

溃疡性结肠炎相关分子机制研究进展

秦幸茹, 赵相轩, 闫浩, 任莹

中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: 溃疡性结肠炎(UC)是一种弥散的慢性非特异性炎性肠病。UC 难以根治、易复发,引起肠道反复损伤,最终形成息肉,甚至恶变形成结肠癌。UC 的发生、发展和治疗的分子机制仍不清楚。本文就相关细胞信号分子的研究进展在 UC 发病和治疗中的作用机制及中药治疗调控这些信号分子的研究进展进行综述,以期为 UC 治疗提供新思路 and 有益线索。

关键词: 溃疡性结肠炎; 分子机制; 中药治疗; 微小核糖核酸; 细胞因子; T 淋巴细胞亚群; 信号通路

中图分类号: R 574.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)04-0558-04

溃疡性结肠炎(UC)是一种累及肠道的慢性非特异性炎症。越来越多的证据表明 UC 最终可能导致结肠癌。目前 UC 确切的病因和发病机制仍不清楚。UC 与遗传易感性、环境、微生物因素、肠上皮屏障功能及免疫反应等因素有关。遗传、环境的综合影响和上皮屏障功能障碍导致肠道黏膜免疫应答的持续激活^[1]。炎症相关细胞因子在 UC 病理过程中起重要作用,促炎因子过度分泌、抑炎因子分泌相对不足、导致细胞因子失衡,是肠道非特异性炎症反应产生的关键环节。本文就 microRNA(miRNA)、核转录因子(NF)- κ B、 δ 阿片受体(DOR)- β -arrestin1-Bcl-2、Nur77、CD4⁺ T 细胞亚群、紧密连接蛋白(occludin)等信号通路在 UC 发病中的调控机制以及其在中药治疗 UC 中的作用进行总结。

1 miRNA 在 UC 中的作用

miRNA 是一类内源性的具有调控功能的单链非编码 RNA,调控转录后的基因表达水平并可能干扰转录过程。miRNA 影响重要的细胞生物学功能,如增殖、信号的转导功能、细胞自噬、凋亡等。Pathak 等^[2]通过荧光素酶报告基因分析 miR-155 直接通过抑制细胞因子信号抑制因子(SOCS1),从而使白介素(IL)-8、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及脂多糖的释放增加。Lu 等^[3]研究发现 miR-155 显著促进细胞增殖和促炎细胞因子分泌物表达,包括 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 及干扰素 γ (INF- γ),而这些细胞因子的增高会随着 ship-1 表达的增加而降低。研究表明 miR-155 拮抗剂可缓解葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠肠道炎症,发现在 miR-155 拮抗剂治疗的结肠炎小鼠中 ship-1 表达显著增加,同时减少蛋白激酶 B(Akt)的活性和炎症反应,从而得出 miR-155 通过抑制 ship-1 的表达促进结肠炎发生的结论。Feng 等^[4]通过实验表明 miR-126 和 miR-21 的表达在活动性 UC 组织与健康对照组相比明显增加,同时 I κ B α mRNA 的表达明显降低,而在缓解期则无明显差异。

