

参苓白术胶囊“异病同治”脾虚湿阻证溃疡性结肠炎和类风湿关节炎的机制探讨[△]

苏祖清^{1,2*}, 叶泽婷^{1,2}, 陈海明^{1,3,4,5}, 唐 斌^{3,4,5}, 李彦霖³, 郑旭威³, 江 涛⁶, 黄闰月^{1,3,4}, 郑广娟^{2,3,4#1}, 卢传坚^{1,3,4,5#2} (1. 广州中医药大学第二附属医院中医证候全国重点实验室, 广州 510120; 2. 广州中医药大学第二附属医院广东省中医药防治难治性慢病重点实验室, 广州 510120; 3. 广州中医药大学第二附属医院省部共建中医湿证国家重点实验室, 广州 510120; 4. 广州中医药大学第二附属医院粤港澳中医药与免疫疾病研究联合实验室, 广州 510120; 5. 广州中医药大学第二附属医院广东省中医皮肤临床医学研究中心, 广州 510120; 6. 广州白云山敬修堂药业股份有限公司, 广州 510130)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)07-0779-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.002



摘 要 目的: 探讨参苓白术胶囊对脾虚湿阻证溃疡性结肠炎(UC)和类风湿关节炎(RA)大鼠“异病同治”的作用机制。方法: 采用“饮食不节+劳倦过度+高湿环境”制备脾虚湿阻证大鼠模型; 第11周, 采用Ⅱ型胶原诱导RA模型; 第12周, 采用灌肠(30%乙醇0.25 mL+TNBS 0.2 mL/100 g)制备UC模型。造模成功后, 采用参苓白术胶囊(200、400和800 mg/kg)干预。检测代谢、体重、脏器系数、小肠推进率、胃排空率、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平; 采用酶联免疫吸附试验测定血清胃泌素、胃动素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)1 β 和IL-6水平; 采用苏木精-伊红(HE)染色观察结肠和踝关节的病变情况。结果: (1)与脾虚湿阻证UC大鼠相比, 采用参苓白术胶囊治疗后, 大鼠的毛发状态改善、柔顺光泽, 进食量、粪便量和活跃度增加, 肝脏系数降低, 小肠推进率升高, 血清TC、IL-6和IL-1 β 水平降低, 血清HDL-C和胃泌素水平升高, 隐血改善, 结肠壁结构恢复、炎症细胞浸润减轻。(2)与脾虚湿阻证RA大鼠相比, 采用参苓白术胶囊治疗后, 大鼠的毛发情况改善、柔顺光泽, 进食量和活跃度增加, 肝脏系数降低, 胸腺系数升高, 小肠推进率升高, 血清TC、LDL-C和TNF- α 水平降低, 血清胃动素和胃泌素水平升高, 关节肿胀改善, 关节腔结构恢复、炎症细胞浸润减轻。结论: 参苓白术胶囊能“异病同治”脾虚湿阻证UC和RA大鼠, 改善大鼠肠黏膜损伤和关节炎, 其机制与改善炎症反应有关。

关键词 脾虚湿阻证; 溃疡性结肠炎; 类风湿关节炎; 参苓白术胶囊; 炎症反应

Mechanism of Shenlingbaizhu Capsule in the Treatment of Ulcerative Colitis and Rheumatoid Arthritis with Spleen Deficiency and Dampness Obstruction Syndrome Through “Homotherapy for Heteropathy”[△]

SU Zuqing^{1,2}, YE Zeting^{1,2}, CHEN Haiming^{1,3,4,5}, TANG Bin^{3,4,5}, LI Yanlin³, ZHENG Xuwei³, JIANG Tao⁶, HUANG Runyue^{1,3,4}, ZHENG Guangjuan^{2,3,4}, LU Chuanjian^{1,3,4,5} (1. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Refractory Chronic Diseases, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 3. State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 4. Guangdong-Hong Kong-Macau Joint Lab on Chinese Medicine and Immune Disease Research, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 5. Guangdong Provincial Clinical Research Center

[△]基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. U20A20397, No. U23A6012); 省部共建中医湿证国家重点实验室专项(No. SZ2021ZZ45, No. SZ2021ZZ15); 广州市科技计划项目重点研发计划(No. 202206080006); 中医药治疗难治性自身免疫病传承创新团队(No. ZZYCXTD-C-202204); 广州市科技计划项目(No. 2024A03J0702, No. 2024A03J0707); 中医证候全国重点实验室项目(No. QZ2023ZZ39)

