

四神丸对溃疡性结肠炎大鼠的调控作用

郭敏,金子爱,潘新*

(中南民族大学 a.药学院; b.民族药学国家级实验教学示范中心; c.湖北省中药活性物质国际合作基地,
武汉 430074)

摘要 为了探讨四神丸对溃疡性结肠炎(UC)的作用机制,在硫酸葡聚糖钠盐(DSS)诱导的UC大鼠模型基础上,研究了四神丸对UC大鼠体重变化率、血便稀便、结肠长度的影响,以及对白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)、Bcl2-Associated X的蛋白质(BCL2-Associated X, Bax)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD)的调节作用.结果:与正常组相比,模型组大鼠出现严重的稀便、血便、体重减轻和结肠缩短($P < 0.01$)情况,其余给药组的症状有所改善;与正常组比较,模型组大鼠血清中IL-6、TNF- α 、Bax、VEGF含量显著升高,EGF、Bcl-2表达含量降低;同时伴随着GSH含量、SOD活力的下降及MDA含量的上升($P < 0.01$).各给药组对DSS大鼠的上述指标均呈趋向于正常组水平调节.结论:四神丸可以通过降低炎症因子(IL-6和TNF- α)、调节凋亡相关因子(上调Bcl-2和下调Bax)、调控生长因子(上调EGF和下调VEGF)、改善氧化应激损伤(降低MDA、提升GSH含量和SOD活力)来发挥对UC大鼠的治疗作用.

关键词 四神丸;溃疡性结肠炎;调控作用

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1672-4321(2025)01-0043-07

doi:10.20056/j.cnki.ZNMDZK.20250716

Regulatory effect of Sishen Wan on ulcerative colitis rats

GUO Min, JIN Ziai, PAN Xin*

(South-Central Minzu University, a.College of Pharmacy; b.National Demonstration Center for Experimental Ethnopharmacology Education; c. International Cooperation Base for Active Substances in Traditional Chinese Medicine in Hubei Province, Wuhan 430074, China)

Abstract In order to explore the mechanism of action of Sishen Wan on ulcerative colitis (UC), based on the UC rat model induced by sodium dextran sulfate (DSS), the effects of Sishen Wan on the rate of weight change, bloody and loose stools, colon length, as well as the regulatory effects of Sishen Wan on interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor - α (TNF- α), B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), Bcl2-associated X protein (Bax), vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor (EGF), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) in UC rats. Results: Compared with the normal group, the model group rats showed severe loose stools, bloody stools, weight loss, and colon shortening ($P < 0.01$), while the symptoms of the other treatment groups improved; Compared with the normal group, the serum levels of IL-6, TNF- α , Bax, and VEGF in the model group rats significantly increased, while the expression levels of EGF and Bcl-2 decreased; At the same time, there was a decrease in GSH content, SOD activity, and an increase in MDA content ($P < 0.01$). The above indicators of DSS rats in each treatment group tended to be regulated at the level of the normal group. Conclusion: Sishen Wan can exert therapeutic effects on UC by reducing inflammatory factors (IL-6 and TNF- α), regulating apoptosis related factors (upregulating Bcl-2 and downregulating Bax), regulating growth factors (upregulating EGF and downregulating VEGF), and improving oxidative stress damage (reducing MDA, increasing GSH content and SOD activity).

Keywords Sishen Wan; ulcerative colitis; regulatory effect

收稿日期 2023-09-13

*通信作者 潘新(1988-),女,实验师,博士,研究方向:中药药效物质基础,E-mail:px520520@126.com

基金项目 湖北省自然科学基金资助项目(2020CFB151);中央高校专项资金资助项目(CZQ21019)

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)病因不明,是慢性非特异性肠道炎症,病变主要位于直肠和结肠,多呈反复发作.主要的临床表现有腹泻、便血、腹痛等症状. UC发病率较高且能够在任何年龄段发病,治疗困难,周期长,发生严重感染后可危及生命^[1-2].该病在《内经》《难经》《备急千金要方》中均有记载,属于中医学“痢疾”范畴.中医治疗UC较西医具有明显优势,药性温和且安全有效,能够降低疾病的复发率,避免药物不良反应的发生,重症患者采用中西医结合治疗可提升治疗效果^[3].

