

本文引文格式:水寅萍,濮之晨. 吴茱萸次碱调控 TGF- β 1/Smad3 信号通路改善小鼠溃疡性结肠炎的作用机制研究[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(5): 747-751.

【论著与临床报道】

吴茱萸次碱调控 TGF- β 1/Smad3 信号通路 改善小鼠溃疡性结肠炎的作用机制研究

水寅萍¹, 濮之晨²

- 皖南医学院研究生学院, 安徽 芜湖 241002;
- 皖南医学院弋矶山医院, 安徽 芜湖 241001)

摘要:目的 研究吴茱萸次碱(Rut)对溃疡性结肠炎小鼠的肠道保护作用,并探究其作用机制。方法 使用饮用葡聚糖硫酸钠盐(DSS)法制造小鼠溃疡性结肠炎损伤模型。按照随机原则将小鼠分为对照组、模型组、Rut低剂量组(10 mg/kg)、Rut中剂量组(30 mg/kg)、Rut高剂量组(100 mg/kg),每组各10只。造模结束后灌胃各剂量Rut,连续1周。记录小鼠的体重变化,HE染色检测肠组织病理变化;酶标免疫吸附法(ELISA)测定血清炎症因子IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平;Western Blot检测TGF- β 1/Smad3相关的表达。结果 与对照组相比,模型组肠组织内炎症因子IL-6、IL-1 β 及TNF- α 表达水平升高($P < 0.05$),TGF- β 1、p-Smad3/Smad3蛋白表达水平升高($P < 0.05$);与模型组相比,Rut各剂量治疗组小鼠肠损伤减轻,炎症因子IL-6、IL-1 β 及TNF- α 表达水平下降($P < 0.05$),TGF- β 1、p-Smad3/Smad3蛋白表达水平下降($P < 0.05$)。结论 本研究结果表明Rut能够有效地保护小鼠溃疡性结肠炎,其作用机制可能与TGF- β 1/Smad3信号通路有关。

关键词:吴茱萸次碱;结肠炎;溃疡性;炎症

中图分类号:R574.62 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)05-0747-05
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05.009

The mechanism of rutaecarpin regulating TGF- β 1/Smad3 signaling pathway to improve ulcerative colitis in mice

Shui Yinping, Pu Zhichen

- Graduate School, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;
- Yijishan Hospital, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To study the protective effect of rutaecarpin (Rut) on the intestinal tract of ulcerative colitis mice and explore its mechanism. **Methods** Ulcerative colitis injury model was established by drinking dextran sulfate (DSS) method. The mice were randomly divided into control group, model group, low-dose Rut group (10 mg/kg), medium-dose Rut group (30 mg/kg) and high-dose Rut group (100 mg/kg), with 10 mice in each group. After the modeling, mice were given Rut in various doses by intragastric administration for 1 week. The changes of body weight were recorded, and the pathological changes of intestinal tissue were detected by HE staining. Serum levels of inflammatory factors IL-6, IL-1 β and TNF- α were determined by enzyme-labeled immunosorbent assay (ELISA). The expression of TGF- β 1/Smad3 was detected by Western Blot. **Results** Compared with the control group, the expression levels of inflammatory factors IL-6, IL-1 β and TNF- α in intestinal tissue in the model group were increased ($P < 0.05$), the expressions levels of TGF-

$\beta 1$, p-Smad3/Smad3 protein were increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, intestinal injury was alleviated and the expression levels of inflammatory factors IL-6, IL-1 β and TNF- α were decreased in mice in various doses Rut group ($P < 0.05$), the expression levels of TGF- $\beta 1$ and p-Smad3/Smad3 protein were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The results suggest that Rut can effectively protect mice from ulcerative colitis, and its mechanism may be related to TGF- $\beta 1$ /Smad3 signaling pathway.

