

新麦纤散对 DSS 诱导 UC 大鼠的治疗作用及机制分析

付敏军, 石荣珍, 沈建君, 杨美霞, 郑红斌*
(浙江中医药大学, 杭州 310053)

[摘要] **目的:**观察新麦纤散对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)/真核翻译起始因子-2 α (eIF-2 α)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的调控作用,探究其对 UC 的疗效和作用机制。**方法:**将 60 只 SD 大鼠随机分成正常组、模型组、美沙拉嗪组、新麦纤散低、中、高剂量组,每组 10 只,采用葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)成功诱导 UC 模型后,美沙拉嗪组给予美沙拉嗪缓释颗粒混悬液 0.42 g·kg⁻¹·d⁻¹,新麦纤散低、中、高剂量组分别给予新麦纤散混悬液 1.5, 3, 6 g·kg⁻¹·d⁻¹,其余组给予等体积生理盐水,连续灌胃 14 d。评估 UC 大鼠疾病活动指数(DAI),酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 NF- κ B 表达水平,蛋白免疫印迹法(Western blot)和实时荧光定量聚合酶链式反应法(Real-time PCR)分别观察结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白和 mRNA 的表达。**结果:**与正常组比较,模型组 DAI 评分和血清 NF- κ B 水平显著升高($P < 0.05$),结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白和 mRNA 水平均升高($P < 0.05$);与模型组比较,新麦纤散组 DAI 评分减少,血清 NF- κ B 水平降低($P < 0.05$),新麦纤散中、高剂量组 PERK, eIF-2 α 蛋白和 mRNA 的表达均降低($P < 0.05$)。**结论:**新麦纤散对 UC 大鼠有较好的疗效,其作用机制可能与抑制 PERK/eIF-2 α /NF- κ B 信号通路的激活有关。

[关键词] 新麦纤散; 溃疡性结肠炎; 蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK); 真核翻译起始因子-2 α (eIF-2 α); 核转录因子- κ B(NF- κ B)

[中图分类号] R22;R24;R285.5;R256 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)05-0126-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018050126

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171212.1839.028.html>

[网络出版时间] 2017-12-13 10:16

Curative Effect and Mechanism of Xinmaixian Powder on Ulcerative Colitis Rats Induced by Dextran Sodium Sulfate

FU Min-jun, SHI Rong-zhen, SHEN Jian-jun, YANG Mei-xia, ZHENG Hong-bin*
(Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the curative effect and the mechanism of Xinmaixian powder in ulcerative colitis (UC) rats by observing its regulatory effect on protein kinase R like endoplasmic reticulum kinase (PERK) /eukaryotic translation initiation factor-2 α (eIF-2 α) /nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. **Method:** Sixty SD rats were randomly divided into six groups: normal group, model group, mesalazine group, Xinmaixian powder low, middle and high dose groups, with 10 rats in each group. After UC models were successfully prepared by dextran sodium sulfate (DSS), the rats in mesalazine group received mesalazine sustained-release granules suspension in the dose of 0.42 g·kg⁻¹·d⁻¹ for 14 days; the rats in Xinmaixian powder low, middle and high dose groups were treated with Xinmaixian powder suspension in the dose of 1.5, 3, and 6 g·kg⁻¹·d⁻¹ respectively for 14 days. The other groups were treated with same volume of normal saline for 14 days. Finally, the scores of disease activity index (DAI) were evaluated; and expression levels of NF- κ B in serum were tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In addition, protein expression levels of PERK and eIF-

[收稿日期] 20171003(004)

[基金项目] 浙江省科技计划项目(2016C33085)

