

4-氨基水杨酸钠结肠靶向微丸对溃疡性结肠炎大鼠免疫机制影响

于莲^{1a}, 张喆^{1a}, 董宇², 邵炜军^{1a}, 苏瑾^{1a}, 梁金花^{1b} (1.佳木斯大学, a.化学与药学院, 黑龙江省生物药剂重点实验室, b.基础医学院医学系, 黑龙江 佳木斯 154007; 2.佳木斯中心医院, 黑龙江 佳木斯 154007)

摘要: 目的 观察 4-氨基水杨酸钠(4-ASANA)结肠靶向微丸对溃疡性结肠炎大鼠的干预作用及其机制。方法 采用三硝基苯磺酸(TNBS)法制备大鼠实验性溃疡性结肠炎模型, 通过 4-ASANA 结肠靶向微丸干预 14 d, 观察大鼠结肠大体形态损伤、组织学变化和白细胞介素-1B(IL-1B)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)等指标的变化。结果 4-ASANA 结肠靶向微丸能减轻溃疡性结肠炎的病理损伤, 显著降低溃疡性结肠炎大鼠血清 IL-1B 和 TNF- α 含量, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 降低结肠组织中 MDA 和 MPO 含量, 而提高 SOD 活性, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 对化学因素引起的结肠炎有较好的治疗作用。结论 4-ASANA 结肠靶向微丸对 TNBS 诱导的大鼠结肠炎具有治疗作用, 抑制 IL-1B 和 TNF- α 的增殖和表达, 减轻自由基的损害可能是作用机制之一。

关键词: 4-氨基水杨酸钠; 结肠靶向微丸; 溃疡性结肠炎; 白细胞介素-1B; 肿瘤坏死因子- α ; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 髓过氧化物酶

中图分类号: R574.62; R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)03-0185-05

Effect of 4-Amino Salicylic Acid Colon Specific Pellet on Ulcerative Colitis Rat Model of Immune Mechanism

YU Lian^{1a}, ZHANG Zhe^{1a}, DONG Yu², SHAO Weijun^{1a}, SU Jin^{1a}, LIANG Jinhua^{1b} (1.Jiamusi University, a.College of Chemistry and Pharmacy, Heilongjiang Province Key Laboratory of Biological Medicine Formulation, b.Basic Medical College, Jiamusi 154007, China; 2.Zhongxin Hospital of Jiamusi, Jiamusi 154007, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate effects and mechanism of sodium 4-amino salicylic acid colon localization pellet on chronic ulcerative colitis. **METHODS** The rat ulcerative colitis model was made with TNBS. With 14 days of treatment through the pellets. The pathology of colon, IL-1B, TNF- α , superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) were measured in all groups. **RESULTS** The sodium 4-amino salicylic acid colon localization pellet could alleviate pathologic damage of ulcerative colitis; decreased IL-1B, TNF- α in serum, myeloperoxidase (MPO) and MDA in colon, increased SOD in colon; better to cure ulcerative colitis caused by chemicals. **CONCLUSION** The sodium 4-amino salicylic acid colon localization pellet can effectively inhibit the inflammatory infiltration, inhibit IL-1B and TNF- α expression of the proliferation and to reduce free radical damage may be one of the mechanisms play a role.

KEY WORDS: sodium 4-amino salicylic acid; the colon-specific pellet; ulcerative colitis; IL-1B; TNF- α ; superoxide dismutase; malondialdehyde; myeloperoxidase

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以结肠和直肠黏膜慢性炎症和溃疡形成为病理特点的消化道疑难病, 是临床常见的一种疾病, 严重影响人类健康。现代医学认为 UC 发病与遗传环境精神免疫感染等因素有关, 目前多趋向于免疫紊乱和炎症介质损伤等发病学说。

4-氨基水杨酸钠(4-ASANA)为传统的抗溃疡性结肠炎药物 5-氨基水杨酸(5-ASA)的同分异构体, 原来为抗结核药物, 20 世纪 80 年代发现其具有抗炎功能, 用来治疗 UC, 疗效与 5-ASA 相当, 但