* 助理研究员, 硕士生导师。研究方向: 中药药理研究。E-mail: suzq@gzucm.edu.cn

通信作者 1: 教授, 博士生导师。研究方向: 中医药防治自身免疫性疾病。E-mail: zhengguangjuan@gzucm.edu.cn

通信作者 2: 教授, 博士生导师。研究方向: 中医药防治自身免疫性疾病。E-mail: lej@gzucm.edu.cn

for Chinese Medicine Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 6. Guangzhou Baiyunshan Jingxiutang Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510130, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Shenlingbaizhu capsule in the treatment of ulcerative colitis (UC) and rheumatoid arthritis (RA) with spleen deficiency and dampness obstruction syndrome through “homotherapy for heteropathy”. **METHODS:** The rat model of spleen deficiency and dampness obstruction syndrome was established by “improper diet + excessive fatigue + high humidity environment”. At the 11th week, the RA model was induced by type II collagen; at the 12th week, the UC model was established by enema (30% ethanol 0.25 mL + 0.2 mL/100 g TNBS). After successful modeling, the rats were treated with Shenlingbaizhu capsule (200, 400 and 800 mg/kg). The metabolic condition, body weight, organ index, small intestinal propulsion rate, gastric emptying rate, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were detected. The levels of serum gastrin, motilin, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β and IL-6 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Hematoxylin-Eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes in the colon and ankle joints. **RESULTS:** (1) Compared with UC rats with spleen deficiency and dampness obstruction syndrome, after treatment with Shenlingbaizhu capsule, the hair condition of rats was improved, becoming more lustrous and smooth; the food intake, fecal volume and activity level increased, while the liver coefficient decreased, the small intestine propulsion rate increased, the contents of serum TC, IL-6 and IL-1 β decreased, the levels of serum HDL-C and gastrin increased, the occult blood was improved, the structure of the colon wall was recovered and the inflammatory infiltration was alleviated. (2) Compared with RA rats with spleen deficiency and dampness obstruction syndrome, the hair condition was improved after treatment with Shenlingbaizhu capsule, becoming more lustrous and smooth; the food intake, fecal volume and activity level increased, while the liver coefficient decreased, the thymus coefficient increased, the small intestine propulsion rate increased, the contents of serum TC, LDL-C and TNF- α decreased, the contents of serum motilin and gastrin increased, the joint swelling was improved, and the joint cavity structure was recovered, with reduced inflammatory infiltration. **CONCLUSIONS:** The efficacy of Shenlingbaizhu capsule in the treatment of UC and RA with spleen deficiency and dampness obstruction syndrome through “homotherapy for heteropathy” is significant, which can improve intestinal mucosal damage and arthritis in the rats, and the mechanism is related to the alleviation of inflammatory responses.

KEYWORDS Spleen deficiency and dampness obstruction syndrome; Ulcerative colitis; Rheumatoid arthritis; Shenlingbaizhu capsule; Inflammatory response

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性炎症性肠道疾病, 表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重^[1]。类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以滑膜炎和骨破坏为特征的慢性炎症性自身免疫疾病, 具有对称性多关节疼痛和肿胀等表现^[2]。“病证结合”和“异病同治”是中医临床辨证论治的特点。岭南气候以湿为主, 湿邪易伤脾胃, 诱发岭南人群“脾虚湿阻”的体质特征^[3]。UC 和 RA 是内脏和关节免疫紊乱的代表性疾病, 脾虚湿阻证是其共同证候^[4-5]。参苓白术胶囊源于《太平惠民和剂局方》, 具有健脾益气化湿的功效, 是治疗脾虚湿阻证的代表方药之一, 其临床应用涉及消化、呼吸、心血管和皮肤等多个学科领域^[6-10]。但参苓白术胶囊治疗脾虚湿阻证 UC 和 RA 的相关机制仍不明确。因此, 本研究在“异病同治”的中医理论指导下, 通过制备脾虚湿阻证 UC 和 RA 大鼠模型, 观察参苓白术胶囊的作用, 为临床用药提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物: SPF 级雄性和雌性 Wistar 大鼠, 体重为 180 ~ 220 g, 由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供, 实验经广东省中医院动物伦理管理委员会批准 (伦理批号: 2021015)。

1.1.2 仪器: 30050101 型恒湿恒温箱 (广东泰宏君科学仪器

股份有限公司); VIP6-AI-J2 型全自动组织脱水机 (日本 SAKURA 公司); Histostar 型石蜡包埋机 (美国 Thermo Scientific 公司); RM2245 型石蜡切片机、ST5020 型半自动脱蜡仪 (德国 Leica 公司); BX61+DP720 型研究级电动显微镜成像系统 (日本 Olympus 公司); EonC 型全波长酶标仪 (美国 Biotek 公司); Smart3.0 动物行为学检测系统 (美国 Harvard Apparatus 公司)。

1.1.3 药品与试剂: 高脂高胆固醇饲料 [广东省医学实验动物中心, 批号为 (2019) 05073]; TNBS (三硝基苯磺酸) (美国 SIGMA 公司, 批号为 P2297); 甲氨蝶呤片 (上海上药信宜药厂有限公司, 国药准字 H31020644, 规格为 2.5 mg, 批号为 036210105); 美沙拉嗪肠溶片 (葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司, 国药准字 H19980148, 规格为 0.25 g, 批号为 220924); 参苓白术胶囊 (广州白云山敬修堂药业股份有限公司, 国药准字 Z44020919, 规格为每粒装 0.5 g, 批号为 20211201); 羧甲基纤维素钠 (美仑生物有限公司, 批号为 MB1731); 脱脂奶粉 (日本 FUJIFILM, 批号为 CAH4859); 淀粉 (上海源叶生物有限公司, 批号为 9005-25-8); 白砂糖 (弥勒市嘉宏食品有限公司, 批号为 SC12153252633827); 粪便隐血定性检测试剂盒 (北京雷根生物技术有限公司, 批号为 1222A22); 总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 试剂盒 (南京

建成生物科技有限公司,批号为 20231025、20230227、20231025 和 20231023);胃泌素、胃动素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL) 1β 和 IL-6 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号为 102729005213221027、071218004211360712、102729005132021027、090127005184420905 和 102729005208961027)。

