·基础研究·

基于网络药理学的青黛治疗溃疡性结肠炎作用机制研究△

王依[1,2]，史瑞[2]，李军祥[2*]，刘豫玥[2]，袁亚利[1,2]，万雯[1,2]
1. 北京中医药大学，北京　100029；
2. 北京中医药大学 东方医院，北京　100078

［摘要］　**目的：**利用网络药理学方法探究青黛治疗溃疡性结肠炎（UC）的作用机制，为临床上应用青黛治疗 UC 提供参考。**方法：**检索中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP）、UniProt、GeneCards、OMIM 数据库，筛选出青黛治疗 UC 的有效化学成分及靶点，并建立可视化网络模型；利用 Cytoscape 3. 7. 0 软件绘制成分-靶点网络关系图，并分析青黛治疗 UC 的核心靶点；采用 Metascape 基因注释工具对靶点进行生物通路富集分析。**结果：**共筛选出青黛化学成分 29 个，其中与 UC 相关的有效成分 7 个，分别是 10*H*-吲哚并［3，2-b］喹啉、异靛蓝、靛蓝、6-（3-氧代吲哚-2-亚甲基）吲哚并［2，1-b］喹唑啉-12-酮、靛玉红、*β*-谷甾醇、异维他嗪；成分对应的治疗 UC 作用靶点 18 个，包括环加氧酶 1（PTGS1）、雌激素受体 1（ESR1）、丝氨酸蛋白酶 1（PRSS1）、雄激素受体（AR）、糖原合成酶激酶-3*β*（GSK3B）、细胞有丝分裂检验点激酶 1（CHEK1）、过氧化物酶增殖激活受体 *γ*（PPARG）、乙酰胆碱酯酶（ACHE）、代谢活化酶细胞色素 P450-1A1（CYP1A1）、方烃受体（AHR）、B 细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）、半胱氨酸蛋白酶-3（CASP3）、半胱氨酸蛋白酶-8（CASP8）、半胱氨酸蛋白酶-9（CASP9）、蛋白激酶 C-*α*（PRKCA）、对氧磷酶 1（PON1）、转录因子 p65（RELA）、B 细胞 *κ* 轻肽基因增强子抑制因子激酶 *β*（IKBKB）；上述有效成分及靶点经 Cytoscape 3. 7. 0 网络可视化后筛选出包括靛玉红、*β*-谷甾醇、异维他嗪在内的关键成分与 PTGS1、ESR1、PRSS1、CASP3、CASP8、CASP9 在内的核心基因；生物富集分析显示，青黛可能主要参与外源性凋亡信号通路、对有毒物质的反应、对有机环化合物的反应、对抗生素的反应、对类固醇激素的反应及参与调节外源性凋亡信号通路等生物过程，通过调控凋亡、p53、白细胞介素-17（IL-17）等信号通路发挥治疗 UC 的作用。**结论：**通过网络药理学预测青黛可能是通过抑制肠道细胞凋亡、抑制肠道炎症症状、促进受损黏膜修复起到治疗 UC 的作用，为临床应用青黛治疗 UC 提供参考。

［关键词］　网络药理学；青黛；溃疡性结肠炎；作用机制
［中图分类号］　R285. 5　　［文献标识码］　A　　［文章编号］　1673-4890(2021)08-1416-07
doi：10. 13313/j. issn. 1673-4890. 20200816001

Potential Mechanism of Indigo Naturalis in Treatment of Ulcerative Colitis Based on Network Pharmacology

WANG Yi[1,2], SHI Rui[2], LI Jun-xiang[2*], LIU Yu-yue[2], YUAN Ya-li[1,2], WAN Wen[1,2]
1. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*;
2. *Dongfang Hospital*, *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100078, *China*

[**Abstract**]　**Objective**: To explore the mechanism of Indigo Naturalis in the treatment of ulcerative colitis (UC) by means of network pharmacology and thereby lay a theoretical basis for clinical application of Indigo Naturalis in the treatment of UC. **Methods**: Active components and targets of Indigo Naturalis were retrieved based on Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), UniProt, Genecards, and OMIM and a Venn diagram showing the common targets of the disease and the medicinal was plotted. The medicinal-component-target-disease network was constructed by Cytoscape 3.7.0 to yield the hub genes related to the treatment of UC by Indigo Naturalis, followed by the gene ontology (GO) term enrichment and kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway

△［基金项目］　国家重点研发计划项目（2018YFC1705405）；北京中医药大学青年教师项目（2019-JYB-JS-119）
*［通信作者］　李军祥，主任医师，研究方向：中医药防治脾胃病的研究；E-mail：lijunxiang1226@163.com

enrichment of the hub genes with Metascape. **Results**: A total of 29 active components of Indigo Naturalis were screened, of which 7 were related to UC: 10*H*-indolo [3, 2-b] quinolone, isoindigo, indigo, 6-(3-oxoindolin-2-ylidene) indolo [2, 1-b] quinazolin-12-one, indirubin, beta-sitosterol, isovitexin. Indigo Naturalis shared 18 targets with the disease: prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (PTGS1), estrogen receptor 1 (ESR1), serine protease 1 (PRSS1), androgen receptor (AR), glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3B), checkpoint kinase 1 (CHEK1), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), acetylcholinesterase (ACHE), cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), aryl hydrocarbon receptor (AHR), B cell lymphoma-2 (Bcl-2), caspase-3 (CASP3), caspase-8 (CASP8), caspase-9 (CASP9), protein kinase C α (PRKCA), paraoxonase 1 (PON1), transcription factor p65 (RELA), IκB kinase β (IKBKB). The key components were indirubin, β-sitosterol, isovitexin etc., and the hub genes included PTGS1, ESR1, PRSS1, CASP3, CASP8, and CASP9. The hub genes mainly involved in the GO terms of extrinsic apoptotic signaling pathway, response to toxic substance, response to organic compound, response to antibiotic, response to steroid hormone, and negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway, and the pathways of apoptosis, IL-17 signaling pathway, and p53 signaling pathway. **Conclusion**: According to the prediction by network pharmacology, Indigo Naturalis exerts therapeutic effect on UC by inhibiting intestinal cell apoptosis and intestinal inflammation and promoting intestinal mucosal repair.

[**Keywords**]　network pharmacology; Indigo Naturalis; ulcerative colitis; mechanism of action

溃疡性结肠炎（UC）是以结肠和直肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点的慢性非特异性肠道炎症性疾病，以腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重为主要临床表现[1]。在我国UC发病高峰年龄为20～49岁，性别差异不明显[2]。近20年来我国UC的发病率呈现快速上升趋势[3]，因此UC治疗策略的制定受到越来越多的关注。目前，UC的常规治疗多以氨基水杨酸类制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂为主[4]，但这些药物存在疗效不稳定、停药后易复发、价格昂贵等问题。中医药在改善UC患者临床症状、缓解疾病、防止疾病复发、减少不良反应等方面具有优势[5-7]。因此，可预防和治疗UC的中药具有重要的临床应用价值。

青黛具有清热解毒、凉血消斑、泻火定惊之效。现代药理研究表明，青黛具有抗炎、调节免疫力、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、镇痛等作用，可下调白细胞介素-6（IL-6）等炎症因子水平，故能有效预防和治疗UC[8]。青黛及其复方治疗UC具有较好的临床疗效，且能有效修复肠道黏膜[9-12]。青黛与化学药联用治疗UC时疗效优于化学药单用，且临床不良反应小[13]。尽管青黛治疗UC的临床研究较多，但其作用机制及物质基础尚未完全明确。因此，本研究采用网络药理学方法，挖掘青黛治疗UC的靶点和通路，以期为青黛的进一步深入研究提供参考。

1　材料与方法

1.1　青黛活性成分筛选及靶点预测

利用中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP，https://tcmspw. com/）检索青黛所有化学成分，并设置口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0. 18为阈值，对所有检测到的化学成分进行筛选，得到青黛潜在的有效成分，并找出每个成分对应的靶点。将成分对应的靶点导入UniProt数据库（https://www. uniprot. org/），检索各靶点对应的人类基因简称。

1.2　疾病靶点及药物作用于疾病有效靶点预测

通过GeneCard数据库（https://www. genecards. org）、OMIM数据库（https://www. omim. org/），以“ulcerative colitis”为关键词查找得到与UC相关的靶点。利用R软件将查找到的青黛作用靶点与UC疾病靶点取交集，得到青黛治疗UC的预测靶点，并绘制韦恩图。

