

黄芩素对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠的改善作用

成宁宁¹, 郑晨曦¹, 代鑫¹, 胡洋¹, 李贤哲¹, 孙聪²
(长春中医药大学 1 药学院, 2 临床医学院, 长春 130000)

[摘要] **目的:**探究黄芩素(baicalein)对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠的疗效及可能的作用机制。**方法:**将42只雄性BALB/c小鼠随机分为6组($n=7$),分别为空白组,模型组,黄芩素低、中、高剂量组和美沙拉嗪阳性药物对照组。采用4%的DSS创建小鼠UC模型,造模成功后,空白组和模型组自由饮用蒸馏水,黄芩素低、中、高剂量组分别灌胃(*ig*)10, 20, 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 黄芩素混悬液,阳性药物组给予美沙拉嗪600 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, *ig*, 连续治疗14 d。计算并评价疾病活动指数(DAI);采用苏木精-伊红染色法(HE)观察小鼠结肠组织病理学变化;采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒定量检测血清中脂多糖(LPS)、分泌型免疫球蛋白A(sIgA)水平;采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测各组小鼠结肠组织中白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达。**结果:**黄芩素可降低UC小鼠DAI指数,降低结肠组织中IL-6, TNF- α , NF- κ B蛋白表达,降低血清中LPS水平,提高血清中sIgA的含量。**结论:**黄芩素可通过降低炎症反应、增强机体免疫,对UC小鼠发挥疗效,其作用机制与调节结肠NF- κ B的表达有关。

[关键词] 黄芩素;溃疡性结肠炎;葡聚糖硫酸钠;炎症因子;疾病活动指数

[中图分类号] R965 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)03-0276-07

Protective effect of baicalein on mice with ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium salt

CHENG Ning-ning¹, ZHENG Chen-xi¹, DAI Xin¹, HU Yang¹, LI Xian-zhe¹, SUN Cong²
(1 School of Pharmacy, 2 School of Clinical Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130000, China)

[Abstract] **Objective:** to investigate the therapeutic effect and possible mechanism of baicalein on ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium salt (DSS) in mice. **Methods:** A total of 42 male BALB/c mice were randomly divided into 6 groups ($n=7$), including control group, model group, baicalein groups (low-dose, medium-dose and high-dose) and mesalazine group (positive). The UC model of mice was established by 4% DSS. After the model was successfully established, the control group and the model group were given distilled water ad libitum, baicalein suspension of 10, 20, and 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, and the positive drug mesalazine 600 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, *ig*, for 14 days. The disease activity index (DAI) was calculated and evaluated, the changes of colon histopathology were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and the levels of lipopolysaccharide (LPS) and secretory immunoglobulin A (sIgA) in serum were measured by ELISA. The expression levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis

[基金项目] 吉林省科技厅医药健康领域项目(20210204090YY);吉林省教育厅科技研究项目(JJKH20200869KJ);长春中医药大学省级大学生创新创业资助项目(S202110199088)

[作者简介] 成宁宁,女,硕士研究生,主要从事天然药物活性成分筛选及提取、分离、结构研究。E-mail:1336962635@qq.com。

[通讯作者] 孙聪,女,硕士生导师,教授,主要从事基因调控与表达研究。E-mail:373673266@qq.com。

factor α (TNF- α) and nuclear factor of activated B (NF- κ B) were detected by Western blotting. **Results:** Baicalein decreased DAI index of UC mice, decreased the protein expressions of IL-6, TNF- α and NF- κ B in colon tissue, decreased the serum levels of LPS, and increased the content of sIg A in serum. **Conclusion:** Baicalein reduced the inflammatory response and enhanced the immunity of UC mice, and the mechanism is related to regulating the expression of NF- κ B in colon.

