

蒲黄炭纳米类成分对溃疡性结肠炎的治疗作用及机制研究

张曦文¹, 马金玉¹, 马华根¹, 潘丽红², 李世荣², 王西双², 姜明敏², 程国良², 张 越³, 孔 慧⁴, 屈会化^{4*}, 赵 琰^{1*}

1. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029
 2. 鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂 276000
 3. 北京中医药大学生命科学院, 北京 100029
 4. 北京中医药大学 北京中医药研究院, 北京 100029

摘要: 目的 研究蒲黄炭纳米类成分 (*Typhae Pollen Carbonisatum* nano-components, TPC-NCs) 对溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的治疗作用及其作用机制。方法 通过透析法从蒲黄炭水煎液中纯化出 TPC-NCs, 并利用纳米材料表征技术对其形态、光学特性及表面官能团进行表征。采用葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 诱导建立 UC 小鼠模型, 将 30 只 C57BL/6J 小鼠随机分为对照组、模型组、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SASP) 组、TPC-NCs 组和透析袋外溶液 (TPC-O) 组。连续给药 7d 后, 观察小鼠一般情况; 评估小鼠疾病活动指数 (disease activity index, DAI); 采用苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察结肠组织病理损伤; 检测结肠组织髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-2、IL-17A、IL-4、IL-10、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平; 采用 Western blotting 检测结肠组织 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /髓样分化因子 88 (myeloid differentiation 88, MyD88) /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路关键蛋白的表达。结果 TPC-NCs 粒径集中在 1.4~2.2 nm, 分散性良好, 表面富含羟基、羧基等官能团。体内实验结果显示, TPC-NCs 能显著降低 UC 小鼠的 DAI 评分 ($P<0.01$), 改善结肠组织病理损伤, 降低结肠组织 MPO 活性及 MDA 水平 ($P<0.01$), 提高结肠组织中抗氧化酶 SOD 活性 ($P<0.05$), 抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-2、IL-17A 释放 ($P<0.01$), 上调抗炎因子 IL-4、IL-10 水平 ($P<0.05$ 、 0.01), 并降低结肠组织 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 的蛋白表达水平 ($P<0.05$ 、 0.01)。结论 TPC-NCs 通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路介导的炎症反应, 减轻氧化应激损伤, 从而发挥对 UC 的治疗作用。

关键词: 蒲黄炭; 纳米类成分; 溃疡性结肠炎; 抗炎; 抗氧化; TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)24-9015-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.24.014

Therapeutic effect and mechanism of *Typhae Pollen Carbonisatum* nano-components on ulcerative colitis

ZHANG Xiwen¹, MA Jinyu¹, MA Huagen¹, PAN Lihong², LI Shirong², WANG Xishuang², JIANG Mingmin², CHENG Guoliang², ZHANG Yue³, KONG Hui⁴, QU Huihua⁴, ZHAO Yan¹

1. School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
 2. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276000, China
 3. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
 4. Beijing Institute of Chinese Medicine Research, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect and mechanism of *Typhae Pollen Carbonisatum* nano-components (TPC-

收稿日期: 2025-09-22

基金项目: 泰山产业领军人才项目 (Tsrx202408173); 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (2025-XJ-KYQD-002, 2024-JYB-JBZD-0400, 2024-JYB-JBZD-023, 2024-JYB-JBZD-045)

作者简介: 张曦文, 硕士研究生, 研究方向为经典方药的现代应用的基础研究。E-mail: 18794797916@163.com

*通信作者: 屈会化, 博士生导师, 研究员, 从事经典方药的现代应用的基础研究。E-mail: quhuihuadr@163.com

赵 琰, 博士生导师, 教授, 从事经典方药现代应用的基础研究。E-mail: zhaoyandr@163.com

NCs) on ulcerative colitis (UC). **Methods** TPC-NCs were purified from the decoction of TPC via dialysis, their morphology, optical properties and surface functional groups were characterized using nanomaterial characterization techniques. A UC mouse model was established using dextran sodium sulfate (DSS), with 30 C57BL/6J mice randomly divided into control group, model group, sulfasalazine (SASP) group, TPC-NCs group, and dialysis bag exterior solution (TPC-O) group. After 7 d of continuous administration, general mouse conditions were observed. Disease activity index (DAI) was evaluated. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to examine colonic histopathological damage. Myeloperoxidase (MPO) and superoxide dismutase (SOD) activities in colonic tissue, as well as tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-2, IL-17A, IL-4, IL-10 and malondialdehyde (MDA) levels were measured. Western blotting was employed to assess the expressions of key proteins in Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in colon tissue. **Results** TPC-NCs exhibited particle sizes concentrated between 1.4—2.2 nm, with good dispersibility and abundant surface functional groups such as hydroxyl and carboxyl groups. *In vivo* experimental results demonstrated that TPC-NCs significantly reduced DAI score in UC mice ($P < 0.01$), improved colonic histopathological damage, decreased MPO activity and MDA level in colon tissue ($P < 0.01$), enhanced the antioxidant enzyme SOD activity in colonic tissue ($P < 0.05$), inhibited the release of pro-inflammatory factors TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2 and IL-17A ($P < 0.01$), up-regulated the levels of anti-inflammatory factors IL-4 and IL-10 ($P < 0.05, 0.01$), and reduced the protein expression levels of TLR4, MyD88 and NF- κ B p65 in colon tissue ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** TPC-NCs exert therapeutic effects on UC by mitigating oxidative stress damage through the suppression of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway-mediated inflammatory response.

Key words: *Typhae Pollen Carbonisatum*; nano-components; ulcerative colitis; anti-inflammatory; antioxidant; TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是消化系统常见的疑难性疾病, 主要症状为慢性反复发作的腹痛、腹泻及黏液脓血便^[1]; 该病病程较长, 缓解期与发作期交替出现, 少数症状持续存在且进行性加重, 可出现肠梗阻、出血甚至穿孔等严重并发症, 并增加结直肠癌的患病风险^[2]。但目前现代医学对于 UC 的发病机制尚未完全明确, 主要采用柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine, SASP)、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物来治疗^[3], 仍未能满足临床需求, 且近年我国的 UC 发病率呈上升趋势^[4]。故为获得更佳疗效, 越来越多医患转向寻求中医药治疗 UC, 并发现其具有独特优势^[5-6]。

在中医学中, UC 属于“痢疾”“泄泻”“脏毒”等范畴, 而炭药自古便被广泛应用于以上疾病。如《本草纲目》刺猬皮散由刺猬皮烧灰而成, 主治五色痢疾;《奇效良方》四季侧柏散即侧柏炭, 主治肠风脏毒, 下血不止;《圣济总录》经效散即贯众炭, 主治肠风下血, 久不愈。其中蒲黄炭 *Typhae Pollen Carbonisatum* 用于治疗痢疾、便血、泄泻的文献记载历史悠久, 如《沈菊人医案》以蒲黄炭配伍他药治疗“湿热肠红腹痛, 滏濡不爽, 紫赤兼行”,《三吴医案》将黑蒲黄用于治疗脏毒下血。本课题组在前期研究中从蒲黄炭提取出了蒲黄炭纳米类成分 (*Typhae Pollen Carbonisatum* nano-components, TPC-NCs), 并发现其可通过激活内在抗凝活性和纤维蛋白原系统, 发挥止血效应; 还可改善急性肾