其具有成本低、稳定性高, 副作用较小, 因此, 具有更好的应用前景^[1-2]。口服结肠定位释药系统近年来受到药学研究者的广泛重视, 其不但可用于治疗结肠炎和结肠癌等局部性肠道疾病, 还可通过延迟释药方法用于生理节律性疾病的治疗。4-ASANA 结肠靶向微丸可延长药物制剂在结肠中的滞留时间, 增加药物的穿透力, 提高 4-氨基水杨酸钠局部药物浓度, 从而提高生物利用度, 减少服药次数, 改善病人的依从性。本研究对 4-ASANA 结肠靶向微丸治疗 UC 的作用及其机制

基金项目: 黑龙江省卫生厅重点项目(2007-508); 黑龙江省研究生创新科研资金项目(YJSCX2009-116HLJ)

作者简介: 于莲, 女, 教授, 硕士 Tel: (0454)8610920 E-mail: jdyulian@163.com

进行初步研究,为临床应用提供参考数据。

1 材料

1.1 仪器

UV2550 紫外可见分光光度计(日本岛津); BX50 显微镜(日本奥林巴斯); TLG-16M 台式高速离心机(长沙平凡仪器仪表有限公司); 超低温冰箱(日本松下电器); 组织匀浆机(香港永先电子仪器有限公司)。

1.2 试药

4-氨基水杨酸钠结肠靶向微丸(含 4-ASANA 60.1%, 批号: 20081226, 佳木斯大学生物制剂重点实验室自制); 处方: 主药和辅料 100 g, HPMC-CP (4:1), MCC 含量 30 g, 4-ASANA 含量 60 g, 80 mL·L⁻¹PVP 粘合剂用量为 33 mL, 肠溶丙烯酸树脂 S100 包衣增重 3%。制备工艺: 将生物黏附材料(HPMCK4M-CP934P=4:1)和微晶纤维素按处方量称取, 再与 4-ASANA 充分混匀后, 粘合剂制软材, 取 24-30 目筛之间的湿颗粒置于离心造粒包衣锅中, 开鼓风和排风, 主机转速 1 050 r·min⁻¹ 下高速旋转, 使颗粒不断滚制成小球状, 取出, 45 °C 干燥箱干燥, 过 24 目筛, 选丸。将选出的 4-ASANA 微丸再置于离心包衣锅内, 调节喷枪和挡板角度, 调节恒流泵的输液速度和喷枪雾化压力进行肠溶丙烯酸树脂 S100 包衣, 干燥过筛, 即得微丸成品。包衣增重 3%能使小丸在结肠中良好分散而不影响小丸释药速率。喷枪与挡板角度为 45°, 进风温度 35 °C, 喷枪雾化空气压力 0.6 kPa, 喷雾速率 2 mL·min⁻¹, 包衣转盘转速 300 r·min⁻¹。4-氨基水杨酸钠(4-ASANA, 批号: 20060901, 辽源市迪康药业有限责任公司); 柳氮磺胺吡啶片(sulfasalazine tablets, SASP, 上海三维制药有限公司); 2, 4, 6-三硝基苯磺酸(TNBS, 美国 Sigma 公司); MPO、SOD、MDA 试剂盒(南京建成公司), IL-1B 和 TNF-α 试剂盒(晶美生物工程有限公司); 粪便隐血试剂盒(南京建成公司); 其它试剂均为分析纯。

1.3 实验动物

SD 大鼠 70 只, ♀ ♂ 各半, 体重 200~220 g, 由佳木斯大学动物中心提供, 动物合格证号: 黑动字第 99102001 号。

2 方法

2.1 动物分组

动物适应性饲养 1 周后, 随机分为 7 组, 正常组(A), 模型组(B), 4-ASANA 结肠靶向微丸高

剂量组(C₁)、中剂量组(C₂)、低剂量组(C₃), 柳氮磺胺吡啶组(D), 4-ASANA 组(E)。除正常对照组外, 其他各组均制备溃疡性结肠炎模型大鼠。

2.2 大鼠 TNBS 溃疡性结肠炎模型的制备^[3]

