

基于网络药理学的黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎作用机制探讨

焦瑶¹,袁亚利¹,王乾皓¹,陈慧慧¹,谢春娥^{2*}

1. 北京中医药大学 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院 脾胃肝胆科, 北京 100078

【摘要】目的 探讨黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎的作用机制。**方法** 运用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)数据库获取黄芩-黄连药对有效成分及预测药物作用靶点;运用在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)数据库及人类基因数据库(GeneCards)获取溃疡性结肠炎疾病基因;得出交集靶标基因后运用STRING探讨其相关性,分析潜在作用机制。**结果** 共收集到黄芩-黄连药对活性成分41种,活性成分预测靶标基因179个,溃疡性结肠炎的靶标基因411个,药物-疾病交集靶标基因41个,基因本体(GO)功能富集分析表明主要涉及信号传导、细胞增殖等生物过程,京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析表明黄芩-黄连药对治疗溃疡性结肠炎主要通过癌症通路、TNF通路、IL-17通路及Toll样受体信号通路等发挥作用。**结论** 黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎是通过多活性成分-多靶点-多通路的复杂过程,或可降低溃疡性结肠炎发展成为结肠癌的风险。

【关键词】 网络药理学;溃疡性结肠炎;痢疾;药对;黄芩;黄连

【中图分类号】 R285

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)07-0048-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.011

Mechanism of *Scutellaria baicalensis* Georgi-Coptis chinensis Franch in the treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology

JIAO Yao¹, YUAN Ya-li¹, WANG Qian-hao¹, CHEN Hui-hui¹, XIE Chun-e^{2*}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

【Abstract】Objective To explore the mechanism of *Scutellaria baicalensis* Georgi-Coptis chinensis Franch in the treatment of ulcerative colitis. **Methods** The effective components and predicted drug targets of *Scutellaria baicalensis* Georgi-Coptis chinensis Franch were obtained by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) database; the ulcerative colitis disease genes were obtained by online human Mendelian genetic database (OMIM) and human gene database (GeneCards); the intersection target genes were obtained and the correlation and potential mechanism was discussed by STRING. **Result** A total of 41 active components, 179 predicted target genes of active components, 411 target genes of ulcerative colitis and 41 target genes of drug disease intersection were collected. Gene Ontology (GO) enrichment analysis showed that they were mainly involved in signal transduction, cell proliferation and other biological processes. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis showed that the treatment of ulcerative colitis by *Scutellaria baicalensis* Georgi-Coptis chinensis Franch was mainly through cancer pathway, TNF IL-17 pathway and toll like receptor signaling pathway to play a role. **Conclusion** The treatment of ulcerative colitis by *Scutellaria baicalensis* Georgi-Coptis chinensis Franch a complex process of multiple active components, multiple targets and multiple pathways, or can reduce the risk of ulcerative colitis developing into colorectal cancer.

【Key words】 network pharmacology; ulcerative colitis; dysentery; drug pair; *Scutellaria baicalensis* Georgi; *Coptis chinensis* Franch

基金项目:北京中医药大学科研创新团队项目(2019-JYB-TD004)

*通信作者:谢春娥, E-mail: xiechune@sina.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明,以腹痛、腹泻、黏液脓血便为主要临床表现的慢性炎症性疾病。患者痛苦大,治疗周期长,易反复发作^[1]。有研究表明,溃疡性结肠炎结肠癌风险可随着病程延长逐年增加^[2]。溃疡性结肠炎发病机制较为复杂,目前还没有定论,多认为同饮食、遗传、免疫等因素相关,其病理中可见大量炎症细胞浸润及结肠组织结构的异常改变,这与机体促炎抗炎失衡及组织细胞增生凋亡过程密切相关^[3]。目前溃疡性结肠炎活动期及维持缓解的主要药物为美沙拉嗪,因病情需要患者需长期服药,可能会发生纳差、腹胀、粒细胞计数下降和肝功能异常等不良反应^[4]。临床研究证实,中医治疗溃疡性结肠炎在促进症状缓解,提高患者生活质量等方面具有独特优势^[5-6]。

