

艾灸对溃疡性结肠炎大鼠肺组织巨噬细胞功能表型蛋白调节作用的研究

张丹^{1,2}, 杨延婷², 林晋安², 贾一凡², 黄燕², 李志元², 刘婕¹, 施征¹, 吴焕淦¹, 马晓芑¹

1 上海市针灸经络研究所, 上海 200030, 中国

2 上海中医药大学, 上海 201203, 中国

【摘要】 目的: 观察艾灸对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠肺组织巨噬细胞分化重要功能表型 CD86、CD163 表达的影响, 并基于巨噬细胞分化关键细胞因子干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、白介素 4 (interleukin-4, IL-4)和白介素 13 (interleukin-13, IL-13)研究艾灸调节肺组织巨噬细胞分化的作用机制。**方法:** 将 40 只清洁级 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、普通艾灸组和无烟艾灸组, 采用抗原免疫结合局部福尔马林灌肠法制备 UC 大鼠模型, 普通艾灸组大鼠双侧天枢穴接受艾灸治疗, 无烟艾灸组大鼠双侧天枢穴接受无烟艾灸治疗, 每次灸 10 min, 每日 1 次, 共 8 d。实验结束, 采用苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色法观察结肠组织病理学变化, 运用免疫印迹法(western blotting, WB)观察肺组织中巨噬细胞分化重要功能表型 CD86、CD163 的表达, 采用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)观察肺组织微环境中巨噬细胞分化关键细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-13 的含量。**结果:** 与正常组比较, 模型组大鼠结肠组织损伤严重, 结肠大体评分及组织学评分明显升高($P<0.05$)。与模型组比较, 接受艾灸治疗的两组大鼠组织病变均有所改善, 表现为溃疡修复, 炎症减轻, 两组大鼠结肠大体评分及组织学评分均降低($P<0.05$)。与正常组比较, 模型组大鼠肺组织 CD86 表达增加($P<0.05$), CD163 表达降低($P<0.05$)。与模型组、无烟艾灸组比较, 普通艾灸组大鼠肺组织 CD86 表达显著降低, CD163 表达升高(均 $P<0.05$), 而无烟艾灸组与模型组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与正常组比较, 模型组大鼠肺组织微环境中巨噬细胞分化关键细胞因子表达异常, 表现为 IFN- γ 和 TNF- α 含量增加(均 $P<0.05$), IL-4 和 IL-13 含量减少(均 $P<0.05$); 与模型组及无烟艾灸组比较, 普通艾灸组大鼠肺组织中 IL-4、IL-13 含量明显升高, IFN- γ 、TNF- α 含量减少(均 $P<0.05$), 无烟艾灸组与模型组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 艾灸能上调 UC 大鼠肺组织中巨噬细胞重要功能表型 CD163 及分化关键细胞因子 IL-4、IL-13 表达, 下调活化表型 CD86 及分化关键细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 的表达。

【关键词】 灸法; 结肠炎, 溃疡性; 穴, 天枢; 巨噬细胞; 干扰素- γ ; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素

【中图分类号】 R2-03 **【文献标志码】** A

【Abstract】

【 Keywords 】 Moxibustion Therapy; Colitis, Ulcerative; Point, Tianshu (ST 25); Macrophages; Interferon-gamma; Tumor Necrosis Factors; Interleukins

溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC) 以结肠非特异性炎症为重要病理变化, 以腹痛、腹泻、脓血便为主要临床症状。病情的反复发作和长期医疗经历严重影响着 UC 患者及家庭的生活质量^[1-2]。艾灸具有温经散寒, 温通经络, 活血逐痹, 补虚助阳, 消瘀散结以及防病保健的功效, 是公认临床治疗 UC 的优选替代疗法, 因其操作简单安全、疗效肯定并无明显副作用特点, 引起了广泛关注。临床证实, 以天枢、气海为主穴的

隔药灸疗法对 UC 患者具有良好临床疗效^[3-8]。

目前关于艾灸作用机制尚无明确定论, 传统观点认为热效应与艾烟是重要的影响因素^[9-12]。研究显示, UC 模型大鼠肺组织形态结构、微生态、炎症因子分泌及免疫反应等出现异常, 表明肺与大肠在生理病理存在着一定联系^[13-16]。因此, 本研究建立 UC 大鼠模型, 观察 UC 大鼠肺组织巨噬细胞 (Macrophage, M ϕ) 分化重要功能表型 CD86、CD163 及微环境巨噬细胞分化关键细胞因子干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ)、肿瘤坏

死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 4 (interleukin-4, IL-4) 和白介素 13 (interleukin-13, IL-13) 的变化, 并探讨艾灸对其的调节作用, 以期阐明艾灸治疗 UC 的作用机制提供科学研究资料。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级 SD 雄性大鼠 40 只, 体重 (150 ± 10) g, 由上海中医药大学实验动物中心提供, 实验动物生产饲养许可证号: SCXK(沪)2012-0002, 适应性饲养 3 d。

