

维药西帕依溃结安灌肠剂对细胞凋亡的影响及其抗溃疡性结肠炎机理

木巴拉克·伊明江^{1,2}, 库热西·玉努斯³, 买吾兰江·依孜布拉², 哈木拉提·吾甫尔⁴, 李元健¹

1. 中南大学湘雅医学院, 长沙 410013
2. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011
3. 新疆医科大学基础医学院, 乌鲁木齐 830011
4. 新疆医科大学维吾尔医药系, 乌鲁木齐 830011

摘要 为了揭示维吾尔医学特色药(维药)西帕依溃结安灌肠剂(KJA)在维吾尔医学中用于缓解、治疗溃疡性结肠炎(UC)和抗结肠癌作用及可能机理,选择 Wistar 大鼠分为正常组、模型组、美沙拉嗪组、KJA 加美沙拉嗪组、KJA 灌胃组和 KJA 灌肠组,除正常组外其他组采用 DNCB 复合乙酸诱导 UC 模型并实施相应干预。在干预第 11, 17, 24 天检测结肠组织形态学及组织病理学评分、结肠细胞凋亡率等指标,进行相同阶段组间及不同阶段组内比较。结果显示, KJA 在体能通过改善结肠组织形态学和组织病理学异常改变,选择性诱导炎症细胞凋亡,减轻炎症反应来发挥缓解、治疗 UC 作用。美沙拉嗪和 KJA 在治疗 UC 不同阶段时期对细胞各期凋亡率调节机制可能有差异。其中美沙拉嗪加 KJA 灌肠治疗对晚期凋亡率效果优于单独使用美沙拉嗪。

关键词 维药西帕依溃结安灌肠剂; 细胞凋亡; 机理研究; 溃疡性结肠炎

中图分类号 R29

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2011.32.004

Experimental Study of Effects of Uygur Medicine Xipayi Kuijie'an on Colon Mucosa Apoptosis and the Mechanism of Treating Ulcerative Colitis

IMINJAN Mubarak^{1,2}, YUNUS Kurax³, HIZBILLA Mawlanjan², HUPUR Halmurat⁴, LI Yuanjian¹

1. Xiang Ya Medical Institute, Central South University, Changsha 410013, China
2. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
3. College of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
4. Traditional Uygur Medicine Department, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract To investigate the efficiency and the mechanism of the Uygur herb medicine Turkish Gall aqueous(KJA) in treating Ulcerative colitis and Colon cancer, we detect in vitro HT-29 cell apoptotic rate intervened by different concentrations of KJA and in vivo DNCB plus acetic acid induced UC's model rat apoptotic rate, morphological, pathological CMDI grading score changes of colon mucosa after being intervened by KJA. The results were compared between the normal group, the model control group, the mesalazine positive control group, the mesalazine plus KJA group, the KJA gavage group and the KJA enema group in three courses of treatment. It is demonstrated that the KJA would possibly have a therapeutic function in vitro to Colon cancer HT-29 cell by inducing cell apoptosis rate and in vivo to UC in rat by reducing colon mucosa morphological, pathological abnormal damages and inducing the apoptosis rate of colon mucosa damaged cells.

Keywords Uygur medicine Xipayi Kuijie'an enema; cell apoptotic; mechanism research; ulcerative colitis

收稿日期: 2011-10-29; 修回日期: 2011-11-03

基金项目: 国家科技支撑计划子课题项目《维药西帕依畅安的研制》(2006BAI06A17-09)

作者简介: 木巴拉克·伊明江, 副教授, 研究方向为中药民族药临床前研究, 电子信箱: mubaraknur@yahoo.com.cn; 哈木拉提·吾甫尔(通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: S253002398M), 教授, 研究方向为重大疾病中维西医结合干预, 电子信箱: halmurat@263.net; 李元健(通信作者), 教授, 研究方向为新药研发及药物作用机制, 电子信箱: Yuan-JianLi@yahoo.com

0 引言

西帕依溃结安灌肠剂(KJA)处方来自维吾尔医名方“西帕依固龈液”,为《中华人民共和国卫生部药品标准—维吾尔药分册》^[1]1998年版收载品种,由没食子一味药组成。没食子药材具有生干生寒、燥湿收敛、固牙止痛、清热消炎、祛腐愈伤、凉血止血、止泻止痢等功效,在维吾尔医医学中单方或复方形式用于治疗牙齿松弛、牙周炎、口臭、咽喉炎、湿疹、痤疮、肠炎等多种湿热性或血液质疾病。以哈木拉提·吾甫尔教授为首的课题组与新疆维吾尔医医院合作,结合维吾尔医学和现代中医药学理论及实践经验,在西帕依固龈液处方及其制备工艺的基础上,改变给药途径、增加新的适应症,经过提取工艺、处方工艺、除杂工艺、灭菌方法及质量标准的研究,开发出具有维吾尔医特色的KJA,用于治疗溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis,UC)。