损伤, 其作用机制与降低促炎因子、提高抗氧化能力有关^[7-8]。而 UC 是一类由异常免疫介导的肠道出血性、炎症性疾病, 并与结肠组织氧化应激损伤等因素密切相关^[9-10]。因此, 推测 TPC-NCs 可能具有改善 UC 的功效。本研究采用葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 自由饮用法^[8]建立 UC 小鼠模型, 给予 TPC-NCs 干预治疗, 从多个角度来评价 TPC-NCs 对 UC 的药效及作用机制。这不仅为蒲黄炭在 UC 临床上的配伍应用提供了实验依据, 亦对弘扬仲景精华, 促进古老中药炭药的创新, 推动其继续发挥在胃肠道疾病中的治疗优势具有重要学术意义和临床价值。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠, 6~8 周龄, 体质量 (20.0±1.0) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK(京)2016-0006。实验前动物于 SPF 级、温度 (23.0±2.0) °C、相对湿度 50%~60%、12 h 明暗交替的环境中适应性饲养 3 d, 并自由进食饮水。动物实验经过北京中医药大学动物实验伦理委员会审查批准 (批准号 BUCM-2023082901-3087), 并完全符合《实验动物饲养和使用指南》规定。

1.2 药材

蒲黄炭饮片 (批号 25080203) 购自北京仟草中药饮片有限公司, 经北京中医药大学赵琰教授鉴定

为香蒲科植物水烛香蒲 *Typha angustifolia* L.的干燥花粉炒炭品, 符合《中国药典》2020年版规定。

1.3 药品与试剂

DSS (相对分子质量 36 000~50 000, 批号 02160110-CF) 购自美国 MP 公司; SASP (批号 09220307) 购自上海信谊嘉华药业有限公司; 透析袋 (截留相对分子质量为 1 000, 批号 HF132640-1m) 购自北京瑞达恒辉科技发展有限公司; 小鼠髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 试剂盒 (批号 A044-1-1)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 试剂盒 (批号 A001-3-2)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 测定试剂盒 (批号 A003-1-2) 购自南京建成生物工程研究所; 小鼠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 试剂盒 (批号 RD-RX20852-48T)、IL-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) ELISA 试剂盒 (批号 RD-RX20174-48T)、IL-2 ELISA 试剂盒 (批号 RD-RX20176-48T)、IL-4 ELISA 试剂盒 (批号 RD-RX20186-48T)、IL-6 ELISA 试剂盒 (批号 RD-RX20188-48T)、IL-10 ELISA 试剂盒 (批号 RD-RX20162-48T)、IL-17A ELISA 试剂盒 (批号 RD-RX20171-48T) 购自北京瑞达恒辉科技发展有限公司; BCA 蛋白定量检测试剂盒 (批号 BN27109) 购自北京百瑞极生物科技有限公司; HRP 标记羊抗小鼠二抗 (批号 SA00001-1)、兔多抗 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 一抗 (批号 98018-1-RR)、兔多抗 β -actin 一抗 (批号 81115-1-RR)、小鼠单抗髓样分化因子 88 (myeloid differentiation 88, MyD88) 一抗 (批号 67969-1-Ig)、兔多抗核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 一抗 (批号 80979-1-RR) 购自武汉三鹰生物技术有限公司; HRP 标记羊抗兔二抗 (批号 P0948) 购自碧云天生物技术有限公司; 其他所有化学品和试剂均为分析级。

1.4 仪器

KQ2200DB 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); RE-52AA 型旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器厂); 1260 Infinity 型高效液相色谱仪 (high performance liquid chromatography, HPLC, 美国 Agilent 公司); Tecnai G2 20 型透射电子显微镜 (transmission electron microscope, TEM, 美国 FEI 公司); JEN-1230 型高分辨透射电子显微镜 (high resolution transmission electron microscope, HRTEM, 日本电子株式会社); CECIL 型紫外-可见分光光度

计 (ultraviolet-visible spectrophotometer, UV-Vis, 英国 Cambridge 公司); JEN-1230 型傅里叶转换红外光谱仪 (Fourier transform infrared spectrometer, FTIR)、Escalab 250Xi 型 X-射线光电子能谱仪 (X-ray photoelectron spectroscopy, XPS, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司); D8-Advanced 型 X 射线衍射仪 (X-ray diffractometer, XRD, 德国 Bruker AXS 公司); AU-480 型全自动生化分析仪 (美国 Beckman 公司); F-4500 型荧光分光光度计 (fluorospectrophotometer, FL, 日本 Hitachi 公司)。

2 方法

2.1 TPC-NCs 的制备

称取 120 g 蒲黄炭于烧杯中, 加 3 600 mL 去离子水制成悬浊液, 锡箔纸封杯口后 100 °C 恒温水浴煎煮 2 次 (每次 60 min, 期间间断搅拌), 合并水煎液后先经定性滤纸粗滤, 再用 0.22 μ m 微孔滤膜精滤 (真空泵辅助提效); 随后以旋转蒸发仪将滤液浓缩至 120 mL (即蒲黄炭原液, 质量浓度为 1 g/mL), 移入透析袋并置于盛有去离子水的烧杯中 (加搅拌子, 磁力搅拌), 每日更换袋外液体至外液无色透明, 期间收集袋外溶液 (TPC-O) 并浓缩定容至 120 mL (1 g/mL), 透析完成后收集袋内溶液 (TPC-I), 浓缩定容至 120 mL (1 g/mL), 将 TPC-O、TPC-I 溶液于 4 °C 冰箱保存, 供活性物质鉴定及药效实验用。TPC-I 溶液即为 TPC-NCs 溶液。

2.2 TPC-NCs 的表征

2.2.1 HPLC 检测蒲黄炭原液、TPC-O 溶液、TPC-I 溶液中小分子化合物 制备 0.2 g/mL 检测液 100 μ L, 经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过后, 滤液移入带内管样本瓶。采用 Agilent 1260 系列 HPLC, 配四元泵、二极管阵列检测器及自动进样器, ZORBAX-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相为水 (A) - 30%乙腈水溶液 (B); 梯度洗脱: 0~25 min, 5% B; 25~45 min, 5%~40% B; 45~55 min, 40%~80% B; 55~61 min, 80%~100% B; 61~75 min, 100%~5% B。进样量 10 μ L; 检测波长 254 nm; 体积流量 1 mL/min; 柱温 25 °C。

2.2.2 TEM 分析 TPC-NCs 形态、分布、粒径及晶格间距 TPC-I 溶液超声 60 min 分散, 经 0.22 μ m 滤膜滤过后, 取适量滴于 200 目电镜超薄微栅膜, 自然晾干后, TEM 观察形态与分布, 采用 Image J 软件统计 100 个粒子, 计算粒径分布; HRTEM 观察晶格间距。

2.2.3 XRD 分析 TPC-NCs 结构 TPC-I 溶液浓缩冻干得固体粉末, 玛瑙研钵研细后取 100 mg 制样, 常规广角测试, 参数设置为扫描范围 $5^\circ \sim 90^\circ$, 扫描速率 $10^\circ/\text{min}$ 。

2.2.4 TPC-NCs 的 UV-Vis 分析 UV-Vis 预热 30 min, TPC-I 溶液稀释至适宜浓度后, 取 3 mL 移入擦净的石英比色杯, 以去离子水为基线; 扫描范围 200~600 nm, 中等扫描速度, Averaging 0.9 nm, Bandwidths 1.8 nm, 扫描速率 5 nm/min。

2.2.5 FL 测定 TPC-NCs 荧光发射、激发光谱 FL 预热 30 min, 设置发射、激发狭缝 10 nm, 扫描速度 1 200 nm/min, 光电倍增管副高压 900 V。TPC-I 溶液稀释后取 3 mL 移入洁净石英比色杯, 以 200~600 nm 为激发波长检测。