1.2 模型制备

采用抗原免疫加福尔马林局部刺激复合法制备大鼠实验性 UC 模型^[17]。造模结束后, 每组随机选取大鼠 1 只, 脱颈处死, 自肛门上 2 cm 开始剪取 6~8 cm 结肠组织, 用 10% 中性福尔马林固定, 分别采用巨检(gross examination)与镜检, 观察模型大鼠结肠组织病理学变化, 确认模型成功与否。

1.3 主要试剂与仪器

完全弗氏佐剂 (Sigma, 美国); 艾绒艾条、无烟艾条 (南阳汉医艾绒有限责任公司, 中国); HE 染色试剂盒 (南京建成生物有限公司, 中国); IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-13 ELISA 试剂盒 (武汉基因美生物科技有限公司, 中国); CD86、CD163 抗体 (Santa Cruz, 美国); 正置荧光显微镜 (Olympus, 日本); 酶标仪 (Bio-Tek, 美国); 垂直电泳仪, 湿转膜仪及全自动凝胶成像系统 (Bio-Rad, 美国)。

1.4 分组与处理

实验大鼠随机分为正常组(normal group, NG)、模型组(model group, MG)、普通艾灸组(normal moxibustion group, NMG)和无烟艾灸组(smokeless moxibustion group, SMG), 每组 10 只。除正常组外, 其余三组大鼠均按上述方法制备 UC 模型。确认模型制备成功后进行分给干预。

正常组: 不做任何治疗, 只做与治疗组相同的抓取固定。

模型组: 不做任何治疗, 只做与治疗组相同的抓取固定。

普通艾灸组: 取双侧天枢穴^[18], 采用温和灸。将动物实验专用细艾条点燃后在天枢穴处施灸, 距离穴位表面约 2~3 cm, 以大鼠不挣扎为

度, 每隔 5 s 弹灰 1 次。每次每穴温和灸 10 min, 每日 1 次, 共灸 8 d。

无烟艾灸组: 穴们、灸法操作及灸治疗时间均与艾灸组相同, 但用动物实验专用无烟艾条施灸, 每日 1 次, 共灸 8 d。

1.5 指标检测

1.5.1 结肠病理学观察

采用苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色法观察结肠组织病理变化。结肠组织进行脱水、包埋、切片及烤片处理。二甲苯、梯度酒精中脱蜡至水, 苏木精染液染色 5 min, 1% 盐酸酒精分化, 1% 氨水返蓝, 0.5% 伊红染液染色 3 min, 再依次经 70%、85%、95%、100% 酒精脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 烘片镜检。

1.5.2 肺组织匀浆上清液中细胞因子含量检测

采用酶联免疫吸附 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 双抗体夹心法测定肺组织中巨噬细胞分化关键细胞因子干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 4 (interleukin-4, IL-4) 和白介素 13 (interleukin-13, IL-13) 含量。加入待测样本及标准品 40 μ L/孔, 再加入亲和素 10 μ L, 充分混匀, 37 $^{\circ}$ C 温育 30 min, 弃上清液, 用洗涤液洗涤 5 次, 再加入酶标试剂 50 μ L/孔, 37 $^{\circ}$ C 温育 30 min, 弃上清液, 用洗涤液洗涤 5 次, 依次加入显色剂 A 50 μ L/孔、显色剂 B 50 μ L/孔, 充分混合, 37 $^{\circ}$ C 避光显色 15 min, 加入终止液 50 μ L/孔, 终止反应, 450 nm 波长下测定光密度(optical density, OD)值, 含量与 OD 值之间呈正线性关系, 通过绘制标准曲线求出标本中各细胞因子浓度。

1.5.3 肺组织匀浆上清液中 CD86、CD163 蛋白检测

采用免疫印迹法(western blotting, WB)技术观察肺组织中巨噬细胞分化表型 CD86、CD163 蛋白表达情况。用 RIPA 裂解液提取肺组织蛋白, BCA 法测定组织总蛋白浓度。制备 10% 分离胶与 5% 积层胶, 上样总量为 40 μ g/30 μ L, 110 V 电泳 2~3 h, 100 V 湿转 2 h, 5% BSA 室温封闭 1 h, 一抗 (CD86 1:500; CD163 1:500) 4 $^{\circ}$ C 杂交过夜, 0.1% T-TBS 漂洗 3 次, 15 min/次, HRP+二抗 (1:10000) 室温杂交 1 h, 0.1% T-TBS 漂洗 3 次, 15 min/次, 滴加 ECL 显影液, 曝光, 全自动凝胶成像系统分析软件扫描灰度值并记录。

1.6 统计方法

实验结果采用 SPSS18.0 软件进行统计分析。若数据符合正态分布且方差齐, 则用均数 $\pm$ 标准差表示, 采用 One-way ANOVA 分析, 组间两两比较则采用最小显著差异 (least significant difference, LSD) 检验; 若数据非正态分布或方差不齐, 则用中位数 (四分位数间距) 表示, 采用非参数检验。统计结果以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 一般情况

