

本文引文格式:阴若诚,李高阳,陈睿喆,等.白花蛇舌草治疗 TNBS 诱导的慢性肠炎小鼠模型的疗效研究[J].右江民族医学院学报,2022,44(5):650-655.

【论著与临床报道】

白花蛇舌草治疗 TNBS 诱导的慢性肠炎小鼠模型的疗效研究

阴若诚¹,李高阳¹,陈睿喆¹,方婉晴¹,苗萌萌²,吴艳红³

(1. 皖南医学院医学影像学院,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医学院公共卫生学院,安徽 芜湖 241002;

3. 皖南医学院医学微生物学与免疫学教研室,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探讨白花蛇舌草治疗 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的慢性肠炎小鼠的疗效。方法 将 6~7 周龄 ICR 小鼠随机分为 3 组:对照组、TNBS 组和白花蛇舌草组。TNBS 组灌肠 5% TNBS 和无水乙醇 1:1 混合液,1 周 1 次,共 4 次;白花蛇舌草组同 TNBS 组灌肠并每天灌胃白花蛇舌草水煎液(10 g/kg)直至试验结束;对照组生理盐水灌肠。4 周后计算疾病活动指数(DAI),取各组小鼠结肠,石蜡包埋、切片和病理染色,定量 PCR 法检测 IL-10、IL-12 和 IL-17 的表达,并行流式细胞术检测淋巴结中表达 IL-17 的细胞比例。结果 与对照组比较,TNBS 组 DAI 显著升高($P < 0.05$),结肠缩短($P < 0.01$),白花蛇舌草组 DAI 未见显著降低,但结肠长度恢复($P < 0.01$)。TNBS 组肠壁组织结构部分紊乱,炎性细胞浸润增多,黏蛋白分泌减少,而白花蛇舌草组相关指标均有一定改善。白花蛇舌草组结肠组织表达的 IL-10 和 IL-12 在 mRNA 水平相对对照组是升高的($P < 0.05$),虽然与 TNBS 组比较差异无统计学意义,但白花蛇舌草组肠系膜淋巴结的单核细胞群中 IL-17⁺ 细胞的比例相比 TNBS 组是显著降低的($P < 0.05$)。结论 白花蛇舌草可能通过下调单核细胞 IL-17 表达,抑制炎症,缓解 TNBS 诱导的肠炎。

关键词:2,4,6-三硝基苯磺酸;Crohn 病;白花蛇舌草;炎症因子

中图分类号:R574

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2022)05-0650-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.05.007

Study on the efficacy of Hedyotis diffusa on mice with TNBS-induced chronic enteritis

Yin Ruocheng¹, Li Gaoyang¹, Chen Ruizhe¹, Fang Wanqing¹, Miao Mengmeng², Wu Yanhong³

(1. School of Medical Imaging, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

2. School of Public Health, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

3. Department of Medical Microbiology and Immunology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Hedyotis diffusa on mice with chronic enteritis induced by 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS). **Methods** ICR mice aged 6~7 weeks were randomly divided into three groups: control group, TNBS group and Hedyotis diffusa group. In the TNBS group, mice were given enemas of a mixture of 5% TNBS and absolute ethanol (1:1), once a week, 4 times in total. In the Hedyotis diffusa group, Mice were given enemas as those in TNBS group, and also they were given Hedyotis diffusa decoction (10 g/kg) daily until the end of the experiment. In the control group, mice received normal saline enemas. The disease activity index (DAI) was calculated after 4 weeks. Colons of mice were taken from each group, embedded in paraffin, sectioned and pathologically stained. The expression of IL-10, IL-12 and IL-17 was detected by quantitative PCR and the proportion of cells expressing IL-17 in lymph nodes was detected by flow cytometry. **Results** Compared with the control group, the DAI in the TNBS group significantly in-

基金项目:皖南医学院大学生科研资助项目(WK2020S13)