在活动期 UC 患者体内 miR-126 和 I κ B α mRNA 的表达呈负相关,推测 miR-126 可能通过下调 NF- κ B 信号通路的内源性抑制因子-I κ B α 在 UC 中发挥作用。Wang 等^[5]发现 UC 患者血清中 miR-223 的表达是对照组的 2.8 倍,血清中 miR-223 的水平 and UC 活动度的其他指标有一定相关性,并表现出比红细胞血沉(ESR)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)更高的相关系数 R 值。Wang 等^[6]发现在 UC 中 miR-223 的表达上调,而 claudin-8 的表达则下降。在 IL-23 通路中 claudin-8 作为 miR-223 的下游靶点。实验发现,敲除小鼠结肠炎 miR-223 的表达可使 claudin-8 水平恢复,从而限制结肠炎进展。因此,miR-223 抑制剂可能通过修复肠上皮屏障的损伤来提高黏膜的愈合。Mo 等^[7]研究发现豆蔻酰化的富含丙氨酸的蛋白激酶 C 的底物(MARCKS)是 miR-429 的直接靶向基因,miR-429 可以调节 MARCKS mRNA 和蛋白表达水平,通过调节大肠癌细胞和 DSS 诱导的结肠炎组织中 MARCKS 和 MARCKS 介导的粘蛋白的表达、分泌,对炎症反应过程进行调控。Li 等^[8]通过测定活动期 UC 患者及对照组肠上皮细胞中 miR-214-3p 和 STAT6 的表达水平,发现 miR-214-3p 的表达明显下降,STAT6 蛋白的表达水平明显上调。研究表明,miR-214-3p 能负调控肠上皮细胞中 STAT6 的表达水平,从而导致炎症发生。

Cai 等^[9]通过测定活动期 UC 患者及健康对照组结肠黏膜中 miR-141 和趋化因子生长调节基因 5(CXCL5)的表达,发现 miR-141 和 CXCL5 的表达呈负相关,即活动期 UC 患者 miR-141 的表达大幅度下调,同时 CXCL5 的表达明显上调。同时他们在体外模型中采用炎症因子刺激结肠上皮细胞,发现在 TNF- α 处理的 HT29 细胞中 miR-141 和 CXCL5 的表达亦呈负相关,因而得出结论:miR-141 直接调节结肠上皮细胞 CXCL5 的表达,CXCL5 的表达上调导致 Akt 信号通路的激活,进而使基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的表达水平上调,从而导致炎症的发生和进展。

D-柠檬烯主要通过抑制 MMP-2 和 MMP-9 基因的表达发挥抗炎作用,使 UC 大鼠结肠黏膜损伤及疾病的活动性明显降低。此外,能通过调控诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶(COXO)-2 蛋白在 UC 大鼠的表达水平,显著提高结肠抗氧化性能。观察发现 D-柠檬烯治疗组 UC 大鼠前列腺素 E(PGE)2 生成降低,转化生长因子(TGF)- β 基因表达减低,及

磷酸化-细胞外信号调节激酶(ERK)的表达升高,因此认为:D-柠檬烯能通过调控 iNOS、COX-2、PGE2、TGF- β 和 ERK1/2 等信号通路,降低 UC 大鼠模型 MMP-2 和 MMP-9 mRNA 的表达,展示其潜在的抗氧化和抗炎特性,从而缓解肠道炎症^[10]。

2 DOR- β -arrestin1-Bcl-2 信号转导通路

δ 阿片受体(delta opioid receptor, DOR)是一种 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR),活化的 DOR 信号能促使 β -arrestin1 向细胞核内转移,使其在细胞核内增多,进而促进 Bcl-2 基因转录、表达,Bcl-2 进一步抑制 T 细胞凋亡。Bcl-2 蛋白家族介导线粒体凋亡途径。Bcl-2 和 Bax 之间的不平衡可能导致炎症肠病黏膜有缺陷的 T 细胞凋亡。

有研究通过建立 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导大鼠 UC 模型,免疫组化分析 DOR mRNA 的表达,发现 β -arrestin1 和 Bcl-2 蛋白表达明显增加,证明 DOR 膜受体运输 β -arrestin1 功能信号到细胞核,促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,进而抑制 CD4⁺ T 细胞凋亡,促进 CD4⁺ T 细胞在受损肠黏膜的过度积累,同时导致 UC 的慢性复发^[11-13]。清热燥湿凉血方抑制 β -arrestin1-Bcl-2 信号转导通路,氧化苦参碱是其中的一种成分。结肠组织中 CD4⁺ T 细胞凋亡的敏感性增加,炎症细胞因子分泌相应减少,恢复肠道免疫系统使 UC 得以缓解^[14-16]。