[Key words] baicalein; ulcerative colitis; dextran sulfate sodium salt; inflammatory factor; disease activity index

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种常见的炎症性肠病, 以免疫介导的直肠和结肠黏膜浅层溃疡为特征^[1]。当长期饮用酒精或大量葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 溶液时会导致肠道屏障受损, 激活核转录因子- κ B (nuclear factor of activated B-cells, NF- κ B) 炎症信号通路, 产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和趋化因子等多种炎症因子, 这可能与 UC 发病机制密切相关^[2]。先天性和适应性免疫异常激活是 UC 病理过程的标志, 其中炎症因子、肿瘤坏死因子等致病因子与 UC 发病有着重要的联系。郝丽华等^[3]的现代医学研究表明, UC 患者体内的炎症因子与健康人体比较呈现较高表达。

UC 是一种慢性、复发性疾病, 患者痛苦不堪, 病情严重甚至会导致癌变。我国西药治疗 UC 取得了一定的疗效, 但不良反应仍然存在, 治疗方法也存在一定的局限性。因此, 开发理想药物迫在眉睫。黄芩素 (baicalein) 是从唇形科植物黄芩中提取的黄酮类成分之一^[4]。目前已有实验表明, 黄芩素具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等多种药理作用^[5]。且通过实验室的前期网络药理学推测, 黄芩素具有潜在的治疗 UC 的功效^[6]。本研究探讨黄芩素对 UC 小鼠的保护效果及可能的作用机制, 期望能够为 UC 临床药物的研发提供一定的理论基础和治疗手段。

材料和方法

1 实验动物

SPF 级 BALB/c 雄性小鼠 42 只, 体重 22 ~ 24 g, 鼠龄 7 周, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司, 动物合格证号: SCXK(辽)2020-0001。饲养条件: 室温环境, 温度 (25 ± 2) °C, 湿度 40% ~ 60%, 自然光照/黑暗循环。动物饲养和实验操作均符合长春中医药大学动物福利和伦理原则, 审查批准编号: 2021228。

2 试剂

黄芩素 (源叶生物公司, 批号: C06M11Y112461, 规格: 5 g, 纯度 ≥ 98%, 分子量: 270.24); 葡聚糖硫酸钠 (MP Biomedicals 公司, 批号: 216011080, 分子量: 36 000 ~ 50 000); 美沙拉嗪肠溶片 (葵花药业公司, 批号: 200403); bs-20159R Rabbit Anti-NF κ B p65 抗体、bsm-33207M Mouse Anti-TNF-alpha 抗体、bs-0782R IL-6、bs-0295G-HRP Goat Anti-rabbit IgG/HRP、bs-0296P-HRP Mouse IgG/HRP (Bioss antibodies 公司, 规格: 100 μ L); 小鼠脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) ELISA 试剂盒、小鼠分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, sIg A) 试剂盒 (北京飞默生物科技有限公司, 批号: E20210701A); 高灵敏度 ECL 化学发光试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号: 20200921, 规格: 100 mL); 哺乳动物组织总蛋白提取试剂 (博士德生物公司, 批号: 12G6C01, 规格: 100 mL); 粪便隐血定性检测试剂盒 (雷根生物公司, 批号: 0615A21)。

3 仪器

台式高速冷冻离心机 (SIGMA 公司); 酶标仪、电泳仪 (BIO-RAD 公司); 数显恒温水浴锅 (常州市国旺仪器制造有限公司); 化学发光成像仪 (北京科创锐新生物科技有限公司)。

4 小鼠 UC 模型的建立及给药方法

将 42 只 BALB/c 雄性小鼠随机分为空白组, 模型组, 阳性药组和黄芩素低、中、高剂量组 (每组 $n = 7$)。小鼠适应性饲养 7 d 后, 空白组小鼠自由饮用蒸馏水, 其余组小鼠自由饮用 4% 的 DSS 溶液 6 d 制备 UC 模型。造模后, 黄芩素低、中、高剂量组分别以 10, 20, 40 mg · kg⁻¹ 灌胃 (ig), 阳性药组 600 mg · kg⁻¹ 的美沙拉嗪溶液 ig, 共 14 d。

5 小鼠结肠组织样本采集

末次给药后, 各组小鼠禁食不禁水 24 h, 麻醉后眼球取血, 脱颈处死小鼠, 迅速解剖并取结肠组织,

测量其长度。用生理盐水将结肠冲洗干净,一部分置于4%多聚甲醛通用型组织固定液中,4℃保存;另一部分置于冻存管中,-80℃低温保存待测。

6 疾病活动指数(DAI)评分

每日在同一时间记录小鼠的体重变化和大便黏稠度,每2d对小鼠的粪便进行一次隐血测试,DAI评分可以较为直观地反映小鼠造模情况,分数越高证明小鼠造模越成功。按照Jia等^[7]的方法进行小鼠DAI评分,标准见表1。DAI评分=(体重下降评分+大便黏稠度评分+粪便隐血测试评分)/3。