正常组大鼠饮食活动正常, 精神状态良好, 毛发有光泽, 大便成形, 质地中等, 肛周红润, 未见异常分泌物, 笼具干燥。与正常组比较, 模型组大鼠饮食减少, 精神差, 易激惹, 毛发干枯, 便质稀或不成形, 肛周红肿伴异常分泌物, 体重增加缓慢 ($P<0.05$)。与模型组比较, 艾灸治疗的两组大鼠饮食、大便及精神状态改善, 体重相对增加明显 ($P<0.05$), 艾灸治疗的两组间无统计学差异 ($P>0.05$), 图 1。

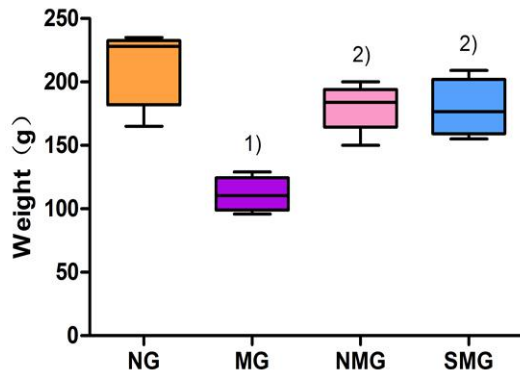


Figure 1. 各组大鼠体重增加情况

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

2.2 结肠组织病理学

巨检: 正常组大鼠结肠黏膜表面光滑, 皱襞纹路清晰, 质软, 色白, 伴见少量血管。与正常组比较, 模型组大鼠结肠有不同程度肿胀, 肠壁充血, 质地偏厚, 色暗或偏红, 甚者可可见局部白色溃疡面、点, 大体损伤评分升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 艾灸治疗的两组大鼠的结肠肿胀、增厚、充血、溃疡等大体损伤改善, 与模型组相比, 大体损伤评分明显降低, 差异具有统计学意

义 ($P<0.05$); 艾灸治疗的两组比较, 大体损伤评分无统计学差异 ($P>0.05$), 图 2。

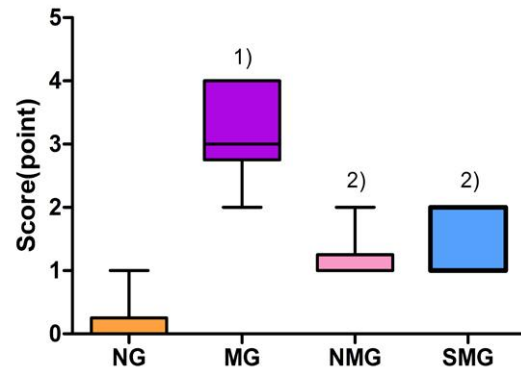


Figure 2. 各组大鼠大体损伤评分

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

镜检: 正常组大鼠结肠结构良好, 黏膜连续覆盖, 单层柱状上皮, 肠腺有序排列整齐, 部分腺腔直接向肠腔开口, 黏膜下层结缔组织疏松, 伴见血管、淋巴、神经, 肌层结构完整, 未见溃疡、坏死、炎症浸润。模型组大鼠结肠严重损伤, 多处溃疡面, 黏膜层腺体坏死, 黏膜层与黏膜下层有大量炎性细胞浸润, 组织结构层次不清, 与正常组相比, 病理组织学评分升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 艾灸治疗的两组大鼠结肠病理损伤均有不同程度改善, 表现为黏膜层能基本连续分布, 腺体增生明显, 黏膜层与黏膜下层轻度水肿伴少量炎性细胞浸润, 偶见溃疡。与模型组、无烟艾灸组比较, 普通艾灸组病理学损伤评分显著降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。无烟艾灸组与模型组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 图 3、图 4。

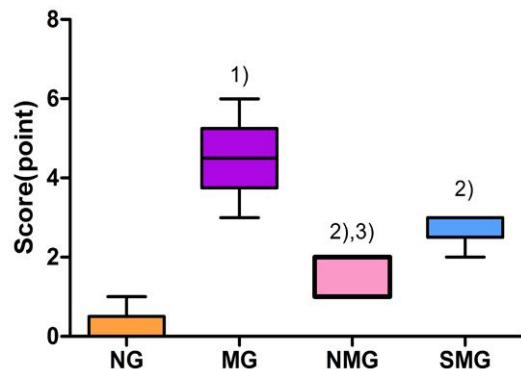


图 3. 各组大鼠病理学损伤评分

[Note: Compared with the normal group, 1) $P<0.05$; compared with the model group, 2) $P<0.05$; compared with the smokeless moxibustion group, 3) $P<0.05$]

