

# 芍药安肠汤对溃疡结肠炎大鼠 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响

李晨<sup>1,2</sup>, 俞媛<sup>3</sup>, 范尧夫<sup>4</sup>, 刘皓<sup>4</sup>, 张前德<sup>1\*</sup>

(1. 南京中医药大学, 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属徐州市中医院, 江苏 徐州 221000;  
3. 复旦大学附属公共卫生临床中心, 上海 金山 201508;  
4. 南京医科大学第一临床医学院, 南京 210029)

**[摘要]** 目的: 观察芍药安肠汤(SAD)对UC大鼠模型Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路的干预作用, 对其治疗UC的作用机制进行探讨。方法: 采用三硝基苯磺酸/无水乙醇灌肠法诱导UC大鼠模型。将60只SD大鼠随机分为正常组、模型组、SAD低、中、高剂量组(4.5, 9, 18 g·kg<sup>-1</sup>)、美沙拉嗪组(0.5 g·kg<sup>-1</sup>), 每组各10只。造模后第2天, 用药组分别给予相应药物连续灌胃10 d。观察UC大鼠疾病活动指数(DAI)、结肠大体形态损伤以及组织学评分, 采用免疫组化的方法观察UC大鼠肠道组织核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)表达, RT-PCR法检测Toll样受体4(TLR4)和髓样分化因子88(MyD88) mRNA的表达。结果: 模型组大鼠的DAI、结肠大体形态损伤及组织学评分均显著高于正常对照组( $P < 0.05$ )。芍药安肠汤各剂量组的DAI评分、结肠大体形态损伤评分低于模型组( $P < 0.05$ ); 与正常组相比, 其余各组大鼠NF- $\kappa$ B, TLR4 mRNA, MyD88 mRNA表达明显增强( $P < 0.05$ ); 芍药安肠汤各剂量组和美沙拉嗪组较模型组大鼠上述指标明显降低( $P < 0.05$ )。结论: 芍药安肠汤对UC有较好的疗效, 其作用机制可能是抑制TLR4的表达, 影响MyD88引发信号通路下游的基因表达, 从而抑制NF- $\kappa$ B的活化, 最终减轻机体炎症反应。

**[关键词]** 芍药安肠汤; 溃疡性结肠炎; TOLL样受体4; 髓样分化因子; 核转录因子- $\kappa$ B

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)07-0151-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014070151

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000019.html>

**[网络出版时间]** 2014-01-21 9:18

**[收稿日期]** 20130911(001)

**[基金项目]** 高等学校博士学科点专项科研基金(20093237110005)

**[第一作者]** 李晨, 博士研究生, 主治医师, 从事中西医结合消化病学研究, Tel:13701471403, E-mail:1944034274@qq.com

**[通讯作者]** \*张前德, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合基础与临床, E-mail:zhangqiande@njmu.edu.cn

- [9] 高月, 马增春, 梁乾德, 等. 四物汤的方证结合研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(2):211.
- [10] 李春荣, 王升启. 四物汤及其单药主要活性成分免疫药理研究进展[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(9):1624.
- [11] Martin W, Walton M, Harper J. Resident macrophages initiating and driving inflammation in a monosodium urate monohydrate crystal - induced murine peritoneal model of acute gout[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(1):281.
- [12] 黄火高, 孙运峰, 胡明. 大鼠急性痛风性关节炎模型的建立及特点[J]. 军事医学科学院院刊, 2005, 29(6):538.
- [13] 赵恒立. 六味痛风饮防治痛风性关节炎作用机理的实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2009:34.
- [14] Coderre T J, Wall P D. Ankle joint arthritis inrats: provide a useful tool for the evaluation of analgesis and anti-arthritis agents[J]. Pharm Biochem Behav, 1988, 29(3):461.
- [15] 王北婴, 李义奎. 中药新药研制开发技术与方法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001:727.
- [16] 田维毅, 杨娟, 王平, 等. 四物汤等复方多糖组分对小鼠腹腔巨噬细胞释放细胞因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(4):515.
- [17] Martinon F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation [J]. Immunol Rev, 2010, 233(1):218.

