

从溃疡性结肠炎大鼠肺损伤看“肺与 大肠相表里”的特异性

朱立¹ 王新月¹ 杨雪² 景珊² 周波² 黄秀霞³ 贾旭⁴

摘要 **目的** 观察溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠肺支气管病损特点及肺肠相关的特异性,为“肠病及肺”理论提供依据。**方法** 采用家兔结肠黏膜组织致敏与三硝基苯磺酸(TNBS)-乙醇模型相结合的免疫复合法复制 UC 大鼠模型,并与正常大鼠对照。检测两组大鼠肺功能[吸气阻力(Ri)、呼气阻力(Re)、用力肺活量(FVC)、0.2 秒率(FEV0.2/FVC)、最大通气量(MVV)和平均用力呼气流速(FEF25% -75%)]及肝肾功能[血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)];观察两组结肠、肺、肝、肾病理改变。**结果** 模型组大鼠急、慢性期均表现为体重下降,黏液便、稀便,部分大鼠出现呼吸困难,气促、喘鸣等症状。与正常组比较,模型组大鼠急性期 MVV、FVC、FEV0.2 和 FEF25% -75% 以及慢性期 Ri、Re、MVV、FVC 和 FEF25% -75% 均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), FEV0.2/FVC 显著升高($P < 0.05$),且病理显示有间质性肺炎及肺间质纤维化改变。两组肝肾功能均在正常范围,肝肾组织病理观察未见明显病变。**结论** UC 可以特异性引起肺支气管病损,肺损伤是 UC 的肠外表现之一,并从“肠病及肺”角度论证了肺与大肠相表里理论。

关键词 溃疡性结肠炎;肺与大肠相表里;肺功能

The Specificity between “Fei and Dachang” in the Lung Injury of Rats with Ulcerative Colitis ZHU Li¹, WANG Xin-yue¹, YANG Xue², JING Shan², ZHOU Bo², HUANG Xiu-xia³, and JIA Xu⁴ 1 Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700), China; 2 First Clinical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700), China; 3 Basic Laboratory of Respiratory Diseases, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing (100020), China; 4 Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029), China

ABSTRACT **Objective** To observe the features of bronchopulmonary lesions in ulcerative colitis (UC) rats and the specificity with Fei and Dachang, thus providing reliance for the theory of “intestinal diseases involved Fei”. **Methods** The UC rat model was duplicated by using rabbit intestine mucosa tissue allergenic model and TNBS-ethanol model. A normal rat group was set up as the control. The pulmonary functions [including inspiratory resistance (Ri), expiratory resistance (Re), forced vital capacity (FVC), FEV0.2/FVC, maximal voluntary ventilation (MVV), forced expiratory flow rate (FEF25% -75%)], and indicators of liver and kidney functions [serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate amino transferase (AST), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine (Cr)] were detected in the two groups. The pathological changes of colon, lung, liver, and kidney were observed in the two groups. **Results** Rats in the model group in both acute and chronic stages had weight loss, mucus and loose stool. Partial rats had such symptoms as dyspnea, shortness of breath, and wheezing. Compared with the normal group, the MVV, FVC, FEV0.2 and FEF25% -75% in the acute stage; Ri, Re, MVV, FVC, and FEF25% -75% in the chronic stage all significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and FEV0.2/FVC significantly increased in the model group ($P < 0.05$). The pathological results showed interstitial pneumonia and pulmonary interstitial fibrosis in the model group. But the indicators of liver and kidney functions were all in the normal range. No obvious pathological change was seen

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(No. 2009CB522705)

作者单位:1.北京中医药大学东直门医院消化科(北京 100700);2.北京中医药大学第一临床医学院(北京 100700);3.北京朝阳医院呼吸基础实验室(北京 100020);4.北京中医药大学基础医学院病理教研室(北京 100029)

通讯作者:王新月, Tel:010-84013361, E-mail:wxy6687@sina.com

in the renal and liver tissues in the two groups. Conclusions UC could specifically induce bronchopulmonary lesions. Lung injury was one of UC's intestinal manifestations. The theory of "Fei and Dachang being interior-exteriorly correlated" was demonstrated from the theory of "intestinal diseases involved Fei".