[第一作者] 付敏军, 硕士, 从事消化系统难治病治法与临床基础研究, Tel:13805730367, E-mail:449037328@qq.com

[通信作者] * 郑红斌, 博士, 主任中医师, 从事消化系统难治病研究, E-mail:2533016539@qq.com

2 α in colonic tissues were detected by Western blot, while mRNA expression levels of PERK and eIF-2 α in colonic tissues were detected by Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR). **Result:** DAI scores, expression levels of NF- κ B in serum and the protein and mRNA expression levels of PERK and eIF-2 α in colonic tissues in the model group were significantly higher than those in normal group ($P < 0.05$). As compared with the model group, Xinmaixian powder groups can reduce DAI scores and expression levels of NF- κ B in serum ($P < 0.05$), and the protein and mRNA expression levels of PERK and eIF-2 α were also decreased in Xinmaixian powder middle and high dose groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xinmaixian powder has a good curative effect on UC rats, and its therapeutic mechanism may be related to inhibiting the activation of PERK/eIF-2 α /NF- κ B signaling pathway.

[Key words] Xinmaixian powder; ulcerative colitis; protein kinase R like endoplasmic reticulum kinase (PERK); eukaryotic translation initiation factor-2 α (eIF-2 α); nuclear factor- κ B (NF- κ B)

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是以腹泻、黏液脓血便等为主要临床表现的慢性肠道疾病,其病程缠绵易复发,且可进一步诱发癌变,给患者的工作和生活带来了极大的困扰。然而该病发病机制尚不十分明确,西医认为多与免疫、遗传和环境相关,而氨基酸水杨酸类、免疫抑制剂等药物临床疗效也不甚满意,因此探析其发病机制,开发新药物防治 UC 是当前学术界的一个研究热点、难点^[1-2]。

祖国医学在防治 UC 方面具有独特的优势。针对 UC 病程、诱发原因、临床表现的不同,中医能思辨性地进行诊疗,或侧重湿邪,或侧重热邪,或重视脾肾,或兼顾之,且治疗方药和剂型也在不断探索中,有经方、验方的不同,也有汤剂、散剂、胶囊等多种形式的运用^[3-7]。

麦纤散是郑红斌教授运用麦芽纤维防治 UC 这一访日留学研究成果,结合临床经验配伍而成,目前已获取专利(专利号 ZL201410138907.4)。前期研究表明麦纤散能上调丁酸、结肠黏膜上皮细胞凋亡相关基因 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因的表达,下调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein gene, Bax)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)的表达^[8],或促进结肠组织黏蛋白 2(mucin2, MUC2)和尾型同源盒转录因子 2(caudal-related homeodomain transcription 2, CDX2)的表达^[9],保护和修复受损肠道黏膜,对 UC 具有较好的疗效。为优化此散剂的疗效,故在此基础上针对 UC 血便症状,增加白及组成新麦纤散进行后续研究。

随着分子通路研究的不断进展,不仅在呼吸系统、心血管系统和糖尿病等疾病中得到重视,内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在 UC 发病中的作用也越发受到学者们的关注^[10-11]。ERS 有 3

条激活通路,其中蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)/真核翻译起始因子-2 α (eIF-2 α)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路在 UC 发病中最为关键。本研究通过观察新麦纤散对 UC 大鼠 PERK/eIF-2 α /NF- κ B 信号通路的影响来探究其对 UC 的疗效及其作用机制。

1 材料

1.1 动物 清洁级健康雄性 SD 大鼠 60 只,体重(200 \pm 20) g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,合格证号 SCXK(沪)2013-0016,饲养于浙江中医药大学动物实验中心,清洁环境,常规饲料自由进食。本研究取得浙江中医药大学实验动物管理与伦理委员会批准(编号 ZSLL-2017-035)。

1.2 药物 精选优质麦芽(Hordei Fructus Germinatus),经去糖化、烘干、碾碎,用 α -淀粉酶在 65 $^{\circ}$ C 条件下酶解 45 min,离心取沉淀物,按 1:10 比例加入 3% NaOH,90 $^{\circ}$ C 水解 5 h 后获得麦芽纤维。散剂其余药材购自浙江中医药大学中医门诊部并通过中药房主任的鉴定为正品,山药(Dioscoreae Rhizoma,批号 170201),茯苓(Poria,批号 161206),马齿苋(Portulacae Herba,批号 1701155),三七(Notoginseng Radix et Rhizoma,批号 161101),白及(Bletillae Rhizoma,批号 161022),制成超细粉末后与麦芽纤维按 2:2:1:1:1:3 充分混匀制成新麦纤散,加蒸馏水配成一定浓度的混悬液,4 $^{\circ}$ C 保存备用。美沙拉嗪缓释颗粒(上海爱的发制药有限公司,批号 H20143164)于研钵中捣碎,加蒸馏水配成一定浓度的混悬液,4 $^{\circ}$ C 保存备用。

