

蒙脱石散和美沙拉秦对溃疡性结肠炎大鼠血中VIP、SP、5-HT的影响

李红丽^{1,2)}, 熊晶晶¹⁾, 余丽丽¹⁾, 黄永坤¹⁾, 刘梅¹⁾, 赵亚玲¹⁾, 丁臻博¹⁾

(1) 昆明医科大学第一附属医院儿科, 云南昆明 650032; 2) 昆明市儿童医院儿科, 云南昆明 650014)

[摘要] **目的** 探讨美沙拉秦和蒙脱石散(思密达)对溃疡性结肠炎(UC)大鼠血中血管活性肠肽(VIP)、P物质(SP)、5-羟色胺(5-HT)的影响。**方法** 82只SD雄性大鼠,随机分为正常组、模型组、干预组,干预组包括思密达组、美沙拉秦组,美沙拉秦加思密达组。采用2,4,6三硝基苯磺酸(TNBS)/乙醇法建立大鼠溃疡性结肠炎模型。确认模型建立后,模型组每天经口灌入生理盐水,干预组分别每天给予思密达、美沙拉秦、美沙拉秦联合思密达治疗。每天对模型组、干预组大鼠进行疾病活动指数(DAI)评分。于第5天、第12天每组随机抽取6只大鼠收集血标本。采用放射免疫分析法测定血中VIP、SP,采用ELISA法测血中5-HT的含量。**结果** DAI评分结果显示,5d的炎症评分并无差异。12d的中模型组与思密达组炎症重于美沙拉秦组和美沙拉秦加思密达组($P<0.05$)。5d组中,模型组VIP低于正常组($P<0.01$),模型组与干预组的SP高于正常组($P<0.01$)。12d的模型组SP、5-HT高于正常组($P<0.05$);仅美沙拉秦组的SP与正常组无差异($P>0.05$),其他干预组均高于正常($P<0.01$)。12d模型组、思密达组的5-HT均高于美沙拉秦组、美沙拉秦加思密达组($P<0.05$)。**结论** UC经治疗后,单用美沙拉秦、美沙拉秦联合思密达用药抗炎近期效果较单用思密达近期效果好,5d血中SP浓度值升高能及时反应炎症情况,12d血中5-HT变化能反应治疗后炎症的变化。5d血中SP和12d血中5-HT的测定可能为急性期UC的病情发展和临床治疗急性期UC判断疗效提供重要的参考依据。

[关键词] 蒙脱石散;美沙拉秦;溃疡性结肠炎;大鼠;VIP;5-HT;SP

[中图分类号] R574.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2014)10-0025-05

Effect of Mesalazine and Smecta on Plasma VIP, SP and 5-HT in Rats with Ulcerative Colitis

LI Hong-li^{1,2)}, XIONG Jing-jing¹⁾, YU Li-li¹⁾, HUANG Yong-kun¹⁾, LIU Mei¹⁾, ZHAO Ya-ling¹⁾, DING Zhen-bo¹⁾

(1) Dept. of Pediatrics, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 2) Dept. of Pediatrics, Kunming Children Hospital, Kunming Yunnan 650014, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of Mesalazine or/and Smecta on the plasma vasoactive intestinal peptide (VIP), Substance P (SP) and serum 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the rats with ulcerative colitis (UC). **Methods** 82 male SD rats were randomly divided into normal group, model group and intervention group including Smecta group, Mesalazine group, Mesalazine and Smecta group. The rat models with UC were established by 2, 4, 6 three trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) /ethanol method. The model group was daily treated with the saline, and the intervention group was daily treated with Smecta, Mesalazine, Mesalazine and smecta. The model group and intervention group rats were given diseases activity index (DAI) score every day. 6 rats were randomly selected in each group on 5th day and 12th day. The pericardial punctures were operated and blood specimens were collected after anesthetized. The content of VIP and SP in the plasma was measured by radioimmunoassay method, and The content of 5-HT in the serum was measured by ELISA method. **Results** DAI score results showed the inflammation score on the 5th day had no difference among groups. The inflammation on the