3 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 作为肠道炎症中关键的的转导分子,调节与细胞因子相关的基因产生、上皮通透性及细胞凋亡^[17]。NF- κ B 的表达和活化强烈诱导 UC 患者肠道发炎标本的巨噬细胞和肠上皮细胞分离,且 UC 的严重程度与 NF- κ B 的活化和表达有一定相关性。许多与 UC 密切相关的细胞因子基因启动子或增强子部位均有 κ B 位点,NF- κ B 活化在核内会与 κ B 序列结合,促进多种促炎性细胞因子的基因转录、表达。而且在其过程中,促炎性细胞因子的转录、表达则反过来进一步活化 NF- κ B,通过正反馈作用使得促炎因子的释放明显增加,从而产生级联反应使炎症反应进一步放大得以持续。

有研究采用免疫组化染色和积分光密度总面积量化 Toll 样受体(TLR)2 蛋白表达。在大鼠结肠黏膜中 TLR2 蛋白、白介素受体相关激酶(IRAK)1 的 mRNA、IKK β mRNA 及 NF- κ B 的表达增高,IL-10、IFN- α 的表达降低。TLR2 依赖 MyD88 信号通路进而激活 NF- κ B。活化的 NF- κ B 反过来诱导 TLR2 的转录及表达,通过正反馈作用使炎症反应放大、加重,从而发挥更大的作用。IRAK1 家族蛋白作为衔接蛋白,介导 TLR 诱导的炎性细胞因子的产生。降解 IRAK1 包括重要的负反馈机制,防止过度的炎症反应。蛋白质复合物能激活 NF- κ B 炎症反应的细胞因子,包括 TNF- α 和 IL-1、脂多糖。而 IKK β 是蛋白质复合物必不可少的催化亚基,此外,在 UC 结肠黏膜 NF- κ B 的 DNA 结合活性明显高于正常组^[18-20]。

干扰 RNA(siRNA)转染的骨膜蛋白的下降通过 NF- κ B 信号传导来抑制上皮细胞(IEC)促炎细胞因子的表达。用特异性 siRNA 转染骨膜蛋白导致肠上皮细胞 IL-8 表达水平的降低同时降低 NF- κ B 的 DNA 结合活性。同时一种抗整合素 α v 抗

体抑制骨膜蛋白诱导 IL-8 和 TNF- α 在 IEC mRNA 的表达。整合素 α v 使骨膜蛋白的功能受体在 UC 患者中高表达。使用抗整合素抗体阻断骨膜蛋白和整合素 α v 之间的相互作用可能减轻肠道的炎症^[21]。

水稻醇溶谷蛋白提取物通过抑制小肠上皮细胞和巨噬细胞中脂多糖诱导的单核细胞趋化蛋白 MCP-1, TNF- α 和 IL-6 的表达和 NF- κ B 信号的表达,从而调节肠上皮细胞的凋亡和增殖^[22]。表儿茶素不仅抑制氧化损伤,同时使 UC 组织分泌的 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 与 NF- κ B 明显降低^[23]。黄芩苷通过下调结肠黏膜的促炎介质如 ICAM-1、COX-2、MCP-1、TNF- α 、IL-1 和 IL-6,进而降低 TLR4 蛋白表达,导致 NF- κ B 蛋白表达下调,从而改善结肠炎症状^[24]。熊果酸抑制显著抑制促炎性细胞因子的生产、NF- κ B 磷酸化和肠上皮细胞 NF- κ B 的 DNA 结合活性^[25-26]。王怡薇等^[27]给予实验组 UC 大鼠黄芩汤,通过免疫组化测定促炎细胞因子的含量,结果表明黄芩汤对 NF- κ B 有明显的抑制作用。草本植物隔药灸治疗能降低 TLR2、IRAK1、IKK β mRNA 蛋白水平,使 IL-10 和 IFN β 蛋白表达更高。草本植物可以反方向调节 TLR2 信号通路分子,从而抑制 TLR2/NF- κ B 通路的激活,通过对结肠黏膜免疫反应进行调节,保护黏膜并促进损伤修复^[28]。