溃疡性结肠炎在中医属于“痢疾”“久痢”和“肠癖”等范畴。历代医家对溃疡性结肠炎多做出过阐述,以湿热论治为多,证候分型大肠湿热型占比最高^[7]。有专家认为湿热因素贯穿溃疡性结肠炎的病程始终^[8],病机主要是湿热蕴结肠道,气滞血瘀,日久肠络受损,肉腐成脓而下,因此治疗上当以清热燥湿为主。黄芩-黄连是临床上经典的清热燥湿药对,在中药配伍关系中为相须,即两种相似功效的药物合用可加强药效,同时此两味药物亦是治疗湿热痢疾名方芍药汤的君药;基于数据分析显示,黄芩-黄连在痢疾的治疗中用药频次及药物关联度中都较高,因此推测其在中间发挥重要治疗作用^[9]。目前对于两药治疗溃疡性结肠炎的药效和保护机制上研究较少。中药本身由于多成分、多作用目标的原因,其作用机制评估难度大,因此有较多争议。而网络药理学是一种可以通过药物代谢动力学评估提供分析和靶标预测,以此来揭示中药分子机制的新方法,因此本研究旨在通过网络药理学探讨黄芩-黄连药对治疗溃疡性结肠炎的作用机制,为临床用药和研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 靶标数据库建立

在中药系统药理学数据库(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)中药数据库检索黄芩-黄连的

化学成分,以生物利用度(oral bioavailability, OB)>30%和类药性(drug likeness, DL)>0.18为条件筛选药对的潜在有效成分^[10],并通过TCMSP数据库预测药对的潜在靶点,利用全球蛋白质资源数据库(Uniprot)标准化基因后将数据导入Cytoscape软件中,构建形成药对活性成分-靶标联系网络。

在在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)数据库和人类基因数据库(GeneCards)中,分别搜索溃疡性结肠炎,其中GeneCards以score>15为条件筛选疾病靶点,获得疾病靶标后通过Uniprot标准化基因,与药对的潜在靶点相映射,绘制韦恩图。

1.2 靶标蛋白相互作用关系的构建

在蛋白质数据搜索工具(String)中,输入药对-疾病重叠靶标蛋白名称,得到蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络。

1.3 黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎相关生物功能和通路富集分析

在String平台进行基因本体(gene ontology, GO)的生物过程富集分析和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)的信号通路富集分析,以错误发现率(false discovery rate)<0.05为标准筛选^[10],分析药对发挥药理作用的生物过程及重要信号通路,整理相关数据。

2 结果

2.1 黄芩-黄连药对的活性成分及活性成分-靶标联系网络图

通过检索,得到黄芩-黄连药对活性成分48种,其中7个活性成分未搜索到靶点予以删除。黄芩、黄连均含有的活性成分有黄连碱和表小檗碱2种;黄连含有的活性成分有槲皮素、广玉兰内酯、黄藤素、小檗碱、甲基黄连碱、去甲小檗碱、(R)-卡纳丁、小檗浸碱和甲酰氯苷,共计9种;黄芩含有的活性成分有表儿茶素、汉黄芩素、(2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基铬-4-酮、 β -谷甾醇、谷甾醇、豆甾醇、去甲汉黄芩素、5,2'-二羟基-6,7,8-三甲氧基黄酮、双[(2S)-2-乙基己基]苯-1,2-二甲酸酯、醋栗素、黄芩素、邻苯二

甲酸二异辛酯、5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮、红花碱、二氢黄芩苷、依地硫醇(氟通)、鼠尾草碱、5,2',6'-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮、5,7,2',6'-四羟基黄酮、黄芩黄酮Ⅱ、木霉菌素a、二甲氧基黄酮、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮、黄芩新素、二羟基木素、麝香草黄酮、11,13-二十碳二烯酸甲酯、5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄酮、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮和半枝莲种素,共计30种。预测靶标基因179个,导入Cytoscape软件中得到药对活性成分-靶标联系网络图,具体见图1。由图可见黄芩-黄连通过是多活性成分-多靶点发挥治疗作用,其中活性成分按照degree值排序,贡献大的前4种分别是:槲皮素、汉黄芩素、黄芩素和 β -谷甾醇。

