

基于Nrf2/HO-1通路的中医药干预溃疡性结肠炎研究进展

孙豪娴^{1,2}, 孙贵香^{1*}, 邱丽婷¹, 张千旭¹, 谢超群^{1,2}, 朱莹^{2*}

(1. 湖南中医药大学, 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)是临床常见的一种慢性消化系统疾病,其病情反复且治疗难度大,发病机制复杂,与氧化应激反应相关。核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)是抗氧化反应中的重要因子,可调控其下游血红素加氧-1(HO-1)的表达,发挥维持机体氧化还原稳态的作用。UC的病程中Nrf2与HO-1的生物活性及含量水平均下降,组织抗氧化和抗炎能力减弱,肠上皮细胞损伤,肠黏膜屏障破坏。目前西医临床上主要以控制炎症和缓解症状治疗为主,虽有一定疗效,但存在停药后易复发、长期用药不良反应多等问题。研究表明,中医药治疗手段丰富,治疗方法灵活,在UC的防治上有广阔的应用前景。近年来,以Nrf2/HO-1通路为切入点,中医药领域开展了大量关于UC中该信号的基础和临床实验,结果表明Nrf2/HO-1通路是中医药治疗UC的重要潜在靶点。基于虚实夹杂的病因病机,中医药以清热解燥湿、活血化瘀止痛、益气补中温里和标本兼治等法调控Nrf2/HO-1通路,提高组织抗氧化应激能力,维持促炎因子与抗炎因子平衡,缓解炎症反应,发挥对UC的治疗作用。该文总结和分析了中医药靶向Nrf2/HO-1信号通路干预UC的机制和作用,以期科研人员更为全面认识中医药对UC中Nrf2/HO-1通路的作用机制提供帮助,旨在推动今后中医药合理运用于临床UC的防治。

[关键词] 中医药; 核转录因子E₂相关因子2/血红素加氧-1; 溃疡性结肠炎; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)11-0224-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221827 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220701.1031.001.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 17:10:24

Chinese Medicine Intervention in Ulcerative Colitis Based on Nrf2/HO-1 Pathway: A Review

SUN Haoxian^{1,2}, SUN Guixiang^{1*}, QIU Liting¹, ZHANG Qianxu¹, XIE Chaoqun^{1,2}, ZHU Ying^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is a common chronic digestive system disease in clinic. The disease is repeated and difficult to treat, and the pathogenesis is complex, which is related to oxidative stress response. Nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2) is an important factor in antioxidant reaction, which regulates the expression of downstream heme oxygen-1 (HO-1), and plays a role in maintaining redox homeostasis. In the course of UC, the biological activity and content of Nrf2 and HO-1 are decreased, the antioxidant and anti-inflammatory abilities of tissues are weakened, the intestinal epithelial cells are damaged, and the intestinal mucosal barrier is destroyed. At present, western medicine mainly focuses on controlling inflammation and alleviating symptoms in clinical treatment. Although it has a certain effect, there are many problems such as easy recurrence after drug withdrawal and long-term side effects. Studies have shown that Chinese medicine has rich

[收稿日期] 2022-04-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874466);国家中医药管理局首届青年岐黄学者项目(国中医药人教发[2020]7号);湖南中医药大学第一附属医院国医大师熊继柏传承工作室基金项目(XJB202208)

[第一作者] 孙豪娴,在读博士,从事中医药防治消化系统疾病的研究,E-mail:1141344948@qq.com

[通信作者] *孙贵香,教授,博士生导师,从事中医亚健康学与养生学研究,E-mail:84663423@qq.com;