1.3　药物-成分-靶点-疾病相互作用网络的构建

利用Cytoscape 3. 7. 0软件将青黛、成分、靶点及疾病之间的相互关系构建成相互作用网络。并以接近中心度（closeness）、度（degree）、介度中心度（betweenness）为主要分析指标，收集每个点的拓扑参数值，将相互作用网络进行可视化分析，得到核心化学成分及核心基因。

1.4　生物通路分析

运用基因注释工具Metascape（https://metascape. org/）及R软件对上述核心靶点进行生物功能及通路富集分析，预测青黛参与治疗UC的主要生物功能及生物通路，分析相关作用机制。

2　结果

2.1　青黛活性成分及靶点筛选

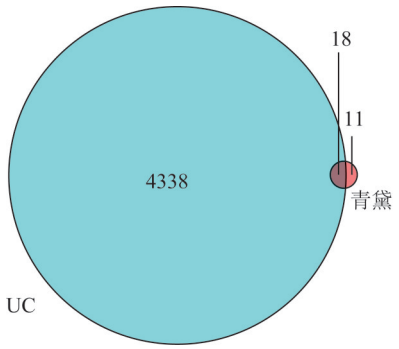
利用TCMSP数据库，共搜索到青黛化学成分29个，设置阈值（OB≥30%和DL≥0.18）后，得到符合要求的化学成分9个（表1），对应96个靶点，排除重复值后得到68个靶点。将靶点输入到UniProt网站检索与人类有关的靶点蛋白简称，将无法检测到与人类相关的靶点排除，最终获得29个靶点。

表1　青黛有效成分

编号	化合物	OB/%	DL	靶点数/个
MOL011100	双靛蓝	41.66	0.39	0
MOL011105	靛苷	34.90	0.23	4
MOL011332	10*H*-吲哚并[3,2-b]喹啉	54.57	0.22	4
MOL011335	异靛蓝	94.30	0.26	3
MOL001781	靛蓝	38.20	0.26	3
MOL001810	6-(3-氧代吲哚-2-亚甲基)吲哚并[2，1-b]喹唑啉-12-酮	45.28	0.89	5
MOL002309	靛玉红	48.59	0.26	33
MOL000358	*β*-谷甾醇	36.91	0.75	38
MOL002322	异维他汀（isovitexin）	31.29	0.72	6

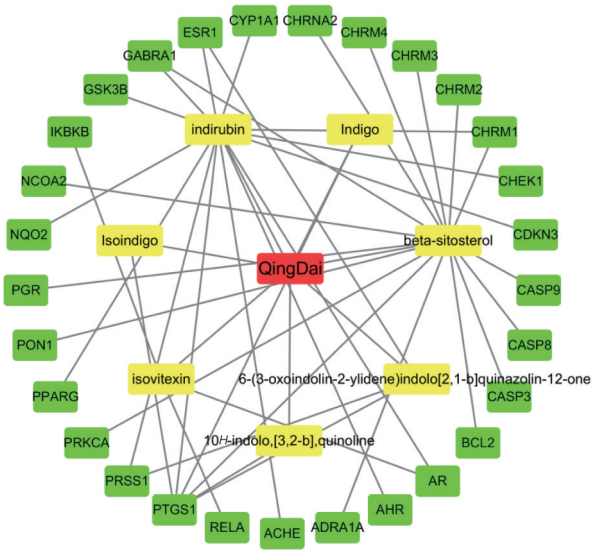
2.2　UC疾病靶点及青黛作用于UC的有效靶点

通过GeneCard、OMIM网站共获得与UC相关的靶点4356个。将上述青黛的29个潜在靶点通过R软件与UC靶点取交集，最终得到青黛作用于UC有效靶点18个（图1），通过18个靶点找到相对应的化合物7个（图2），分别为10*H*-吲哚并[3，2-b]喹啉、异靛蓝、靛蓝、6-（3-氧代吲哚-2-亚甲基）吲哚并[2，1-b]喹唑啉-12-酮、靛玉红、*β*-谷甾醇、异维他汀。