大鼠在实验前均禁食 1 d, 大鼠乙醚麻醉后, 正常对照组给予 0.75 mL 生理盐水灌肠, 其余各组一次性将 0.75 mL(TNBS 剂量 100 mg·kg⁻¹)的 TNBS 乙醇溶液用橡胶输液管(直径 4 mm)缓慢注入距大鼠肛门约 8 cm 处的结肠肠腔内。

2.3 给药方法

造模后第 3 天开始给药, 每日 1 次, 共 14 d。A 组按 150 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 给予空白微丸灌胃; C₁, C₂, C₃ 组分别按 300, 150, 75 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 给予结肠靶向微丸灌胃(4-ASANA 剂量为结肠靶向微丸质量的 60%); D 组按 150 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 给予柳氮磺胺吡啶片灌胃, E 组按 150 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 给予 4-ASANA 灌胃。

2.4 观察指标及检测方法

2.4.1 粪便隐血实验(occult blood, OB) 分别于造模第 3, 10, 14 天观察大鼠血便情况, 结果参照文献[1]判定为 1~5 分。

2.4.2 结肠黏膜大体形态损伤观察 黏膜损伤诊断指数参照文献[4]标准。0: 无损伤; 1: 轻度充血、水肿, 表面光滑, 无糜烂或溃疡; 2: 充血水肿, 黏膜粗糙呈颗粒感, 有糜烂或肠黏连; 3: 高度充血水肿, 表面有坏死及溃疡形成, 溃疡最大纵径 <1 cm, 肠壁增厚或表面有坏死及炎症; 4: 高度充血水肿, 黏膜坏死及溃疡形成, 溃疡最大纵径 >1 cm, 或全壁肠坏死、中毒性巨结肠导致死亡。

2.4.3 组织学损伤 每组大鼠结肠自距肛门 1, 3, 8 cm 处及横结肠和升结肠取 5 块组织标本(2 mm × 10 mm), 另于炎症严重或溃疡处至少取一块组织。常规石蜡包埋, 切片, HE 染色, 显微镜下观察组织学改变。

2.4.4 IL-1B 和 TNF-α 的检测 采用双抗体夹心法 ELISA 法检测 IL-1B 和 TNF-α 含量。测定方法按试剂盒说明书的进行。

2.4.5 MPO、SOD、MDA 的检测 取湿重约 150 mg 结肠组织, 剪碎制成 10%的组织匀浆, 4 000 r·min⁻¹, 4 °C 离心 10 min, 取上清液检测各值, 按试剂盒说明书测定结肠组织 MDA 含量和 MPO、SOD 活性。

2.5 统计学处理方法

应用 SPSS10.0 统计软件对数据进行分析, 实

验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 首先进行数据方差齐性检验, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异显著。

3 结果

3.1 4-ASANA 结肠靶向微丸对大鼠 TNBS 结肠炎 OB 反应强度的影响

与正常组比较, 造模组大鼠粪便 OB 反应强度阳性($P < 0.01$)。治疗第 3 天时, 只有 4-ASANA 结肠靶向微丸高剂量组对大鼠粪便 OB 程度有明显影响($P < 0.05$), 第 10 天时, 4-ASANA 结肠靶向微丸高、中剂量组大鼠粪便 OB 程度明显减轻, 第 15 天时, 4-ASANA 结肠靶向微丸各剂量组和柳氮磺胺吡啶组及 4-ASANA 灌胃组都对大鼠粪便 OB 程度产生影响, 且 4-ASANA 结肠靶向微丸组呈现较明显的量效关系, 4-SANa 结肠靶向微丸组大鼠粪便 OB 实验结果好于柳氮磺胺吡啶组, 结果见表 1。

