

多酚化合物治疗炎症性肠病及肠纤维化作用机制的研究进展^Δ

李婉莹^{1*}, 赵健², 陈浩坤¹, 曾榛^{1,3}, 李赫伟⁴, 宋家乐^{1,5#} (1. 桂林医学院公共卫生学院, 广西 桂林 541100; 2. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541100; 3. 中南大学公共卫生学院, 长沙 410078; 4. 桂林医学院临床医学院传染病学教研室, 广西 桂林 541100; 5. 桂林医学院第二附属医院临床营养科, 广西 桂林 541100)

中图分类号 R285;R574 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)16-2044-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.16.21



摘要 目的:为多酚化合物在炎症性肠病(IBD)及肠纤维化预防和治疗中的应用提供参考。方法:检索2002年1月—2021年1月发表的相关文献,就多酚化合物对IBD及肠纤维化发生过程中主要信号通路的影响进行综述。结果与结论:多酚化合物防治IBD及肠纤维化的作用机制主要是通过调控转化生长因子 β_1 /Smad、磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路的活化、信号转导完成的。目前已知的多酚化合物中,姜黄素、黄芩苷、黄蜀葵花总黄酮、异苜蓿素、绿原酸及白藜芦醇等被证实具有潜在的防治IBD及肠纤维化作用。由于现在缺乏有效的防治手段和相关的临床研究,因此未来仍需进一步开展多酚类活性成分及其药理机制研究,并将其逐步应用到IBD及肠纤维化的防治中,为上述疾病临床防治提供新思路。

关键词 结肠炎;肠纤维化;多酚化合物;信号通路;研究进展

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性肠道疾患,主要分为克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两类,其发病主要与环境、遗传、肠道菌群等多种因素造成的肠道黏膜屏障损伤和免疫稳态失衡有关^[1]。相关调查研究结果显示,全球IBD发病率呈上升趋势^[2],而亚洲地区的发病率更是急剧上升,且特别值得注意的是,我国IBD发病率高达1.74/10万人^[3]。肠纤维化是IBD的常见并发症,主要是因为IBD患者肠管受损创面不断的愈合过程中会产生过度的胶原沉积,从而使IBD进展并演变为渐进且不可逆的肠纤维化^[4]。肠纤维化的主要病理表现为以胶原为主的细胞外基质(ECM)在肠组织中的过度合成、异常沉积以及肠道肌层的过度生长,其最终可导致肠腔狭窄,甚至引发肠梗阻,危及患者生命^[5-6]。目前,IBD的治疗虽取得了一定的进展,但肠纤维化的发生率并未降低^[7]。有研究指出,约75%的CD患者因伴

发肠纤维化狭窄而需要手术治疗,且易在术后1年复发,疾病的反复发作和迁延不愈给患者带来身心伤害并造成经济负担,严重影响其生活质量^[8-10]。

多酚化合物是一类植物次生代谢产物,是多羟基类化合物的总称,其结构包括1个或多个与羟基连接的糖残基,还含有不同数量的苯环。根据所含苯环的数量以及连接这些环的结构元素可将多酚化合物分为4类:酚酸类(没食子酸、鞣花酸、绿原酸、阿魏酸、丹酚酸等)、类黄酮(黄酮类、黄酮醇类、黄烷酮类、异类黄酮、黄烷醇类、花色素类等)、二苯乙烯类(白藜芦醇、白皮杉醇等)和木脂素类(叶下珠脂素、橄榄脂素等)^[11]。多酚化合物广泛存在于天然中草药中,具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗纤维化等活性^[12-13]。IBD及肠纤维化的发病机制复杂,目前仅有的一些治疗药物(如美沙拉嗪和地塞米松等)存在着潜在的类固醇依赖和严重的感染等副作用,且不能从根本上改善患者的症状,防治效果有限^[14]。研究表明,黄酮类、儿茶素类、醌类、木脂素类、单宁类等多酚化合物对IBD具有潜在的治疗效果^[15]。相关研究表明,转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)/Smad、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路参与了IBD及肠纤维化的发生发展^[16-18]。为总结多酚化合物在治疗IBD及肠纤维化方面的研究进展,笔者检索了2002年1月—2021年1月发表的相关文献,就多酚化合物对IBD及肠纤维化发生过程中主要信号通路的影响进展作一综述,旨在为多酚化合物在上述疾病防治中的应用提供参考。