Key words: rutaecarpin; colitis, ulcerative; inflammation

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病的主要形式,患者的肠黏膜出现慢性炎症和溃疡^[1-2]。持续反复腹泻、血便、脓便、腹痛及全身症状是 UC 的主要临床表现^[3]。国外其发病率为十万分之八,在中国则为每十万分之二,且呈逐年上升。并且,由于 UC 的难以根治,患者面临较高的癌变风险。有 9%~10% 的 UC 患者因结直肠癌而死亡^[4-5],目前 UC 的发病机制尚未完全阐明,多数学者认为免疫系统障碍和肠道微生物失衡、环境变化、基因变异等因素与 UC 的发生密切相关^[6-7]。现临床治疗 UC 常用药主要包括氨基水杨酸类、免疫抑制剂、类固醇和一些生物制剂等^[8]。但是这些药物会引起诸多不良反应如恶心、呕吐;库欣综合征;骨髓抑制和感染等问题^[9]。

TGF- $\beta 1$ 是一种调节细胞生长及分化的抗炎细胞因子,具有多种生物学活性,对淋巴细胞增殖和功能有抑制作用,并且抑制巨噬细胞的激活^[10-11]。Smads 家族成员是 TGF- β 下游的信号分子,而 Smad3 是这一信号通路重要的启动者^[12],帮助 TGF- β 从细胞外转导到细胞核内^[13]。TGF- $\beta 1$ /Smad3 可通过诱导细胞外基质成分胶原蛋白和黏蛋白的合成,减少细胞外胶原蛋白分解酶的释放,促进纤维化形成,有益于损伤组织的纤维化修复信号通路调控免疫反应^[14-17],但同时 TGF- β 为化学趋化因子,对单核细胞具有促炎作用,可能会加重肠道炎症^[18],有研究表明 TGF- $\beta 1$ /Smad3 在 UC 模型的大鼠中明显升高,提示该通路可能在 UC 的发生中发挥重要的作用^[17-19]。

Rut 是从吴茱萸中分离出来的具有生物活性的生物碱,吴茱萸是一种在临床上用于治疗头痛、腹痛、产后出血、痢疾和闭经的多功能中药,Rut 作为其中最具代表性的吲哚吡啶喹啉类生物碱对治疗各种心脑血管和代谢疾病具有显著的药理作用。之前的研究发现了 Rut 对 UC 模型小鼠具有一定的治疗作用,但其中潜在的分子机制仍未阐明,本次实验研究的主要目的是研究 Rut 治疗 UC 模型小鼠的作用机制。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验动物 本研究选用 SPF 级雄性昆明小鼠 50 只,8 周龄,体重 19~23 g,小鼠购自北京维通利华实验动物有限公司[动物使用许可证号:SYXK(Wan)

2022-4534],小鼠均饲养在安徽医科大学动物中心,每周检查食物摄入量和体重。所有实验程序均经安徽医科大学动物实验伦理委员会批准(LISC20180460)。

1.1.2 试验试剂 Rut 购自德斯特生物,IL-6、TNF- α 、IL-1 β ELISA 试剂盒、HE 染色试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,BCA 蛋白浓度测定试剂盒、WB 检测试剂盒、DAB 化学发光试剂盒购自碧云天生物技术有限公司,GAPDH 抗体、TGF- $\beta 1$ 、Smad3/p-Smad3 一抗抗体和山羊抗鼠 IgG、山羊抗兔 IgG 购自 Affinity、葡聚糖硫酸钠(DDS)购自陶素生物。

1.1.3 实验仪器 多功能酶标仪(德国徕卡公司);凝胶成像系统(美国伯乐公司);电泳设备(美国伯乐公司);电子分析天平(深圳市奥斯微光学仪器有限公司);麻醉机(上海勤翔科学仪器有限公司);SC-2546 低温高速离心机(美国 Thermo Fisher 公司);倒置荧光显微镜(德国徕卡公司)。

1.2 试验方法

1.2.1 UC 模型小鼠的构建和吴茱萸碱的治疗 在适应性喂养 1 周之后,将小鼠分为 5 组($n = 10$):对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组。对照组小鼠给予无菌水,模型组和治疗组小鼠给予含有 3% DSS 水,小鼠均可自由获得水源。在造模 1 周后,低剂量组、中剂量组、高剂量组分别按照 10 mg/kg、30 mg/kg、100 mg/kg 来灌胃 Rut,对照组和模型组小鼠每天灌胃等量的生理盐水,持续 1 周后解剖取材。

1.2.2 小鼠体重的测量 从试验造模到结束,每天都测量小鼠的体重,通过小鼠体重的变化来判断小鼠的疾病状态。

1.2.3 ELISA 检测小鼠的肠组织中的 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的含量 将各组小鼠的肠组织加入生理盐水后研磨,离心 10 min(4 $^{\circ}$ C, 3000 r/min)后取上清,按照试剂盒说明书配制试剂、标准品、样品。接着加样、加酶、温育、配液、洗涤,最后显色,用酶标仪测定各孔的吸光度值。