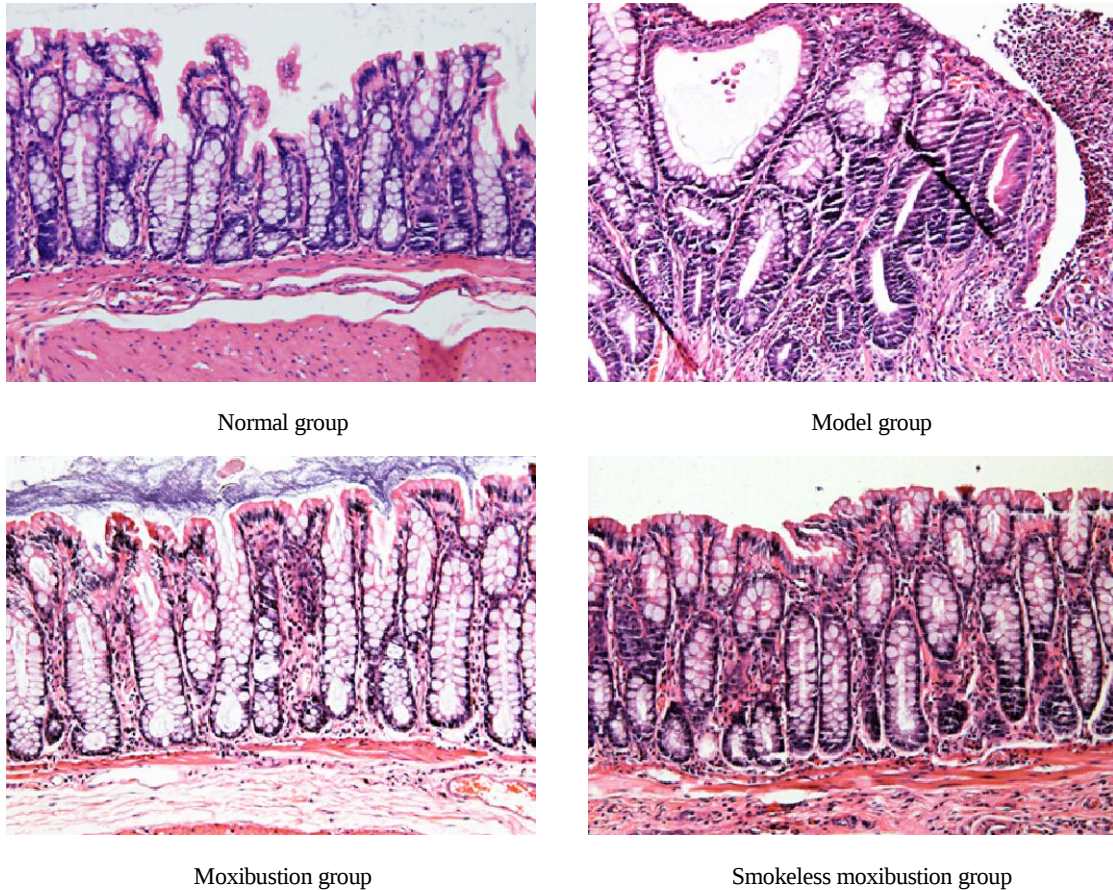


图 4. 各组大鼠结肠组织病理学观察 ($\times 200$)

2.3 肺组织匀浆上清液中CD86、CD163 蛋白表达

与正常组比较,模型组大鼠肺组织匀浆上清液中 CD86 蛋白含量显著增加,CD163 蛋白含量显著减少($P<0.05$)。与模型组、无烟艾灸组比较,普通艾灸组大鼠肺组织匀浆上清液中 CD86 蛋白含量降低, CD163 蛋白含量升高($P<0.05$),提示普通艾灸能影响 UC 大鼠肺组织 M ϕ 分化,调节肺组织中 M ϕ 功能表型蛋白 CD86/CD163 表达。无烟艾灸组与模型组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),图 5 和图 6。

2.4 肺组织匀浆上清液中细胞因子TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-13 含量

与正常组比较,模型组大鼠肺组织中 TNF- α 和 IFN- γ 含量明显增加,IL-4 和 IL-13 含量减少,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与模型组、无烟艾灸组比较,普通艾灸组大鼠肺组织中 TNF- α 和 IFN- γ 含量显著降低,IL-4 和 IL-13 含量增加,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示普通艾灸能降低 UC 大鼠肺组织 TNF- α 和 IFN- γ 含量,增加

IL-4 和 IL-13 含量。无烟艾灸组与模型组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),图 7-图 10。

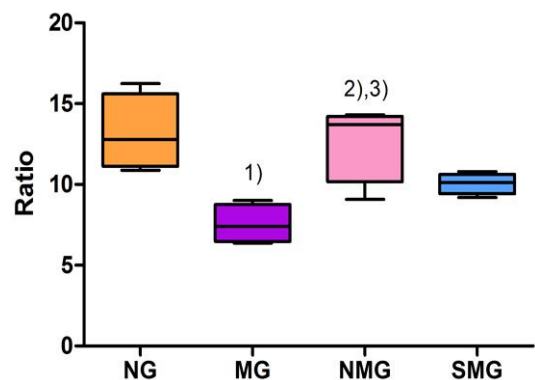


图 5.各组大鼠肺组织匀浆中CD86 蛋白表达

[Note: Compared with the normal group, 1) $P<0.05$; compared with the model group,2) $P<0.05$; compared with the smokeless moxibustion group, 3) $P<0.05$]