1.2 方法

1.2.1 脾虚湿阻证 UC 模型:将雄性 Wistar 大鼠分为空白组、脾虚湿阻证组、脾虚湿阻证 UC 组、美沙拉嗪组、参苓白术胶囊组(200、400 和 800 mg/kg),每组 10 只。空白组大鼠喂食普通饲料;其余组大鼠每日置于温度为(23 \pm 1) $^{\circ}$ C、湿度为(95 \pm 2)%的恒温恒湿箱内 12 h,单日常食 12 h,灌胃 4 $^{\circ}$ C 纯水 4 mL 后,高脂饲料饲养;双日游泳 30 min,高脂饲料饲养,连续 10 周。第 11 周,美沙拉嗪组、参苓白术胶囊组大鼠分别灌胃美沙拉嗪[360 mg/(kg \cdot d)]和参苓白术胶囊[200、400 和 800 mg/(kg \cdot d)],其余组大鼠灌胃同等体积的 0.9%氯化钠溶液。第 12 周,禁食不禁水 24 h,异氟烷麻醉,将聚丙烯管插入大鼠肛门 8 cm,灌肠(30%乙醇 0.25 mL+TNBS 0.2 mL/100 g)。第 13 周,麻醉,取材。

1.2.2 脾虚湿阻证 RA 模型:将雌性 Wistar 大鼠分为空白组、脾虚湿阻证组、脾虚湿阻证 RA 组、甲氨蝶呤组、参苓白术胶囊组(200、400 和 800 mg/kg),每组 10 只。空白组大鼠喂食普通饲料;其余组大鼠每日置于温度为(23 \pm 1) $^{\circ}$ C、湿度为(95 \pm 2)%的恒温恒湿箱内 12 h,单日常食 12 h,灌胃 4 $^{\circ}$ C 纯水 4 mL 后,高脂饲料饲养;双日游泳 30 min,高脂饲料饲养,连续 10 周。第 11 周,左右足底皮下各注射乳剂 0.05 mL,尾部皮下多点(3 个)共注射 0.1 mL。第 12 周,左右足底皮下靠足跟部各注射 0.05 mL 加强免疫。第 2 日,甲氨蝶呤组、参苓白术胶囊组大鼠分别灌胃甲氨蝶呤(0.5 mg/kg,每周 3 次)和参苓白术胶囊[200、400 和 800 mg/(kg \cdot d)],其余组大鼠灌胃同等体积的 0.9%氯化钠溶液,3 周后,麻醉,取材。

1.2.3 指标检测:(1)脾虚湿阻证大鼠模型的评价。根据文献研究,课题组拟定脾虚湿阻证动物模型的观察指标,①精神状态,步态迟缓、萎靡、纳呆;②毛发状态,毛发污秽、油腻、无光泽、蓬乱、疏松;③排便情况,便质稀溏、不成形、便量少;④进食量、体重增长缓慢或下降;⑤胃肠功能,小肠推进率和胃排空率降低,胃动素或者胃泌素水平降低;满足上述 1 项即得 1 分,总分 \geq 3 分,即认为脾虚湿阻证模型成功^[11-14]。(2)代谢笼检测代谢情况。将大鼠逐只放入代谢笼,给予纯水(100 mL)和饲料(50 g),24 h 后,取出大鼠,记录摄食量、粪便量、饮水量和排尿量。(3)旷场实验。采用动物行为学分析系统检测大鼠脾虚倦怠情况,将大鼠置于实验箱中央,分析大鼠 5 min 内的活动状态。(4)小肠推进率和胃排空率。取蒸馏水 125 mL 和羧甲基纤维素钠 5 g,磁力搅拌器搅拌并加热(75~80 $^{\circ}$ C),至半固体状时,依次加入脱脂奶粉 8 g、马铃薯淀粉 4 g、白砂糖 4 g,混匀,即得半固体糊状物。取材前,禁食不禁水 12 h。每只大鼠灌胃 3 mL 半固体糊状物,30 min 后,灌胃碳素墨水 2 mL,10 min 后,麻醉,解剖,剪取小肠和胃部,计算小肠推进率和胃排空率。小肠推进率=碳墨推进长度(cm)/小肠总长(cm) \times 100%;胃排空率=(胃总重量-胃净重量)(g)/碳墨半固体物重量(g) \times 100%。(5)脏器系数和体重。

取出肝脏、脾脏、胸腺和肾脏,计算脏器系数。脏器系数=脏器重量(mg)/体重(g)。(6)血清指标。将大鼠麻醉,腹主动脉采血,静置 2 h,3 000 r/min(离心半径 r=85 mm),离心 15 min,取血清,检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C、胃动素、胃泌素、TNF- α 、IL- 1β 和 IL-6 水平。(7)苏木精-伊红(HE)染色观察大鼠结肠组织和踝关节组织。将结肠和踝关节固定于 4%多聚甲醛固定液中,经过脱水、包埋、切片、脱蜡、HE 染色、脱水和封片等步骤,显微镜下观察病理形态变化。(8)便隐血检测。取粪便 25 mg,涂于白纸上,滴加 Pyramidon Solution 溶液 0.1 mL,再滴加氧化剂 0.1 mL,2 min 内若出现蓝色,表明粪便隐血阳性。(9)关节炎指数(AI)评分。评分标准为,0 分,无红肿;1 分,掌部轻度红肿;2 分,掌部及踝或腕关节轻度红肿;3 分,踝或腕关节及趾或指、掌指关节中的至少一个中度红肿;4 分,踝或腕关节、掌部、趾或指、掌指关节均严重红肿。对四足分开计分,相加得总评分(0~16 分)。总评分 \geq 6 分,即 RA 模型成功制备。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。当数据符合正态分布和方差齐性,多组间数据比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用 Dunnett's t 检验(单侧);若数据方差不齐,组间两两比较采用 Dunnett's T_3 ;若数据不满足正态分布,组间两两比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脾虚湿阻证 UC 大鼠模型