*朱莹,教授,博士生导师,从事中医药防治消化系统疾病及老年病研究,E-mail:zhuying089@126.com

and flexible therapeutic methods and has broad application prospects in the prevention and treatment of UC. In recent years, with Nrf2/HO-1 pathway as the entry point, a large number of basic and clinical experiments on this signal in UC have been carried out in the field of Chinese medicine, and the results show that the intervention of Nrf2/HO-1 pathway is an important potential target for the treatment of UC by Chinese medicines. Based on the etiology and pathogenesis of deficiency-excess in complexity, Chinese medicine regulates Nrf2/HO-1 pathway by clearing heat and detoxifying dampness, activating blood circulation to remove stasis and relieve pain, invigorating Qi, tonifying middle, and warming interior, and treating both symptoms and root causes, to improve the tissue's ability to resist oxidative stress, maintain the balance between pro-inflammatory factors and anti-inflammatory factors, relieve inflammatory response, and play a therapeutic role in UC. This paper summarized and analyzed the effect of Chinese medicine targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway on interfering with UC and its mechanism. The purpose of this study is to provide references for researchers to have a more comprehensive understanding of the mechanism of Chinese medicines in the Nrf2/HO-1 signaling pathway in UC and promote the rational application of Chinese medicines in the prevention and treatment of UC in the future.

[Keywords] Chinese medicine; nuclear factor E₂-related factor 2/heme oxygen-1; ulcerative colitis; research progress

溃疡性结肠炎(UC)是一种以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特征的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[1]。随着经济水平的提高、人民生活改善、饮食结构的改变等,我国UC的患病率呈明显上升趋势^[2]。该病发作反复,迁延难愈,且长期的炎症、溃疡导致结直肠癌风险也逐渐增长,不仅降低患者的生存质量,还给社会带来了较大负担^[3]。迄今UC的发生机制尚未完全明确,可能与遗传易感性^[4]、上皮屏障缺陷^[5]、免疫紊乱^[6]、环境因素^[7]等有关。在治疗上临床主要以控制炎症及缓解症状为主,但停药后易复发、长期用药不良反应多等问题日益显现^[8-9]。因此,寻求更为有效而稳定的UC治疗手段意义重大。

中医药是人类生物信息的巨大宝库,丰富的治疗手段和灵活的治疗方法在UC防治上备受关注^[10]。近年来,现代医学以核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素加氧-1(HO-1)信号通路为切入点,开展了诸多关于中医药干预UC中该通路的基础及临床实验研究^[11]。Nrf2作为抗氧化反应中重要的调控因子,在应激状态下被激活释放,诱导HO-1的表达,以维持细胞内氧化还原的稳态,关系着UC的病程进展^[12]。因此,干预Nrf2/HO-1信号通路或可成为中医药减轻UC炎症、发挥治疗作用的新热点。故本文围绕着该通路在UC中的作用机制进行阐述,以期今后深入研究中医药治疗UC提供参考。

1 Nrf2/HO-1通路的生物学特性

Nrf2/HO-1信号通路是Nrf2最经典的效应产生

途径,作为机体抗氧化应激的重要调节因子,Nrf2涉及许多氧化应激相关疾病,HO-1则是血红素加氧酶家族的一员,在抗炎、抗氧化等方面发挥着重要作用^[13]。Nrf2含有7个保守的结构域,在生理情况下,Nrf2与Kelch环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)在Neh2区域结合形成复合物,第40位氨基酸(Ser40)是磷酸化位点^[14-16]。Keap1是Nrf2的负调控因子,可介导蛋白酶体降解被泛素化的Nrf2,从而维持Nrf2低活性的抑制状态^[17]。当处于氧化应激或受到其他化学刺激时,Nrf2通过磷酸化从Keap1中解离,转移进入细胞核,并与相关基因启动子抗氧化反应元件(ARE)序列结合,进而调控下游基因表达,如HO-1、NADPH:醌氧化还原酶1(NQO1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等被激活,起到抗氧化应激、抗炎及额外的细胞保护作用^[18-19]。简而言之,Nrf2/HO-1是氧化应激反应的重要信号通路,保护着应激环境下机体的组织器官,如果该机制途径被破坏,则多种与氧化应激、炎症反应相关的疾病如UC可能会随之发生。

2 Nrf2/HO-1通路在UC中的作用

UC的发生机制复杂,涉及多个分子层面,研究发现,氧化应激反应在UC中扮演着重要角色,而其中主要的效应通路就是Nrf2/HO-1途径^[20-21]。马涛^[22]在UC患者病灶组织中检测到Nrf2及GSH-Px、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶的含量明显减少,肠上皮细胞间紧密连接分子的水平降低,提示UC中肠黏膜屏障功能损伤可能