四神丸源于《证治准绳·类方》,为治疗脾肾阳虚泄泻的经典名方,具有温肾健脾、涩肠止泻的功效,现代临床主要用于治疗溃疡性结肠炎^[4-6].该方由肉豆蔻、补骨脂、五味子、吴茱萸和大枣五味药组成,其活性成分复杂,治疗UC具有多靶点、多途径、多层次的特点,四神丸对大鼠和小鼠肠道性疾病有一定的积极治疗作用,尤其是在止泻、抗炎免疫以及肠黏膜保护方面^[7].然而四神丸如何发挥治疗溃疡性结肠炎的作用机制尚未完全清楚.

较多研究表明,溃疡性结肠炎的治疗策略是通过调控促炎因子IL-6、TNF- α 和凋亡相关因子Bcl-2、Bax^[8-9],还有研究结果发现炎症性肠病患者血清中EGF表达水平较低且血小板计数与血清中VEGF浓度呈正相关^[10],同时临床上有用MDA含量评估UC患者病情,并认为GSH、SOD可以减少氧化应激和调节免疫系统功能^[11].

因此,本研究通过DSS诱导建立UC大鼠模型,采用酶联免疫吸附剂测定法(ELISA法)检测DSS诱导的溃疡性结肠炎大鼠血清中IL-6、TNF- α 、Bcl-2、Bax、VEGF、EGF水平变化,以及对血清和结肠组织中GSH、MDA和SOD表达含量的影响,探究四神丸对DSS诱导的UC大鼠的作用机制.以期为四神丸的作用机制研究及临床广泛应用提供更多依据.

1 材料

1.1 动物

SPF级SD雄性大鼠36只,体质量(180 \pm 20)g,购于辽宁长生(许可证号:SCXK(辽)2020-0001);饲养条件:温度21~25 $^{\circ}$ C、相对湿度50%~60%,12h明暗交替,噪音<50dB;饲养于中南民族大学实验动物中心(使用许可证号:SYXK(鄂)2016-0089).

1.2 试剂与仪器

硫酸葡聚糖钠盐(上海晶纯),5-ASA(美国Sigma),四神丸(批号20080047,北京同仁堂),大鼠Bcl-2 ELISA试剂盒、大鼠Bax ELISA试剂盒(上海茁彩),大鼠EGF ELISA试剂盒、大鼠VEGF ELISA试剂盒(欣博盛),SOD试剂盒、丙二醛(MDA)测定试剂盒、还原型谷胱甘肽(GSH)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所).

密封型摇摆式粉碎机(XL-04B,广州市旭朗),微孔板恒温振荡器(XL-04B)、微孔板恒温振荡器(杭州瑞诚),高速低温组织研磨仪(KZ-III-F,武汉塞维尔),SpectraMax ABS plus全波长酶标仪(美国Molecular Devices公司).

2 方法

2.1 药物及制备

2.1.1 四神丸灌胃药制备

北京同仁堂四神丸粉碎后过80目筛,分别取不同剂量四神丸药粉,用生理盐水多次稀释定容至100 mL.四神丸高、中、低剂量组的浓度分别为:0.50、0.25、0.10 g/mL.

2.1.2 阳性药物制备

称取适量的5-ASA,用研钵粉碎,过80目筛,取3g粉末溶于生理盐水,定容至100 mL(浓度3%).

2.1.3 造模药物的制备

称取3g硫酸葡聚糖钠盐,用生理盐水稀释,定容至100 mL(浓度3%).

2.2 分组及造模

适应性喂养1周大鼠后,数字表法随机选取其中6只作为空白对照组,其余30只为实验组.实验组分为模型组、阳性组、四神丸高剂量组、四神丸中剂量组和四神丸低剂量组共5组,每组6只.除空白组大鼠外,其余实验组大鼠连续7d分别给予3% DSS饮用水,以诱导大鼠急性UC模型(每天更换新鲜DSS饮用水).各给药组按10 mL/kg体积灌胃给予各剂量药液,阳性组灌胃予同体积5-ASA,空白组和模型组灌胃同体积生理盐水.每日1次,连续7d.四神丸给药剂量将2.50 g/kg剂量设为中剂量,高剂量为5.00 g/kg、低剂量为1.00 g/kg.5-ASA组按照0.3 g/kg给药.

