

猪苓多糖在幽门螺杆菌相关胃炎中的保护作用及机制研究

刘璇^{1,2}, 耿乐^{1,2}, 冯小可^{1,2}, 蒲美旨^{1,2}, 魏睦新^{1,2*}

1. 南京医科大学第一附属医院 中医科, 江苏 南京 210029

2. 南京医科大学中西医结合研究所, 江苏 南京 210029

摘要: 目的 通过幽门螺杆菌(Hp)感染小鼠建立Hp相关胃炎模型, 探讨猪苓多糖的保护作用及机制。方法 将C57BL/6小鼠随机分为4组: 对照组、模型组、猪苓多糖(250 mg·kg⁻¹)组、核转录因子-κB(NF-κB)通路的抑制剂——吡咯烷二硫代甲酸铵(PDTC, 阳性对照, 100 mg·kg⁻¹)组。除对照组外, 其余各组小鼠ig给予Hp悉尼株1(SS1)菌液(1×10⁹ CFU·mL⁻¹), 第1天每只0.4 mL, 以后连续3 d每天ig 1次, 每次0.2 mL。ig Hp完成4周后, 猪苓多糖组和PDTC组给予相应剂量的药物, 对照组和模型组小鼠给予无菌水, 每只0.4 mL, 每天1次持续14 d。将胃取出, 沿胃大弯切开, 肉眼观察胃黏膜变化; 吉姆萨染色验证Hp在小鼠胃黏膜的定植; HE染色观察小鼠胃黏膜组织的炎症浸润状态; 免疫组化检测核因子-κB(NF-κB) p65的表达; Western blotting法检测小鼠胃腺组织炎症因子白细胞介素-8(IL-8)蛋白表达; 酶联免疫吸附法(ELISA)检测小鼠血清中IL-8的表达。结果 与模型组比较, 猪苓多糖组小鼠胃黏膜褶皱整齐, 出血点消失, 黏膜光滑, 胃黏膜颜色红润有光泽; 炎症细胞浸润和其他组织损伤明显减少; 细菌定植数量明显减少; 胃上皮细胞中NF-κB p65的表达减弱; 胃腺组织IL-8蛋白表达水平显著降低($P<0.001$); 小鼠血清中IL-8表达水平显著降低($P<0.001$)。结论 猪苓多糖可能通过抑制炎症信号通路NF-κB相关分子的表达在Hp相关胃炎中发挥保护作用。

关键词: 幽门螺杆菌; 幽门螺杆菌相关胃炎; 胃黏膜上皮细胞; 猪苓多糖; 核转录因子-κB(NF-κB); 炎症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)06-1039-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.004

Study on protective mechanism of *Polyporus polysaccharide* in *Helicobacter pylori* associated gastritisLIU Xuan^{1,2}, GENG Le^{1,2}, FENG Xiaoke^{1,2}, PU Meizhi^{1,2}, WEI Muxin^{1,2}

1. Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

2. Institute of Integrative Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract: **Objective** To investigate the protective effect and preliminary mechanism of *Polyporus polysaccharide* (PPS) in *Helicobacter pylori* (Hp)-associated gastritis by simulating Hp infection in gastric mucosal epithelium *in vitro*. **Methods** C57BL/6 mice were randomly divided into four groups: control group, model group, PPS (250 mg·kg⁻¹) group, and positive control group: pyrrolidinedithiocarbamate ammonium (PDTC, 100 mg·kg⁻¹, the inhibitor of NF-κB pathway). Except for control group, other groups were ig given SS1 solution (1×10⁹ CFU·mL⁻¹), 0.4 mL for the first day, and 0.2 mL for each time, once a day for consecutive 3 days. Four weeks after ig Hp, PPS group and PDTC group were given corresponding doses of drugs, control group and model group mice given a sterile water, each only 0.4 mL, once a day for 14 d. The stomach was removed, cut along the greater curvature of the stomach, and the changes of gastric mucosa were observed by naked eye. After successful modeling, the gastric mucosa tissues of mice were collected and HE staining was performed to observe the inflammatory infiltration status of gastric mucosa tissues of mice. The colonization of Hp in gastric mucosa of mice was verified by Giemsa staining. The expression of NF-κB was detected by immunohistochemistry (IHC). The expression of inflammatory factor interleukin-8 (IL-8) protein in gastric glands of mice was detected by Western blotting. At the same time, Elisa was used to detect the expression of IL-8 in serum of mice. **Results**