1.3 试剂 葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)(美国 MP 公司,相对分子质量 36 000 ~ 50 000,批号 0216011080);NF- κ B 酶联免疫吸附(ELISA)测试盒[艾莱萨生物科技(上海)有限公

司,批号 CK-E91672R];一抗 PERK,一抗 eIF-2 α (美国 Cell Signaling Technology 公司,批号分别为 3192S,5324T);RNA 提取试剂盒,实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)试剂盒(日本 TaKaRa 公司,批号分别为 9767, D305); β -肌动蛋白抗体(β -actin,天津三箭生物技术股份有限公司,批号 KM9001)。

1.4 仪器 Power Wave HT340 型酶联免疫检测仪(美国 Bio Tek 公司);041BR 型电泳仪,1703940 型转膜仪,CFX96 型荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司);Mini Chemi II 型化学发光成像仪(北京赛智创业科技有限公司);ND-2000 型超微量核酸蛋白分析仪(德国 Thermo 公司)。

2 方法

2.1 分组及造模 SD 大鼠适应性饲养 1 周后,随机分为 6 组,即正常组、模型组、美沙拉嗪组、新麦纤散低、中、高剂量组,每组 10 只,正常组予纯净水饮用,其余各组用新鲜的 5% DSS 溶液代替纯净水自由饮用 1 周^[12]。当大鼠出现泄泻、便血、体质量减轻等症状时表明 UC 模型复制成功。

2.2 给药 UC 模型诱导成功后第 2 天给予相应药物治疗。根据大鼠与人体每千克体质量剂量折算系数 6.25,美沙拉嗪组给予美沙拉嗪缓释颗粒混悬液 0.42 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃;新麦纤散低、中、高剂量组分别给予新麦纤散混悬液 1.5,3,6 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃;其余组大鼠予等体积生理盐水灌胃,连续治疗 2 周。

2.3 标本采集 末次给药 24 h 后,称量大鼠体质量,观察大鼠粪便性状,并收集至 10 mL 试管中;用 10% 水合氯醛对大鼠进行麻醉解剖,腹主动脉取血,离心后分装在 1.5 mL 无菌离心管中,置于 -20 °C 冰箱保存备用;截取大鼠肛门 8 cm 以上至回盲部的结肠组织,沿其系膜纵行切开,在病变严重部位选取一定结肠组织放入冻存管,保存于液氮中,留作蛋白和 mRNA 检测。

2.4 观察指标与检测方法

2.4.1 UC 大鼠疾病活动指数(DAI)评分 每天记录大鼠体质量变化,观察并记录大鼠粪便性状及便血情况,根据公式“疾病活动指数=(体质量评分+粪便性状评分+隐血评分)/3”对各组大鼠进行 DAI 评分,评分标准见表 1^[13]。

2.4.2 ELISA 检测大鼠血清 NF- κ B 水平 取大鼠血清标本,严格按照 NF- κ B ELISA 试剂盒说明书进行操作,用酶标仪测其吸光度 A,波长 450 nm,计算各组 NF- κ B 水平。

表 1 疾病活动指数(DAI)评分标准

Table 1 Score standard of disease activity index (DAI)

评分/分	体质量下降	大便性状	大便隐血
0	正常	正常	正常
1	1%~5%	松散	隐血阳性
2	6%~10%	松散	隐血阳性
3	11%~15%	稀便	肉眼血便
4	>15%	稀便	肉眼血便