2.3 取材

7d后处死.全血样品室温下放置2h后,3000 r/min

离心 10 min,收集上层血清,保存于-80 °C. 75%酒精浸润大鼠,沿腹中线剪开腹部的皮肤、腹肌及腹膜,暴露腹腔. 测量结肠长度. 然后预冷 PBS 冲洗,滤纸吸干. 取位于末端 1 cm 处的组织放入 4% 多聚甲醛中固定,剩余组织-80 °C 保存.

2.4 一般状况观察

2.4.1 一般指标观察

各组大鼠每天早上灌胃前称量体重并记录,观察饲料剩余量、饮水剩余量,观察大鼠的精神状态、饮食情况、大鼠活跃度、粪便情况、颜色及肛门周围有无血迹.

2.4.2 结肠长度观察

大鼠处死后用生理盐水冲洗结肠内容物,再用 PBS 冲洗结肠,结肠洗净后用滤纸滤干水分,清洗后的结肠腔面向上,用直尺测量每只大鼠结肠长度.

2.4.3 大鼠稀便观察

在带有托盘的笼底放一张对应编号的干净滤纸,将每组大鼠单独放置于笼中,观察 3 h,记录每只大鼠的粪便数,排便稀便数,便迹的最大直径状况. 根据稀便率等于每只动物所排的稀便数与该动物总便数的比值计算每只大鼠的稀便率.

2.5 隐血检测观察

血红蛋白有拟过氧化物酶作用,催化过氧化氢氧化邻联甲苯胺显蓝色. 将邻联甲苯胺溶液 2~3 滴于白瓷板上,再加入过氧化氢 1~2 滴,如不变色,立即挑取粪便少许与上述试剂混合. 每组大鼠粪便重复该操作,表 1 为结果分析标准^[12].

表 1 隐血检测观察评分

阴性(-)	3 min 后不显蓝绿色
弱阳性(+)	30~60 s 内显蓝色
强阳性(++)	立即显蓝绿色
强阳性(+++)	立即显深蓝色

2.6 结肠组织病理观察

取 4% 多聚甲醛中保存的结肠组织,石蜡切片(厚度 4 μm),然后 HE 染色,光镜下观察结肠组织病理变化并根据表 2 分析结肠组织的损伤程度^[13].

2.7 ELISA 法检测血清 IL-6、TNF-α、Bax、Bcl-2、VEGF、EGF 表达

取各组大鼠血清样本,按照 ELISA 试剂盒说明书检测大鼠血清中 IL-6、TNF-α、Bax、Bcl-2、VEGF、EGF 的表达含量.

2.8 试剂盒检测血清和结肠中 MDA、GSH、SOD 水平

取各组大鼠结肠组织制成组织匀浆,分别取组

表 2 结肠组织病理学损伤评分

评分	炎症	病变深度	隐窝破坏	病变范围/%
0	无	无	无	无炎性细胞浸润
1	轻微	黏膜下层	基底 1/3 隐窝破坏	1~25
2	中度	肌层	基底 2/3 隐窝破坏	26~50
3	重度	浆膜层	仅有完整表面上皮	51~75
4	重度	浆膜层	全部隐窝和上皮被破坏	76~100

织匀浆混悬液和大鼠血清严格按照试剂盒说明,测定 MDA、GSH 和 SOD 的表达含量.

2.9 统计学分析

数据分析采用 SPSS 26.0 统计学软件,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示. 组间数据差异进行 One-way ANOVA 分析,使用 Graphpad Prism 8 作图. $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义.

3 结果

3.1 四神丸对模型大鼠一般状况的影响

如图 1 所示,正常组大鼠体重变化率整体呈现上升趋势,而模型组明显呈大幅度下降趋势,其他给药组能减缓体重的降低程度. 观察发现空白组大鼠正常饮水摄食,活动敏捷,喜动,精神饱满,毛色光亮洁净,体重明显增加,大便性状良好,呈黄棕色完整颗粒状;与空白组相比,其他组大鼠于造模后第 3 天开始出现不同程度的精神萎靡,弓背眯眼,扎堆,形体消瘦,毛色枯槁情况,其中,模型组最为严重,四神丸高剂量给药组与阳性组类似,症状最为轻微.