[基金项目] 益普生腹泻基金资助项目 (IDF-2012-01)

[作者简介] 李红丽 (1979~), 女, 云南文山州人, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事小儿消化系统疾病的研究工作。熊晶晶与李红丽对本文有同等贡献。

[通讯作者] 黄永坤. E-mail:13577097854@163.com

12th day in model group and Smecta group were serious than in Mesalazine group and Mesalazine with Smecta group ($P < 0.05$). On the 5th day, the plasma VIP concentration in the model group was lower than the normal group ($P < 0.05$), The plasma SP concentration was higher in the model group and intervention group than in the normal group ($P < 0.05$). On the 12th day, The plasma VIP, SP and the serum 5-HT concentrations were higher in the model group than in the normal group ($P < 0.05$), which were as same as the intervention groups except Mesalazine group. the serum 5-HT concentration was higher on the 12th day in the model group and Smecta group than in Mesalazine group and Mesalazine with Smecta group ($P < 0.05$). **Conclusions** In the rats with ulcerative colitis and after the intervention, single only oral Mesalazine and combination of the Mesalazine and Smecta has better anti-inflammatory effect than single only oral Smecta in short-term. The higher plasma SP levels on the 5th day may reflect the inflammatory reaction. The higher plasma 5-HT levels on the 12th day may reflect the changes of inflammatory degree after treatment. So the investigation of plasma SP levels on the 5th day and the serum 5-HT levels on the 12th day can provide an important reference for judging the clinical treatment effect and the inflammatory degree.

[**Key words**] Mesalazine; Smecta; Ulcerative colitis; Rat; VIP; 5-HT; SP

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种反复发作腹痛、腹泻、黏液便和血便的直肠和结肠慢性炎症性疾病, 目前发病机制尚不完全明确。UC 是一种多因素、多层次、多环节的慢性非特异性肠道炎症, 故该病在诊断上存在一定困难, 目前并无一套完整的治疗方案, 传统药物具有不少副作用, 新药尚在探索中。近几年 UC 的发病率在逐年上升, 目前炎症性肠病已经成为消化内科主要的病症之一。所以, 找到无创伤性、安全方便的诊断方法和副作用小的治疗药物, 是人们的迫切愿望。本次研究拟通过检测和分析美沙拉秦和思密达对实验性溃疡性结肠炎 (UC) 大鼠血中的血管活性肠肽 (VIP)、P 物质 (SP)、五羟色胺 (5-HT) 的浓度变化, 为 UC 病情的发生发展和临床治疗急性期 UC 提供新的参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 由昆明医科大学动物实验中心提供 SPF 级清洁健康雄性适龄 (6~8 周) SD 大鼠 82 只, 体质量 160~200 g, 动物生产许可证号: SYXK (滇) 2011-0004。

1.1.2 主要试剂 5%TNBS 溶液 (p2297~10 mL): 美国 Sigma 公司; 无水乙醇; 10%水合氯醛; 10%甲醛; 去离子水 (天根生化, RT120-01); RNase-Free ddH₂O; in situ cell death detection kit (美国 Roche 公司, 11684809910); 枸橼酸抗原修复液; 蛋白酶 K (Sigma 公司); 美沙拉秦肠溶片 (莎尔福): 德国 Losan Pharma.GmbH 公司, 生产批号: 13A31318L; 蒙脱石散 (思密达): 博福-益

普生 (天津) 制药有限公司, 生产批号: F10752。

1.1.3 主要仪器 外科手术器械; 1 mL 注射器若干, 聚炳烯管 (直径约 2 mm); 电子天平 (200 g, JY5002): 上海杭平天平有限公司; 大鼠灌胃器; BME 显微镜 (德国 Leica 公司); BX50 显微成像系统 (日本 OLYMPUS 公司)。JY10001 电子天平, 医用电子秤, 电子显微镜, 恒温低速离心机, -40℃冰箱, 酶标仪 MK3, 冷冻抽干机, GC-2010 放射免疫计数器, 空气孵育器。

