肌兴奋收缩耦联过程障碍,导致心肌舒缩功能的下降。研究中血流动力学参数也发生改变,心力衰竭大鼠 LVEDP 水平上升、-dp/dt max 水平的下降,可反映心肌舒张功能的减退;LVSP、+LVdp/dtmax 的下降可反映心肌收缩功能的障碍;与前者相符。从中医角度说明,在心力衰竭时,因心气推动无力,导致心输出量、心肌收缩力和心室顺应性明显下降,进而舒缩功能减退。经治疗后,采用温补心肾法可以增加 SERCA2a、RyR2 mRNA 及其蛋白表达量,增加钙回摄、钙释放能力,提高心肌细胞的收缩和舒张速率,改善钙循环,进而改善心肌舒缩功能。血流动力学测定结果亦显示,采用温补心肾法亦能降低 LVEDP 水平,升高-LVdp/dtmax、LVSP、+LVdp/dtmax 水平,进而改善心肌舒缩功能。

近年来,在治疗 CHF 的治法中,90%左右采用益气温阳、活血利水之法,临床效果显著<sup>[14-15]</sup>。自拟强心汤是通过采用温补心肾,温阳利水的方法改善心肌 SERCA2a、RyR2 的表达,进而改善钙循环。其治疗方式不是单纯以增加心肌细胞内钙离子浓度为目的,而是通过改善心肌细胞的舒张和收缩速率,进而改善心功能,为临床治疗提供新的思路。

参考文献

[1] 杨泉,盖鲁粤,何昆仑. Ryanodine 受体与心力衰竭[J]. 现代诊断与治疗,2008,19(1):41-43,50.  
 [2] Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling[J]. Nature,2002,415(6868):198-205.  
 [6] 高文艳,王长洪. 血瘀在溃疡性结肠炎发病机制中的研究现状[J]. 中国中西医结合消化杂志,2006,14(1):63-65.  
 [7] Sands BE, Kaplan GG. The role of TNF- $\alpha$  in ulcerative colitis[J]. Journal of Clinical Pharmacology,2007,47(8):930-941.  
 [8] 赵曼,高峰. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 现代生物医学进展,2010,10(16):3160-3165.  
 [9] 毛靖伟,唐海英,王英德. MMP-1、TIMP-1 和 TNF- $\alpha$  在溃疡性结肠炎中表达的意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2009,18(8):738-740,743.  
 [10] Yang L, Froio RM, Sciuto TE, et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- $\alpha$ -activated vascular endothelium under flow[J]. Blood,2005,106(2):584-592.  
 [11] Scaldaferrri F, Sans M, Vetrano S, et al. The role of MAPK in gover-

[3] 徐淑云. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:276.  
 [4] 喻斌,周静,吕高红,等. 心梗所致心衰大鼠模型复制的改良初探及评价[J]. 中国药理学通报,2011,27(4):577-580.  
 [5] 吕汝西,黄家卓,刘强. 冠状动脉结扎制备大鼠心肌梗死模型及血流动力学检测[J]. 广东医学院学报,2011,29(1):5-8,12.  
 [6] Thomas R. Shannon, Wilbur Y. W. Lew. Diastolic Release of Calcium From the Sarcoplasmic Reticulum[J]. Journal of the American College of Cardiology,2009,53(21):2006-2008.  
 [7] Periasamy M, Kalyanasundaram A. SERCA pump isoforms; their role in calcium transport and disease[J]. Muscle Nerve,2007,35(4):430-442.  
 [8] Yano M, Ikeda Y, Matsuzaki M. Altered intracellular Ca<sup>2+</sup> handling in heart failure[J]. J Clin Invest,2005,115(3):556-564.  
 [9] 胡淑婷. 慢性心衰大鼠心肌细胞钙调控异常及药物干预的研究[D]. 上海:第二军医大学,2011.  
 [10] 朱蕊,黄晶. 舒张性心力衰竭的发病机理与治疗进展[J]. 心血管病学进展,2006,27(2):170-172.  
 [11] 王娜,张建平,徐华洲,等. 补中益气汤对阿霉素诱导心衰大鼠的保护作用[J]. 中国中药杂志,2011,36(4):508-510.  
 [12] 史君,王静,王星,等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6 在高血压心肌梗厚大鼠实验中的意义[J]. 中国医药导报,2012,9(6):23-25.  
 [13] 杜贺,史承勇,陈少萍. 左西孟旦的研究新进展[J]. 中国循环杂志,2014,29(7):555-557.  
 [14] 玛依努尔. 斯买拉洪,迟新栋,等. 益气温阳活血利水方治疗慢性充血性心力衰竭的疗效及对神经内分泌、炎症因子的影响研究[J]. 陕西中医,2015,36(7):804-805.  
 [15] 沈淑静,洗绍祥,黄衍寿,等. 益气温阳活血利水中药对心力衰竭兔的血流动力学影响和配伍研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013(5):195-199.

(2016-01-14 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 2362 页)

ning lymphocyte adhesion to and migration across the microvasculature in inflammatory bowel disease[J]. Eur J Immunol,2009,39(1):290-300.  
 [12] Scaldaferrri F, Vetrano S, Sans M, et al. VEGF-A links angiogenesis and inflammation in inflammatory bowel disease pathogenesis[J]. Gastroenterology,2009,136(2):585-595, e5.  
 [13] 王新月,王建云. 溃疡性结肠炎中医药治疗的关键问题与优势对策[J]. 中华中医药杂志,2012,27(2):263-266.  
 [14] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志,2010,25(6):891-895.  
 [15] 沈洪,张声生,王垂杰,等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中华中医药杂志,2012,27(2):1788-1791.

(2015-09-21 收稿 责任编辑:张文婷)