

姜黄素对溃疡性结肠炎小鼠 Th17 细胞分化相关因子表达水平的影响

徐磊^a, 沈雁^a, 钟继红^a, 王章流^a, 郑华君^a, 许国富^b(浙江中医药大学附属第二医院, a.消化内科, b.病理科, 杭州 310005)

摘要: 目的 研究姜黄素对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)分化相关因子表达的影响, 探讨其治疗 UC 的潜在机制。方法 50 只 SPF 级 BALB/c 小鼠随机分为空白对照组、模型对照组、柳氮磺胺吡啶组、姜黄素低剂量组、姜黄素高剂量组, 每组 10 只。右旋葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导法建立溃疡性结肠炎小鼠模型并鉴定, 每天灌胃给药 1 次, 连续 7 d。记录小鼠临床症状, 行疾病活动度指数(disease activity index, DAI)评分, 末次给药后处死小鼠, 行结肠大体形态损伤指数(colon macroscopic damage index, CMDI)评分, 光镜下观察结肠组织的病理学变化, 并评估组织损伤指数(tissue damage index, TDI), ELISA 法检测小鼠结肠组织中白介素 6 (interleukin 6, IL-6)、白介素 17(interleukin 17, IL-17)、 β 转化生长因子(transforming growth factor β , TGF- β)的表达水平, Western blotting 检测小鼠结肠组织中维甲酸相关孤儿核受体 γt (retinoid-related orphan receptors γt , ROR γt)、信号传导及转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription, STAT3)和磷酸化 STAT3(p-STAT3)的蛋白表达。结果 与空白对照组相比, 模型对照组小鼠 DAI、CMDI、TDI 评分显著上升, IL-6、ROR γt 、STAT3、p-STAT3、IL-17 表达水平均显著上升, TGF- β 表达水平显著下降, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。与模型对照组比, 姜黄素治疗组中小鼠 DAI、CMDI、TDI 评分显著下降, IL-6、ROR γt 、STAT3、p-STAT3、IL-17 表达水平均显著下降, TGF- β 表达水平显著上升, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 姜黄素可以改善 UC 小鼠的临床症状, 减轻结肠组织损伤, 其治疗 UC 的机制可能与调节 Th17 分化功能有关。

关键词: 姜黄素; 溃疡性结肠炎; 细胞因子; 信号通路因子; 辅助性 T 细胞 17

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2020)01-0014-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.003

引用本文: 徐磊, 沈雁, 钟继红, 等. 姜黄素对溃疡性结肠炎小鼠 Th17 细胞分化相关因子表达水平的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 14-18.

Effect of Curcumin on Expression of Differentiation-related Factors in Th17 in Mice with Ulcerative Colitis

XU Lei^a, SHEN Yan^a, ZHONG Jihong^a, WANG Zhangliu^a, ZHENG Huajun^a, XU Guofu^b(The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, a. Department of Gastroenterology, b. Department of Pathology, Hangzhou 310005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of curcumin on the expression of differentiation-related factors of T helper cell 17 (Th17) in mice with ulcerative colitis, exploring the potential mechanism of curcumin in the treatment of ulcerative colitis(UC). **METHODS** Fifty SPF grade BALB/c mice were randomly divided into five groups: blank control group, model group, curcumin low-dose group, curcumin high-dose group and sulfasalazine control group, 10 mice in each group. UC model was established by dextran sulphate sodium(DSS), then daily by means of intragastric administration for 7 d. During the course of experiment, the clinical symptoms of mice were recorded, and the disease activity index (DAI) score was recorded. At the end of the experiment, the mice were sacrificed, and the colon macroscopic damage index (CMDI) was scored. The pathological changes of colon tissue were observed under microscope and the tissue damage index (TDI) was evaluated. The expression levels of IL-6, IL-17 and TGF- β in colon tissues of mice were detected by ELISA. And the expression levels of retinoid-related orphan receptors γt (ROR γt) and phosphorylated STAT3 (p-STAT3) in colon tissues of mice were detected by Western blotting. **RESULTS** Compared with the normal control group, the scores of DAI, CMDI and TDI in model group increased significantly($P<0.01$), the expression level of TGF- β decreased significantly($P<0.01$), the expression levels of IL-6, IL-17, ROR γt , STAT3, p-STAT3 increased significantly($P<0.01$). Compared with the model group, the scores of DAI, CMDI and TDI in curcumin treatment group decreased significantly($P<0.05$ 或 $P<0.01$), the expression level of TGF- β increased significantly($P<0.05$ 或 $P<0.01$), the expression levels of IL-6, IL-17, ROR γt , STAT3, p-STAT3 decreased significantly($P<0.05$ 或 $P<0.01$). **CONCLUSION** Curcumin can improve the clinical symptoms of UC mice and alleviate the damage of colon tissue. The mechanism of curcumin in treating UC may be related to regulating the differentiation function of Th17 cells.

