DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000921

雷公藤多甙对溃疡性结肠炎大鼠凝血功能的影响

周　泠[1],周必英[2],唐文台[3]

(1. 遵义医学院附属医院中医肛肠科;2. 遵义医学院寄生虫学教研室;3. 遵义医学院附属医院病理科,遵义　563000)

【摘　要】目的:观察雷公藤多甙对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)大鼠凝血功能的影响。**方法**:将 64 只雄性清洁级 SD 大鼠随机分为模型组 52 只和正常对照组 12 只。正常对照组不做任何处理,模型组采用 2,4-二硝基氯苯和醋酸复合法制作 UC 大鼠模型。于造模第 19 天,随机处死正常对照鼠和模型鼠各 2 只,确定造模成功后,将造模大鼠随机分成 5 组:模型对照组、肝素治疗对照组、雷公藤多甙低剂量组、雷公藤多甙中剂量组、雷公藤多甙高剂量组,每组 10 只。正常对照组和模型对照组不给药物,肝素治疗对照组尾静脉注射肝素钠 50 U/100 g,雷公藤多甙低、中、高剂量组分别灌胃 37.5 mg/kg、75 mg/kg 和 150 mg/kg,连续给药 15 d。各组大鼠腹主动脉取血,一部分枸橼酸钠抗凝,用全自动血凝分析仪检测大鼠血浆活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)水平;另一部分(ethylene diamine tetraacetic acid,EDTA)抗凝,用全自动血球分析仪检测大鼠血小板(platelet,PLT)数量。同时剖杀大鼠取结肠,观察结肠组织形态学及病理学变化。**结果**:大鼠 PT 和 APTT,雷公藤多甙低[(7.18 ± 0.22) s,(17.89 ± 0.26) s]、中[(7.44 ± 0.16) s,(19.87 ± 0.46) s]和高[(7.72 ± 0.13) s,(22.87 ± 1.19) s]剂量组均低于正常对照组[(8.75 ± 0.16) s,(24.79 ± 0.77) s]($P<0.05$),高于模型对照组[(6.51 ± 0.27) s,(16.82 ± 0.42) s]($P<0.05$)。FIB 和 PLT,雷公藤多甙低[(2.39 ± 0.12) g/L,(1050.20 ± 28.42) × 10^9/L]、中[(2.33 ± 0.12) g/L,(969.60 ± 15.36) × 10^9/L]和高[(1.91 ± 0.06) g/L,(907.60 ± 14.59)×10^9/L]剂量组均高于正常对照组[(1.69 ± 0.12) g/L,(840.80 ± 26.67)×10^9/L]($P<0.05$),低于模型对照组[(3.12 ± 0.44) g/L,(1224.80 ± 75.06) × 10^9/L]($P<0.05$)。雷公藤多甙各剂量组结肠组织炎症较模型对照组明显减轻,结肠组织形态学评分和溃疡形成分级均明显降低。**结论**:雷公藤多甙能延长 UC 大鼠 PT、APTT,降低 FIB、PLT,从而减轻结肠炎症反应。

【关键词】溃疡性结肠炎;雷公藤多甙;凝血功能

【中图分类号】R574.62　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2015-12-22

Influence of tripterygium wilfordii polyglycoside on coagulation function of rats with ulcerative colitis

Zhou Ling[1], Zhou Biying[2], Tang Wentai[3]

(1. Department of Traditional Chinese Medicine and Anorectum, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College; 2. Teaching and Research Section of Parasitology, Zunyi Medical College; 3. Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College)