黄芪多糖(APS)是黄芪的一种生物活性提取物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗糖尿病等多种药用价值。与对照组相比,APS 治疗能显著改善结肠炎小鼠的疾病活动指数和组织学评分,并显著增加体重和结肠长度。同时发现 APS 治疗的小鼠结肠炎的改善与降低 NF- κ B DNA 磷酸化活性及下调 TNF- α 、IL-1 α 、IL- β 、IL-6、IL-17 的表达和髓过氧化物酶(MPO)的活性相关,认为 APS 可作为治疗炎症性肠病如 UC 的一种天然的治疗方法^[29]。Kang 等^[30]通过建立 DSS 诱导大鼠 UC 模型,发现在 UC 大鼠的诱导过程中,结肠上皮细胞和免疫细胞中 NF- κ B 的表达水平增加,进而促进促炎细胞因子的表达。给予 UC 大鼠口服野樱莓提取物,结果发现其显著缓解 UC 的临床症状,包括体重减轻、结肠长度缩短及疾病活动指数增加等;同时发现其口服也能抑制结肠炎前列腺素 E2 的产生,并降低巨噬细胞 NO、IL-6 和 TNF- α 细胞因子的表达。因此,野樱莓提取物能有效改善 UC 的临床症状,并通过调节炎症介质的表达水平,抑制炎症的发生和进展。

4 Nur77 信号通路

TLR-IL-1R 信号在宿主防御和炎症中起着举足轻重的作用,然而 TLR-IL-1R 信号转导通路的异常激活可以促进炎症性肠病的发病。NR4A 受体家族包括 Nur77、NOR-1 和 Nurr-1。在 TLR-IL-1R 信号通路中,Nur77 通过与 TRAF6 相互作用形成受体复合物,进而调节 TLR-IL-1R 介导的下游细胞因子,其中包括 NF- κ B 和 AP-1。Wu 等^[31]通过建立小鼠结肠炎模型表明 Nur77 表达的下调、缺乏,会提高小鼠 UC 的易感性。Nur77 激动剂能抑制过度诱导的小鼠模型的炎症反应。同时表明 Nur77 还可利用蛋白质-蛋白质相互作用阻止 TRAF6 齐聚自动泛素化来抑制 TRAF6,可能和 UC 的预防相关。Hamers 等^[32]研究表明 Nur77 可增加抗炎因子 IL-10 水平,降低促炎

性因子 TNF- α 和 MCP-1。Nur77 表达下调还可通过调节 Treg/Th17 的平衡使 Foxp3 的表达减少,从而导致 UC 发生。

5 CD4⁺ T 细胞亚群

CD4⁺、CD29⁺ T 细胞属于记忆效应细胞。Zhu 等^[33]用免疫荧光法测定大鼠和人外周血中 CD4⁺、CD29⁺ T 细胞的表达,用免疫组化法测定 MPO 及 VCAM-1,发现 CD4⁺、CD29⁺ T 细胞稀疏分布,并主要在细胞膜表达,而 VCAM-1 主要在黏膜和黏膜下层表达。研究发现 UC 患者 CD4⁺、CD29⁺ T 细胞及 MPO、VCAM-1 的表达明显高于健康组,特别是在建模 2 周后,继而 4 周又大幅下降,同时发现活动性 UC 患者中的表达相对于缓解期患者显著增加,认为其与 UC 的活动性和严重程度密切相关,最终得出 CD4⁺、CD29⁺ T 细胞可能作为主要的效应细胞亚群导致持续的炎症反应,也导致 UC 炎症的反复发作。Koch 等^[34]研究表明 T 细胞 Kv1.3 通道在活动期 UC 患者的炎症反应中起一定的作用,且 Kv1.3 的表达与临床参数和疾病活动性呈正相关,同时发现促炎性细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-17A 的表达增加。此外,通过体外分离的人 T 细胞,药物阻断 Kv1.3 通道,会导致促炎性细胞因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-17A)的生产减少,表明在 UC 中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润 Kv1.3 的高表达与促炎性 IL-17A 和 TNF- α 相关。Ebrahimpour 等^[35]检测 UC、CD 患者及健康对照组外周血单核细胞中 CD4⁺ T 细胞和 IL-2、IL-21 及其受体的表达,发现与对照组相比,UC、CD 患者的 IL-2 表达水平显著升高,还发现临床活动指数和 IL-21 细胞之间存在显著正相关。