2.2 溃疡性结肠炎靶标基因

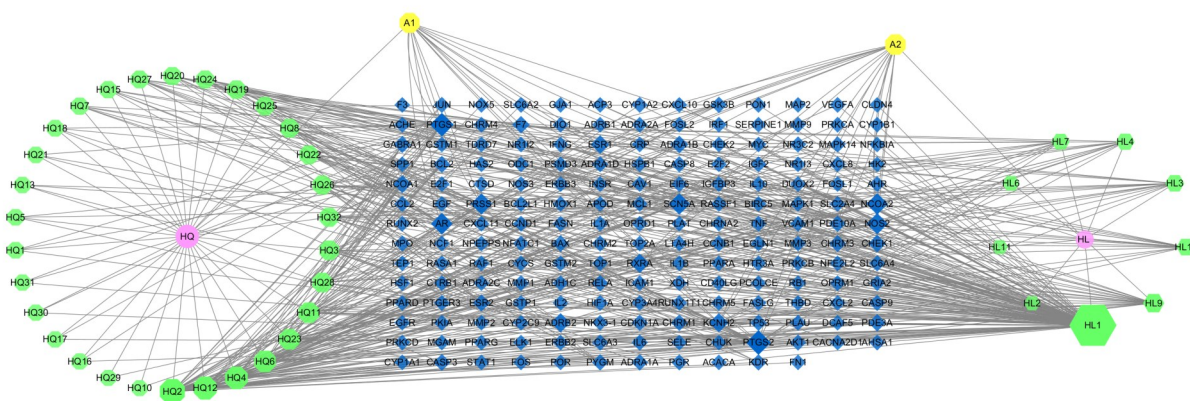
共搜集到溃疡性结肠炎的靶标基因有411个,经交集显示药物-疾病交集靶标基因为41个。

2.3 各靶标蛋白相互作用关系

通过STRING获得黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎的潜在靶标与疾病靶标之间的PPI网络,其中包含41个节点,平均局部聚类系数为0.857,PPI富集 P 值 $<1.0e-16$ 。见图2。图中连线越多表示关联度越强,按照关联度强弱,筛选出黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎排名前5的关键靶点蛋白,分别是AKT1(连线38次)、IL6(连线37次)、JUN(连线37次)、PTGS2(连线37次)和TP53(连线37次),表明这些蛋白是黄芩、黄连治疗溃疡性结肠炎的关键靶点。

2.4 黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎基因本体的生物过程功能富集分析

对交集靶标基因进行GO生物过程富集,筛选到 $\text{fdr}<0.05$ 的GO条目999个,按照 fdr 值从小到大排列的前20条其GO生物功能分别为化学反应(response to chemical)、细胞过程的正调控(positive regulation of cellular process)、对有机物的反应(response to organic substance)、细胞对化学刺激的反应(cellular response to chemical stimulus)、(细胞对有机物的反应 cellular response to organic substance)、对压力的反应(response to stress)、细胞过程的正调控(positive regulation of cellular process)、对外界刺激的反应(response to external stimulus)、细胞表面受体信号通路(cell surface receptor signaling pathway)、对细胞因子的反应(response to cytokine)、多生物过程(multi-organism process)、细胞增殖的调控(regulation of cell population proliferation)、对含氧化合物的反应(response to oxygen-containing compound)、细胞对细胞因子刺激的反应(cellular response to cytokine stimulus)、细胞因子介导的信号通路(cytokine-mediated signaling pathway)、对生物刺激的反应(response to biotic stimulus)、对其他生物体的反应(response to other organism)、对脂质的反应(response to lipid)、对细菌的反应(response to bacterium)和对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)。主要涉及信号传导、



