

核受体与溃疡性结肠炎大鼠疾病转归的相关性研究

冯小娟¹, 邵云云², 刘俊瑾², 常壮鹏², 侯锐钢^{2*} [1.山西白求恩医院(山西医学科学院同济山西医院), 山西医科大学第三医院, 太原 030032; 2.山西医科大学第二医院, 太原 030000]

摘要: 目的 研究大鼠结肠组织中相关核受体的表达与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠疾病转归的相关性。方法 SD 大鼠一次性结肠灌注 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)造模, 诱导 UC 急性期和 UC 炎症消退后恢复期, 收集大鼠血浆和结肠组织。计算疾病活动指数、粪便含水率, 考察结肠病理变化, 评估大鼠 UC 模型是否成功; ELISA 测定血浆肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α), γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ), 白细胞介素 4(interleukin 4, IL-4)和 IL-13 的含量; 比色法检测结肠髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性; Real-time PCR 测定法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)、组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators activate receptor γ , PPAR γ)mRNA 的表达; R 软件评估核受体与炎症因子之间的相关性。结果 模型组大鼠疾病活动指数和粪便含水率均明显下降, 提示 UC 大鼠模型建立成功。与正常对照组相比, 急性炎症期组大鼠结肠 FXR、CAR、PPAR γ mRNA 表达水平明显下降, 血浆 TNF- α 和 IFN- γ 含量呈显著负相关升高($P<0.05$), FXR 与 IL-4 显著正相关($P<0.05$); 结肠 PXR 表达水平降低, 与炎症因子无相关性; 此外, 大鼠血浆 MPO 含量升高, 与 PPAR γ 呈显著负相关($P<0.05$)。与急性炎症期组相比, 炎症消退后恢复期组大鼠血浆促炎因子 TNF- α 、IFN- γ 含量及血浆 MPO 活性显著降低($P<0.05$), 而血浆抑炎因子 IL-4 与 IL-13 含量显著升高($P<0.05$), 结肠 FXR、PXR、CAR、PPAR γ mRNA 表达水平则明显升高($P<0.05$)。结论 UC 大鼠结肠组织核受体 FXR、CAR、PPAR γ 水平与 UC 大鼠的发病及转归具有相关性。

关键词: 溃疡性结肠炎; 核受体; 炎症因子; 转归

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)20-2496-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.20.003

引用本文: 冯小娟, 邵云云, 刘俊瑾, 等. 核受体与溃疡性结肠炎大鼠疾病转归的相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(20): 2496-2500.

Study on Correlation Between Nuclear Receptors and Outcome of Rats with Ulcerative Colitis

FENG Xiaojuan¹, SHAO Yunyun², LIU Junjin², CHANG Zhuangpeng², HOU Ruigang^{2*} [1.Shanxi Bethune Hospital (Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital), Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China; 2.Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the correlation between the expression of related nuclear receptors in colonic tissues and the outcome of rats with ulcerative colitis(UC). **METHODS** Serum and colon tissues were collected from SD rats during UC acute stage and UC recovery stage which were induced by one-time colon perfusion of 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid(TNBS). Disease activity index and fecal water content were calculated to investigate the pathological changes of the colon, so as to evaluate the rat UC model. Plasma tumor necrosis factor(TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin 4(IL-4) and IL-13 were determined by ELISA. Colorimetric method was used to detect the activity of colonic myeloperoxidase(MPO). Real-time PCR was used to determine the mRNA expression of farnesoid X receptor(FXR), pregnane X receptor(PXR), constitutive androstane receptor(CAR), peroxisome proliferators activate receptor γ (PPAR γ). R software assessed the correlation between nuclear receptors and inflammatory factors. **RESULTS** The disease activity index and fecal water content of rats in the model group decreased significantly, indicating the success establishment of UC rat model. Compared with the normal control group, the mRNA expression levels of FXR, CAR and PPAR γ in the colon of rats in the acute stage of UC group were significantly decreased, while the contents of plasma TNF- α and IFN- γ were significantly negatively correlated with them($P<0.05$), IL-4 was significantly positively correlated with FXR; colonic PXR expression level was decreased, which was not correlated with inflammatory factors; in addition, the plasma MPO content in rats increased, which was negatively correlated with PPAR γ ($P<0.05$). Compared with the acute inflammatory stage of UC group, the levels of plasma proinflammatory factors TNF- α , IFN- γ , and plasma MPO activity were significantly decreased in the recovery stage of UC group($P<0.05$), while the levels of