【Abstract】*Objective*: To observe the influence of tripterygium wilfordii polyglycoside(TWP) on the coagulation function of rats with ulcerative colitis(UC). ***Methods***: Sixty-four female clean grade Sprague-Dawley(SD) rats were randomly divided into 52 model rats and 12 normal control rats. Rats in normal control group were left intact. Rats in model group were used to establish UC rat model by a compound method of 2,4-dinitrochlorobenzene(DNCB) and acetic acid. On the 19th day, two rats were killed in normal control group and model group, respectively. After the UC rat model being established successfully, UC model rats were randomly divided into 5 groups with each group of 10 rats: model control group, heparin treatment control group, TWP low dose group, TWP moderate dose group, TWP high dose group. Rats in normal control group and model control group were not given any drugs. Heparin treatment control group was injected with heparin sodium through caudal vein. TWP low dose group, moderate dose group and high dose group were administrated with TWP 37.5 mg/kg, 75 mg/kg and 150 mg/kg, respectively. Rats were given drugs for 15 days. The blood was collected from abdominal aorta; one part was anticoagulated by sodium citrate to detect activated partial thromboplastin time(APTT), prothrombin time(PT), fibrinogen(FIB) using automatic blood coagulation analyzer; another part was anticoagulated by ethylene diamine tetraacetic acid(EDTA) to detect platelet(PLT) using automatic blood cell analyzer. Moreover, all rats were killed to collect colon tissue. The morphological and pathological changes

作者介绍:周　泠,Email:lingzhou01@126.com,
研究方向:肛肠疾病的临床和基础研究。

基金项目:贵州省中医药管理局科研资助项目(编号:D-264)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160428.1609.010.html (2016-04-28)

of colon tissue were observed. ***Results***: For PT and APTT, TWP low dose group[(7.18 ± 0.22) s, (17.89 ± 0.26) s], moderate dose group [(7.44 ± 0.16) s, (19.87 ± 0.46) s] and high dose group[(7.72 ± 0.13) s, (22.87 ± 1.19) s] were lower than normal control group [(8.75 ± 0.16) s, (24.79 ± 0.77) s](P<0.05), and higher than model control group[(6.51 ± 0.27) s, (16.82 ± 0.42) s](P<0.05). For FIB and PLT, TWP low dose group[(2.39 ± 0.12) g/L, (1 050.20 ± 28.42) × 10^9/L], moderate dose group[(2.33 ± 0.12) g/L, (969.60 ± 15.36)×10^9/L] and high dose group[(1.91 ± 0.06) g/L, (907.60 ± 14.59) × 10^9/L] were higher than normal control group[(1.69 ± 0.12) g/L, (840.80 ± 26.67) × 10^9/L](P<0.05) and lower than model control group[(3.12 ± 0.44) g/L, (1 224.80 ± 75.06) × 10^9/L](P<0.05). Compared with those of model control group, there were less inflammation and lower morphology scoring and ulcer formation grading of colon tissue in rats of drug dose groups. ***Conclusion***: TWP can prolong PT and APTT, and decrease FIB and PLT, thus alleviate inflammation in colon tissues of rats infected with ulcerative colitis.

【Key words】ulcerative colitis; tripterygium wilfordii polyglycoside; coagulation function

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种发生于结直肠的慢性非特异性炎症性疾病，临床主要表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便。近年来发病呈上升趋势，而其病因及发病机制尚不明确，目前认为可能与遗传、环境、感染、免疫等多种因素有关[1-2]。目前常用的治疗药物氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂等副作用大，易复发，耐药性增加[3-4]。中药雷公藤多甙(tripterygium wilfordii polyglycoside, TWP)是从雷公藤的根或茎叶提取分离到的一种有效成分具有抗炎、抗氧化、抗自身免疫性疾病、免疫调节以及活血通络等药理作用[5]。研究表明，凝血功能指标[如部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)定量和血小板(platelet, PLT)计数在 UC 的发病机制中可能起重要作用[6-9]。本实验拟采用 2,4-二硝基氯苯和醋酸复合法建立 UC 大鼠模型，研究 UC 大鼠血浆活化APTT、PT、FIB 水平和外周血 PLT 数量的变化，以及雷公藤多甙治疗 UC 的药理作用，为进一步研发中药治疗 UC 提供参考资料。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性健康清洁级 SD 大鼠 64 只，体质量(220 ± 15) g，购自第三军医大学大坪医院实验动物中心，实验动物许可证号：SCXK(渝)2007-0005，饲养于遵义医学院实验动物中心。

