

基于 NF- κ B 信号通路的中药抗溃疡性结肠炎研究进展

王鹏程¹, 赵珊¹, 冯健¹, 赵宏^{1,2}, 王秋红^{1*}, 匡海学^{1*}

1. 黑龙江中医药大学 中药学教育部重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 佳木斯大学药学院, 黑龙江 佳木斯 154000

摘要: 溃疡性结肠炎是一种慢性、非特异性肠病, 其发病机制尚不明确。目前的治疗以氨基水杨酸、类固醇激素与免疫抑制剂 3 类药物为主, 但是无法有效的防治, 不可长期使用。近年来, 大量研究以中药复方、单味药或者活性成分为研究对象, 以期开发出治疗、预防溃疡性结肠炎的新型药物。就 NF- κ B 信号通路在溃疡性结肠炎中的作用及以 NF- κ B 通路中相关蛋白和酶为靶点的中药抗溃疡性结肠炎的研究进展进行综述。

关键词: NF- κ B 信号通路; 溃疡性结肠炎; 中药复方; 单味药材; 活性成分

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)10-1556-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.10.026

Advances in studies on Chinese materia medica for treatment of ulcerative colitis based on NF- κ B signal pathway

WANG Peng-cheng¹, ZHAO Shan¹, FENG Jian¹, ZHAO Hong^{1,2}, WANG Qiu-hong¹, KUANG Hai-xue¹

1. Key Laboratory of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Pharmacy College of Jiamusi University, Jiamusi 154000, China

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is a chronic and relapsing condition of the intestinal inflammation of unknown etiology and remains one of the most intractable gastrointestinal diseases, impairing quality of life and carrying a high risk of colorectal cancer in patients with UC. Currently, aminosalicylic acid, steroid hormone, and immunosuppressor are the main drugs for treating UC. However, all of them can not cure UC once and for all. In recent years, many scholars attempted to find new drugs in the extracts and active compounds from herbs for the prevention and treatment of UC. The paper summarized the status of nuclear factor kappa B (NF- κ B) signal pathway of UC, and those anti-inflammation Chinese materia medica regarded proteins and enzymes of NF- κ B pathway as targets.

Key words: NF- κ B signal pathway; ulcerative colitis; compound Chinese materia medica; single herb; active ingredient

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性、非特异性肠病, 其病程漫长、常反复发作、迁延不愈, 给患者的工作和生活带来很大的痛苦; 并且长期的 UC 极易导致癌变, 研究发现 10~20 年的 UC 患者癌变的发生率高达 28%^[1]。近年来, UC 的发病率呈上升趋势, 且趋于年轻化, 以 20~25 岁患者居多; 但其发病机制尚不明确, 现认为与免疫、遗传、精神及感染等多种因素相关^[2-3]。目前对 UC 的治疗以氨基水杨酸类药物 (5-ASA)、肾上腺糖皮质激素类药物 (GCS) 与免疫抑制剂 3 类药物为主, 但是都存在不足: 氨基水杨酸类药物为治

疗轻、中度 UC 的主要药物, 也是维持缓解最有效的药物, 但是其毒副作用较大; 肾上腺糖皮质激素是单一最为有效的抑制急性活动性炎症的药物, 但是长期使用无维持作用; 免疫抑制剂起效较慢, 毒性较大, 最主要的副作用是骨髓抑制。传统中医学认为 UC 属于“肠癖”的范畴^[4], 湿热为其主要致病邪气; UC 的发病是脾胃虚弱、肾阳不足、湿热内蕴、瘀血阻滞等多个因素作用的结果, 先天禀赋不足、后天脾胃不健是发病的主要原因^[5]。核因子- κ B (NF- κ B) 已成为 UC 治疗中非常有价值的靶, 通过寻找抑制 NF- κ B 信号通路的药物来抑制 UC 已

收稿日期: 2014-12-30

基金项目: 国家“973”项目课题 (2013CB531801); 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12541818)