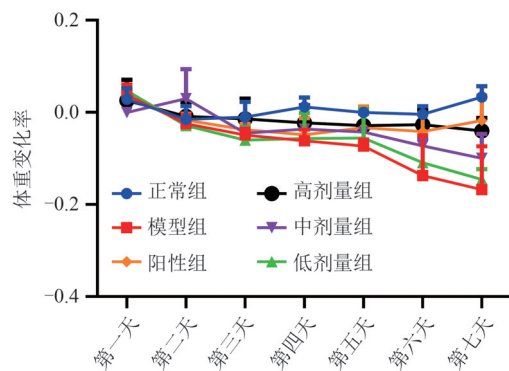
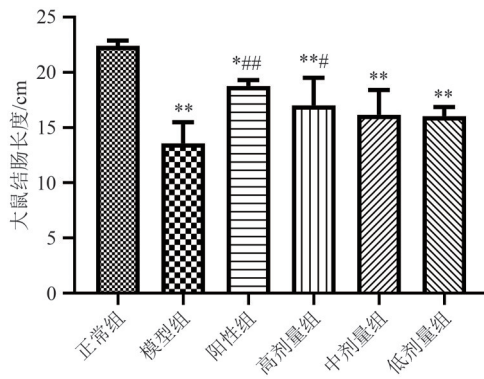


图 1 各组大鼠体重变化率

Fig. 1 Rates of change in body weight of rats in each group

3.2 结肠

如图 2 所示,与正常组比较,模型组大鼠结肠长度显著缩短($P < 0.01$),其他给药组的结肠长度都有不同程度的挛缩($P < 0.05$),其中低剂量组和中剂量给药组缩短情况较为明显($P < 0.01$);与模型组比较,



与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$.

图2 各组大鼠结肠长短

Fig. 2 Colon length of rats in each group

经四神丸及5-ASA 治疗后的大鼠结肠长度变化显著改善,其中阳性组与高剂量组最为明显($P<0.05$).

3.3 大鼠稀便率结果

实验结果显示各组的稀便污染到滤纸上的最大直径多 <1 cm. 由表3可见,与正常组相比,模型组和各给药组均有不同程度的稀便,其中模型组稀便面积最大,稀便率最高($P<0.01$). 与模型组相比,各给药组稀便率有所下降,其中四神丸高剂量组与阳性组下降最为明显($P<0.01$).

3.4 隐血检测结果

图3显示正常组加入粪便后呈现阴性,模型组呈现强阳性,四神丸中剂量和高剂量给药组呈现阳性,而阳性组与四神丸高剂量组呈现弱阳性. 这表明DSS造模后各组大鼠均有不同程度得便血,四神丸高剂量组与阳性组可以明显改善大鼠便血的情况.

3.5 大鼠结肠组织病理形态的影响

正常组大鼠,结肠组织结构完整,模型组大鼠,结肠组织腺体排列紊乱(图4);正常组大鼠,黏膜层

表3 各组大鼠稀便率

Tab. 3 Loose stools rate of rats in each group

组别	稀便率
正常组	0
模型组	$0.97\pm 0.04^{**}$
阳性药物组	$0.35\pm 0.18^{***}$
四神丸高剂量组	$0.41\pm 0.12^{***}$
四神丸中剂量组	$0.82\pm 0.07^{**}$
四神丸低剂量组	$0.90\pm 0.63^{**}$

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$.

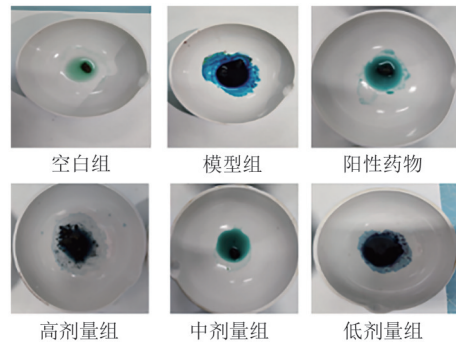


图3 各组大鼠隐血检测观察

Fig. 3 Observation of occult blood detection in each group of rats

排列整齐,黏膜基层与基底层分界清晰,模型组大鼠结肠组织腺体排列紊乱,腺体与黏膜层间有大量炎性细胞浸润,黏膜层消失,黏膜基层与基底层分界不清;正常组染色均匀,模型组核染色加深. 各给药组大鼠结肠黏膜损伤减轻,炎性细胞浸润显著减少,黏膜逐渐恢复正常,其中,四神丸高剂量组、阳性药物组与正常组较接近. 图5所示为各组大鼠组织病理学损伤评分.