1.1.2 主要试剂及仪器 2,4-二硝基氯苯(2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB)购自北京兴福精细化学研究所(批号：20070717)，临用时分别配成 2%的 2,4-二硝基氯苯丙酮和 1%的 2,4-二硝基氯苯乙醇溶液；雷公藤多甙片：10 mg/片，由浙江普洛康裕天然药物有限公司生产(批号：国药准字 Z33020778)；肝素钠注射液由遵义医学院附属医院药剂科提供(批号：20121005)。切片机购自德国 Leica 公司(型号：LEICA RM2235)，生物显微镜购自麦克奥迪实地集团有限公司(型号：BA310-T)，显微照相系统购自麦克奥迪实地集团有限公司(型号：moticcam2206)，均由遵义医学院附属医院病理科提供，全自动血球分析仪购自贵州迈克公司(型号：XS-1000i)，全自动血凝分析仪购自希森美康医用电子(上海)有限公司(型号：CS-5100)，均由遵义医学院附属医院检验科提供。

1.2 方法

1.2.1 UC 大鼠模型建立 采用 2,4-二硝基氯苯和醋酸复合法制作 UC 大鼠模型[10]。紫外灯消毒动物室，鼠笼及垫料每周两次更换消毒，定期用消毒水拖地，室温 20 ℃~24 ℃，SD 大鼠均置敞式大鼠笼中用普通颗粒饲料喂养，自由饮水及摄食 1 周。将健康的 64 只雄性清洁级 SD 大鼠随机分为模型组大鼠 52 只和正常对照组大鼠 12 只。将造模鼠的颈背部剃毛后，滴临时配制的 2%的 2,4-二硝基氯苯丙酮液滴于颈背部，每鼠每次 5 滴，每日 1 次，连用 14 d。随后用 1%的 2,4-二硝基氯苯乙醇溶液向肛内约 6 cm 处结肠腔内保留灌肠，每日 1 次，每鼠每次 0.35 ml，连用 4 d。对照鼠不做处理，其余均与造模鼠一样饲喂和饮水。于造模第 19 天，造模鼠均出现不同程度的精神萎靡，进食减少，逐渐消瘦，厌活动，常挤在鼠笼的角落，毛发缺少光泽，大便稀少，呈稀便及粘液脓血便，肛周及会阴部皮肤潮湿。基本符合 UC 的临床症状。随机处死对照鼠和模型鼠各 2 只，取其结肠，病理检查发现其充血、水肿及溃疡形成等病理变化即为 UC 造模成功。

1.2.2 实验分组与药物治疗 于造模结束后第 2 天，将造模大鼠随机分成 5 组：模型对照组、肝素治疗对照组、雷公藤多甙低剂量组、雷公藤多甙中剂量组、雷公藤多甙高剂量组，每组 10 只。正常对照组和模型对照组不给药物；肝素治疗对照组每只大鼠尾静脉注射肝素钠 50 U/100 g；雷公藤多甙低、中、高剂量组每只大鼠分别灌胃 37.5 mg/kg、75 mg/kg 和 150 mg/kg(相当于临床成人口服日用量的 50 倍为中剂量，以 1/2 为

表 1 各组大鼠 PLT、PT、APTT、FIB 测定结果（$\bar{x}\pm s$）

Tab.1 Result of PLT,PT,APTT,FIB of rats（$\bar{x}\pm s$）

组别	样本量（n）	PLT（×10⁹/L）	PT（s）	APTT（s）	FIB（g/L）
正常对照组	10	840.80 ± 26.67	8.75 ± 0.16	24.79 ± 0.77	1.69 ± 0.12
模型对照组	10	1224.80 ± 75.06[a]	6.51 ± 0.27[a]	16.82 ± 0.42[a]	3.12 ± 0.44[a]
肝素治疗对照组	10	916.80 ± 17.16[ab]	7.65 ± 0.16[ab]	22.87 ± 1.13[ab]	1.89 ± 0.08[ab]
雷公藤多甙低剂量组	10	1050.20 ± 28.42[ab]	7.18 ± 0.22[ab]	17.89 ± 0.26[ab]	2.39 ± 0.12[ab]
雷公藤多甙中剂量组	10	969.60 ± 15.36[ab]	7.44 ± 0.16[ab]	19.87 ± 0.46[ab]	2.33 ± 0.12[ab]
雷公藤多甙高剂量组	10	907.60 ± 14.59[ab]	7.72 ± 0.13[ab]	22.87 ± 1.19[ab]	1.91 ± 0.06[ab]
F 值		141.981	154.396	159.690	64.292
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注：a，与正常对照组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；b，与模型对照组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）