收稿日期: 2022-04-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(81971533); 江苏省中医药局科技项目(YB2015166)

第一作者: 刘璇(1992—), 女, 硕士在读, 研究方向为中西医结合消化系统疾病的基础与临床。E-mail: 996703847@qq.com

*通信作者: 魏睦新, 男, 博士, 教授, 研究方向为中西医结合消化系统疾病的基础与临床。E-mail: weimuxin2003@aliyun.com

Compared with model group, the gastric mucosa of PPS group was folded neatly, hemorrhagic points disappeared, the gastric mucosa was smooth, and the gastric mucosa was ruddy and shiny. Inflammatory cells infiltration and other tissue damage of PPS group decreased significantly compared with model group. The number of bacterial colonization of PPS group decreased significantly compared with model group. The expression of NF- κ B p65 of PPS group was decreased in gastric epithelial cells compared with model group. The expression level of IL-8 protein in gastric glandular tissue of PPS group was significantly decreased compared with model group ($P < 0.001$). Serum IL-8 expression was significantly decreased of PPS group in mice compared with model group ($P < 0.001$). **Conclusion** PPS may inhibit the expression of inflammatory signal pathway NF- κ B-related molecules plays a protective role in Hp related gastritis.

Key words: *Helicobacter pylori*; *Helicobacter pylori* associated gastritis; gastric mucosal epithelial cells; *Polyporus polysaccharide*; NF- κ B pathway; inflammation

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是胃癌的最大危险因素,全世界近75%的胃癌是由它引起的^[1]。流行病学调查发现亚洲东部地区的胃癌发病率最高,占全世界发病率的68%以上;相比之下,西欧、北美、非洲等是发病率较低的地区^[2]。根除Hp对初级胃癌预防的有效性已在高发病率地区和西方国家的几项临床试验和队列研究中得到证明^[3]。

猪苓,味甘,性淡、平,归属肾、膀胱经,具有利水渗湿的功效,猪苓多糖(*Polyporus polysaccharide*)是猪苓提取的多糖类物质,也是猪苓的主要活性物质。现代药理学研究发现猪苓多糖具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导分化凋亡、抗氧化、护肝、抗炎、抗纤维化等作用^[4]。本课题组长期运用化痰消癥方在临床上治疗Hp相关胃炎及Hp感染后胃黏膜损伤,疗效显著。猪苓是化痰消癥方中的关键药物之一,近年来本课题组对其主要成分猪苓多糖进行了研究, Jiang等^[5]的研究证实了猪苓多糖在体内外对肺纤维化的治疗作用和初步机制,林贞妍等^[6]的研究表明猪苓多糖在体外对胃上皮细胞的肠上皮化生有一定的逆转作用,其作用机制可能是抑制尾型同源盒2(CDX2)的异位表达和活化,同时维持性别决定区Y框蛋白2(SOX2)、Kruppel样转录因子4(KLF4)的表达,发挥保护胃黏膜上皮细胞的作用。但猪苓多糖对Hp造成的胃上皮损伤的作用尚不明确。

多项研究已证实猪苓多糖的抗炎作用,脂多糖(LPS)刺激小鼠巨噬细胞系J774细胞后,不同浓度的猪苓多糖均能抑制细胞中炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8和诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)的高表达^[7]。另外,猪苓多糖可以减少肺纤维化组织的炎症浸润水平,降低IL-1 β 、转化生长因子- α (TGF- α)等的表达^[8-9]。但猪苓多糖在Hp相关性胃炎中是否也有类似的炎症抑制作用值得

进一步研究,本研究拟通过体内实验观察猪苓多糖在Hp相关胃炎中的保护作用,并初步探索其作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