作者简介: 王鹏程 (1987—), 博士在读, 研究方向为中药化学。E-mail: wpcwal@163.com

*通信作者 匡海学 Tel: (0451)82193001 E-mail: hxkuang@hotmail.com

成为 UC 治疗研究的重点。中药在抑制 NF- κ B 信号通路方面的研究已取得一定进展,且对 UC 的治疗有独特的优势(不良反应少、作用全面),展现出广阔的前景,临床上也取得了可喜的进展。

1 NF- κ B 信号通路在 UC 中的作用

NF- κ B 是一种核转录因子,是多种信号传导途径的汇聚点,与多种基因启动子部位 κ B 位点发生特异性结合并促进其相关基因转录的蛋白质因子,涉及到细胞转化、增殖和凋亡等,参与调节多种炎症和免疫基因的转录与表达^[6]。NF- κ B 不但在机体的正常生理状态中发挥重要作用,而且其异常活化与众多疾病的发生密切相关,包括哮喘、类风湿性关节炎、糖尿病、肿瘤、动脉粥样硬化、中风和炎症性肠病等^[7]。因此,抑制 NF- κ B 通路成为治疗众多疾病的重要策略。研究发现溃疡性结肠炎患者病变结肠黏膜组织 NF- κ B 表达水平显著增高,并与 UC 病情活动性和严重性相关,因此对于病情评估和治疗效果判断有一定指导意义^[8]。Rachmilewitz 等^[9]在大鼠结肠炎实验中发现结肠黏膜组织中活化的 NF- κ B 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和细胞间黏附分子 (ICAM-1) 表达上调,而核转录因子 κ B 抑制蛋白 (I κ B) 水平下降。Yu^[10]发现 NF- κ B 在溃疡性结肠炎患者肠道黏膜上皮、隐窝上皮细胞和固有层单核细胞中高度表达,并且这些细胞的细胞核中 NF- κ B 的表达明显高于细胞质。细胞因子在 UC 病理过程中起重要作用,促炎因子过多分泌,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。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 在核内与 κ B 序列结合,促进多种促炎性细胞因子,如白细胞介素 (IL) -1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- α 等基因转录。研究表明 UC 黏膜在 NF- κ B 活性增高的同时伴有 IL-1、IL-6 及 TNF- α 的活化,可促进 NF- κ B 进一步活化,后者通过正反馈进一步增加 IL-1 及 TNF- α 的分泌,同时使其他细胞因子如 IL-6、IL-8 等的表达也增加,如此产生级联反应,使炎症过程得以放大和持续^[11]。

2 基于 NF- κ B 信号通路的中药防治 UC 的研究

2.1 中药复方

泄浊解毒方由鱼腥草、败酱草、红藤、葛根、车前子、黄连、黄芩、薏苡仁及木香组成。研究发现泄浊解毒方可显著降低三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导的 UC 模型大鼠结肠组织 Toll 样受体-2 (TLR2)

mRNA 及 I κ B- α 的表达,降低血清中 IL-8 及 IL-1 β 的量,且以大剂量表现更为明显,通过降低 TLR2 mRNA 转录水平,使 TLR2 蛋白的合成、表达减少,阻断了 TLR2/NF- κ B 信号通路的转导,使 NF- κ B 的活性受到抑制,减少 IL-8 及 IL-1 β 的分泌,阻断炎症的放大效应,从而有效减轻炎症反应对机体造成的损伤,这可能是泄浊解毒方治疗 UC 的作用机制之一^[12-13]。此外,泄浊解毒方能改善 UC 大鼠的营养状况,增加体质量,降低 NF- κ B p65 表达,提高 IL-10 水平,降低 TNF- α 的量,从而抑制炎性细胞、修复受损肠黏膜、减轻炎症、促进溃疡愈合^[14]。荣英蕊等^[15]发现 UC 模型大鼠的结肠组织 NF- κ B p65 和 ICAM-1 表达均较空白组明显增高,表明 UC 的发生与两者密切相关;而泄浊解毒方能显著促进 UC 大鼠的炎症吸收和组织修复,改善结肠黏膜损伤指数 (CMDI) 评分,降低 NF- κ B p65、ICAM-1 的表达。其机制可能是通过抑制 NF- κ B p65 的活性,从而下调 ICAM-1 的表达,抑制炎性细胞与血管内皮细胞的黏附,减少炎性细胞渗出,进而减轻肠道的炎症反应,促进损伤愈合,起到治疗作用。