2.2.6 FTIR 检测 TPC-NCs 红外吸收谱 FTIR 预热 30 min, 取 0.160 g 溴化钾与 2 mL 适宜浓度 TPC-I 溶液混合, 玛瑙研钵混匀研细后红外干燥, 压片 (20 kPa 加压 2 min, 制样需透明无斑点、裂缝), 迅速移入仪器检测 (防吸潮影响结果)。

2.2.7 XPS 分析 TPC-NCs 元素组成及配位情况 TPC-I 溶液浓缩冻干得固体粉末, 玛瑙研钵研细后取 10 mg 制样压片, XPS 扫描分析。

2.3 TPC-NCs 对 UC 小鼠的影响

2.3.1 分组、造模与给药 适应性饲养 3 d 后, 30 只 C57BL/6J 小鼠按照体质量随机分为对照组、模型组、SASP (500 mg/kg) 组、TPC-NCs (63 mg/kg) 组和 TPC-O (63 mg/kg) 组, 每组 6 只。对照组小鼠饮用去离子水, 其余小鼠均以 2.5% DSS 溶液作为日常饮用水 (每 2 天更换新配制的 DSS 溶液), 持续 7 d。各给药组小鼠自造模第 1 天开始 ig 相应药物, 对照组 ig 等体积的去离子水 (10 mL/kg), 每天 1 次, 连续给药 7 d。

2.3.2 小鼠一般情况及疾病活动指数 (disease activity index, DAI) 评分测定 造模开始后, 每天观察小鼠精神状态、皮毛色泽以及摄食、饮水等各 种行为学表现。观察肛门周围情况, 定时称量并记录小鼠体质量, 观察小鼠大便性状。按照表 1 进行 DAI 评分。

$$DAI = (\text{体质量下降率} + \text{大便性状} + \text{便血情况})/3$$

2.3.3 结肠组织病理学变化观察 末次给药 12 h 后, 小鼠 ip 戊巴比妥钠麻醉, 颈椎脱臼处死, 取结肠组织置于含 4% 中性多聚甲醛溶液的离心管内固定, 经脱水处理后包埋于石蜡, 采用苏木素-伊红

表 1 DAI 评分标准

Table 1 Criteria for DAI score

评分	体质量下降率 (x) /%	大便性状	便血情况
0	$0 < x \leq 1$	正常的成形便	1 min 不显蓝绿色
1	$1 < x \leq 5$	正常的成形便	30~60 s 显淡蓝色
2	$5 < x \leq 10$	不黏附于肛门的糊状、半成形便	立即显蓝绿色
3	$10 < x \leq 15$	不黏附于肛门的糊状、半成形便	立即显深蓝色
4	$x > 15$	可黏附于肛门的稀水样便	肉眼血便

(hematoxylin-eosin, HE) 染色, 于显微镜下观察并拍照。

2.3.4 结肠组织中 MPO、炎症因子、氧化应激水平的检测 取结肠组织, 加入生理盐水制成 5% 的组织匀浆后, 按照试剂盒说明书检测 MPO 活力。制备 10% 的结肠组织匀浆液, 4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上清, 按照试剂盒说明书检测炎症因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-2、IL-17A、IL-4、IL-10) 水平, 分别采用 WST-1 法、TBA 法检测 SOD 活性和 MDA 水平。

2.3.5 Western blotting 检测结肠组织 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路相关蛋白表达 取结肠组织 20 mg, 加入裂解液, 充分匀浆, 离心取上清, 采用 BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 于快速封闭液中封闭 20 min, 分别加入 TLR4 (1:2 000)、MyD88 (1:2 000)、NF- κ B p65 (1:1 000) 一抗, 4 ℃ 摆育过夜。TBST 洗涤 5 次, 加入相应二抗 (1:8 000), 室温孵育 1 h。使用 ECL 试剂显影, 凝胶成像仪曝光, 利用 Image Pro Plus 软件分析条带灰度值。

2.4 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 25.0 软件进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组组间差异先采用单因素 ANOVA 检验, 再以 LSD 事后检验进行两两比较; 不服从正态分布或方差不齐的采用非参数检验。

3 结果

3.1 TPC-NCs 的表征

蒲黄炭原液、TPC-O 溶液和 TPC-I 溶液的 HPLC 图谱如图 1 所示。蒲黄炭原液、TPC-O 溶液的 HPLC 图谱显示含有多种小分子化合物; 而在相同液相条件下, TPC-I 的 HPLC 图谱为一条相对平整的直线, 说明 TPC-I (即 TPC-NCs) 中不含有传统意义上的小分子化合物。

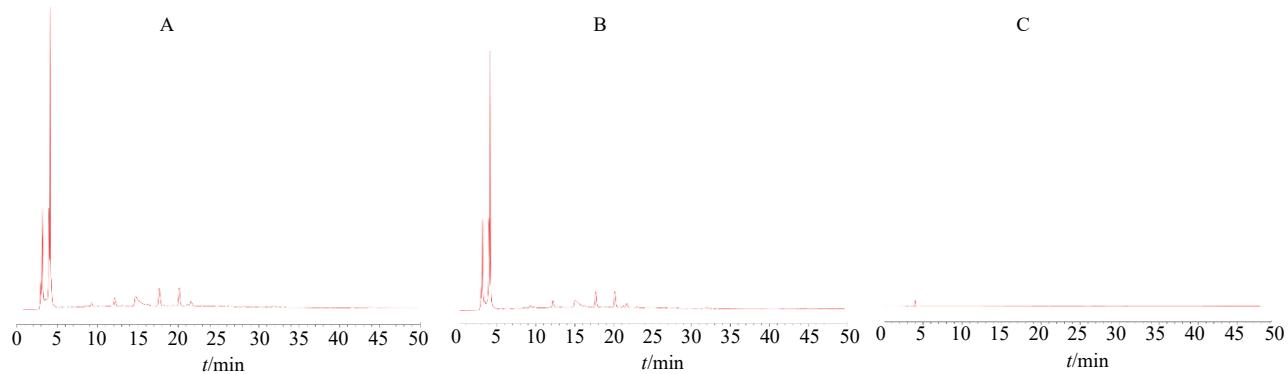


图 1 蒲黄炭原液 (A)、TPC-O 溶液 (B) 和 TPC-I 溶液 (C) 的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of *Typhae Pollen Carbonisatum* stock solution (A), TPC-O solution (B) and TPC-I solution (C)

TEM (图 2-A) 结果显示, TPC-NCs 分散度良好, 呈类球形颗粒, 粒径大小均一; 粒径为 1.0~3.0 nm, 主要集中于 1.4~2.2 nm, 符合正态分布特征(图 2-B)。HRTEM 下可看到 TPC-NCs 中存在明显的晶格, 经放

大检测其晶格间距为 0.125 nm (图 2-C、D) [11-12]。

XRD 图谱 (图 3-A) 显示, TPC-NCs 的衍射角度 $2\theta=21.12^\circ$ [11]。UV-Vis 光谱 (图 3-B) 显示, TPC-NCs 在 240~280 nm 处有微弱的紫外吸收峰,