[责任编辑] 聂淑琴

## Effect of Shaohuang Anchang Decoction on TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway in Ulcerative Colitis Rats

LI Chen<sup>1,2</sup>, YU Yuan<sup>3</sup>, FAN Yao-fu<sup>4</sup>, LIU Hao<sup>4</sup>, ZHANG Qian-de<sup>1\*</sup>

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Xuzhou Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Xuzhou 221000, China; 3. Public Health Clinical Center Affiliated to Fudan University, Shanghai 201508, China; 4. The First Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Shaohuang Anchang decoction (SAD) on Toll-like receptor 4 (TLR4) /myeloid differentiation factor 88 (MyD88) /nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in colonic mucosa of rats with ulcerative colitis (UC), and to explore its possible mechanism. **Method:** The rat UC model was induced by trinitro-benzene-sulfonic acid (TNBS) /anhydrous alcohol. The SD rats were randomized into the normal group, model group, SAD low-dose group, SAD middle-dose group, SAD high-dose group (4.5, 9, 18 g · kg<sup>-1</sup>) and the Mesalazine group (5 g · kg<sup>-1</sup>), with 10 in each. Since the 2nd day of modeling, corresponding medications were respectively administered to each treatment group by gastrogavage for 10 successive days. Disease activity index (DAI), colon macroscopic damage score (CMDS) were calculated, The expression of NF- $\kappa$ B in the colonic mucosa was detected by immunohistochemistry. The expressions of TLR4 mRNA and MyD88 mRNA were detected with reverse transcription-polymerase chain reaction. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed significantly increased DAI, CMDS, but the SAD groups showed more lower than the model group. Compared with the normal group, the expressions of NF- $\kappa$ B, TLR4 mRNA, MyD88 mRNA were significantly increased in other groups. Comparing with the control group, the expressions of NF- $\kappa$ B, TLR4 mRNA, MyD88 mRNA were significantly decreased in the SAD low-dose, middle-dose, high-dose groups and the Mesalazine group, especially in the SAD high-dose group. **Conclusion:** Treatment with DG could reduce inflammatory injury in rats with ulcerative colitis. Its possible mechanism may be through inhibiting the expression of TLR4 and then inhibiting the activation of MyD88 and NF- $\kappa$ B, and finally reducing inflammatory reaction.

**[Key words]** Shaohuang Anchang decoction; ulcerative colitis; TLR4; MyD88; NF- $\kappa$ B

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性结肠炎症性疾病<sup>[1]</sup>。目前对于本病的发病机制的研究主要围绕免疫、遗传、环境等因素来进行,其中免疫因素的异常表现在 UC 的发病过程中占有重要的作用<sup>[2]</sup>。近年来有研究表明 Toll 样受体 4 (TLR4) 与 UC 的发生发展关系密切<sup>[3]</sup>。TLR4 可以与病原相关分子结合,通过启动髓样分化因子 88 (MyD88) 进行细胞内信号转导,最终激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B),引发一系列的炎症介质的表达,破坏机体肠道免疫稳态,最终导致 UC 的发生<sup>[4-5]</sup>。本研究采用三硝基苯磺酸 (TNBS)/无水乙醇灌肠法诱导 UC 大鼠模型,通过观察芍药安肠汤 (SAD) 对 UC 大鼠 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响,以探求 SAD 治疗 UC 的可能机制。