低剂量、2 倍剂量为高剂量）。以上各药物每天给药 1 次，连续给药 15 d。

1.2.3 PLT、PT、APTT、FIB 测定 实验结束后，对各组大鼠用水合氯醛麻醉后经腹主动脉取血 2 份，其中一份置于 EDTA 抗凝管内，立即用全自动血球分析仪测定 PLT；一份置于枸橼酸钠抗凝管，3 000 r/min 离心 10 min，分离血浆，立即用全自动血凝分析仪测定 PT、APTT、FIB。

1.2.4 结肠组织形态学观察 脱颈处死所有大鼠，无菌剖取结肠，自肛门以上取结肠组织约 15 cm，剪开肠腔，生理盐水冲洗，于平板上平铺肠黏膜，大头针固定，浸于生理盐水中，使用放大镜观察结肠黏膜损伤程度，并参考文献[11]，对结肠组织进行形态学评分。无损伤，计 0 分；黏膜充血、水肿，无溃疡，计 1 分；黏膜充血、水肿、轻度糜烂，无溃疡，计 2 分；黏膜充血、水肿、中度糜烂，有单个溃疡，计 3 分；黏膜充血、水肿、重度糜烂，有多处溃疡，计 4 分；黏膜充血、水肿、重度糜烂，有>1 cm 溃疡，计 5 分。

1.2.5 结肠组织病理学观察 剪取部分结肠组织，用 10%甲醛固定，酒精逆行梯度脱水，二甲苯透明，石腊包埋后行连续切片（厚度 7 μm），HE 染色，光镜下观察结肠组织病理学变化，并参考溃疡分级标准[11]，做结肠组织溃疡形成分级。0 级：无溃疡；Ⅰ级：<1/3 视野；Ⅱ级：<2/3 视野；Ⅲ级：>2/3 视野。

1.3 统计学处理

实验结果采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。所有数据用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用最小显著差法（LSD-*t*），等级资料采用 Ridit 分析。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 PLT、PT、APTT、FIB 测定

PT 和 APTT，模型对照组均低于正常对照组（*P*<0.05）。雷公藤多甙低、中和高剂量组均低于正常对照组（*P*<0.05），高于模型对照组（*P*<0.05）。肝素治疗对照组明显低于正常对照组（*P*<0.05），高于模型对照组（*P*<0.05）。雷公藤多甙治疗组均低于正常对照组，高于模型对照组（表 1）。

FIB 和 PLT，模型对照组均高于正常对照组（*P*<0.05）。雷公藤多甙低、中和高剂量组均高于正常对照组（*P*<0.05），低于模型对照组（*P*<0.05）。肝素治疗对照组明显高于正常对照组（*P*<0.05），低于模型对照组（*P*<0.05）。雷公藤多甙治疗组均高于正常对照组，低于模型对照组（表 1）。

2.2 结肠组织形态学变化

正常对照组结肠黏膜结构完整，未见明显病变。模型对照组表现为结肠黏膜严重充血、水肿、糜烂，溃疡多而且大。肝素治疗对照组与雷公藤多甙低剂量组表现为黏膜糜烂程度减轻，溃疡数量少，二者炎症以肝素组表现较轻。雷公藤多甙高、中剂量组炎症及溃疡明显，较模型对照组、肝素治疗对照组为轻，表现为溃疡小，黏膜糜烂不重，充血、水肿程度轻，其中尤以雷公藤多甙高剂量组为优。各治疗组结肠组织形态学评分与模型对照组比较，差异有统计学意义（*P*<0.05）（表2）。

表 2 各组大鼠结肠组织形态学评分（$\bar{x}\pm s$）

Tab.2 Morphology scoring of colon tissue of rats（$\bar{x}\pm s$）

组别	样本量（n）	形态学评分
正常对照组	10	0.00 ± 0.00
模型对照组	10	3.40 ± 1.07
肝素治疗对照组	10	2.70 ± 0.67[a]
雷公藤多甙低剂量组	10	2.40 ± 0.52[a]
雷公藤多甙中剂量组	10	2.30 ± 0.48[a]
雷公藤多甙高剂量组	10	1.90 ± 0.57[a]
F 值		32.688
P 值		0.000