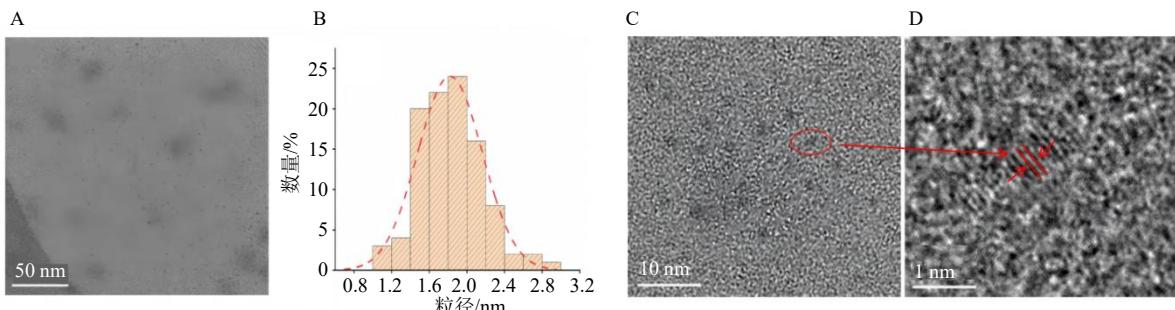


图 2 TPC-NCs 的 TEM 图 (A)、粒径分布图 (B)、HRTEM 图 (C) 和晶格放大图 (D)

Fig. 2 TEM image (A), particle size distribution (B), HRTEM image (C) and enlarged lattice image (D) of TPC-NCs

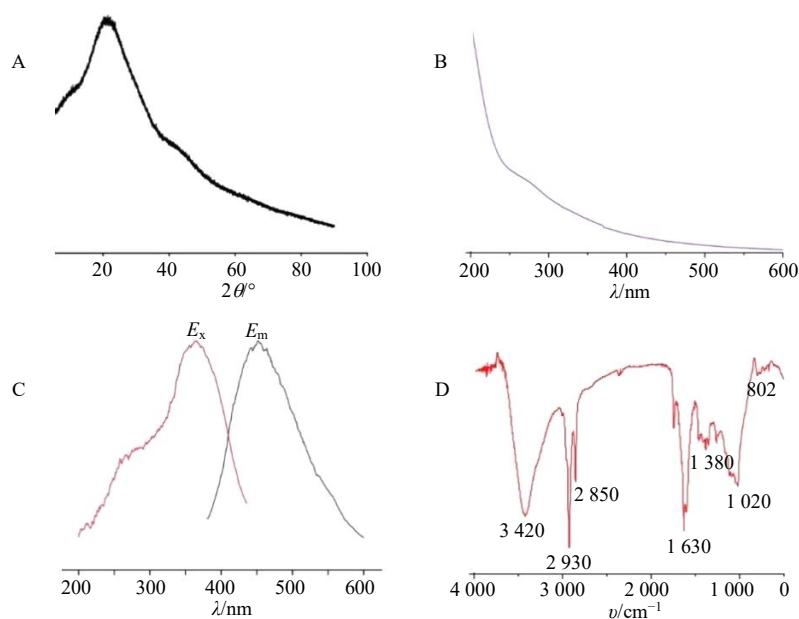
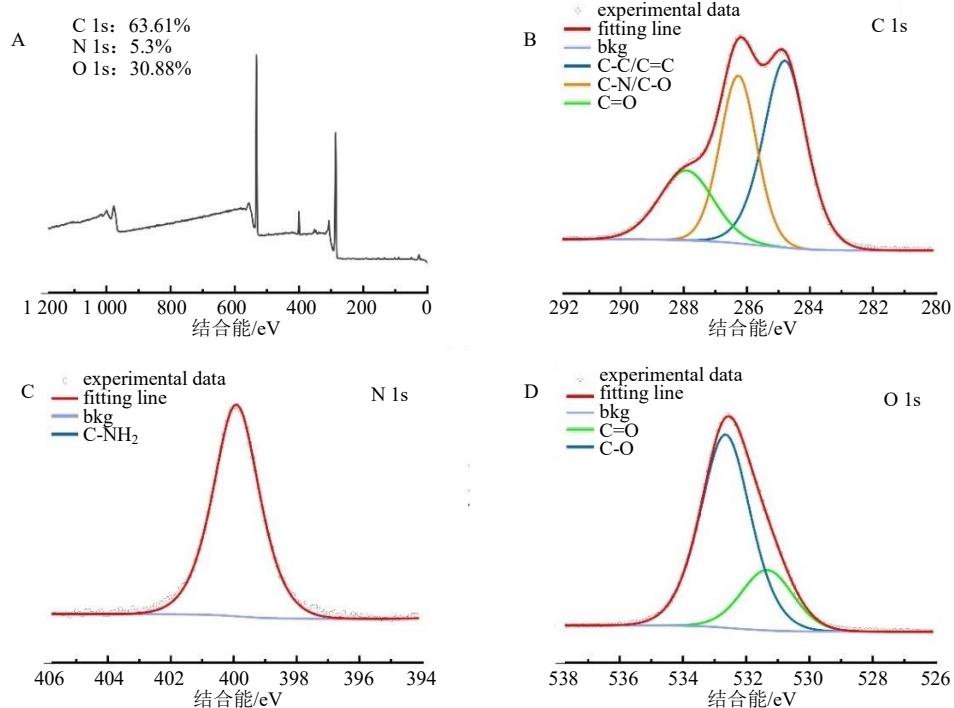


图 3 TPC-NCs 的 XRD 图谱 (A)、UV-Vis 光谱 (B)、FL 光谱 (C)、FTIR 光谱 (D)

Fig. 3 XRD spectrum (A), UV-Vis spectra (B), FL spectra (C) and FTIR spectra (D) of TPC-NCs

推测可能是由于TPC-NCs中C=O双键引起的 π - π 跃迁导致^[12-13]。FL光谱(图3-C)显示,TPC-NCs的最大激发波长和最大发射波长分别为364、451 nm。FTIR光谱(图3-D)显示,TPC-NCs的红外吸收峰主要为3 420、2 930、2 850、1 630、1 380、1 020、802 cm⁻¹,分析可知3 420 cm⁻¹峰为-O-H键伸缩振动^[14];2 930、2 850 cm⁻¹的2个特征峰归属于-CH₂-;1 630 cm⁻¹处的峰值可能与-C=O官能团的振动有关^[15];1 380、1 020 cm⁻¹的吸收峰提示可能存在-C-N和-C-O-C等基团^[16]。综上,TPC-NCs表面存在羟基、羧基和氨基等功能基团。

XPS图谱(图4-A)显示,TPC-NCs在286.08、400.03、532.62 eV处有3个明显的峰,主要含有3种元素,即C(63.61%)、N(5.3%)、O(30.88%)。C元素的配位情况显示,TPC-NCs中有3种类型不同的C元素配位,顶峰位于284.8、286.27、287.92 eV的分别为C-C/C=C、C-O/C-N及C=O(图4-B)^[17-18]。N元素的配位情况显示,TPC-NCs中的N元素有1种配位:C-NH₂(399.92 eV)(图4-C)。O元素的配位情况显示,TPC-NCs中有2种不同类型的O元素配位,分别是C=O(531.34 eV)及C-O(532.65 eV)(图4-D)^[19-20]。