KEYWORDS: curcumin; ulcerative colitis; cytokine; signaling pathway factor; T helper cell 17(Th17)

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2018ZA056); 浙江中医药大学校级科研基金项目(2015ZZ07)

作者简介: 徐磊, 男, 硕士, 主治医师 Tel: (0571)85288252 E-mail: supershilling@sina.cn

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)全球发病率逐年递增，已成为严重危害人类健康的重大慢性疾病，在亚洲 UC 的发病率明显高于克罗恩病(crohn's disease, CD)^[1-2]。多项研究表明，肠道黏膜免疫的失控在 UC 的发病和转归中占重要地位^[3-4]。既往研究认为 UC 是 Th1 和 Th2 细胞亚群失衡介导的 Th2 型炎症反应，近年来发现新的 CD4⁺T 细胞亚群辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)与 UC 的发病有重要关系，幼稚 CD4⁺T 细胞亚群在不同细胞因子调控下可分化为 Treg 或 Th17 细胞，且两者存在相互转化的关系，维持 Treg/Th17 分化平衡是维持肠道免疫稳定状态的重要因素^[5-7]。研究显示姜黄素对实验性 UC 有良好的治疗作用，但对 Th17 细胞分化的影响研究较少。本研究拟诱导 UC 小鼠模型，评价姜黄素对该模型的治疗作用，从细胞因子及信号通路因子角度研究姜黄素对 Th17 细胞分化的影响，探讨姜黄素防治 UC 的可能机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 BALB/c 小鼠 50 只，♀♂各半，鼠龄 8 周，体质量(18.62 ± 0.51)g，购自中国科学院上海实验动物中心，动物生产许可证号：SCXK(沪)2013-0006；屏蔽环境饲养，(22 ± 1)℃恒温，(50 ± 10)%恒湿饲养，保持光照/黑暗时间，每 12 h 循环 1 次，适应性饲养 1 周。

1.2 药品与试剂

右旋葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS, 批号：31404；分子量：36 000~50 000)、姜黄素(批号：78246，分子量：368.38)、柳氮磺胺吡啶(批号：1636005；分子量：398.39)和 IL-6、IL-17、TGF-β 试剂盒(批号分别为 RAB0314, RAB0807, RAB0460)均来自 Sigma-Aldrich 公司；30%丙烯酰胺溶液(Bio-Rad 公司，批号：161-0156)；总蛋白提取剂(批号：78510, Thermo Pierce 公司)；ECL DualVue WB Marker(GE 公司，批号：RPN810)；维甲酸相关孤儿核受体γt(retinoid-related orphan receptors γt, RORγt)、信号传导及转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription, STAT3)、磷酸化 STAT3(p-STAT3)一抗(Cell Signaling Technology 公司，批号分别为 3699s, 33485, 8336T)；二抗(Cell Signaling Technology 公司，批号分别为 7075s, 9139s, 7075s)；内参抗体

GAPDH(康成生物公司，批号：KC-5G4)。

1.3 仪器

RM2235 型石蜡切片机(德国 Leica 公司)；GNP-9080 型隔水式恒温培养箱(中国上海精宏医疗设备有限公司)；BX20 型荧光显微镜摄像机(日本 Olympus)；TDZ4-WS 离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司)；164-5050 型蛋白电泳仪、Trans-Blot Turbo 蛋白转膜仪、ChemiDoc XRS+化学发光扫描仪(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 药物混悬液配制