1.2 方法

1.2.1 分组及造模^[1] 将 82 只清洁级 SD 雄性大鼠称体重后编号, 按照随机数字表分为正常组 ($n = 10$), 模型组 ($n = 18$), 干预组包括美沙拉秦组 ($n = 18$)、蒙脱石散组 ($n = 18$) 和美沙拉秦联合蒙脱石散组 ($n = 18$)。统一饲养在动物实验中心不锈钢铁丝笼中, 用标准柱状饲料饲养, 自由饮用实验中心提供的灭菌水, 空气温度 20℃~29℃, 空气湿度 50%~70%, 通风较好。适应性喂养 3 d, 除正常组外, 其余各组均禁食不禁水 36 h 后予 10%水合氯醛 2 mL/kg 麻醉, 后将聚丙烯管插入肛门上段 8 cm, 一次性注入 5%TNBS 100 mg/kg (2 mL/kg)、50%乙醇等体积混合液, 并注入 0.5 mL 空气, 捏闭肛门倒立 5 min。后将大鼠平躺由其其自然清醒, 常规饲养。

造模满 24 h 大鼠精神变差, 皮毛无光泽, 体重下降, 腹泻, 黏液血便。造模 24 h 后各组随机抽取 2 只大鼠通过大鼠尾静脉同步注射 ^{99m}Tc^m(NFXDTC)₂ 同位素显像剂约 1 mL, 对比正常大鼠与造模 24 h 后大鼠的显影, 后处死大鼠, 解剖取结肠组织 HE 染色光镜和电镜下观察病理改

变, 对比显影效果. 模型组予 NS 2 mL/d 灌服, 治疗组予美沙拉秦 0.2 g/(kg·d) 和联合蒙脱石散 0.8g/(kg·d) 灌胃治疗.

治疗组在灌胃治疗满 12 d 后, 与正常组、模型组大鼠再次同步注射 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}(\text{NFXDTC})_2$ 同位素显像剂约 1 mL 监测治疗后显影效果, 后再次处死大鼠, 取结肠组织 HE 染色光镜和电镜下观察病理改变, 并再次与显像效果比较.

1.2.2 治疗方法 根据人和大鼠体表面积折算公式计算出大鼠给药剂量^[2]. 模型组给予 0.9% 生理盐水 2 mL, 蒙脱石散组 0.81g/(kg/d)、美沙拉秦组 0.2g/(kg·d)、美沙拉秦联合蒙脱石散组分别给予相应的药物剂量, 2 药灌服时间间隔 2 h. 各组均定量给食, 充足给水.

1.2.3 观察指标 动物一般情况: 精神状况、饮食、饮水、呼吸、毛发光泽度及体重. 每天每只大鼠进行 DIA 评分, 记录体重, 观察大便形状, 有无便血, 对肉眼无血便的大鼠均行潜血实验检查.

1.2.4 检测试剂 VIP、SP 放射免疫试剂盒, 由北京北方生物技术有限公司提供. 5-HT ELISA 法试剂盒, 由武汉优尔生科技股份有限公司提供.

1.2.5 标本采集及检测 对于每组第 5 天开始禁食不禁水 24 h, 第 6 天每组随机抽取 6 只大鼠, 经水合氯醛麻醉后心脏穿刺采血 2 mL, 1 mL 放入到含有 EDTA 二钠及抑肽酶的采血管中混匀, 1 mL 放入到红头管 (不含抗凝剂) 中静置, 室温放置 2 h, 含 EDTA 二钠的采血管中血液采用低温离心机 4℃ 3 000 r/min, 离心 10 min, 分离血浆, -20℃ 冰箱保存. 红头管采用室温离心机 1 000 r/min, 离心 20 min, 分离血清, -20℃ 冰箱保存. 大鼠抽血后, 立即解剖肠道, 肉眼观察结肠炎症情况, 有无溃疡及坏死, 有无脓液等情况. 第 12 天开始禁食不禁水 24 h, 第 13 天每组随机抽取 6 只大鼠, 处理方式同上. 采用放射免疫分析法测定血中 VIP、SP, 采用 ELISA 法测血中 5-HT 的含量.