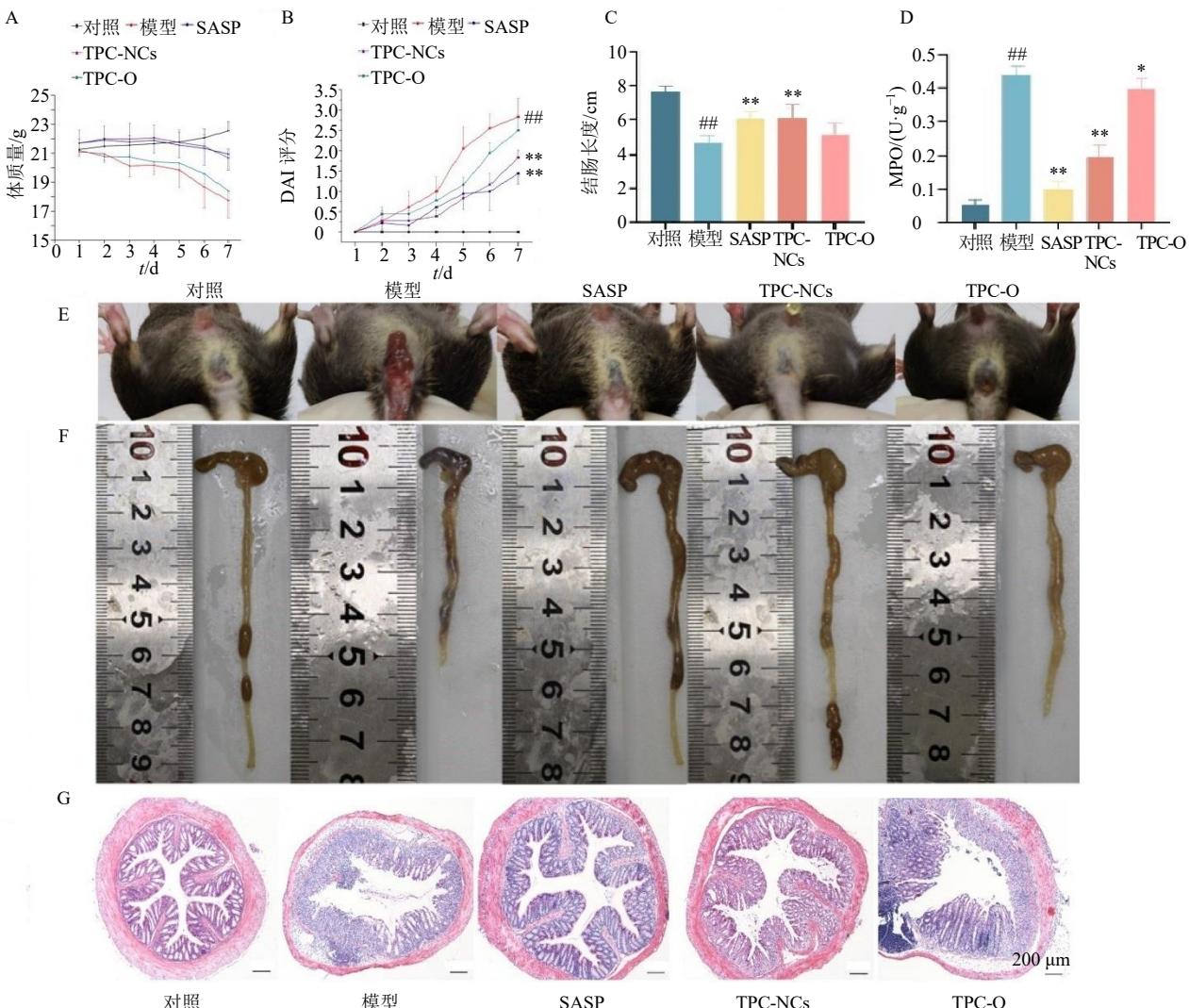
A-全扫描图谱; B-C 1s 图谱; C-N 1s 图谱; D-O 1s 图谱。
A-full-scan spectrum; B-C 1s spectrum; C-N 1s spectrum; D-O 1s spectrum.

图4 TPC-NCs的XPS图谱
Fig. 4 XPS spectra of TPC-NCs

3.2 TPC-NCs对UC小鼠结肠组织损伤的影响

与对照组比较,模型组和TPC-O组小鼠摄食量减少,大便稀溏,出现黏液血便;SASP组和TPC-NCs组小鼠饮食量正常,大便偏松软正常。各组小鼠体质量变化见图5-A,与对照组比较,模型组和TPC-O组小鼠体质量降低,SASP组和TPC-NCs组小鼠体质量相对稳定。DAI是一种用于评估UC患者病情严重程度的综合评分系统。各组小鼠的DAI评分见图5-B,与对照组比较,模型组DAI评分显著升高($P<0.01$);与模型组比较,TPC-NCs组和

SASP组DAI评分显著降低($P<0.01$)。如图5-E所示,模型组小鼠肛门伴随大量脓血便,TPC-O组小鼠肛门可见稀便,而SASP组和TPC-NCs组小鼠肛门症状明显改善。如图5-C、F所示,与对照组比较,模型组小鼠结肠长度显著缩短($P<0.01$):与模型组比较,SASP组和TPC-NCs组小鼠结肠长度显著增加($P<0.01$),而TPC-O组小鼠结肠长度无明显变化。如图5-G所示,与对照组比较,模型组和TPC-O组小鼠的结肠黏膜不完整,细胞排列紊乱,隐窝结构消失,伴有大量炎症细胞浸润;SASP



与对照组比较: $^{##}P<0.01$; 与模型组比较: $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$, 下图同。
 $^{##}P<0.01$ vs control group; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ vs model group, same as below figures.

图 5 各组小鼠体质量 (A)、DAI 评分 (B)、结肠长度 (C)、结肠组织 MPO 活性 (D)、肛门周围情况 (E)、结肠外观 (F) 和结肠组织病理变化 (G, $\times 100$) ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

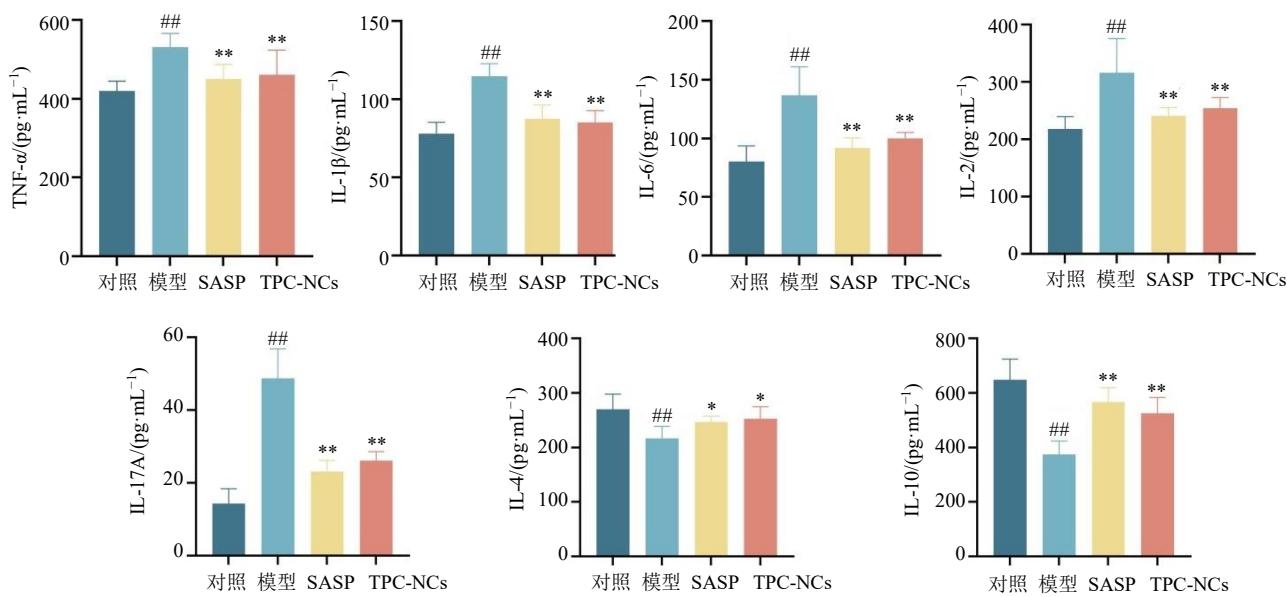
Fig. 5 Body weight (A), DAI score (B), colon length (C), MPO activity in colon tissue (D), perianal conditions (E), colon appearance (F) and colon pathological changes (G, $\times 100$) ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组小鼠结肠黏膜结构基本正常, 细胞排列较为整齐, 有轻微炎症细胞浸润; TPC-NCs 组小鼠结肠黏膜结构较为完整, 细胞排列较规则, 有部分黏膜结构脱落, 炎症细胞浸润较模型组明显减少。表明 TPC-NCs 可有效改善 DSS 诱导的 UC 模型小鼠结肠损伤。如图 5-D 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织 MPO 活性显著升高 ($P<0.01$), 提示造模后小鼠结肠组织内中性粒细胞大量活化并伴随炎症浸润; 与模型组比较, SASP 组和 TPC-NCs 组小鼠结肠组织 MPO 活性显著降低 ($P<0.01$), 改善效果明显; TPC-O 组小鼠结肠组织 MPO 活性亦有