注：a，与模型对照组比较，差异有统计学意义（*P*<0.05）

2.3 结肠组织病理改变

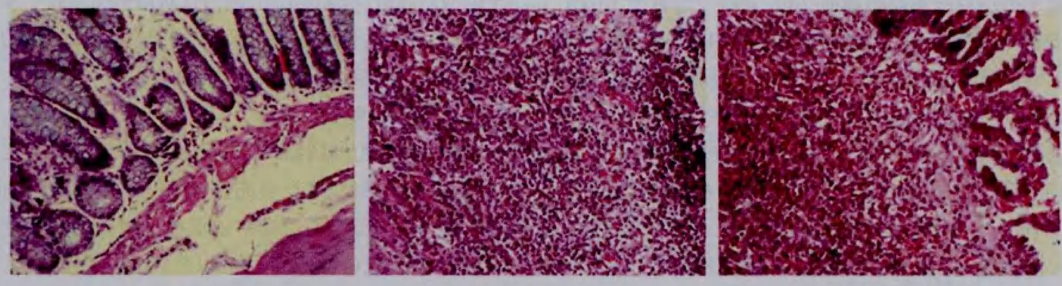
正常对照组大鼠结肠黏膜、黏膜下层无明显充血、水肿，黏膜层无明显淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞等炎细胞浸润，肠壁结构无明显破坏（图 1A）。模型对照组大鼠结肠黏膜及黏膜下层充血、水肿明显，伴淋巴细胞、中性粒细胞、嗜

酸性粒细胞等炎细胞浸润，局部黏膜组织坏死形成大小不一的溃疡，深者达黏膜下层，底部可见肉芽组织及纤维组织增生（图 1B）。肝素治疗对照组则可见局部黏膜缺损，由肉芽组织所取代，其表面覆盖增生的黏膜上皮（图 1C）。雷公藤多甙低剂量组结肠黏膜及黏膜下层见淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞等炎细胞浸润，部分区域伴溃疡形成，深者达肌层（图 1D）。雷公藤多甙中剂量组结肠黏膜及黏膜下层充血、水肿较轻微，见少量淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等炎细胞，其中黏膜下层部分区域可见纤维组织增生（图 1E）。雷公藤多甙高剂量组结肠黏膜及黏膜下层充血、水肿不明显，淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等炎细胞浸润不明显，黏膜下层可见纤维组织增生，部分区域黏膜肌层缺损，由纤维组织取代，其表面可见腺体增生，呈溃疡愈合改变（图 1F）。各治疗组结肠组织溃疡形成分级与模型对照组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）（表 3）。

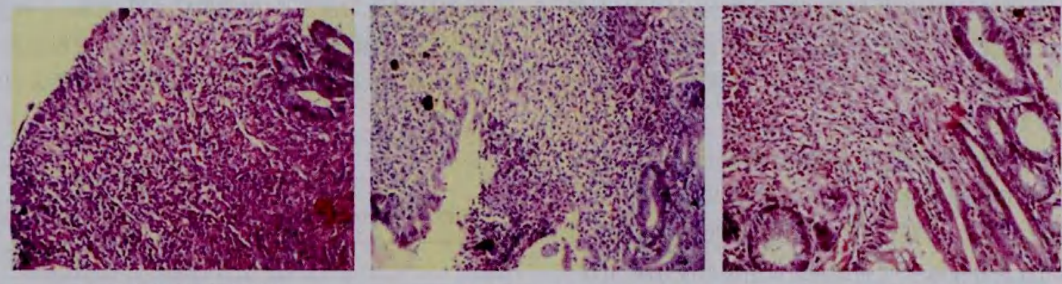
3 讨 论

UC 动物模型的成功建立是研究该病发病机理、开发有效药物实验的前提。本实验选用清洁级 SD 大鼠，采用二硝基氯苯致敏联合醋酸灌肠法制备 UC 大鼠模型，其原理是模拟人类免疫致敏的过程，导致迟发性变态反应，造成肠黏膜的损伤，达到全身免疫异常与局部炎症病变的结合。此法造模后的阳性率高，可重复性好，是目前较理想的 UC 造模方法，具有重要的医学价值。