与氧化应激反应的激活相关。伍建中^[23]研究发现UC动物中血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-17浓度增高,IL-10含量降低,这些炎症因子的变化可能由于Nrf2核转位抑制,下游抗氧化应激蛋白HO-1、NQO1等表达减少,提示Nrf2/HO-1信号减弱,抗氧化应激能力下降,使得UC的炎症反应持续存在。YU等^[24]采用自由饮用葡聚糖硫酸钠(DSS)溶液建立小鼠UC模型,发现结肠组织中Nrf2和HO-1蛋白的表达下降,髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)活性增加,促炎细胞因子水平提高,核转录因子-KappaB(NF- κ B)信号激活,表明UC小鼠中Nrf2/HO-1通路传导与结肠炎症有关。

综上,UC中存在明显的Nrf2/HO-1通路抑制可能是导致其发生的关键因素之一。随着UC病程的进展或病情轻重程度的变化,Nrf2与HO-1的生物活性及含量水平也会出现改变,故Nrf2/HO-1信号通路在对UC病情的预判上也有一定价值。因此,促进Nrf2/HO-1通路信号传导以增强机体抗氧化和抗炎能力,保护肠上皮细胞损伤,维持肠黏膜屏障的完整性,可能成为UC治疗目标的新热点。

3 中医药对UC中Nrf2/HO-1通路的干预

祖国医学并无UC这一概念,根据其临床特点,可归属于“泄泻”“痢疾”“大瘕泄”等范畴。UC的发病机制复杂,根据中医病因病机理论,湿热在其中占主导地位。外感淫邪、饮食不节或情志失调等,致使湿浊困阻,热伤肠络^[25]。《景岳全书·痢疾》中载:“凡里急后重者,病在广肠最下之处,而其病本,则不在广肠,而在脾肾”,UC日久,脾肾损伤,气阳不足,血气瘀滞,内溃成疡,混杂而下^[26]。该病实中有虚,虚中有实,湿热、瘀血蓄积,或有脾气、肾阳不足,故治疗上以清热燥湿,活血化瘀,温补脾肾为常规方法。中医药作用范围广,对UC的调控具有多靶点、多途径的特点^[27],根据传统功能,可以将靶向UC中Nrf2/HO-1信号通路的中医药分为清热解毒燥湿、活血化瘀止痛、益气补中温里和标本兼治4种类型。

3.1 清热解毒燥湿 脾土之性,喜燥恶湿,湿热邪犯,升降失司,水谷不化,清浊俱下,“则致飧泄”,治当以清热解毒燥湿之法。连翘享疮家之圣药美誉,连翘酚具有抗炎、抗菌等作用^[28-29],能够促进UC大鼠Nrf2/HO-1信号通路,提高NQO1和降低Keap1的蛋白和mRNA表达水平,增强细胞抗氧化能力,抑制细胞焦亡,减轻肠上皮组织损伤^[30]。栀子是中

医临床常用的清热解毒之品,苦寒入三焦经,具有泻火除烦、凉血利湿的功效,栀子苷通过激活Nrf2/HO-1通路,调节氧化应激反应,下调促炎介质水平,保护模型动物免受DSS或者三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的UC^[31-32]。小檗碱是从黄连、黄柏等药物中分离出的一种天然异喹啉生物碱,可通过调节Nrf2/HO-1通路相关因子发挥抗氧化应激、抗炎的作用^[33],可以改善上皮屏障功能、抑制脂质过氧化、平衡肠道微生物群等来减轻实验性结肠炎^[34]。山姜素来源于姜科植物草豆蔻,DSS诱导的UC模型小鼠经山姜素治疗后Nrf2/HO-1信号增强,肠上皮细胞紧密连接蛋白表达得到调节,肠上皮屏障功能改善,肠黏膜愈合^[35]。鸦胆子具有清热解毒,止痢截疟的功效,研究发现鸦胆子苦醇的抗炎活性很强,能够对抗UC反应,机制可能为增强Nrf2/HO-1信号,抑制氧化应激^[36]。“葛根,清风寒,净表邪,解肌热,止烦渴”(《本草汇言》),葛根素通过促进Nrf2迁移到细胞核并诱导包括HO-1和NQO1在内的抗氧化基因表达来保护细胞,包括对结肠炎小鼠肠上皮屏障的调节^[37]。紫地榆提取物及其不同部位含有多酚类、黄酮类等物质,有抗炎作用,以乙酸乙酯部位活性最强,经该成分干预后UC大鼠各项指标均有改善,其防治作用与Nrf2/HO-1通路激活有关^[38]。