表1 DAI评分标准

评分	体重降低/%	大便黏稠度	粪便隐血
0	<1	正常	2 min内不显色
1	1~5	松软黄	10 s后由浅绿色渐变为绿色
2	5~10	半稀便	初显浅绿色,逐渐呈明显蓝褐色
3	10~15	稀便	立即呈蓝褐色,并逐渐呈黑褐色
4	>15	稀便且肉眼见血	立即呈现黑褐色

7 组织病理学检查

解剖小鼠后,取结肠组织,4%多聚甲醛溶液固定,乙醇梯度洗脱(70%,85%,95%,100%的酒精),石蜡铺好后切片(厚度为4 μm)。配制所需固定液和苏木精-伊红(HE)染液。通过烤片使组织切片与载玻片紧密结合。用二甲苯、梯度浓度的乙醇和蒸馏水依次洗脱,使切片彻底脱蜡。HE染液对切片进行染色,蒸馏水速洗。依次用梯度浓度的乙醇和二甲苯脱水、透明切片。最后,中性树胶封固。光镜下观察结肠组织的形态学变化。按照崔晓谕等^[8]的方法进行病理组织学评分,评分标准见表2。

表2 小鼠病理组织学评分标准

评分	黏膜水肿	上皮完整性	上皮增生比例/%	炎症细胞浸润
0	无变化	无变化	无变化	无
1	轻度	上皮细胞轻微脱落	1~50	轻度
2	中度	上皮细胞严重脱落	50~99	中度
3	重度	上皮溃疡	100	重度
4		上皮溃疡并破坏隐窝		

8 ELISA检测

取一定量的小鼠血清,采用ELISA法测定小鼠LPS和sIgA含量,按照ELISA检测试剂盒使用说明书操作。

9 Western blot检测

取0.2 g结肠组织,剪碎后置于EP管中,加入4℃保存的哺乳动物组织总蛋白提取试剂1 mL,冰水浴充分裂解30 min。4℃,12 000 r·min⁻¹离心10 min,BCA法检测蛋白含量。样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳、转膜、封闭、磷酸盐吐温缓冲液(PBST)洗膜后,用白细胞介素-6(IL-6,1:2 000)、NF-κB(1:2 000)、TNF-α(1:2 000)、β-Actin(1:2 000)一抗4℃孵育过夜。PBST洗膜3次,每次15 min。PBS稀释相应二抗(1:2 000),将膜置于二抗中,室温下摇床孵育1 h,PBST洗膜3次,每次15 min。ECL显色后曝光,采用ImageJ 1.8.0软件分析。以β-Actin为内参,计算目的蛋白相对表达量。

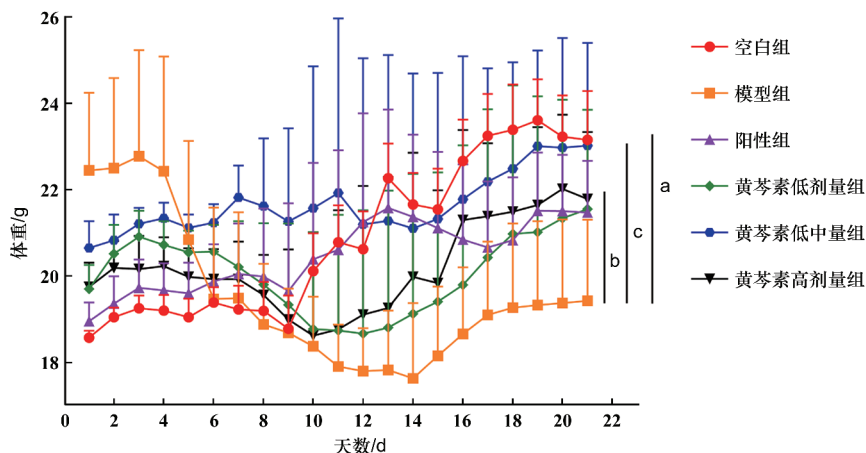
10 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据统计分析。观测资料主要为计量资料,文中以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均通过正态性检验。多组间均数比较采用SNK检验,同组治疗前后对比使用配对 t 检验;重复测量资料采用重复测量的多因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 黄芩素对小鼠一般状况的影响