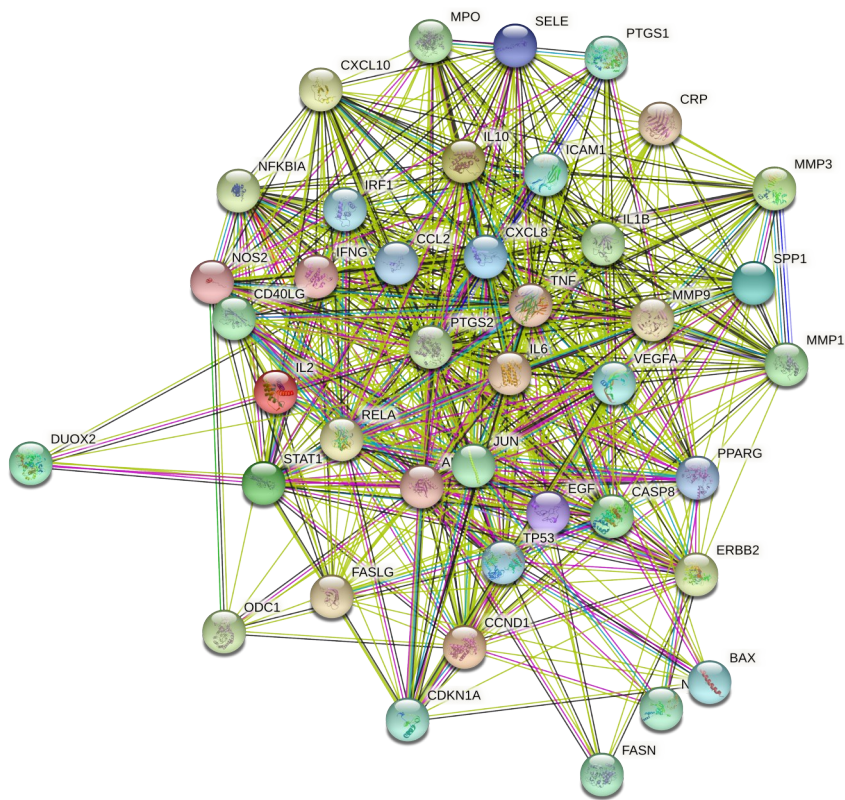


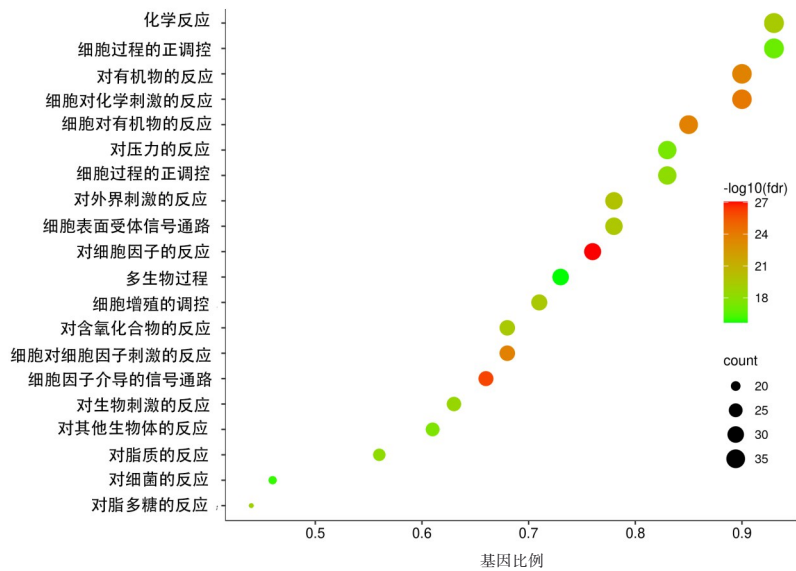
图2 黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎靶蛋白蛋白相互作用网络图

细胞增殖等生物过程,见图3。

2.5 黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎信号通路分析

筛选出 $fdr < 0.05$ 的信号通路共 130 条,按照 fdr

值从小到大排列,筛选前 20 的通路,分别是癌症的途径 (pathways in cancer)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、卡波济氏肉瘤相关疱疹病毒感染 (Ka-