1.3 统计学方法

用 SPSS 统计软件包处理数据. 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组数据间比较用 *t* 检验. 多组数据间用单因素方差分析. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

造模满 24 h 后大鼠出现腹泻、血便、体重下降. 结肠组织行光镜 HE 染色和电镜观察可见粘膜缺血、坏死, 溃疡形成面积大, 粘膜下层水肿, 伴

有中性粒细胞浸润, 肌层亦有散在中性粒细胞. 腺体结构破坏, 杯状细胞减少. 同位素全身显像, 模型大鼠尾静脉注射核素显像剂 20 min 后在腹腔炎症处聚集, 出现显影. 以上为模型建立成功的表现.

不同组的疾病活动指数 (DAI)、血浆 VIP、SP 和 5-HT 的水平比较, DAI 评分结果示, 5 d 各组炎症评分并无差异. 12 d 各组中模型组与思密达组炎症重于美沙拉秦组和美沙拉秦加思密达组 ($P < 0.05$). 5 d 各组中, 模型组 VIP 低于正常组 ($P < 0.05$), 模型组与干预组的 SP 显著高于正常组 ($P < 0.01$). 12 d 各组中, 模型组 VIP 高于正常组 ($P < 0.05$), 模型组 SP、5-HT 显著高于正常组 ($P < 0.01$); 仅美沙拉秦组的 SP 与正常组无差异 ($P > 0.05$), 其他干预组均显著高于正常 ($P < 0.01$). 12 d 模型组、思密达组的 5-HT 均高于美沙拉秦组、美沙拉秦加思密达组 ($P < 0.05$), 见表 1~4.

3 讨论

目前多数学者认为, 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是在某种遗传易感性基础上, 在环境因素和肠道微生物作用下, 肠道免疫异常引起的一种直肠和结肠慢性非特异性的炎症性病变. 据报道, 多种免疫学因素均参与了 UC 的发病^[3]. 同时, 免疫细胞及肠道上皮细胞分泌具有活性的细胞因子或多肽类, 影响免疫机制, 肠壁的肌间

表 1 疾病活动指数 (DAI) 评分结果 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]
Tab. 1 Diseases activity index scores [$(\bar{x} \pm s)$, point]

组别	<i>n</i>	5 d	12 d
模型组	6	2.3 \pm 0.56	1.92 \pm 0.20
美沙拉秦组	6	2.58 \pm 0.82	1.58 \pm 0.16 [▲]
思密达组	6	2.90 \pm 0.20	2.14 \pm 0.54
美沙拉秦加思密达组	6	2.34 \pm 0.81	1.29 \pm 0.22 ^{▲▲}

与模型组比较, * $P < 0.05$; 与思密达组比较, [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$.

表 2 血浆 VIP 浓度值比较 [$(\bar{x} \pm s)$ pg/mL]
Tab. 2 Plasma VIP level in rats with UC [$(\bar{x} \pm s)$ pg/mL]

组别	<i>n</i>	5 d	12 d
正常组	6	207.46 \pm 56.71	210.55 \pm 50.34
模型组	6	112.79 \pm 50.56 [▲]	511.6 \pm 208.53 [*]
美沙拉秦组	6	188.78 \pm 67.58	196.93 \pm 67.61
思密达组	6	197.1 \pm 66.82	360.74 \pm 0.54 [*]
美沙拉秦加思密达组	6	209.97 \pm 71.38	154.22 \pm 48.97 [#]

与正常组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, [#] $P < 0.05$; 组内比较, [▲] $P < 0.05$.

表 3 血浆 SP 浓度值比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{pg/mL}]$
 Tab. 3 Plasma SP level in rats with UC $[(\bar{x} \pm s), \text{pg/mL}]$

组别	n	5 d	12 d
正常组	6	480.34 ± 120.7	475.98 ± 137.8
模型组	6	934.27 ± 224.2**	828.44 ± 70.4**
美沙拉秦组	6	701.30 ± 92.6** [△]	491.64 ± 104.8 ^{▲▲}
思密达组	6	802.06 ± 101.1**	776.28 ± 112.9 ^{###}
美沙拉秦加思密达组	6	869.76 ± 154.8**	874.85 ± 126.0 ^{###}

与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{▲▲} $P < 0.01$; 与美沙拉秦组比较, ^{###} $P < 0.01$; 组内比较, [△] $P < 0.05$.