KEYWORDS ulcerative colitis; Fei and Dachang being exterior and interiorly correlated; pulmonary function

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因尚不明确的炎症性肠病, 可伴发与肠道炎症和人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 易感性相关的肠外表现, 1976 年 Kraft SC 等^[1] 发现 6 例 UC 患者出现慢性支气管炎、支气管扩张等肺部损害, 首次提出了炎症性肠病可累及肺脏的观点, 此后国外研究陆续报道认为肺支气管病损为炎症性肠病的又一重要肠外表现^[2-5]。近年来我国也有 3 例 UC 合并肺部损害的病例报告^[6]。本研究旨在通过观察 UC 大鼠肺功能与肺组织病理形态学损伤的特异性, 为“肠病及肺”的肺与大肠相表里中医学理论提供依据。

材料与方法

1 动物 健康雄性 SD 大鼠 70 只, 体重 (200 ± 10) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物生产许可证编号: SCXK (京) 2007 - 0001。健康雄性新西兰家兔 15 只, 体重 3 kg 左右, 购自北京市海淀兴旺动物养殖场, 动物生产许可证编号: SCXK (京) 2006 - 0006。

2 主要试剂及仪器 完全弗氏佐剂、2, 4, 6 - 三硝基苯磺酸 (TNBS, 批号: 03111065)、多聚甲醛, 均由美国 Sigma 公司生产。VCX130PB Sonics 超声波细胞破碎仪 (美国 Sonics 公司), 实验用小动物呼吸机、呼吸功能测定仪及测定软件 (北京鑫奥成科技有限公司), 全自动石蜡包埋机、切片机 (英国 Thermo Shandon), Olympus Vanox 显微镜 (日本), Nikon 显微照相系统 (日本)。

3 分组及造模 随机选择 40 只大鼠造模 (模型组), 另设 30 只正常大鼠作对照 (正常组), 参照文献 [7, 8] 的造模方法, 采用结肠黏膜组织致敏与 TNBS - 乙醇模型结合的免疫复合法复制大鼠 UC 模型。选取健康雄性新西兰家兔新鲜结肠黏膜组织, 加等量生理盐水, 用超声波细胞破碎仪制成组织匀浆, 4 ℃ 3 000 r/min 离心, 30 min, 取上清, 双缩脲法进行蛋白定量, 加入等体积的完全弗氏佐剂, 制成抗原乳化液。分别于第 1、15、22 天注射抗原乳化液于大鼠腹股沟、足跖等部位, 每次含抗原 8 mg/只。TNBS 配成浓度 120 mg/mL 溶液, 将 TNBS 溶液与 50% 乙醇按体积 1:1 混合。3 次免疫完成后 1 周, 麻醉状态下用

TNBS-50% 乙醇按 TNBS 100 mg/kg 灌肠, 用直径 2 mm, 长约 12 cm 硅胶管由肛门轻缓插入 8 cm 处的肠腔内, 快速 (5 s 内) 注入。灌肠后第 2 天, 大鼠即出现明显的脓血便、稀便, 灌肠后 3 周末随机抽取 5 只模型组大鼠, 杀检, 病理显示造模成功。

4 观察指标及检测方法

4.1 大鼠一般生活状态及体重 分别于造模成功后 0、4 周末检测两组大鼠体重, 观察大鼠活动状态、粪便性状及呼吸系统症状。

4.2 结肠组织病理形态学观察 分别于造模成功后 0、4 周末, 禁食 24 h 后, 麻醉, 剖检, 取肛门上 2 ~ 8 cm 处结肠组织, 每组 5 只; 4% 多聚甲醛溶液中常温浸泡固定; 常规酒精梯度脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、5 μm 厚切片、HE 染色、中性树脂封片。显微镜下观察两组结肠组织学结构或病变特征。