清肠化湿方是从刘完素治痢名方芍药汤演化而来,由川黄连、黄芩、木香、炒白芍、地榆、白芷、徐长卿、生甘草组方而成。研究发现正常组大鼠结肠黏膜 ICAM-1 表达极少,而在 UC 组表达显著升高,且多种固有层炎性细胞均强表达 ICAM-1,说明 ICAM-1 在 UC 的炎性过程中起着重要的作用。经治疗后,大鼠结肠黏膜 ICAM-1 表达水平明显下降,且结肠黏膜炎症程度也随之降低,说明抑制结肠黏膜 ICAM-1 分子的表达,是清肠化湿方治疗 UC 的机制之一^[16]。顾培青等^[17]发现 UC 模型大鼠 TLR-4 和 NF- κ B p65 蛋白表达明显高于正常组,而清肠化湿方组 TLR-4 和 NF- κ B p65 蛋白表达均低于模型组,认为清肠化湿方对 UC 模型大鼠结肠 TLR-4 和 NF- κ B p65 的表达具有抑制作用。沈洪等^[18]通过 TNF- α 和脂多糖 (LPS) 共刺激,制备 HT-9 细胞炎症模型,观察清肠化湿方抑制炎症的作用。结果表明,炎症状态下巨噬细胞趋化明显增多,经治疗后, NF- κ B 入核数量减少,TLR4 蛋白表达降低,IL-8 分泌量降低,且高剂量组对巨噬细胞趋化的抑制作用与空白组无明显差异,说明清肠化湿方可能通过抑制 TLR4 的表达,减少 NF- κ B 活化,减轻 IL-8 分泌,进而减轻炎症反应。

乌梅丸出自《伤寒论·厥阴病篇》,由乌梅、细

辛、干姜、黄连、当归、附子、蜀椒、桂枝、生晒参、黄柏组方而成。研究发现,经乌梅丸治疗后 UC 大鼠病变结肠黏膜明显修复好转,其改善程度相当于美沙拉嗪,可升高大鼠淋巴细胞 β -抑制蛋白 2 (β -arrestin2)、 β 2 肾上腺素受体 (β 2AR) 的表达水平,降低大鼠结肠黏膜中 NF- κ B 的水平,起到了对免疫功能的调节和对结肠黏膜的保护作用。此外,乌梅丸对于改善腹泻、稀便、黏液脓血便、竖毛等临床症状也具有良好的作用^[19]。孙阳等^[20]研究发现 UC 大鼠模型组与正常组比较,肠黏膜高表达 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白,乌梅丸组 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白表达均低于模型组,提示乌梅丸对 UC 大鼠肠黏膜 TLR4 和 NF- κ B p65 蛋白的表达具有抑制作用。

参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》,其原方功效为益气健脾、渗湿止泻,由莲子肉、薏苡仁、缩砂仁、桔梗、白扁豆、茯苓、人参、甘草、白术、山药、陈皮组方而成。研究发现肠炎小鼠结肠组织 p38 蛋白和 ERK/p38 mRNA 表达明显增多,参苓白术散治疗可显著降低其 p38 蛋白和 ERK/p38 mRNA 的表达水平。说明参苓白术散可以通过抑制 ERK/p38 MAPK 信号通路作用而起到抗 UC 的作用^[21]。