C57BL/6实验用小鼠,5~6周龄,雄性,体质量16~18 g,购自南京市江宁区青龙山动物繁殖场,实验动物生产许可证号SCXK(浙)2019-0002,饲养于南京医科大学实验动物中心。小鼠在饲养过程中可自由获取小鼠标准饲料及纯净水,每8只小鼠1笼,每周定期更换鼠笼垫料,室温保持(23 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,相对湿度控制在(45 $\pm$ 10)%,实验维持12 h光照和12 h暗循环。动物实验及操作均严格遵守南京医科大学实验动物中心指定的动物实验伦理及规章制度。本实验已被动物福利伦理委员会批准,伦理编号为IACUC-2108011。

1.2 药物及主要试剂

猪苓多糖,上海源叶生物科技有限公司(货号S25309,质量分数98%);吡咯烷二硫代甲酰胺(pyrrolidinedithiocarbamate ammonium, PDTC),核转录因子- κ B(NF- κ B)通路的抑制剂,美国MCE生物科技有限公司(货号HY-18738,质量分数99.04%);奥硝唑,货号H20113125,中国仁和药业;枸橼酸铋钾颗粒(丽珠得乐),货号H1090086,中国丽珠医药;阿莫西林分散片,货号H20046510,中诺药业(石家庄)有限公司;2%碳酸氢钠片,货号H42021753,中国远大药业;Hp悉尼株1(sydney strain 1, SS1),江苏省人民医院消化科赠予;1%戊巴比妥钠,上海信裕生物科技有限公司。

4%多聚甲醛、牛血清白蛋白(BSA),武汉赛维尔生物科技有限公司;二甲苯,国药集团化学试剂有限公司;HE染色试剂盒、改良型柠檬酸钠抗原修复液(50 $\times$)、抗体稀释缓冲溶液,上海碧云天生物技术有限公司;全蛋白提取试剂盒,江苏凯基生物

技术股份有限公司;一抗 β -actin、CXCL/IL8, Proteintech公司;一抗NF- κ B p65, Affinity Biosciences公司;二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO), Sigma Aldrich公司;小鼠IL-8 ELISA检测试剂盒,上海碧云天生物技术有限公司。

1.3 主要仪器

H₂酶标仪,美国BioTek公司;电泳槽、电泳仪、转膜槽、转膜夹,美国Bio-Rad公司;ChemiDocXR化学发光成像系统,上海天能科技有限公司;Nikon Eclipse光学倒置显微镜,日本尼康公司;AE240电子分析天平,瑞士Mettler Toledo公司;PH-XDS5光学显微镜,凤凰光学股份有限公司。

2 方法

2.1 Hp感染小鼠模型的建立^[10-13]

将32只6~8周的C57BL/6小鼠,适应性喂养1周后,随机分成对照组、模型组、猪苓多糖(250 mg·kg⁻¹)组、PDTC(阳性对照,100 mg·kg⁻¹)组,剂量均根据参考文献设定^[9,14],每组8只。配制奥硝唑每只2.6 mg、枸橼酸铋钾颗粒每只1.2 mg、阿莫西林每只5 mg混合液体,ig给予小鼠清除胃内杂菌,然后禁食12 h、禁水4 h。ig Hp前1 h ig予2%碳酸氢钠0.2 mL,除对照组外,其余各组小鼠ig给予SS1菌液(1×10⁹ CFU·mL⁻¹),第1天每只0.4 mL,以后连续3 d每天ig 1次,每次0.2 mL。ig完成后4周,每组随机抽取2只小鼠进行胃黏膜组织HE染色,检验造模是否成功。

2.2 实验动物给药及取材

ig Hp完成4周后,猪苓多糖组和PDTC组给予相应剂量的药物,对照组和模型组小鼠给予无菌水,每只0.4 mL,每天1次,持续14 d,每天观察各组小鼠进食水、排便、精神活动及毛色变化情况。于末次给药后分别禁食12 h和禁水4 h,用1%戊巴比妥钠100 mg·kg⁻¹麻醉小鼠,剖腹,用1次性采血针收集腹主动脉血液,3 000 r·min⁻¹离心5 min获取上层血清;并结扎胃贲门和幽门,将胃取出,沿胃大弯切开,肉眼观察胃黏膜变化。放入PBS溶液中冲洗,将取出的胃黏膜标本分为2部分,一部分置于4%多聚甲醛固定,经石蜡包埋、切片,用于后续吉姆萨染色、HE染色和免疫组化;另一部分经液氮速冻后,储存在-80℃冰箱,用于提取组织蛋白。