### 1 材料

**1.1 动物** 健康 SD 大鼠 60 只,体质量 (200 ± 20) g,由南京中医药大学动物中心提供,常规饲养。动物许可证号 SYXK (苏)2010-0009。

**1.2 药物** 美沙拉嗪缓释颗粒 (法国爱的发制药集团,批号 H20100063);SAD 由黄连 6 g,炒白芍 20 g,黄芩 10 g,槟榔 10 g,厚朴 10 g,丹参 15 g,煨木香 10 g,赤石脂 15 g,甘草 6 g 组成,生药购于江苏省医药公司,在南京市药品检验所进行质量检验,鉴定为合格饮片。按照成人用量,取芍药安肠汤诸药,投入提取罐中,浸泡 60 min,煎煮 2 次,合并药液,灭菌分装,置于 4 °C 保存。

**1.3 试剂与仪器** 2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS, Sigma 公司,批号 2508-19-2);两步法逆转录试剂盒、Trizol, DNA Marker (Invitrogen 公司);焦炭酸二乙

醋 (DEPC, Sigma 公司, 批号 1609-47-8); TLR4, MyD88 的 PCR 引物, NF- $\kappa$ B p65 免疫组织化学 SP 试剂盒 (宝生物工程有限公司); 电泳仪及电泳槽 (深圳铭科科技有限公司); PE9600 型 PCR 扩增仪 (美国 PE 公司); 冷冻离心机 (上海医用分析仪器厂); 光学显微镜及数码相机 (日本奥林巴斯)。

## 2 方法

**2.1 模型建立** 健康 SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 按文献[6]建立 UC 大鼠模型。造模前禁食 24 h, 10% 水合氯醛  $4.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔麻醉后, 用 16 号大鼠灌肠肠由肛门缓慢插入结肠约 8 cm 处, 推入 2 mL 灌肠液 (以  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  计算), 然后提起大鼠尾部倒立 30 秒以防灌肠液流出, 造模结束后将大鼠平放, 自然清醒后常规饮食。

**2.2 动物分组及给药** 将 60 只健康 SD 大鼠分为 5 组, 每组 10 只。造模成功后, SAD 低、中、高剂量组分别按照生药  $4.5, 9, 18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (按照临床成人用量的 5, 10, 20 倍折算)、美沙拉嗪组 ( $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 分别进行灌胃给药, 给药体积为  $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。正常组及模型组给予等体积的蒸馏水, 每天 1 次, 连续 10 d。末次给药 24 h 后, 处死大鼠, 留取结肠组织进行相关检测。

### 2.3 观察指标及检测方法

**2.3.1 结肠炎症评价** ①疾病活动指数 (DAI) 评分: 按照 Maines 等<sup>[7]</sup>提出的标准, 结合造模 10 d 后大鼠体质量下降百分率、大便出血情况以及大便性状进行评分; ②大体形态损伤评分: 参照 Wallace 等<sup>[8]</sup>提出的标准进行评分; ③组织学评分: 取病变部位组织进行 HE 染色, 采用 Fedorak 积分标准<sup>[9]</sup>进行组织学评分。

**2.3.2 NF- $\kappa$ B p65 表达的测定**<sup>[10]</sup> 采用免疫组化 SP 法检测 NF- $\kappa$ B p65 的表达。细胞呈棕黄色为阳

性, 定位以细胞核为主。采用图像分析技术, 计数镜下单位面积内平均阳性细胞数量。

### 2.3.3 检测 TLR4 及 MyD88 mRNA 的表达

Trizol 法提取结肠组织总 RNA 进行 RT-PCR 扩增。TLR4 上游引物为 5'-GTGGGTC AAGGACC AGAAAA-3', 下游引物为 5'-GAAACTGCCATGTCTG AGCA-3', 扩增片段为 526 bp; MyD88 上游引物为 5'-GCATGGAAC CAGTGGCTGTGAG-3', 下游引物为 5'-GAGGAACTGGAATGGGCGGTGT-3', 扩增片段为 375 bp; 内参  $\beta$ -actin 上游引物为 5'-CGTAGAA GCAATTGCGGTGG-3', 下游引物为 5'-GAGGAA GTGGAATGGGCGGTGT-3', 扩增片段为 475 bp。95 °C 40 s, 56 °C 50 s, 72 °C 90 s, 35 个循环。PCR 扩增产物采用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分离, 溴化乙锭染色, 紫外灯下观察并照相。