2.2 单味中药

覆盆子 *Rubus chingii* Hu 为蔷薇科植物,以浆果入药,常用于治疗腹泻、哮喘以及癌症,其主要活性成分是 19 α -羟基乌苏烷型皂苷。Lee 等^[22]发现覆盆子生果提取物能通过激活 MAPK 信号通路及抑制转录发挥较强的抗炎作用。Shin 等^[23]采用 4% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导急性 UC 小鼠模型,发现 100 mg/kg 覆盆子中三萜组分 (TFRC) 能显著缓解 UC 的炎症状态; Elisa 及 PCR 结果表明,经 100 mg/kg TFRC 治疗后 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 蛋白及 mRNA 表达显著降低;此外,免疫组化结果表明结肠组织中的巨噬细胞的水平显著降低。通过 Raw 264.7 细胞研究发现,100 μ g/kg TFRC 能够减少 NO 及前列腺素 E₂ (PGE₂) 释放量, TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达,以及环氧合酶-2 (COX-2) 及诱导型 NO 合酶 (iNOS) 的蛋白与 mRNA 表达。此外,还发现 100 mg/kg TFRC 能够阻止 NF- κ B 进核与 DNA 的结合,这主要是通过激活 p38 与 JNK 的磷酸化实现的。

桑黄是刺革菌科的一种多年生大型真菌,常用于治疗胃痛、胃肠道疾病及癌症^[24]。有报道称桑黄 50% 乙醇提取物能够通过抑制 NF- κ B 和 p38 MAPK

通路来治疗卵清白蛋白 (OVA) 诱导的小鼠哮喘模型^[25]。Song 等^[26]用 3.5% DSS 诱导 C57BL/6/N 小鼠急性 UC 模型,发现 500 mg/kg 桑黄醇提物能够改善结肠炎疾病指数,抑制结肠炎造成的结肠长度减少和结肠隐窝腺体减少。免疫组化结果表明模型组小鼠结肠中 NF- κ B p65 表达显著增加,而桑黄醇提物能够明显降低 NF- κ B p65 的表达, Western blotting 结果表明,桑黄醇提物能够激活 p38 与 ERK1/2 的磷酸化来抑制 NF- κ B 的表达,从而抑制 COX-2 及 iNOS 蛋白的表达,减少 NO 和 PGE₂ 的释放,从而达到改善急性结肠炎的作用。

丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb. 是丁香属植物,用于治疗急性肠炎、痢疾和上呼吸道感染,其主要活性成分是环烯醚萜苷类化合物。Liu 等^[27]采用 TNBS 诱导的 UC 大鼠模型来观察丁香中环烯醚萜苷组分治疗 UC 的作用,结果表明丁香环烯醚萜苷组分能够缓解大鼠体重质量下降、结肠长度减少、腹泻和便血等症状;且能够减少结肠组织中巨噬细胞的表达, NO 的释放以及丙二醛 (MDA) 表达水平。表明丁香环烯醚萜苷组分是通过抑制 NF- κ B 的表达,降低 TNF- α 和 IL-6 mRNA 的表达来达到其治疗 UC 的作用。

三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 为五加科植物三七的干燥根,又名田七、金不换。三七提取物作用于 UC 模型大鼠能下调 Fas/FasL 蛋白的表达^[28],降低结肠组织中 TNF- α 和 MDA 的水平,降低病变组织中 NF- κ B 活性,并升高超氧化物歧化酶 (SOD) 水平^[29]。三七提取物各剂量组均能促进 UC 大鼠结肠黏膜炎症的消除和溃疡的愈合,增加杯状细胞数量及黏液,并增加血管内皮生长因子、FMS 样酪氨酸激酶受体和含有激酶插入区域的受体、低氧诱导因子的表达^[30]。

2.3 活性成分

姜黄素 (curcumin) 是姜黄 *Curcuma longa* L. 中提取的多酚类物质,是姜黄中的有效成分,具有抗氧化、抗炎、抗癌、清除自由基、抗微生物以及对心血管系统、消化系统等多方面药理作用^[31]。Salh 等^[32]发现姜黄素能够治疗二硝基苯磺酸 (DNB) 诱导的小鼠结肠炎,且能够抑制 IL-1 β 的 mRNA 表达,并且证实姜黄素是通过降低 NF- κ B 结合以及激活 p38 MAPK 来实现其治疗作用的。Sugimoto 等^[33]采用 TNBS 诱导小鼠结肠炎模型,同样证实了姜黄素具有治疗 UC 的作用,且能够减少组织中 CD4⁺ T