空白组小鼠在整个实验过程中正常饮食饮水,毛色光亮,大便性状良好,精神状态良好,体重明显增加。造模期间,模型组、阳性药组和黄芩素剂量组小鼠饮食量明显减少,造模d3个别小鼠便秘,体重在d4均降低,毛发失去光泽,精神萎靡,造模d5出现不同程度的腹泻、便血、肛门血染等现象。治疗期间,给药3d后,除模型组外各组小鼠状态均有所好转,进食量逐渐增多,大便性状逐渐开始好转,阳性药组变化最为显著;给药1周后,黄芩素组小鼠的体重明显增加。由此推测美沙拉嗪对治疗UC起效较快,而黄芩素见效稍慢,但对小鼠的伤害较小,总体效果优于西药;黄芩素治疗效果中剂量组最好。治疗结束后的各组体重依次为:(23.16 ± 1.13),(19.43 ± 1.88),(21.48 ± 1.19),(21.56 ± 2.29),(23.02 ± 2.38),(21.79 ± 1.55)g。与空白组比较,模型组小鼠体重显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组和黄芩素低、高剂量组小鼠体重升高($P < 0.05$),黄芩素中剂量组小鼠体重显著升高($P < 0.01$),见图1。

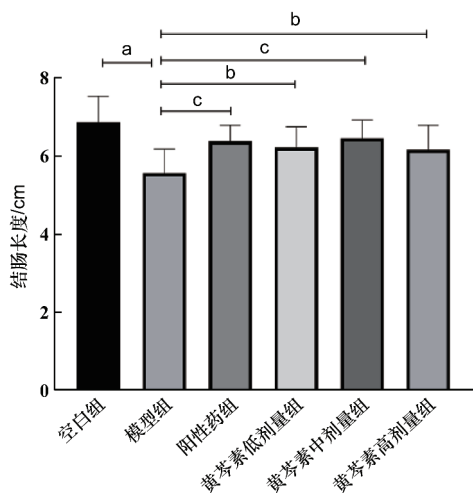


与空白组相比, a: $P < 0.01$; 与模型组相比, b: $P < 0.05$; 与模型组相比, c: $P < 0.01$

图1 小鼠体重变化图($\bar{x} \pm s, n = 7$)

2 黄芩素对小鼠结肠长度的影响

空白组小鼠结肠长度最长,模型组小鼠结肠长度最短,各治疗组小鼠结肠长度与模型组相比有不同程度的增加。各组结肠长度依次为:(6.88 ± 0.65), (5.57 ± 0.60), (6.38 ± 0.40), (6.23 ± 0.51), (6.46 ± 0.46), (6.17 ± 0.61) cm。与空白组比较,模型组小鼠结肠长度显著缩短($P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组和黄芩素中剂量组小鼠结肠长度显著增加($P < 0.01$),黄芩素低、高剂量组小鼠结肠长度增加($P < 0.05$),见图2。



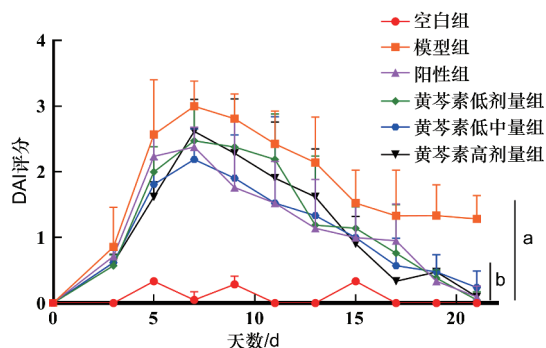
与空白组相比, a: $P < 0.01$; 与模型组相比, b: $P < 0.05$;
与模型组相比, c: $P < 0.01$

图2 小鼠结肠长度变化图($\bar{x} \pm s, n = 7$)