古老的维吾尔医学理论及药物为了更好的为世界人民健康服务,需要在现代科学技术的支持下,用现代药理学方法对有关药物进行更深入、全面的作用及机理研究,为更加科学地指导治疗疾病和保护健康发挥有益的作用。故本试验通过分析和评价KJA对HT-29细胞凋亡率影响,及其在体干预不同阶段相关指标取值变化,试着揭示KJA治疗UC作用及可能机理。为进一步研究其抗结肠癌作用及临床上用于缓解、治疗UC作用提供依据,同时为维吾尔医特色药KJA在临床上安全、有效、合理应用提供理论基础。

1 材料

1.1 药品及材料

西帕依溃结安灌肠剂(KJA),奇康药业有限公司提供(091028);美沙拉嗪缓释颗粒剂(5-ASA,500mg/袋,爱的发制药公司,批号:04875)。

1.2 动物及环境

Wistar大鼠113只,体重(200±50)g,雄性,由新疆医科大学实验动物中心提供,合格证号:新医动字(2001)16003号,实验动物生产许可证号:scxk(新)2003-0001;环境面积25m²,室温(23±2)℃,相对湿度40%—60%,有空气净化装置。常规颗粒状饲料,自由采食,自由饮水,12h明暗交替的人工照明。

1.3 实验仪器

超净工作台、CO₂孵箱,THEMOR公司;415500-0015型显微镜2135型切片机,Carl Zeiss公司;ACS-3A型电子计重秤,上海有声衡器公司;D-37520型低温超速离心机,Biofuge Stratos公司;XHF-D型高速分散器(内切式匀浆机),宁波新芝生物科技股份有限公司;AnnexinV-FITC/PI双染法细胞凋亡检测试剂盒(50T),美季生物技术有限公司;流式细胞仪,美国Backman coulter有限公司。

2 方法

2.1 在体实验

2.1.1 动物分组、造模及干预方案

受试动物适应性饲养1周,按随机分组法分为正常对照

组(正常组,16只)、UC模型对照组(模型组,17只)、美沙拉嗪阳性对照药组(5-氨基水杨酸,5-ASA组,21只)、KJA灌肠加5-ASA组(综合治疗组,18只)、KJA灌胃组(17只)和KJA灌肠组(24只)。实施造模前禁食12h,除正常组外,其他组于造模第0d用含12%Na₂S的50%乙醇液于两耳中间颈背部2cm×2cm范围脱毛,用2%的2,4-二硝基氯苯(DNCB)丙酮液滴背,每次0.25mL,连续刺激14d。第15d用直径3mm的导管经肛门插入至离肛门口8cm处,灌含0.1%DNCB的50%乙醇液0.25mL。第16d同法灌2mL6%的乙酸,作用10s后立即注入5mL生理盐水冲洗以消除乙酸的作用,并开始灌胃30%葡萄糖3mL,腹腔注射中、长链脂肪酸:10%葡萄糖(1:1)3mL,自由饮用5%的葡萄糖水,连续5d。第23d开始,除模型组不采取任何干预外对其他造模各组每天一次连续23天进行如下干预:[5-ASA组以0.1g/kg灌胃5-ASA,综合治疗组以0.1g/kg灌胃5-ASA联合0.2g/kgKJA灌肠,KJA灌胃组以0.2g/kg灌胃KJA,KJA灌肠组以0.2g/kg灌肠KJA]。整个造模过程中0至14d隔天给食,自由饮水;15d至20d禁食,自由饮水;20d晚上开始缓慢给主食至第26d恢复自由饮食。正常组饮食控制同造模组。

2.1.2 取材

药物干预第一阶段为10d、第二阶段为16d、第三阶段为23d,分别在第11、17和24d,随机选取各组1/3动物,禁食不禁水12h,乙醚麻醉,收集标本,观察记录相关指标值。

(1)结肠大体形态及组织病理学评分:动物解剖,取肛门以上5—10cm结肠组织进行肉眼形态评分后,取适量组织经10%福尔马林固定,石蜡包埋,切片厚度为3—5μm,HE染色,镜下观察。根据结肠黏膜损伤指数(CMDI)严重程度不同,分为1—4级记录形态及组织病理学评分结果。课题组自定评分等级标准,等级划分见表1。

表1 CMDI切片评分等级标准
Table 1 CMDI grading scores for slice

等级	组织病理学炎症出现面					
	0	<5%	≥5%	≥25%	≥50%	≥75%
数字等级	0	0.5	1	2	3	4
变化	无	轻微	轻度	有化	中度	重度

(2)细胞凋亡率测定:收集离肛门2cm以上结肠约10cm,纵向剪开,迅速用4℃NS冲洗、纱布吸湿,剪取约500mg组织标本,精密称重后放入盛有2mL4℃NS的10mL塑料试管中,低温匀浆(1500r/min)5min。匀浆液4℃离心(10,000r/min)15min。按AnnexinV-FITC/PT双染色试剂说明书,每份样品加入相关凋亡检测试剂染色后用流式细胞仪检测。

