

·实验研究·

本文引用:吴冬芝,吴柯楠,程雯,李雯瑞,王婷,梁艳妮,王征.固肠止泻丸对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(10):1626-1631.

固肠止泻丸对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用研究

吴冬芝,吴柯楠,程雯,李雯瑞,王婷,梁艳妮*,王征*

(陕西中医药大学 陕西中药资源产业化省部共建协同创新中心,秦药特色资源研究开发

国家重点实验室(培育),陕西 咸阳 712083)

〔摘要〕目的 研究固肠止泻丸(Guchang Zhixie Wan, GC)对葡聚糖硫酸钠(destran sulfate sodium, DSS)诱导的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的治疗作用及其作用机制。方法 36 只雄性小鼠随机均分为对照组、模型组、柳氮磺胺吡啶组、GC 组,除对照组外,其余 3 组小鼠自饮 DSS 进行 UC 造模。待 UC 造模成功后,模型组与对照组灌胃相应体积纯净水,柳氮磺胺吡啶组(125 mg/kg)和 GC 组(50 mg/kg)灌胃相应药物,连续灌胃观察 5 d。给药前后观察小鼠体征,并计算小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI);HE 染色观察结肠组织病理学变化;ELISA 法检测血清炎症因子白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量;Western blot 法检测小鼠结肠组织炎症相关信号蛋白核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、核因子 κ B 抑制蛋白 α (inhibitor alpha of NF- κ B, I κ B α)、信号转导及转录激活因子 3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3)和磷酸化信号转导及转录激活因子 3(phosphorylated signal transduction and activator of transcription 3, p-STAT3)的表达。结果 与模型组比较,柳氮磺胺吡啶组和 GC 组 DAI 评分均下降($P<0.01$);模型组可见炎性异常浸润;柳氮磺胺吡啶组和 GC 组结肠组织损伤相对恢复;与对照组比较,模型组 IL-6、IL-8 及 TNF- α 含量升高($P<0.01$),IL-4、IL-10 含量降低($P<0.05$);与模型组比较,GC 组 IL-6、IL-8 及 TNF- α 含量下降($P<0.05$),IL-4 含量升高($P<0.01$);与柳氮磺胺吡啶组比较,GC 组 IL-10 表达降低($P<0.05$);与对照组比较,模型组中 NF- κ B 和 I κ B α 蛋白表达降低($P<0.01$),p-STAT3 水平升高($P<0.05$);与模型组比较,GC 组 NF- κ B 和 I κ B α 蛋白表达升高($P<0.05$),柳氮磺胺吡啶组和 GC 组 p-STAT3 水平降低($P<0.05$);与柳氮磺胺吡啶组比较,GC 组 NF- κ B 蛋白表达升高($P<0.05$)。结论 GC 对 DSS 诱导的 UC 小鼠具有显著的治疗作用,且这一作用可能与 NF- κ B 和 STAT3 信号通路相关。

〔关键词〕固肠止泻丸;溃疡性结肠炎;抗炎作用;分子机制;炎症因子;炎症信号蛋白

〔中图分类号〕R285.5

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.10.007

Therapeutic effects of Guchang Zhixie Pills on mice with ulcerative colitis

WU Dongzhi, WU Kenan, CHENG Wen, LI Wenrui, WANG Ting, LIANG Yanni*, WANG Zheng*

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicine Resources

Industrialization / State Key Laboratory of Research & Development of Characteristic Qin Medicine Resources

(Cultivation), Xianyang, Shaanxi 712083, China)

〔Abstract〕Objective To explore the therapeutic effects and mechanisms of Guchang Zhixie Pills (GC) on ulcerative colitis

〔收稿日期〕2022-04-13

〔基金项目〕国家自然科学基金资助项目(81973687);陕西省科技厅项目(2022SF-222);陕西省创新人才推进计划——青年科技新星项目(2019KJXX-025);陕西省教育厅重点科研项目(20JY012);陕西高校青年创新团队(陕教[2019]90号)。

〔第一作者〕吴冬芝,女,硕士研究生,研究方向:抗炎和抗肿瘤药物作用机制研究。

〔通信作者〕*梁艳妮,女,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:aiziji_2005@126.com;王征,男,博士,副教授,硕士研究生导师,E-mail:wazh0405@126.com。