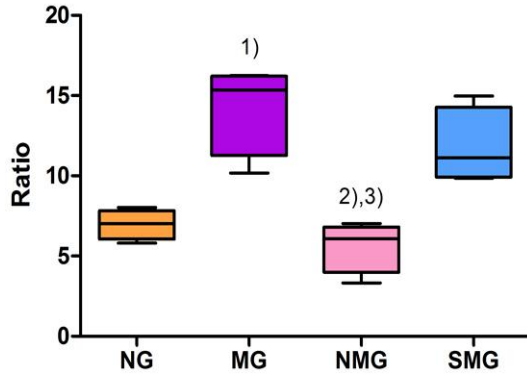


图 6. 各组大鼠肺组织匀浆中CD163 蛋白表达

[Note: Compared with the normal group, 1) $P < 0.05$; compared with the model group, 2) $P < 0.05$; compared with the smokeless moxibustion group, 3) $P < 0.05$]

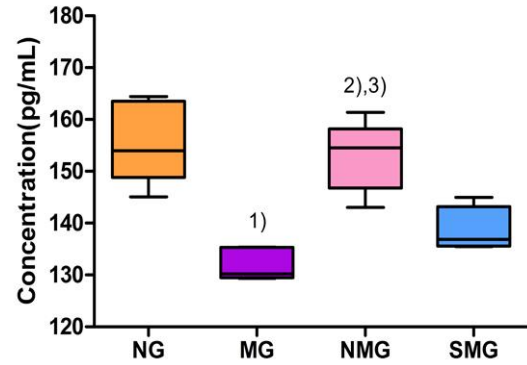


图 9. 各组大鼠肺组织匀浆中IL-4 含量

[Note: Compared with the normal group, 1) $P < 0.05$; compared with the model group, 2) $P < 0.05$; compared with the smokeless moxibustion group, 3) $P < 0.05$]

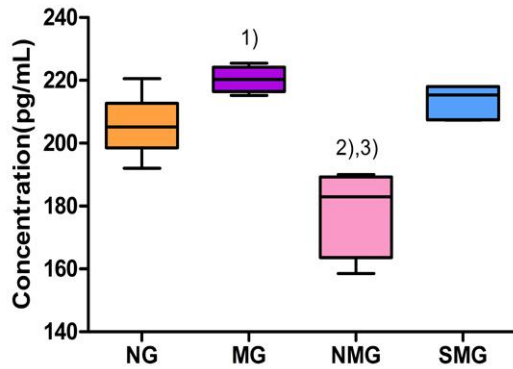


图 7. 各组大鼠肺组织匀浆中TNF-α含量

[Note: Compared with the normal group, 1) $P < 0.05$; compared with the model group, 2) $P < 0.05$; compared with the smokeless moxibustion group, 3) $P < 0.05$]

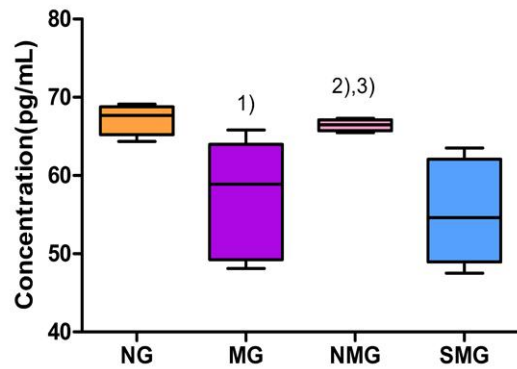


图 10. 各组大鼠肺组织匀浆中IL-13 含量

[Note: Compared with the normal group, 1) $P < 0.05$; compared with the model group, 2) $P < 0.05$; compared with the smokeless moxibustion group, 3) $P < 0.05$]

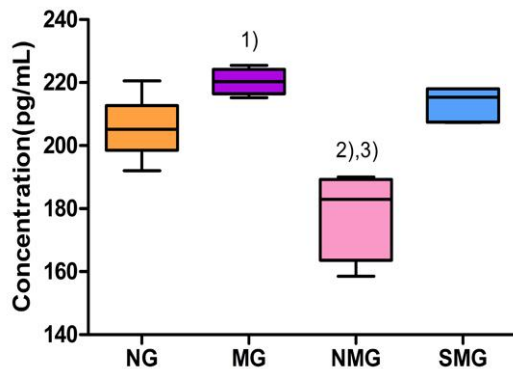


图 8. 各组大鼠肺组织匀浆中IFN-γ含量

[Note: Compared with the normal group, 1) $P < 0.05$; compared with the model group, 2) $P < 0.05$; compared with the smokeless moxibustion group, 3) $P < 0.05$]