**2.4 统计学方法** 采用 SPSS 15.0 统计软件处理数据。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组数据间采用单因素方差分析检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对 UC 大鼠体重的影响** UC 大鼠在灌肠形成 UC 后体重增长缓慢, 随着时间的延长, 大鼠体重逐渐下降 ( $P < 0.05$ ); SAD 低、中、高剂量组和美沙拉嗪组大鼠体重的增长明显快于模型组 ( $P < 0.05$ ); 但 SAD 低、中、高剂量组和美沙拉嗪组组间大鼠体重的变化均无统计意义。

**3.2 UC 大鼠结肠炎症评分** 治疗 10 d 后, 模型组大鼠 DAI、大体形态损伤以及组织学评分明显增加, 与正常对照组相比具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 与模型组相比, SAD 低、中、高剂量组及美沙拉嗪组均有显著性差异 ( $P < 0.01$ ); 美沙拉嗪组与 SAD 高剂量组的结肠炎症评分相比, 无显著性差异。见表 1, 图 1。

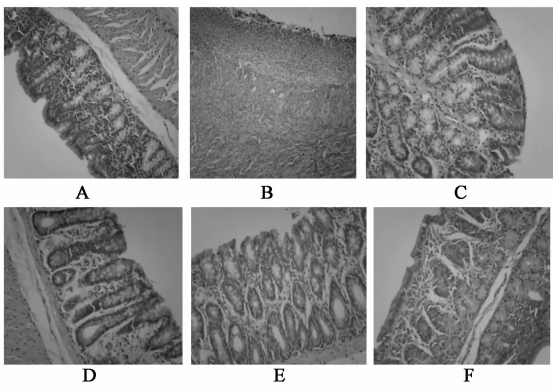
表 1 SAD 对 UC 大鼠结肠炎症评分的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	DAI	大体形态损伤	组织学损伤
正常	-	10	$0.58 \pm 0.16$	$0.48 \pm 0.24$	$0.57 \pm 0.19$
模型	-	9	$5.32 \pm 0.51^{1)}$	$5.92 \pm 0.39^{1)}$	$5.08 \pm 0.44^{1)}$
美沙拉嗪	0.5	10	$1.28 \pm 0.23^{1,2)}$	$2.01 \pm 0.47^{1,2)}$	$1.87 \pm 0.62^{1,2)}$
SAD	4.5	10	$3.44 \pm 0.62^{1,2)}$	$3.83 \pm 0.49^{1,2)}$	$2.56 \pm 0.71^{1,2)}$
	9	9	$2.97 \pm 0.40^{1,2)}$	$3.06 \pm 0.88^{1,2)}$	$2.48 \pm 0.52^{1,2)}$
	18	10	$1.33 \pm 0.40^{1,2,3)}$	$1.98 \pm 0.51^{1,2,3)}$	$1.92 \pm 0.59^{1,2,3)}$

注: 与正常组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与模型组相比<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与美沙拉嗪组相比<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.3 SAD 对 UC 大鼠 NF- $\kappa$ B p65 表达的影响** 与正常组相比, 其他组 UC 大鼠 NF- $\kappa$ B p65 表达明显

升高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组相比, SAD 低、中、高剂量组和美沙拉嗪组 NF- $\kappa$ B p65 表达均有显著性降低



A. 空白组;B. 模型组;C. 美沙拉嗪 0.5 g·kg<sup>-1</sup> 组;  
D. SAD 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 组;E. SAD 9 g·kg<sup>-1</sup> 组;F. SAD 18 g·kg<sup>-1</sup> 组  
图 1 SAD 对 UC 大鼠结肠黏膜病变的影响 (HE, ×200)