第一作者简介:阴若诚(1999-),男,本科,研究方向:炎症性肠病,E-mail:212315631@qq.com

通讯作者简介:吴艳红(1987-),女,硕士,讲师,研究方向:肿瘤免疫,E-mail:20170049@wnmc.edu.cn

creased ($P < 0.05$), and the colons of mice were shortened ($P < 0.01$). There was no significant decrease in DAI in the Hedyotis diffusa group, but the colonic length was restored ($P < 0.01$). In the TNBS group, the structure of intestinal wall tissue was partially disordered, the infiltration of inflammatory cells increased, and the secretion of mucin decreased. While the relevant indexes in the Hedyotis diffusa group were improved to some extent. Compared with the control group, the mRNA levels of IL-10 and IL-12 in colonic tissues of the Hedyotis diffusa group were higher ($P < 0.05$), although there was no significant difference between the Hedyotis diffusa group and the TNBS group. The proportion of IL-17⁺ cells in monocyte population of mesenteric lymph nodes in the Hedyotis diffusa group was significantly lower than that in the TNBS group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hedyotis diffusa can inhibit inflammation, and alleviate TNBS-induced enteritis by down regulating the expression of IL-17 in monocytes.

Key words: 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid; Crohn' disease; Hedyotis diffusa; inflammatory cytokines

克罗恩病(crohn's disease, CD)是一种慢性肉芽肿性肠道炎症性疾病(inflammatory bowel disease, IBD),多见于回肠末端和邻近结肠,口腔至肛门各段消化道均可受累,呈节段性分布;以腹痛、腹泻、体重下降为主要临床表现。CD 患者病情常反复发作,迁延不愈,严重影响生活质量。患者多为青壮年,发病高峰年龄为 18~35 岁,男女患病率相近^[1]。CD 的发病机制目前尚不明确,可能是遗传易感性、环境因素、肠道菌群共同作用结果,最终导致异常的黏膜免疫反应^[2]。如有研究报道^[3],细胞因子 IL-12/23 诱导的免疫细胞异常发育与 CD 的发病密切相关。现常用于治疗 CD 的药物有水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等,主要的作用是抑制炎症、调节免疫。但这些药物副作用较大且疗效不明显,生物制剂等昂贵的医药费用给患者带来很大的经济负担^[4]。CD 在中医学中尚无某一病名与其完全相应,但古代医籍中的“腹痛”、“泄泻”、“积聚”、“便血”、“肠痈”等病与其症状类似,近现代中医大家亦将其归属于这几种病证。中医学认为本病发病与感受外邪、饮食劳倦、情志内伤、脾胃虚弱等因素密切相关,且应用辨证论治在治疗方面的确取得很大成效^[5-6]。炎症因子水平的降低是临床上肠道炎症缓解的重要参考指标之一^[7],利用中药治疗 CD 的研究也发现治疗后有多种炎症因子水平的降低,如胡志鹏^[8]利用透脓散复方水煎液通过抑制 NF- κ B 通路使 TNBS 诱导的 CD 小鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL- β 和 IL-17 水平明显降低,炎症反应得以缓解;张海洋等^[9]利用传统重要四君子汤对 CD 患者进行治疗,观察发现 IL-6、TNF- α 和 MCP-1 均显著降低,疾病症状得到缓解;张萌等^[10]利用参苓白术散合附子理中丸联合西药治疗 CD 患者,也发现炎症反应减轻。以上研究均表明传统中药在 CD 治疗中具有显著作用,继续找寻新的中药治疗 CD,将为其临床应用奠定基础。