3 讨论

UC 的发病原因与机制目前尚不明确, 异常免疫反应是其重要的影响因素。UC 属于中医“久痢”、“腹痛”、“腹泻”等范畴。作为炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases, IBD) 的一种, UC 以典型肠道症状(腹痛、腹泻及脓血便)为主要表现, 病情缓解与发作反复交替, 病程迁延不愈, 结肠纤维化及结肠癌是 UC 后期致死的重要原因。研究发现, 21%~36%的 IBD 患者存在着肠外表现, 可累及所有器官系统; 约 0.21% 的 UC 患者可出现肺部症状, 病情经糖皮质激素治疗缓解, 提示这些表现可能与 UC 有共同的免疫致病机制^[19-21]。

中医传统理论认为“肺与大肠相表里”, 肺与肠在生理病理上相互影响。近几年, 研究发现一定比例的 UC 患者伴随肺组织损伤及相应临床

症状^[22-25]。肺损伤或是 UC 重要的肠外表现之一。流行病学调查显示, 58.6% 的 UC 患者出现气短、咳嗽症状, 63.3% 的 UC 患者存在肺功能异常, 这些肺部病变常与 UC 活动性及病变程度相关, 以活动期和轻中度 UC 患者肺功能改变尤为突出^[26-30]。景珊等研究表明 UC 模型大鼠存在肺组织炎症损伤、肺功能异常及肺组织分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin, sIgA) 表达异常^[31], 但 UC 患者肺组织中 M ϕ 的变化尚未见有报道。M ϕ 因不同的激活环境而呈现不同的分化状态和功能高度异质性。M1 型 M ϕ 激活主要由 IFN- γ 和 TNF- α 介导, 表达重要功能表型 CD86, 促进抗原提呈, 增强吞噬, 与免疫损伤有关。M2 型 M ϕ 则由 IL-4 和 IL-13 激活, 表达功能表型 CD163, 与消解炎症, 促进肿瘤形成有关^[32-34]。本实验结果显示, UC 模型组大鼠肺组织存在着异常免疫状态, 主要表现为调节 CD86⁺ M ϕ 激活的关键细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 分泌异常升高, M ϕ 重要活化表型蛋白 CD86 表达明显增加, 肺组织 M ϕ 多呈现 M1 型特质。

艾灸具有操作简单、作用温和的特点, 能有效缓解结肠组织病变和改善患者生活质量, 已逐渐成为临床治疗 UC 的首选替代疗法。本研究发现, 艾灸具有缓解 UC 模型大鼠结肠损伤并促进粘膜修复的作用, 表现为普通艾灸组、无烟艾灸组大鼠结肠局部炎性细胞浸润相对减轻和溃疡的愈合; 与模型组比较, 艾灸治疗的两组大鼠大体评分降低 ($P<0.05$); 与模型组和无烟艾灸组比较, 普通艾灸组大鼠结肠组织学评分显著降低 ($P<0.05$); 无烟艾灸组大鼠结肠组织学评分与模型组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。艾灸的作用成分复杂、作用途径多样。光辐射热效应是艾灸起效的重要机制^[35-37]。随着艾烟有效成分的揭示及艾烟安全性问题的被关注, 艾烟生物学功能及其对机体器官的影响也逐渐引起大家的关注和认可。实验表明艾烟能增强肺泡 M ϕ 活性并对肺组织环境具有一定调节作用, 促进损伤修复^[38-41]。本研究显示, 与模型组、无烟艾灸组比较, 普通艾灸组大鼠肺组织中 CD86 表达明显降低, CD163 升高, 肺组织微环境中 IL-4 和 IL-13 含量明显增加, IFN- γ 和 TNF- α 表达减少, 提示艾灸组大鼠肺组织中 M ϕ 多表现 M2 型特征, 肺微环境中细胞因子分泌趋向于激活 M2 型 M ϕ 。普通艾灸组和无烟艾灸组大鼠结肠损伤均有一定改善, 但对肺 M ϕ 重要功能表型蛋白及细胞因子

表达的影响不同, 进一步分析发现产生温热刺激是两者的共同点, 这个共同点也许是促进结肠损伤修复的重要因素; 此外两组的干预方法也存在一定差异, 前者燃烧产生艾烟, 后者燃烧无烟雾产生, 这种不同点抑或是造成两组大鼠肺组织 M ϕ 特征差异的可能因素。关于是否是艾烟产生了这种特异性肺部变化并参与了结肠损伤愈合的正面调节作用则有待于进一步研究证实。

本研究表明, 艾灸能促进 UC 大鼠肺组织中 M ϕ 重要功能表型蛋白 CD163 及 M ϕ 分化关键细胞因子 IL-4 和 IL-13 表达, 抑制功能活化表型蛋白 CD86 及相应细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 表达, 促进 M ϕ 从 M1 型向 M2 型转化。艾灸对 UC 大鼠结肠组织损伤修复的促进作用是否与其艾烟调控肺组织微环境中 M ϕ 分化关键细胞因子分泌从而抑制 M ϕ 异常活化有关, 尚待于进一步的实验研究证实。

Conflict of Interest

The authors declared that there was no potential conflict of interest in this article.