( $P < 0.01$ );与美沙拉嗪组比较,SAD 高剂量组 NF- $\kappa$ B p65 表达显著性下降( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 SAD 对 UC 大鼠结肠 NF- $\kappa$ B 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	n	NF- $\kappa$ B p65 阳性细胞 /%
正常	-	10	0.219 ± 0.168
模型	-	9	0.403 ± 0.051 <sup>1)</sup>
美沙拉嗪	0.5	10	0.326 ± 0.013 <sup>1,2)</sup>
SAD	4.5	10	0.334 ± 0.022 <sup>1,2)</sup>
	9	9	0.308 ± 0.040 <sup>1,2)</sup>
	18	10	0.255 ± 0.073 <sup>1,2,3)</sup>

**3.4 各组 UC 大鼠结肠组织 TLR4, MyD88 mRNA 表达的比较** 与正常组相比,其余各组大鼠结肠组织中 TLR4, MyD88 mRNA 的表达均明显增强,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,SAD 低、中、高剂量组和美沙拉嗪组 TLR4, MyD88 mRNA 表达明显减弱( $P < 0.05$ );SAD 高剂量组 TLR4, MyD88 mRNA 的表达下降优于美沙拉嗪组、SAD 低、中剂量组( $P < 0.05$ );美沙拉嗪组与 SAD 中剂量组比较 TLR4, MyD88 mRNA 的表达差异无统计学意义。见表 3,图 2~3。

#### 4 讨论

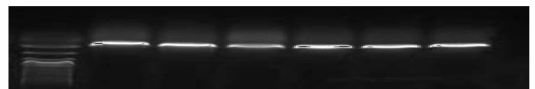
近年来各种细胞因子及相关的免疫调节信号通路在 UC 疾病的发生发展过程中的作用得到了更多的关注。TLR4 是免疫系统中的跨膜受体,其可以通过识别病原相关分子模式(PAMPs)如脂多糖(LPS)、脂蛋白等,激活下游信号转导分子,最终激活 NF- $\kappa$ B,使得机体内部分泌 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子<sup>[12-13]</sup>。国外研究发现健康人群结肠组织中 TLR4 的表达量很低,但是在 UC 患者结肠组织中 TLR4 表

表 3 各组 UC 大鼠结肠组织 TLR4 mRNA, MyD88 mRNA 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	n	TLR4 / $\beta$ -actin	MyD88 / $\beta$ -actin
正常	-	10	0.207 ± 0.016	0.438 ± 0.044
模型	-	9	0.493 ± 0.071 <sup>1)</sup>	0.726 ± 0.029 <sup>1)</sup>
美沙拉嗪	0.5	10	0.318 ± 0.050 <sup>1,2)</sup>	0.591 ± 0.051 <sup>1,2)</sup>
SAD	4.5	10	0.396 ± 0.047 <sup>1,2)</sup>	0.636 ± 0.039 <sup>1,2)</sup>
	9	9	0.321 ± 0.049 <sup>1,2)</sup>	0.601 ± 0.025 <sup>1,2)</sup>
	18	10	0.238 ± 0.025 <sup>1,2,3)</sup>	0.487 ± 0.051 <sup>1,2,3)</sup>

注:与正常组相比<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与模型组相比<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与美沙拉嗪组相比<sup>3)</sup> $P < 0.05$ 。

Mark 空白 模型 5-ASA SAD d SAD z SAD g



5-ASA. 美沙拉嗪 0.5 g·kg<sup>-1</sup> 组;SAD d. SAD 4.5 g·kg<sup>-1</sup> 组;  
SAD z. SAD 9 g·kg<sup>-1</sup> 组;SAD g. SAD 18 g·kg<sup>-1</sup> 组;  
Mark.  $\beta$ -actin(图 3 同)