(UC) induced by dextran sulfate sodium (DSS). **Methods** A total of 36 male mice were randomly divided into control group, model group, sulfasalazine group, and GC group. Except the control group, the other three groups of mice were induced by DSS. After the UC model was successfully established, the mice in control and model group were given the corresponding volume of pure water by intragastric administration. The sulfasalazine group and GC group were administered with 125 mg/kg of sulfasalazine and 50 mg/kg of GC respectively for 5 d. Physical signs of the mice were observed, and the disease activity index (DAI) was calculated before and after administration. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of colon tissues in each group. The serum levels of interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by ELISA. We also tested the expressions of nuclear factor- κ B (NF- κ B), inhibitor alpha of NF- κ B (I κ B α), signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3) and phosphorylated signal transduction and activator of transcription 3 (p-STAT3) in colon tissues of mice in each group by Western blot. **Results** The DAI scores of the sulfasalazine group and the GC group decreased compared with the model group ($P<0.01$); the colon tissue of the model group had abnormal inflammatory infiltration; the pathological damage of the colon tissues in the sulfasalazine group and GC group recovered relatively; compared with the control group, the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in the model group increased ($P<0.01$), and the levels of IL-4 and IL-10 decreased ($P<0.05$); compared with model group, the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in the GC group decreased ($P<0.05$), and the levels of IL-4 increased ($P<0.01$); compared with sulfasalazine group, the levels of IL-10 in GC group decreased ($P<0.05$); compared with control group, the expression of NF- κ B and I κ B α protein of the model group decreased ($P<0.01$), and the expression of p-STAT3 protein increased ($P<0.05$); compared with model group, the expression of NF- κ B and I κ B α protein in GC group increased ($P<0.05$), and the expression of p-STAT3 protein in sulfasalazine group and GC group decreased ($P<0.05$); compared with the sulfasalazine group, the expression of NF- κ B protein of the GC group increased ($P<0.05$). **Conclusion** GC has the obvious therapeutic effects on DSS-induced UC in mice and the therapeutic effects may be related to the NF- κ B and STAT3 pathways.

[**Keywords**] Guchang Zhixie Pills; ulcerative colitis; anti-inflammatory effects; molecular mechanism; inflammatory factor; inflammatory signaling protein

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是消化系统常见疾病,病情反复发作、病因迄今不明^[1]。其病理特征常始自左半结肠,后蔓延至整个结肠,同时引发消化道梗阻、穿孔、中毒性结肠扩张、直乙状结肠癌变等并发症,临床表现多为溃疡、出血和电解质代谢紊乱等^[2]。调查显示,我国 UC 发病率约为 11.6/10 万^[3]。同时,作为治疗周期长,对患者造成身心双重折磨的全球性疾病,UC 受到了广泛关注。

固肠止泻丸(Guchang Zhixie Wan, GC)属于国家中药保护品种,方中乌梅味涩,为君药;罂粟壳酸涩,既可助君药涩肠,又兼止痛;黄连与干姜共奏寒热并用之法,三药相伍,温散并行;延胡索、木香辛温,活血消痛。诸药共奏寒热并用、标本兼治、调和肝脾、涩肠止痛之功^[4]。本课题组前期研究^[5]发现,GC 对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的 UC 小鼠肠道菌群有一定的影响,结果表明 GC 能够明显回调 UC 小鼠肠道菌群的多样性,恢复 UC 小鼠结肠中拟杆菌门与厚壁菌门的比例,但机制尚不清楚。本文在前期研究的基础上,建立 3% DSS 诱

导的 UC 模型,探究 GC 对 DSS 诱导 UC 小鼠的治疗作用及其分子机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 C57BL/6 雄鼠共 36 只,6~8 周,体质量约 20 g,购自成都达硕实验动物有限公司,饲养管理遵循《陕西省实验动物管理办法》。动物饲养于陕西中药资源产业化省部共建协同创新中心 SPF 级实验动物中心,室内 12 h 光照和黑暗更替。实验动物许可证号:SCXK(川)2020-030。

1.2 药物

GC(陕西中医药大学制药厂,批号:20I11062);柳氮磺胺吡啶肠溶片(上海福达制药有限公司,批号:22200301)。

1.3 主要试剂

DSS(美国 MP Biomedicals 公司,批号:S3045);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号:20210922);小鼠白细胞介素-4(interleukin-4,