注：蓝色部分代表UC的全部靶点；红色部分代表青黛有效成分对应的靶点；交集部分即为青黛作用于UC的靶点。

图1　青黛与UC交集靶点韦恩图



注：红色代表青黛；黄色代表青黛有效成分；绿色代表各成分对应的靶点。

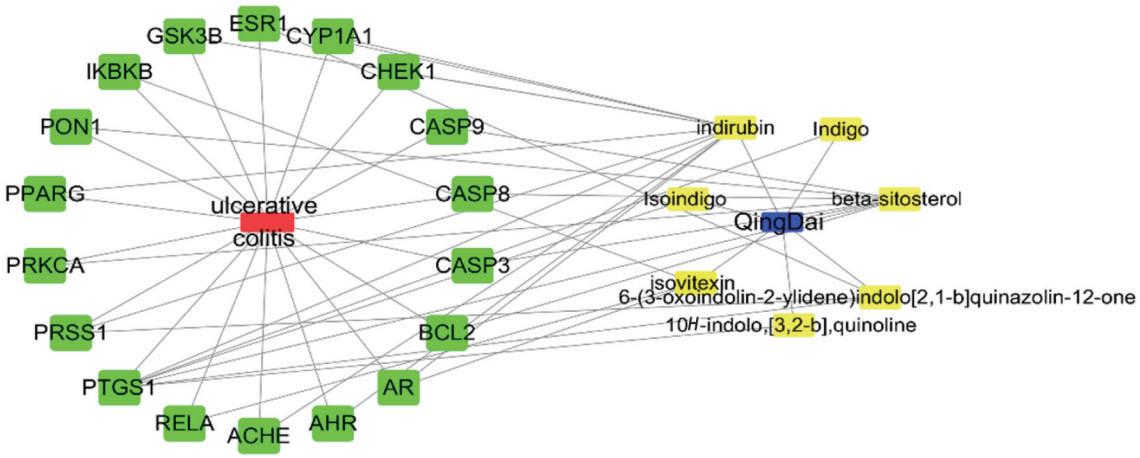
图2　青黛成分-靶点网络

2.3　药物-化学成分-靶点-疾病相互作用网络

将青黛7个有效成分、18个有效靶点及对应的UC靶点输入到Cytoscape 3.7.0软件中，绘制出各节点之间的相互作用网络图（图3）。从相互作用网络图中各节点与边的多种联系可知，青黛治疗UC具有多靶点、多环节调节的特点。在Cytoscape 3.7.0中计算网络拓扑结构值，使用CytoHubba App调节节点参数值，以接近中心度、度、介度中心度为主要分析指标，设定Top25 nodes为筛选条件，收集每个点的拓扑参数值，将相互作用网络进行可视化分析，得到以靛玉红、*β*-谷甾醇为核心的化学成分及包括环加氧酶1（PTGS1）、雌激素受体1（ESR1）、雄激素受体（AR）、丝氨酸蛋白酶1（PRSS1）、转录因子p65（RELA）、半胱氨酸蛋白酶-3（CASP3）、CASP8、CASP9在内的核心靶点，结果见表2~3。

2.4　生物功能及通路富集分析

将药物-化学成分-靶点-疾病相互作用网络中得到的前10位核心靶点进行以生物功能为主的基因本体（GO）分析及京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路分析。运用基因注释工具Metascape进行GO生物功能分析时设定物种为“H Sapiens”、$P \leq 0.01$，富集结果显示前20条（图4），颜色越深表示生物作用越强。GO分析主要包括细胞组分、分子功能及生物过程，其中以生物过程最为关键。分析



注：红色节点代表UC；绿色节点代表与疾病相关的靶点；蓝色节点代表青黛；黄色节点代表青黛治疗UC的活性成分；共27个节点，51条边。

图3　青黛治疗UC的药物-活性成分-靶点-疾病网络

表2　青黛治疗UC的核心活性成分

活性成分	接近中心度	度	介度中心度
靛玉红	17.2	11	110.1
β-谷甾醇	15.2	8	67.9
异维他嗪	12.5	4	18.3
6-(3-氧代吲哚-2-亚甲基)吲哚并[2,1-b]喹唑啉-12-酮	12.5	4	11.0

表3　青黛治疗UC的前10位核心靶点

靶点名称	接近中心度	度	介度中心度
PTGS1	16.3	7	103.0
AR	13.7	3	13.2
ESR1	13.7	3	10.2
PRSS1	13.7	3	10.2
RELA	13.0	2	7.0
IKBKB	13.0	2	7.0
CASP9	13.0	2	2.8
CASP8	13.0	2	2.8
PRKCA	13.0	2	2.8
CASP3	13.0	2	2.8