6 Occludin 信号通路

Chelakkot 等^[36]研究发现磷脂酶 D(PLD)2 在转录后水平调节蛋白中起着至关重要的作用。通过下调 PLD2 调节肠上皮细胞中 occludin 的表达,从而介导肠道通透性的变化。研究表明 PLD2 基因水平或药物抑制使得 occludin 的表达水平恢复,从而缓解 UC 的临床症状,并且提高生存率。

Li 等^[37]通过建立 DSS 诱导的慢性复发性结肠炎模型来评估小檗碱对结肠炎的改善活动,结果表明小檗碱能显著减轻疾病活动指数、结肠缩短及结肠组织损伤,并抑制结肠炎小鼠紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的表达的减低。小檗碱治疗显著降低结肠中 DSS 上调的 Th17 细胞相关细胞因子(IL-17 和 ROR- γ T)。此外,在 DSS 处理的小鼠结肠组织中 IL-6 和 IL-23 mRNA 的表达及 STAT3 磷酸化被盐酸小檗碱显著抑制,并能显著逆转脾脏和肠系膜淋巴结 CD4⁺ 细胞分化的细胞因子 IL-17 的分泌;且 DSS 诱导的结肠炎小鼠中幼稚 CD4⁺ 细胞分泌的细胞因子 Th17 被小檗碱抑制具有一定的浓度相关性。首次证实小檗碱可通过抑制 Th17 的分泌降低慢性复发性 DSS 诱导的结肠炎的严重程度。Zhang 等^[38]主要通过免疫印迹和逆转录聚合酶链反应检测结肠屏障功能和炎性因子、氧化应激和活性信号通路的存在。据观察小檗碱能减轻 DSS 结肠炎小鼠的体重减轻、结肠缩短和结肠损伤;且明显抑制异硫氰酸荧光素-葡聚糖升高和紧密连接蛋白-1(ZO-1)、occludin 和上皮钙粘蛋白的表达降低;显著抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α mRNA

的表达及信号转导和转录激活因子 3 的磷酸化;降低血清中 MPO 的水平,提高结肠和血清样品中超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶的水平。研究结果表明小檗碱主要通过改善肠道屏障功能及促进抗炎和抗氧化应激反应来减轻结肠炎,该研究结果进一步明确小檗碱对 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠黏膜屏障功能、紧密连接蛋白的表达、炎症和氧化应激因子水平的影响,从而改善和缓解炎症。

Szandruk 等^[39]采用分光光度法对结肠组织匀浆中 TNF- α 、IL-17、丙二醛(MDA)的含量及 SOD 的活性进行检测。结果发现 TNBS 诱导的大鼠 TNF- α 、IL-17、MDA 的含量增加,同时 SOD 活性降低。在非 TNBS 处理的大鼠中芒果苷未引起研究参数的任何变化。通过芒果苷预处理能对肠道起保护作用,降低由 TNBS 诱导的结肠损伤,从而得出芒果苷能减弱 TNBS 诱导的大鼠结肠组织的炎症改变。芒果苷对肠道保护作用的发挥主要取决于它的抗炎活性,其次基于其抗氧化性能。

7 结 语

UC 发病的相关分子机制的研究已经取得进展,可以作为治疗 UC 患者的新的作用靶点。但部分信号通路在 UC 中的作用尚不十分明确,需要进一步探究其在 UC 中的确切作用机制,进而更好地针对其信号通路进行靶向治疗。