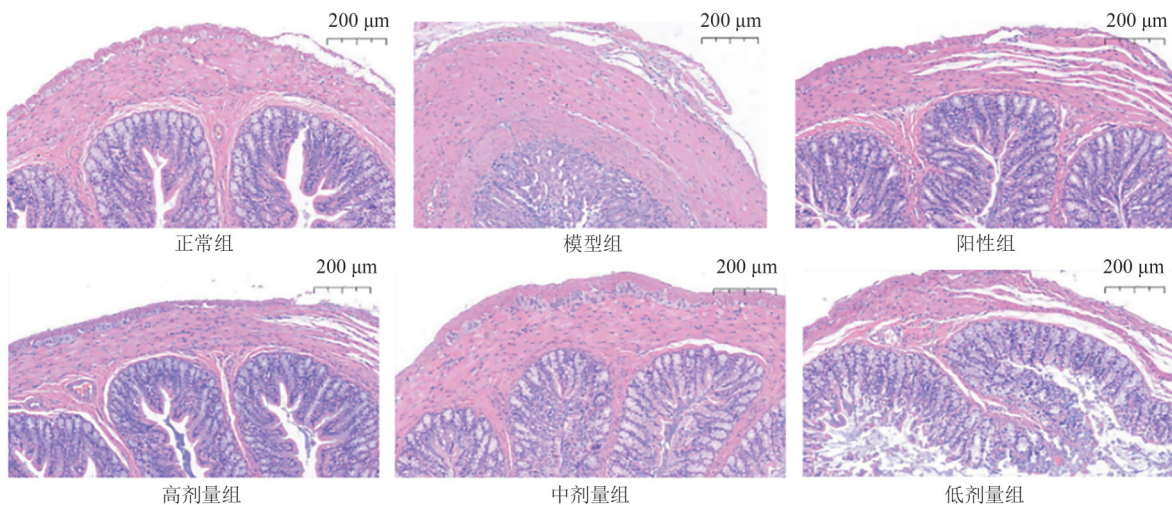
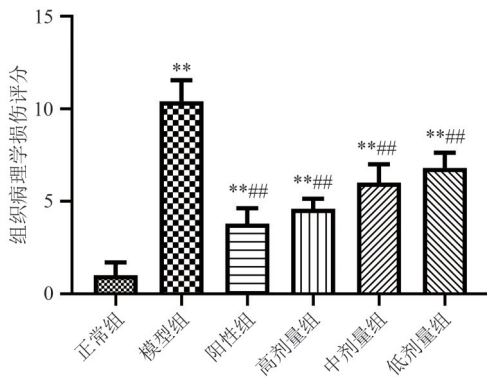


图4 各组大鼠HE染色结果(50×)

Fig. 4 HE staining results of rats in each group (50×)



与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

图 5 各组大鼠组织病理学损伤评分

Fig. 5 Histopathological damage scores of rats in each group

3.6 大鼠血清中 IL-6、TNF- α 、Bax、Bcl-2、VEGF、EGF 表达变化

如图 6 所示,与正常组比较,模型组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、Bax、VEGF 含量显著升高 ($P < 0.01$), 而 EGF、Bcl-2 表达含量降低; 经给药治疗后, 所有因子均趋向正常组水平调节。