结果显示，青黛可能参与的生物过程有131条，主要包括对外源性凋亡信号通路的调节、对类固醇激素的反应、对外源性凋亡信号通路的负调控、对雌二醇的反应、对模式识别受体信号通路的调节、参与分化的细胞形态改变、对IL-1的反应等过程。使用R软件clusterProfiler包对前10位核心靶点进行KEGG通路信号富集分析，得到主要生物通路（图5），*P*值越小，对应的信号通路富集结果越好，图5中所示与UC密切相关的通路主要包括细胞凋亡、p53信号通路、IL-17信号通路等。

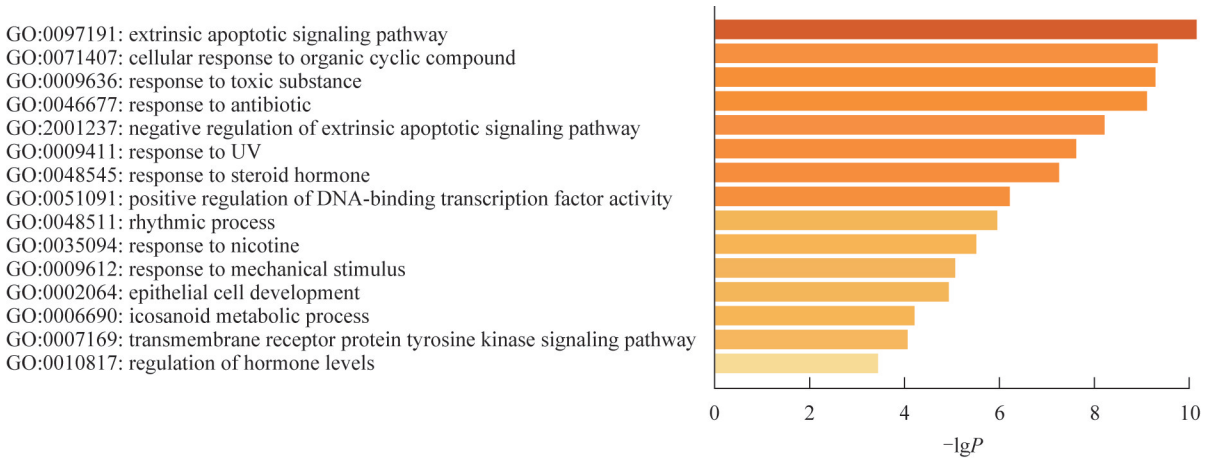


图4　青黛治疗UC核心靶点的GO分析

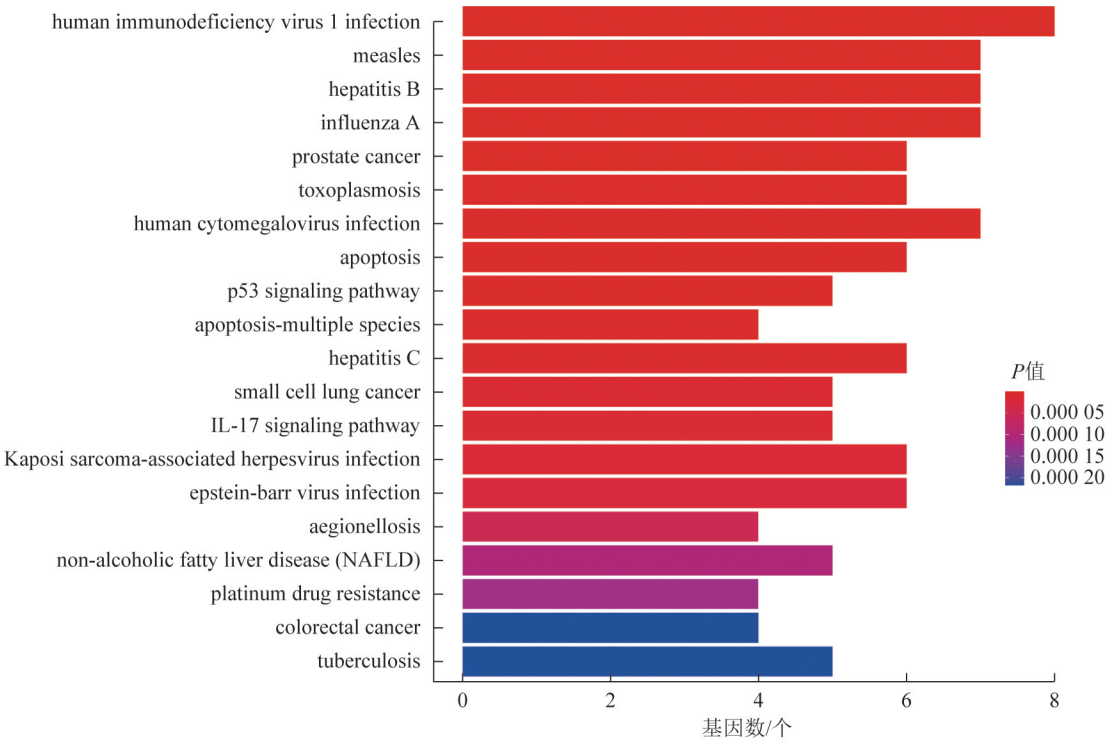


图 5　青黛治疗 UC 核心靶点的 KEGG 通路分析

3　讨论

本研究筛选出青黛 7 个活性成分，主要包括靛玉红、β-谷甾醇、异维他嗪、6-（3-氧代吲哚-2-亚甲基）吲哚并[2，1-b]喹唑啉-12-酮等，这些成分即青黛治疗 UC 时发挥药效的物质基础。在得到的核心药效成分中，靛玉红和β-谷甾醇的研究最为广泛。靛玉红具有抑制细胞增殖、抗炎、抗肿瘤和抗病毒等生物学效应[14]。有动物实验研究表明，靛玉红具有抗 UC 作用，且能促进 UC 大鼠紧密连接肠黏膜蛋白的表达[15]。李楠等[16]研究发现，靛玉红能有效地缓解 2，4，6-三硝基苯磺酸（TNBS）/乙醇诱导的 UC 模型大鼠的症状，其机制可能是通过下调转化生长因子-β_1（TGF-β_1）、髓过氧化物酶（MPO）的表达水平，提高成纤维细胞生长因子（bFGF）、ITF mRNA 表达水平，激活相关信号通路，进而起到抗肠道细胞凋亡、抑制肠道炎症、促进 UC 肠道受损黏膜修复的作用。