白花蛇舌草是茜草科草本植物,全草入药,具有清

热解毒、利尿消肿、活血止痛、抗菌消炎和抗肿瘤等功效,可用于治疗恶性肿瘤、胃肠炎、阑尾炎、泌尿系统感染等^[11]。已有研究报道其应用于治疗 IBD 中的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),如张振芳等^[12]利用白花蛇舌草提取物治疗葡聚糖硫酸钠诱导的慢性 UC 小鼠模型,发现治疗组 IL-6 和 TNF- α 水平显著降低,肠炎症状减轻。TNBS 灌肠是诱导大小鼠 CD 的常用模型,因此本课题组用其研究白花蛇舌草治疗 CD 模型小鼠的疗效,并从炎症因子角度探究白花蛇舌草用于治疗 CD 的作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物和试剂 6~7 周龄 ICR 雌性小鼠购买自南京市江宁区青龙山动物繁殖场,许可证号:SCXK(苏)2017-0001,饲养于 22~25 °C 温度、50%~70%湿度的清洁动物房。5%的 TNBS 水溶液购自上海吉至生化科技有限公司,白花蛇舌草配方颗粒购买自华润三九医药股份有限公司,粪便潜血检测试剂盒和髓过氧化物酶(MPO)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所,Trizol 试剂购自美国 Life Technologies 公司,流式抗体购自美国 BioLegend 公司,固定破膜试剂盒购自美国 BD 公司,逆转录试剂盒和 SYBR Green 试剂均购自苏州近岸蛋白质科技股份有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 造模 将小鼠禁食过夜,称重后,按 70 μ L/10 g 体重,腹腔注射 5%水合氯醛麻醉。按文献报道,待小鼠麻醉后将一连有注射器的直径 1.5 mm 的导管从小鼠肛门插入约 4 cm^[13],缓缓注入 5%TNBS 水溶液和无水乙醇 1:1 的混合液^[14],并保持小鼠倒垂姿势 1 min^[15]。每周进行 1 次 TNBS 乙醇溶液灌肠,连续灌肠 4 周。对照组小鼠同样麻醉后灌肠注入等体积生理盐水。

1.2.2 白花蛇舌草治疗方案 白花蛇舌草配方颗粒用灭菌蒸馏水溶解,第 1 次 TNBS 乙醇溶液灌肠后第

2 天开始每天灌胃 200 μL 白花蛇舌草水溶液(生药量 10 g/kg 体重)^[12],直至试验结束,TNBS 组和对照组灌胃等体积灭菌蒸馏水。

1.2.3 小鼠体重、粪便状况及便血情况 记录小鼠体重、粪便状况、便血情况,并进行 DAI 评分参考文献计算肠炎疾病活动指数(DAI)^[16],小鼠体重根据变化赋分:没有减轻为 0 分;体重减轻 1%~5% 为 1 分;体重减轻 5%~10% 为 2 分;体重减轻 10%~20% 为 3 分;体重减轻超过 20% 为 4 分。粪便根据性状赋分:正常粪便为 0 分;粪便较软为 1 分;粪便湿软为 2 分;半稀便为 3 分;稀便为 4 分。便血情况赋分:无便血为 0 分;呈阳性为 2 分;纯便血为 4 分。 $\text{DAI} = (\text{体重分数} + \text{粪便性状分数} + \text{便血分数}) / 3$,DAI 从 0(健康)到 4(最严重的结肠炎症状)分布。

1.2.4 结肠长度的测量 治疗结束后颈椎脱臼法处死小鼠,分离小鼠盲肠末端到肛门段肠组织,量取肛门直肠端到结肠盲肠交汇处的长度,并拍照记录。

1.2.5 结肠组织 HE 和 AB-PAS 染色 将结肠组织用 4% 甲醛固定过夜,常规进行组织脱水、石蜡包埋、切片,苏木精-伊红(HE)和阿利新兰-过碘酸雪夫氏(AB-PAS)糖原染色,光学显微镜下观察切片,并拍照记录。

1.2.6 结肠组织髓过氧化物酶活性检测 称量组织后制备成 5% 组织匀浆液,按照 MPO 检测试剂盒说明书依次加入反应试剂,显色后在 OD 460 nm 下检测吸光度,并计算每克组织的 MPO 酶活力单位。