图 2 各组 UC 大鼠结肠组织 TLR4 mRNA 表达

SADg SADz SADd 模型 5-ASA 空白 Mark

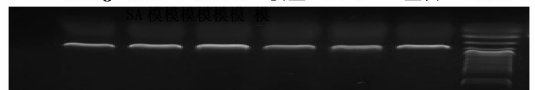


图 3 各组 UC 大鼠结肠组织 MyD88 mRNA 表达

达量明显增加<sup>[14]</sup>。MyD88 含有 TLR 结构域的接头蛋白,是 TLR 信号通路中的下游信号因子,在 TLR 信号通路中占有重要地位<sup>[15]</sup>。陈晓等<sup>[16]</sup>发现 UC 大鼠 MyD88 的表达高于正常组,且含量的高低与炎症的程度呈正相关。NF- $\kappa$ B 是多种信号通路转导途径的汇聚点,在调节炎症反应的基因中起到关键的作用<sup>[17]</sup>。Yu 等<sup>[18]</sup>研究发现 NF- $\kappa$ B p65 在 UC 患者结肠组织中高度表达。在临床和动物实验研究中都证实炎症部位黏膜中存在 NF- $\kappa$ B 高表达<sup>[19]</sup>,相关研究表明应用 NF- $\kappa$ B 抑制剂能改变 UC 患者的炎症状态<sup>[20]</sup>。

UC 的临床表现主要为腹痛、腹泻、脓血便、里急后重等,属于中医学“休息痢”、“泄泻”等范畴。UC 的主要病机是湿热侵及脾胃,气血互结,血败肉腐,发为溃疡<sup>[21]</sup>。SAD 中黄芩、黄连清热燥湿、泻火解毒;丹参、木香活血行气,使补而不滞,取其“行血则便脓自止、调气则后重自除”之意;赤石脂涩肠止泻,收湿生肌;厚朴芳香化浊,理气祛湿;槟榔辛散湿邪,下气通腑;白芍、炙甘草柔肝缓急止痛。诸药合

用,走而不守,祛邪而不伤正,共奏清热解毒化湿、化痰护膜生肌之功。根据现代药理学研究本方不仅可以调节机体的免疫功能,还可以改善肠道血液循环,加速肠道炎症吸收和溃疡面的修复。

本研究通过对 UC 大鼠结肠炎症评分后,证实 SAD 对 UC 大鼠的 DAI 评分、结肠黏膜大体形态评分以及结肠组织学评分均有显著性改变。在对 UC 大鼠 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的研究发现,SAD 低、中、高剂量组和美沙拉嗪组 NF- $\kappa$ B p65 阳性细胞,TLR4 mRNA, MyD88 mRNA 表达出现不同程度下降 ( $P < 0.05$ ); SAD 高剂量组 NF- $\kappa$ B p65 阳性细胞,TLR4 mRNA, MyD88 mRNA 表达降低优于 SAD 低、中剂量组及美沙拉嗪组。本研究结果表明 SAD 治疗 UC 可能通过抑制 TLR4 mRNA 的表达,使得 TLR4 蛋白合成、表达减少,影响 MyD88 引发信号通路下游的基因表达,从而抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,阻断 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的转导,减少促炎因子的释放以及机体免疫系统的过度活化,这可能就是 SAD 治疗的机制之一。