注:其中颜色深浅由 fdr 值大小决定,圆圈大小由 count 值决定

图3 基因本体功能富集气泡图

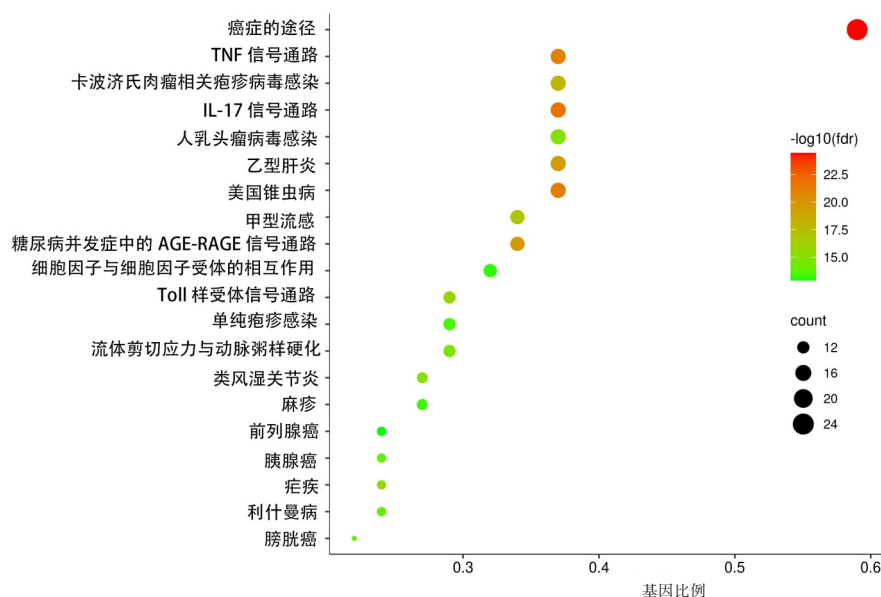
posi's sarcoma-associated herpesvirus infection)、IL-17 信号通路(IL-17signaling pathway)、人乳头瘤病毒感染(Human papillomavirus infection)、乙型肝炎(Hepatitis B)、恰加斯病(美国锥虫病)(Chagas disease (American trypanosomiasis))、甲型流感(Influenza A)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、细胞因子与细胞因子受体的相互作用(Cytokine-cytokine receptor interaction)、Toll 样受体信号通路(Toll-like receptor signaling pathway)、单纯疱疹感染(Herpes simplex infection)、流体剪切应力与动脉粥样硬化(Fluid shear stress and atherosclerosis)、类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis)、麻疹(Measles)、前列腺癌(Prostate cancer)、胰腺癌(Pancreatic cancer)、疟疾(Malaria)、利什曼病(Leishmaniasis)和膀胱癌(Bladder cancer)。具体见图4。

3 讨论

现代药理学在黄芩中发现 40 多种化学成分,主要包括黄酮类化合物、挥发油、萜类化合物等^[11],而汉黄芩素、黄芩类及 β -谷甾醇更是作为其主要活性成分发挥作用^[12];黄连则含有上百种化学成分,包括生

物碱类、木脂素类、黄酮类、酸性成分等^[13],槲皮素及黄芩素作为黄酮类化合物也发挥重要的作用^[14]。江颖娟等^[15]实验证实槲皮素可能通过 NF- κ B 炎症信号传导通路抑制炎症因子表达从而发挥抗炎作用,而且其他研究证实槲皮素可以多条通路下调癌症调节因子从而抑制癌细胞增殖和侵袭,其或可以成为一个潜在的结直肠癌预防及治疗成分^[16];黄芩素有研究表明可以抑制二甲苯诱导的炎症因子 IL-1 和 TNF- α 的释放,从而发挥体内抗炎的作用^[17];而且还可以通过抑制血管内皮生长因子(VEGF),从而抑制内皮细胞 G₀ 期细胞,增长 G₁ 的持续时间,最终抑制新生血管的形成来实现抗肿瘤形成的作用^[18];现代研究发现汉黄芩素(wogonin)可以阻滞细胞周期 G1 过程,抑制被认为与参与结直肠癌发生发展的癌基因 CDK8 激酶活性^[19],也具有抑制结直肠癌作用; β -谷甾醇是植物甾醇类成分之一,有研究证明其可以通过下丘脑-垂体-肾上腺素轴(hypothalamic - pituitary - adrenal, HPA) 系统发挥类似于激素抗炎的作用^[20],这同临床溃疡性结肠炎激素应用治疗相符合。总之,黄芩-黄连药对可以通过抗炎症、抗肿瘤等来实现治疗溃疡性结肠炎的作用。

PPI 网络图中关系最为密切的前 5 个靶标蛋白与炎症反应、细胞凋亡和癌症形成密切相关。AKT1 是



注:其中颜色深浅由 fdr 值大小决定,圆圈大小由 count 值决定

图4 黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎信号通路气泡图

一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其广泛的分布于组织中,参与细胞增殖和生长等多种生物过程^[21]。樊勇军等^[22]实验中证实 AKT1 在腺癌肠粘膜中表达高于正常肠黏膜,或与结直肠癌的发生密切相关。IL6 及 PTGS2 都是一种介导炎症反应的靶标蛋白,可以诱发肠道黏膜炎症反应,促进溃疡性结肠炎的病情发展^[23]。JUN 基因属于原癌基因,TP53 基因则是抑癌基因,JUN 基因表达产生的 JUN 蛋白可以促进肠粘膜的增殖,JUN 蛋白包括了 c-Jun、Jun-B 以及 Jun-D,其中 c-JUN 蛋白表达减少可以降低多种癌症细胞的增殖和转移风险^[24],而 TP53 编码产生的重要的抑癌因子 TP53 则可以使癌细胞凋亡,从而防止癌变的发生。两者之间作用拮抗,与癌症的发生发展密切相关。