表 1 各组大鼠 OB 反应强度的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The comparative of OB intensity reactivation in each group rats($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ mg·kg ⁻¹	粪便隐血积分		
		3 d	10 d	15 d
A	—	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
B	—	3.56±0.62 ¹⁾	3.12±0.51 ¹⁾	2.86±0.87 ¹⁾
C ₁	300	1.55±0.12 ²⁾	0.86±0.22 ³⁾	0.36±0.38 ³⁾
C ₂	150	1.88±0.41	1.13±0.35 ²⁾	0.73±0.22 ³⁾
C ₃	75	2.23±0.12	1.78±0.27	1.35±0.24
D	150	2.01±0.25	1.68±0.18	1.29±0.28 ²⁾
E	150	2.48±0.21	1.86±0.19	1.43±0.16

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P < 0.01$, 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$
Note: Compared with the normal group, ¹⁾ $P < 0.01$, compared with the model group, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$

3.2 结肠黏膜损伤评分

经过 TNBS 乙醇溶液灌肠后, 模型组出现明显腹泻, 病理检查发现结肠组织明显充血水肿, 伴有典型的溃疡, 结肠黏膜损伤评分, 模型组明显高于正常组($P < 0.01$); 经给药治疗后, 4-ASANA 结肠靶向微丸各剂量组及柳氮磺胺吡啶组结肠黏膜损伤评分显著降低($P < 0.05$), 明显改善结肠黏膜损伤,

有效控制结肠炎的症状。4-ASANA 组对结肠黏膜大体损伤影响较小, 无显著性差异。结果见图 1。

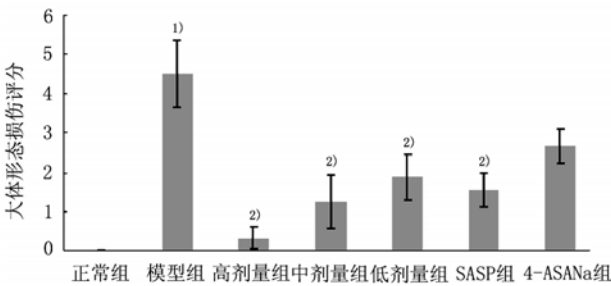


图 1 4-氨基水杨酸钠结肠靶向微丸对结肠黏膜大体形态损伤的影响

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.05$

Fig 1 4-aminosalicylic acid sodium pellets for colon-specific general form of colonic mucosal injury in rats

Note: Compared with the normal group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P < 0.05$

3.3 结肠黏膜组织学损伤^[5]

4-ASANA 结肠靶向微丸能减轻溃疡性结肠炎的病理损伤, 光镜下观察可见: 正常组黏膜腺体结构清晰, 排列整齐, 黏膜下血管丰富。模型组大鼠结肠光镜下腺体排列不整齐、部分糜烂, 溃疡形成, 杯状细胞减少, 甚至消失, 固有层内大量中性粒细胞浸润及隐窝脓肿, 黏膜及黏膜下有大量炎性细胞浸润; 淋巴细胞散在分布, 处于增殖状态。柳氮磺胺吡啶组结肠黏膜部分见炎症充血, 轻度水肿, 结肠黏膜上皮及肠腺明显增生, 溃疡少。4-ASANA 结肠靶向微丸组大鼠光镜下结肠结构基本恢复正常, 黏膜上皮为单层柱状, 由杯状细胞组成, 固有层中腺体呈管状, 可见少量淋巴细胞及中性粒细胞, 黏膜肌层, 黏膜下层结构清晰, 其损伤指数显著降低, 且随着剂量的增高其炎症损害明显减轻。4-ASANA 组大鼠光镜下结肠黏膜上皮部分缺损, 腺体排列不规则, 黏膜下固有层局部充血、水肿、纤维增生, 较多炎性细胞浸润。见图 2。