#### [参考文献]

- [ 1 ] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis [ J ]. *N Engl J Med*, 2011, 365 ( 18 ) : 1713.
- [ 2 ] Kaser A, Zeissig S, Blumberg R S. Inflammatory bowel disease [ J ]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28 ( 3 ) : 573.
- [ 3 ] Mc Donald, Janssen R, Geha R. Lessons learned from molecular defects in nuclear factor kappaB dependent signaling [ J ]. *Microbes Infect*, 2006, 8 ( 4 ) : 1151.
- [ 4 ] Baldwin A S Jr. Series introduction: the transcription factor NF-kappaB and human disease [ J ]. *J Clin Invest*. 2001, 107 ( 1 ) : 3.
- [ 5 ] 蔺晓源, 刘杰民. TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路与溃疡性结肠炎 [ J ]. *胃肠病学*, 2013, 18 ( 4 ) : 244.
- [ 6 ] Li X L, Cai Y Q, Qin H, et al. Therapeutic effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds in rats with TNBS-induced ulcerative colitis [ J ]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2008, 86 ( 12 ) : 841.
- [ 7 ] Maines L W, Fitzpatrick L R, French K J, et al. Suppression of ulcerative colitis in mice by orally available inhibitors of sphingosine kinase [ J ]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53 ( 4 ) : 997.
- [ 8 ] Wallace J L, Keenan C M, Gale D, et al. Exacerbation of experimental colitis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is not related to elevated leukotriene B4 synthesis [ J ]. *Gastroenterology*, 1992, 102 ( 1 ) : 18.
- [ 9 ] Fedorak R N, Em pey L R, Mac Arthur C, et al. Misoprostol provides a colonic mucosal protective effect during acetic acid induced colitis in rats [ J ]. *Gastroenterology*, 1990, 98 ( 3 ) : 615.
- [ 10 ] 顾士栋, 阎昊, 佟继铭, 等. 赤霄根皂苷对类风湿性关节炎大鼠足跖组织中 NF- $\kappa$ B p65 活性作用的研究 [ J ]. *时珍国医国药*, 2013, 24 ( 8 ) : 1845.
- [ 11 ] 陶赞, 龚国清, 钱之玉, 等. 西红花酸对溃疡性结肠炎大鼠模型的作用及其机制研究 [ J ]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18 ( 3 ) : 263
- [ 12 ] Vallante N, De Gregorio E, Rappuoli R. Toll-free immunity [ J ]. *Nat Med*, 2008, 14 ( 12 ) : 1318.
- [ 13 ] Gribar S C, Anand R J, Sodhi C P, et al. The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation [ J ]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83 ( 3 ) : 493.
- [ 14 ] De Jager P L, Franchimont D, Waliszewska A, et al. The role of the Toll receptor pathway in susceptibility to inflammatory bowel diseases [ J ]. *Genes Immun*, 2007, 8 ( 5 ) : 387.
- [ 15 ] Nagpal K, Plantinga T S, Wong J, et al. A TIR domain variant of MyD88 adapter-like ( Mal ) / TIRAP results in loss of MyD88 binding and reduced TLR2 / TLR4 signaling [ J ]. *J Biol Chem*, 2009, 284 ( 38 ) : 25742.
- [ 16 ] 陈晓, 王启之, 梁冰, 等. Toll 样受体 4、Myd88 在溃疡性结肠炎结肠组织中的表达及相关性研究 [ J ]. *中华消化杂志*, 2011, 31 ( 10 ) : 699
- [ 17 ] 陈吉, 高美丽, 白晓茹, 等. 核因子- $\kappa$ B 和细胞因子在溃疡性结肠炎中的表达及其意义 [ J ]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17 ( 2 ) : 209.
- [ 18 ] Yu Z H, Huang F, Xu N, et al. Expression of Toll-like receptor4, CD14, and NF- $\kappa$ B in Chinese patients with ulcerative colitis [ J ]. *J Immunoassay Immunochem*, 2011, 32 ( 1 ) : 47.
- [ 19 ] 于振海, 陈立东, 王志强, 等. Toll 样受体 4、NF- $\kappa$ B 在溃疡性结肠炎中的表达 [ J ]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26 ( 7 ) : 650.
- [ 20 ] Feng X, Wang H, Ye S, et al. Up-regulation of microRN-126 may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via regulating NF-kappaB inhibitor I $\kappa$ B $\alpha$  [ J ]. *PLoS One*, 2012, 7 ( 12 ) : e52782.
- [ 21 ] 王雁梅, 康美清, 崔燕兵, 等. 葛根芩连五炭汤内外合治活动期溃疡性结肠炎 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 ( 17 ) : 267.

[责任编辑 聂淑琴]