根据人-小鼠体表面积换算，分别用 0.4 mL 生理盐水配置姜黄素低、高剂量($15, 60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组和柳氮磺胺吡啶($30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组的混悬液，现配现用。

2.2 分组与处理

50 只 BALB/C 小鼠适应性饲养 1 周后，按随机数字表法分成 5 组，分别为空白对照组、模型对照组、柳氮磺胺吡啶组、姜黄素低剂量组、姜黄素高剂量组，每组 10 只。采用右旋葡聚糖硫酸钠法制备 UC 模型^[8]，正常对照组小鼠每日自由饮用纯净水 100 mL，其他各组小鼠每日自由饮用 5% DSS 溶液，连续 2 周。造模结束后随机处死小鼠 5 只，取结肠组织 HE 染色，观察结肠组织病理损伤情况，确定模型建立成功。确定建模成功当日起，柳氮磺胺吡啶组、姜黄素低剂量组、高剂量组每日分别给予相应混悬液 0.4 mL 灌胃，空白对照组、模型对照组每日给予 0.4 mL 生理盐水灌胃，连续 7 d。

2.3 疾病活动度指数(disease activity index, DAI)评分

自造模之日起至药物治疗结束，每日记录小鼠一般情况、体质量、粪便性状，运用大便隐血检测试纸进行大便隐血检测，记录大便隐血得分，参照文献^[9]行 DAI 评分， $DAI=(\text{体质量下降分数}+\text{大便性状分数}+\text{隐血程度分数})/3$ 。

2.4 大体形态损伤指数(colon macroscopic damage index, CMDI)评分

药物治疗结束后，小鼠用 10%水合氯醛麻醉，无菌条件下取出结肠组织，对比各组结肠长度及外观改变，之后沿肠系膜纵行切开，观察结肠黏膜溃疡、糜烂、增生等情况，并参照文献^[10]行 CMDI 评分。0 分：大体形态无损伤；1 分：轻度充血、水肿，表面光滑，无糜烂或溃疡；2 分：充血水肿，

黏膜粗糙呈颗粒感，有糜烂或肠黏连；3分：高度充血水肿，表面有坏死及溃疡形成，溃疡最大纵径<1 cm，肠壁增厚或表面有坏死及炎症；4分：高度充血水肿，黏膜坏死及溃疡形成，溃疡最大纵径≥1 cm，或全壁肠坏死、中毒性巨结肠导致死亡。

2.5 组织损伤指数(tissue damage index, TDI)评分

取4~6 cm病变肠管组织，生理盐水冲洗干净，置于包埋盒于4%多聚甲醛固定24 h，梯度脱水，石蜡包埋，连续切片，HE染色后由病理科医师光镜观察结肠组织结构、界限、炎症细胞浸润及其浸润程度，并对每个病灶根据黏膜上皮损伤情况及炎症细胞浸润等情况计算均值，并参照文献^[11]行TDI评分，评分表见表1。

表1 组织损伤指数评分

Tab. 1 Tissue damage index(TDI)

项目	计分	黏膜损伤
病变深度	0	无病变
	1	病变侵及黏膜层
	2	病变侵及黏膜下层
	3	病变侵及肌层
	4	病变侵及浆膜层
病变范围	0	无病变
	1	0%~25%
	2	26%~50%
	3	51%~75%
	4	>75%
炎症程度	0	无炎症
	1	轻度
	2	中度
	3	重度

2.6 结肠组织中细胞因子含量检测

剪取各组结肠组织并称重，每50 mg加1 mL PBS，超声粉碎机匀浆，4 °C，3 500 r·min⁻¹离心15 min，取0.1 mL上清液，存放于EP管中，ELISA法检测各组结肠组织中IL-6、IL-17、IL-10、TGF-β的水平，检测方法按试剂盒说明书步骤测定。