Acknowledgments

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (国家自然科学基金项目, No. 81202754); National Basic Research Program of China (973 Program, 国家重点基础研究发展计划, No. 2015CB554501); Special Scientific Research Fund for Selection and Cultivation of Elite in College and University (上海高校选拔培养优秀青年教师科研专项基金, No. Szy10071).

Statement of Informed Consent

The treatment of animals conformed to the ethical criteria in this experiment.

参考文献

- [1] Greenley RN, Kunz JH, Schurman JV, Swanson E. Abdominal pain and health related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*, 2013, 38(1): 63-71.
- [2] Shi YL, Zhang PC, Lin CJ, Yu Z, Wu JS. 炎症性肠病患者生存质量 100 例临床研究. *Zhongguo Shiyong Neike Zazhi*, 2015, 35(2): 163-164.
- [3] Chen H, Kang M. 艾灸配合中成药治疗腹泻型肠易激综合征 38 例. *Shaanxi Zhongyi Xueyuan Xuebao*, 2014, 37(6): 44-46.
- [4] Chen RX, Chen MR, Fu Y, Zhang B, Chi ZH. Clinical research of the arrival of qi at the affected

- area while treating chronic diarrhea (spleen qi deficiency) with moxibustion at Tianshu point. Jiangxi Zhongyiyao, 2011, 42(1): 24-26.
- [5] Ying J, Gou CY. Clinical observation of suspended moxibustion on delayed diarrhea due to chemotherapy regimen containing Irinotecan. JETCM, 2015, 24(5): 794-796.
- [6] Song CY. 艾灸治疗脾胃虚寒型溃疡性结肠炎 60 例临床分析. Asia-Pacific Trad Med, 2014, 10(21): 53-54.
- [7] Wu HG, Tan WL, Chen HP, Shi Z, Hua XG. 艾灸治疗溃疡性结肠炎疗效及其对肠上皮细胞 HLA-DR 抗原的影响. Zhen Ci Yan Jiu, 1999, 24(1): 12-16.
- [8] Shi Z, Wu HG, Wang JH, Chen HP, Zhang LS. 艾灸治疗溃疡性结肠炎的疗效及粘膜免疫学机制. WCJD, 2000, 8 (Special 8): 90.
- [9] Wang JP, Yin HY, Lu SF, Yang Y, Yu SG. Review of study on warm effect induced by moxibustion. Liaoning Zhongyi Zazhi, 2012, 39(4): 760-762.
- [10] Chang XR, Liu M, Yan J, Yi SX, Yue ZH, Zhang GS, Liu ML, Sun GJ, Wang LL, Hu L, Wu HG. Research on mechanisms and principles of warm-unblock and warm- tonic effects on moxibustion. Shijie Zhongyiyao, 2013, 8(8): 875-879.
- [11] Wang LL. Characteristic of moxibustion and its warming-dredging effect. Zhongguo Zhen Jiu, 2011, 31(10): 865-868.
- [12] Lan L, Zhang GS, Shi J, Chang XR. Advances in the application and adverse reaction of moxa smoke. Zhonghua Zhongyiyao Xuekan, 2012, 30(1): 48-51.
- [13] Zheng XL, Yang Y, Wang BJ, Tang HQ, Zhou XY. Exploration on the interior-exterior relation between lung and large intestine from the perspective of synchronous dynamic change of microecology of respiratory and intestinal passage of rats with ulcerative colitis. Shijie Zhongyiyao, 2014, 9(4): 418-421.
- [14] Yan X, Zhou XY, Sheng YH, Zhu L, Zhang LD, Zang Q. Exploration of the theory of 'Fei and Dachang being interior-exteriorly related' from observing changes of inflammatory cytokines and oxygen free radicals in the lung tissue of ulcerative colitis rats. CJITWM, 2014, 34(4): 455-459.
- [15] Zheng XL, Yang Y, wang BJ, wang J, Tang HQ, Hui Y. To discuss the pathological transmission feature between lung and large intestine from te perspective of synchronous dynamic change of pulmonary and intestinal function and histomorphology. Shijie Zhongyiyao, 2014, 9(8): 1063-1066, 1072.
- [16] Jing S, Wang XY, Yang X, Yang S, Zhu L, Sheng YH, Yan X, Chai LM. Changes of inherent immune response and acquired immune response in the Lung tissue and the intestinal tissue of ulcerative colitis rats and the intervention of Chinese compound: an experimental research. CJITWM, 2015, 35(1): 63-70.
- [17] 徐叔云. 药理实验方法. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [18] Li ZR. Experimental Acupuncture Science. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2003.
- [19] Liu JX, Li W, Song ZM, Wang XD. Meta-analysis of rare extraintestinal manifestations of ulcerative colitis in Chinese mainland area. Chin J Clin Gastroenterol, 2014, 26(5): 264-270.
- [20] Ding YJ, Shi GC, Li M. 溃疡性结肠炎合并肺血栓栓塞 1 例. Chin J Tuberc Respir Dis, 2012, 35(4): 295-296.
- [21] Liu Y, Zhang B, Yu H, Ji SG. 溃疡性结肠炎合并闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎 1 例. Chin J Intern Med, 2007, 46(5): 436-437.
- [22] Yilmaz A, Yilmaz Demirci N, Hosgün D, Uner E, Erdogan Y, Gokcek A, Caqlar A. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 2010, 16(39): 4952-4957.
- [23] Garamszegi M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases and their irmanagement. Orv Hetil, 2011, 152(17): 663-671.
- [24] Tzanakis NE, Tsiligianni IG, Siafakas NM. Pulmonary involvement and allergic disorders in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 2010, 16(3): 299-305.
- [25] Ozyilmaz E, Yildirim B, Erbas G, Akten S, Oquzulgen IK, Tunc B, Tuncer C, Turktas H. Value of fractional exhaled nitric oxide (FENO) for the diagnosis of pulmonary involvement due to inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(4): 670-676.
- [26] Yang X, Wang XY, Zhu L. 炎症性肠病的肺部损害及机制探讨. Chin J Integr Trad West Med Dig, 2011, 19(2): 133-136.
- [27] Sun HY, Wang XY, Wu J, Zhang W, Liu DM, Wang