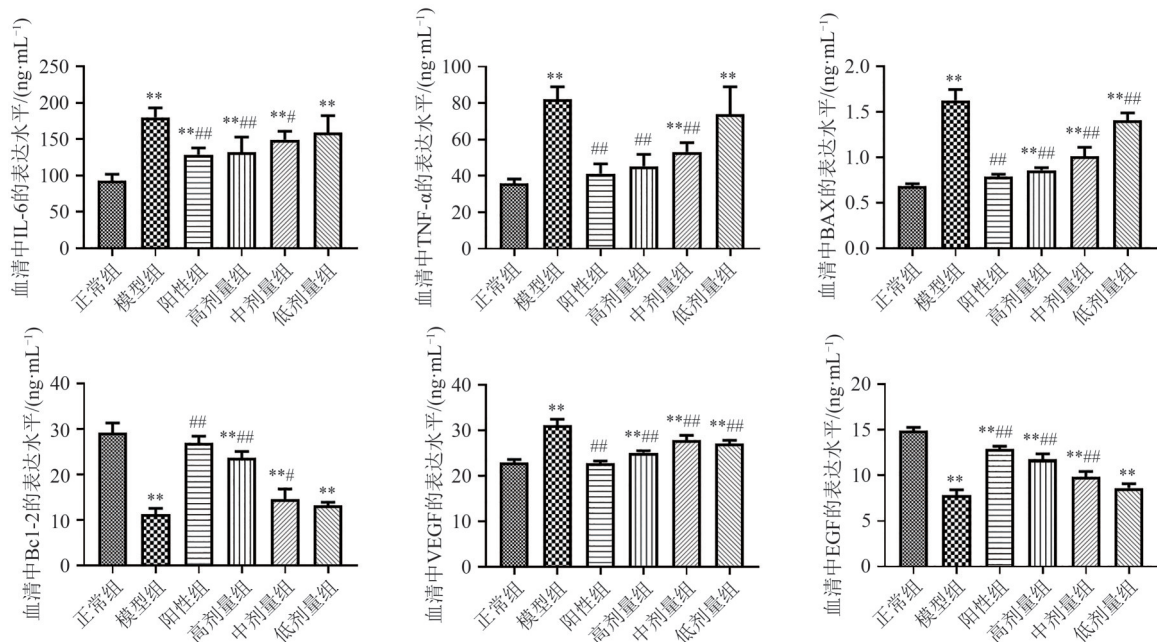
3.7 大鼠 MDA、GSH 和 SOD 表达水平的变化

图 7 显示与空白组相比, 模型组大鼠结肠组织匀浆和血清中的 MDA 含量明显升高, GSH 含量和 SOD 活力明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 阳性组和四神丸给药组均能不同程度降低 MDA 表达含量, 并提升 GSH 表达含量和 SOD 活力。

4 讨论

随着现代生活节奏的加快, 炎症性肠病的发生日渐增多, 我国 UC 的患病率约为 11.6/10 万. 中医药将辨证与辨病相结合的治法, 在 UC 治疗中具有独特优势, 四神丸是临床上常用来治疗 UC 的经典方剂, 已经在中国使用了几千年^[14-15].