2.2 数据处理:

所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示,应用SPSS16.0统计软件进行分析,非定量资料的比较采用非参数秩和检验,以双侧 $P < 0.05$ 表示差异为显著性差异。

3 结果

3.1 在体试验

3.1.1 结肠组织基本形态及组织病理学评分

按组别比较肉眼形态变化及显微镜组织病理变化评分结果。以各组平均秩次推断,肉眼形态变化组间有显著差异($\chi^2=32.59, P=0$),严重程度大小顺序为:模型组>KJA 灌胃>综合>5-ASA>KJA 灌肠>正常组。由图 1 可见,显微镜组织病理变化组间有差异:模型组大鼠 UC 病变黏膜弥漫性充血、水肿、脆性增加,糜烂和溃疡形成;其他药物干预组 UC 病变程度相比模型组明显好转。结论为:(1) 结肠黏膜上皮血管淤血项($\chi^2=11.84, P=0.04$):KJA 灌胃>正常>KJA 灌肠>模型>综合>5-ASA 灌胃;(2) 淋巴结反应性增生项($\chi^2=20.7, P=0.006$):模型>KJA 灌胃>正常>5-ASA 灌胃>KJA 灌肠>综合;(3) 肌层增殖项($\chi^2=14.214, P=0.02$):KJA 灌肠>5-ASA 灌胃>模型>KJA 灌胃>正常>综合。

3.1.2 结肠细胞凋亡率测定

(1) 组间整体比较:由表 2、图 2 可见,按组别不分阶段整体比较,模型组晚期凋亡率高于其他组、组间差异有显著性意义($P<0.05$),而早期凋亡率低于其他组、组间差异有显著性意义($P<0.05$)。结果提示,模型组 UC 大鼠总凋亡率降低,组织中炎细胞持续存在,含量增多,炎症反应加重。经药物干预,各组 UC 大鼠晚期凋亡率虽下调,但早期凋亡率上调。其中,KJA 灌肠组和综合治疗组总凋亡率高于模型组、组间差异有显著性意义($P<0.05$),提示药物通过诱导组织中炎细胞凋亡,提高凋亡率,减少炎细胞含量而降低炎症反应。

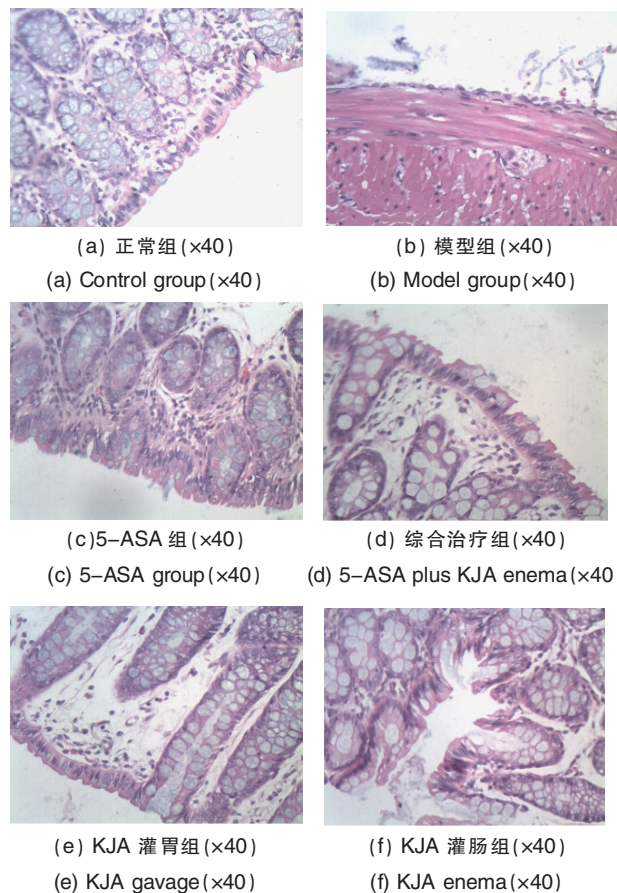


图 1 不同组结肠细胞组织病理学切片比较
Fig. 1 Comparison of different colon groups in HE slice

表 2 不同组结肠细胞凋亡率三阶段整体组间比较 ($x\pm s$)

Table 2 Comparison of different groups' cell apoptosis in entire treatment process ($x\pm s$)

组别	正常	模型	5-ASA	综合治疗	KJA 灌胃	KJA 灌肠	
n/只	16	17	21	18	17	24	
凋亡率/%	晚期	26.26±25.73	45.1±8.2*	20.58±20.19#	23.07±16.70#	26.03±29.18#	27.08±25.99#
	早期	40.19±25.99	13.4±26.7*	41.32±28.54#	53.08±23.06#	48.65±31.99#	49.40±26.72#
	总	66.45±23.80	58.5±34.9	61.90±21.77	76.15±16.88#	74.68±19.82	76.48±25.16#

注:*与正常组比 $P<0.05$;#与模型组比 $P<0.05$ 。

Notes: * as compared with normal group $P<0.05$; # as compared with model group $P<0.05$.