1.2.4 HE 检测各组小鼠肠组织的病理变化 组织切片置于二甲苯 I 中 12~15 min,再置于二甲苯 II 中 12~15 min,分别置于无水乙醇 I 和无水乙醇 II 中各 5~10 min,依次置于 90%乙醇、80%乙醇、70%乙醇中各 5 min,最后浸没于蒸馏水 5 min,使其彻底水化,

置于苏木素染液 5 min 后用流水冲洗 10 min, 过蒸馏水后浸没于伊红染液 15 s, 随后继续流水冲洗 10 min, 洗去未结合的染液, 烘干切片后中性树脂封片, 显微镜下拍片观察。

1.2.5 Western Blot 检测各组小鼠中 TGF- β 1/Smad3 蛋白表达 将蛋白定量后, 样品加入到胶孔中, 倒入充足电泳液且加样后开始电泳, 初始电压为 75 V, 大约 30 min, 待 marker 分离后调至 120 V 直到条带跑到玻璃板最底部为止(大约 60 min), 将提前于甲醇中活化的 PVDF 膜根据“黑胶白膜”模式覆盖于胶上(膜和凝胶之间防止出现气泡), 在恒定电流为 200 mA 条件下开始转膜; 将转膜结束的 PVDF 膜浸泡于 5% 的脱脂牛奶中, 摇床上孵育 1~2 h, TBST 洗 5 min, 重复 4 次, 根据抗体说明书提前配置一抗, 将

PVDF 膜浸泡于对应的抗体稀释液中, 4 °C 轻摇孵育过夜, 室温下复温 30 min 后 TBST 洗 5 min, 重复 4 次, 根据抗体说明书提前配置二抗, 摇床上孵育 1~2 h, TBST 洗 5 min, 重复 4 次, 避光配制显色液, 涡旋混匀后用伯乐显影仪曝光。

1.2.6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 对数据进行分析, 所有数据用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用方差分析, 两两之间比较使用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 小鼠的体重变化 与对照组相比, 第 7 天到第 14 天模型组小鼠的体重降低($P < 0.05$), 在给予 Rut 治疗后, 小鼠的体重有了一定程度的恢复, 见表 1。

表 1 各组小鼠体重列表

单位: g

组别	<i>n</i>	实验前	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
对照组	10	26.05±3.54	26.14±5.56	27.71±3.82	28.53±4.76	28.74±5.16	28.88±3.19	29.64±5.22	30.23±4.32
模型组	10	27.13±5.37	27.26±6.72	27.26±1.91	26.2±5.93	25.22±5.54	24.08±6.59	22.27±4.77	20.60±6.81 ^a
Rut 低剂量组	10	27.06±3.22	27.26±5.7	27.91±3.6	26.20±6.2	25.44±5.2	24.68±5.3	23.58±1.2	22.59±4.3
Rut 中剂量组	10	28.32±5.21	28.82±4.9	28.96±4.3	27.85±4.7	27.40±4.3	26.62±5.4	25.58±1.2	25.42±3.7
Rut 高剂量组	10	27.98±4.89	28.87±6.1	28.21±5.3	27.72±3.8	27.09±6.2	26.72±5.8	26.74±3.2	26.71±3.4 ^b

表 1(续) 各组小鼠体重列表

单位: g

组别	<i>n</i>	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14
对照组	10	31.14±4.34	31.52±2.66	31.79±3.72	32.62±4.37	32.06±4.83	32.11±4.48	32.82±5.61
模型组	10	20.14±2.83 ^a	19.65±5.23 ^a	18.62±5.24 ^a	18.44±4.29 ^a	17.56±4.93 ^a	16.98±3.96 ^a	16.75±3.88 ^a
Rut 低剂量组	10	22.26±4.52	22.91±5.08	23.06±3.86 ^b	24.32±2.84 ^b	24.45±3.82 ^b	25.61±2.86 ^b	26.41±3.96 ^b
Rut 中剂量组	10	24.75±3.82 ^b	24.93±5.77 ^b	25.77±5.43 ^b	25.93±6.01 ^b	26.56±4.73 ^b	26.88±3.19	27.82±4.46 ^b
Rut 高剂量组	10	25.71±4.83 ^b	25.29±3.85 ^b	25.69±4.35 ^b	26.47±3.27 ^b	26.62±3.42 ^b	27.93±4.81	28.63±4.51 ^b