3.2 活血化瘀止痛 邪阻肠络,血行不畅,加之病情迁延,气滞血瘀,加重UC黏液脓血便、便血等症状,此时治当活血化瘀止痛。雷公藤活血止痛,祛除风湿,雷公藤内酯在炎症和自身免疫性疾病的动物模型中可以调节多种炎症介质,被证明具有强大的抗炎和免疫抑制特性^[39-40]。UC小鼠经雷公藤内酯干预后Nrf2/HO-1通路激活,活性氧(ROS)的产生减少,干扰M1巨噬细胞的浸润和极化,下调炎症相关因子的表达,使UC模型结肠组织得到保护和治疗^[41]。《本草纲目》云:“藏红花活血,又治惊悸”,藏红花为化瘀之要药,从其柱头中分离出来的藏红花素被证明是一种非常有效的抗氧化剂,可以通过增强Nrf2/HO-1信号传导,保护大鼠免受实验诱导的UC,并具有抗溃疡和结肠保护作用^[42]。

3.3 益气补中温里 正气虚弱,脾肾不足,或泄下日久,五内受伤,气阳不温,内溃成疡,治疗当以益气补中温里。西洋参“能补助气分,并能补益血分”(《医学衷中参西录》),研究发现,从中提取的人参皂苷成分靶向调控Nrf2/HO-1减少氧化应激保护结肠炎的机制具有重要临床意义^[43]。干姜温中散寒,

燥湿消痰,6-姜烯酚一直是其抗炎作用相关研究的主要焦点,在DSS诱导的小鼠模型中6-姜烯酚可以促进Nrf2与HO-1的表达,缓解UC症状并加速病理损伤的修复^[44]。甘草可谓诸药之君,有“国老”之号,补益缓急,又调和清解,甘草总黄酮及其最主要成分甘草查尔酮A有显著的抗氧化、抗炎等活性,可能通过激活Nrf2/HO-1信号通路,调节抗氧化蛋白,抑制结肠组织促炎因子的释放,发挥抗溃疡、拮抗UC的作用^[45]。

3.4 标本兼治 UC的病机复杂,往往既有标实,又有本虚,治需兼顾标本,虚实皆治。中药复方是以中医学整体观念及辨证论治理论为基础,一些经典名方和临床验方可通过激活Nrf2/HO-1信号通路改善UC。四神丸具有温肾暖脾、固肠止泻的功效^[46],研究发现,经不同浓度的四神丸药液处理,造模后的小鼠结肠组织病理损伤改善,提示四神丸可能通过激活Nrf2/HO-1信号通路干预UC,有抗氧化、抗凋亡等作用^[47]。溃结宁膏是朱莹教授课题组近十余年基础与临床研究的成果^[48],该方穴位敷贴的外治法可温补脾肾,活血化瘀,能够通过平衡炎症因子与抑炎因子的含量,调控Nrf2/HO-1通路,发挥抗氧化应激的作用,达到修复结肠上皮机械屏障的目的^[49]。葛根芩连汤是《伤寒论》中所载治“协热下利”之代表方,功擅解表清里,升清止利,已广泛用于疗UC、腹泻等胃肠诸疾^[50-51]。动物实验证实了葛根芩连汤增强了UC大鼠Nrf2/HO-1信号传导,上调NQO1 mRNA和蛋白表达,产生了一定的氧化应激损伤治疗作用^[52]。溃结康是王华宁教授结合多年临证经验由痛泻要方化裁而来,既存原方补脾柔肝之功,又增清热凉血,止血活血之力^[53]。UC模型动物经其治疗后在影响Nrf2/HO-1信号的基础上,改善抗氧化应激的防御机制,减轻组织自由基损伤^[54]。薏苡附子败酱散功擅解毒除湿,健脾行血,是《金匮要略》中仲景治疗“肠痈”的名方。实验结果表明该方能够作用于Nrf2/HO-1通路,上调Nrf2蛋白及mRNA的含量,促进HO-1蛋白的表达,改善结肠黏膜通透性,修复损伤^[55-56]。黄连解毒汤清泻三焦,凉血解毒,已被证实具抗炎、抗氧化及消化道黏膜保护等作用,可通过Nrf2/HO-1信号增强,抑制UC动物肠菌群结构紊乱,增强肠黏膜屏障功能,维持模型肠内菌群的稳态^[57-58]。黄芩汤临床上常用于治UC等胃肠道疾病,清热止痢,和中止痛,“太阳与少阳合病,自下利者”可予之,有明确的氧化应激拮抗作用,机制可能涉及激活Nrf2/HO-1通路,增加