(2) 治疗第一阶段组间比较:由表 3、图 2 可见,按组别比较,模型组结肠细胞早期凋亡率和总凋亡率低于其他组,

组间差异有显著性意义($P<0.05$);药物干预各组早期和总凋亡率均与正常组无显著性意义差异。在炎症急性期阶段 KJA

表 3 治疗第一阶段不同组结肠细胞凋亡率比较表 ($x\pm s$)

Table 3 Comparison of different groups' cell apoptosis in first treatment process ($x\pm s$)

组别	正常	模型	5-ASA	综合治疗	KJA 灌胃	KJA 灌肠	
n/只	5	6	7	6	7	7	
总凋亡率/%	晚期	8.08±4.17	10.37±9.04	5.36±3.75	12.25±12.17	14.74±11.87	7.99±5.41
	早期	54.54±19.93	34.18±26.98*	63.91±21.92#	71.33±15.90#	50.81±21.59	70.59±16.92#
	总	62.62±21.47	44.55±32.11*	69.27±19.98#	83.58±10.64#	65.56±16.37#	78.57±14.78#

注:*与正常组比 $P<0.05$;#与模型组比 $P<0.05$ 。

Notes: * as compared with normal group $P<0.05$; # as compared with model group $P<0.05$.

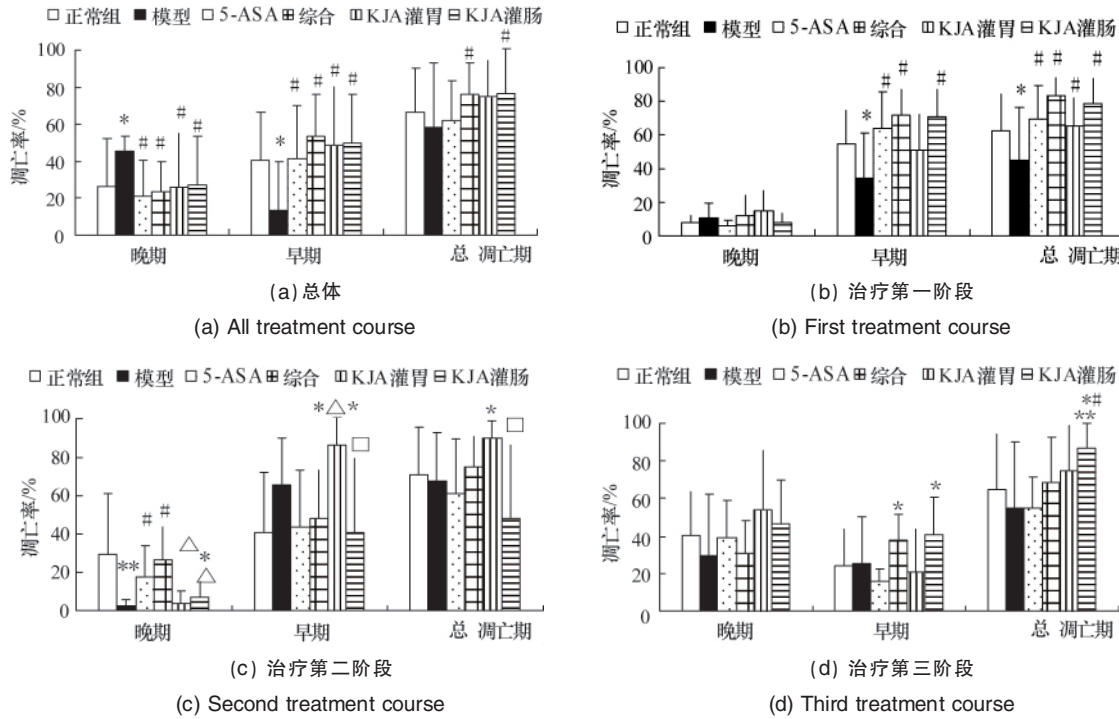


图 2 治疗相同阶段不同组结肠细胞凋亡率比较图

Fig. 2 Comparison of different groups' cell apoptosis in same treatment process

注: * 与正常组比 $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; # 与模型组比 $P < 0.05$; * 与 5-ASA 组比 $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Δ 与综合治疗组比 $P < 0.05$; \square 与 KJA 灌胃组比 $P < 0.05$ 。

Notes: * as compared with normal group $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; # as compared with model group $P < 0.05$; * as compared with 5-ASA group $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Δ as compared with KJA plus 5-ASA group $P < 0.05$; \square as compared with KJA gavage group $P < 0.05$ 。