2.3 HE染色

将石蜡切片提前放在65℃烘箱中,烘片2 h;然后常规进行脱蜡,再用去离子水

冲洗干净切片。先用适量苏木素染液染色控制时间5 min,水洗时间控制5 s,保证切片上无残留染液;再用适量伊红染液染色25 s左右;最后增色液冲洗2次,晾干多余液体,保证切片干燥;中性树脂封片,拍片。

2.4 吉姆萨染色

将石蜡切片提前放在65℃烘箱中,烘片2 h;然后常规进行脱蜡,再用去离子水冲洗干净切片。将玻片组织四周的水滴擦净,然后将配好的1×吉姆萨染液滴加在切片组织上,覆盖染色1 h后,冲洗2次,晾干多余液体,保证切片干燥;中性树脂封片,拍片。

2.5 免疫组织化学(IHC)染色检测NF- κ B p65

将切片脱蜡后,分别经过高压抗原修复1.5 min,孵育一抗过夜,二抗孵育,显色后,将切片置于苏木素染液中复染2 min,反蓝30 s,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片和拍片。

2.6 Western blotting法检测IL-8蛋白表达

按照试剂盒说明书分别提取核蛋白及全蛋白,按照BCA试剂盒说明进行蛋白浓度测定。然后进行SDS-PAGE凝胶电泳,PVDF转膜,5%的脱脂牛奶室温封闭。加入一抗后放入4℃孵育过夜。次日孵二抗,洗膜后,滴加ECL化学发光液曝光成像,然后使用Image J软件分析。

2.7 ELISA法检测血清中IL-8水平

根据试剂盒说明书检测血清中IL-8水平。

2.8 统计分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$,用Graphpad 8.0.2软件进行分析及数据图像呈现。2组间比较用Student's *t*检验;3组以上比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。

3 结果

3.1 猪苓多糖对Hp感染的胃黏膜组织的保护作用

Hp感染4周后,模型小鼠出现炎症感染症状,如食欲减退、腹泻和体质量减轻,胃黏膜表面粗糙晦暗,胃褶皱紊乱,黏膜下微血管暴露,目测可直接看到许多出血点,如图1箭头所示。与模型组比较,猪苓多糖组小鼠胃黏膜褶皱整齐,出血点消失,黏膜光滑,胃黏膜颜色红润有光泽。

3.2 猪苓多糖对Hp感染引起的胃黏膜炎性浸润和黏膜损伤的作用

胃黏膜的组织学特征变化是猪苓多糖治疗Hp相关性胃炎疗效的直接证据。对照组小鼠

形态正常,胃腺和壁细胞紧密有序;模型组小鼠胃腺排列不规则,大量淋巴细胞和浆细胞浸润;与模型组比较,猪苓多糖组和PDTC组在治疗后,炎症细胞浸润和其他组织损伤明显减少。结果见图2。