NQO1等表达,且呈一定剂量依赖的关系^[59-60]。

中医药对UC中Nrf2/HO-1信号通路的干预具有独特优势,现有文献研究发现,其功效主要以清热解毒燥湿、活血化瘀止痛、益气补中温里和标本兼治等为主,这也正好与UC湿热、瘀血、正虚等的发病机制相契合,中医药对UC中Nrf2/HO-1通路的干预作用机制总结表见增强出版附加材料。中医药可通过调节Nrf2/HO-1信号、提高组织抗氧化应激能力、维持促炎因子与抗炎因子平衡、缓解炎症反应等方式,发挥对UC的治疗作用,机制见图1。

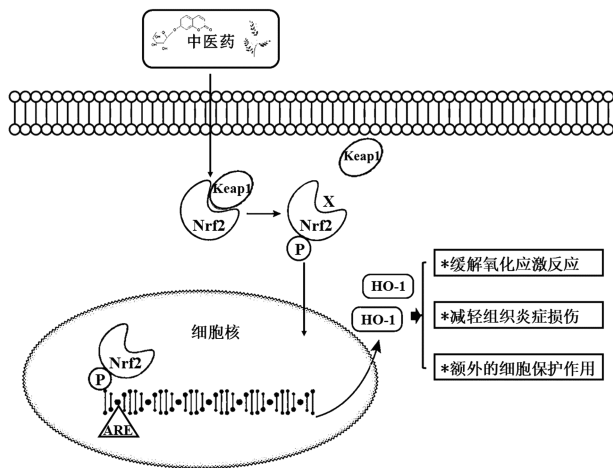


图1 中医药干预肠上皮细胞Nrf2/HO-1通路治疗UC的机制
Fig. 1 Mechanism of TCM intervention on Nrf2/HO-1 pathway in intestinal epithelial cells for UC treatment

4 总结与展望

近年来,Nrf2/HO-1作为抗氧化的信号机制中的一条重要通路常被报道,现有实验和临床数据都证实了该信号通路抑制是导致UC发生的重要因素^[61-63]。中医药在UC的治疗中扮演着重要的角色,作为科研领域的研究热点,中医药对调节UC中Nrf2/HO-1通路有明显优势。本文就目前治疗UC的相关中医药研究内容进行总结,发现其可以干预Nrf2/HO-1信号通路中的重要因子发挥作用,并主要集中在清热解毒燥湿类、活血化瘀止痛类、益气补中温里类和标本兼治4种类型,与UC的基本病机相一致,以黄芩、黄连、葛根等清热解毒燥湿类中药运用频次较高,中药复方往往兼顾标本,但成分复杂,诸药配伍,相互作用,活性成分较难分析。基于中医学整体观念,明确病因,把握病机,才能精准辨证,更加深入了解中医药对UC中Nrf2/HO-1通路的干预机制。