注: ①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示; ②与对照组相比, $a: P < 0.05$, 与模型组相比, $b: P < 0.05$ 。

2.2 各组小鼠肠组织 HE 染色结果 由图 1 HE 染色结果可以看出, 对照组各层结构清晰无缺损, 分层明显, 未见炎症细胞浸润。模型组黏膜层缺损不完整, 黏膜层及黏膜下层结构模糊不清晰, 可见大量炎症细胞

浸润。低剂量组部分黏膜层缺失, 黏膜层结构模糊, 较多炎症细胞浸润。中剂量组和高剂量组各层结构较清晰, 小部分黏膜层缺损、稍模糊, 较少炎症细胞浸润。

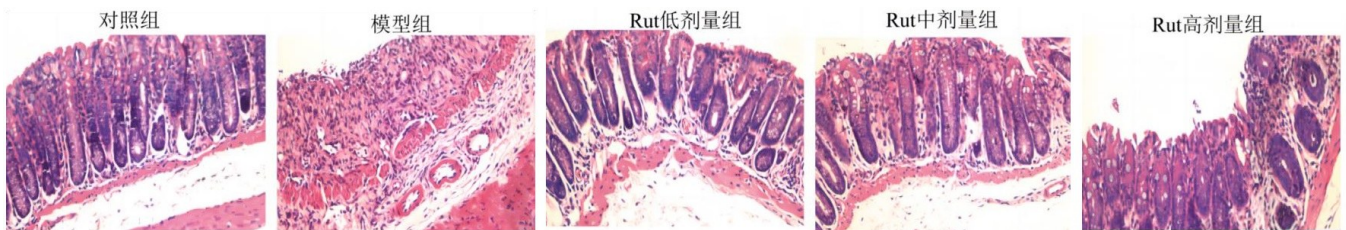


图 1 小鼠肠组织 HE 染色($\times 200$)

2.3 小鼠肠组织中相关炎症因子的表达 与对照组相比, 模型组小鼠肠组织中的炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平升高($P < 0.05$); 在给予 Rut 治疗后, 小鼠

肠组织中的 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 下降, 与模型组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

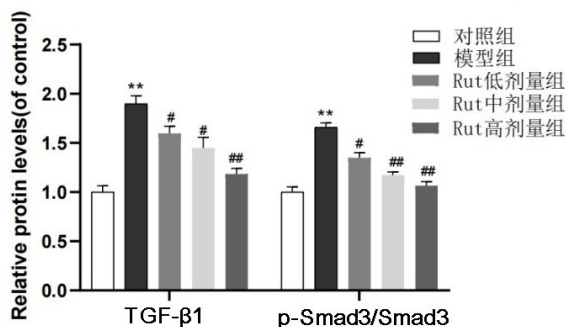
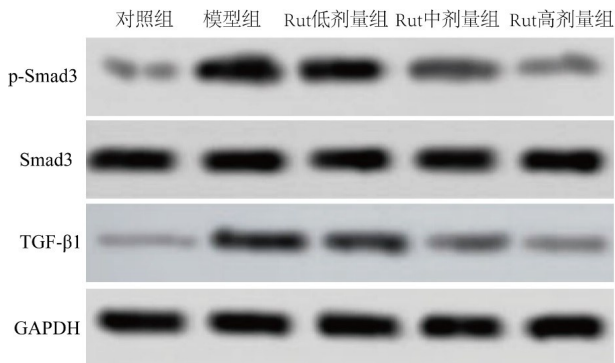
2.4 TGF- β 1/Smad3 在小鼠肠组织中的表达 与对

对照组相比,模型组小鼠的肠组织中 TGF- β 1 的表达升高 ($P < 0.05$),总 Smad3 的表达未出现显著变化,但是 p-Smad3 的表达升高 ($P < 0.05$);与模型组相比,Rut 治疗组的 TGF- β 1 表达减少 ($P < 0.05$),并且在总 Smad3 不变的情况下,p-Smad3 的表达降低 ($P < 0.05$)。见图 2。

表 2 各组小鼠肠组织中的 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 对比结果 单位:mmol/L