3 黄芩素对小鼠 DAI 评分的影响

空白组 DAI 评分接近 0, 饮用 DSS 溶液后各组

小鼠 DAI 评分逐渐升高;经过药物干预后,小鼠 DAI 评分逐渐下降。结果显示,黄芩素可改善 DSS 所致的体重下降、腹泻和便血情况,从而降低 DAI 评分。治疗结束后,各组 DAI 评分依次为:(0.00 ± 0.00), (1.29 ± 0.36), (0.10 ± 0.16), (0.05 ± 0.13), (0.23 ± 0.25), (0.10 ± 0.16)。与空白组比较,模型组小鼠 DAI 评分升高($P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组和黄芩素低、中、高剂量组小鼠 DAI 评分显著降低($P < 0.01$),见图3。



与空白组相比, a: $P < 0.01$; 与模型组相比, b: $P < 0.01$

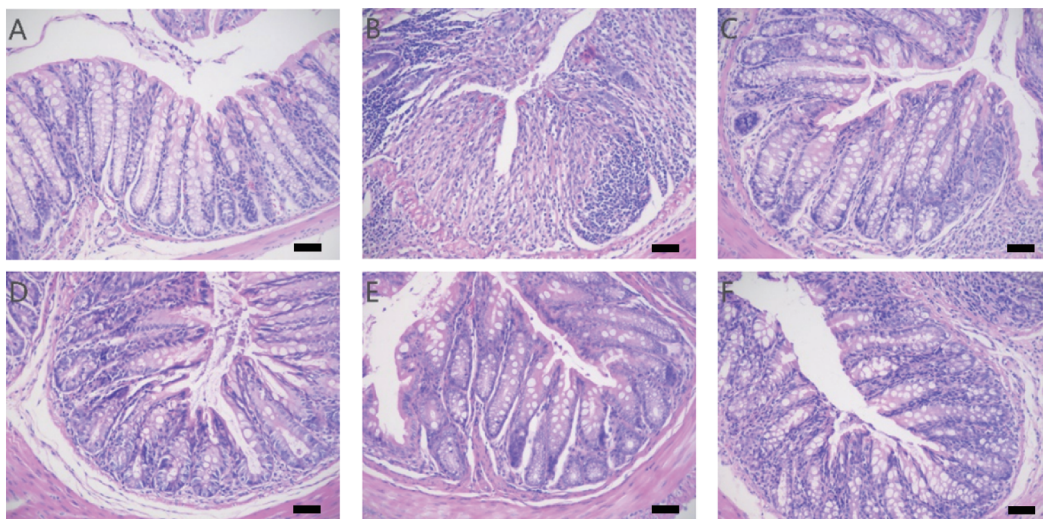
图3 DAI 评分($\bar{x} \pm s, n = 7$)

4 组织病理学结果

HE 染色结果所示,空白组小鼠结肠黏膜表皮完整,杯状细胞整齐清晰,无上皮增生,结构分明;模型组小鼠结肠黏膜表面有不同程度的缺损,上皮增生,伴有炎性细胞大量浸润,腺体结构和隐窝破坏严重,由此可知,DSS 小鼠造模成功。经阳性药与黄芩素治疗后黏膜损伤有明显改善,结肠腺体结构和隐窝基本完整,炎性细胞浸润减少。与空白组比较,模

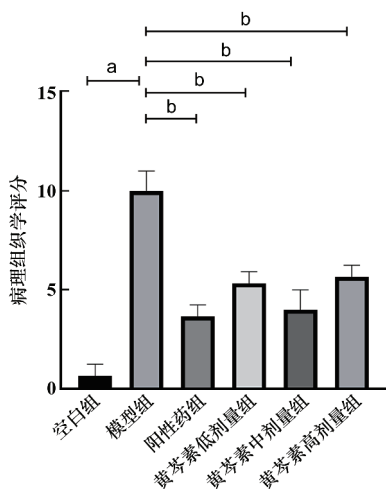
型组小鼠组织病理学评分显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 黄芩素低、中、高剂量及阳性对照组小

鼠组织病理学评分显著降低 ($P < 0.01$), 见图 4 和图 5。



A: 空白组; B: 模型组; C: 阳性药组; D: 黄芩素低剂量组; E: 黄芩素中剂量组; F: 黄芩素高剂量组; 标尺: 50 μm

图 4 黄芩素治疗后 UC 小鼠结肠组织病理学变化 ($\times 200$)