IL-4)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(欣博盛生物科技有限公司,批号:M190322-003a、M190322-004a、M190322-104a、M190322-005a、M210722-102a);兔抗鼠单克隆抗体核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/p65(#8242S)、核因子 κ B抑制蛋白 α (inhibitor alpha of NF- κ B, I κ B α)(#4812S)、信号转导及转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3)(#12460S)、磷酸化信号转导及转录激活因子3(phosphorylated signal transduction and activator of transcription 3, p-STAT3)(#9145S)均购自美国 Cell Signaling Technology 公司;ECL 发光液(德国默克密理博公司,批号:2106001);HRP 标记羊抗兔 IgG(批号:BA1105)、SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒(批号:16H17B38)均购自博士德生物有限公司。

1.4 主要仪器

万分之一天平(德国美墨尔特有限公司,型号:1730R);GEL DocXR+伯乐凝胶成像系统(美国 BIO-RAD 公司,型号:721BR11053);全自动样品快速研磨仪(上海净信实业发展有限公司,型号:JXF-STPRP-64);低温冷冻离心机(型号:75002440)、全波长酶标仪(型号:51119200)均购于美国 Thermo 公司。

1.5 方法

1.5.1 实验分组及模型制备 36 只 C57BL/6 雄鼠被适应性喂养 7 d 后随机分为 4 组。除对照组小鼠自由饮用纯净水外,柳氮磺胺吡啶组、GC 组、模型组小鼠分别自饮 3% DSS 进行 UC 造模,小鼠出现体质量下降、腹泻便血等体征,疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分达到 3 分时表示 UC 建模成功^[6]。

1.5.2 给药方法 依据课题组前期对 GC 进行的研究^[9],GC 组选择 50 mg/kg 的 GC 灌胃,0.075 g 的 GC 研成粉末后,加纯净水至 15 mL,超声溶解配制成浓度为 5 mg/mL 的药液;柳氮磺胺吡啶肠溶片配制成浓度为 12.5 mg/mL 的柳氮磺胺吡啶混悬液,作为实验中的阳性对照^[7]。待 UC 造模成功后,模型组与对照组灌胃相应体积纯净水,其余组小鼠灌胃相应体积药液。实验小鼠灌胃体积为 0.01 mL/g,均连续灌胃观察 5 d,每天灌胃 1 次。

每天根据 DAI 评分表^[8]对小鼠体征情况进行综合评分。对体质量下降率、大便性状、血便情况进行评分,总分 4 分,分值越高代表疾病状态越严重。

1.5.3 取材 连续灌胃观察 5 d 后,小鼠禁食 24 h,不禁水,眼眶采血备用,剪取约 1 cm 结肠组织铺于塑料片上,用 4%多聚甲醛固定结肠组织^[9],石蜡块包埋,HE 染色观察小鼠结肠组织病理情况。

1.5.4 石蜡包埋和 HE 染色 结肠组织样本在流水中冲洗 1 h,放于逐级增加浓度的乙醇中脱水 1 h,再用二甲苯透明处理,使组织的折光率增高呈透明状,脱脂后的组织放入石蜡中浸透,模具固定组织,凝固则制得包埋蜡块,冷冻 15 min,最终切成 5 μ m 的石蜡切片^[10]。二甲苯充分脱蜡溶解后流水洗涤,石蜡切片在苏木素碱性染料中染色,水洗后再分化,入伊红染液中再次对其染色,最后再用乙醇脱水,浸泡于二甲苯溶液中直至透明,滴入中性树脂封固以长期保存。显微镜观察实验各组小鼠结肠组织的特征性病理变化^[11]。

1.5.5 ELISA 法检测血清 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 含量 实验动物眼球摘除取血,将血液样本分离后取其上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书进行血清炎症因子(IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α)含量测定。