2.1.1 毛色和肛周情况:空白组大鼠毛发柔顺光泽;脾虚湿阻证组和脾虚湿阻证 UC 组大鼠毛发疏松、蓬乱、发黄无光泽,且肛周污秽;而参苓白术胶囊组大鼠上述症状改善,见图 1。

2.1.2 代谢和体重:与空白组比较,脾虚湿阻证 UC 组大鼠的进食量、粪便量和体重明显下降,肝脏和脾脏系数明显增加,而参苓白术胶囊组大鼠上述指标改善,见图 2。

2.1.3 胃肠功能和行为:与空白组比较,脾虚湿阻证组和脾虚湿阻证 UC 组大鼠的小肠推进率和胃泌素明显降低,行走距离明显降低,而参苓白术胶囊组大鼠上述指标改善,见图 3。

2.1.4 血脂和炎症指标:与空白组比较,脾虚湿阻证组和脾虚湿阻证 UC 组大鼠血清 TC、IL-6、IL- 1β 和 TNF- α 水平明显升高,HDL-C 水平明显降低;而参苓白术胶囊组大鼠血清 TC、IL-6 和 IL- 1β 水平明显降低,HDL-C 水平升高,见图 4。

2.1.5 便隐血和结肠病理学:除空白组和脾虚湿阻证组,其余各组大鼠均出现便隐血,而参苓白术胶囊能改善便隐血。HE 染色结果也提示,空白组与脾虚湿阻证组大鼠结肠组织结构清晰,未见炎症细胞浸润;脾虚湿阻证 UC 组大鼠结肠壁破坏明显,大量炎症细胞浸润;而参苓白术胶囊组大鼠结肠壁结构明显改善,炎症细胞浸润改善,见图 5。

2.2 脾虚湿阻证 RA 大鼠模型

2.2.1 毛色:空白组大鼠毛发柔顺光泽;脾虚湿阻证组大鼠毛发疏松、蓬乱、发黄无光泽;而参苓白术胶囊组大鼠的毛发状态有所改善,见图 6。

2.2.2 代谢和体重:与空白组大鼠比较,脾虚湿阻证大鼠的

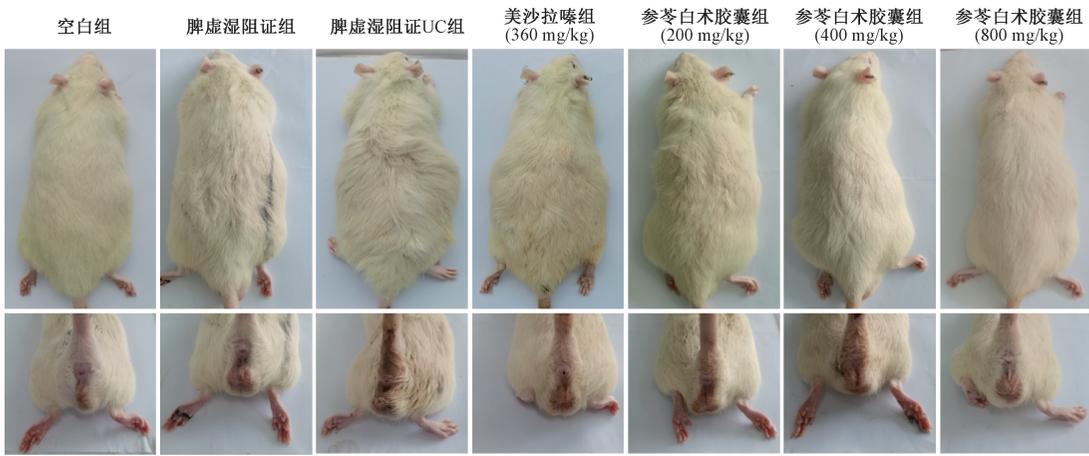
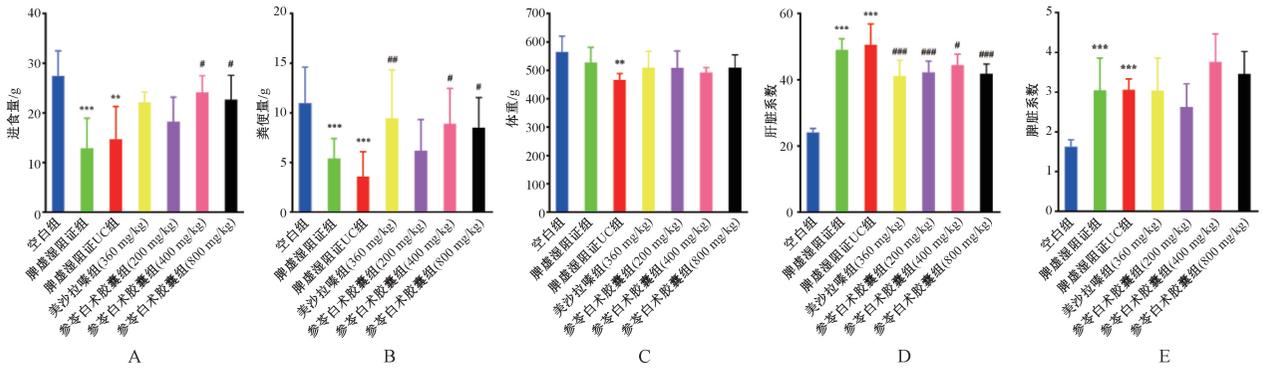
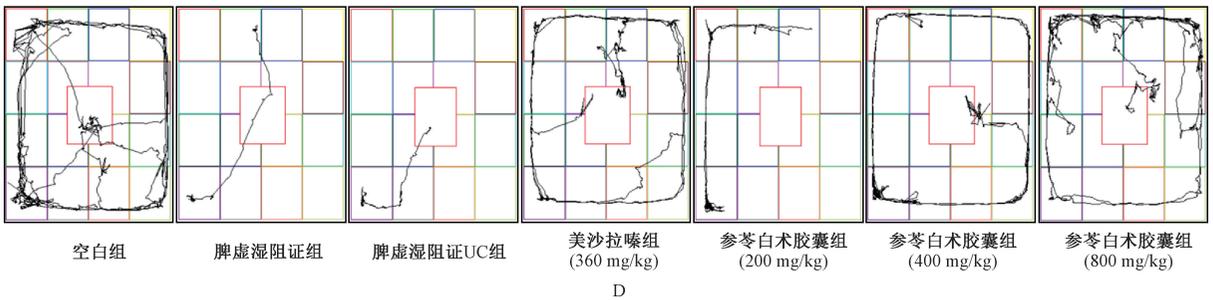
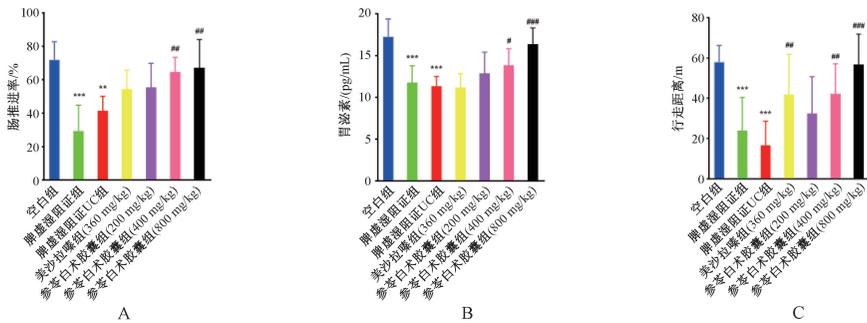