3.3 猪苓多糖对Hp在胃黏膜组织定植的影响

如图3所示,吉姆萨染色显示,Hp在模型组小鼠胃黏膜中定植的数目很多,而对照组没有观察到;与模型组相比,猪苓多糖和PDTC组细菌定植数量明显减少。

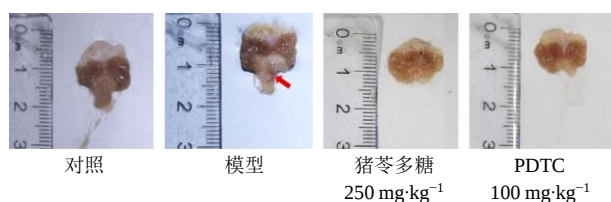


图1 小鼠胃黏膜组织解剖图
Fig. 1 Gastric mucosal anatomy of mice

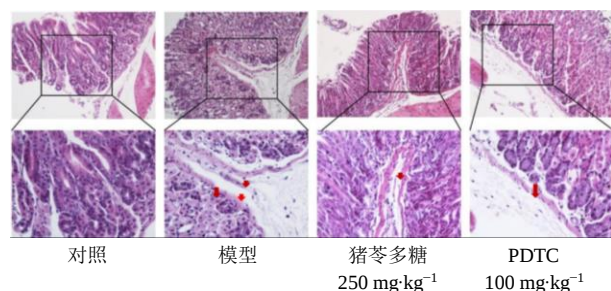


图2 HE染色
Fig. 2 HE stain

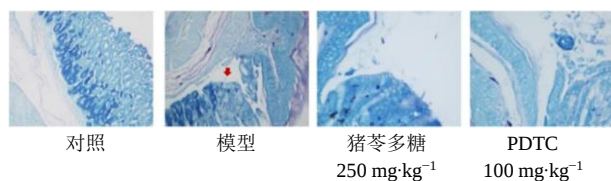


图3 吉姆萨染色
Fig. 3 Giemsa stain

3.4 猪苓多糖对Hp感染后NF-κB p65表达的影响

光镜下,阳性细胞为胃上皮细胞,细胞核呈深棕色。如图4所示,与对照组相比,模型组的NF-κB p65免疫反应细胞明显增加;与模型组相比,猪苓多糖和PDTC组胃上皮细胞中NF-κB p65的表达减弱。

3.5 猪苓多糖对感染Hp的小鼠胃腺组织IL-8蛋白表达的影响

如图5所示,Western blotting结果显示,与对照组比较,模型组小鼠胃腺组织IL-8蛋白表达水平显

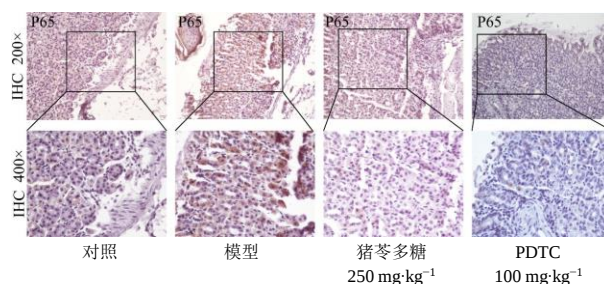
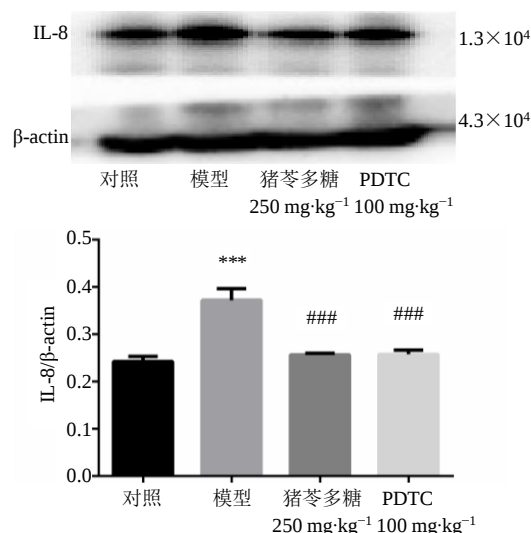


图4 IHC染色
Fig. 4 IHC stain



与对照组比较:*** $P < 0.001$;与模型组比较:### $P < 0.001$
*** $P < 0.001$ vs control group; ### $P < 0.001$ vs model group

图5 胃腺组织IL-8的蛋白表达($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 5 Protein expression of IL-8 in gastric gland tissue($\bar{x} \pm s, n=8$)

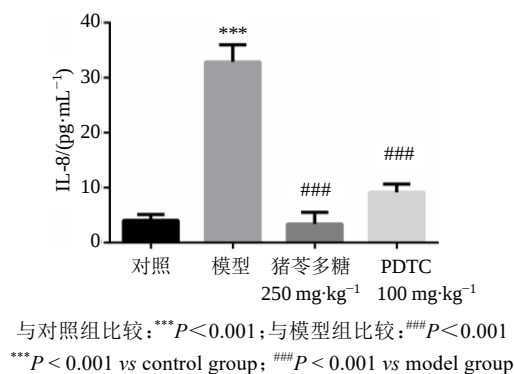
著升高($P < 0.001$);与模型组比较,ig猪苓多糖和PDTC后,小鼠胃腺组织IL-8蛋白表达水平显著降低($P < 0.001$)。