1.5.6 Western blot 法检测结肠组织 NF- κ B、STAT3 蛋白表达 取 0.10~0.15 g 结肠组织,放入离心管进行制样。加入裂解液充分匀浆,离心取上清,4 $^{\circ}$ C 冷藏。配制 BSA 浓度梯度标准液及 BCA 工作液,在进行蛋白质定量分析后,进行蛋白电泳。电泳条件为 90 V,30 min 后转 120 V,然后进行转膜,封闭 2 h 后在 4 $^{\circ}$ C 条件下孵育一抗 NF- κ B(1:1000)、I κ B α (1:1000)、STAT3(1:1000)、p-STAT3(1:2000)过夜,用辣根过氧化物酶标记的二抗与一抗在 37 $^{\circ}$ C 条件下作用 1 h,将 PVDF 膜平铺于保鲜膜上,加入 ECL 发光液避光反应 2 min,最后用 BIO-RAD 凝胶成像系统对 PVDF 膜进行曝光处理。

1.6 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8.0.1 软件对实验数据进行处理,如果数据符合正态性分布和方差齐,多组间差异比较用单因素方差分析;如果非正态分布或方差不齐,多组间比较用 Games-Howell 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义,实验所得结果用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。

2 结果

2.1 各组给药前后一般情况观察及 DAI 评分比较

与对照组相比,模型组小鼠 DAI 评分显著增加 ($P<0.01$),除对照组外,其余各组 DAI 评分在前 5 天迅速上升,小鼠状态逐渐变差,体质量下降明显,大便不成形,个别出现血便,表明成功诱导 UC 疾病模型;第 5 天开始,与模型组比较,柳氮磺胺吡啶组和 GC 组小鼠 DAI 评分均下降 ($P<0.01$),小鼠状态好转,体质量回升,大便性状正常。柳氮磺胺吡啶组与 GC 组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见图 1。

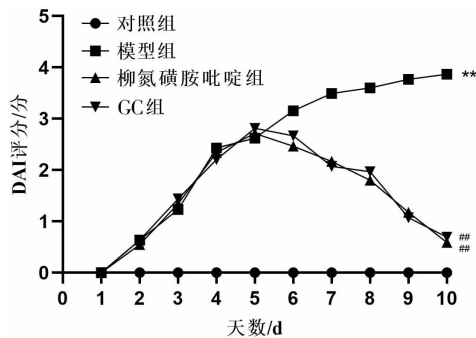


图 1 各组 DAI 评分比较 ($n=6$)

注:与对照组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, ## $P<0.01$ 。

2.2 各组结肠组织观察

对照组隐窝结构清晰,杯状细胞排列整齐,未见炎症细胞聚集;模型组可见腺体遭受不同程度破坏,杯状细胞减少,隐窝出现异常扭曲,炎性异常浸润,病变主要集中在黏膜层,表明 UC 模型构建成功;柳氮磺胺吡啶组可见结肠结构相对恢复完整,隐窝及杯状细胞较为明晰,但黏膜层仍有部分炎症细胞浸润,表明柳氮磺胺吡啶对 DSS 所致的 UC 有缓解作用,但无法完全消除结肠受到的破坏和伤害;GC 组可见结肠组织形态完整,隐窝表面规整,杯状细胞形态清晰,黏膜结构有所恢复,表明 GC 能有效改善小鼠结肠炎症状况,恢复 UC 引起的结肠组织损伤。详见图 2。

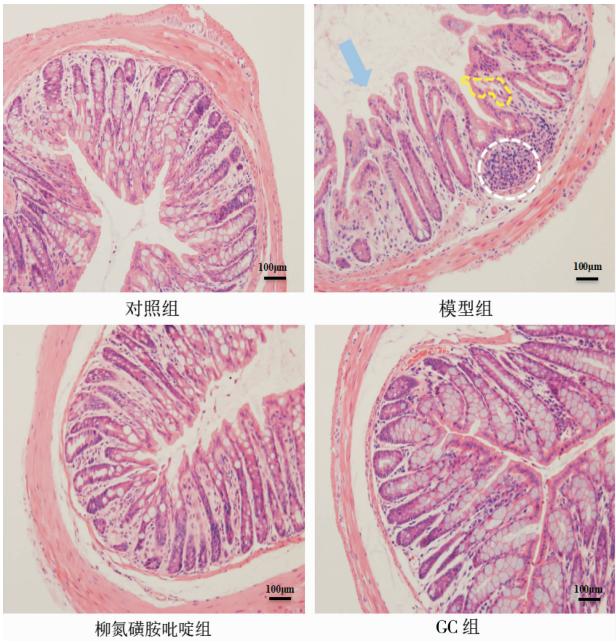


图 2 各组结肠组织 HE 染色图 ($\times 200$)