图1 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 UC 大鼠毛色和肛周的影响



与空白组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与脾虚湿阻证 UC 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

图2 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 UC 大鼠代谢和体重的影响

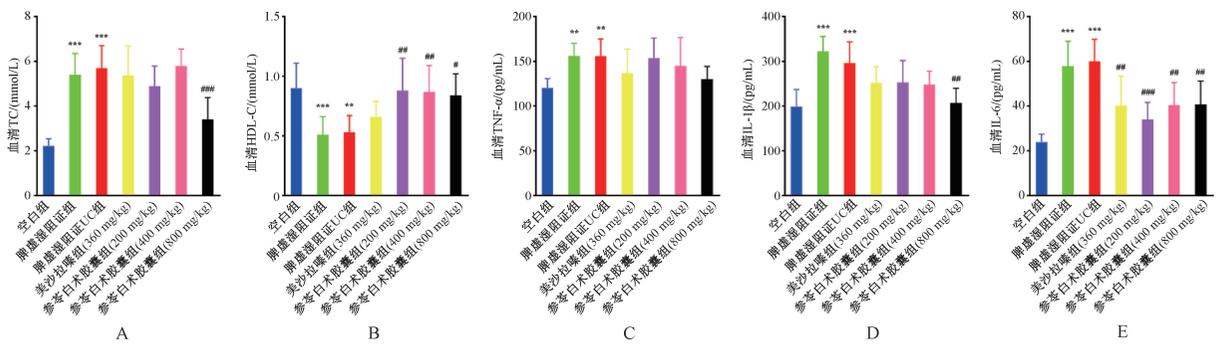


与空白组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与脾虚湿阻证 UC 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

图3 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 UC 大鼠胃肠功能和行为的影响

进食量和粪便量明显降低, 体重和肝脏系数增加, 胸腺系数明显降低; 参苓白术胶囊组大鼠进食量增加, 肝脏系数降低, 胸腺系数升高, 见图7。

2.2.3 胃肠功能和行为: 与空白组比较, 脾虚湿阻证组和脾虚湿阻证 RA 组大鼠的小肠推进率和胃泌素水平明显降低, 行走距离明显缩短; 而参苓白术胶囊组大鼠上述症状均得到有效改



与空白组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与脾虚湿阻证 UC 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