3.6 猪苓多糖对小鼠血清中IL-8的影响

结果显示,感染Hp后,与对照组比较,模型组小鼠血清中IL-8水平显著升高($P < 0.001$);与模型组比较,ig猪苓多糖和PDTC后,小鼠血清中IL-8水平显著降低($P < 0.001$)。结果见图6。

4 讨论

胃壁内侧是一层排列紧密的单层上皮柱状细胞,在胃黏膜上皮表面有大量密集的胃腺体结构。每一个胃腺结构有两层黏液层,一种是产生富含黏蛋白5AC(MUC5AC)的黏液小凹细胞;另一种是分泌黏糖蛋白6(MUC6)的腺体黏液细胞;胃腺体周围的两层黏液是一种黏弹性流体^[15]。在正常高胃酸环境下,这种弹性黏液更密集,Hp鞭毛运动显著受损。当Hp感染胃黏膜上皮发生炎症时,Hp通过质

图6 血清IL-8水平($\bar{x} \pm s, n=8$)Fig. 6 Serum IL-8 levels($\bar{x} \pm s, n=8$)

子门控通道吸收尿素,并用脲酶水解,产生 NH_3 和 CO_2 ,改变pH值,改变黏液流动弹性^[16],Hp更容易穿过黏液定植到胃黏膜上皮细胞上。Hp利用外膜蛋白(OMPs)通过黏附因子癌胚抗原细胞黏附分子(CEACAM)与高度多态的上皮表面受体结合,避免脱落,介导调节细胞凋亡、增殖、免疫和运动的信号^[17]。Hp定植在胃黏膜上皮细胞上后,可以通过IV型分泌系统将毒力蛋白细胞毒素相关基因(CagA)蛋白注入细胞内。细菌病原体相关分子模式(PAMPs)激活模式识别受体(PPRs)启动促炎症基因和介质的转录。启动这种反应的主要转录因子是活化B细胞的NF- κ B。NF- κ B的活化诱导炎症相关的细胞因子的产生,如IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-18和IL-8,以及固有免疫细胞的招募,如淋巴细胞和中性粒细胞^[18]。

目前研究已证实NF- κ B可以增加炎症因子、趋化因子及其相关受体的表达,被认为是刺激免疫系统的促炎信号通路^[19]。据报导NF- κ B可以参与诱导多种促炎因子的表达(IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-15、IL-17、IL- β 和TNF- α)^[20]。NF- κ B被认为是参与自身免疫病(AD)类风湿性关节炎(RA)、慢性肝炎、肾脏损伤等多种疾病的主要炎症途径之一^[21],已有报导发现Hp刺激胃黏膜上皮细胞后,会激活NF- κ B通路,活化的 κ B激酶(即IKK复合体)促使p65发生核易位,作为开关调控下游基因的转录^[22],造成胃黏膜上皮的炎性损伤。且有报导发现猪苓多糖可以通过抑制NF- κ B信号通路相关分子,降低TNF- α 等炎症因子的表达^[23]。

Hp相关胃炎是以中性粒细胞和淋巴细胞浸润为主要病理表现的一种疾病,内镜下可见散发的黏膜充血水肿、糜烂及出血点。如图1所示,通过对小鼠胃黏膜解剖,肉眼可见Hp组胃黏膜表面粗糙晦暗,胃褶皱紊乱,黏膜下微血管暴露,目测可直接看