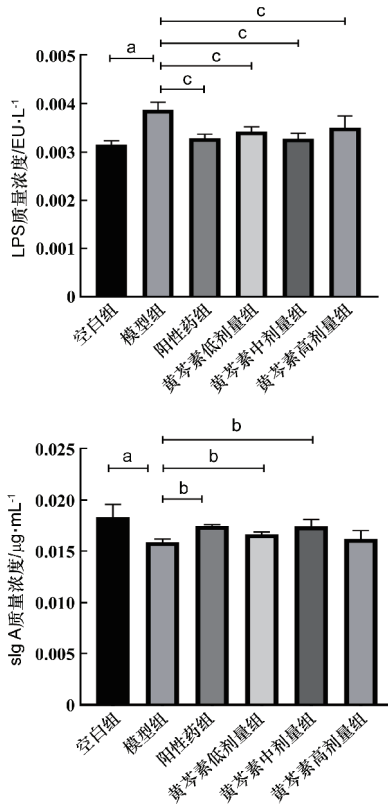
与空白组相比, a: $P < 0.01$; 与模型组相比, b: $P < 0.01$

图 5 黄芩素对 UC 小鼠结肠病理组织学评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

5 黄芩素对 UC 小鼠血清中 LPS 和 sIg A 水平的影响

ELISA 结果显示, 与空白组比较, 模型组小鼠血清中 LPS 浓度显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 治疗组小鼠血清中 LPS 浓度显著降低 ($P < 0.01$); 与空白组比较, sIg A 浓度显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 阳性药、黄芩素低、中剂量组 sIg A 浓度升高 ($P < 0.05$), 黄芩素高剂量组 sIg A 浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果显示黄芩素可降低 UC

小鼠血清中的 LPS 浓度, 升高 sIg A 浓度, 见图 6。



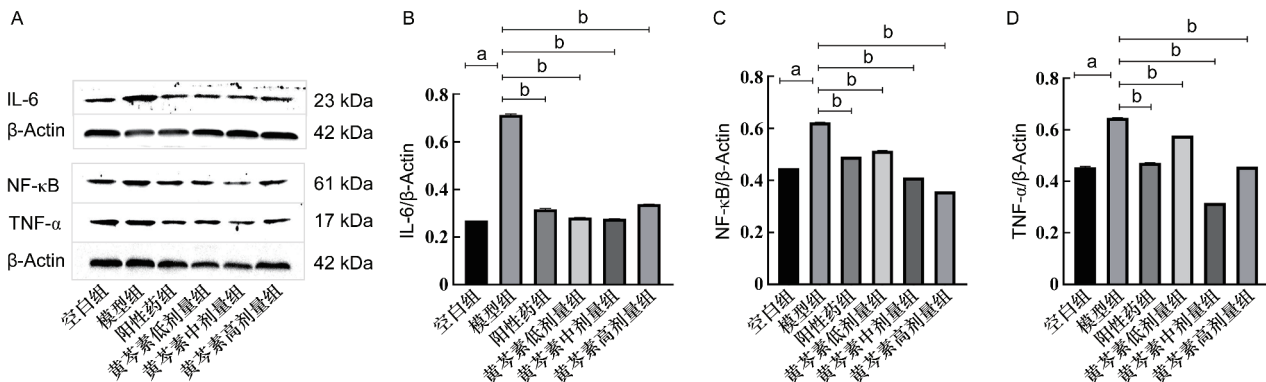
与空白组相比, a: $P < 0.01$; 与模型组相比, b: $P < 0.05$; 与模型组相比, c: $P < 0.01$

图 6 各组小鼠血清中 LPS, sIg A 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

6 黄芩素对 UC 小鼠结肠中 IL-6, TNF- α , NF- κ B 表达的影响

Western blot 结果显示,与空白组比较,模型组小鼠结肠组织 IL-6, TNF- α , NF- κ B 总蛋白表达显著

上调($P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组小鼠结肠组织 IL-6, TNF- α , NF- κ B 表达显著下调($P < 0.01$)。结果显示黄芩素可通过抑制 IL-6, TNF- α , NF- κ B 的蛋白表达缓解 UC,见图 7。