1.2.7 流式细胞术检测 IL-17⁺ 细胞和 IFN- γ ⁺ 比例 无菌分离对照组、TNBS 组和白花蛇舌草组的小鼠肠系膜淋巴结,200 目滤网上研磨获得单细胞悬液,500 g 离心获得细胞沉淀,1640 完全培养基调整细胞浓度为 $2 \times 10^6 / \text{mL}$ 。每 1 mL 细胞悬液中加入佛波酯(终浓度 80 nM)和离子霉素(终浓度 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$)(Biolegend)及细胞因子阻断剂布雷非德菌素 A(1 $\mu\text{g} / \text{mL}$)(BD),细胞培养箱中孵育 6 h。500 g 离心收集细胞沉淀,100 μL 细胞染色液重悬细胞,加入荧光素 FITC 标记的 CD4 单抗(Biolegend),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min 后离心洗涤,按照固定破膜试剂盒(BD)说明书步骤进行固定破膜,然后加入荧光素 PE 标记的 IL-17 单抗和荧光素 APC 标记的 IFN- γ 单抗(Biolegend),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min 后离心洗涤,上机检测 IL-17⁺ 细胞和 IFN- γ ⁺ 细胞比例。

1.2.8 定量 PCR 称取约 100 mg 小鼠结肠组织加入 1 mL TRIzol 进行匀浆研磨,按照试剂盒步骤说明提取组织 RNA。将提取的 RNA 进行逆转录成 cDNA,以 cDNA 为模板进行定量 PCR;每个 PCR 反应体系内容如下:2 \times Taq Master Mix 10 μL ,上下游引物(引物序列见表 1)各 1 μL ,cDNA 模板 1 μL ,ddH₂O 7 μL ,一共为 20 μL 体系,每个样本均设复孔。PCR 反应条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 1 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 10 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 15 s,45 个循环。反应结束后用 LightCycler[®] 96 SW 1.1 进行扩增曲线和溶解曲线的分析,2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 法计算基因的相对表达水平。

表 1 定量 PCR 引物列表

基因名称	上游引物序列(5'-3')	下游引物序列(5'-3')	产物长度(bp)
IL-10	GCTCTTGCACTACCAAAGCC	CTGCTGATCCTCATGCCAGT	112
IL-17	CTCAGACTACCTCAACCGTTCC	ATGTGGTGGTCCAGCTTTCC	141
IL-12 P40	GGAAGCACGGCAGCAGAATA	AACTTGAGGGAGAAGTAGGAATGG	180
IL-12 P35	CAATCACGCTACCTCCTCTTTT	CAGCAGTCGAGGAATAATGTTTC	181
GAPDH	GCACAGTCAAGGCCGAGAAT	GCCTTCTCCATGGTGGTGAA	151

1.2.9 统计学方法 计量数据用($\bar{x} \pm s$)表示,用 GraphPad Prism 5.0 进行单因素方差分析和 Tukey 检验进行组间差异的统计分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