4.3 肺功能测定 造模成功后第 0、4 周末分批检测大鼠肺功能, 每次每组 10 只, 以 12% 乌拉坦腹腔注射麻醉, 约 3 ~ 5 min 后, 大鼠进入麻醉迟缓状态, 于颈部正中进行气管切开, 插入连接有三通开关的气管导管, 将大鼠仰卧位于小动物肺功能测试仪的密闭体描箱中, 连接实验小动物呼吸功能测定仪, 通过呼吸功能测定软件, 测定呼吸参数, 包括吸气阻力 (Ri)、呼气阻力 (Re)、用力肺活量 (FVC)、0.2 秒率 (FEV0.2/FVC)、最大通气量 (MVV) 及平均用力呼气流速 (FEF25% - 75%)。

4.4 肺组织病理形态学观察 分别于造模成功后 0、4 周末时, 禁食 24 h 后, 麻醉, 剖检, 摘取双侧肺组织, 每组 5 只; 方法同结肠组织, 经 HE 染色、Masson 染色, 显微镜下观察两组肺组织病理改变。

4.5 肝肾功能测定及其病理形态学观察 分别于模型成立后 0、4 周杀检取材, 检测两组大鼠血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 水平, 并取两组肝肾组织进行病理形态学观察, 方法同结肠, 每组 5 只。

5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 检验, 方差不齐则采用非参数检验, 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组大鼠一般状态及体重比较 (表 1) 正常

组大鼠反应灵敏,喜活动,毛色光润洁净,主动觅食,体重逐渐增加,粪便质地较硬,呈暗褐色椭圆形。呼吸平稳,无气促,咳喘表现。模型组:0 周末(急性期),注射抗原乳化液后出现足部红肿灼热,腹股沟注射部位形成结节,少数大鼠注射部位出现化脓。大鼠精神不振,倦怠懒动,喜扎堆,食欲减退、反应迟缓,身形消瘦,毛色苍黄枯槁,注射抗原乳化液 2 次后,出现粪粒变长,质软,水分含量明显增多。TNBS-50% 乙醇灌肠后,当晚出现黏液脓血便,3~4 天后转为黏液便、稀便。部分大鼠出现呼吸困难,气促,喘鸣,陆续死亡 8 只。4 周末(慢性期):大便仍为黏液便或稀便,自主活动较少,喜扎堆,食欲减退、倦怠懒动,反应迟缓,体形消瘦,拱背竖毛、皮毛不光泽。仍有呼吸困难,喉中喘鸣,1 只大鼠出现大量腹水。模型组体重显著低于正常组同期($P < 0.01$)。造模成功率为 80% (32/40)。

表 1 两组大鼠体重比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 0 周 | n | 4 周 |
|----|----|-----------------|----|-----------------|
| 正常 | 14 | 424.14 ± 36.33 | 15 | 514.60 ± 42.61 |
| 模型 | 14 | 395.07 ± 19.87* | 15 | 463.20 ± 36.90* |

注:与正常组同期比较,* $P < 0.01$

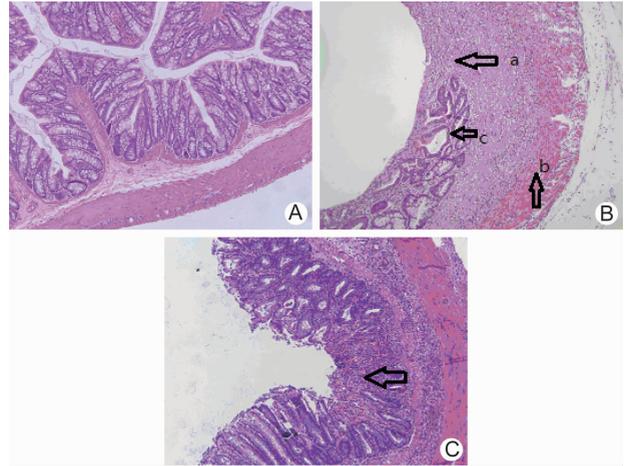
2 两组大鼠结肠组织病理学比较(图 1) 正常组结肠组织结构完整,腺体未见萎缩,黏膜表面完整,排列整齐,无炎性细胞浸润及组织坏死增生。模型组:0 周末,结肠壁呈现凝固性透壁性坏死,部分坏死组织脱落后形成溃疡,底部有新的肉芽组织增生;周边黏膜结构紊乱,黏膜固有层腺体萎缩甚至消失,黏膜下层及肌层血管扩张;4 周末,UC 进入慢性期,病理示:肠黏膜层、黏膜肌层、黏膜下层及肌层组织有广泛的以淋巴细胞为主的炎性浸润;结肠壁呈现凝固性透壁性坏死,底部有新的肉芽组织增生;溃疡周边黏膜结构紊乱,黏膜固有层腺体萎缩甚至消失,黏膜下层及肌层血管扩张。