细胞的量,以及 NF- κ B p65 的表达;免疫荧光结果表明巨噬细胞活化趋化因子-1 (Mac-1) I κ B 阳性细胞显著增加;PCR 结果表明 IL-12、IL-6、 γ 干扰素 (IFN- γ) 以及 TNF- α 的表达减少。Ung 等^[34]研究姜黄素对 IL-10 基因缺乏小鼠的自发性结肠炎的治疗作用,发现 2 周后实验组的结肠组织炎症损伤和体质量与对照组相比有明显改善,其作用机制主要是使 I κ B 在丝氨酸第 32 和 36 位点发生磷酸化而抑制 NF- κ B 的激活,还可抑制环氧合酶-2 (COX-2),从而起到抗炎作用^[35-37]。黄国栋等^[38]研究表明姜黄素治疗后 TLR2 和 TLR4 因子表达减弱,且 UC 大鼠结肠黏膜 TLR2 和 TLR4 的表达与 SOD 活性及脂质过氧化物 (LPO) 水平之间均有线性相关关系,说明姜黄素可能通过减弱 TLR2 和 TLR4 的表达,降低结肠黏膜 LPO 的量,增加红细胞 SOD 水平,进而增加机体对超氧阴离子的清除,从而达到促进大便乳酸排泄,减少炎症损伤的治疗作用。

氧化苦参碱 (oxymatrine) 是豆科槐属植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的活性成分,属于四环喹啉类化合物,其具有抗病毒、抗肿瘤及对中枢神经系统的镇静、镇痛解热降温作用和强心、降压、抗心律失常等多种药理作用^[39]。范恒等^[40]研究表明,UC 中 β 2AR 和 β -arrestin2 表达明显下降,而 NF- κ B p65 的表达上升, β 2AR 和 β -arrestin2 表达的下降减弱了 β -arrestin2 对 NF- κ B 活性的抑制作用,说明 β 2AR- β -arrestin2-NF- κ B 信号通路参与 UC 的病理机制。而氧化苦参碱可以显著提高 TNBS 诱导的实验性 UC 大鼠模型结肠黏膜组织和脾淋巴细胞 β 2AR 和 β -arrestin2 的表达,降低 NF- κ B p65 的表达,说明氧化苦参碱可通过促进 β 2AR 和 β -arrestin2 的表达,增强 β -arrestin2 对 NF- κ B 活化的抑制作用,这可能是氧化苦参碱缓解 UC 的机制。此外,熊永爱等^[41]发现 UC 模型组动物结肠组织 I κ B- α 蛋白阳性细胞表达率明显高于治疗组,表明 I κ B- α 的高表达与 UC 发病密切相关;氧化苦参碱可下调 UC 中过量表达的 I κ B- α 蛋白水平,而 I κ B- α 是 NF- κ B 通路的中间环节,必然对受 NF- κ B 调控的相关细胞因子表达释放产生影响,提示氧化苦参碱治疗 UC 可能是通过下调 I κ B- α 蛋白水平,进而抑制 NF- κ B 活性,从而减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等促炎因子的释放,达到治疗作用。

鞣花酸 (ellagic acid) 是石榴 *Punica granatum* L. 中的主要活性成分鞣花鞣质 (ellagitannins) 在肠

内的水解产物,其具有抗氧化、抗肿瘤、抗纤维化、抗突变等作用^[42]。Marin 等^[43]发现鞣花酸对 DSS 诱导的小鼠急性和慢性结肠炎模型均有治疗作用,证明鞣花酸是通过激活 p38 MAPK 磷酸化,促进 I κ B α 磷酸化,进而促进 NF- κ B p65 解离并进核,从而增加 iNOS 及 COX-2 蛋白表达,降低 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、IL-1 β 等因子的分泌,来缓解炎症症状。此外,鞣花酸不仅通过 NF- κ B 通路,还通过转录信号传导子与激活子-3 (STAT-3) 信号通路来发挥抗炎作用。