目前中医药干预Nrf2/HO-1信号通路治疗UC主要通过以下几个方面,一是直接激活Nrf2/HO-1

通路,促进抗氧化因子的表达,包括抗氧化酶SOD、CAT、GSH-Px等,抑制MPO、MDA、LPO等氧化产物活性,以缓解肠上皮细胞中发生的氧化应激反应;二是通过增强Nrf2/HO-1信号,影响其下游的促炎因子如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等和抗炎因子如IL-4、IL-10、IL-13等的释放水平,可能涉及NF- κ B、IL-6/STAT3等通路的抑制,最终减轻炎症所致的结肠组织损伤;三是通过调控Nrf2/HO-1通路发挥抗氧化、抗炎作用的同时抑制肠上皮细胞焦亡、改善细胞凋亡等,产生额外的细胞保护作用,以维持肠黏膜屏障的完整性。基于上述3点,有效控制UC的发病与进展。中医药成分复杂,其有效成分作用靶点多,干预范围广,治疗效应多样,其具体分子生物学作用机制尚未完全明确,因此今后需要更进一步研究,这将推动临床诸如UC等消化系统难题的解决,为新治疗药物的开发提供策略。

[参考文献]

- [1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.
- [2] 中华中医药学会脾胃病分会. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.
- [3] WANG R, DING X, TIAN Z, et al. Body composition changes and related factors in patients with ulcerative colitis: A retrospective single-center study in China [J]. Med Sci Monit, 2022, 28: e933942.
- [4] YU F Y, HUANG S G, ZHANG H Y, et al. Comparison of 5-hydroxytryptophan signaling pathway characteristics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(12): 3451-3459.
- [5] CHANGLIN Z, YING Z, SHUHUA Z, et al. Research on the protective effect of MiR-185-3p mediated by Huangqin-Tang decoction (HQT) on the epithelial barrier function of ulcerative colitis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 4775606.
- [6] RAHABI M, JACQUEMIN G, PRAT M, et al. Divergent roles for macrophage C-type lectin receptors, Dectin-1 and mannose receptors, in the intestinal inflammatory response [J]. Cell Rep, 2020, 30(13): 4386-4398.
- [7] 刘晓桐, 顾立梅. 夏军权教授基于“浊毒”理论治疗活动期溃疡性结肠炎经验[J]. 河北中医, 2021, 43

(11): 1896-1899.

- [8] DE CRISTOFARO E, SALVATORI S, MARAFINI I, et al. Long-term risk of colectomy in patients with severe ulcerative colitis responding to intravenous corticosteroids or infliximab [J]. J Clin Med, 2022, 11(6): 1679.
- [9] GRAY K J, GIBBS J E. Adaptive immunity, chronic inflammation and the clock [J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(2): 209-224.
- [10] HU Y, YE Z, SHE Y, et al. Efficacy and safety of probiotics combined with traditional chinese medicine for ulcerative colitis: A systematic review and Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2022, doi: 10.3389/fphar.2022.844961.
- [11] LIU H, JOHNSTON L J, WANG F, et al. Triggers for the Nrf2/ARE signaling pathway and its nutritional regulation: Potential therapeutic applications of ulcerative colitis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11411.
- [12] 孙凯. 基于Nrf2/HO-1通路探讨结肠癌前病变中医分型及姜黄素干预结肠癌机制[D]. 扬州: 扬州大学, 2021.
- [13] WANG R, LUO Y, LU Y, et al. Maggot extracts alleviate inflammation and oxidative stress in acute experimental colitis via the activation of Nrf2 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, doi: 10.1155/2019/4703253.
- [14] GUO F, TSAO R, LI C, et al. Green Pea (*Pisum sativum* L.) hull polyphenol extracts ameliorate DSS-induced colitis through Keap1/Nrf2 pathway and gut microbiota modulation [J]. Foods, 2021, 10(11): 2765.
- [15] HAYES J D, DINKOVA-KOSTOVA A T. Oncogene-stimulated congestion at the KEAP1 stress signaling Hub allows bypass of NRF2 and induction of NRF2-target genes that promote tumor survival [J]. Cancer Cell, 2017, 32(5): 539-541.
- [16] CHEN L, RAN Q, XIANG Y, et al. Co-activation of PKC-delta by CRIF1 modulates oxidative stress in bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells after irradiation by phosphorylating NRF2 Ser40 [J]. Theranostics, 2017, 7(10): 2634-2648.
- [17] LIN Y, ZHENG X, CHEN J, et al. Protective effect of *Bruguiera gymnorrhiza* (L.) Lam. fruit on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice: Role of Keap1/Nrf2 pathway and gut microbiota [J]. Front Pharmacol, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.01602.
- [18] MARINHO S, ILLANES M, AVILA-ROMAN J, et