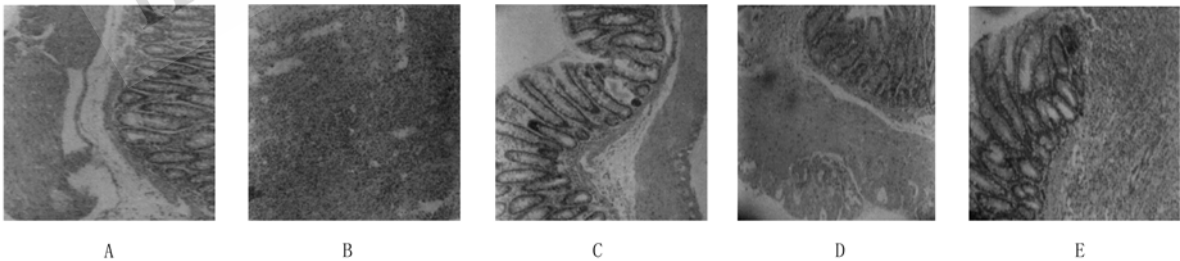


图 2 大鼠结肠黏膜图($\times 100$)

A-正常组; B-模型组; C-4-ASANA 结肠靶向微丸组; D-柳氮磺胺吡啶组; E-4-ASANA 组

Fig 2 Colonic pathological changes in ulcerative colitis rats

A-normal groups; B-model groups; C-4-ASANA colon localization pellets groups; D-SASP groups; E-4-ASANA groups

3.4 4-ASANA 结肠靶向微丸对大鼠血清 IL-1B 和 TNF-a 的影响

与正常组比较, 模型组大鼠血清中 IL-1B, TNF-a 含量显著升高($P<0.01$); 说明模型组大鼠免疫功能受到显著抑制; 与模型组比, 4-ASANA 结肠靶向微丸高、中剂量组能显著降低大鼠血清中 IL-1B, TNF-a 含量($P<0.01$), 低剂量组和 4-ASANA 组对大鼠血清中 IL-1B, TNF-a 含量影响较小, 无显著性差异; 柳氮磺胺吡啶组可显著降低大鼠血清中 IL-1B, TNF-a 含量($P<0.05$); 4-ASANA 结肠靶向微丸对大鼠血清 IL-1B, TNF-a 水平的影响较柳氮磺胺吡啶组好。结果见表 2。

表 2 各组大鼠血清 IL-1B 和 TNF-a 的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The comparison of the serum IL-1B and TNF-a in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1B/pg·mL ⁻¹	TNF-a/pg·mL ⁻¹
A	70.31±8.65	0.45±0.15
B	142.24±7.12 ¹⁾	2.68±0.36 ¹⁾
C ₁	86.66±10.87 ³⁾	0.78±0.24 ³⁾
C ₂	100.42±11.23 ³⁾	1.16±0.52 ³⁾
C ₃	125.96±10.56	1.58±0.89
D	115.93±9.65 ²⁾	1.36±0.46 ²⁾
E	123.47±9.57	1.75±0.58

注: 与正常组比较: ¹⁾ $P<0.01$, 与模型组比较: ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$

Note: Compared with the normal group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.05$

3.5 4-ASANA 结肠靶向微丸对大鼠结肠组织 SOD、MPO 活性及 MDA 含量的影响

4-ASANA 结肠靶向微丸高、中剂量组及柳氮磺胺吡啶组与模型组相比, 能显著升高大鼠结肠组织中 SOD 活性, 降低 MPO、MDA 含量; 低剂量组和 4-ASANA 组对大鼠结肠组织 SOD 活性, MPO、MDA 含量影响较小, 且 4-ASANA 结肠靶向微丸高、中、低 3 剂量组间呈较明显的量效关系, 4-ASANA 结肠靶向微丸对大鼠结肠组织 SOD 活性及 MPO、MDA 水平的影响较柳氮磺胺吡啶组好。结果见表 3。