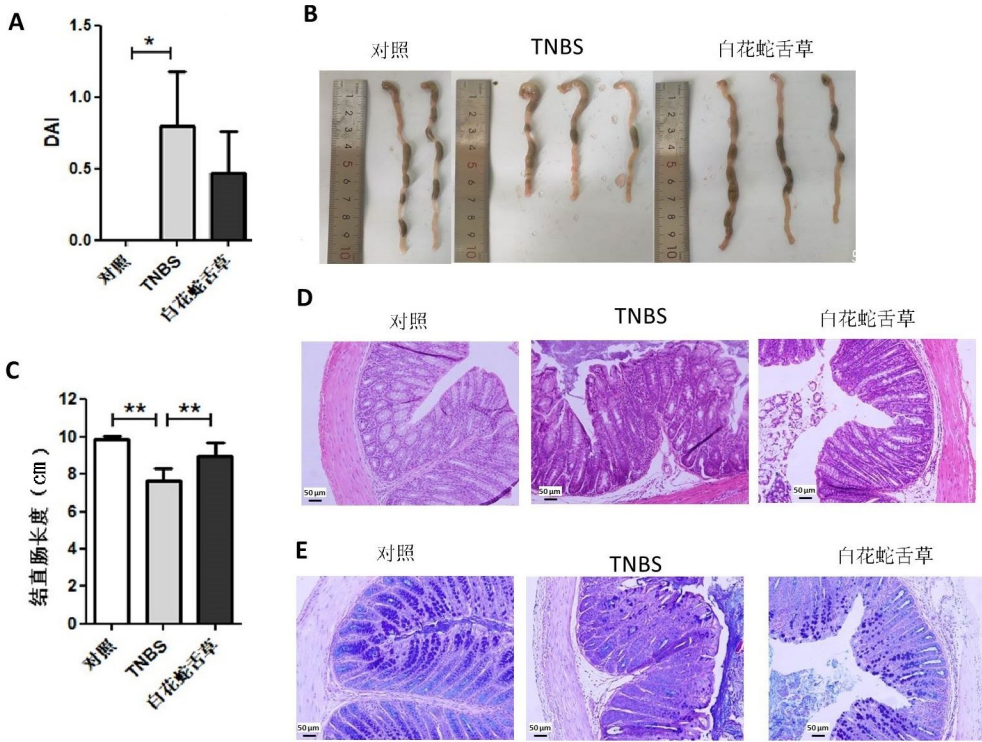
2 结果

2.1 白花蛇舌草灌胃恢复 TNBS 诱导的 CD 小鼠的结肠长度和改善病理损伤情况 经过 4 周每周 1 次的 TNBS 乙醇溶液灌肠,TNBS 组和白花蛇舌草组的小鼠体重、粪便状况、便血情况均受到影响,比较各组 DAI 指数有显著差异($F = 4.563, P = 0.043$),其中 TNBS 组与对照组相比,DAI 评分显著升高($P <$

0.05),白花蛇舌草灌胃后有所降低,但并不显著(图 1A)。进一步检测结肠长度,各组结肠长度显著不同($F = 11.860, P = 0.001$),TNBS 组小鼠的结肠长度明显缩短($P < 0.01$),白花蛇舌草灌胃后,结肠长度相比 TNBS 组有所恢复($P < 0.01$)(见图 1B、见图 1C)。进一步对小鼠结肠组织进行病理检测,HE 染色结果显示对照组小鼠结肠的肠壁结构完整,腺体排列整齐规律,未见明显炎性细胞浸润(见图 1D 左边),AB-PAS 染色结果显示腺体分泌大量黏蛋白,分泌功能良好(见图 1E 左边);TNBS 组的小鼠结肠组织的肠壁和腺体结构不规则,有炎性细胞浸润(见图 1D 中

间),腺体分泌的黏蛋白减少(见图 1E 中间);白花蛇舌草组的小鼠结肠组织病变情况相比 TNBS 组有所减轻,肠壁和腺体结构基本完整规则,但与对照组相比有一定萎缩,有少量炎性细胞浸润(见图 1D 右边),腺体