2.7 Western blotting 法检测 STAT3、RORγt、p-STAT3蛋白表达

剪取100 mg结肠组织，加入RIPA裂解液500 μL，冰上摇床裂解30 min，后移至预冷的离心管中，4 °C，12 000 r·kg⁻¹离心5 min。取上清，BCA法蛋白定量。配10%的分离胶，灌胶约3/5体积，用蒸馏水液封，待凝后倾去蒸馏水。配4%的堆积胶，灌胶至平板顶部，插入梳子，待凝后拔出梳子，倒入电泳缓冲液。取上样量(由定量蛋白计算所得)再加1/4总体积的蛋白上样缓冲液，

最后用RIPA补齐至总体积相等(20 mL)，混匀后沸水煮5 min。上样，接通电源，80 V电泳至分离胶120 V电泳。将PCDF膜放入甲醇溶液中，预湿润15 s后，将膜转移至转膜缓冲液平衡5 min，按顺序安装好转膜装置并完全排除气泡，320 mA转膜2 h。倾去转膜缓冲液，拆除转膜装置。5%脱脂奶粉室温封闭1 h后，将膜移至一抗中，4 °C孵育过夜，用TBST在室温洗涤3次，每次10 min。将二抗用TBST稀释，室温孵育2 h后，用TBST洗涤5次，每次10 min。按ECL试剂盒说明书进行显影，图像结果采用化学发光成像系统进行分析，相应蛋白表达量为该蛋白条带的灰度值与内参GAPDH比值。

2.8 统计学处理

应用SPSS 25.0统计软件分析，计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，各组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用LSD-t检验及Dunnett-t检验，以P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠一般情况

造模开始后，小鼠逐渐出现活动减少、饮食减少、大便稀溏，第3天开始出现不同程度体质量下降，活动、进食进一步减少，稀便加重，部分出现血便。给予药物干预后，柳氮磺胺吡啶组、姜黄素低剂量组、高剂量组的体质量下降趋势平缓，活动和饮食较少、稀便、血便程度较模型对照组偏轻，姜黄素各剂量组小鼠DAI评分均较模型对照组显著下降(P<0.05)，结果见表2。

3.2 小鼠结肠组织大体形态改变

肉眼可见，模型对照组小鼠的结肠部位有明显的炎症性改变，如水肿充血、糜烂、溃疡灶、肠壁显著变薄、内容物较稀；柳氮磺胺吡啶组、姜黄素低剂量组、高剂量组的小鼠结肠炎症较轻，肠内容物较黏稠。姜黄素各剂量组CMDI评分显著优于模型对照组(P<0.05或P<0.01)，结果见表2。

3.3 小鼠结肠组织病理改变

镜下可见，模型对照组肠道上皮细胞排列紊乱，黏膜水肿，上皮黏膜细胞破裂损伤，黏膜细胞脱落，肠绒毛残损，单核细胞和粒细胞部分浸润。与模型对照组比较，柳氮磺胺吡啶组和姜黄素低、高剂量组结肠组织水肿明显减轻，黏膜上皮细胞较整齐，黏膜水肿明显减弱，组织内炎性细胞浸润明显减少。空白对照组镜下可见结肠结构清晰完整，上皮细胞完整，未见糜烂、溃疡及

中性粒细胞浸润等炎症反应。姜黄素各剂量组 TDI 评分显著优于模型对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，结果见表 2 和图 1。

表 2 小鼠 DAI、CMDI 及结肠黏膜 TDI 评分($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Tab. 2 Disease activity index, colon macroscopic damage index and colonic mucosa tissue damage index in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	DAI	CMDI	TDI
空白对照组	0.61±0.04	0.59±0.32	4.21±1.19
模型对照组	1.33±0.58 ¹⁾	3.96±1.52 ¹⁾	9.11±0.94 ¹⁾
柳氮磺胺吡啶组	0.49±0.41 ³⁾	2.21±0.84 ³⁾	5.33±0.94 ³⁾
姜黄素低剂量组	0.55±0.34 ²⁾	2.32±1.09 ²⁾	6.06±1.04 ²⁾
姜黄素高剂量组	0.51±0.35 ³⁾	2.17±0.89 ³⁾	5.62±0.96 ³⁾

注：与空白对照组相比，¹⁾ $P<0.01$ ，与模型对照组比较，²⁾ $P<0.05$ ，³⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$.