灌胃、灌肠均可上调总凋亡率,其中 KJA 灌肠组对早期凋亡率的作用比 KJA 灌胃组显著。5-ASA 灌胃加 KJA 灌肠使用,总凋亡率高于其他各组。得出结论,KJA 灌肠和 5-ASA 灌胃联合治疗 UC 可提高疗效。

(3) 治疗第二阶段组间比较:由表 4、图 2 可见,按组别比较,模型组结肠细胞晚期凋亡率低于其他组,组间差异有显著性意义 ($P < 0.05$);KJA 灌胃组早期凋亡率及总凋亡率高

于其他组;KJA 灌肠加 5-ASA 组晚期凋亡率与模型组比较显著提高 ($P < 0.05$);KJA 灌胃及灌肠组早期及总凋亡率间差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。在炎症亚急性期阶段,KJA 灌胃可能通过诱导早期凋亡率起到治疗作用,而 KJA 灌肠可能通过抑制结肠组织细胞早期凋亡率使其取值接近正常组。5-ASA 灌胃加 KJA 灌肠使用,使晚期凋亡率及早期凋亡率比单独给药均上调。可以得出结论,5-ASA 灌胃加 KJA 灌肠使用,比单独

表 4 治疗第二阶段不同组结肠细胞凋亡率比较表 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of different groups' cell apoptosis in second treatment process ($\bar{x} \pm s$)

组别	正常	模型	5-ASA	综合治疗	KJA 灌胃	KJA 灌肠
<i>n</i> /只	6	6	7	7	4	5
凋亡率/%						
晚期	29.78±31.59	2.55±3.55**	17.33±16.34#	26.99±16.65#	3.95±6.31 Δ	7.28±8.14 Δ
早期	41.20±31.20	65.37±24.78	43.87±29.14	48.03±25.14	86.48±14.62** Δ	40.80±38.36 \square
总	70.98±24.46	67.92±25.17	61.20±28.16	75.01±15.51	90.43±8.38	48.08±38.37 \square

注: * 与正常组比 $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; # 与模型组比 $P < 0.05$; * 与 5-ASA 组比 $P < 0.05$; Δ 与综合治疗组比 $P < 0.05$; \square 与 KJA 灌胃组比 $P < 0.05$ 。

Notes: * as compared with normal group $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; # as compared with model group $P < 0.05$; * as compared with 5-ASA group $P < 0.05$; Δ as compared with KJA plus 5-ASA group $P < 0.05$; \square as compared with KJA gavage group $P < 0.05$ 。

用 5-ASA 治疗 UC 可提高疗效。

(4) 治疗第三阶段组间比较:由表 5、图 2 可见,按组别比较,模型组结肠细胞总凋亡率低于其他组,即随时间 UC 进入慢性期,模型组结肠组织中炎细胞持续存在;KJA 灌肠组早

期凋亡率及总凋亡率均高于其他组,即在炎症慢性期阶段 KJA 灌肠可能选择性诱导炎症细胞凋亡,上调其早期凋亡率,减少炎症反应。5-ASA 灌胃加 KJA 灌肠使用,可上调炎症细胞早期凋亡率。因此,5-ASA 灌胃加 KJA 灌肠使用,比单独用

表 5 治疗第三阶段不同组结肠细胞凋亡率比较表 (x±s)

Table 5 Comparison of different groups' cell apoptosis in third treatment process (x±s)

组别	正常	模型	5-ASA	综合治疗	KJA 灌胃	KJA 灌肠
n/只	5	5	7	5	6	12
晚期	40.22±23.32	29.44±33.25	39.04±19.92	30.58±17.64	53.92±32.09	46.47±23.50
早期	24.62±18.89	25.52±24.99	16.19±6.71	38.24±13.29*	20.92±22.66	40.63±19.96*
总	64.84±29.37	54.96±35.42	55.23±16.49	68.82±23.60	74.83±24.07	87.10±12.73***

注: * 与正常组比 $P < 0.05$; # 与模型组比 $P < 0.05$; * 5-ASA 组比 $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: * as compared with normal group $P < 0.05$; # as compared with model group $P < 0.05$; * as compared with 5-ASA group $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

5-ASA 灌胃治疗 UC 可提高疗效。

(5) 治疗不同阶段间同一组内比较, 由表 3、表 4、表 5、图 3 可见: ① 正常组: 晚、早及总凋亡率, 治疗三阶段间无差异, 但有早期上升、晚期下降趋势; ② 模型组: 晚、早及总凋亡率, 治疗三阶段间无差异, 无稳定改变趋势; ③ 5-ASA 组: 晚期凋亡率阶段间有差异 ($\chi^2=10.575, P=0.005$), 取值 24 天 > 17 天 > 11 天; 早期凋亡率阶段间有差异 ($\chi^2=8.438, P=0.015$), 取值 11 天 > 17 天 > 24 天; 总凋亡率无差异; ④ 综合治疗组: 早期凋