- al. Anti-inflammatory effects of rosmarinic acid-loaded nanovesicles in acute colitis through modulation of NLRP3 inflammasome [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 162.
- [19] BAI X, GOU X, CAI P, et al. Sesamin enhances Nrf2-mediated protective defense against oxidative stress and inflammation in colitis via Akt and ERK activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi: 10.1155/2019/2432416.
- [20] HSIEH Y H, KIM Y, WU A G, et al. Isothiocyanate-enriched moringa seed extract alleviates ulcerative colitis symptoms in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184709.
- [21] 陈韵之. 秦皮甲素对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜的抗炎作用的研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2020.
- [22] 马涛. Nrf-2在溃疡性结肠炎病灶组织中的表达及其与抗氧化酶含量、组织损伤程度的相关性 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(13): 1783-1786.
- [23] 伍建中. 美洲大蠊提取物对DSS诱导UC小鼠氧化应激及NRF2/HO-1通路的影响 [D]. 大理: 大理大学, 2021.
- [24] YU Y, ZHENG C, LU X, et al. GB1a Ameliorates ulcerative colitis via regulation of the NF-kappaB and Nrf2 signaling pathways in an experimental model [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.654867.
- [25] 张阳, 王允亮, 王志斌, 等. 溃疡性结肠炎病机特点探讨 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(5): 488-490.
- [26] 张娇娇, 张帆, 余星星, 等. 溃疡性结肠炎发病机制及中西医治疗研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(1): 70-74.
- [27] 罗淑娟, 陈小芬, 林逸婷, 等. 健脾清热活血方介导keap-1-Nrf2信号调控claudin-2表达干预溃疡性结肠炎模型大鼠实验研究 [J]. *中国中医急症*, 2021, 30(11): 1924-1928.
- [28] LEE J J, KIM K H, KIM E J, et al. Anti-inflammatory activity of the decoction of *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl is related to Nrf2 and A20 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 227: 97-104.
- [29] ZHAO P, PIAO X, PAN L, et al. *Forsythia suspensa* extract attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory liver injury in rats via promoting antioxidant defense mechanisms [J]. *Anim Sci J*, 2017, 88(6): 873-881.
- [30] CHAO L, LIN J, ZHOU J, et al. Polyphenol rich *forsythia suspensa* extract alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice through the Nrf2-NLRP3 pathway [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 475.
- [31] YANG H, YUE Y, LI Y, et al. Geniposide attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via Nrf2/HO-1/NF-kappaB pathway [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 2826-2836.
- [32] 杨超. 基于FXR拮抗剂治疗溃疡性结肠炎的物质基础及作用机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [33] JIA L, XUE K, LIU J, et al. Anticolitic effect of berberine in rat experimental model: Impact of PGE₂/p38 MAPK pathways [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:9419085.
- [34] LI H, FAN C, LU H, et al. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 447-461.
- [35] 谭悦. 山姜素对溃疡性结肠炎肠上皮屏障作用的影响 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [36] 周江韬. 鸦胆子苦醇自微乳对溃疡性结肠炎的治疗作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [37] JEON Y D, LEE J H, LEE Y M, et al. Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.109847.
- [38] 吕兴. 紫地榆提取物对溃疡性结肠炎大鼠的防治作用及机制研究 [D]. 大理: 大理大学, 2020.
- [39] CHEN M, LV Z, ZHANG W, et al. Triptolide suppresses airway goblet cell hyperplasia and Muc5ac expression via NF-kappaB in a murine model of asthma [J]. *Mol Immunol*, 2015, 64(1): 99-105.
- [40] CHEN M, SHI J T, LV Z Q, et al. Triptolide inhibits TGF-beta1 induced proliferation and migration of rat airway smooth muscle cells by suppressing NF-kappaB but not ERK1/2 [J]. *Immunology*, 2014, 144(3): 486-494.
- [41] TANG B, ZHU J, ZHANG B, et al. Therapeutic potential of triptolide as an anti-inflammatory agent in dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis [J]. *Front Immunol*, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.592084.
- [42] KHODIR A E, SAID E, ATIF H, et al. Targeting Nrf2/HO-1 signaling by crocin: Role in attenuation of AA-induced ulcerative colitis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 389-399.
- [43] CHAPARALA A, TASHKANDI H, CHUMANEVICH A A, et al. Molecules from