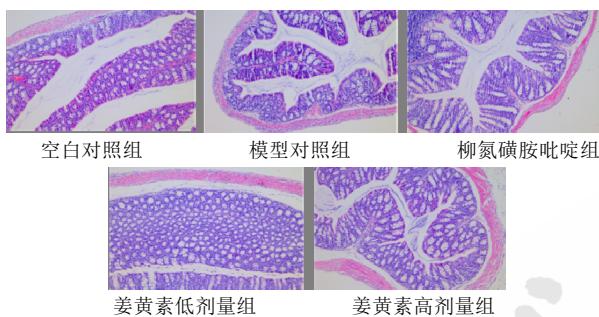


图 1 小鼠结肠组织病理改变(HE, 100×)

Fig. 1 Cell pathological change of colon tissue in mice(HE, 100×)

3.4 小鼠结肠组织中 IL-6、IL-17、TGF-β 的含量

柳氮磺胺吡啶和姜黄素治疗后，结肠组织中 IL-6、IL-17 的含量较模型对照组均明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；TGF-β 的含量均明显高于模型对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；与姜黄素低剂量组相比，高剂量组中 IL-6、IL-17 含量明显下降、TGF-β 含量明显升高($P<0.05$)。结果见表 3。

表 3 小鼠结肠组织中 IL-6、IL-17、TGF-β 的含量($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Tab. 3 Content of IL-6, IL-17, TGF-β in mice colon tissue ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	IL-6	IL-17	TGF-β
空白对照组	34.82±3.96	16.88±1.15	345.32±38.54
模型对照组	110.34±18.52 ¹⁾	38.24±1.47 ¹⁾	202.85±38.77 ¹⁾
柳氮磺胺吡啶组	63.52±11.33 ³⁾	24.36±1.28 ³⁾	296.23±37.85 ³⁾
姜黄素低剂量组	76.53±13.01 ²⁾	28.32±0.94 ²⁾	276.36±27.52 ²⁾
姜黄素高剂量组	69.82±12.19 ^{3,4)}	26.74±1.13 ^{3,4)}	288.46±29.65 ^{3,4)}

注：与空白对照组相比，¹⁾ $P<0.01$ ；与模型对照组比较，²⁾ $P<0.05$ ，³⁾ $P<0.01$ ；与姜黄素低剂量组相比，⁴⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$; compared with curcumin lower-dose group, ⁴⁾ $P<0.05$.

3.5 小鼠结肠组织中 RORγt、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平

与空白对照组比较，模型对照组小鼠结肠组织 RORγt、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平显著增高，差异有统计学意义($P<0.01$)；与模型对照组比较，柳氮磺胺吡啶组、姜黄素低剂量组、高剂量组表达水平均明显降低，差异有统计学意义($P<0.05$)，结果见图 2。