小白菊内酯 (parthenolide) 是银胶菊 *Parthenium hysterophorus* L. 的主要活性成分,也是其倍半萜烯内酯的主要成分^[44]。小白菊内酯传统上主要用来治疗偏头痛和类风湿性关节炎等,许多研究发现小白菊内酯通过靶向作用于 NF- κ B 来发挥抗肿瘤作用^[45]。Zhao 等^[46]发现小白菊内酯能够抑制 I κ B α 磷酸化,进而抑制 NF- κ B p65 磷酸化解离,从而抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的释放,从而发挥抗炎作用。

紫草醌 (shikonin) 是紫草 *Arnebieae Radix* 根中的主要活性成分,Andujar 等^[47]发现紫草醌能够改善 DSS 诱导的 Balb/C 小鼠急性结肠炎的症状,且能显著减少 CD4⁺ 淋巴细胞及巨噬细胞的量,抑制 TNF- α 、 α 干扰素 (IFN- α)、IL-1 及 IL-6 的分泌。进一步研究发现,紫草醌能够抑制 COX-2 及 NF- κ B p65 蛋白的表达及 STAT-3 的磷酸化;推测紫草醌可能是通过减少 NF- κ B 蛋白表达来达到治疗结肠炎的作用。

西红花酸 (crocetin) 是西红花 *Crocus sativus* L. 的主要药理成分之一,属类胡萝卜素,研究显示西红花酸具有抗缺血损伤、抗氧化应激、抗动脉粥样硬化、防治糖尿病等作用^[48]。陶赞等^[49]发现西红花酸治疗 UC 后,大鼠结肠组织中 TNF- α 和 IL-1 β 的量较模型组显著降低,说明 TNF- α 和 IL-1 β 参与了结肠炎进展过程,而西红花酸对其表达具有抑制作用。结肠炎模型大鼠 TLR4 和 NF- κ B p65 基因和蛋白表达均明显高于正常对照组,而西红花酸治疗组 TLR4 和 NF- κ B p65 基因与蛋白表达均低于模型组,提示结肠炎的发病机制可能与 TLR4 和 NF- κ B p65 的高表达有关;西红花酸对 TLR4 和 NF- κ B p65 的表达具有抑制作用,这可能是西红花酸治疗 UC 的作用机制。

3 展望

UC 因其迁延难愈,反复发作,且无特效药,

被世界卫生组织列为现代难治病之一, 对其防治的研究已成为热点问题。NF- κ B 的活性失常以及其信号通路的变化在分子水平上调控了众多炎症介质的表达, 这些炎症介质与 UC 的发生机制具有直接和间接的关系。因此, 将 NF- κ B 作为研究 UC 的方向无疑使人们从新的视角探讨 UC 的治疗, 随着对 NF- κ B 活化和抑制机制的了解, 抑制 NF- κ B 信号转导通路的激活可能成为未来研究的方向。传统中药在我国具有悠久的临床应用历史, 在使用过程中积累了大量的经验, 并形成了完整的理论, 是我国药物研究中特有的宝贵财富; 并且具有多环节、多层次、多靶点综合作用的药效特点, 日益受到人们的青睐。因此, 中医药将以其独到的整体治疗优势在 UC 的预防与治疗中发挥不可替代的作用。