3 两组大鼠肺功能比较(表 2、3) 0 周末,模型组大鼠 MVV、FVC、FEV0.2 和 FEF25% - 75% 均低于正常组同期,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。4 周末,与正常组同期比较,模型组大鼠 Ri、Re、MVV、FVC 和 FEF25% - 75% 均显著下降($P < 0.01, P < 0.05$),FEV0.2/FVC 显著升高($P < 0.05$)。

表 2 两组大鼠肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | Ri(cm·H ₂ O/mL·s) | Re(cm·H ₂ O/mL·s) | MVV(mL/min) | FVC(mL) |
|----|----|-----|------------------------------|------------------------------|------------------|----------------|
| 正常 | 10 | 0 周 | 1.03 ± 0.14 | 1.74 ± 0.29 | 208.75 ± 35.68 | 10.03 ± 0.51 |
| | | 4 周 | 2.80 ± 0.85 | 2.88 ± 0.76 | 160.60 ± 25.47 | 11.54 ± 0.47 |
| 模型 | 10 | 0 周 | 1.11 ± 0.13 | 1.72 ± 0.28 | 178.42 ± 12.74* | 9.34 ± 0.47* |
| | | 4 周 | 1.27 ± 0.39** | 1.28 ± 0.31** | 124.06 ± 15.83** | 10.48 ± 0.31** |

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;下表同



注:A 为正常组;B 为模型组 0 周,a 箭头所示为部分坏死组织脱落后形成溃疡,黏膜固有层腺体萎缩甚至消失,底部有新的肉芽组织增生;b 箭头所示为黏膜下层及肌层血管扩张,c 箭头所示为周边黏膜结构紊乱;C 为模型组 4 周,箭头所示为溃疡底部有新的肉芽组织增生,周边黏膜结构紊乱

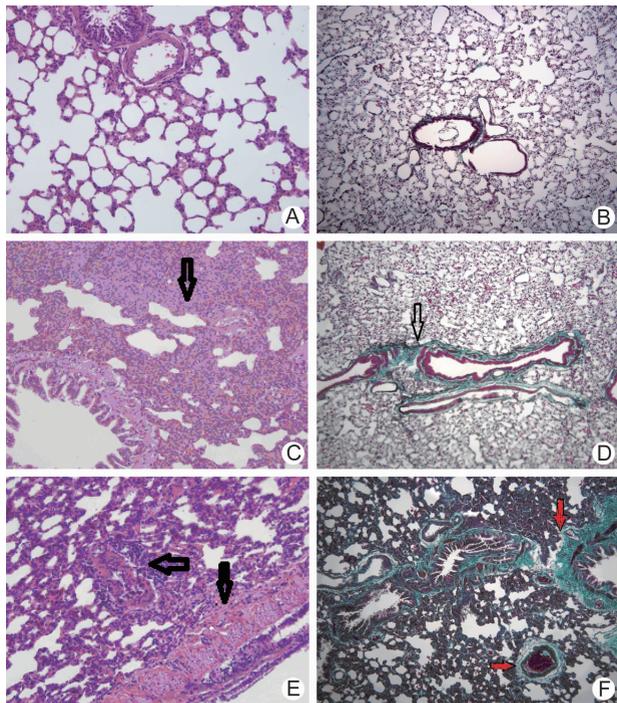
图 1 两组大鼠结肠组织病理观察 (HE, ×10)