注:蓝色箭头为腺体破坏;黄圈为隐窝;白圈为炎症因子。

2.3 各组血清 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 含量比较

与对照组比较,模型组 IL-6、IL-8 和 TNF- α 含量升高 ($P<0.01$), IL-4、IL-10 含量降低 ($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组比较,GC 组 IL-6、IL-8 和 TNF- α 含量下降 ($P<0.05$, $P<0.01$), IL-4 含量升高 ($P<0.01$);与柳氮磺胺吡啶组比较,GC 组 IL-10 表达降低 ($P<0.05$)、IL-4、IL-6、IL-8、TNF- α 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见表 1。

2.4 各组结肠组织 NF- κ B、STAT3 蛋白表达水平比较

与对照组比较,模型组中 NF- κ B 和 I κ B α 蛋白表达降低 ($P<0.01$), p-STAT3/STAT3 蛋白比值升高 ($P<0.05$);与模型组比较,GC 组中的 NF- κ B 和 I κ B α 蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$),柳氮磺胺吡啶组和 GC 组 p-STAT3/STAT3 蛋白比值降低 ($P<0.05$, $P<0.01$);与柳氮磺胺吡啶组比较,GC 组 NF- κ B 蛋白表达升高 ($P<0.05$)、I κ B α 蛋白和 p-STAT3/STAT3 蛋白比值差异无统计学意义 ($P>0.05$)。详见图 3、表 2。

表 1 各组血清 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 含量变化 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$, pg/mL)

组别	IL-4	IL-10	IL-6	IL-8	TNF- α
对照组	72.97 $\pm$ 4.11	72.02 $\pm$ 8.25	77.17 $\pm$ 2.76	215.5 $\pm$ 22.07	82.66 $\pm$ 2.03
模型组	59.17 $\pm$ 3.24**	54.32 $\pm$ 6.95*	100.6 $\pm$ 6.17**	467.1 $\pm$ 10.76**	91.32 $\pm$ 3.03**
柳氮磺胺吡啶组	74.53 $\pm$ 4.45 ^{##}	76.18 $\pm$ 6.96 ^{##}	75.73 $\pm$ 2.95 ^{##}	351.4 $\pm$ 19.18 ^{##}	77.08 $\pm$ 2.99 ^{##}
GC 组	75.83 $\pm$ 4.70 ^{##}	60.29 $\pm$ 8.37 ^Δ	78.20 $\pm$ 2.39 ^{##}	350.0 $\pm$ 33.28 [#]	75.38 $\pm$ 2.83 ^{##}

注:与对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与模型组比较, ^Δ $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$;与柳氮磺胺吡啶组比较, ^Δ $P<0.05$ 。

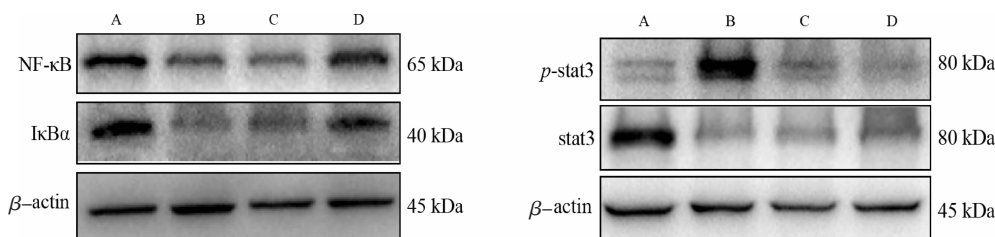


图 3 各组结肠组织 NF-κB、IκBα、p-STAT3 和 STAT3 蛋白条带图

注:A.对照组;B.模型组;C.柳氮磺胺吡啶组;D.GC 组。

表 2 各组结肠组织 NF-κB、IκBα、p-STAT3 和 STAT3 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	NF-κB/β-actin	IκBα/β-actin	p-STAT3/STAT3
对照组	1.14±0.18	0.70±0.07	0.29±0.12
模型组	0.72±0.07**	0.22±0.07**	0.91±0.06*
柳氮磺胺吡啶组	0.52±0.09	0.48±0.12	0.45±0.09 [#]
GC 组	0.88±0.05 ^{##}	0.66±0.07 [#]	0.42±0.10 [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与柳氮磺胺吡啶组比较,^Δ $P<0.05$ 。