在 GO 功能富集和 KEGG 信号通路图中显示黄芩-黄连治疗溃疡性结肠炎的生物功能主要涉及炎症反应、信号传导等方面,这可能是通过作用于癌症通路、TNF 通路、IL-17 通路、Toll 样受体信号通路等来实现的。这同既往研究中已被证实的溃疡性结肠炎有效治疗方案干预的信号通路一致^[25]。药对-疾病交集靶标蛋白多参与癌症过程,同癌症通路密切相关。TNF 通路主要包括细胞凋亡及转录因子 NF- κ B 和 JNK 蛋白激酶的激活,发挥细胞生长、分化、凋亡及炎症诱发等生物学效应^[26];而在溃疡性结肠炎患者中其表达升高,在疾病的发生发展中发挥重要作用,有实验推测药物治疗溃疡性结肠炎是通过抑制结肠组织 NF- κ B 信号通路的激活,调节氧化剂/抗氧化剂平衡和抑制炎症介质而发挥作用^[27],如闫曙光等^[28]实验便证实中药乌梅丸治疗溃疡性结肠炎同下调此通路表达密切相关。IL-17 通路相关的 IL-17 具有强烈的促炎、致炎作用,可以诱发多种炎性因子的表达^[29],IL-17 作用于肠上皮细胞后能通过 Act1 依赖的 MAPK-p38 活化通路稳定多种趋化因子的转录后 mRNA,从而促进以中性粒细胞浸润为主的局部炎症反应^[30],马旭园等^[31]通过实验结果也证明 IL-17 的表达在正常的结肠上皮细胞较低,而在溃疡性结肠炎患者结肠上皮细胞的表达明显升高,孙中美等^[32]研究也证实可以降低 IL17 通路来实现治疗溃疡性结肠炎的目的,可以推测 IL-17 是溃疡性结肠炎发生发展的关键物质,而 IL17 通路也是关键通路。Toll 样受体信号通路中 Toll 受体可以识别肠道微生物,介导免疫应答及炎症

反应,促进上皮细胞增殖,肠内腔 IgA 分泌和抗菌肽的表达^[33],该过程的失调可导致慢性炎症和过度旺盛的修复反应,并且与结肠癌的发展有关,王爱华等^[34]实验也验证 Toll 样受体在溃疡性结肠炎中的异常表达,以及黄芪多糖可以通过下调 Toll 样受体表达来实现改善溃疡性结肠炎的目的。

本研究推测黄芩-黄连药对治疗溃疡性结肠炎是通过 TNF 通路、IL-17 通路及 Toll 样受体信号通路等来实现的,且活性成分、靶点、通路多涉及癌症,可能对延缓疾病进展,预防癌症发生有着重要的意义,但目前仅为理论探讨,仍需进一步实验和临床证明。