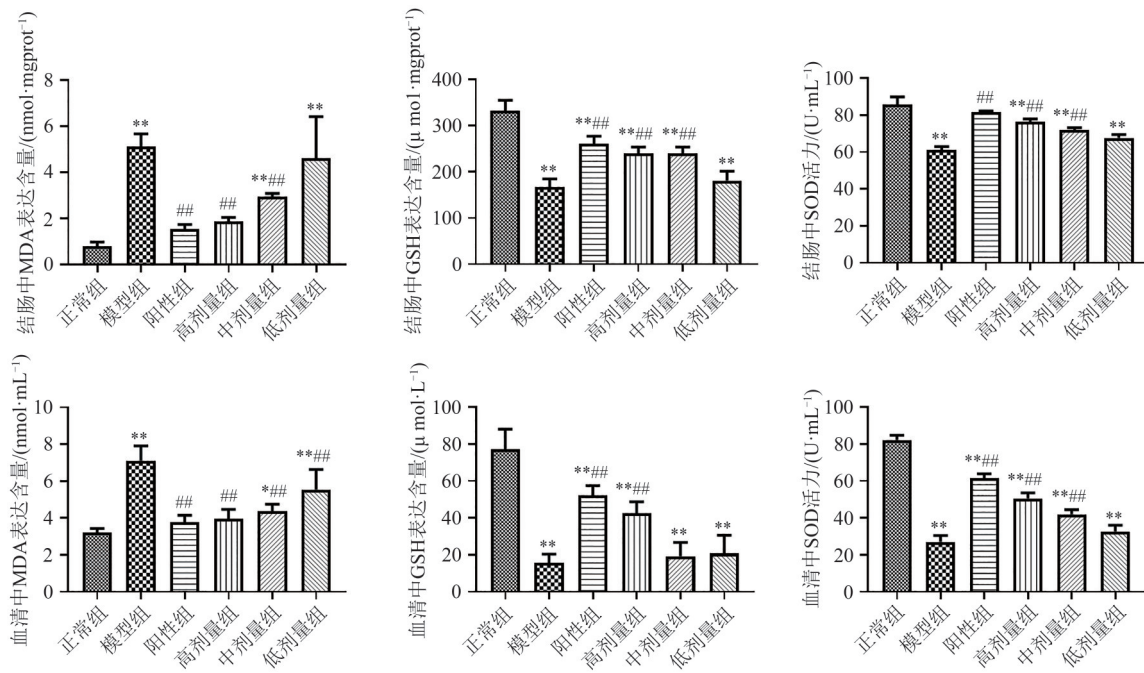
本研究发现溃疡性结肠炎大鼠模型组血清中 IL-6、TNF- α 的表达含量显著高于其他各组, 这证实了在溃疡性结肠炎发生过程中肿瘤坏死因子、白介素受体等与炎症介质释放有关的基因明显升高^[16]; 同时四神丸能够上调抗凋亡因子 Bcl-2 和下调凋亡因子 Bax, 可能是因为 Bcl-2 能够阻断氧自由基, 以此来发挥抑制凋亡作用, 而 Bax 可通过与 Bcl-2 结合, 形成二聚体以拮抗其抗凋亡功能的发挥^[17]; 另外模型组大鼠血清中涉及血管生成的 VEGF 因子含量明显升高, EGF 含量明显降低, 但四神丸给药组中 VEGF 和 EGF 的含量明显得到纠偏, 提示四神丸可能对溃疡性结肠炎大鼠的肠道黏膜屏障有一定的保护作用^[18]. 并有相关研究用 EGF 体内注射法治疗 UC 小鼠能够明显减轻结肠溃疡与炎症^[19]. UC 大鼠在给予四神丸前后血清和结肠组织中 SOD、MDA 及 GSH 的含量差异, 发现模型组大鼠体内 SOD 活性降低, MDA 含量升高, GSH 表达含量降低, 而四神丸给药组均能使 SOD、MDA 和 GSH 的含量趋向正常组



与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

图 6 各组大鼠 IL-6、TNF- α 、Bax、Bcl-2、VEGF、EGF 在血清中的表达含量

Fig. 6 The expression levels of IL-6, TNF- α , Bax, Bcl-2, VEGF, and EGF in serum of rats in each group



与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

图7 各组大鼠MDA、GSH和SOD在血清和结肠中的表达含量

Fig. 7 Expression levels of MDA, GSH and SOD in serum and colon of rats in each group

大鼠水平调整. 说明四神丸能防止细胞凋亡, 保护组织免受氧化应激的损伤, 对抗炎症反应, 从而维持机体正常的免疫调节^[20-22].

UC病程中氧化产物与抗氧化系统的不平衡会使机体内炎症因子升高, 抗氧化酶含量下调, 导致病情难以痊愈. 中医药治疗UC, 一方面通过下调氧化应激通路相关蛋白表达, 另一方面可以提高SOD、GSH等的抗氧化能力^[23]. 本研究证实UC大鼠确实存在上述情况, 且通过四神丸给药后, 能够降低炎症因子的表达, 提升抗氧化能力, 通过恢复肠黏膜屏障等功能延缓UC发展.

综上所述, 四神丸可通过多因子调控来发挥治疗UC大鼠的作用, 一是通过降低炎症因子IL-6和肿瘤坏死因子TNF- α 对抗炎症反应; 二是通过上调抗凋亡因子Bcl-2和下调凋亡因子Bax防止细胞凋亡; 三是通过下调血管内皮生长因子VEGF和上调表皮生长因子EGF从而保护肠道黏膜屏障; 四是通过降低MDA, 提升SOD、GSH的表达含量来保护组织免受氧化应激.