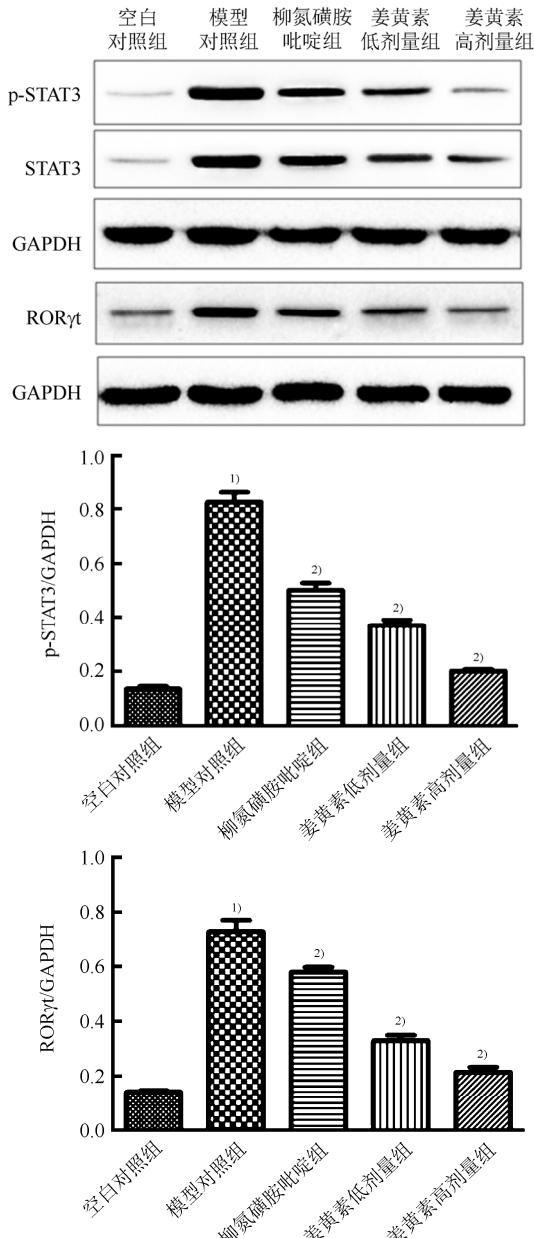


图 2 小鼠结肠 RORγt、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

与空白对照组相比，¹⁾ $P<0.01$ ；与模型对照组比较，²⁾ $P<0.05$ 。

Fig. 2 Expression of RORγt, STAT3 and p-STAT3 of colon tissue in mice($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$.

4 讨论

目前认为肠道免疫功能紊乱是 UC 发病的核心环节^[12], 抑制免疫炎症反应也是当前治疗 UC 的主要策略。Th17 是近期发现的能够分泌 IL-17 的 T 细胞亚群, IL-6、TGF-β 共同启动 Th17 细胞的分化^[13], TGF-β 可通过促进叉头框蛋白 3(forkhead box protein 3, Foxp3)表达, 诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化为具有黏膜保护作用的 Treg 细胞^[14]。当炎症部位出现 IL-6 时, 可使其下游的 STAT3 发生络氨酸磷酸化, p-STAT3 功能亢进则可促使 Th17 细胞的转录因子 ROR γ t 表达增加, 引起 Foxp3 表达减少, 促使 CD4⁺T 细胞分化为 Th17 细胞, 分泌 IL-17, 上调下游的促炎细胞因子, 引发炎症瀑布效应^[15-16]。

既往研究表明, 姜黄素治疗 UC, 可能通过抗炎、抗氧化应激损伤抑制髓过氧化物酶活性^[17], 改变 NF-κB 及丝裂原激活的蛋白激酶水平^[18]等来发挥作用, 但有关其影响 Th17 分化细胞因子及信号通路机制方面的研究甚少。

本研究采用不同剂量姜黄素干预 DSS 小鼠 UC 模型, 观察姜黄素对 UC 的治疗作用, 并探讨可能的机制。结果显示, 首先, 不同剂量姜黄素治疗后, 小鼠的精神状态、进食量、体质量、黏液血便等均较模型对照组有不同程度的好转, DAI、CDMI、TDI 评分均明显下降, 病理组织学的损伤程度明显减轻, 其中姜黄素高剂量组的效果优于低剂量组, 提示姜黄素能有效减轻 UC 小鼠的临床症状, 改善结肠炎症; 其次, 姜黄素治疗组小鼠结肠组织中的 IL-6、p-STAT3、ROR γ t 含量均较模型对照组明显降低, TGF-β 含量明显升高, IL-17 含量明显降低, 提示姜黄素可能是通过抑制下调 IL-6 及下游分子表达水平、上调 TGF-β 表达水平, 调节 Th17 细胞分化, 调控 Th17/Treg 平衡, 从而改善结肠炎症, 发挥治疗效果。下一步, 团队将继续优化姜黄素剂量, 拟采用信号通路关键激酶磷酸化水平检测和信号通路阻断等技术, 再次评价姜黄素对 UC 的治疗作用, 为姜黄素治疗 UC 的临床应用进一步提供科学依据。