亡率阶段间有差异 ($\chi^2=6.316, P=0.043$), 取值 11 天 > 17 天 > 24 天, 晚期及总凋亡率无差异; ⑤ KJA 灌胃组: 晚期凋亡率阶段间有差异 ($\chi^2=9.734, P=0.008$), 取值 24 天 > 11 天 > 17 天; 早期凋亡率阶段间有差异 ($\chi^2=9.898, P=0.007$), 取值 17 天 > 11 天 > 24 天, 总凋亡率无差异; ⑥ KJA 灌肠组: 晚期凋亡率阶段间有差异 ($\chi^2=14.981, P=0.001$), 取值 24 天 > 11 天 > 17 天, 早期凋亡率阶段间有差异 ($\chi^2=6.630, P=0.036$), 取值 11 天 > 17 天 > 24 天, 总凋亡率无差异。

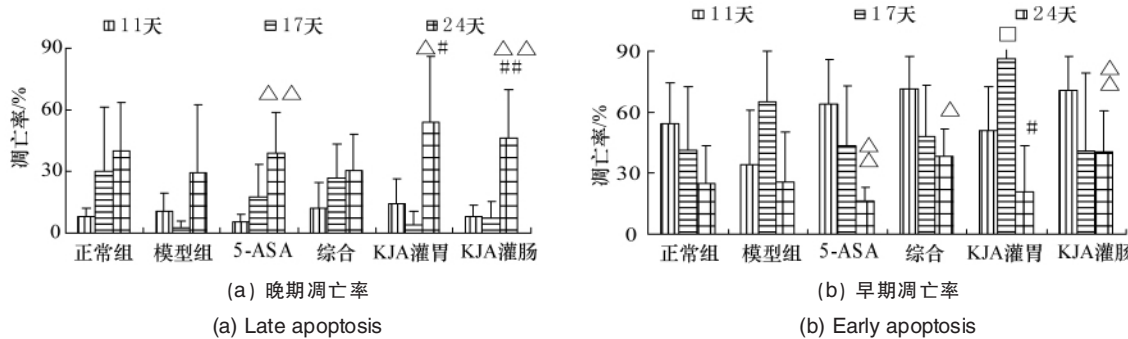


图 3 治疗不同阶段同一组结肠细胞凋亡率比较图

Fig. 3 Comparison of different treatment process cell apoptosis in same group

注: # 与模型组比 $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Δ 与综合治疗组比 $P < 0.05$, ΔΔ $P < 0.01$; □ 与 KJA 灌胃组比 $P < 0.05$ 。

Notes: # as compared with model group $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Δ as compared with KJA plus 5-ASA group $P < 0.05$; □ as compared with KJA gavage group $P < 0.05$.

4 讨论

溃疡性结肠炎是一种病因和发病机制不明的炎症性肠病 (Inflammation Bowel Diseases, IBD)^[2], 主要症状有腹泻、脓血便、腹痛和里急后重等。UC 常反复发作, 多表现为发作期与缓解期交替, 近年来其发病率不断上升。与西药比较, 中药、民族药在该病的治疗上具有辩证灵活、疗效优、毒副作用少等优点。就我国而言, 治疗 UC 措施中, 由于西药价格过高, 患者经济负担重, 使得在临床上中药和西药联合应用占主导地位^[3]。

维吾尔医学传统特色药没食子药用历史悠久, 维医称之为“Moza”, 俗名“春虫秋果”, 具有多种药理活性, 特别适用于作为某些特殊疾病的治疗药。维医实践中没食子主要用于大肠虚滑、泻痢不止、习惯性肠炎、月经及白带过多、尿血、痔疮出血、蔓延性疮疥、斑秃、黄水疮、牙根松弛、牙周炎、口臭、咽喉炎、中耳炎、流鼻血、雀斑、皮癣、类囊炎等。维吾尔族医学

妇产科学^[4]、内科学^[5]、五官科学^[6]、外科学^[7]及皮肤科学^[8]书中, 以口服、局部涂擦、灌肠等给药途径, 以单味药或复方药形式制成固体、半固体、液体剂型载 69 种处方, 用于治疗 55 种疾病。维医突出整体治疗的同时, 对有些疾病强调局部给药。通过局部作用后的整体协调, 达到治疗疾病的目的。结合维医临床实践, 新疆维吾尔医医院将没食子灌肠用于治疗 UC, 经统计, 对 126 例 UC 的腹痛、腹泻和脓血症等疗效显著^[9]。

细胞凋亡受到抑制是大肠肿瘤形成的重要原因之一。在大肠肿瘤发生过程中, 细胞凋亡逐步减少。诱导凋亡在结直肠癌的预防中具有重要作用, Cheung K L 等的实验研究证明通过诱导细胞凋亡能够预防结肠癌的生成^[10], 并且抑制结肠癌的发展。有报道 UC 具有发生癌变的可能^[11-12]。本课题组前期研究结果显示 KJA 体外具有诱导结肠癌 HT-29 细胞凋亡率作用, 其机理是通过影响参与凋亡调控的系列基因的相对表达程度发挥消除肿瘤细胞作用。