降低 ($P<0.05$), 但效果稍弱, 与组织病理学结果一致。

3.3 TPC-NCs 对 UC 小鼠结肠组织中炎症因子水平的影响

如图 6 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织中促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-2、IL-17A 水平显著升高 ($P<0.01$), 抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 水平显著降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, SASP 组和 TPC-NCs 组小鼠结肠组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-2、IL-17A 水平显著降低 ($P<0.01$), IL-4、IL-10 水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01)。

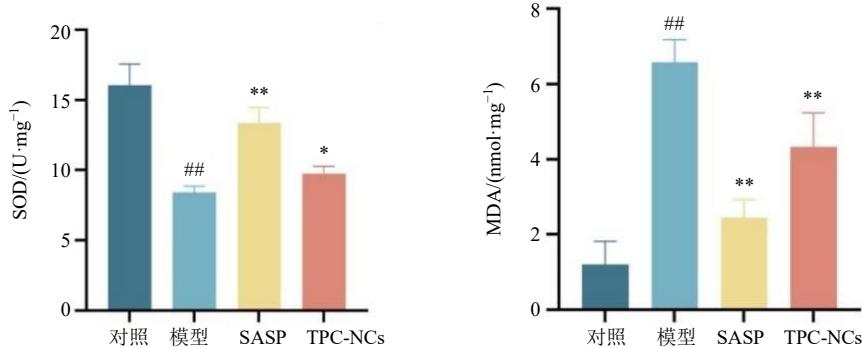
图 6 TPC-NCs 对 UC 小鼠结肠组织中炎症因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)Fig. 6 Effect of TPC-NCs on levels of inflammatory factors in colon tissues of UC mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

3.4 TPC-NCs 对 UC 小鼠结肠组织中氧化应激的影响

如图 7 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织中 SOD 活性显著降低 ($P < 0.01$), MDA 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, SASP 组和 TPC-NCs 组小鼠结肠组织中 SOD 活性显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), MDA 水平显著降低 ($P < 0.01$)。

3.5 TPC-NCs 对 UC 小鼠结肠组织 TLR4/MyD88/NF-κB 通路相关蛋白表达的影响

如图 8 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织 TLR4、MyD88、NF-κB p65 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, SASP 组和 TPC-NCs 组 TLR4、MyD88、NF-κB p65 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

图 7 TPC-NCs 对 UC 小鼠结肠组织中 SOD 活性及 MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)Fig. 7 Effect of TPC-NCs on SOD activity and MDA level in colon tissues of UC mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

4 讨论

炭药是指将不同基原的中药经高温炭化处理而成的一类特色中药, 具有广泛的药理活性, 在缓解 UC 的临床症状及治疗相关病症中发挥着重要作用^[21]。近年来, 本团队系列研究表明, 炭药中所含的纳米类成分是其发挥药效的关键物质基础, 并已

成功从多种炭药中分离提取出该类成分; 药理实验证实, 这些纳米类成分具有止血、抗炎、镇痛及抗肿瘤等多重活性^[22-27]。蒲黄炭作为临床用于治疗 UC 的重要炭药, 具有止血、敛疮、愈疡等功效, 古今文献均载有其治疗 UC 的相关应用。前期研究亦发现, TPC-NCs 具有止血、抗炎和抗氧化等药理作

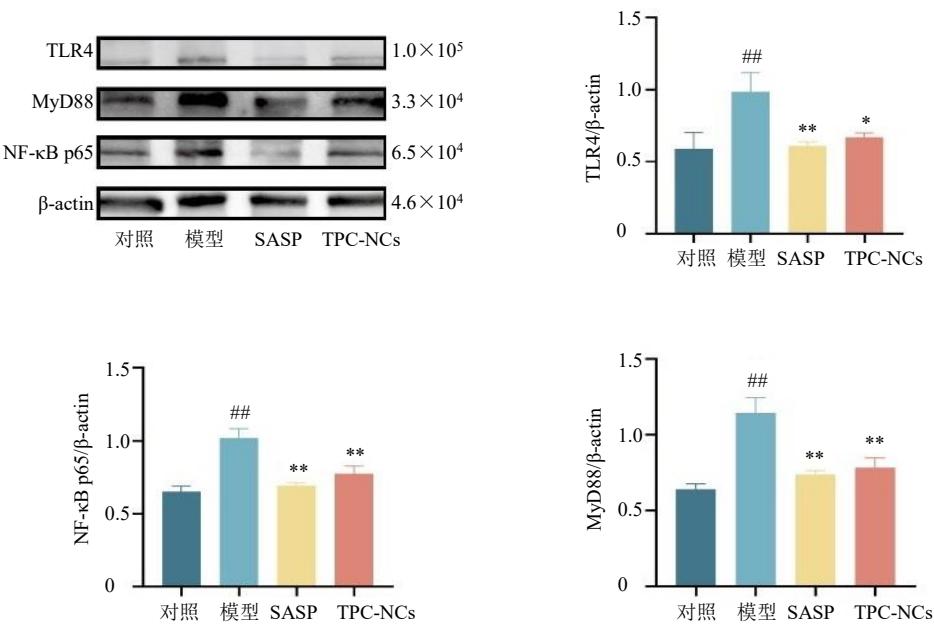


图 8 TPC-NCs 对 UC 小鼠结肠组织 TLR4/MyD88/NF-κB 通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 8 Effect of TPC-NCs on expressions of TLR4/MyD88/NF-κB pathway related proteins in colon tissues of UC mice
($\bar{x} \pm s, n = 3$)