各种信号通路在 UC 的发病过程中存在很多交叉点,可能会加重或减轻其黏膜的炎症程度。本文提到的几种信号通路可以加重或缓解炎症,需要继续探究新的信号通路在其发病过程中的作用,以期更好地治疗本病。由于中药在治疗 UC 的优势,信号通路中药靶向治疗成为近几年治疗 UC 的研究热点,本文针对 UC 发病的部分分子机制及中药靶向治疗作用进行归纳总结,未来还可继续探究新的信号通路及相应的靶向药物,为进一步治疗 UC 提供新的方法。

参考文献

- [1] Corridoni D, Arseneau KO, Cominelli F. Inflammatory bowel disease [J]. *Immunol Lett*, 2014, 161(2): 231-235.
- [2] Pathak S, Grillo AR, Scarpa M, et al. MiR-155 modulates the inflammatory phenotype of intestinal myofibroblasts by targeting SOCS1 in ulcerative colitis [J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47: e164.
- [3] Lu ZJ, Wu JJ, Jiang WL, et al. MicroRNA-155 promotes the pathogenesis of experimental colitis by repressing SHIP-1 expression [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(6): 976-985.
- [4] Feng X, Wang H, Ye S, et al. Up-regulation of microRNA-126 may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via regulating NF- κ B inhibitor I κ B α [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52782.
- [5] Wang H, Zhang S, Yu Q, et al. Circulating microRNA223 is a new biomarker for inflammatory bowel disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(5): e2703.
- [6] Wang H, Chao K, Ng SC, et al. Pro-inflammatory miR-223 mediates the cross-talk between the IL23 pathway and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease [J]. *Genome Biol*, 2016, 17: 58.
- [7] Mo JS, Alam KJ, Kim HS, et al. MicroRNA 429 regulates mucin gene expression and secretion in murine model of colitis [J]. *J Crohns Co-*