β-谷甾醇对由 TNBS 诱导的动物结肠炎也具有一定的抑制作用[17]。冯思敏等[18]研究发现，β-谷甾醇能显著抑制葡聚糖硫酸钠（DSS）诱导的急性结肠炎小鼠结肠组织中 IL-6 和环氧化酶-2（COX-2）的表达，降低结肠炎病理学评分。表明筛选出的青黛活性成分具有良好的抗 UC 作用。

药物-化学成分-靶点-疾病网络显示，各节点之间相互作用，存在多种联系。节点连线越多，连接度越大，则表明其在治疗 UC 时发挥的作用可能越大。将网络图通过拓扑参数可视化后发现，青黛主要通过调控 PTGS1、ESR1、AR、PRSS1、RELA、CASP3、CASP8、CASP9 等靶点发挥作用。而在诸多的核心靶点中，现代医学对 PTGS1、CASP3、ESR1、RELA 研究较多。根据 GeneCard 数据库显示，PTGS1 亦称为 COX-1，普遍认为 COX-1 为要素酶或管家酶，其产生的前列腺素参与机体正常生理过程和保护功能，与炎症产生无关。但有文献指出，COX-1 不仅是要素酶，也是诱导酶。其参与炎症反应，并具有加重炎症的作用[19]。然而，Peng 等[20]发现，无论是在 UC 患者还是 UC 小鼠的损伤阶段，COX-1 含量均显著降低，表明 COX-1 也可能是 UC 的重要保护因素。基于以上研究及其他文献研究结论可知，COX-1 与 UC 的关系尚不明确[21-22]，因此后续可通过基因靶向敲除实验进一步探究 COX-1 与 UC 的关系。UC 的发生与细胞凋亡密切相关[23]，肠黏膜细胞凋亡可造成肠黏膜通透性增加，肠道屏障功能降低，导致肠黏膜屏障破坏、受损或丧失，最终导致 UC 的发生[24]。而 CASP3、CASP8、CASP9 均属于 Caspase 蛋白家族成员，是细胞凋亡的关键执