基金项目: 山西省自然科学基金项目(201901D111389); 山西医科大学第二医院青年基金(201802-1)

作者简介: 冯小娟, 女, 硕士 Tel: (0351)3365405 E-mail: fxiao0515@163.com *通信作者: 侯锐钢, 男, 主任药师 Tel: (0351)3365405 E-mail: houruigang9966@163.com

plasma anti-inflammatory factors IL-4 and IL-13 were significantly increased($P<0.05$), and the mRNA expression levels of colon FXR, PXR, CAR, and PPAR were significantly increased($P<0.05$). **CONCLUSION** The colonic nuclear receptors FXR, CAR and PPAR in UC rats are correlated with the outcome of UC rats.

KEYWORDS: ulcerative colitis; nuclear receptor; inflammatory factor; outcome

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性肠疾病,常表现为腹痛、腹泻、便血等,病变涉及范围广且易反复发作,国内发病率呈现逐年上升的趋势^[1-2]。目前关于其发病机制尚不完全清楚,多数学者认为主要与炎症和免疫失衡等因素有关。此外,越来越多的研究证据表明,核受体作为一类配体依赖性转录因子,可以调控靶基因参与多种炎症性疾病^[3],如法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)基因敲除的小鼠随着时间的推移会显示出肝脏炎症和纤维化的增加^[4];过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators activate receptor γ , PPAR γ)活性降低后可能会诱导慢性炎症^[5],而有关核受体表达与 UC 发病过程的关系研究较少,故本研究通过 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)建立 UC 大鼠模型,考察炎症因子与核受体 FXR、孕烷 X 受体(pregnanane X receptor, PXR)、组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)、PPAR γ 的相关性,从而探讨核受体对 UC 发病及转归过程的影响并研究其可能的作用机制。

1 材料

1.1 仪器与试剂

SQP 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司);Spectra MAX 190 酶标仪(美国 Molecular Device 公司);Vortex-5 型涡旋仪(中国 Kylin-bell 公司);SB3200 型超声仪(上海 Brandson 公司);DY89-II 型电动玻璃匀浆机(宁波新芝生物科技);StepOne Plus 型 RT-PCR 系统(美国 Applied Biosystems)。

TNBS(美国 Sigma 公司,批号: P2297);髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)试剂盒(南京建成有限公司,批号: A044-1-1);肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(批号: YX-E131605R)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)(批号: YX-E110516R)、白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)(批号: YX-E111804R)、IL-13(批号: YX-E111813R)ELISA 试剂盒均购自上海优选有限公司;动物组织总 RNA 提取试剂盒(货号: DP431)、FastQuant cDNA 第一链合成试剂盒(货号: KR106)、SuperReal 彩

色荧光定量预混试剂(货号: FP215)均购自北京天根生化科技有限公司。

1.2 动物

SPF 级 SD 大鼠,♂,30 只,购自中国食品药品检定研究院实验动物中心,体质量 180~220 g,动物生产合格证号: SCXK(京)2014-0013。所有大鼠适应性饲养 1 周,期间自由摄食和饮水。

2 方法

2.1 UC 动物模型制备与评价

适应性饲养 1 周后,造模:大鼠乙醚吸入性麻醉,用特制的硅胶导管插入距离大鼠肛门 8 cm 处,结肠缓慢灌注含 50%乙醇的 TNBS($3.6\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$)溶液,每只 0.8 mL。正常对照组结肠灌注等量生理盐水。给药结束后,为防止药液遗漏,倒置 1 min,后将大鼠倒置放于泡沫板(45° 斜面)上直至苏醒。造模完成后每日监测大鼠体质量变化并记录粪便性状和便血情况,计算疾病活动指数(disease activity index, DAI);且在造模后的第 7 天和第 28 天收集大鼠 24 h 内的粪便,评估大鼠粪便含水率。