本试验在体研究 KJA 可能作用机理中,结合维吾尔族民间通过口服 KJA 原料药材水煎液对 UC 起到缓解和治疗传统,设立 KJA 灌胃组。结果显示,模型组 UC 结肠组织形态及组织病理学变化、凋亡率均与正常组有差别。经过药物干预,UC 相关症状中结肠形态、组织病理学变化、结肠组织细胞凋亡率异常等得到缓解及改善。UC 由多种因素相互作用,导致机体免疫系统失调,细胞因子网络平衡破坏,大量炎症细胞活化并聚集、释放多种炎症因子,引起结肠组织的炎症反应^[13-14]。现代研究表明 UC 患者肠黏膜内常有微血栓形成,血小板增多,活化后免疫反应启动,导致相关因子的激活,出现一系列的肠黏膜损伤表现^[15]。KJA 可能通过改善 UC 动物结肠组织形态学和病理学改变,减少炎症程度及范围。该结果与郭霞等^[16]经过对大鼠 UC 模型细胞超微结构改变的研究得到的 KJA 作用机理相吻合。

凋亡延迟是 UC 结肠组织损伤的重要机制之一^[17]。细胞凋亡过程大致可分为三个不同的阶段:起始期,细胞通过不同途径接收到多种与凋亡有关的信号;整合期,多种起始信号在此整合,细胞作出生存或者死亡的决定;执行期,一旦细胞作出死亡的决定,即进入一个不可逆的过程^[18]。在形态学方面表现为特有的染色质浓缩、细胞核分裂、细胞皱缩、质膜出泡和凋亡小体形成^[19]。大量临床及实验研究表明,中医药对 UC 的治疗作用与其调节 UC 结肠细胞的凋亡异常、促进淋巴细胞凋亡有着密切的关系^[20]。近年来众多研究发现 5-ASA 对免疫和炎症发展过程中的多数环节均有作用^[17],影响细胞凋亡是其作用机理之一。

在体研究试验中,KJA 可能选择性地启动凋亡机制,诱导 UC 炎症细胞凋亡,因凋亡时细胞膜保持完整,不会引起炎症反应^[21],而减轻了结肠组织的 UC 症状引起的炎症反应,使机体内细胞增殖与凋亡两者间遭到破坏的平衡回复,发挥缓解、治疗 UC 的目的。KJA 灌胃及灌肠均对 UC 有效,但 KJA 在 UC 慢性期阶段作用更显著。本试验中,阳性药 5-ASA 对 UC 大鼠治疗作用结果与文献[14]报道一致;与文献[22]报道 5-ASA 具倒转上皮细胞凋亡率结果相吻合。

5 结论

本文结果提示,KJA 体外具有缓解及治疗 UC 作用有关 KJA 在体作用机理,从结肠组织形态变化改变探讨,可能是改善结肠粘膜细胞病理改变及炎症蔓延,回复形态变化;从结肠组织细胞凋亡率改变探讨,可能是选择性上调炎症细胞凋亡率,降低炎症细胞在结肠粘膜中含量,减少炎症介质,使机体内细胞增殖与凋亡两者间遭到破坏的平衡回复,从而达到消除炎症,减少肠组织损伤,保护和改善肠环境异常,回复结肠粘膜环境相对稳定的目的。5-ASA 和 KJA 在治疗 UC 不同阶段对细胞各期凋亡率调节机制可能有差异,但均能通过影响早期和晚期凋亡率清除炎症细胞,降低炎症的加重,达到缓解、治疗 UC 目的。因此,回复结肠组织细胞异常病变及凋亡可能是 KJA 缓解、治疗 UC 重要机制之一。

参考文献 (References)