到许多出血点。而与模型组相比,ig猪苓多糖后的小鼠胃黏膜褶皱整齐,出血点消失,黏膜光滑,胃黏膜颜色红润有光泽。

现代药理学研究和近年来的多项研究发现,猪苓多糖具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导分化凋亡、抗氧化、护肝、抗炎、抗纤维化等作用^[24],同时有报道发现,在治疗肺纤维化、慢性肝炎、膀胱癌等疾病中,猪苓多糖可以抑制TNF- α 、NF- κ B信号通路相关分子的表达^[25]。Hp感染诱导的NF- κ B信号通路相关分子的激活又在Hp相关胃炎中发挥着关键作用,推测猪苓多糖可对Hp感染的胃黏膜的损伤有修复作用。对此,小鼠黏膜包埋后制作切片,首先用吉姆萨染色确定了ig Hp后,小鼠胃黏膜可见Hp定植,猪苓多糖与PDTC组小鼠Hp定植数量明显减少;经HE染色后,模型组小鼠胃腺体与固有层之间可见大量中性粒细胞和淋巴细胞浸润,而ig猪苓多糖和PDTC后,这种炎症浸润缓解。又通过Western blotting及ELISA实验分别检测小鼠胃黏膜组织蛋白及血清中IL-8表达,与对照组相比,模型组小鼠IL-8表达量显著升高,而猪苓多糖组和PDTC组小鼠IL-8表达量较模型组显著降低。

Hp感染胃黏膜上皮细胞后,NF- κ B通路被激活,并启动相关基因发生转录,启动下游炎症因子的表达,这可能是导致Hp感染后慢性活动性胃炎的关键步骤。而猪苓多糖可能通过抑制NF- κ B信号通路的相关分子表达,进而抑制其下游炎症因子的表达,对Hp感染的胃黏膜上皮细胞发挥保护作用。本研究在一定程度上证实了猪苓多糖在Hp相关胃炎中的抗炎作用,补充了猪苓多糖的药理作用,并为其修复被Hp损坏的胃黏膜的临床应用提供了一定的理论基础和实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Thrift A P, El-Serag H B. Burden of gastric cancer [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534-542.
- [2] Morais S, Costa A R, Ferro A, et al. Contemporary migration patterns in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review [J]. Helicobacter, 2017, 22(3): e12372.
- [3] Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. 10-year trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by sitafloxacin-based third-line rescue therapy [J]. Digestion, 2020, 101(5): 644-650.