2.4.3 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白的表达 结肠组织蛋白提取变性后上样,每孔上样总蛋白量为 40 μ g,经过电泳、转膜,加一抗(1:2 000),于 4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次,加二抗(1:5 000),室温孵育 1 h,显色曝光,采用 β -actin 作为参比蛋白,以灰度比值表示该蛋白相对表达水平。

2.4.4 实时荧光定量聚合酶链式反应法(Real-time PCR)检测 UC 大鼠结肠组织 PERK, eIF-2 α mRNA 的表达 取大鼠结肠组织约 20 mg,按照 RNA 提取试剂盒说明书提取总 RNA,逆转录后用实时荧光定量 PCR 仪进行扩增,扩增反应条件为 95 °C,3 min;48 个循环(95 °C,10 s,60 °C,30 s)。所有反应信息资料由 Bio-Rad iQ5 PCR 仪收集,转录水平通过公式 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 计算。引物设计、合成均由生工生物工程(上海)股份有限公司完成,其序列见表 2。

表 2 引物序列

Table 2 Primer sequence

基因	引物序列	片段长度/bp
PERK	上游 5'-GGCGATGTCTGTACAAGGCT-3'	128
	下游 5'-GAGCCTTGAGCACCAGAAA-3'	
eIF-2 α	上游 5'-CACTTCAGAATGCCGGTCT-3'	190
	下游 5'-AACAAAGCTGACATAGCCCC-3'	
β -actin	上游 5'-GCAGGAGTACGATGAGTCCG-3'	74
	下游 5'-ACGCAGCTCAGTAACAGTCC-3'	

2.5 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行单因素方差分析(ANOVA),结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 新麦纤散对 UC 大鼠 DAI 评分的影响 正常组大鼠活动自如,精神状态良好,毛发有光泽,饮食正常;其余大鼠造模后第 2 天发现便溏,2~3 d 出现血便,体质量减轻,后期则有明显脓血便、腹泻、肛门黏附污秽物、精神萎靡、纳食差等症状。治疗后,

美沙拉嗪组和新麦纤散组大鼠血便、腹泻症状均有不同程度的改善,精神状态有相应的好转,体质量有所增加。治疗结束后,各组大鼠疾病活动指数评分见表 3。

表 3 新麦纤散对 UC 大鼠 DAI 评分的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of Xinmaixian powder on DAI scores of UC rats

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	<i>n</i>	评分/分
正常	-	10	0.00 ± 0.00
模型	-	9	3.51 ± 0.18 ¹⁾
美沙拉嗪	0.42	10	0.53 ± 0.32 ²⁾
新麦纤散	1.5	10	0.73 ± 0.43 ²⁾
	3.0	10	0.57 ± 0.32 ²⁾
	6.0	10	0.60 ± 0.31 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4 ~ 6 同)。

3.2 新麦纤散对血清 NF- κ B 水平的影响 与正常组比较,模型组血清 NF- κ B 水平升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,美沙拉嗪组和新麦纤散低、中、高剂量组血清 NF- κ B 水平均降低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 新麦纤散对血清 NF- κ B 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of Xinmaixian powder on level of NF- κ B in serum

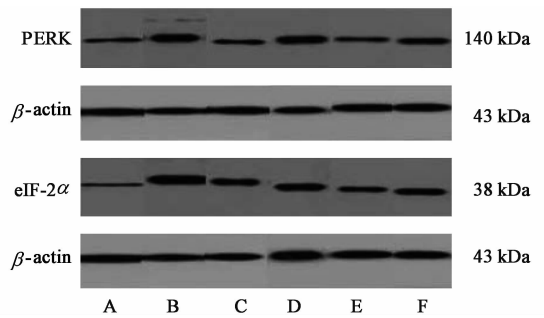
组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	<i>n</i>	NF- κ B/ $ng \cdot L^{-1}$
正常	-	10	306.90 ± 69.20
模型	-	9	800.62 ± 91.25 ¹⁾
美沙拉嗪	0.42	10	458.92 ± 50.02 ²⁾
新麦纤散	1.5	10	619.45 ± 40.75 ²⁾
	3.0	10	528.65 ± 15.38 ²⁾
	6.0	10	534.32 ± 31.27 ²⁾