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 卫生部药品标准. WS3-BW-0123-98 维吾尔分册[S]. 1998.
The People's Republic of China Pharmacopoeia Committee of Ministry of health. Drug standard of Ministry of public health, WS3-BW-0123-98, Uyghur Fascicle[S]. 1998.
- [2] 任宏宇, 宋军, 易粹琼. IBD 的病理生理和病因学进展[J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(1): 177-179.
Ren Hongyu, Song Jun, Yi Cuiqiong. *World Chinese Journal of Digestology*, 2004, 12(1): 177-179.
- [3] Jiang X L, Cui H F. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(1): 158-161.
- [4] 木塔力甫·艾力阿吉. 维吾尔医妇产科学[M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2005.
Aliaji Mutallip. *Gynecotokology of Uigher medicine*[M]. Urumqi: Xinjiang Health Publishing House, 2005.
- [5] 阿不力克木·努买买提阿吉, 阿不力米提·穆哈木得. 维吾尔医内科学[M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2005.
Nurmamataji Ablikim, Mahmud Ablikim. *Internal of Uigher medicine* [M]. Urumqi: Xinjiang Health Publishing House, 2005.
- [6] 吐尔洪·吾买尔, 阿尔甫·买买提尼牙孜, 艾力·肉孜, 等. 维吾尔医五官科学[M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2005.
Omar Turhun, Mamatniyaz Arip, Rozi Ali, et al. *Otorhinolaryngology of Uigher medicine*[M]. Urumqi: Xinjiang Health Publishing House, 2005.
- [7] 吐尔洪·吾买尔, 阿尔甫·买买提尼牙孜, 艾力·肉孜, 等. 维吾尔医外科学[M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2005.
Omar Turhun, Mamatniyaz Arip, Rozi Ali, et al. *Surgery of Uigher Medicine*[M]. Urumqi: Xinjiang Health Publishing House, 2005.
- [8] 吐尔洪·吾买尔, 艾力·肉孜. 维吾尔医皮肤科科学 [M]. 乌鲁木齐: 新疆人民出版社, 2003.
Omar Turhun, Rozi Ali. *Dermatology of Uigher medicine* [M]. Urumqi: Xinjiang Health Publishing House, 2003.
- [9] 任源. 没食子化学成分及溃结灌肠剂的研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2005.
Ren Yuan. Study on chemical constituents of Turkish galls and preparation Kuijie'an enema [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2005.
- [10] Cheung K L, Khor T O, Huang M I, et al. Cancer chemoprevention of azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis by Phenethyl isothiocyanate and dibenzoylmethane [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 14(11): 1341-1351.
- [11] Eaden J A, Abrams K R, Mayberry J F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis[J]. *Gut*, 2001, 48(4): 526-535.
- [12] Bernstein C N, Blanchard J F, Kliewer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study [J]. *Cancer*, 2001, 91(4): 854-862.
- [13] Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho J K. Role of cytokines in inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(27): 4280-4288.
- [14] Claesson M H, Nicoletti F, Stosic-Grujicic S, et al. Interactions between infections and immune-inflammatory cells in type 1 diabetes mellitus and inflammatory bowel diseases: Evidences from animal models [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(1S48): S8-11.
- [15] 魏艳静, 卞红磊, 武会诊. 溃疡性结肠炎患者血小板功能状态的研究 [J]. 上海医学, 2004, 27(3): 202-203.
Wei Yanjing, Bian Honglei, Wu Huizhen. *Shanghai Medicine*, 2004, 27

(3): 202-203.

[16] 郭霞, 库热西·玉努斯, 阿孜古丽·克热木, 等. 维药西帕依溃结安对大鼠溃疡性结肠炎实验模型细胞超微结构改变的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2009, 32(7): 893-895.
Guo Xia, Yunusu Kurax, Kerim Arzigul, et al. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2009, 32(7): 893-895.

[17] 贺文成, 李瑾, 周瑞, 等. 5-ASA 对 TNBS 结肠炎大鼠血中性粒细胞凋亡及血清 IL-8 水平的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(13): 1297-1302.
He Chengwen, Li Jin, Zhou Rui, et al. *World Chinese Journal of Digestology*, 2009, 17(13): 1297-1302.

[18] 罗魁. 基质金属蛋白酶抑制剂对大鼠脑弥漫性轴索损伤后神经细胞凋亡及 MMP-9、Caspase-3、Bel-2 表达的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
Luo Kui. The effect of matrix metalloproteinase inhibitor on the Apoptosis of neuronandex pressions of MMP-9, Bcl-2, CasPase-3 after diffuse axonal injuryin rats [D]. Changsha: Central South

University, 2010.

[19] Huppertz B, Frank H G, Kaufmann P. The apoptosis cascade - morphological and immunohistochemical methods for its visualization[J]. *Anatomy and Embryology*, 1999, 200(1): 1-18.

[20] 吴丹明. 中医药治疗溃疡性结肠炎的机理研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(9): 103-105.
Wu Danming. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2009, 16(9): 103-105.

[21] 范露露. 丹皮酚诱导人肝癌细胞凋亡及其机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
Fan Lulu. Effect and mechanism of pea on mechanism and apoptosis in human hepatoma cell lines[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2010.

[22] 童锦禄, 冉志华. 美沙拉嗪对溃疡性结肠炎相关结肠癌变的化学预防作用[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(3): 9-14.
Tong Jinlu, Ran Zhihua. *Clinical Medication Journal*, 2011, 9(3): 9-14.

(责任编辑 马骁骁)

英语世界

The World of English

《英语世界》创刊于1981年, 由商务印书馆主办, 面向高等院校师生及英语爱好者。曾荣获“国家百种重点社科期刊奖”等称号。全书英汉对照, 内容新颖, 形式活泼, 文拓视野, 译悦心灵。介绍并借鉴西方文明的同时, 对中国文化予以深切的关照。

《英语世界》在全国各地邮局均可订阅, 邮发代号2-445。2012年全年订价96元。欢迎广大读者订阅。

邮购业务: 《英语世界》杂志社有限公司。

联系方式:
地址: 北京市东城区和平里民旺园19号院3号楼501室 (100013)
电话: 010-64217948