3 讨论

UC 属于炎性肠病的临床亚型,发生于各个年龄段,因其发病机制尚未确定而受到广泛关注^[12]。临床上常用柳氮磺胺吡啶治疗 UC,但长期使用容易引起各种不良反应,而中药方剂因其多样性、疗效确切、安全性高,故更适用于 UC 的治疗^[13-15]。GC 是治疗 UC 的经典药物之一,其成分中的乌梅收敛涩肠;黄连苦寒燥湿;干姜温中实脾,缓解黄连寒凉之性,使黄连寒而不滞^[16],协同达到行气活血、润肠止泻的功效,改善由 UC 引起的寒热错杂、阴虚肠燥等证型。

本实验建立由 DSS 诱导的 UC 小鼠模型,评估 GC 的作用效果。DAI 评分显示,GC 通过减缓小鼠体质量减轻、改善大便性状等临床表现,恢复 UC 对小鼠体征的影响;病理学组织切片结果表明,GC 能保护肠黏膜、减少炎症细胞的浸润、减轻腺体紊乱、改善肠道内炎症。炎症的发生多是由于炎症因子的失衡导致^[17],因此,调节促炎因子和抑炎因子水平的平衡是治疗炎症的关键指标之一,本研究结果显示 GC 可下调 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平,并上调抑炎因子 IL-4 和 IL-10 的表达,说明 GC 可在一定程度上调节炎症因子的表达,改善促炎因子和抑炎因子的失衡。

本课题组前期已研究 GC 对 DSS 诱导的 UC 小鼠的影响,结果显示,GC 调节 UC 小鼠肠道内炎症细胞因子和肠道细菌丰度,进而改善 UC 的病理表

现^[5]。既往研究表明,STAT3 和 NF-κB 信号通路在 UC 的发展过程中起关键作用^[18-19]。STAT3 和 NF-κB 的激活和串扰,促使炎症因子产生和释放,可导致慢性炎症和肿瘤的发生。NF-κB 在细胞静息状态下与抑制性蛋白 IκB(IκBα)稳定结合在细胞质中,当胞外信号传递至胞内,在激酶 IKK 组成的复合物作用下,IκBα 被磷酸化降解,NF-κB 亚基进入核内,诱发炎症^[20-21]。研究表明,STAT3 为 UC 研究领域较为有价值的信号通路相关蛋白之一,其激活和过度表达与炎症的发生密切相关^[22-24],STAT3 利用反式传导信号,使 IL-6 和受体结合,诱导 STAT3 磷酸化后作用于目的基因,引起炎症发生^[25]。本研究主要观察 GC 是否能调控 STAT3 和 NF-κB 信号通路,在 Western blot 法检测结果中,与模型组比较,GC 抑制 UC 小鼠结肠组织中 NF-κB 和 STAT3 蛋白表达,且差异有统计学意义($P<0.05$)。上述实验结果提示,GC 抗 UC 的作用可能与 NF-κB 和 STAT3 炎症信号通路活化有关。

综上所述,GC 可降低 UC 小鼠 DAI 评分和改善组织炎症,其抗 UC 作用可能与激活炎症信号通路和炎症因子的释放有关,具体机制还有待探讨。

参考文献

- [1] 丁庞华,史利卿,石磊,等.虎地肠溶胶囊对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠黏液屏障损伤修复的作用研究[J].中国中医急症,2021,30(8):1336-1339,1381.
- [2] 唐梦凡.小檗碱调控 miR-31-5p-Th17/Treg 免疫网络治疗溃疡性结肠炎分子机制研究[D].咸阳:陕西中医药大学,2019:1-53.
- [3] PARK J, CHEON J H. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across Asia[J]. Yonsei Medical Journal, 2021, 62(2): 99-108.
- [4] 杨勇,朱先伟,关建军,等.固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的作用机理研究[J].西部中医药,2019,32(9):9-13.
- [5] WANG Z, LIANG Y N, YU J G, et al. Guchang Zhixie Wan protects mice against dextran sulfate sodium-induced colitis through modulating the gut microbiota in colon[J]. Journal of Ethnophar-