参考文献

- [1] 王玉芳, 欧阳钦, 胡仁伟, 等. 炎症性肠病流行病学研究进展 [J]. 胃肠病学, 2013, 14(1): 48-51.
- [2] 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(20): 2249-2254.
- [3] 樊慧丽, 陈玉梅. 溃疡性结肠炎的发病机制和治疗进展 [J]. 中国全科医学, 2012, 15(1): 228-230.
- [4] 王志奎, 辛召平, 范叔弟. 溃疡性结肠炎的中医治疗 [J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(3): 340-341.
- [5] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 891-895.
- [6] 纪桂贤, 王邦茂, 郑岳. NF- κ B 在溃疡性结肠炎中的意义 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(27): 6581-6582.
- [7] 龚云涛, 王晓民. NF- κ B 与中枢神经系统退变性疾病 [J]. 生命科学, 2004, 16(5): 280-284.
- [8] 蔺晓源, 刘杰民. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路与溃疡性结肠炎 [J]. 胃肠病学, 2013, 18(4): 244-246.
- [9] Rachmilewitz D, Simon P L, Schwartz L W, et al. Inflammatory mediators of experimental colitis in rats [J]. *Gastroenterology*, 1989, 97(2): 326.
- [10] Yu Z H, Huang F, Xu N, et al. Expression of Toll-like receptor 4, CD14, and NF- κ B in Chinese patients with ulcerative colitis [J]. *J Immunoass Immunochem*, 2011, 32(1): 47-56.
- [11] Stack W A, Mann S D, Roy A J, et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor- α in Crohn's disease [J]. *Lancet*, 1997, 349(9051): 521-524.
- [12] 陈建权, 刘建平, 荣英蕊, 等. 泄浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠 TLR2/I κ B- α /IL-1 β 信号通路的影响 [J]. 江苏中医药, 2012, 44(9): 72-74.
- [13] 荣英蕊, 刘建平, 郎晓猛, 等. 泄浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠 TLR2 及 IL-8 IL-1 β 影响的研究 [J]. 四川中医, 2012, 30(5): 33-36.
- [14] 陈建权, 刘建平, 郎晓猛, 等. 泄浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠 IL-10、TNF- α 及 NF- κ B 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(3): 423-425.
- [15] 荣英蕊, 刘建平, 陈建权, 等. 泄浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 NF- κ B p65 及 ICAM-1 表达的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(3): 63-68.
- [16] 翟金海, 沈洪, 陈兰, 等. 清肠化湿方对 UC 模型大鼠结肠黏膜 ICAM-1 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4): 799-801.
- [17] 顾培青, 沈洪, 刘丽, 等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠 TLR4、NF- κ B p65 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(1): 99-101.
- [18] 沈洪, 刘智群, 朱荃, 等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎 NF- κ B/Tolls 通路的影响及其机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(9): 1216-1220.
- [19] 梁丽, 范恒, 段雪云. β 2AR、 β -arrestin2、NF- κ B p65 在溃疡性结肠炎大鼠中的表达及乌梅丸的干预作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(16): 1650-1655.
- [20] 孙阳, 张欣, 李宇华, 等. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用及其机制 [J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(1): 5-12.
- [21] 刘玉晖, 严雪梅, 佟阳, 等. 参苓白术散通过 MAPK 信号通路对炎症性肠炎小鼠的作用 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4): 793-795.
- [22] Lee J E, Cho S M, Park E K, et al. Anti-inflammatory effects of *Rubus coreanus* Miquel through inhibition of NF- κ B and MAP kinase [J]. *Nutr Res Pract*, 2014, 8(5): 501-508.
- [23] Shin J S, Cho E J, Choi H E, et al. Anti-inflammatory effect of a standardized triterpenoid-rich fraction isolated from *rubus coreanus* on dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice and LPS-induced macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158(Pt A): 291-300.
- [24] 吕英华, 王建芳, 李玉平, 等. 药用真菌桑黄的研究进展 [J]. 蚕业科学, 2009, 35(1): 204-210.
- [25] Yan G H, Choi Y H. *Phellinus linteus* extract exerts anti-asthmatic effects by suppressing NF- κ B and p38 MAPK activity in an OVA-induced mouse model of asthma [J]. *Immune Network*, 2014, 14(2): 107-115.
- [26] Song M J, Park H J. Anti-inflammatory effect of *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice on dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice and LPS-activated macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(2): 311-318.
- [27] Liu X, Wang J M. Anti-inflammatory effects of iridoid glycosides fraction of *Folium syringae* leaves on