用^[8]。基于上述研究背景, 本研究借鉴团队在炭药纳米类成分研究中所建立的方法与思路, 旨在从纳米类成分的角度进一步探讨蒲黄炭治疗 UC 的作用机制。

本研究经煎煮、滤过、浓缩、透析分别得到了 TPC-O 及 TPC-I, HPLC 检测结果表明 TPC-O 成分复杂, 小分子种类繁多; 而 TPC-I 不含有传统意义上的小分子化合物, 并经表征分析证明其符合纳米材料的结构特征, 因此 TPC-I 即为 TPC-NCs。借助纳米材料学的技术方法, 进一步对 TPC-NCs 表征分析发现, TPC-NCs 分散度良好, 呈类球形颗粒, 粒径大小均一, 集中在 1.4~2.2 nm, 晶格间距为 0.125 nm, 具有紫外和荧光特征, 主要由 C、N、O 元素构成, 表面可能含有羟基、羰基和氨基等功能基团, 这些基团可能与 TPC-NCs 发挥药效活性密切相关, 为后期探讨 TPC-NCs 的药效与机制奠定了良好基础。

随着 UC 病程的不断发展, 大量组织被破坏和再生, 易形成疤痕愈合而导致结肠狭窄, 最终表现为结肠缩短, 故结肠长度缩短是 UC 的重要特征。中性粒细胞浸润是 UC 的病理标志^[28], MPO 作为中性粒细胞特征性标志酶, 是由中性粒细胞或某些组织的巨噬细胞分泌的血红蛋白酶, 会诱导结肠黏

膜细胞损伤, 引发炎症反应, 其活性与疾病严重程度呈正相关^[19], 故可通过检测小鼠结肠组织中的 MPO 活性来评判其中性粒细胞的浸润程度^[29]。因此, 将体质量、肛门周围情况、结肠长度和结肠组织 MPO 活性作为比较 TPC-O、TPC-NCs 治疗 UC 药效的评价指标。结果显示, TPC-NCs 可明显改善 UC 小鼠的外观表现及肛周症状, 对 DSS 诱导的 DAI 评分升高、结肠缩短、结肠组织损伤和 MPO 活性升高具有显著的预防保护作用; 而 TPC-O (主要为小分子化合物) 对上述指标几乎没有改善作用, 表明 TPC-NCs 是蒲黄炭治疗 UC 的主要有效物质基础。

TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路是参与炎症反应的经典通路之一, 与 UC 等多种疾病的发生发展密切相关^[30]。TLR4 在天然免疫系统中扮演着重要角色, 作为特异性 I 型跨膜受体及病原模式识别受体, 它是启动炎症反应及免疫应答的关键识别者。在炎症的结肠上皮细胞中, TLR4 通常会出现过度表达的现象^[31]。作为 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路的关键上游调控因子, TLR4 可特异性识别脂多糖并介导跨膜信号转导; 当受到脂多糖的刺激时, TLR4 会被激活, 进而招募其下游的 MyD88, 触发一系列信号级联反应, 最终导致下游的 NF-κB 被激

活。NF-κB 作为免疫调节中的核心转录因子, 其活化会增强 TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎细胞因子的表达, 进而推动 UC 的发生发展^[32]。因此, 本研究选取 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路中 TLR4、MyD88、NF-κB p65 3 种关键蛋白进行检测, 结果显示, 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织中 TLR4、MyD88、NF-κB p65 蛋白表达水平显著升高; 而经 TPC-NCs 给药干预后, TLR4、MyD88、NF-κB p65 蛋白表达水平显著降低, 表明 TPC-NCs 能够抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路的异常活化, 从而缓解结肠组织中的炎症反应。

免疫异常是 UC 发病的主要因素之一^[33]。先天性免疫与获得性免疫系统在 UC 发病中起着关键作用; 获得性免疫系统与先天性免疫不同, 其只有被激活后才能发生特异性免疫应答。初始 T 细胞在受到炎性因子刺激后, 其结合受体诱导或抑制相关转录因子表达, 分化为不同的辅助性 T 细胞 (T helper cells, Th), 其中 Th1、Th2、Th17、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的分化及平衡在 UC 的发病过程中至关重要^[34-35]。Th1 主要分泌 IL-2、γ 干扰素 (interferon-γ, IFN-γ), 参与清除细胞内病原体; Th2 主要分泌 IL-4、IL-5, 在调节机体过敏反应方面发挥着重要作用; Th17 主要分泌 IL-17A、IL-22 和 IL-21, 降低细胞外病毒和细菌的感染; Treg 主要分泌 IL-10 和 TGF-β, 可抑制巨噬细胞的激活、增殖及效应反应, 减少其分泌 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症细胞因子, 进而维持机体免疫耐受和内环境稳态^[36]。正常情况下, Th1/Th2、Th17/Treg 分泌的细胞因子相互转化、相互制约, 处于动态平衡的状态, 维持机体的正常免疫功能, 若过度增殖和功能紊乱则将打破 Th1/Th2、Th17/Treg 间的细胞平衡, 使其分泌的 IL-2、IL-17A、IFN-γ、IL-22 等促炎细胞因子远多于 IL-4、IL-10、IL-5、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 等抗炎细胞因子, 进而促使 UC 的发生发展^[37]。基于此, 本研究选取了 Th1/Th2、Th17/Treg 介导的代表性细胞因子 IL-2、IL-17A、IL-4、IL-10, 以及由 NF-κB 磷酸化入核所诱导表达的促炎因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-2、IL-17A 水平明显升高, 而抗炎细胞因子 IL-4、IL-10 水平显著降低; 给予 TPC-NCs 干预后, 促炎细胞因子水平降低, IL-4、IL-10 水平升高, 这不仅

说明 TPC-NCs 可缓解结肠组织中的炎症反应, 也间接反映了 TPC-NCs 能够调节 Th1/Th2、Th17/Treg 的细胞比例平衡, 起到免疫调节的作用。

此外, UC 发展的病理过程还伴随着剧烈氧化应激反应。氧化应激是机体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 与内源性抗氧化防御系统之间的一种不平衡现象^[38]; 过量的 ROS 会造成抗氧化剂 SOD 的活性降低, 并导致脂质过氧化物 MDA 的过度表达^[39]。SOD 是机体不可缺少的抗氧化物质, 在剧烈炎症时对减少氧自由基的产生至关重要, 其活性反映了机体清除氧自由基的能力^[40]; MDA 是体内的脂质过氧化产物, 当氧自由基含量过高时, 导致细胞膜上的不饱和脂肪酸脂质过氧化, 产生大量 MDA, 造成细胞损伤, 其含量间接反映了机体细胞受自由基攻击的严重程度^[41-42]。故本研究检测 SOD 活性与 MDA 水平, 结果显示, 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织 SOD 活性明显降低, 而 MDA 水平升高, 提示 DSS 诱导小鼠发生氧化应激反应; 给予 TPC-NCs 干预后, SOD 活性升高, 而 MDA 水平降低, 提示 TPC-NCs 可调控抗氧化物与氧化产物之间的动态平衡, 从而对 UC 模型小鼠氧化应激损伤起到保护作用。

本研究通过实验验证了 TPC-NCs 在治疗 UC 中的显著疗效及其潜在的作用机制。结果表明, TPC-NCs 能够显著改善 DSS 诱导的 UC 小鼠的症状, 减轻结肠组织损伤, 抑制炎症细胞浸润, 并抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路的异常活化, 调节细胞因子平衡, 减轻氧化应激损伤, 从而发挥抗 UC 作用。本研究不仅拓宽了炭药纳米类成分在医学领域的应用范围, 也为开发新型 UC 治疗药物提供了科学依据和新的思路。未来研究可进一步探索 TPC-NCs 的长期疗效及其在人体中的应用潜力, 以期为 UC 患者提供更安全、有效的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- [2] Voelker R. What is ulcerative colitis? [J]. *JAMA*, 2024, 331(8): 716.
- [3] Kucharzik T, Koletzko S, Kannengiesser K, et al. Ulcerative colitis-diagnostic and therapeutic algorithms [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(33/34): 564-574.
- [4] 史瑞, 李军祥, 沈洪, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识 (2023) [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 288-296.