表 3 两组大鼠肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | FEV0.2 | FEV0.2/FVC (%) | FEF25% - 75% |
|----|----|-----|---------------|----------------|---------------|
| 正常 | 10 | 0 周 | 5.71 ± 0.14 | 55.48 ± 3.11 | 31.50 ± 0.29 |
| | | 4 周 | 5.99 ± 0.22 | 52.19 ± 1.55 | 34.99 ± 0.81 |
| 模型 | 10 | 0 周 | 5.51 ± 0.10** | 56.82 ± 3.03 | 30.57 ± 0.82* |
| | | 4 周 | 5.86 ± 0.24 | 55.56 ± 2.21* | 33.80 ± 0.74* |

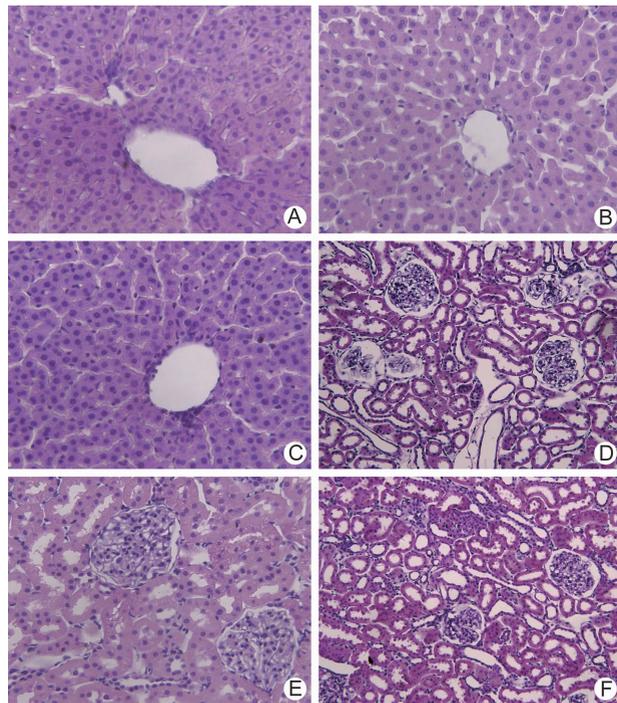
4 两组大鼠肺组织病理形态学比较(图 2) 正常组肺内结构清晰,肺泡间隔未见增厚,无水肿、炎症及纤维化表现,肺泡腔内无明显渗出。模型组急性期(0 周末)表现为肺实变,间质均匀弥漫的炎症,支气管壁增厚,肺泡间隔增宽,间质大量淋巴细胞浸润,纤维组织增生,肺泡腔变窄。支气管周围、血管周围炎性细胞浸润,淋巴细胞呈灶状,气道毛细血管网小动脉硬化。慢性期(4 周末)病理改变无改善,间质纤维组织增生明显,支气管、血管周围大量淋巴细胞浸润。支气管壁增厚变形,血管壁增厚

5 两组大鼠肝肾功能比较(表 4) 0 周末,模型组大鼠血清 ALT、BUN 显著低于正常组($P < 0.01, P < 0.05$),但仍属于正常范围。4 周末,模型组大鼠肝肾功能与正常组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。



注:A 为正常组(HE, ×20);B 为正常组(Masson, ×10);C 为模型组 0 周(HE, ×20);箭头所指为肺实变,肺泡间隔增宽,间质大量淋巴细胞浸润,肺泡腔变窄;D 为模型组 0 周(Masson, ×10)肺泡间隔增宽,纤维组织增生,肺泡腔变窄,支气管壁增厚;E 为模型组 4 周(HE, ×20),左侧箭头所指为血管周围大量淋巴细胞浸润,血管壁增厚,右侧箭头所指为支气管壁增厚;F 为模型组 4 周(Masson, ×10)间质纤维组织增生明显,上方箭头所指为支气管壁增厚变形,下方箭头所指为血管壁增厚

图 2 两组大鼠肺组织病理形态学观察



注:A 为正常组肝(HE, ×40);B 为模型组肝 0 周(HE, ×40);C 为模型组肝 4 周(HE, ×40);D 为正常组肾(HE, ×20);E 为模型组肾 0 周(HE, ×20);F 为模型组肾 4 周(HE, ×20)