REFERENCES

- [1] ABRALLAM C, CHO J. Inflammatory bowel disease [J]. N Engl J Med, 2009, 361(21): 2066-2078.
- [2] AHUJA V, TANDON R K. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: comparison with developed countries and regional differences [J]. Dig Dis, 2010, 11(3): 134-147.
- [3] SANN H, VON ERICHSEN J, HESSMAN M, et al. Efficacy of drugs used in the treatment of IBD and combinations thereof of acute DSS-induced colitis in mice [J]. Life Sci, 2013, 92(12): 708-718.
- [4] SCHIRBEL A, FIOCCHI C. Inflammatory bowel disease: Established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy [J]. J Digest Dis, 2010, 11(5): 266-276.
- [5] DAI J, ZHANG G B, GAO N, et al. The expression of peripheral Th1 and Th17 cells in inflammatory bowel disease and its potential clinical value [J]. Chin J Int Med(中华内科杂志), 2013, 52(5): 375-378.
- [6] SONG L, ZHOU R, HUANG S, et al. High intestinal and systemic levels of interleukin-23/T-helper 17 pathway in Chinese patients with inflammatory bowel disease [J]. Mediators Inflammation, 2013, 12(5): 1-10.
- [7] HARUEI O, KAZUHIKO N, TSUTOMU I, et al. Regulatory T cells expanded by rapamycin *in vitro* suppress colitis in an experimental mouse model [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(4): 366-376.
- [8] KONG P F, ZHAO B, QIN Q, et al. Establishment and evaluation of acute ulcerative colitis in rat induced with dextran sulfate sodium [J]. Chin J Digest Med Imageol: Electronic Ed(中华结直肠疾病电子杂志), 2016, 6(1): 25-27.
- [9] ZHONG J H, WANG Z L, LIU Y C, et al. Effects of tripterygium glycosides tablets on the expression of TLR4 and NF-κB of colonic mucosa in mice with ulcerative colitis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(1): 23-27.
- [10] PAIOTTI A P, RIBEIRO D A, SILVA R M, et al. Effect of COX-2 inhibitor lumiracoxib and the TNF-alpha antagonist etanercept on TNBS-induced colitis in Wistar rats [J]. Mol Histol, 2012, 43(3): 307-317.
- [11] DIELEMAN L A, PALMEN M J, AKOL H, et al. Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines [J]. Clin Exp Immunol, 1998, 114(3): 385-391.
- [12] SHEN Y, ZHONG J H, XU L, et al. Effects of berberine hydrochloride on the expression of TNF-α, IL-1β and IL-10 of colon tissue in mice with ulcerative colitis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(8): 1094-1098.
- [13] OWAGA E, HSIEH R H, MUGENDI B, et al. Th17 cells as potential probiotic therapeutic targets in inflammatory bowel diseases [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(9): 20841-20858.
- [14] PASQUALE S, JACQUELINE B. Targeting the interleukin-6/Jak/stat Pathway in human malignancie [J]. Clin Oncol, 2012, 30(9): 1005-1014.
- [15] HALL J A, GRAINGER J R, SPENCER S P, et al. The role of retinoic acid in tolerance and immunity [J]. Immunity, 2011, 35(1): 13-22.
- [16] HUANG G, WANG Y, CHI H. Regulation of TH17 cell differentiation by innate immune signals [J]. Cell Mol Immunol, 2012, 9(4): 287-295.
- [17] PARADA E, BUENDIA I, NAVARRO E, et al. Microglial HO-1 induction by curcumin provides antioxidant, antineuroinflammatory, and glioprotective effects [J]. Mol Nutr Food Res, 2015(59): 1690-1700.
- [18] SREEDHAR R, AMMUGAM S, THANDAVARAYAN R A, et al. Curcumin as a therapeutic agent in the chemoprevention of inflammatory bowel disease [J]. Drug Discov Today, 2016, 21(5): 843-849.

收稿日期: 2019-05-08

(本文责编: 蔡珊珊)