- JY. The interior-exterior correlation between Fei and Dachang from the lung function injury in ulcerative colitis patients. CJITWM, 2011, 31(5): 591-594.
- [28] Wang JY, Wang XY, Sun HY, Liu DM, Zhang W, Jin CX, Li L, Zhu LQ. Correlation between pulmonary function impairment and levels of α_1 -antitrypsin in serum and colon of ulcerative colitis patients: a clinical research. CJITWM, 2014, 34(1): 20-26.
- [29] Wang P, Wang XY, Wang JY, Cheng RY, Liu DM, Sun HY, Zhang W, Jin CX. Differences in lung dysfunction between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome based on interaction of lung and large intestine. Shijie Zhongxiyi Jiehe Zazhi, 2014, 9(5): 527-530, 538.
- [30] Zhang W, Wang XY, Sun HY, Wu J, Tang ZP, Zhao WX, Han J, Yang HY, Shen H, Tang XD, Li ZH, Li BS, Wang JY, Liu DM, Wu JW, Liu YJ, Zhu L. Characteristics of injured lung function in patients with ulcerative colitis. Beijing Zhongyiyao Daxue Xuebao, 2012, 35(3): 213-216.
- [31] Jing S, Wang XY, Zhu L, Yang X, Zhou B. Discussion on theory of the lung and the large intestine being interior-exteriorly related based on two UC rat models. CJTCMP, 2011, 26(6): 1367-1369.
- [32] Zhou D, Huang C, Lin Z, Zhan S, Kong L, Fang C, Li J. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways. Cell Signal, 2014, 26(2): 192-197.
- [33] McWhorter FY, Wang T, Nguyen P, Chung T, Liu WF. Modulation of macrophage phenotype by cell shape. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(43): 17253-17258.
- [34] Onoprienko LV. Molecular mechanisms regulating the activity of macrophages. Bioorg Khim, 2011, 37(4): 437-451.
- [35] Zhang HL, Chen ST, Liu YP. Analysis of Chinese moxibustion in visible and infrared spectra in process of clinical application. Guangpuxue Yu Guangpu Fenxi, 1999, 19(3): 344-346.
- [36] Shen XY, Ding GH, Wei JZ, Zhao L, Zhou Y, Deng H, Lao L. An infrared radiation study of the biophysical characteristics of traditional moxibustion. Complement Ther Med, 2006, 14(3): 213-219.
- [37] Ding Y, Ding G, Shen X, Liu H, Yao W, Deng H, Wei J, Huang Z, Zhu J. Observation on the characters of infrared radiation spectrum of acupoints in normal humans and CHD patients. Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi, 2006, 23(2): 309-312.
- [38] Cai H, Wu JH, Zhao BX, Yang ZH, Hu H, Han L, Zhu MX. Influences of moxa-smoke condensate on activity and phagocytosis of alveolar macrophages (NR8383) in rats. Beijing Zhongyiyao Daxue Xuebao, 2013, 36(7): 501-504.
- [39] Huang YH, Li J, Cui YX, Liu JT, Zhao BX. The effect of moxa smoke on blood pressure, respiratory rate, heart rate, ECG and oxygen saturation of healthy adults. Shijie Zhongyiyao, 2014, 9 (6): 784-787.
- [40] Yu MM, Jin R, Zhao BX, Fu XT, Chen YG, Guo HZ. SPME-GC-MS determination of phenol in the smoke of moxa. Yaowu Fenxi Zazhi, 2012, 32(10): 1870-1873.
- [41] Wei WK, Gu J, Zhang H, Zhong L. Effect of moxa-smog to mouse lung and lung microcirculation from TXB2 and 6-Keto-PGF1 α in lung in different moxa-smog environment. Chengdu Zhongyiyao Daxue Xuebao, 2014, 37(3): 31-33.

作者简介: 张丹, 助理研究员

通信作者: 马晓芃, 医学博士, 研究员.

E-mail: pengpengma@163.com