图 4 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 UC 大鼠血脂和炎症的影响

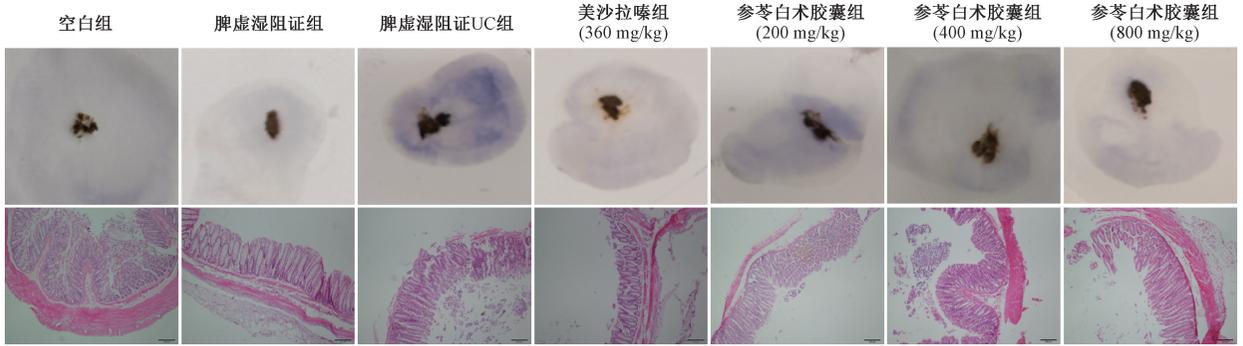


图 5 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 UC 大鼠便隐血和结肠病理学的影响

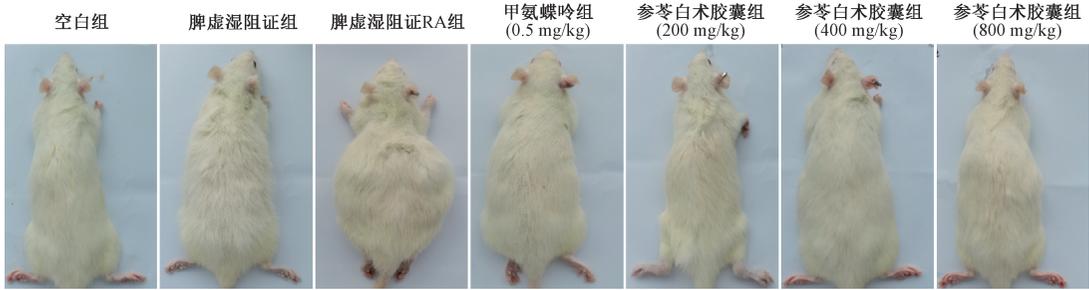
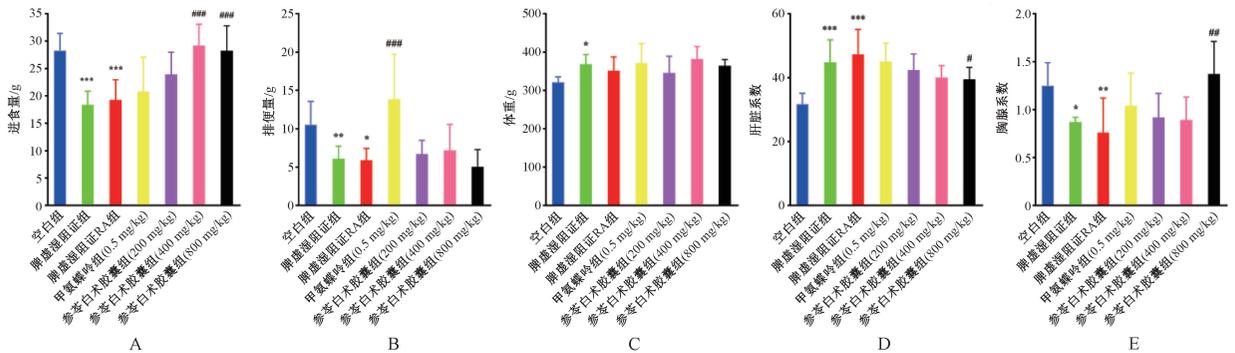


图 6 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 RA 大鼠毛色的影响



与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与脾虚湿阻证 RA 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

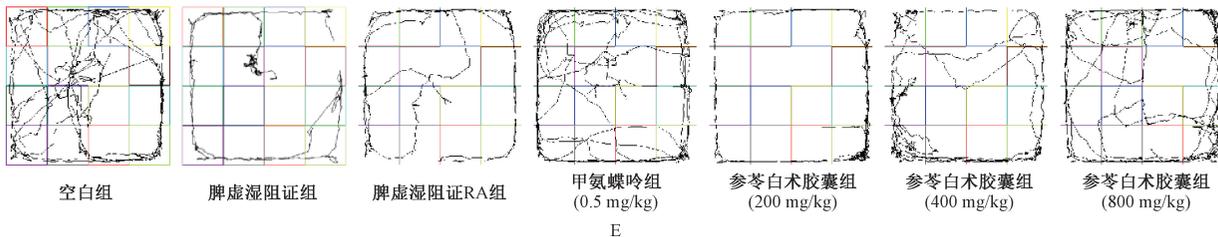
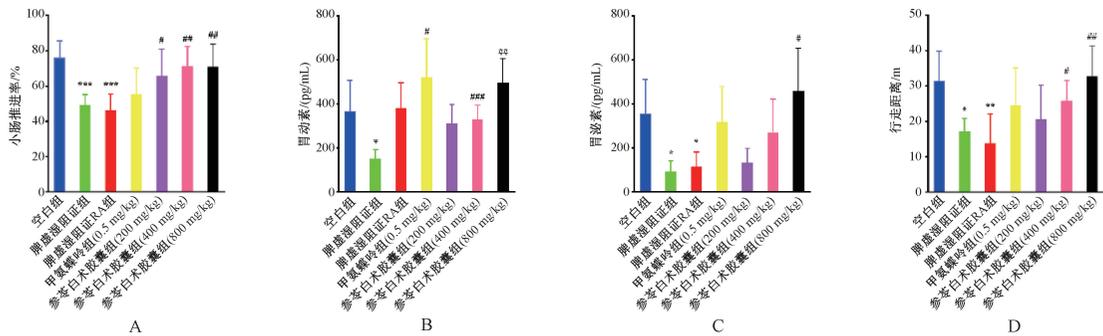
图 7 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 RA 大鼠代谢和体重的影响