- macology, 2020, 260: 112991.
- [6] 衡宇,李晰,孙涛,等.葡聚糖硫酸钠自由饮用与灌胃诱导小鼠溃疡性结肠炎模型的对比研究[J].中国药师,2017,20(4):603-606.
- [7] 梁艳妮,程雯,吴柯楠,等.基于高通量测序技术研究毓玉红对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J].中草药,2021,52(13):3896-3904.
- [8] 吴柯楠,梁艳妮,张东博,等.桂皮醛对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠的保护作用研究[J].天然产物研究与开发,2021,33(1):1-7,40.
- [9] 陈贤家,符士颖,林力森,等.桃红四物汤对溃疡性结肠炎大鼠SCF/c-kit通路及Cajal间质细胞的影响[J].上海中医药杂志,2021,55(4):79-84.
- [10] DONG W F, LIU D, ZHANG T T, et al. Oral delivery of staphylococcal nuclease ameliorates DSS induced ulcerative colitis in mice via degrading intestinal neutrophil extracellular traps[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 215: 112161.
- [11] 苗金雪,马旭冉,冯雪,等.黄芩汤对UC模型大鼠PINK1/Parkin通路的作用研究[J].中医药学报,2021,49(4):8-13.
- [12] 吴光辉,郭兰洁.固肠止泻丸联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(6):1410-1414.
- [13] YAN X, YU X, JIANG C H, et al. Tonifying-Qi-and-Detoxification Decoction attenuated injuries of colon and lung tissues in ulcerative colitis rat model via regulating NF- κ B and p38MAPK pathway[J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10(8): 455.
- [14] MUSHTAQ S, SARKAR R. Sulfasalazine in dermatology: A lesser explored drug with broad therapeutic potential[J]. International Journal of Women's Dermatology, 2020, 6(3): 191-198.
- [15] 刘涛,欧阳林旗,陈镇,等.中药调控色氨酸-肠道菌群代谢治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2022,42(2): 324-331.
- [16] YAN J, YU W, LU C, et al. The pharmacological mechanism of guchangzhixie capsule against experimental colitis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 762603.
- [17] MÜLLER E K, BIA AS N, EPPEL M, et al. Nanoparticles carrying NF- κ B p65-specific siRNA alleviate colitis in mice by attenuating NF- κ B-related protein expression and pro-inflammatory cellular mediator secretion[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(2): 419.
- [18] PANDURANGAN A K, MOHEBALI N, HASANPOURGHADI M, et al. Boldine suppresses dextran sulfate sodium-induced mouse experimental colitis: NF- κ B and IL-6/STAT3 as potential targets[J]. BioFactors, 2016, 42(3): 247-258.
- [19] JIN B R, KIM H J, SIM S A, et al. Anti-obesity drug orlistat alleviates western-diet-driven colitis-associated colon cancer via inhibition of STAT3 and NF- κ B-mediated signaling[J]. Cells, 2021, 10(8): 2060.
- [20] WANG Z, WU X, WANG C L, et al. Tryptanthrin protects mice against dextran sulfate sodium-induced colitis through inhibition of TNF- α /NF- κ B and IL-6/STAT3 pathways[J]. Molecules, 2018, 23(5): 1062.
- [21] 李钰佳,李定祥,张熙,等.基于AGEs/RAGE/NF- κ B通路探讨左归降糖通脉方对大鼠脑微血管内皮细胞损伤的保护作用[J].湖南中医药大学学报,2022,42(7):1057-1063.
- [22] MIAO X, XIANG Y W, MAO W W, et al. TRIM27 promotes IL-6-induced proliferation and inflammation factor production by activating STAT3 signaling in HaCaT cells[J]. American Journal of Physiology, Cell Physiology, 2020, 318(2): C272-C281.
- [23] CHEN X Q, XU T T, LV X Y, et al. Ginsenoside Rh2 alleviates ulcerative colitis by regulating the STAT3/miR-214 signaling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 274: 113997.
- [24] 邓永洁,苏丹,高玉桥,等.山芝麻提取物通过抑制NF- κ B和STAT3信号通路改善葡聚糖硫酸钠所致结肠炎[J].中药材,2021, 44(2):447-451.
- [25] CHEN M L, SUNDRUD M S. Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2016, 22(5): 1157-1167.

(本文编辑 周旦)