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81560530, No.817-60589, No.81960590);人社部“高层次留学人才回国资助计划”(No.人社厅函[2019]160号);教育部区域性高发肿瘤早期防治研究重点实验室开放课题(No.GKE2018-KF03);广西自然科学基金资助项目(No.2016GXNSFCA380026, No.2020GXNSFAA159160);广西高等学校中青年骨干教师培育计划(No.桂教人[2018]18号);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(No.2019KY0523);桂林医学院引进人才科研启动基金资助项目(No.04010150001);桂林医学院中青年教职工科研能力提升项目(No.2018glmc079)

* 硕士研究生。研究方向:营养与食品卫生学。E-mail: 863600784@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:营养与疾病预防。E-mail: songjiale@glmc.edu.cn

1 IBD及肠纤维化发生过程中的重要信号通路

1.1 TGF- β_1 /Smad 信号通路

TGF- β_1 是一种多肽类细胞因子,对细胞的生长、增殖、分化具有调控作用,且参与自身免疫反应、癌变、机会性感染和纤维化等的发病过程。作为常见的促纤维化因子,TGF- β_1 高表达会刺激肠道细胞产生白细胞介素6(IL-6)、IL-1 β 和干扰素 γ 等促炎细胞因子,从而诱导 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、胶原和结缔组织生长因子(CTGF)形成,导致ECM大量合成和沉积,进而加速IBD及肠纤维化的发展^[19-21]。Smad蛋白家族是TGF- β_1 的下游分子,分为受体激活型(Smad1、Smad2、Smad3)、通用型(Smad4)和抑制型(Smad7)等3类^[22]。TGF- β_1 可与转化生长因子 β 受体I型结合形成复合物,诱导Smad2/3磷酸化,并与Smad4形成三聚体复合物后转入细胞核中,从而促进上皮间质转化(EMT)的发生^[23]。TGF- β_1 通过调控转录因子抑制上皮表型标志蛋白上皮钙黏素的表达,增加 α -SMA、波形蛋白、成纤维细胞特异蛋白1等间质标志物的表达,产生过多的纤连蛋白和胶原等ECM重要成分,最终导致肠纤维化的形成^[5,24]。Latella等^[25]的研究表明,Smad3基因敲除小鼠能抵抗三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的肠纤维化,抑制 α -SMA、CTGF、胶原I~III的表达。

1.2 PI3K/Akt/mTOR信号通路

PI3K是一种磷脂酰肌醇激酶,具有脂类激酶和蛋白激酶的双重活性;Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,为PI3K信号通路重要的下游靶点;mTOR属于PI3K家族,受生长因子、细胞因子、能量状态、营养状态等多种因素的影响^[26]。PI3K/Akt/mTOR信号通路可调节细胞的生长、增殖、运动、存活,以及蛋白合成、基因转录等重要生理活动^[27]。有研究发现,跨膜蛋白受体酪氨酸激酶被细胞因子等因素激活后,可进一步激活PI3K,活化的PI3K在磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶的作用下激活Akt,从而活化mTOR,而PI3K/Akt/mTOR信号通路激活可促进炎症因子[IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]的表达和分泌,并增强环氧合酶2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶的表达,从而推动IBD及肠纤维化的发展^[17,28]。活化的mTOR可通过调控自噬相关因子(ATG、beclin-1)和微管相关蛋白轻链3 II(LC-3 II)的活性来负向调节细胞自噬,从而增加TNF- α 、IL-6等炎症因子的转录水平,最终扩大炎症反应、加重组织损伤^[29]。长期以来,探索IBD发病机制的动物模型为经TNBS、葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的实验性结肠炎小鼠模型,其中TNBS诱导的肠炎接近人类的CD,DSS引起的肠炎组织病变类似于人类UC^[30]。Rahmani等^[31]的研究表明,PI3K抑制剂