图 3 两组大鼠肝肾组织病理形态学观察

6 两组大鼠肝肾病理形态学比较(图 3) 两组大鼠肝脏、肾脏病理形态基本正常:肝索结构清晰,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,肝组织内无脂肪空泡。肝小叶结构完好,肝细胞排列无异常,少数肝细胞凋亡,纤维组织无明显增生;肾脏未见肾小球系膜细胞及系膜基质的增生,肾小管和间质均未见明显病变。

讨 论

脏腑相合理论首见于《灵枢·本输》,又称为表里关系。“脏者为阴,腑者为阳”,脏腑一阴一阳,一里一表,内外相合,相互依存,相互为用,相反相成。生理上相互协调,病理上相互影响,治疗上相互为用。“肺与

大肠相表里”理论源于《灵枢·本输》:“肺合大肠,大肠者,传道之府”的论述,在《灵枢·本藏》篇亦有论及:“肺合大肠,大肠者,皮其应”。

现代医学认为肺与肠关系密切:(1)从胚胎发育的角度来看:肺、气管由肠的前肠发展而来,呼吸道上皮和腺体由原肠内胚层分化而成。肺、气管与肠的结构来源相同。(2)从气体排泄途径看:胃肠道内气体主要依靠肠壁血液循环吸收,由肺部排出。肠内气体经肠壁血液循环吸收再由肺部排出的量较由肛门排泄的量高出 20 多倍。(3)从肠源性内毒素的作用看:大肠的实热积滞等病态可致肠腔内的细菌与毒素大量繁殖增加并吸收入血,通过肠源性内毒素导致肺损害。从解剖生理学角度看,肠源性内毒素经下腔静脉回到右心房,并经肺动脉和毛细血管首先到达肺脏,而后才经左心房和动脉灌注到其他脏器,所以肺脏受内毒素的影响较大^[9,10]。(4)从公共黏膜免疫系统来看^[11]:胃肠道和呼吸道的黏膜两者都是组成公共黏膜免疫系

表 4 两组大鼠肝肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | n | ALT (IU/L) | AST (IU/L) | BUN (nmol/L) | Cr ($\mu\text{mol/L}$) |
|----|-----|----|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------------|
| 正常 | 0 周 | 10 | 53.400 \pm 10.982 | 191.400 \pm 73.169 | 9.329 \pm 0.741 | 30.460 \pm 3.866 |
| | 4 周 | 6 | 49.417 \pm 6.491 | 142.283 \pm 16.459 | 9.785 \pm 2.046 | 41.417 \pm 8.561 |
| 模型 | 0 周 | 9 | 37.789 \pm 7.565** | 132.578 \pm 51.135 | 8.334 \pm 0.981* | 29.233 \pm 6.446 |
| | 4 周 | 9 | 46.744 \pm 7.304 | 135.389 \pm 49.843 | 9.062 \pm 1.060 | 40.144 \pm 8.859 |

统的一部分,当一处黏膜发生病变时,可以通过黏膜免疫的途径影响到另一处。以上认识为探索 UC 肠病及肺的病理机制提供了理论基础,而临床上发现将 UC 病变部位的肠管切除后,肺部炎症快速出现或加剧,这种炎症移位现象更为“肠-肺同源”理论提供了一定的依据。因此关于肠病及肺的机制可能涉及免疫、炎症、血管炎、神经内分泌等诸多方面。本研究主要选择从“肠病及肺”角度验证“肺与大肠相表里”理论,并以肝、肾两脏为对照,论证其特异性。