粪便含水率测定:先称量粪便湿重,然后将其烘干 20 min(50°C),称重并记录,再次烘干 5 min,重复此过程直至粪便质量不再变化,此时即为干重。粪便含水率(%)=[(湿重-干重)/湿重] $\times 100\%$ 。

DAI 具体计算方法:体质量下降分数($<1\%$ 计 0 分;1%~5%计 1 分;5%~10%计 2 分;10%~15%计 3 分; $>15\%$ 计 4 分);粪便性状(正常 0 分;成形软便 2 分;不成形软便 3 分;腹泻 4 分)和潜血状态(无出血 0 分;轻微出血 2 分;严重出血 4 分)。DAI=(体质量下降分数+粪便性状分数+潜血状态分数)/3,模型组病变活动指数若为正常对照组的 2 倍以上,则视为造模成功。

2.2 分组及取材

用 TNBS 诱导 UC 大鼠模型,按照随机数表法,将 30 只 SD 大鼠分为正常对照组,急性炎症期组(给药后 7 d 处理)和炎症消退后恢复期组(给药后 28 d 处理),每组 10 只,禁食 24 h 后,将大鼠深度麻醉,解剖,腹主动脉采血;收集结肠组织,于 -80°C 保存。

2.3 病理学评价

近端结肠用 4%甲醛固定,苏木精-伊红

(hematoxylin and eosin, HE)染色观察大鼠结肠病变情况,根据肉眼评分标准(水肿、缩短变窄、溃疡形成、充血)和组织病理学评分标准(病变范围、黏膜损失、腺体排列)^[6-7],评估各组大鼠的差异。

2.4 血浆 MPO 活性和炎症因子水平的测定

肝素抗凝的大鼠血液, 3 000 r·min⁻¹ 离心 30 min 取上清, 制备血浆。使用可见分光光度计 (450 nm) 测定各组大鼠血浆 MPO 活性并采用 ELISA 法检测血浆炎症因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 与 IL-13)水平。

2.5 Real-time PCR 测定法检测结肠组织中核受体的表达

将结肠组织用 RNA 提取试剂盒提取总 RNA, 酶标仪测其浓度和纯度, 后用 Fast Quant RT 试剂盒对总 RNA 进行反转录, 最后用 SYBR Green PCR 试剂盒进行扩增。本研究选择 β 肌动蛋白作为内参基因, 分析扩增曲线以及溶解曲线, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法统计计算, 从而得出目标基因 mRNA 表达量。引物序列见表 1。

表 1 各引物序列

Tab. 1 Sequences of primers

引物名称	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
FXR	GCCTCTGCTCGATGTC CTAC	CGTGGTGATGGTTGAATGTC
PXR	GCAGTGGCCACCTAA CAGTC	TCCCCACATACACGGCAGAT
CAR	GGAGGCTTGGGGAGA GACAT	CATGGTCTCCTGTTTCTCTTA GGC
PPAR γ	CCTGGACCTCTGCTG GTGAT	CGAAGTTGGTGGGCCAGAAT
β -Actin	AGATTACTGCCCTGGC TCCT	ACATCTGCTGGAAGGTGGAC

2.6 数据处理与统计学分析

采用 R x64 3.6.0 热图软件绘制炎症因子和核因子间相关性分析; 用统计软件 SPSS 22.0 对数据进行分析, 所有结果表示为 $\bar{x} \pm s$ 。ANOVA 分析进行组间比较, t 检验用于 2 个独立样本比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠 DAI 和粪便含水率的变化

与正常对照组相比, 急性炎症期组大鼠 DAI 明显升高, 粪便稀软, 含水率显著升高($P < 0.05$), 无固定形态, 出现糊便状, 即发生腹泻, 表明 UC 模型制备成功; 与急性炎症期组相比, 炎症消退后恢复期组大鼠 DAI 明显下降, 粪便含水率明显下降($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 各组大鼠 DAI 和粪便含水率比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab. 2 Comparison of water contents of DAI and faeces in each group of rats($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	DAI	粪便含水率/%
正常对照组	0.82 $\pm$ 0.05	36.27 $\pm$ 2.79
急性炎症期组	6.30 $\pm$ 0.85 ¹⁾	57.17 $\pm$ 4.96 ¹⁾
炎症消退后恢复期组	3.40 $\pm$ 0.42 ²⁾	42.94 $\pm$ 8.40 ²⁾

注: 与正常对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与急性炎症期组相比, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with acute inflammatory stage group, ²⁾ $P < 0.05$.