rigosertib对DSS诱导的结肠炎模型小鼠有改善作用,可抑制PI3K、Akt磷酸化,下调促纤维化因子和促炎细胞因子表达,减轻结肠炎症及纤维化程度。

1.3 MAPK信号通路

MAPKs是一类存在于真核细胞中高度保守的信号转导模块,可将胞外信号(炎症因子、生长因子、细菌病原体及其产物等)传入胞内,以激活MAPK使其磷酸化并转入核内,从而调节细胞生长、分化、迁移,并参与组织炎症的发生^[32-33]。MAPKs家族主要分为3类:细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38 MAPK激酶^[34]。其中,ERK将信号从表面受体转导至细胞核内,JNK参与调控细胞增殖、凋亡和应激的重要过程,而p38 MAPK在被激活后可调节下游炎症因子的分泌和表达,从而引发炎症反应,导致细胞损伤^[35]。同时,MAPKs家族也参与了不同反应过程的调控,如促进转录因子即刻早期基因(*c-fos*)、激活蛋白1的活化,激活成纤维细胞,调控多种细胞因子的生成,参与IBD及肠纤维化的发生等^[29]。动物研究也表明,p38 MAPK拮抗剂SB202190可抑制TNBS诱导的结肠炎模型小鼠结肠巨噬细胞产生TNF- α 和IL-17A,从而缓解小鼠肠道炎症^[36]。

2 多酚化合物对IBD及肠纤维化发生的影响

2.1 姜黄素

姜黄素广泛存在于各种中药材及食物中,如莪术、姜黄等,是一种具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗纤维化等药理作用的黄酮类物质^[37-38]。有学者在以10 ng/mL TGF- β_1 诱导的大鼠肠上皮IEC-6细胞纤维化模型中,使用不同浓度的姜黄素进行干预,结果发现,10 μ mol/L的姜黄素能明显抑制TGF- β_1 诱导的上皮钙黏素低表达及 α -SMA高表达;同时,该学者进一步以TNBS诱导建立肠纤维化大鼠模型,除TNBS组外,其余4组大鼠从实验第1天开始分别灌胃50、100、200 mg/kg的姜黄素,连续给药35 d后发现,姜黄素治疗组和TNBS组大鼠的疾病活动指数(DAI)评分均较空白对照组显著升高,而姜黄素3个剂量组的评分均显著低于TNBS组,且改善效果呈剂量依赖性($P<0.05$);与50 mg/kg姜黄素比较,中、高剂量组(100、200 mg/kg)姜黄素可更明显地抑制大鼠肠黏膜下层纤维化的发生,减少炎症细胞的浸润,还能明显降低结肠胶原沉积,从而达到更好的抗炎、抗纤维化效果^[39]。此外,有研究指出,连续7 d注射姜黄素(15、30、60 mg/kg)还可下调结肠炎模型小鼠结肠组织中自噬因子ATG5、beclin-1和LC-3 II的表达,上调B细胞淋巴瘤/白血病2(Bcl-2)的表达,表明姜黄素可抑制细胞自噬,缓解结肠炎模型小鼠的肠道炎症,修复其受损的肠

道黏膜^[40]。

2.2 黄芩苷

黄芩苷是从中药黄芩中提取所得的一种黄酮类成分,对肿瘤细胞、炎症、病毒等都有良好的抑制作用^[41]。Zhu等^[42]的研究表明,用黄芩苷、PI3K/Akt拮抗剂及激动剂分别处理TNBS诱导的结肠炎模型大鼠后发现,黄芩苷(100 mg/kg,连续灌胃14 d)能够有效改善TNBS诱导的大鼠结肠炎,抑制肠黏膜上皮细胞的凋亡,降低结肠组织中IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的水平,增加IL-10的含量,促进紧密连接蛋白ZO-1、 β -连环蛋白表达,且PI3K/Akt拮抗剂的效果与黄芩苷相当,表明黄芩苷缓解大鼠结肠炎的作用可能是通过抑制PI3K/Akt信号通路来实现的。另一有研究表明,连续灌胃150 mg/kg的黄芩提取物(主要活性成分为黄芩苷)21 d后,TNBS诱导的肠纤维化模型大鼠的结肠质量及长度、组织炎症及纤维化程度均有所改善,胶原I~III、 α -SMA、CTGF、TGF- β_1 、Smad3的表达均受到抑制,提示黄芩提取物可能是通过抑制TGF- β_1 /Smad信号通路来改善大鼠的肠纤维化^[43]。