分泌的黏蛋白分泌也增多(见图 1E 右边)。这些结果说明白花蛇舌草可以部分缓解 TNBS 对结肠组织结构和功能的损害,抑制炎性细胞浸润。

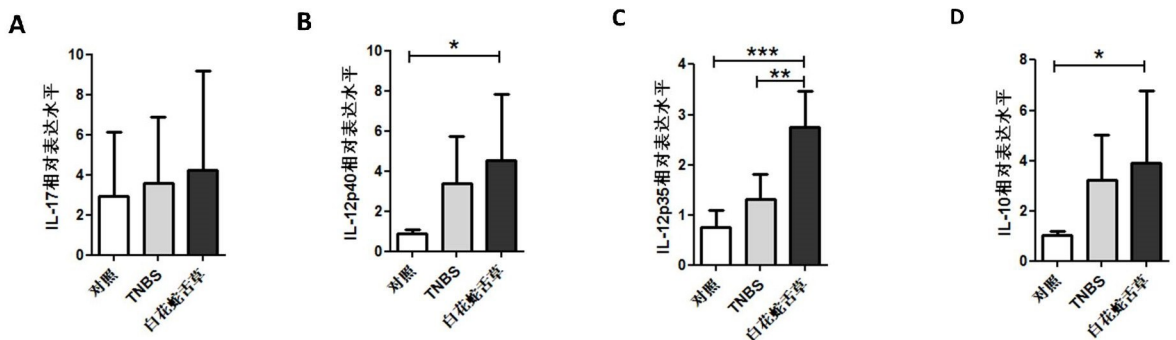


A:DAI 评分的统计分析;B:分离出的结肠照片;C:结肠长度的统计分析;D:结肠组织 HE 染色(200×);E:结肠组织 AB-PAS 糖原染色(200×)。* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

图 1 白花蛇舌草灌胃部分恢复 TNBS 造模小鼠结肠组织损伤情况

2.2 白花蛇舌草灌胃促进 TNBS 诱导的 CD 小鼠结肠组织 IL-10 表达 检测结肠组织细胞因子 mRNA 表达水平,各组 IL-17 的表达水平未见明显差异(见图 2A),IL-12 p40 亚基($F = 3.932, P = 0.037$)、IL-12 p35 亚基($F = 19.800, P < 0.001$)和 IL-10 ($F = 3.535, P = 0.049$)的表达有显著差异。其中 IL-12 的

表达在白花蛇舌草组是升高的($P < 0.05$),白花蛇舌草灌胃不能降低 IL-12 表达(见图 2B、图 2C)。另一方面免疫抑制因子 IL-10 的表达水平在白花蛇舌草组也显著升高,高于对照组($P < 0.05$),但与 TNBS 组相比,升高不显著(见图 2D)。



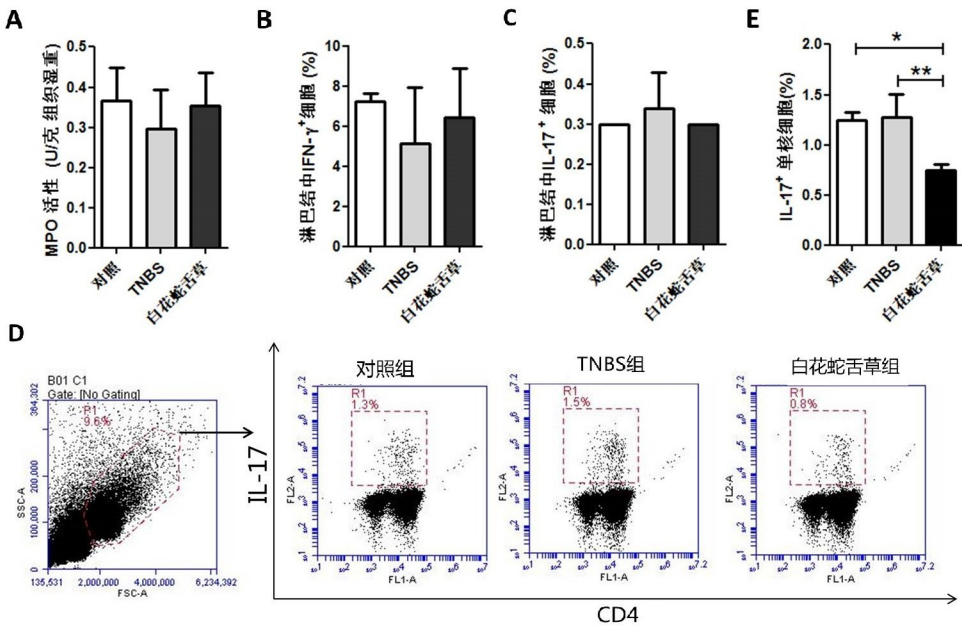
A:IL-17 mRNA 相对表达水平;B:IL-12 p40 mRNA 相对表达水平;C:IL-12 p35 mRNA 相对表达水平;D:IL-10 mRNA 相对表达水平。* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