研究表明，UC 患者存在 FIB、PLT 增多，PT、APTT 缩短，其中 PT、APTT 降低提示存在高凝状态，FIB 升高提示和血栓形成相关，PLT 活化后可参与



A. 正常对照组　B. 模型对照组　C. 肝素治疗对照组



D. 雷公藤多甙低剂量组　E. 雷公藤多甙中剂量组　F. 雷公藤多甙高剂量组

图 1　各组大鼠结肠组织病理变化（HE，200×）

Fig.1　Pathological change of colon tissue of rats（HE，200×）

表 3　各组大鼠结肠组织溃疡形成分级（Ridit 分析）

Fig.1　Ulcer formation grading of colon tissue of rats（Ridit analysis）

组别	样本量（n）	溃疡形成分级				$\bar{R}$
		0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	
正常对照组	10	10	10	0	0	0.158 3
模型对照组	10	0	1	4	5	0.752 5
肝素治疗对照组	10	1	2	3	4	0.657 5
雷公藤多甙低剂量组	10	1	4	2	3	0.590 8
雷公藤多甙中剂量组	10	3	3	2	2	0.490 0
雷公藤多甙高剂量组	10	4	5	1	0	0.350 8

$\chi^2_{0.005(5)}=16.75$，$\chi^2=28.31$，$P<0.005$

血栓形成和促炎作用，而炎症反应又可促进 FIB 增加血栓形成的风险。PLT 和 FIB 共同作用导致血液呈高凝状态，容易形成血栓，肠道微血栓形成可导致肠黏膜缺血坏死，形成溃疡，加重便血[12-14]。本研究结果表明，UC 大鼠 PT、APTT 均低于正常对照组，PT、APTT 均高于正常对照组，病理切片也观察到UC 大鼠结肠黏膜充血、水肿，伴炎细胞浸润，局部黏膜组织坏死形成大小不一的溃疡，进一步证实血液高凝状态与 UC 发病存在密切的关系。因此，检测上述凝血指标的变化，对研究血液高凝状态的UC 具有重要意义，有利于研发针对改善凝血功能的抗凝药物。

近年来，大量研究表明，应用低分子肝素或配合传统的治疗方案抗凝治疗血液高凝状态的 UC 患者有较好的疗效[15-18]，因此我们选择了肝素作为有效药物对照，结果表明肝素治疗后 UC 大鼠结肠损伤和凝血指标均有明显的改善，进一步证实了肝素能有效治疗血液高凝状态的 UC。鉴于中医药在治疗 UC 方面具有一定的优势，近年来应用中药雷公藤多甙治疗 UC 取得了理想的效果，具有抗炎、抗氧化、调节免疫的作用[19-21]。为进一步研究雷公藤多甙对 UC 大鼠凝血功能的影响，在本实验观察了雷公藤多甙治疗后 UC 大鼠 PLT、PT、APTT 和 FIB 的变化，以及雷公藤多甙治疗 UC 的药理作用。本研究结果表明，雷公藤多甙可有效降低 UC 大鼠 PLT数量和 FIB 水平，延长 PT 和 APTT，结肠黏膜充血、水肿明显减轻，炎细胞浸润明显减少，溃疡明显减轻，呈愈合改变，形态学评分与溃疡形成分级较模型对照组显著降低，与文献报道的研究结果相一致[22-25]。研究表明，雷公藤多甙能延长 UC 大鼠 PT、APTT，降低 FIB、PLT，能够改善血液高凝状态，从而减轻结肠炎症反应，对 UC 大鼠的治疗有效，值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] 杨晓平，杜位良. 溃疡性结肠炎的治疗进展[J]. 中国实用医药，2014，9(28)：253-255.

[2] 李 楠. 溃疡性结肠炎研究进展[J]. 吉林医学，2014，35(7)：1486-1487.

[3] 雷晓燕，崔梅花. 溃疡性结肠炎的治疗进展[J]. 山东医药，2014，54(6)：99-102.