善, 见图 8。

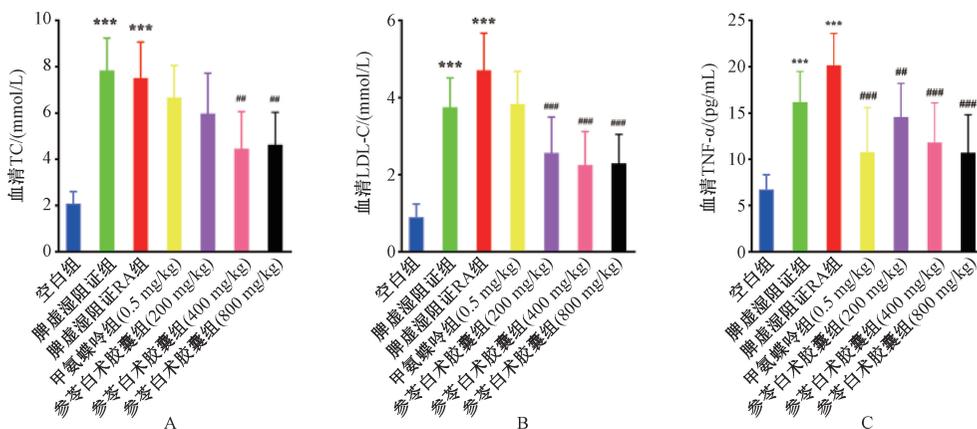
2.2.4 血脂和炎症指标: 与空白组比较, 脾虚湿阻证和脾虚湿阻证 RA 大鼠血清 TC、LDL-C 和 TNF- α 水平明显升高, 而参苓白术胶囊组大鼠上述指标有效降低, 见图 9。

2.2.5 关节: 与空白组比较, 脾虚湿阻证 RA 大鼠的 AI 评分

明显升高, 而参苓白术胶囊组大鼠的关节炎明显改善, 见图 10。HE 染色结果提示, 脾虚湿阻证 RA 大鼠踝关节的炎症细胞浸润明显, 滑膜增厚, 被膜边缘粗糙, 组织结构缺损; 参苓白术胶囊组大鼠踝关节的炎症细胞浸润明显被抑制, 滑膜组织结构改善。



与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与脾虚湿阻证 RA 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。
图 8 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 RA 大鼠胃肠功能和行为的影响



与空白组比较, *** $P < 0.001$; 与脾虚湿阻证 RA 组比较, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。
图 9 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 RA 大鼠血脂和炎症的影响

3 讨论

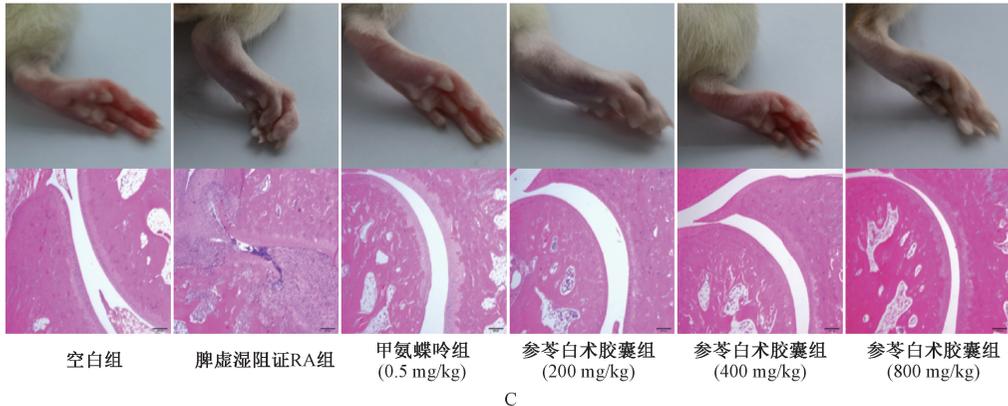
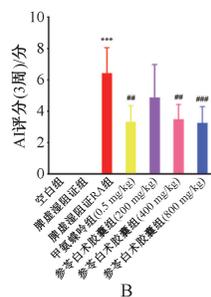
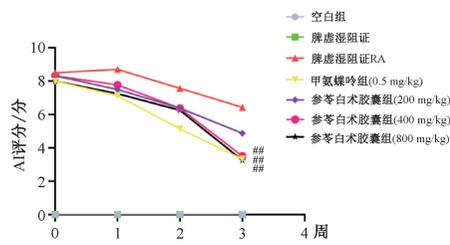
“异病同治”是中医辨证论治的重要治则,是针对具有相同病证的不同疾病,采用相同治法,达到治本的效果^[15-16]。UC 和 RA 属于自身免疫性疾病,均与脾虚湿阻证关系密切^[17]。本研究采用“饮食不节+劳倦过度+高湿环境”方式制备脾虚湿阻证模型,可见大鼠毛发疏松、蓬乱、发黄无光泽,自主探究性减少,代谢紊乱,胃肠功能降低,提示成功制备脾虚湿阻证大鼠模型。经过参苓白术胶囊治疗后,脾虚湿阻证 UC 和 RA 大鼠的脾虚倦怠得到改善,自主探究性提高,代谢情况和胃肠功能改善。