- [5] 谢晶日, 孙涛, 张冰. 溃疡性结肠炎的中医药治疗进展及相关优势探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2): 425-427.
- [6] 王新月, 王建云. 溃疡性结肠炎中医药治疗的关键问题与优势对策 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 263-267.
- [7] Yan X, Zhao Y, Luo J, et al. Hemostatic bioactivity of novel *Pollen Typhae Carbonisata*-derived carbon quantum dots [J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1): 60.
- [8] Wang X K, Wu T, Yang Y X, et al. Ultrasmall and highly biocompatible carbon dots derived from natural plant with amelioration against acute kidney injury [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 63.
- [9] Shen Z H, Zhu C X, Quan Y S, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1): 5-14.
- [10] Sahoo D K, Heilmann R M, Paital B, et al. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1217165.
- [11] Liu Y L, Thibodeaux D, Gamble G, et al. Comparative investigation of Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy and X-ray diffraction (XRD) in the determination of cotton fiber crystallinity [J]. *Appl Spectrosc*, 2012, 66(8): 983-986.
- [12] Miao C H, Zhang Y J, Liu G W, et al. Multi-step strategies for synergistic treatment of urinary tract infections based on D-xylose-decorated antimicrobial peptide carbon dots [J]. *Biomaterials*, 2024, 308: 122547.
- [13] Lu W Y, Li N, Chen W X, et al. The role of multiwalled carbon nanotubes in enhancing the catalytic activity of cobalt tetraaminophthalocyanine for oxidation of conjugated dyes [J]. *Carbon*, 2009, 47(14): 3337-3345.
- [14] Chen Y M, Xiong W, Zhang Y, et al. Carbon dots derived from *Os draconis* and their anxiolytic effect [J]. *Int J Nanomed*, 2022, 17: 4975-4988.
- [15] Wei X J, Li L, Liu J L, et al. Green synthesis of fluorescent carbon dots from *Gynostemma* for bioimaging and antioxidant in zebrafish [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(10): 9832-9840.
- [16] Zhai C M, Lu F, Du X, et al. Green carbon dots derived from *Atractylodes macrocephala*: A potential nanodrug for treating alcoholic gastric ulcer [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 230: 113492.
- [17] Shen J, Shang S M, Chen X Y, et al. Highly fluorescent N, S-co-doped carbon dots and their potential applications as antioxidants and sensitive probes for Cr (VI) detection [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2017, 248: 92-100.
- [18] Han Z H, Gao X, Wang Y J, et al. Ultrasmall iron-quercetin metal natural product nano complex with antioxidant and macrophage regulation in rheumatoid arthritis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1726-1739.
- [19] Yao L, Zhao M M, Luo Q W, et al. Carbon quantum dots-based nanozyme from coffee induces cancer cell ferroptosis to activate antitumor immunity [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 9228-9239.
- [20] Rosenthal D, Ruta M, Schlögl R, et al. Combined XPS and TPD study of oxygen-functionalized carbon nanofibers grown on sintered metal fibers [J]. *Carbon*, 2010, 48(6): 1835-1843.
- [21] 王倩, 李佳怡, 沈梦怡, 等. 中草药碳点应用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2023, 25(10): 2255-2260.
- [22] Zhang Y F, Zhao J, Zhao Y S, et al. The *Rhei Radix Rhizoma*-based carbon dots ameliorates dextran sodium sulphate-induced ulcerative colitis in mice [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2023, 51(1): 180-191.
- [23] 陈瑞, 赵金莉, 孔若岚, 等. 生地黄炭纳米类成分的发现及其对溃疡性结肠炎的治疗作用 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5172-5181.
- [24] 何晨昕, 黄燕, 郭颖慧, 等. 牛膝炭纳米类成分对酒精性肝病小鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中草药, 2025, 56(19): 7079-7089.
- [25] 李梦含, 张曦文, 陈瑞, 等. 大黄-枳实炭纳米类成分对肝内胆汁淤积症的治疗作用及机制研究 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 2034-2045.
- [26] Mou Y F, Bai X, Ma H G, et al. Protective effect of carbon dots derived from scrambled *Coptidis Rhizoma* against ulcerative colitis in mice [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1253195.
- [27] Zhang M L, Liu Y H, Qu H H. Protective effect of nanoparticles from *platycladi cacumen carbonisata* on 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2022, 18(2): 422-434.
- [28] Wu A X, Gao Y, Kan R T, et al. Alginate oligosaccharides prevent dextran-sulfate-sodium-induced ulcerative colitis via enhancing intestinal barrier function and modulating gut microbiota [J]. *Foods*, 2023, 12(1): 220.
- [29] Husien H M, 彭伟龙, 刘明江, 等. 辣木叶多糖对小鼠溃疡性结肠炎的防治与机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(10): 1659-1668.
- [30] 单佳铃, 程虹毓, 文乐, 等. TLR/MyD88/NF-κB 信号通路参与不同疾病作用机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(4): 451-455.
- [31] Dai Y X, Lu Q L, Li P Y, et al. Xianglian Pill attenuates ulcerative colitis through TLR4/MyD88/NF-κB signaling

- pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115690.
- [32] Ye X J, Xu H L, Xu Y. Dexmedetomidine alleviates intestinal barrier dysfunction and inflammatory response in mice via suppressing TLR4/MyD88/NF- κ B signaling in an experimental model of ulcerative colitis [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2022, 60(4): 311-322.
- [33] 宋亚芳, 裴丽霞, 赵婷婷, 等. 溃疡性结肠炎免疫因素发病机制的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2019, 32(4): 432-436.
- [34] 吴昊, 夏盛隆, 夏宣平, 等. 结肠组织中 Th1/Th2 和 Th17 细胞失衡与溃疡性结肠炎的关系 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(9): 793-798.
- [35] Huang C L, Mei Q X, Lou L H, et al. Ulcerative colitis in response to fecal microbiota transplantation via modulation of gut microbiota and Th17/Treg cell balance [J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1851.
- [36] 厉启芳, 刘善军, 景德怀, 等. 基于临床疗效及 Th1/Th2、Th17/Treg 炎性平衡变化探讨痛泻要方治疗溃疡性结肠炎的机制 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(8): 1569-1572.
- [37] 刘滨, 刘雅清, 宋红新, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠 Th17/Treg、Th1/Th2 细胞平衡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 7-15.
- [38] Saleh J, Edeas M, Van Goor H. Antioxidant supplements and oxidative stress: The debate extends to the middle east [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2019, 19(3): e177-e180.
- [39] Chen Q H, Nan Y Y, Yang Y Q, et al. Nanodrugs alleviate acute kidney injury: Manipulate RONS at kidney [J]. *Bioact Mater*, 2022, 22: 141-167.
- [40] Duan S M, Wang H B, Gao Y J, et al. Oral intake of titanium dioxide nanoparticles affect the course and prognosis of ulcerative colitis in mice: Involvement of the ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2023, 20(1): 24.
- [41] Deng Q J, Deng D J, Che J, et al. Hypothalamic paraventricular nucleus stimulation reduces intestinal injury in rats with ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(14): 3769-3776.
- [42] Zampeli V A, Lippert U, Nikolakis G, et al. Disseminated refractory pyoderma gangraenosum during an ulcerative colitis flare. Treatment with infliximab [J]. *J Dermatol Case Rep*, 2015, 9(3): 62-66.

[责任编辑 李亚楠]