组别	n	IL-6	TNF- α	IL-1 β
对照组	10	65.32 \pm 6.52	35.71 \pm 6.21	85.35 \pm 6.35
模型组	10	121.36 \pm 6.31 ^a	75.32 \pm 3.43 ^a	135.39 \pm 7.69 ^a
Rut 低剂量组	10	102.35 \pm 5.24 ^b	65.37 \pm 6.31 ^b	112.35 \pm 4.37 ^b
Rut 中剂量组	10	88.30 \pm 4.35 ^b	51.49 \pm 4.66 ^b	90.37 \pm 4.57 ^b
Rut 高剂量组	10	80.85 \pm 3.25 ^b	33.62 \pm 2.15 ^b	72.54 \pm 3.59 ^b

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与对照组相比,a: $P < 0.05$;与模型组相比,b: $P < 0.05$ 。



注:与对照组比较,** $P < 0.01$;

与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

图 2 TGF- β 1/Smad3 在小鼠肠组织中的表达情况

3 讨论

UC 是一种慢性炎症性疾病,^[20]由免疫反应失调、肠道菌群失调和遗传易感性共同引起。肠道菌群和肠道免疫系统可能在这种疾病中起着至关重要的作用^[21]。临床特征主要包括如腹泻、痰、脓、血便、腹部疼痛等,UC 是反复发作的慢性疾病而且可以发生在任何年龄,对男性和女性都是如此,常见于中青年,虽然治疗 UC 的主要药物有显著的治疗效果,但长期使

用已出现不良反应,长期以来在中国和许多其他亚洲国家广泛使用的中药,可能为 UC 患者提供另一种选择^[22]。Rut 是中国传统的中药之一,具有多种药理活性,在多种疾病中都显示出其功效,有研究表明^[23],Rut 可以通过抑制 NF- κ B 信号通路从而抑制炎症发挥对糖尿病小鼠系膜细胞的保护作用。对于特应性皮炎,Rut 可以通过抑制多种炎症因子如 IL-4、IL-5、IL-13 来发挥治疗作用^[24]。并且 Rut 对于小鼠肝脏缺血再灌注损伤也有一定的保护作用^[25]。一项较早的研究也表明 Rut 可以抑制炎症浸润、渗出和组织增生,减轻结肠黏膜的病理损害和抑制肠道平滑肌运动,对实验性动物急性结肠炎有较好的治疗作用^[26],但其并未对药理机制进行进一步的探索。

本研究表明 Rut 对于小鼠的 UC 有缓解作用,其原因可能与其抗炎的作用有关。本次实验研究结果表明,炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 在 UC 小鼠的肠组织中出现了显著升高,过高的炎症水平可能破坏肠组织细胞中的平衡而引起肠损伤,HE 的结果也印证了这一点。在给予 Rut 之后,小鼠肠组织中的 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 都出现了较为明显的下调,同样 HE 结果也显示了 Rut 治疗可以有效缓解 UC 引起的肠损伤,这种药理作用具有一定的浓度依赖性,这一作用可能是通过 TGF- β 1/Smad 信号通路实现的。

TGF- β 1 是参与到机体炎症免疫的重要细胞因子,它可以激活下游的 Smad3,这一信号传导可能会导致炎症在细胞内的积累^[27-28],炎症的发生发展是 UC 造成机体损伤的重要原因。研究发现在 UC 小鼠中,TGF- β 1 被大量激活,从而进一步激活了下游的 Smad3,使其大量磷酸化从而促进了炎症的发生发展,而在 Rut 治疗后,TGF- β 1 和 p-Smad3/Smad3 的表达量均有显著的下调,从而表明了在小鼠中 Rut 是通过调控 TGF- β 1/Smad 信号通路来改善 UC 的。本研究为今后临床上治疗 UC 提供了相应的理论基础。

参考文献:

- [1] FEUERSTEIN J D,ISAACS K L,SCHNEIDER Y,et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2020,158(5):1450-1461.
- [2] FUMERY M,SINGH S,DULAI P S,et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts:a systematic review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(3):343-356, e3.
- [3] ZHANG B X,LIU K,YANG H Y,et al. Gut microbiota: the potential key target of TCM's therapeutic effect of treating different diseases using the same method-UC and T2DM as examples[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022,