脾为后天之本,运化水谷精微,高脂饮食易诱导脾虚失运,内生痰湿,造成血脂代谢紊乱。此外,高脂饮食容易引起全身性慢性炎症反应^[18]。本研究中,脾虚湿阻证 UC 和 RA 大鼠血清 TC、LDL-C、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平明显升高,而参苓白术胶囊对上述生化指标均有一定程度的改善作用,且存在明显的剂量依赖现象。参苓白术胶囊对于中医证候相关指标的改善明显优于阳性药(甲氨蝶呤、美沙拉嗪),且参

苓白术胶囊高剂量(800 mg/kg)对相关疾病指标的调控效果也与阳性药相当。

胃动素是由十二指肠和空肠细胞分泌的,能促进胃肠蠕动、胰岛素分泌和增加摄食量的一类激素^[19]。胃泌素是由胃窦和十二指肠 G 细胞分泌的一种激素,具有促进胃酸分泌和肠道蠕动的作用^[20]。目前认为,胃动素和胃泌素水平降低与“脾失运化”有一定的相关性,并被广泛应用于脾虚证的研究^[21-23]。本研究中,脾虚湿阻证大鼠的小肠推进率、胃泌素和胃动素水平明显降低,经参苓白术胶囊治疗后,小肠推进率、胃泌素和胃动素水平均明显升高,提示参苓白术胶囊可以改善脾虚湿阻证大鼠胃肠功能。

HE 染色结果显示,脾虚湿阻证 UC 大鼠结肠组织出现大量的炎症细胞浸润,脾虚湿阻证 RA 大鼠踝关节可见大量的炎症细胞浸润,而经过参苓白术胶囊治疗后,结肠和踝关节的炎症细胞浸润情况均得到明显的改善。因此,改善组织炎症细胞浸润是参苓白术胶囊治疗脾虚湿阻证 UC 和 RA 的共有机制。



与空白组比较, *** $P < 0.001$; 与脾虚湿阻证 RA 组比较, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

图 10 参苓白术胶囊对脾虚湿阻证 RA 大鼠关节的影响

参考文献

[1] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.

[2] GRAVALLESE E M, FIRESTEIN G S. Rheumatoid arthritis-common origins, divergent mechanisms[J]. N Engl J Med, 2023, 388(6): 529-542.

[3] 王轩宇, 阙华发. “脾虚证”的现代研究进展[J]. 江西中医药, 2022, 53(2): 69-72.

[4] 万磊, 刘健, 程园园, 等. 基于脾虚湿盛病机的类风湿关节炎“从脾论治”研究[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(5): 455-458.

[5] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(1): 5-11.

[6] 周慧文, 王佳佳, 迟莉, 等. 健脾类方剂治疗溃疡性结肠炎的临床研究进展[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2022, 46(2): 71-76.

[7] 彭露露, 傅诗书. 参苓白术散加减联合脐疗治疗腹泻型肠易激综合症的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(7): 969-973.

[8] 王永杰, 魏丹丹, 王慧娟, 等. 参苓白术散对肺脾气虚反复呼吸道感染模型大鼠免疫功能的影响[J]. 中医药信息, 2020, 37(5): 33-37.

[9] 赵丽明. 参苓白术散加减治疗黄褐斑 96 例疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(8): 12-13.

[10] 赵文娟, 侯新. 参苓白术散联合美沙拉秦肠溶片治疗脾虚湿阻型溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(19): 78-80.

[11] 张广霞, 谢鸣, 刘碧原, 等. 脾虚证模型大鼠外观表征和神经功能态及不同健脾方作用的比较[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(12): 1503-1506.

[12] 李祎楠, 沈静雪, 史哲, 等. 逍遥散加味通过 miRNA326 靶向调节 ADAM17 对自身免疫性甲状腺炎肝郁脾虚大鼠的抗炎机制研究[J]. 四川中医, 2023, 41(11): 67-74.

[13] 谢慧臣, 冉云, 张云, 等. 麸炒苍术对脾虚大鼠结肠组织 MEK/

ERK 信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(10): 1363-1369.

[14] 黄辰, 李瑛, 赵妍, 等. 脾虚证动物模型评价方法评述[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2): 433-437, 后插 3.

[15] 刘建鑫, 揭珊珊, 薛欣, 等. 黄连解毒汤“异病同治”类风湿关节炎和急性痛性关节炎的机制探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(5): 742-746.

[16] 孔维佳, 李玉环, 蒋建东. “异病同治”的生物学原理[J]. 药理学学报, 2024, 59(2): 269-278.

[17] 王树刚, 陈文信, 尹国富. 类风湿关节炎的中医药特色治疗经验综述[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(12): 161-163.

[18] MALESZA I J, MALESZA M, WALKOWIAK J, et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review[J]. Cells, 2021, 10(11): 3164.

[19] DELOOSE E, VERBEURE W, DEPOORTERE I, et al. Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signalling[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(4): 238-250.

[20] ZENG Q, OU L, WANG W, et al. Gastrin, cholecystokinin, signaling, and biological activities in cellular processes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 112.

[21] 张明, 吴晶, 彭真, 等. 荷泽颗粒对脾虚大鼠血清胃泌素、D-木糖浓度、磷酸肌酸激酶的影响[J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 267-269, 277.

[22] 谭舒舒, 陈海芳, 宋玉鹏, 等. 枳壳及其主要活性成分对脾虚模型大鼠血清胃泌素、血浆乙酰胆碱、胃动素、P 物质和血管活性肠肽的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1037-1040.

[23] 郭蕾, 李强, 陈少丽, 等. 补中益气汤“要药”的配伍对脾虚大鼠胃肠动力影响的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2156-2160.

(收稿日期:2024-12-02 修回日期:2025-03-02)