【参考文献】

- [1] 张声生,沈洪,郑凯,等.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.
- [2] 刘维新,张坤,任益,等.溃疡性结肠炎及溃疡性结肠炎相关性结肠癌小鼠模型中血管生成因子的表达及其与血管新生的关系[J].中国医科大学学报,2013,42(3):231-234,266.
- [3] 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.
- [4] 陈淑贤,陈斌鸣,俞晶,等.美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的有效浓度分析研究[J].中国社区医师,2021,37(1):10-11.
- [5] 姜慧,李军祥,谭祥,等.李军祥教授治疗溃疡性结肠炎经验[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(3):232-235.
- [6] 惠慧,谷云飞,缪志伟.清热利湿方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床效果[J].中国中西医结合外科杂志,2021,27(2):272-277.
- [7] 刘艳,李毅,刘力,等.溃疡性结肠炎中医证型分布特点的现代文献分析[J].现代中医药,2016,36(6):12-14.
- [8] 刘启鸿,黄文彬,骆云丰,等.溃疡性结肠炎当重湿热[J].陕西中医药大学学报,2018,41(6):13-16.
- [9] 张艳,崔丽君,韩涛.数据挖掘《临证指南医案》治疗痢疾组方规律[J].中医药信息,2014,31(5):72-75.
- [10] 阿润,王秀兰,策力木格,等.基于网络药理学红花三味散治疗非酒精性脂肪肝病的作用机制[J].医药导报,2021,40(5):622-630.
- [11] 房城,于兴博,郑秀茜,等.黄芩的化学成分及药理作用研究进展[J].化学工程师,2021,35(3):52-54.
- [12] Zhao Q, Cui MY, LevshO, et al. Two CYP82D enzymes function as flavone hydroxylases in the biosynthesis of root-specific 4'-deoxyflavones in *scutellaria baicalensis* [J]. Mol Plant, 2018, 11(1):135-148.
- [13] 付琳,付强,李冀,等.黄连化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2021,49(2):87-92.
- [14] Park D J, Shah F A, Koh P O. Quercetin attenuates neuronal cells damage in a middle cerebral artery occlusion animal model[J]. J Vet Med Sci, 2018, 80(4):676-683.
- [15] 江颖娟,蒋作锋,吴小兰,等.槲皮素对 TNF- α 诱导内皮细胞炎症因子表达的影响[J].新医学,2017,48(10):697-700.
- [16] 安昌勇.槲皮素对结肠癌 LOVO 细胞增殖、侵袭及癌胚抗原 CEA 表达的影响[D].重庆:重庆医科大学,2013.
- [17] 付璟,石继和.黄芩素体外抑菌与体内抗炎作用研究[J].中国药

- 房,2014,25(23):2136-2138.
- [18] Yun Linget al. Baicalein potently suppresses angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor through the p53/Rb signaling pathway leading to G1/S cell cycle arrest[J]. *Expe Biol Med*, 2011, 236(7): 851-858.
- [19] He Lichenget al. Wogonin induced G1 cell cycle arrest by regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway and inactivating CDK8 in human colorectal cancer carcinoma cells.[J]. *Toxicology*, 2013, 312: 36-47.
- [20] Gupta M B, Nath R, Srivastava N, et al. Anti-inflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol [J]. *PlantaMedica*, 1980, 39 (2): 157-163.
- [21] 苗艳菊,杨敏,郑娇,等. Akt1在高血压心肌纤维化中的作用及其机制[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(3): 265-271.
- [22] 樊勇军,冯一中,李海,等. Survivin、caspase-3及AKT1在大肠癌中的表达及意义[J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(1): 26-30.
- [23] 董艳,曹永清,陆金根. IL-6/STAT3信号通路在溃疡性结肠炎发病中的机制及香连丸对其的干预作用[J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(6): 75-79.
- [24] 何灿封,李穗晖. 基于网络药理学探析参桃软肝丸治疗肝细胞癌的机制[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(9): 3206-3215.
- [25] 李婷,邹秋萍,何红平,等. 中药有效成分干预溃疡性结肠炎的机制研究[J]. *云南民族大学学报(自然科学版)*, 2020, 29(6): 541-548.
- [26] 查纪坤,舒红兵. 肿瘤坏死因子信号传导的分子机理[J]. *中国科学(C辑:生命科学)*, 2002(1): 1-12.
- [27] Kunnathur M S, Chandrasekaran G. Protective effect of acacia ferruginea against ulcerative colitis via modulating inflammatory mediators, cytokine profile and NF- κ B signal transduction pathways [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2014, 33 (2): 83-98.
- [28] 闫曙光,惠毅,李倩,等. 黄连-干姜提取物对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(4): 70-75.
- [29] 丁梦梦,高沿航. IL-17信号通路在酒精相关性肝癌发生、发展中的作用[J]. *肝脏*, 2020, 25(06): 562-564.
- [30] 郭小芹. IL-17/IL-17R通路在炎症性肠病中的免疫调节机制研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2013.
- [31] 马旭园,代志峰,王慧超,等. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群的变化及其与IL-23/IL-17轴的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(5): 884-892.
- [32] 孙中美,李军祥,路琼琼,等. 青黛通过影响GPR41/43信号通路调控溃疡性结肠炎大鼠Treg/Th17免疫平衡的机制研究[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(4): 604-607.
- [33] Abreu Maria T. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2): 131-44.
- [34] 王爱华,何兰娟,朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织Toll样受体4及其负性调控因子IRAK-M表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(14): 70-76.

收稿日期:2021-03-29

本文编辑:郭美晨