- 12:855075.
- [4] KOU F S, SHI L, LI J X, et al. Clinical evaluation of traditional Chinese medicine on mild active ulcerative colitis: a multi-center, randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(35): e21903.
- [5] WANG X Y, SAUD S M, ZHANG X W, et al. Protective effect of Shaoyao Decoction against colorectal cancer via the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111981.
- [6] ZONG S Y, PU Y Q, XU B L, et al. Study on the physicochemical properties and anti-inflammatory effects of paeonol in rats with TNBS-induced ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 32-38.
- [7] XU L, ZHANG J Q, WANG Y F, et al. Uncovering the mechanism of Ge-Gen-Qin-Lian decoction for treating ulcerative colitis based on network pharmacology and molecular docking verification [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(2): BSR20203565.
- [8] CAO S Y, YE S J, WANG W W, et al. Progress in active compounds effective on ulcerative colitis from Chinese medicines [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(2): 81-102.
- [9] 严子兴, 张晓彬, 郑立升, 等. 中西医治疗溃疡性结肠炎研究进展 [J]. *海峡药学*, 2019, 31(2): 260-262.
- [10] 刘谿, 赵琴平, 董惠芬, 等. TGF- β 信号传导通路及其生物学功能 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9(1): 77-83.
- [11] 王燕, 何兰娟, 朱向东, 等. 四神丸对脾肾虚型溃疡性结肠炎大鼠血清 TGF β 1、IL-6 及结肠组织 TLR-4 mRNA 表达的影响 [J]. *中医药学报*, 2015, 43(5): 118-122.
- [12] 陈婷婷, 郑丰平, 谭嗣伟, 等. Smad3 磷酸化促进溃疡性结肠炎的黏膜修复 [J]. *新医学*, 2014, 45(2): 88-94.
- [13] KANG J S, LIU C, DERYNCK R. New regulatory mechanisms of TGF-beta receptor function [J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(8): 385-394.
- [14] HOCHRAINER K, RACCHUMI G, ANRATHER J. Site-specific phosphorylation of the p65 protein subunit mediates selective gene expression by differential NF- κ B and RNA polymerase II promoter recruitment [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(1): 285-293.
- [15] MA J, LIANG H, JIN H R, et al. Yangonin blocks tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear factor-kappaB-dependent transcription by inhibiting the transactivation potential of the RelA/p65 subunit [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 118(4): 447-454.
- [16] 于锦超, 于敏, 莫炜. NF- κ B 信号通路在肿瘤发生和炎症反应中的作用 [J]. *药物生物技术*, 2016, 23(1): 82-85.
- [17] 郑静, 王继书, 袁瑞. NF- κ B/Snail 在宫腔粘连患者内膜中表达升高 [J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(8): 1054-1058.
- [18] 何裕智, 李俊. 消痔灵注射液介导 TGF- β 1/Smad 信号治疗放射性直肠炎出血的分子机制研究 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(2): 222-226.
- [19] 詹原泉, 丛龙玲, 吕永慧, 等. 肠炎清对溃疡性结肠炎大鼠 TGF- β 1/Smad3/ERK 通路的影响 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(14): 1990-1994, 2001.
- [20] HU J Y, HUANG H, CHE Y, et al. Qingchang Huashi Formula attenuates DSS-induced colitis in mice by restoring gut microbiota-metabolism homeostasis and goblet cell function [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113394.
- [21] GAO W Y, WANG C H, YU L, et al. Chlorogenic acid attenuates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6769789.
- [22] DU L, HA C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4): 643-654.
- [23] 陈娟. 吴茱萸次碱通过靶向 CK2 α 抑制 TGF- β 1/Smad3 和 NF- κ B 信号通路对 db/db 糖尿病小鼠系膜细胞发挥保护作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [24] 顿耿, 祁相焕, 吴德福, 等. 基于 IL-4/STAT6 通路研究吴茱萸次碱对特异性肺炎模型小鼠的改善作用 [J]. *中医学报*, 2022, 37(12): 2643-2648.
- [25] 邹雯佳, 游建, 汪洁, 等. 吴茱萸次碱对小鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(5): 865-868.
- [26] 刘保林, 吴巍巍, 靳长峰, 等. 吴茱萸次碱对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(11): 1273-1277.
- [27] AASHAQ S, BATOOL A, MIR S A, et al. TGF-beta signaling: a recap of SMAD-independent and SMAD-dependent pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1): 59-85.
- [28] 闫雪, 马书鸽, 雷琼, 等. 六味地黄丸通过抑制 TGF- β 1/SMAD 信号通路对多囊卵巢综合征大鼠内分泌代谢的影响 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(12): 2494-2500.

收稿日期: 2023-02-21; 修回日期: 2023-03-19