表 3 各组大鼠结肠组织 MPO、SOD、MDA 的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The comparison of MPO, SOD, MDA of colon in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	MPO/U·g ⁻¹	MDA/nmol·g ⁻¹	SOD/U·g ⁻¹
A	0.35±0.06	4.48±0.918	5.42±10.83
B	4.56±0.15 ¹⁾	24.51±6.27 ¹⁾	32.35±9.42 ¹⁾
C ₁	0.82±0.03 ³⁾	6.47±1.18 ³⁾	65.43±11.71 ³⁾
C ₂	1.47±0.14 ²⁾	7.31±1.26 ³⁾	53.04±13.8 ³⁾
C ₃	2.23±0.08	14.34±0.91 ²⁾	40.68±9.15
D	1.60±0.09 ²⁾	10.71±2.29 ²⁾	45.85±8.4
E	2.41±0.05	16.49±0.78	38.92±8.71

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$

Note: Compared with the normal group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$

4 讨论

TNBS 作为半抗原与结肠内的自身蛋白结合形成完全抗原, 激活黏膜免疫系统, 引发一系列免疫应答和炎症反应, TNBS 乙醇溶液诱发大鼠结肠炎的病理表现与人类类似, 被广泛用于 UC 发病机制研究及治疗药物的筛选和评价^[6]。

SOD 是体内最重要的自由基——超氧阴离子自由基的天然清除剂, 能有效地清除氧自由基从而抑制肠组织中的脂质过氧化反应, 并能稳定细胞膜, 对结肠组织起保护作用, 大鼠结肠炎由于炎症反应产生大量氧自由基, 不仅破坏细胞的正常结构, 而且触发细胞膜上的多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化的链式反应, 产生脂质过氧化物, 使组织损害进一步加重。细胞膜上的不饱和脂肪酸被自由基引发脂质过氧化产生过氧化脂质, 其分解产物 MDA 可引起蛋白质变性和交联, 使 DNA 损伤, 酶及激素失活, 损害细胞及细胞膜, 而诱发多种疾病^[7]。

MPO 为中性粒细胞中含量较高的一种酶, 位于多形核白细胞嗜苯胺盐颗粒中, 其局部含量的增高可以反映中性粒细胞浸润的程度^[8]。

IL-1B 被公认是由单核巨噬细胞产生的并能介导溃疡性结肠炎发病的细胞因子之一, IL-1B 可以产生对中性粒细胞等炎症细胞的趋化作用, 吸引其进入肠道病变部位, 从而引起一系列的肠道病变。TNF-a 是一种主要由 T 细胞和活化的巨噬细胞产生的具有多种生物活性的细胞因子, 能诱导多种细胞增殖和凋亡, 激活血管内皮细胞, 继而表达多种细胞因子和黏附分子(ICAM-1)引发一系列的炎性细胞浸润和炎症反应。IL-1B 和 TNF-a 是通过核转录因子-kB 来调控 ICAM-1 的基因表达, 当结肠炎发生时, IL-1B 和 TNF-a 等炎症介质可激活局部血管内皮细胞和白细胞, 诱导细胞表面黏附分子数量及功能明显上调, 从而加重组织损伤^[9-10]。

口服结肠定位释药系统(oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)是指用适当的方法, 使药物口服后避免在胃、十二指肠、空肠和回肠前端释放药物, 运送到回盲部后释放药物而发挥局部和全身治疗作用的一种给药系统, 是一种定位在结肠释药的制剂。

本试验用于治疗大鼠溃疡性结肠炎的 4-ASANA 结肠靶向微丸, 是治疗 UC 的结肠靶向

制剂。其是一种直径在 0.5~1.0 mm 内的球形制剂,它是一种剂量分散型剂型,一个剂量往往由分散的多个单元组成,相比其他剂型有以下优点:①服用后,可广泛均匀地分布在肠道内,药物在结肠表面分布面积大,可改善药物的生物利用度或消除刺激性药物对肠道的局部刺激。②含有生物黏附材料的微丸能够黏附在结肠黏膜表面,延长药物转运时间,增加药物释放浓度起到缓释的作用。③增加药物的疗效,降低不良反应,病人顺应性好。④微丸有较好的流动性和机械强度,便于微丸包衣和胶囊填充及质量控制。