参 考 文 献

- [1] 龙鑫月, 弓艳霞, 唐艳萍. 葛根苓连汤加减联合美沙拉嗪治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎的临床效果及其对患者肠道菌群、免疫功能和炎症水平的调节[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(1): 118-121.
- [2] 华明柳, 沈杰, 赵园园. 大黄附子汤合桃花汤加味对溃疡性结肠炎患者肠道菌群及肠屏障功能的影响[J]. 中医学报, 2023, 51(6): 84-88.
- [3] 经双双, 何宗卿, 郑雪, 等. 中医药治疗溃疡性结肠炎的代谢组学研究进展[J]. 中医学报, 2023, 38(7): 1386-1394.
- [4] 郭敏, 梁德颖, 黄蓉, 等. 一测多评法在四神丸中9种成分含量的测定及质量评价中的应用[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2023, 42(2): 174-179.
- [5] 易梦妮, 宁杭, 蔺晓源, 等. 四神丸治疗腹泻型肠易激综合征的临床及实验研究进展[J]. 中医学报, 2023, 51(4): 99-103.
- [6] 刘婷婷, 李文莲, 杨嫚, 等. 四神丸调控Nrf2/HO-1通路保护轮状病毒腹泻小鼠肠道损伤的作用及机制[J]. 病毒学报, 2023, 39(1): 59-66.
- [7] 李雪莹, 王佐梅, 姚欣卉, 等. 四神丸药理作用及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 122-126.
- [8] 叶雪珂, 单国顺, 付郁, 等. 溃疡性结肠炎发病机制及中西医结合治疗的研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 158-162, 281.
- [9] 张润, 王建民. 肠愈灌肠方对溃疡性结肠炎大鼠细胞凋亡因子Bcl-2、Bax蛋白表达影响[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(4): 74-76, 82.
- [10] OIKONOMOU K A, KAPSORITAKIS A N, KAPSORITAKI AI, et al. Downregulation of serum epidermal growth factor in patients with inflammatory

- bowel disease. Is there a link with mucosal damage [J]. *Growth Factors*, 2010, 28(6): 461-466.
- [11] 张晓晨. 溃疡性结肠炎患者血清 NO、MDA 及 LPO 水平与病情的相关分析[D]. 唐山:华北理工大学, 2022.
- [12] 薛新丽. 加味乌梅丸防治溃疡性结肠炎的免疫调控机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2008.
- [13] 马晓兰, 董朕, 岳美杉, 等. 博落回叶提取物对小鼠溃疡性结肠炎的影响[J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(11): 4664-4680.
- [14] 姬永宽, 倪睿凡, 梁宴霖, 等. 慢溃宁方对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 细胞焦亡通路和肠道菌群的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15): 68-78.
- [15] KAPLAN G G, WINDSOR J W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(1): 56-66.
- [16] 杨爱龙, 阚成国, 韩雪, 等. 马勃灌肠液对溃疡性结肠炎模型小鼠 TNF- α /IL-6 细胞因子的影响及疗效研究[J]. *中医药学报*, 2022, 50(12): 32-37.
- [17] CHEN Q, MIN J, ZHU M, et al. Protective role of PERK-eIF2 α -ATF4 pathway in chronic renal failure induced injury of rat hippocampal neurons [J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(2): 123-132.
- [18] 高成超, 程永波. 血小板异常与溃疡性结肠炎关系的研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(35): 109-111.
- [19] 王帅, 陈聪, 申青艳, 等. 三黄汤灌肠方对溃疡性结肠炎急性期大鼠结肠 EGF、ITF 的影响[J]. *北京中医药*, 2017, 36(10): 900-904.
- [20] 赵雪莹, 赵玺宣, 黄振龙, 等. 二至丸活性部位对 D-半乳糖衰老模型大鼠 SOD、MDA、MAO、LPF 及衰老相关蛋白 P16、P21 影响的研究[J]. *中医药学报*, 2023, 51(3): 35-40.
- [21] 何佳, 邵继华, 王林园, 等. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(14): 1678-1682.
- [22] 王会沙. 化浊解毒愈疡煎对溃疡性结肠炎大鼠 GSH、GSH-Px、IFN- γ 表达的影响[D]. 石家庄:河北医科大学, 2019.
- [23] 陈博, 孙夕童, 董新茜, 等. 氧化应激在溃疡性结肠炎中的作用及中医药防治研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16): 264-273.

(责编&校对 姚春娜)