A: 各组小鼠结肠组织蛋白免疫印迹图; B: IL-6 相对表达水平; C: NF- κ B 相对表达水平; D: TNF- α 相对表达水平;

与空白组相比, a: $P < 0.01$; 与模型组相比, b: $P < 0.01$

图 7 各组小鼠结肠组织 IL-6, TNF- α , NF- κ B 蛋白表达($\bar{x} \pm s, n = 6$)

讨 论

UC 是一种反复发作的慢性肠道非特异性炎症反应,常常会引发免疫系统失调,且伴随着复杂的炎症环境^[9-10]。目前,主要采用氨基水杨酸类和皮质固醇类药物,同时许多研究者也开发研制了一些新制剂,如免疫调节剂、生物制剂等。这些药物在疾病初期可较快控制症状,临床缓解率高,且新制剂全身不良反应相对减少,但存在停药后易复发、部分顽固性病例疗效并不理想等缺点。因此,寻找疗效确切、不良反应少且价格低廉的抗 UC 药物具有重要意义。

黄芩中含有丰富的黄酮类成分,在疾病治疗中应用广泛^[11]。近年的研究发现,黄芩作为中药方剂,如黄芩汤和葛根芩连汤中的君药,可用于 UC 的治疗。黄芩素是黄芩的主要活性成分,具有抗菌、抗氧化、抗病毒、抗炎等多种生物学功能^[12]。Wang 等^[13]发现,利用黄芩素对肠道炎症体外模型加以干预,可缓解炎症反应,调节 NF- κ B 通路活性。本研究发现黄芩素可显著抑制 UC 小鼠体内的炎症反应,改善结肠组织病理变化,提示黄芩素有望成为 UC 治疗的新药或作为新药研究的先导化合物。

UC 的病因及发病机制复杂,且尚不明确^[14-15]。越来越多的研究表明 UC 的发生往往伴随着免疫系统失调、黏膜屏障受损和肠道菌群的紊乱等。其中

肠道菌群失调、肠道屏障功能受损会导致循环系统中来自革兰阳性菌细胞壁的 LPS 水平升高,从而促进炎症因子的表达与释放,加剧炎症反应^[16]。sIg A 是人体含量最丰富的免疫球蛋白,是消化道抵御病原体 and 抗原入侵的第一道防线,是机体黏膜免疫系统的重要组成部分,在调节特异性免疫系统和维持稳态黏膜免疫系统中发挥着关键的作用^[17-18]。NF- κ B 是一种能与免疫蛋白特异结合的多向性核转录因子,在炎症和免疫反应中发挥重要作用^[19]。UC 发生时,结肠黏膜损伤产生应激反应,会活化 NF- κ B 信号通路,并诱导多种促炎因子的表达。IL-6 是一种多功能的 NF- κ B 调节细胞因子,作用于上皮细胞和免疫细胞,在炎症反应中也起着重要作用。TNF- α 可以刺激 IL-6 分泌,促进 NF- κ B 的激活,从而诱导促炎和免疫调节基因的表达,激活的 NF- κ B 又可以进一步刺激 TNF- α 的表达并加重炎症的程度^[20]。本研究发现,UC 模型组小鼠血清 LPS 的水平 and 结肠组织中 IL-6, TNF- α , NF- κ B 的蛋白表达量明显高于正常组,UC 小鼠血清中的 sIg A 水平明显低于正常组。在经过黄芩素治疗后,UC 小鼠血清 LPS 和结肠组织中 IL-6, TNF- α , NF- κ B 的蛋白表达量显著降低,血清中 sIg A 浓度明显升高。然而实验结果表明,黄芩素中剂量疗效优于低、高剂量组,未呈现剂量依赖性。可能原因是黄芩素作为单体药物,浓度过高存在一定的不良反应。课题组将进一步实验