3.3 新麦纤散对结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白水平的影响 与正常组比较,模型组结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白表达均增加 ($P < 0.05$);与模型组比较,美沙拉嗪组和新麦纤散中、高剂量组 PERK, eIF-2 α 蛋白均减少 ($P < 0.05$)。见图 1,表 5。

3.4 新麦纤散对结肠组织 PERK, eIF-2 α mRNA 水平的影响 与正常组比较,模型组结肠组织 PERK, eIF-2 α mRNA 表达均增加 ($P < 0.05$);与模型组比较,美沙拉嗪组和新麦纤散中、高剂量组结肠组织 PERK, eIF-2 α mRNA 表达均减少 ($P < 0.05$)。见表 6。

4 讨论

UC 属祖国医学“肠澀”、“滞下”、“休息痢”等



A. 正常组;B. 模型组;C. 美沙拉嗪组;D. 新麦纤散低剂量组;E. 新麦纤散中剂量组;F. 新麦纤散高剂量组

图 1 新麦纤散对结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白水平的影响

Fig. 1 Effect of Xinmaixian powder on protein levels of PERK and eIF-2 α in colonic tissues

表 5 新麦纤散对结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

Table 5 Effect of Xinmaixian powder on protein levels of PERK and eIF-2 α in colonic tissues ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	PERK / β -actin	eIF-2 α / β -actin
正常	-	0.29 ± 0.03	0.37 ± 0.01
模型	-	0.74 ± 0.04 ¹⁾	0.81 ± 0.02 ¹⁾
美沙拉嗪	0.42	0.39 ± 0.01 ²⁾	0.42 ± 0.03 ²⁾
新麦纤散	1.5	0.60 ± 0.14	0.66 ± 0.03 ²⁾
	3.0	0.41 ± 0.02 ²⁾	0.52 ± 0.02 ²⁾
	6.0	0.58 ± 0.04 ²⁾	0.63 ± 0.04 ²⁾

表 6 新麦纤散对结肠组织 PERK, eIF-2 α mRNA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

Table 6 Effect of Xinmaixian powder on mRNA levels of PERK and eIF-2 α in colonic tissues ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	PERK	eIF-2 α
正常	-	1.25 ± 0.73	1.18 ± 0.80
模型	-	26.33 ± 5.99 ¹⁾	21.80 ± 2.15 ¹⁾
美沙拉嗪	0.42	4.41 ± 1.78 ²⁾	2.69 ± 0.52 ²⁾
新麦纤散	1.5	22.25 ± 2.70	19.39 ± 1.61
	3.0	5.46 ± 2.42 ²⁾	4.00 ± 1.36 ²⁾
	6.0	11.35 ± 4.78 ²⁾	13.28 ± 5.35 ²⁾

范畴,其发病机制与治疗方药仍在进一步探索中。中医认为,UC 发病为湿、热、瘀毒杂合所致,病位在肠道,与脾胃、肝等脏腑密切相关。外湿侵袭,困阻脾胃;脾胃虚弱,湿浊内生,兼或外感热邪,或进食辛辣,或情志不畅郁而化热,导致湿热蕴结,下注肠道,损伤肠络,久则气滞血瘀、血败肉腐,出现腹泻、黏液脓血便等症状^[14]。新麦纤散正是基于此病因病机配伍而成,制剂中以麦芽为君药,健脾消食助运,