行者，当细胞接受凋亡刺激时，这些蛋白被系列反应激活，进而诱导细胞发生凋亡[25-26]。有多项研究表明，无论是UC模型大鼠还是小鼠，其肠黏膜中CASP3含量均显著升高，且经有效药物处理后，CASP3表达水平下调，结肠细胞凋亡率明显下降[27-28]，表明CASP3、CASP8、CASP9均与UC发生相关，其中CASP3作用最为关键。ESR1是众多雌激素受体中的一员，与雌激素结合后发挥作用。雌激素可能与炎症性肠病的发生相关，因此激素受体也可与炎症有关。李文欣等[29]利用TNBS/乙醇诱导制备大鼠炎症性肠病（IBD）模型，结果表明，与对照组比较，经雌激素干预后IBD大鼠体质量降低、疾病活动指数（DAI）评分增加、结直肠长度缩短、肠道炎症加重，实验最终结果显示，雌激素可能通过与ESR1结合促进TNBS诱导的IBD的发生与发展，且ESR1的激活能加重大鼠IBD症状。RELA是核转录因子-κB（NF-κB）家族重要的成员，前期已有大量研究表明，NF-κB与UC发病关系十分密切[30]，而RELA经翻译后修饰可精准调控NF-κB的转录活性，在调节炎症、肿瘤、代谢及免疫应答等重要的生命活动及相关疾病的发生发展过程中起重要作用；同时，亦有研究表明，RELA对NF-κB进行调控后可增加机体免疫能力[31]。因此，可推测青黛可能通过增强RELA的表达，调控NF-κB的活性及生物学功能，增强机体免疫功能进而起到抗UC作用。

生物功能分析结果显示，青黛可能主要通过干扰外源性凋亡信号通路、调节细胞形态及参与对类固醇激素、雌二醇、IL-1等反应过程，最终通过调节细胞凋亡通路、p53信号通路、凋亡-多物种信号通路、IL-17等信号通路发挥抗UC作用。对于信号通路而言，前20条通路中与UC相关的通路主要有凋亡、p53信号通路、IL-17信号通路。其中凋亡通路可能与CASP3、CASP8、CASP9相关。此外，已有实验表明，IL-17信号通路的主要因子IL-17在UC的发生发展中占有重要地位[32]，IL-17表达水平下降提示病情缓解[33]；而p53蛋白具有抑制细胞增殖功能，可使DNA损伤的细胞生长停止于G_1/G_0期，然而UC相关结直肠癌中*p53*基因突变率很高[34]。因此，推测青黛可能通过抑制细胞凋亡及IL-17信号通路起到抗UC作用，并能同时通过抑制p53信号通路减少UC病变部位发生癌变的风险。

综上所述，网络药理学研究结果表明，青黛主要从调节炎症因子、细胞凋亡及防止癌变等方面发挥治疗UC的作用。其作用机制是多种生物学过程共同参与而成，体现了中药多靶点、多环节、多途径、多通路调节的作用特点，为临床利用青黛治疗UC提供一定理论依据。然而，本研究主要依靠网络药理学方法，研究所得核心成分与青黛入血实际发挥作用的成分是否一致尚未得到有效验证，因此，后续可从青黛入血成分等方面深入研究，以更好地阐述青黛治疗UC的作用机制。

参考文献

[1] 李军祥,陈誼. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):105-111.

[2] CHOW D K, LEONG R W, TSOI K K, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population[J]. Am J Gastroenterol,2009,104(3):647-654.

[3] 梁笑楠,尹凤荣,张晓岚. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)溃疡性结肠炎部分解读[J]. 临床荟萃,2018,33(11):987-990.

[4] BLONSKI W, BUCHNER A M, LICHTENSTEIN G R. Treatment of ulcerative colitis[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2014, 30(1):84-96.

[5] 苏晓兰,国嵩,张涛,等. 炎症性肠病诊治现状及中医药治疗特色与优势[J]. 北京中医药,2020,39(3):211-215.

[6] 闫伟. 中药在溃疡性结肠炎治疗中的疗效优势[J]. 江西中医学院学报,2010,22(2):92-93.

[7] 闫伟,陆金根,曹永清. 中药治疗溃疡性结肠炎的优势[J]. 世界中医药,2011,6(6):515-516.

[8] 高凤洋,张大方,李超英. 中药青黛炮制及药理作用的研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(1):180-183.

[9] SUGIMOTO S, NAGANUMA M, KIYOHARA H, et al. Clinical efficacy and safety of oral qing-dai in patients with ulcerative colitis: A single-center open-label prospective study[J]. Digestion,2016,93(3):193-201.