表 4 血清 5-HT 的浓度值比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/mL}]$
 Tab. 4 Plasma 5-HT level in rats with UC $[(\bar{x} \pm s), \text{ng/mL}]$

组别	n	5 d	12 d
正常组	6	122.70 ± 64.77	126.97 ± 58.40
模型组	6	208.91 ± 46.90 [△]	323.71 ± 93.27**
美沙拉秦组	6	213.86 ± 94.78	114.13 ± 61.86 ^{▲▲##}
思密达组	6	247.86 ± 116.50 [△]	312.19 ± 68.26**
美沙拉秦加思密达组	6	195.93 ± 43.90	134.99 ± 58.69 ^{▲▲##}

与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{▲▲} $P < 0.01$; 与思密达组比较, ^{##} $P < 0.01$; 组内比较, [△] $P < 0.05$.

神经丛还可释放某些胃肠神经肽干扰免疫系统, 具有调节炎症和改变胃肠道蠕动的作用. 故有学者提出, 神经-内分泌-免疫网络在 UC 的发病及发展过程中起着极为关键的作用^[4].

目前与炎症性肠病有密切联系的胃肠神经肽有 VIP、SP、5-HT 等, 公认 VIP 为抑制性神经递质, 主要起松弛胃肠道平滑肌和括约肌的作用, 抑制炎症细胞因子和增加抗炎细胞因子的释放, 调整 T 细胞的分化, 发挥免疫抑制及抗炎作用^[5]. SP 为兴奋性神经递质, 对胃肠平滑肌有双重的收缩效应作用^[6], 在胃肠道受到刺激后, SP 释放进入局部组织, 与效应细胞表面 NK-1R 结合后, 可导致中性粒细胞等炎症细胞聚集, 能促进肥大细胞释放炎症介质, 刺激单核-巨噬细胞系统产生 IL-1, TNF, IL-6 等促炎因子的释放, 从而参与炎症反应^[7]. 5-HT 是调节胃肠运动及分泌吸收功能的重要神经递质, 是参与胃肠自发性蠕动的重要物质^[8], 据 Shajib MS 等报道^[9], 5-HT 是 IL-13 介导肠道炎症反应的重要递质. 目前多数学者认为 UC 发病过程中以 Th2 型免疫反应为主^[10], IL-13 是介导 Th2 型炎症反应的重要因子, IL-13 可与 TNF- 协同作用于 Th2 表面的 IL-13R2, 活化 STAT6 促进 Th2 增殖^[4], 这是导致 UC 的免疫机制异常的重要环节之一.

本实验对大鼠 UC 模型的研究发现, 急性炎症反应期, 满 5 d 时大鼠结肠肿胀较 12 d 时明显, 模型组个别大鼠结肠的上皮组织出现大片状坏死, 虽 DAI 炎症评分较高, 但测得的血中 VIP 浓度值