3.2 大鼠病理学指标的变化

各组大鼠结肠组织 HE 染色结果显示, 正常对照组结肠腺体排列整齐, 纹理结构清晰, 无炎性细胞浸润; 急性炎症期组结肠损伤严重, 肠黏膜隐窝脓肿, 肠壁变薄、溃疡面积大, 且有大量炎性细胞的浸润; 与急性炎症期组相比, 炎症消退后恢复期组腺体溃疡等病变情况改善, 黏膜的充血水肿、糜烂程度相对减轻, 炎症细胞浸润程度减轻。结果见图 1。

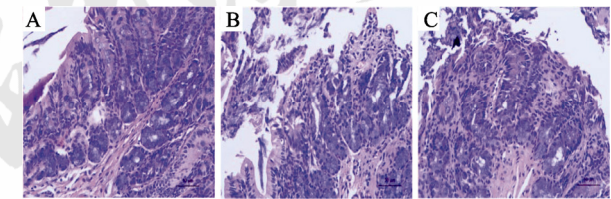


图 1 各组大鼠结肠组织 HE 染色(HE, 200 $\times$)

A—正常对照组; B—急性炎症期组; C—炎症消退后恢复期组。

Fig. 1 HE staining of colon tissue of rats in each group(HE, 200 $\times$)

A—normal control group; B—acute inflammatory stage group; C—recovery stage after inflammation subsided group.

3.3 大鼠血浆 MPO 活性和炎症因子水平的变化

与正常对照组相比, 急性炎症期组大鼠血浆 MPO 活性和促炎因子 TNF- α 、IFN- γ 水平明显升高, 抑炎因子 IL-4、IL-13 水平明显降低($P < 0.05$); 与急性炎症期组相比, 炎症消退后恢复期组大鼠血浆 MPO 活性和促炎因子 TNF- α 、IFN- γ 水平明显降低, 抑炎因子 IL-4、IL-13 水平明显升高($P < 0.05$)。结果见表 3。

3.4 大鼠结肠组织核受体 mRNA 的表达

与正常对照组相比, 急性炎症期组大鼠结肠 FXR、PXR、CAR、PPAR γ mRNA 表达水平明显降低($P < 0.05$); 与急性炎症期组相比, 炎症消退后恢复期组大鼠结肠 FXR、PXR、CAR、PPAR γ mRNA 表达水平明显升高($P < 0.05$)。结果见表 4。

表3 大鼠血浆 MPO 活性与炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab. 3 Comparison of plasma MPO activity and inflammatory factor levels in rats($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	MPO 活性/ $U \cdot g^{-1}$	TNF- α / $pg \cdot mL^{-1}$	IFN- γ / $pg \cdot mL^{-1}$	IL-4/ $pg \cdot mL^{-1}$	IL-13/ $pg \cdot mL^{-1}$
正常对照组	6.27 $\pm$ 0.79	48.73 $\pm$ 7.32	658.52 $\pm$ 28.53	143.64 $\pm$ 12.76	33.54 $\pm$ 5.73
急性炎症期组	12.17 $\pm$ 4.96 ¹⁾	80.24 $\pm$ 7.13 ¹⁾	805.32 $\pm$ 18.54 ¹⁾	110.63 $\pm$ 17.75 ¹⁾	22.51 $\pm$ 1.75 ¹⁾
炎症消退后恢复期组	8.42 $\pm$ 1.43 ²⁾	42.94 $\pm$ 8.40 ²⁾	694.43 $\pm$ 14.76 ²⁾	137.92 $\pm$ 5.52 ²⁾	30.51 $\pm$ 3.81 ²⁾

注:与正常对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$;与急性炎症期组相比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with acute inflammatory stage group, ²⁾ $P<0.05$.