[10] 顾思臻,窦丹波. 单味青黛口服治疗溃疡性结肠炎的思考[J]. 中国中西医结合消化杂志,2020,28(3):238-242.

[11] 赵艺. 青黛散治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(29):3238-3240.

[12] 陈铭诗,杜立阳,张杰. 复方青黛颗粒联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(10):751-754.

[13] 兰蕊,左进红,谢倩文,等. 青黛制剂保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的系统评价及Meta分析[J]. 中医学报,

2019,34(9):2018-2023.

[14] 赖金伦,刘玉辉,刘畅,等. 中药靛玉红作用机理及其临床应用研究进展[J]. 中兽医医药杂志,2017,36(1):76-79.

[15] 吴松涛. 复方苦参汤抗溃疡性结肠炎有效成分及作用机理研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.

[16] 李楠,柳越冬,王长洪,等. 靛玉红缓解三硝基苯磺酸致大鼠溃疡性结肠炎及其机制研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(12):1689-1692.

[17] CHEON J H, KIM J S, KIM J M, et al. Plant sterol guggulsterone inhibits nuclear factor-kappaB signaling in intestinal epithelial cells by blocking IkappaB kinase and ameliorates acute murine colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2006,12(12):1152-1161.

[18] 冯思敏,宁可,邵平,等. β-谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J]. 中国粮油学报,2018,33(12):80-86.

[19] 施桂英. 对COX-1和COX-2的再认识[J]. 中华风湿病学杂志,2000,4(4):197-198.

[20] PENG X, LI J, TAN S, et al. COX-1/PGE_2/EP4 alleviates mucosal injury by upregulating β-arr1-mediated Akt signaling in colitis[J]. Sci Rep, 2017,7(1):1055.

[21] DAI L Y, KING D W, PERERA D S, et al. Inverse expression of prostaglandin E_2-related enzymes highlights differences between diverticulitis and inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2015,60(5):1236-1246.

[22] ARISAWA T, TAHARA T, SHIBATA T, et al. Promoter polymorphism of cyclooxygenase-1 (COX1) is not associated with ulcerative colitis in the Japanese population[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(84): 987-990.

[23] CHEN L N, PARK S M, TURNER J R, et al. Cell death in the colonic epithelium during inflammatory bowel diseases: CD95/Fas and beyond[J]. Inflamm Bowel Dis, 2010,16(6):1071-1076.

[24] VAN GRIEKEN N C, MEIJER G A, ZUR HAUSEN A, et al. Increased apoptosis in gastric mucosa adjacent to intestinal Metaplasia[J]. J Clin Pathol, 2003, 56(5): 358-361.

[25] 毛德文,陈月桥,王丽,等. Caspase-8及Caspase-3与细胞凋亡[J]. 辽宁中医药大学学报,2008,10(10):148-150.

[26] 卢晓晔,钟雪云. Caspases与细胞凋亡[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2000,21(6):121-124.

[27] 沈雁,王章流,郑华君,等. 小檗碱对溃疡性结肠炎模型小鼠肠上皮细胞凋亡的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2018,28(12):992-996.

[28] 潘锋,张涛,陈建永. 马齿苋多糖干预大鼠溃疡性结肠炎Caspase-3 Caspase-8表达的研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(8):1639-1641.

[29] 李文欣,江倩,马蓓. 雌激素通过雌激素受体α加重大鼠炎症性肠病[J]. 第二军医大学学报,2016,37(4):418-423.

[30] 纪桂贤,王邦茂,郑岳. NF-κB在溃疡性结肠炎中的意义[J]. 中国误诊学杂志,2011,11(27):6581-6582.

[31] 陈冬梅,蒙洁,刘佳佳,等. 基于网络药理学的党参增强免疫功能机制研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(2):184-187.

[32] 张萌,李楠,吴凯,等. IL-17F与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(22):4082-4085.

[33] 常旭. 血清IL-23和IL-17水平变化在溃疡性结肠炎临床诊断中的应用价值[J]. 中国现代药物应用,2017,11(2):68-70.

[34] 唐晓艳. 溃疡性结肠炎相关性结肠癌动物模型建立及癌变机制初探[D]. 北京:北京协和医学院,2010.

(收稿日期: 2020-08-16　编辑: 田苗)