低于正常, 故 5 d 的 VIP 测量不一定能真实反映炎症的严重程度. 因有文献报道^[11], VIP 产物在粘膜、粘膜下层和肌间神经丛分布较多, 故考虑粘膜坏死后可能影响到分泌 VIP 细胞的功能和数量, 最终影响血中 VIP 浓度. 这与国外 Jonsson 等^[12] 研究报道有相似之处, 该报道结果示在人体 UC 标本中, 严重的炎性肠道黏膜中未检测到 VIPmRNA 的翻译, VPAC1 受体的表达显著下调, 局部未测到 VIP 产物, 轻到中度的肠道黏膜损害仍可测到 VIP 产物. 满 12 d 时结果显示未经治疗的模型组血中 VIP 浓度值均高于满 5 d 时的浓度值, 12 d 美沙拉秦组的 VIP 值与思密达组、模型组并无差异. 据临床 DAI 评分和解剖结肠结果显示, 12 d 时美沙拉秦组的炎症得到一定的控制, 故 12 d 时血中 VIP 值并没真实反应治疗后炎症的程度. 12 d 时未经治疗干预的 VIP 浓度升高, 考虑可能由负反馈机制引起, 据报道^[13], VIP 主要支配结肠的下行性抑制反射, 在炎症反应后期, 结肠痉挛或出现不同程度的增厚导致狭窄, 结肠舒张功能障碍, 推进性蠕动减弱, 机体为增强结肠的蠕动功能, 负反馈调节分泌大量的 VIP 抑制回肠的阶段性蠕动^[11], 使有效推动增强. 另 VIP 有 VPAC1、VPAC2、PAC1 3 种不同的受体^[14], 在病理生理过程中具有复杂的作用, 故 VIP 具体参与细节还需进一步的研究.

本研究结果显示, 12 d 模型组、干预组 DAI 炎症评分与血中 SP 的浓度均高度相关, 进一步验证了 SP 与 UC 的发病和发展有着密切联系. 5 d 模型组、干预组的 SP 值均出现升高, 与炎症反应程度

相符合, 并未受到结肠黏膜坏死影响, 可见 5 d SP 能够及时反映急性期炎症的变化. 12 d 时模型组、思密达组的 SP 浓度值升高并维持 5 d 时的水平, 这与 Zhao P 等报道近似^[15].

本组研究显示, 5 d 血中 5-HT 浓度值并未出现升高, 推测可能与结肠中黏膜坏死后嗜铬细胞 (EC 细胞) 受到破坏有关, EC 细胞功能或数量出现异常, 影响到 5-HT 的分泌. 另外, 若炎症反应或者其他原因阻碍 5-HT 入血或推迟入血时间, 有可能短期内会影响血中浓度. 以上理论依据尚不足, 具体原因还需进一步的研究. 满 12 d 时结果显示, 未经治疗的模型组血中 5-HT 浓度值高于满 5 d 时的浓度值, 同时 12 d 模型组和思密达组的 5-HT 浓度值均高于 12 d 美沙拉秦组、美沙拉秦加思密达组, 这与美沙拉秦组、美沙拉秦加思密达组的炎症减轻密切相关, 且与肠道炎症症状呈正相关, 故 12 d 5-HT 浓度值与实验性溃疡性结肠炎的炎症反应程度相符合, 与相关报道^[16]一致.

本研究对比分析, 口服美沙拉秦及美沙拉秦联合思密达治疗实验性 UC 大鼠取得了一定的效果, 12 d 组的抗炎治疗比单独使用思密达效果好, 比未经治疗的模型组效果好, 炎症得到一定的控制. 同时, 干预组之间 12 d 血中 VIP 浓度值并无差异; 模型组 VIP 浓度明显升高, 高于 5 d 时水平, 而思密达组 VIP 浓度改变不明显, 可见 VIP 经治疗后并没有完全反映出炎症的改变. 12 d 血中美沙拉秦组 SP 值降至正常范围, 与炎症得到控制有关, 但美沙拉秦加思密达组 SP 仍维持 5 d 时水平, 与炎症得到控制不符; 模型组与思密达组血中 SP 浓度升高, 维持 5 d 时的水平, 可见 12 d SP 经治疗后仅部分反映出炎症的变化. 有文献报道^[17], 血中 SP 浓度值可作为监测 UC 患者的肠道炎症指标, 考虑本次研究中可能存在的实验误差, 12 d 时 SP 值具体效果尚需进一步的研究. 12 d 时模型组与思密达组血中 5-HT 浓度均明显升高, 高于美沙拉秦组和美沙拉秦加思密达组, 美沙拉秦组和美沙拉秦加思密达组的 5-HT 属于正常范围, 可见经干预治疗 12 d 后血中 5-HT 能完全反映出炎症的改善.