表4 结肠组织 FXR、PXR、CAR、PPAR γ mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab. 4 Comparison of mRNA expression levels of FXR, PXR, CAR and PPAR γ in colon tissues($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	FXR	PXR	CAR	PPAR γ
正常对照组	1.03 $\pm$ 0.01	1.02 $\pm$ 0.02	0.99 $\pm$ 0.10	1.01 $\pm$ 0.03
急性炎症期组	0.67 $\pm$ 0.05 ¹⁾	0.57 $\pm$ 0.12 ¹⁾	0.46 $\pm$ 0.14 ¹⁾	0.71 $\pm$ 0.05 ¹⁾
炎症消退后恢复期组	0.94 $\pm$ 0.03 ²⁾	0.84 $\pm$ 0.06	1.12 $\pm$ 0.21 ²⁾	0.97 $\pm$ 0.03 ²⁾

注:与正常对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$;与急性炎症期组相比, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with acute inflammatory stage group, ²⁾ $P<0.05$.

3.5 核因子与炎症因子相关性的热图分析

核因子(FXR, PXR, CAR 与 PPAR γ)和炎症因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-4 与 IL-13)用 Pearson's 相关系数计算的相关性热图分析结果见图 2。红色代表正相关,蓝色代表负相关。结果发现,核因子 FXR、CAR、PPAR γ 在结肠中的 mRNA 表达量与 TNF- α 和 IFN- γ 的水平呈显著负相关($P<0.05$),核受体 FXR 与 IL-4 的水平呈正相关($P<0.05$);核受体 PPAR γ 与 MPO 呈负相关($P<0.05$)。

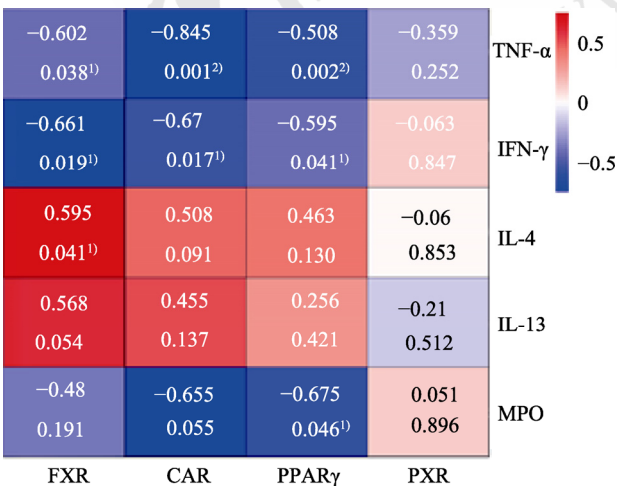


图2 核因子和炎症因子的相关性分析

与正常对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 2 Correlation analysis of nuclear factor and inflammatory factor

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

4 讨论

TNBS 灌肠诱导 UC 大鼠模型,操作简单,重复性好,是一种成熟的造模方法^[8-9]。本实验结果显示,急性炎症期组大鼠 DAI 指数显著升高,粪便含水率增加,镜下观察有充血,溃疡面积大,与文献报道一致,符合 UC 的评价标准^[10];炎症消退后恢复期组大鼠 DAI 明显降低,粪便含水率显著下降,溃疡面积减少,提示此时期属于 UC 转归期。证据显示 UC 患者体内炎症因子水平会有不同程度的升高^[11-12]。本研究结果显示,急性炎症期组大鼠血浆中 MPO 活性及促炎因子含量明显升高,而抑炎因子含量明显降低;炎症消退后恢复期组大鼠血浆中 MPO 活性及促炎因子含量明显降低,而抑炎因子含量明显升高,与之前文献报道一致。