- [4] Georgopoulos S, Papastergiou V. An update on current and advancing pharmacotherapy options for the treatment of *H. pylori* infection [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22(6): 729-741.
- [5] Jiang J T, Wang F, Luo A S, et al. *Polyporus polysaccharide* ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by suppressing myofibroblast differentiation via TGF- β /Smad2/3 pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 767.
- [6] 林贞妍, 冯小可, 崔国良, 等. 猪苓多糖对胃肠上皮化生细胞模型的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(1): 8-13.
- Lin Z Y, Feng X K, Cui G L, et al. Effect of *Polyporus umbellatus* polysaccharides on gastrointestinal *Metaplasia* cell model induced *in vitro* [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2021, 29(1): 8-13.
- [7] 江泽波, 李思明, 赵晋, 等. 猪苓多糖对LPS诱导的J774炎症模型的抗炎作用及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 156-159.
- Jiang Z B, Li S M, Zhao J, et al. Anti-inflammatory effect and mechanism of *Polyporus* polysaccharide on LPS-stimulated J774 cells [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(3): 156-159.
- [8] Li H L, Yan Z, Xiong Q P, et al. Renoprotective effect and mechanism of polysaccharide from *Polyporus umbellatus* *Sclerotia* on renal fibrosis [J]. Carbohydr Polym, 2019, 212: 1-10.
- [9] 李全有, 刘海军. 猪苓多糖对LPS诱导的急性肺损伤模型大鼠炎症因子的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(22): 21-24.
- Li Q Y, Liu H J. Effects of *Polyporus umbellatus* polysaccharide on inflammatory factors in rats with LPS-induced acute lung injury [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2021, 30(22): 21-24.
- [10] 周义方, 喻斌, 徐寅, 等. 基于FoxO信号通路探讨Hp相关性胃炎脾胃湿热证胃黏膜细胞凋亡的机制 [J]. 中医药学报, 2020, 48(8): 12-18.
- Zhou Y F, Yu B, Xu Y, et al. Apoptosis mechanism on gastric mucosa cells of Hp associated gastritis of spleen - stomach dampness - heat based on foxo signal pathway [J]. Acta Chin Med Pharm, 2020, 48(8): 12-18.
- [11] 徐文娇, 黄雨梅, 钟晓琳, 等. 等量幽门螺杆菌不同灌胃方法对小鼠胃黏膜的影响 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2019, 44(6): 628-633.
- Xu W J, Huang Y M, Zhong X L, et al. Effect of equal concentration of *Helicobacter pylori* suspension on gastric mucosa in mice by different gavage methods [J]. J Central South Univ Med Sci, 2019, 44(6): 628-633.
- [12] 连大卫, 扶丽君, 许艺飞, 等. 幽门螺杆菌感染小鼠慢性胃炎模型的建立及评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(7): 6-12.
- Lian D W, Fu L J, Xu Y F, et al. Establishment and evaluation of a mouse model of chronic gastritis induced by *Helicobacter pylori* [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(7): 6-12.
- [13] 罗萍, 周曾芬. 建立幽门螺杆菌感染BALB/c小鼠动物模型 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(1): 27-29, 33.
- Luo P, Zhou Z F. The establishment of BALB/c mouse model with *Helicobacter pylori* infection [J]. J Clin Med Pract, 2013, 17(1): 27-29, 33.
- [14] Qin J D, Cao Z H, Li X F, et al. Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) on NF- κ B activation and CYP2E1 content of rats with immunological liver injury [J]. Pharm Biol, 2014, 52(11): 1460-1466.
- [15] Fagoonee S, Pellicano R. *Helicobacter pylori*: Molecular basis for colonization and survival in gastric environment and resistance to antibiotics. A short review [J]. Infect Dis, 2019, 51(6): 399-408.
- [16] Moonens K, Hamway Y, Neddermann M, et al. *Helicobacter pylori* adhesin HopQ disrupts *trans* dimerization in human CEACAMs [J]. EMBO J, 2018, 37(13): e98665.
- [17] Zhao Q, Busch B, Jiménez-Soto L F, et al. Integrin but not CEACAM receptors are dispensable for *Helicobacter pylori* CagA translocation [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(10): e1007359.
- [18] Lehours P, Ferrero R L. Review: *Helicobacter*: inflammation, immunology, and vaccines [J]. Helicobacter, 2019, 24(Suppl 1): e12644.
- [19] Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, et al. The role of nuclear factor-kappa B signaling in human cervical cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 120: 141-150.
- [20] Ahmadi A, Niknahad H, Li H F, et al. The inhibition of NF κ B signaling and inflammatory response as a strategy for blunting bile acid-induced hepatic and renal toxicity [J]. Toxicol Lett, 2021, 349: 12-29.
- [21] Ilchovska D D, Barrow D M. An Overview of the NF- κ B mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF- κ B ligand RANKL and related

- nutritional interventions [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20 (2): 102741.
- [22] Lampiasi N, Montana G. An *in vitro* inflammation model to study the Nrf2 and NF- κ B crosstalk in presence of ferulic acid as modulator [J]. Immunobiology, 2018, 223 (4/5): 349-355.
- [23] 曾星, 危建安, 韩凌, 等. 猪苓多糖对膀胱癌细胞 TLR2/4-NF- κ B 信号通路相关基因影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(5): 440-443.
- Zeng X, Wei J N, Han L, et al. Effects of *Polyporus* polysaccharide on genes related to TLR2/4-NF- κ B signaling pathway in bladder cancer cells [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2010, 26(5): 440-443.
- [24] 马小青, 杨敏, 涂仪军, 等. 高良姜抗幽门螺杆菌相关性胃炎有效部位的筛选及对 NF- κ B 信号通路的抑制作用 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3838-3842.
- Ma X Q, Yang M, Tu Y J, et al. Study on effective fraction screening of *Alpiniae Officinarum Rhizoma* against *H. pylori* related gastritis and its inhibitory effect on NF- κ B signaling pathway [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(7): 3838-3842.
- [25] Volmar M N M, Cheng J Y, Alenezi H, et al. Cannabidiol converts NF- κ B into a tumor suppressor in glioblastoma with defined antioxidative properties [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(11): 1898-1910.

【责任编辑 兰新新】