综上所述, 本研究显示 5 d 血中 SP 浓度的测定和 12 d 血中 5-HT 浓度的测定可能为急性期 UC 的炎症程度和急性期治疗 UC 后判断疗效提供有效的参考依据. 毕竟, 动物模型不能完全替代人体体内的 UC 炎症过程, 故对胃肠神经肽的作用机理及变化尚需更深层次的研究.

VIP、SP、5-HT 作为一种神经递质, 同时也是重要的内分泌免疫调节肽, 具有广泛的组织分布及生物学功能, 国外已在实验性溃疡性结肠炎的动物模型中使用 5-HT 合成抑制剂^[18]治疗, 并取得了初步的疗效, 在某些疾病上使用 VIP 制剂治疗, 取得了一定的进展. 尽管目前大多数研究尚处于动物实验阶段, 但 VIP、SP、5-HT 的应用前景是广阔的.

[参考文献]

- [1] 张涛, 谢建群. 大鼠溃疡性结肠炎模型的实验研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14 (4): 240 - 242.
- [2] 邵义祥. 医学实验动物学教程 [M]. 第 2 版. 南京: 东南大学出版社, 2009: 310.
- [3] 邓长生, 张明. 炎症性肠病与免疫 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 51 - 86.
- [4] 袁川评, 王玮, 柳巨雄. 神经-内分泌-免疫网络与炎症性肠病 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 19 (4): 242 - 246.
- [5] 徐海燕. 血管活性肠肽的免疫调节作用 [J]. 国外医学免疫学分册, 2002, 25 (2): 73 - 78.
- [6] 周云丽, 姚智. P 物质及其受体的研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34 (3): 190 - 194.
- [7] 岳美颖, 贾波, 李晓红, 等. 胃肠激素在克罗恩病发病机制中的意义 [J]. 山西中医学院学报, 2012, 13 (3): 138 - 139.
- [8] 丁建华, 傅传刚, 赵荣华. 五羟色胺在胃肠道功能性疾病中的研究现状 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13 (20): 2 405 - 2 408.
- [9] SHAJIB M S, WANG H, KIM J J, et al. Interleukin 13 and serotonin: linking the immune and endocrine systems in murine models of intestinal inflammation [J]. PLoS One, 2013, 8 (8): e72 744.
- [10] 何小华, 陈建勇. 炎症性肠病发病的相关免疫机制 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2011, 51 (10): 93 - 96.
- [11] 周国华, 张晖, 苏利国, 等. SP、VIP、NO 的变化与实验性末端回肠炎的相关性分析 [J]. 华南国防医学杂志, 2010, 24 (5): 341 - 345.
- [12] JONSSON M, NORRGARD O, FORSGREN S. Epithelial expression of vasoactive intestinal peptide in ulcerative colitis: down-regulation in markedly inflamed colon [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57 (2): 303 - 310.
- [13] 杜鹃, 唐影, 高莉, 等. 血管活性肠肽参与银杏叶提取物对结肠运动的抑制作用 [J]. 浙江中医杂志, 2008, 43 (11): 656 - 659.
- [14] 程晓雯, 郑清华, 李小玲, 等. 血管活性肠肽与某些胃肠动力紊乱性疾病的内在关联研究进展 [J]. 中国全科医学, 2012, 15 (1C): 237 - 240.
- [15] ZHAO P, DONG L, LUO J Y, et al. Changes of mast cells and gut hormones in rats with TNBS-induced ulcerative colitis [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao, 2009, 29 (7): 1 359 - 1 363.
- [16] LYCHKOVA A E. Serotonergic regulation of colonic motor function [J]. Ter Arkh, 2013, 85 (2): 89 - 92.
- [17] TAVANO F, DI MOLA F F, LATIANO A, et al. Neuroimmune interactions in patients with inflammatory bowel diseases: disease activity and clinical behavior based on Substance P serum levels [J]. J Crohns Colitis, 2012, 6 (5): 563 - 570.
- [18] CHIA J E, LI N, WANG H, et al. Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis [J]. Gastroenterology, 2009, 137 (5): 1 649 - 1 660.

(2014-06-12 收稿)