[4] 程 雪，董晓琳，严 琴，等. 中药治疗溃疡性结肠炎实验研究进展[J]. 实用中医药杂志，2014，30(1)：69-71.

[5] 周 泠，王 钢. 中药治疗溃疡性结肠炎的实验研究进展[J]. 成都医学院学报，2015，10(5)：608-611.

[6] 范如英，盛剑秋，杨欣艳，等. 溃疡性结肠炎患者凝血功能的改变[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2011，20(6)：530-531.

[7] 韦 红，苗新普，黄咏东. 溃疡性结肠炎患者血小板计数及凝血功能检测的临床意义[J]. 临床内科杂志，2011，28(11)：752-755.

[8] 肖 琳，李 岩. 活动期溃疡性结肠炎患者血小板功能与凝血纤溶功能的变化[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2011，20(5)：443-445.

[9] 邓光权. 溃疡性结肠炎与 α-颗粒膜蛋白及凝血酶原时间 凝血酶时间活化部分凝血活酶时间 纤维蛋白原相关性研究[J]. 实用医技杂志，2012，19(12)：1240-1241.

[10] 周 泠，刘卓志. 雷公藤多甙栓对实验性大鼠病理和组织形态的影响[J]. 遵义医学院学报，2008，31(5)：470-473.

[11] 郑红斌，胡鸿毅，陆 雄，等. 清肠栓防治大鼠溃疡性结肠炎作用的实验研究[J]. 浙江中医学院学报，2001，25(1)：47-52.

[12] 郝丽君，唐文君，李海英. 老年溃疡性结肠炎患者 D-二聚体、部分凝血活酶时间及纤维蛋白原的变化与意义[J]. 中华医院感染学杂志，2011，21(21)：4469-4471.

[13] 刘闻莺，刘欣艳，杨根妹，等. 活动期溃疡性结肠炎凝血功能分析[J]. 胃肠病学，2013，18(10)：615-618.

[14] 查安生，汪 悦，查瑞瑶. 活动期溃疡性结肠炎患者凝血指标变化的 meta 分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2015，31(11)：1528-1532.

[15] 王上伟. 溃疡性结肠炎患者凝血状态及低分子肝素的治疗效果[J]. 医药前沿，2014，(15)：159-160.

[16] 霍 红，李艳梅，王 灿，等. 低分子肝素治疗溃疡性结肠炎高凝状态的效果[J]. 广东医学，2014，35(14)：2209-2210.

[17] 宋军民，李 卉，李 岩. 低分子肝素皮下注射治疗轻-中度活动性溃疡性结肠炎的疗效评价[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2013，22(10)：997-1000.

[18] 洪 惠. 低分子肝素治疗溃疡性结肠炎高凝状态临床效果初评[J]. 中国实用医药，2015，(32)：71-73.

[19] 钟继红，刘英超，王章流，等. 雷公藤多苷对溃疡性结肠炎小鼠结肠组织 IL-1、TNF-α、IL-13 的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志，2014，22(5)：242-244.

[20] 周 泠，刘卓志. 雷公藤多甙栓对溃疡性结肠炎大鼠 SOD 和 MPO 的影响[J]. 医学动物防制，2006，22，(6)：403-405.

[21] 王坤明，来旭华，郑伟明，等. 雷公藤多甙治疗溃疡性结肠炎临床研究[J]. 实用中医内科杂志，2005，19(4)：336-337.

[22] 杨莉丽，杜意平，邹 兵，等. 丹参注射液对溃疡性结肠炎患者血小板参数的影响及意义[J]. 罕少疾病杂志，2009，16(6)：5-7.

[23] 谭 悦，杨 俊，郑长青. 美沙拉嗪口服联合灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效评价[J]. 实用药物与临床，2012，15(6)：344-346.

[24] 李 辉，赵丽晶，杜 宇. 结肠安栓联合舒血宁对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版)，2013，39(3)：488-493.

[25] 林 燕，李兴广. 活血解毒法对溃疡性结肠炎患者血小板的影响[J]. 中国中医基础医学杂志，2010，16(9)：792-793.

（责任编辑：张辉洁）