- litis, 2016, 10(7):837-849.
- [8] Li JA, Wang YD, Wang K, et al. Downregulation of miR-214-3p may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via targeting STAT6 [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:8524972.
- [9] Cai M, Chen S, Hu W. MicroRNA-141 is involved in ulcerative colitis pathogenesis via aiming at CXCL5 [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(9):415-420.
- [10] Yu L, Yan J, Sun Z. D-limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):2339-2346.
- [11] Frederick TJ, Miller SD. Arresting autoimmunity by blocking beta-arrestin 1 [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(8):791-792.
- [12] Shi Y, Feng Y, Kang J, et al. Critical regulation of CD4⁺ T cell survival and autoimmunity by beta-arrestin 1 [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(8):817-824.
- [13] 陈小艳, 范恒, 张丽娟, 等. DOR-β-arrestin1-Bcl-2/NF-κB 信号转导通路在溃疡性结肠炎发病机制中的研究 [J]. *中西医结合研究*, 2011, 3(4):197-202.
- [14] 范恒, 张丽娟, 钟敏, 等. 复方苦参汤对溃疡性结肠炎 DOR-β-arrestin1-Bcl-2 信号转导通路的干预作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(8):647-654.
- [15] Fan H, Liu XX, Zhang LJ, et al. Intervention effects of QRZSLXF, a Chinese medicinal herb recipe, on the DOR-β-arrestin1-Bcl2 signal transduction pathway in a rat model of ulcerative colitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(1):88-97.
- [16] Zhou PQ, Fan H, Hu H, et al. Role of DOR-β-arrestin1-Bcl2 signal transduction pathway and intervention effects of oxymatrine in ulcerative colitis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2014, 34(6):815-820.
- [17] Li Q, Verma IM. NF-κB regulation in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10):725-734.
- [18] Radwan P, Radwan-Kwiatk K, Tabarkiewicz J, et al. Enhanced phenotypic and functional maturation of monocyte-derived dendritic cells from patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2010, 61(6):695-703.
- [19] 刘翔, 丁元伟, 林虹. 溃疡性结肠炎小鼠结肠中 TLR2、TLR3、TLR5 和 TLR9 的表达 [J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(22):19.
- [20] Azuma A, Li YJ, Abe S, et al. Interferon-β inhibits bleomycin-induced lung fibrosis by decreasing transforming growth factor-β and thrombospondin [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32(2):93.
- [21] Elliott CG, Wang J, Guo X, et al. Periostin modulates myofibroblast differentiation during full-thickness cutaneous wound repair [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 1):121-132.
- [22] Chung CY, Park YL, Kim N, et al. Rice prolamin extract ameliorates acute murine colitis by inhibiting nuclear factor-kappa B and modulating intestinal apoptosis and cell proliferation [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(3):537-547.
- [23] Zhang H, Deng A, Zhang Z, et al. The protective effect of epicatechin on experimental ulcerative colitis in mice is mediated by increasing antioxidation and by the inhibition of NF-κB pathway [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(3):514-520.
- [24] Cui L, LFeng L, Zhang ZH, et al. The anti-inflammation effect of bicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF-κB pathway activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1):294.
- [25] Chun J, Lee C, Hwang SW, et al. Ursolic acid inhibits nuclear factor-κB signaling in intestinal epithelial cells and macrophages, and attenuates experimental colitis in mice [J]. *Life Sci*, 2014, 110(1):23.
- [26] 刘一品, 李延青. 核因子-κB 的表达在溃疡性结肠炎发病机制中的意义 [J]. *胃肠病学*, 2006, 11(2):103-106.
- [27] 王怡薇, 张会会, 王彦礼, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠 NF-κB p65 调控作用研究 [J]. *药理学报*, 2015, 50(1):21-27.
- [28] Wang X, Liu Y, Dong H, et al. Herb-partitioned moxibustion regulates the TLR2/NF-κB signaling pathway in a rat model of ulcerative colitis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:949065.
- [29] Lv J, Zhang Y, Tian Z, et al. Astragalus polysaccharides protect against dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting NF-κB activation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 98:723-729.
- [30] Kang SH, Jeon YD, Moon KH, et al. Aronia berry extract ameliorates the severity of dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice [J]. *J Med Food*, 2017, 20(7):667-675.
- [31] Wu H, Li XM, Wang JR, et al. NUR77 exerts a protective effect against inflammatory bowel disease by negatively regulating the TRAF6/TLR-IL-1R signalling axis [J]. *J Pathol*, 2016, 238(3):457-469.
- [32] Hamers AA, van Dam L, Teixeira Duarte JM, et al. Deficiency of nuclear receptor Nur77 aggravates mouse experimental colitis by increased NFκB activity in macrophages [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0133598.
- [33] Zhu Y, Feng Y, Liu H, et al. CD4⁺ CD29⁺ T cells are blamed for the persistent inflammatory response in ulcerative colitis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3):2627-2637.
- [34] Koch Hansen L, Sevelsted-Møller L, Rabjerg M, et al. Expression of T-cell KV1.3 potassium channel correlates with pro-inflammatory cytokines and disease activity in ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(11):1378-1391.
- [35] Ebrahimipour S, Shahbazi M, Khalili A, et al. Elevated levels of IL-2 and IL-21 produced by CD4⁺ T cells in inflammatory bowel disease [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(2):279-287.
- [36] Chelakkot C, Ghim J, Rajasekaran N, et al. Intestinal epithelial cell-specific deletion of PLD2 alleviates DSS-induced colitis by regulating occludin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1573.
- [37] Li YH, Xiao HT, Hu DD, et al. Berberine ameliorates chronic relapsing dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6 mice by suppressing Th17 responses [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 110:227-239.
- [38] Zhang LC, Wang Y, Tong LC, et al. Berberine alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis by improving intestinal barrier function and reducing inflammation and oxidative stress [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6):3374-3382.
- [39] Szandrak M, Merwid-Ląd A, Szelağ A. The impact of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on experimental colitis in rats [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2):571-581.