确定毒性剂量和治疗剂量,采用细胞实验以确定确切的作用疗效与机制。

综上所述,黄芩素可能通过调节 UC 小鼠的免疫系统,作用于 NF- κ B 通路,降低肠道炎症因子的表达量,抑制肠道炎症反应,从而对 UC 产生疗效。这将为研究开发治疗 UC 的新药提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] KALYANKUMARRAJU M, PUPPALA ER, AHMED S, *et al.* Zanthoxylum alatum Roxb. seed extract ameliorates stress aggravated DSS-induced ulcerative colitis in mice: plausible role on NF- κ B signaling axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114385.
- [2] 王亚梅, 刘春慧, 张志芳, 等. 益气健脾法对大鼠慢性溃疡性结肠炎 NF- κ B 信号转导通路的实验研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(1): 121 - 123.
- [3] 郝丽华, 周秀彦. 从微生物-肠-脑轴分析焦虑、抑郁与炎症性肠病关系的进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(5): 694 - 698.
- [4] 王文涛, 曹晓燕, 胡苏莹, 等. 不同产地黄芩中 5 个黄酮类成分的比较分析[J]. 中药材, 2021, 44(7): 1688 - 1693.
- [5] 杨海. 黄芩素通过 Hedgehog/Gli 通路对宫颈癌细胞的作用机制研究[D]. 西南医科大学, 2021.
- [6] YINYU WANG, CHENXI ZHENG, NINGNING CHENG, *et al.* The study on the mechanism of Huangqin Decoction in treating gastric ulcer based on network pharmacology[J]. *Solid State Technology*, 2020, 63(2): 2686 - 2692.
- [7] JIA K, WANG Y, TONG X, *et al.* KGF is delivered to inflammatory and induces the epithelial hyperplasia in trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 217 - 231.
- [8] 崔晓谕, 郑红英, 綦占文, 等. 黑蒜对溃疡性结肠炎 BALB/c 小鼠炎症反应的影响[J]. 食品科学, 2021, 42(7): 185 - 190.
- [9] 黎梅, 王村, 吴焕淦, 等. 艾灸对溃疡性结肠炎大鼠结肠 LPS/TLR4 信号通路的调节作用[J/OL]. 世界中医药: 1 - 21 [2023 - 01 - 11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20211213.1123.008.html>.
- [10] 项楠, 丰依明, 孔维崧, 等. 蛋白质组学在溃疡性结肠炎研究中的应用与进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(23): 3176 - 3182.
- [11] 叶婷, 马国庆, 魏明慧, 等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠 AMPK-mTOR 通路的调控机制研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(7): 977 - 982.
- [12] 吴超. 中药有效成分/有效部位治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(5): 191.
- [13] WANG WP, XIA TS, YU XP. Wogonin suppresses inflammatory response and maintains intestinal barrier function via TLR4-MyD88-TAK1-mediated NF- κ B pathway *in vitro* [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(6): 423 - 431.
- [14] 宗文怡, 袁瑞, 崔珏. 牛蒡叶多酚对 DSS 诱导小鼠急性结肠炎的缓解作用[J/OL]. 今日药学: 1 - 9 [2023 - 01 - 17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20221227.1614.003.html>.
- [15] 徐兴华, 郭汶慧, 刘伟宇, 等. 基于 HPLC-Q-Orbitrap-MS 槐白皮水提物的化学成分测定及其对溃疡性结肠炎的治疗作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(22): 2826 - 2831.
- [16] 林晓晖, 张捷平, 陈勇, 等. 石斛合剂序贯法对 db/db 糖尿病小鼠血清 LPS、IL-6、IL-10 及糖代谢的影响[J]. 大医生, 2020, 5(5): 11 - 14.
- [17] TURULA H, WOBUS CE. The role of the polymeric immunoglobulin receptor and secretory immunoglobulins during mucosal infection and immunity[J]. *Viruses*, 2018, 10(5): 237.
- [18] 范秀东, 杨雪, 任晓楠, 等. 自拟解毒利咽方联合布地奈德雾化治疗急性咽喉炎的疗效以及对 Th1/Th2 平衡、血清 SIgA 水平的影响[J]. 中国中医急症, 2021, 30(6): 1016 - 1019.
- [19] 许云姣, 吴文笛, 张志毕, 等. 基于 P13K/Akt 及 NF- κ B 信号通路探讨大鼠应激性溃疡的关键保护因子[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(6): 79 - 83.
- [20] LIANG H, YANG XJ, LIU C, *et al.* Effect of NF- κ B signaling pathway on the expression of MIF, TNF- α , IL-6 in the regulation of intervertebral disc degeneration[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2018, 18(4): 551 - 556.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-05-10