臣以茯苓、山药补脾渗湿固肠,佐以马齿苋清肠解毒止痢,三七、白及止血排脓、化瘀敛疮,诸药合用共奏健脾化湿厚肠,清肠解毒祛瘀之功。

近年来报道显示 ERS 与 UC 的发病有着紧密的联系。肠黏膜上皮细胞内质网受到体内、外因素刺激时,可诱导 ERS 的产生,激活相应信号通路,促进 NF- κ B 的翻译,进而引起一系列炎症因子的释放,诱发肠道黏膜炎症,最终导致 UC 的发病^[10-11]。ERS 有 3 条激活通路,其中 PERK/eIF-2 α /NF- κ B 信号通路与 UC 的关系最为密切。PERK 属于 I 类内质网跨膜蛋白,ERS 时通过自身磷酸化激活,从而引起 eIF-2 α 亚基第 51 位的丝氨酸磷酸化,使蛋白翻译减少,抑制 NF- κ B 抑制分子 α (inhibit-tor κ B α , I κ B α) 的合成,促进 NF- κ B 的表达,引起 TNF- α 等炎症因子的释放,致使肠道炎症的发生。

本研究发现,DSS 诱导的 UC 模型大鼠血清中 NF- κ B 水平显著提高,结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白和 mRNA 的水平均升高,推测 UC 大鼠肠道黏膜内质网可能处于应激状态,PERK/eIF-2 α /NF- κ B 信号通路可能被激活。治疗 2 周后,新麦纤散中、高剂量组降低了 UC 大鼠 DAI 评分和血清 NF- κ B 水平,结肠组织 PERK, eIF-2 α 蛋白和 mRNA 的表达均减少,结果表明新麦纤散能通过抑制 PERK, eIF-2 α 的表达,下调血清 NF- κ B 水平,进而调控着 UC 炎症的发生,且该作用没有浓度依赖,这可能是其治疗 UC 的作用机制之一。本实验尚存不足之处,如 NF- κ B 是通过那些炎症因子发挥抑炎作用尚不明确,缺少 2 个麦纤散疗效的比较等,因此还需进一步实验来进行研究。

[参考文献]

[1] 丁栋,李佳妮,齐冉,等. 溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 药学研究,2017,36(7):404-408.
[2] 李明明,王启之. 溃疡性结肠炎药物治疗的研究进展

[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(4):458-461.
[3] 石洋,白光. 从六淫致病之“湿热为患”谈溃疡性结肠炎[J]. 中医药临床杂志,2017,29(9):1399-1401.
[4] 崔世超,柳越冬. 溃疡性结肠炎的中医治疗思路[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(7):1381-1383.
[5] 罗丹,仝战旗. 中医药治疗溃疡性结肠炎的临床研究进展[J]. 医学综述,2017,23(2):336-339.
[6] 戴高中,陈晨,范先靖,等. 白头翁汤加减灌肠方对溃疡性结肠炎肠黏膜 NF- κ B mRNA 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(7):970-972.
[7] 顾培青,沈洪,朱磊,等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 PPAR- γ , NF- κ B 及 MUC2, TFF3 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(3):79-85.
[8] 水楠楠,徐方丽,李丽乐,等. 麦纤散促溃疡性结肠炎大鼠受损肠黏膜屏障修复机制初探[J]. 浙江中医药大学学报,2016,40(12):876-882.
[9] 石卉琴,张兴源,水楠楠,等. 麦纤散对溃疡性结肠炎大鼠的作用及其机制研究[J]. 浙江中医药大学学报,2016,40(3):179-183.
[10] 顾思臻,窦丹波. 内质网应激与溃疡性结肠炎病变机制的研究现状[J]. 中国中西医结合消化杂志,2017,25(2):156-159.
[11] 郑烈,戴彦成,张亚利,等. 内质网应激信号分子 PERK 在溃疡性结肠炎肠黏膜损伤中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2015,23(34):5493-5498.
[12] 李睿瑛,赵敏,张亚杰,等. 丁氏溃结灌肠液对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎大鼠肠道屏障的保护作用[J]. 江苏中医药,2016,48(11):79-82.
[13] Sánchez F S, Cárdeno A, Sánchez H M, et al. Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice [J]. J Nutr Biochem,2013, 24(7): 1401-1413.
[14] 张红梅,李姿慧,蔡荣林,等. 浅析溃疡性结肠炎的“湿”性病因[J]. 江西中医药大学学报,2017,29(2):1-2.

[责任编辑 邹晓翠]