图 2 定量 PCR 检测结肠组织细胞因子相对表达水平

2.3 白花蛇舌草灌胃后单核细胞群 IL-17 表达减少

本课题组检测了结肠组织 MPO 活性,但未发现各组间差异有统计学意义,见图 3A。本研究同时检测了淋巴结中表达 IFN- γ 和 IL-17 的细胞比例(即 IFN- γ ⁺ 和 IL-17⁺ 细胞比例),发现各组淋巴结中 IFN- γ ⁺ 细胞比例约为 5%(见图 3B),差异无统计学意义($P > 0.05$);对细胞分群分析,也未发现各组淋巴细胞群或单核细胞群中 IFN- γ ⁺ 细胞比例有明显差异(结果未显

示)。IL-17⁺ 细胞的比例在各组间也未发现显著差异(见图 3C),但进一步对细胞分群分析,发现在淋巴细胞群 IL-17⁺ 细胞比例低且各组间没有差异(结果未显示),而在单核细胞群,IL-17⁺ 细胞比例高,各组差异有统计学意义($F = 16.260, P = 0.002$),且白花蛇舌草组 IL-17⁺ 细胞比例相比 TNBS 组差异有统计学意义($P < 0.01$)(见图 3D、图 3E)。



A: 结肠组织 MPO 活性检测的统计图; B: 流式细胞术检测淋巴结中 IFN- γ ⁺ 细胞比例的数据统计图; C: 流式检测淋巴结中 IL-17⁺ 细胞比例的数据统计图; 流式检测单核细胞群 IL-17⁺ 细胞比例的代表流式图 D 和数据统计图 E。

图 3 MPO 及肠系膜淋巴结中表达炎症因子的细胞的检测结果

3 讨论

本研究对 TNBS 诱导的 CD 模型小鼠进行白花蛇舌草水煎液灌胃治疗,通过检测小鼠结肠长度、DAI 评分情况、组织病理以及结肠相关组织炎症因子表达等情况来探究白花蛇舌草对 TNBS 诱导的 CD 模型小鼠的治疗效果。本研究发现白花蛇舌草治疗未能显著降低肠炎疾病的 DAI 评分,但能部分恢复 TNBS 诱导的 CD 模型小鼠的结肠长度和改善其结肠组织病理损伤情况。TNBS 这种半抗原通过结合结肠组织相关蛋白诱导 IL-12 介导的 Th1 型透壁性结肠炎,类似人的 CD^[15];另外已有文献报道 IL-17 在 TNBS 诱导的肠炎模型中表达升高而 IL-10 表达降低^[17]。本研究检测肠道组织中这几种细胞因子的表达,发现结肠组织 IL-12 的两个亚基 p40 和 p35 在 TNBS 组和白花蛇舌草组表达升高;白花蛇舌草治疗未能降低炎症因子 IL-12 的表达,但有促进抑炎因子 IL-10 表达的趋势,而 IL-10 信号通路受损是肠道炎症发生的关键^[18]。虽然结肠

组织 IL-17 的 mRNA 水平在三组间未见显著差异,但肠系膜淋巴结中表达 IL-17 的单核细胞是显著降低的,作为抗原提呈细胞所在群,其 IL-17 表达的降低,有利于减少炎症性 Th 细胞的产生。所以白花蛇舌草可能通过降低单核细胞 IL-17 的表达来缓解肠道炎症损伤。

白花蛇舌草治疗肠炎的疗效已有研究报道,如张振芳等^[12]在葡聚糖硫酸钠诱导的 UC 小鼠模型中的研究发现,白花蛇舌草乙醇提取物可能是通过降低了促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的表达,进而治疗炎症性肠病、抑制肠组织异常增生。本研究则是在 TNBS 诱导的 CD 模型小鼠中进行白花蛇舌草疗效的研究,发现白花蛇舌草通过可能通过抑制单核细胞炎症因子 IL-17 的表达,起到缓解结肠炎症的作用。