- American ginseng suppress colitis through nuclear factor erythroid-2-related factor 2 [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1850.
- [44] ZHANG M, XU C, LIU D, et al. Oral delivery of nanoparticles loaded with ginger active compound, 6-shogaol, attenuates ulcerative colitis and promotes wound healing in a murine model of ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(2): 217-229.
- [45] 刘冬羽. 甘草总黄酮及甘草查尔酮A对溃疡性结肠炎的治疗作用及其分子机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [46] 刘億, 葛巍, 刘雪珂, 等. 四神丸对慢性结肠炎大鼠结肠组织相关因子表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(2): 330-333, 530-531.
- [47] 张雪侠, 金建闻, 刘长河, 等. Nrf2/HO-1通路在四神丸保护溃疡性结肠炎小鼠模型肠道损伤中的作用[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(16): 4187-4192.
- [48] 娄余, 肖运婷, 朱莹, 等. 基于NF- κ B信号通路的溃结宁膏穴位敷贴对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜炎症反应的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(4): 75-80.
- [49] 王生华, 朱莹, 王赟需, 等. 基于Nrf2通路探讨溃结宁膏穴位敷贴治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(8): 951-958.
- [50] 张庚鑫, 杜海洋, 王平, 等. 基于16S rRNA测序研究葛根芩连汤对菌群失调性腹泻大鼠肠道菌群结构的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(11): 19-26.
- [51] 吴亿晗, 成颜芬, 王迪, 等. 葛根芩连汤三氯甲烷提取物缓解伊立替康所致肠毒性的作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(16): 16-23.
- [52] 林川, 王菲, 王鸿卿, 等. 葛根芩连汤及配伍调控Nrf2/NQO1信号通路抑制溃疡性结肠炎大鼠氧化应激损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 19-27.
- [53] 祁燕, 袁志伟, 万春平, 等. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠NLRP3炎症性基因表达及下游炎症因子影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(3): 229-233, 275-278.
- [54] 祁燕, 袁志伟, 万春平, 等. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠结肠抗氧化作用及Nrf2/ARE信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2): 115-119.
- [55] 方静, 陈江, 彭君伟, 等. 基于Nrf2通路探讨薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(13): 85-92.
- [56] 梁国强, 陈江, 葛惠男, 等. 基于Nrf2通路薏苡附子败酱散联合西药对葡聚糖硫酸钠盐诱导小鼠结肠炎黏膜修复的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(4): 234-239.
- [57] YUAN Z, YANG L, ZHANG X, et al. Huang-Lian-Jie-Du decoction ameliorates acute ulcerative colitis in mice via regulating NF-kappaB and Nrf2 signaling pathways and enhancing intestinal barrier function [J]. *Front Pharmacol*, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.01354.
- [58] 袁子文. 黄连解毒汤治疗小鼠急性溃疡性结肠炎疗效的评价及其作用机制研究[D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2020.
- [59] 庄帅星. 黄芩汤调控Nrf2通路对溃疡性结肠炎的抗氧化应激作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [60] 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 等. 黄芩汤调控Nrf2通路对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激作用的影响[J]. *药学报*, 2019, 54(4): 653-659.
- [61] 郭子霞, 安子璇, 张健美, 等. 药物治疗溃疡性结肠炎的信号通路研究进展[J]. *神经药理学报*, 2020, 10(4): 41-50, 57.
- [62] 满光亮, 刘永艳, 梁国强. 大黄牡丹汤联合柳氮磺胺吡啶肠溶片对溃疡性结肠炎小鼠氧化应激及Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1-核因子E₂相关因子2信号通路的影响[J]. *河北中医*, 2021, 43(3): 463-468.
- [63] 王佳俊, 王建, 李勇, 等. 基于细胞信号通路探讨小檗碱治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 33-40.

[责任编辑 张丰丰]