结果发现,在造模过程中及 UC 急、慢性期,模型大鼠生存质量差,机体消耗大,大鼠生长缓慢,体重明显低于正常组($P < 0.01$)。而大鼠呼吸气急、喘促症状的出现说明 UC 大鼠出现了肺支气管病损的表现。肺功能检测中, Ri 和 Re 反映气道阻力情况; FEV_{0.2}/FVC 与人的 1 秒率(FEV₁/FVC%)意义相同,由于大鼠呼吸频率快,所以用 FEV_{0.2}/FVC 来代表 1 秒率^[12],测定大鼠第 0.2 s 末用力呼气量占肺活量百分比,比值下降通常提示气流阻塞; MVV 指以最大幅度和最快速度的呼吸所测得的每分钟通气总量,与呼吸肌功能、耐力和气道阻力有关,是判断呼吸肌功能障碍和气道阻力增高的敏感指标,但缺乏特异性; FVC 为最大吸气后用力以最快的速度呼出的气量,常用于判断阻塞性通气障碍; FEF_{25% - 75%}指 25% FVC 到 75% FVC 之间的用力呼气流速,是小气道畅通情况的指标。检测结果显示,与正常组比较, UC 大鼠急性期 MVV、FVC 和 FEF_{25% - 75%}均明显降低,提示出现阻塞性通气障碍;慢性期 Ri、Re、MVV、FVC 和 FEF_{25% - 75%}均显著下降($P < 0.01$, $P < 0.05$), FEV_{0.2}/FVC 显著升高($P < 0.05$),提示出现混合型通气障碍,即限制性通气障碍与阻塞性通气障碍并存。

肺组织病理学观察进一步证实, UC 确实可以导致肺脏受累, UC 所致肺损伤以气道和间质损伤为主,且在 UC 急、慢性期均存在。急性期以肺实变、间质性肺炎和气道阻塞为主,慢性期演变为肺间质纤维化。肺间质纤维化是呼吸系统难治性疾病,为不可逆的病变, UC 大鼠模型显示肺损伤并未随着结肠病变的改善而呈现减轻或消失的迹象,这也印证了部分炎症性肠病患者在结肠病变缓解后或将病变结肠切除后仍然可以出现肺损害的事实^[13]。同时也证明肺支气管病损是 UC 的肠外表现之一。该研究从功能与结构上证实了肺与大肠的紧密联系,为中医肺与大肠相表里及肠病及肺理论提供了有力证据。

在观察 UC 肺组织损伤的同时,本实验还对 UC 大

鼠的肝、肾组织同步进行了组织取材和病理观察,结果显示 UC 大鼠肝、肾组织结构完好,未发现明显病变,肝肾功能血清检测结果均在正常范围,这从另一个侧面证明了肺与大肠的表里关系具有一定意义上的特异性,进而证明了肺与大肠相表里这一中医学理论的可靠性。

参 考 文 献

- [1] Kraft SC, Earle RH, Roesler M, et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease [J]. Arch Intern Med, 1976, 136: 454 - 459.
- [2] Douglas JG, McDonald CF, Leslie MJ, et al. Respiratory impairment in inflammatory bowel disease: does it vary with disease activity [J]. Respir Med, 1989, 83(5): 389 - 394.
- [3] Songur N, Songur Y, Tuzun M, et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease [J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 37(4): 292 - 298.
- [4] Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, et al. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease [J]. Respiration, 2003, 70: 60 - 66.
- [5] Ozyilmaz E, Yildirim B, Aydogdu M, et al. Is there any link between oxidative stress and lung involvement due to inflammatory bowel disease: an experimental study [J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(112): 1898 - 1903.
- [6] 刘一,张波,刘颖,等. 溃疡性结肠炎合并肺脏损害 3 例报告 [J]. 中国综合临床, 2007, 23(3): 281 - 282.
- [7] 宫健伟,苑述刚,阮时宝. 对免疫方法制作溃疡性结肠炎动物模型的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2): 72 - 73.
- [8] 段征,汪维伟,姜蓉. 两种溃疡性结肠炎大鼠模型比较 [J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(1): 66 - 68.
- [9] 周吕. 胃肠生理学 [M]. 北京:科学技术出版社, 1991: 726 - 727.
- [10] 匡调元. 中医病理研究 [M]. 上海:上海科学技术出版社, 1980: 145.
- [11] 江锡权. 略谈喘证的肺与大肠同治法 [J]. 新中医, 1983, 15(5): 11 - 13.
- [12] 黄秀霞,庞宝森,王辰,等. 低氧性肺动脉高压大鼠肺功能变化 [J]. 基础医学与临床, 2002, 22(4): 41 - 42.
- [13] Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease [J]. Chest, 2007, 131(2): 524 - 532.

(收稿:2011-12-02 修回:2012-12-09)