核受体是一类依赖配体激活的转录因子超家族,通过调控靶基因在机体糖脂代谢、胆汁酸循环等代谢过程中发挥着极其重要的作用^[6]。有文献报道核受体对肠道黏膜具有保护作用进而减缓肠道疾病的进展^[4],本研究结果显示,急性炎症期大鼠结肠核受体 FXR、PXR、CAR 和 PPAR γ mRNA 表达明显下调,炎症消退后恢复期组大鼠核受体表达水平明显升高,提示其与 UC 疾病的发展及转归过程密切相关。也有研究报道核受体可以调节多种炎症因子的表达从而缓解肠道疾病的发展,如 PPAR γ 激活后可能通过抑制 NF- κ B 信号通路调控靶基因转录从而治疗溃疡性结肠炎^[7];FXR 可以抑制肠道和肝脏中细胞因子如 TNF- α 的表达^[13-14],与本研究结果一致。本研究结果显示,核受体 FXR、CAR、PPAR γ 可能通过调控 TNF- α 和 IFN- γ 表达参与 UC 发展及转归过程;此外,IL-4 的表达也会影响核受体 FXR 的调控,PPAR γ 也可能通过调控 MPO 的表达影响 UC 发展及转归过程。

综上,本研究发现核受体 FXR、CAR 和 PPAR γ 的表达水平会影响 UC 的发病及转归过程,可能是

通过调控炎症因子的表达从而抑制炎症反应起到保护肠道的作用,但 FXR、PXR、CAR 和 PPAR γ 干预炎症反应、调控炎症因子从而影响疾病转归的机制仍需进一步研究。

REFERENCES

- [1] ZHENG Z Q. Mechanism of oxymatrine alleviating oxidative damage of colonic mucosal cells by regulating autophagy in ulcerative colitis mice[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(16): 2014-2019.
- [2] RAFFAELI E, CARDINALI L, FIANCHINI M, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the transverse colon with synchronous gastrointestinal stromal tumor in a patient with ulcerative colitis: A case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2019(60): 141-144.
- [3] KOENIS D S, MEDZIKOVIC L, VAN LOENEN P B, et al. Nuclear receptor Nur77 limits the macrophage inflammatory response through transcriptional reprogramming of mitochondrial metabolism[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(8): 2127-2140.e7.
- [4] VERBEKE L, MANNAERTS I, SCHIERWAGEN R, et al. FXR agonist obeticholic acid reduces hepatic inflammation and fibrosis in a rat model of toxic cirrhosis[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 33453.
- [5] VILLAPOL S. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on brain and peripheral inflammation[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(1): 121-132.
- [6] TRAN M, LIU Y J, HUANG W D, et al. Nuclear receptors and liver disease: Summary of the 2017 basic research symposium[J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(7): 765-777.
- [7] 何相宜. PPAR γ 通路在川芎嗪治疗溃疡性结肠炎中的作用[D]. 上海: 上海交通大学, 2008.
- [8] ZHU L, GU P Q, SHEN H. Gallic acid improved inflammation via NF- κ B pathway in TNBS-induced ulcerative colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019(67): 129-137.
- [9] LI X L, YANG X L, CAI Y Q, et al. Proanthocyanidins from grape seeds modulate the NF- κ B signal transduction pathways in rats with TNBS-induced ulcerative colitis[J]. *Molecules*, 2011, 16(8): 6721-6731.
- [10] WANG Y W, ZHANG H H, WANG Y L, et al. Effect of Huangqin Tang on the regulatory NF- κ B p65 signal pathway in rats with ulcerative colitis[J]. *Acta Pharm Sin*, 2015, 50(1): 21-27.
- [11] COLOMBEL J F, KEIR M E, SCHERL A, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes, and endoscopic and histological appearance in UC[J]. *Gut*, 2017, 66(12): 2063-2068.
- [12] YAN C B, YU W X, ZHAO Y, et al. Study on the mechanism and effect of Kangfuxin on acute ulcerative colitis induced by acetic acid in rats[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(12): 1456-1461.
- [13] WANG X, LI S, CHEN M, et al. Activation of the nuclear receptor FXR improves intestinal cell tolerance to ischemia-reperfusion injury[J]. *Shock*, 2018, 50(3): 316-323.
- [14] YANG Y, ZHANG J P, CHEN X, et al. U1I/GPR14 is involved in NF- κ B-mediated colonic inflammation *in vivo* and *in vitro*[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(5): 2800-2806.

收稿日期: 2020-06-29

(本文责编: 李艳芳)