- TNBS-induced colitis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 780-787.
- [28] 胡鸿毅, 马贵同, 朱凌云, 等. 三七、青黛等对溃疡性结肠炎组织中 Fas/FasL 表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2006, 20(4): 64-66.
- [29] 胡鸿毅, 马贵同, 朱凌云, 等. 三七、青黛等对溃疡性结肠炎组织中核因子 NF- κ B 活性的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(5): 44-48.
- [30] 朱凌云, 顾 贤, 马贵同, 等. 三七提取物对三硝基苯磺酸诱导溃疡性结肠炎大鼠结肠血管生成的研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2008, 16(2): 99-102.
- [31] 余美荣, 蒋福升, 丁志山. 姜黄素的研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 828-831.
- [32] Salh B, Assi K, Templeman V, *et al.* Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(1): 235-243.
- [33] Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K, *et al.* Curcumin prevents and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(6): 1912-1922.
- [34] Ung V Y, Foshaug R R, Macfarlane S M, *et al.* Oral administration of curcumin emulsified in carboxymethyl cellulose has a potent anti-inflammatory effect in the IL-10 gene-deficient mouse model of IBD [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(5): 1272-1277.
- [35] Jobin C, Bradham C A, Russo M P, *et al.* Curcumin blocks cytokine-mediated NF- κ B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I κ B kinase activity [J]. *J Immunol*, 1999, 163(6): 3474-3483.
- [36] Jian Y T, Mai G F, Wang J D, *et al.* Preventive and therapeutic effects of NF- κ B inhibitor curcumin in rats colitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(12): 1747-1752.
- [37] Bremner P, Heinrich M. Natural products as targeted modulators of the nuclear factor- κ B pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54(4): 453-472.
- [38] 黄国栋, 赵凤达, 龙 惠, 等. 姜黄素对溃疡性结肠炎的作用及机制研究 [J]. 中药材, 2013, 36(2): 291-294.
- [39] 陈 凌, 骆 凯, 吴 赞. 氧化苦参碱抗炎作用研究新进展 [J]. 医学综述, 2007, 13(15): 1167-1169.
- [40] 范 恒, 廖 奕, 陈小艳. 溃疡性结肠炎大鼠 β 2AR- β -arrestin2-NF- κ B 信号传导通路及氧化苦参碱的干预作用研究 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(22): 2308-2316.
- [41] 熊永爱, 韩 丽, 王 淼, 等. 氧化苦参碱干预 I κ B- α 蛋白对溃疡性结肠炎的治疗作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 152-155.
- [42] Park S H, Kim J L, Lee E S, *et al.* Dietary ellagic acid attenuates oxidized LDL uptake and stimulates cholesterol efflux in murine macrophages [J]. *J Nutr*, 2011, 141(11): 1931-1937.
- [43] Marin M, Giner R M, Rios J L, *et al.* Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3): 925-934.
- [44] 徐惠君, 佟仲生, 贾勇圣, 等. 小白菊内酯抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中成药, 2013, 35(9): 1985-1988.
- [45] Dai Y, Guzman M L, Chen S, *et al.* The nuclear factor-kappa B inhibitor parthenolide interacts with Histone deacetylases inhibitors to induce MKK7/JNK1-dependent apoptosis in human acute myeloid leukaemia cells [J]. *Br J Haematol*, 2010, 151(1): 70-83.
- [46] Zhao Z J, Xiang J Y, Liu L, *et al.* Parthenolide, an inhibitor of the nuclear factor- κ B pathway, ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 169-174.
- [47] Andujar I, Rios J L, Giner R M, *et al.* Beneficial effect of Shikonin on experimental colitis induced by dextran sulfate sodium in Balb/C mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/271606.
- [48] 刘东博, 潘明佳, 张艳军. 西红花酸主要药理作用及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1915-1917.
- [49] 陶 赞, 龚国清, 钱之玉, 等. 西红花酸对溃疡性结肠炎大鼠模型的作用及其机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(3): 263-270.