目前对白花蛇舌草的抗炎机制还缺少研究,例如白花蛇舌草是否通过调控 NF- κ B 这一经典炎症因子信号通路来调节炎症因子的表达,还是通过其它信号

通路起作用,尚需进一步研究揭示。综上所述,白花蛇舌草对小鼠 CD 型的慢性肠道炎症有缓解作用,可能通过抑制单核细胞促炎因子 IL-17 的表达来发挥抗炎效应,改善结肠组织病理损伤,促进肠黏膜修复。

参考文献:

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:377.
- [2] HORNSCHUH M,WIRTHGEN E,WOLFIEN M, et al. The role of epigenetic modifications for the pathogenesis of Crohn's disease[J]. Clin Epigenet,2021,13(1): 108.
- [3] MACALUSO F S,ORLANDO A,COTTONE M. Anti-interleukin-12 and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease[J]. Expert Opin Biol Ther,2019,19(2):89-98.
- [4] 邵美娟,严玉玺,祁青,等.中药活性成分在炎症性肠病治疗中的应用研究[J].中国中药杂志,2019,44(3):415-421.
- [5] 杨超宇,徐素美,张烁,等.葛琳仪从少阳为枢论治克罗恩病发热[J].浙江中医杂志,2021,56(6):399.
- [6] 曾琳,邱丽娟.中医药治疗克罗恩病肛瘘进展[J].亚太传统医药,2021,17(1):190-192.
- [7] 胥彬.奥美拉唑联合肠道微生态调节剂对新生儿坏死性小肠结肠炎症状改善及免疫功能的影响[J].右江民族医学院学报,2020,42(3):321-323.
- [8] 胡志鹏.透脓散对 TNBS 诱导的 CD 大鼠的治疗作用及机制研究[D].成都:成都中医药大学,2019.
- [9] 张海洋,宋展,钱国武,等.四君子汤加味治疗克罗恩病的临床疗效和对炎症因子的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(17):172-176.
- [10] 张萌,张向东,夏永欣,等.参苓白术散合附子理中丸联合西药治疗克罗恩病临床研究[J].新中医,2019,51(12):73-76.
- [11] 纪宝玉,范崇庆,裴莉昕,等.白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(19):235-240.
- [12] 张振芳,赵宏伟,柴焯,等.白花蛇舌草对葡聚糖硫酸钠诱导的慢性溃疡性结肠炎小鼠的影响[J].中草药,2015,46(23):3520-3525.
- [13] XIA Y L,CHEN H W,XIAO H L, et al. Immune regulation mechanism of vitamin D level and IL-17/IL-17R pathway in Crohn's disease[J]. Exp Ther Med,2019,17(5):3423-3428.
- [14] 刘智娟,宋莎莎,王佳佳,等.不同浓度乙醇对 TNBS 诱导小鼠克罗恩病模型的影响[J].安徽医科大学学报,2015,50(1):112-115.
- [15] COLIGAN JE, KRUISBEEK AM, MARGULIES DH, et al. CurrProtoc Immunol[M]. New Jersey, John Wiley & Sons Inc,2003:15, 19, 1-15, 19, 14.
- [16] 曹卉,熊枝繁.从克罗恩病患者肠黏膜分离出的 1 株黏附侵袭性大肠杆菌对 IL-10 基因敲除结肠炎小鼠的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,2019,28(8):877-881.
- [17] LEE S Y,JEONG J J,EUN S H, et al. Anti-inflammatory effects of ginsenoside Rg1 and its metabolites ginsenoside Rh1 and 20(S)-protopanaxatriol in mice with TNBS-induced colitis[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 762: 333-343.
- [18] ZIGMOND E,BERNSHTEIN B,FRIEDLANDER G, et al. Macrophage-restricted interleukin-10 receptor deficiency, but not IL-10 deficiency, causes severe spontaneous colitis[J]. Immunity,2014,40(5):720-733.

收稿日期:2022-04-21;修回日期:2022-05-13