本试验通过 TNBS 法造成溃疡性结肠炎模型,发现病变肠黏膜组织 SOD 活性显著降低,而 MPO 活性,MDA 含量显著升高;血清中 IL-1B 和 TNF- α 含量显著升高,经 4-ASANA 结肠靶向微丸治疗后,结肠黏膜的 SOD 活性明显升高, MPO, MDA 含量明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明 4-ASANA 结肠靶向微丸可明显减轻结肠炎大鼠结肠损失程度,降低炎症因子含量,缓解结肠炎症状,表现出显著的抗炎作用,与张林等^[11]研究试验成果一致。血清中 IL-1B 和 TNF- α 含量明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明 4-ASANA 可下调 IL-1B 和 TNF- α 的表达,推测可能的机制为 4-ASANA 可拮抗结肠病变组织中 IL-1B 和 TNF- α 的合成和分泌,从而减轻对血管内皮细胞的影响,降低 ICAM-1 的表达,抑制白细胞在血管内皮上的黏附,减轻病变组织变形、坏死及炎症反应^[12]。

综上所述,在动物实验性结肠炎药效研究中,实验结果表明,4-ASANA 结肠靶向微丸对于结肠炎的典型症状有很显著地改善作用,对实验性动物溃疡性结肠炎有较好的治疗作用,为临床治疗溃疡性结肠炎提供了药效学依据,并从细胞因子和自由基角度探讨了 4-ASANA 结肠靶向微丸的作用机理。

REFERENCES

- [1] WANG H, OU Y Q, HU R W. Establishment of rat colitis model induced by trinitrobenzenesulfonic acid [J]. Chin J Gastroenterol (胃肠病学), 2001, 6(1): 7-10.
- [2] DANIEL F, SEKSIK P, CACHEUX W, et al. Tolerance of 4-amino salicylic acid enemas in patients with inflammatory bowel disease and 5-amino salicylic-acid-induced acute pancreatitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2004, 10(3): 258-260.
- [3] TOZAKI H, ODORIBA T, OKADA N, et al. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colitis in rats [J]. J Control Release, 2002, 82 (1): 51-61.
- [4] TAN Y, ZOU K F, QIAN W. Establishment of rat colitis model induced by trinitro-benzene-sulfonic acid immunocomplex [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol (胃肠病学和肝病学杂志), 2008, 17 (1): 46-49.
- [5] BOBIN-DUBIGEON C, COLLIN X, GRINAUD N, et al. Effects of tumor necrosis factor- α synthesis inhibitors on rat trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis [J]. Eur J Pharmacol, 2001, 42(1): 103-110.
- [6] ZHU F, QIAN J M, PAN G Z. The establishment of tnbs-induced experimental colitis [J]. Acta Acad Med Sin (中国医学科学院学报), 1998, 20(4): 271-278.
- [7] LI Q, ZHENG X L, CHEN A J, et al. Protective effect of quercitrin against ulcerative colitis in rat [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学), 2009, 26(3): 180-184.
- [8] KAWABATA K, HAGIO T, MATSUMOTO S, et al. Delayed neutrophil elastase inhibition prevents subsequent progression of acute lung injury induced by endotoxin inhalation in hamsters [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(6): 2013-2018.
- [9] CHEN X T, WU Q R, LI L, et al. Experimental study on the effect and mechanism of changyankang decoction against chronic ulcerative colitis [J]. Mod Prev Med (现代预防医学), 2006, 33 (2): 202-203.
- [10] KIM J A, KIM D K, KANG O H, et al. Inhibitory effect of luteolin on TNF- α -induced IL-8 production in human colon epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(1): 209-217.
- [11] ZHANG L, XIA B, CHENG H, et al. Effect of 4-aminosalicylic acid on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats [J]. J Fourth Mil Med Univ (第四军医大学学报), 2006, 27 (12): 1108-1112.
- [12] KIMATA M, SHICHIJO M, MIURA T, et al. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells [J]. Clin Exp Allergy, 2000, 30(4): 501-508.

收稿日期: 2009-07-15