2.3 黄蜀葵花总黄酮

黄蜀葵花总黄酮常见于锦葵科植物黄蜀葵的干燥花冠,具有较强的抗纤维化、抗炎及抗感染等多重药理活性^[44]。研究表明,在以TGF- β_1 诱导的大鼠肠上皮IEC-6细胞纤维化模型中,5、10、15 μ g/mL的黄蜀葵花总黄酮能剂量依赖性地抑制模型细胞的迁移和侵袭,增加上皮钙黏素、ZO-1等上皮标志物的表达,并降低波形蛋白、神经钙黏素等间充质标志物的水平,减少EMT的发生,进而抑制肠纤维化^[45]。

2.4 异甘草素

异甘草素是从天然植物甘草的根中提取出的生物活性比较突出的一种类黄酮化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化应激等重要作用^[46]。研究表明,连续灌胃30 mg/kg异甘草素10 d后,结肠炎模型小鼠体质量减轻、腹泻、大便出血等症状均有所缓解,DAI评分显著降低;此外,异甘草素还能降低模型小鼠结肠组织中IL-6和TNF- α 的表达,抑制ERK1/2、p38 MAPK的磷酸化和核因子 κ B的活化,从而发挥抗结肠炎作用^[47]。

2.5 绿原酸

绿原酸是从忍冬的干芽或花中提取出的酚酸类化合物,也常见于其他中草药中,如忍冬、山楂、杜仲等,具有抑菌、抗氧化、调节糖代谢和改善脂质代谢等生物活性^[48]。Gao等^[49]的研究表明,采用5% DSS溶液诱导建立结肠炎小鼠模型,发现模型小鼠出现了结肠黏膜上皮细胞变性、坏死、炎症细胞浸润等病理改变;经柳氮磺胺吡啶(100 mg/kg)和绿原酸(30、60、120 mg/kg)干预后,模

型小鼠的结肠黏膜损伤、炎症细胞浸润等病理改变均有明显改善,血清和结肠组织中的炎症因子(IL-1 β 、IL-6和TNF- α)水平均显著降低,且高剂量绿原酸和柳氮磺胺吡啶的效果更明显($P < 0.05$)。此外,也有学者发现,使用200 mg/kg绿原酸干预后,结肠炎模型小鼠体质量减轻、结肠缩短、DAI评分升高等不良症状均明显改善,结肠组织中ERK1/2、JNK1/2的磷酸化以及TNF- α 、COX-2的表达均受到抑制,Bcl-2的表达有所上调,结肠炎的严重程度得以减轻^[50]。这些结果表明,绿原酸减轻结肠炎炎症反应、抑制细胞凋亡、缓解肠黏膜损伤的作用可能是通过MAPK/ERK/JNK信号通路来实现的。

2.6 白藜芦醇

白藜芦醇是从蓼科植物虎杖根茎中提取的天然多酚类物质,也是我国传统中药虎杖的主要活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗衰老等诸多作用^[51]。有研究表明,辐射会导致肠道氧化应激损伤,引起肠道炎症,而连续灌胃白藜芦醇(20 mg/kg,3周)对辐射诱发的大鼠肠道损伤有明显的改善作用,且经干预后,白藜芦醇显著抑制大鼠结肠组织中PI3K、Akt、mTOR蛋白的表达水平,降低丙二醛含量,升高谷胱甘肽和过氧化氢酶的水平,且明显抑制炎症因子TNF- α 、IL-1 β 的高表达,进而发挥抗炎作用,减轻肠道炎症^[52]。可见,白藜芦醇能通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路来减轻辐射导致的肠道炎症,是一种有前途的放疗辅助剂。

3 结语

多酚化合物普遍存在于天然中草药中,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等生物活性,其药食同源作用已成为研究热点之一^[12-13]。多酚化合物的药用价值已经越来越被学者认可,但其对IBD及肠纤维化治疗效果的临床研究则较为缺乏。未来可基于多靶点、多途径等特点进一步开展多酚类活性成分及其药理机制研究,并将其逐步应用到IBD及肠纤维化的预防及治疗中,以期开发更安全有效的新药奠定基础。

参考文献

- [1] GAO X, CAO Q, CHENG Y, et al. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response[J]. Proc Natl Acad Sci (USA), 2018, 115(13): E2960-E2969.
- [2] NG S C, ZENG Z, NIEWIADOMSKI O, et al. Early course of inflammatory bowel disease in a population-based inception cohort study from 8 countries in Asia and Australia[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 86-95.
- [3] XUE L, PEIGE S, JUN L, et al. The disease burden and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in the chinese population: a systematic review and meta-an-

- lysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(3): 238.
- [4] ALFREDSSON J, WICK M J. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease[J]. *Scand J Immunol*, 2020, 92(6): e12990.
- [5] 李颖,戴夫,彭琼,等.炎症性肠病肠壁纤维化机制研究进展[J].*胃肠病学*, 2013, 18(8): 503-505.
- [6] SPECA S, GIUSTI I, RIEDER F, et al. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(28): 3635-3661.
- [7] COSNES J, NION-LARMURIER I, BEAUGERIE L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery[J]. *Gut*, 2005, 54: 237-241.
- [8] SPINELLI A, CORREALE C, SZABO H, et al. Intestinal fibrosis in Crohn's disease: medical treatment or surgery[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(2): 242-248.
- [9] NG S C. Emerging trends of inflammatory bowel disease in Asia[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2016, 12(3): 193-196.
- [10] 刘玉婷,郝微微,历娜娜,等.健脾化湿汤联合清肠栓对脾虚湿热型溃疡性结肠炎患者生存质量的影响[J].*南京中医药大学学报*, 2015, 31(6): 517-520.
- [11] PANDEY K B, RIZVI S I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2009, 2(5): 270-278.
- [12] WICIŃSKI M, GĘBALSKI J, MAZUREK E, et al. The influence of polyphenol compounds on human gastrointestinal tract microbiota[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 350.
- [13] 朱成雷,穆晶晶,徐静雯,等.紫甘薯花青素对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道屏障损伤的修复作用[J].*中国病理生理杂志*, 2020, 36(10): 1844-1853.
- [14] CUI J, LI Y, JIAO C Y, et al. Improvement of magnesium isoglycyrrhizinate on DSS-induced acute and chronic colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107194.
- [15] XIAO H T, WEN B, SHEN X C, et al. Potential of plant-sourced phenols for inflammatory bowel disease[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(38): 5191-5217.
- [16] WU F, SHAO Q, HU M, et al. Wu-Mei-Wan ameliorates chronic colitis-associated intestinal fibrosis through inhibiting fibroblast activation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112580.
- [17] ROBERTA S, SIMONA P, LUCA V, et al. Interaction between sphingosine kinase/sphingosine 1 phosphate and transforming growth factor- β /Smads pathways in experimental intestinal fibrosis: an in vivo immunohistochemical study[J]. *Eur J Histochem*, 2018, 62(3): 2956.
- [18] LI G, REN J, HU Q, et al. Oral pirfenidone protects against fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and TGF- β signaling in a murine colitis model[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 117: 57-67.
- [19] MCKAIG B C, HUGHES K, TIGHE P J, et al. Differential expression of TGF-beta isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(1): C172-C182.
- [20] SIMMONS J G, PUCIŁOWSKA J B, KEKU T O, et al. IGF- I and TGF-beta1 have distinct effects on phenotype and proliferation of intestinal fibroblasts[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283(3): G809-G818.
- [21] 杨振斌,方晓华,王庆娜,等.榆莧方直肠内给药治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎临床疗效及对Th1/Th2细胞因子及TGF- β 水平影响[J].*辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(12): 18-22.
- [22] ZHANG Y E. Non-smad signaling pathways of the TGF- β family[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(2): a022129.
- [23] HELDIN C H, MOUSTAKAS A. Signaling receptors for TGF- β family members[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(8): a022053.
- [24] KALLURI R, WEINBERG R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428.
- [25] LATELLA G, VETUSCHI A, SFERRA R, et al. Smad3 loss confers resistance to the development of trinitrobenzene sulfonic acid-induced colorectal fibrosis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(2): 145-156.
- [26] LAPLANTE M, SABATINI D M. mTOR signaling in growth control and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-293.
- [27] HAY N, SONENBERG N. Upstream and downstream of mTOR[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(16): 1926-1945.
- [28] PENG K Y, GU J F, SU S L, et al. Salvia miltiorrhiza stems and leaves total phenolic acids combination with tanshinone protect against DSS-induced ulcerative colitis through inhibiting TLR4/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 264: 113052.
- [29] ZHAO J, SUN Y, SHI P, et al. Celastrol ameliorates experimental colitis in IL-10 deficient mice via the up-regulation of autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 26(1): 221-228.
- [30] 赵晶.杨梅素对DSS诱导的小鼠急性溃疡性结肠炎的保护作用研究[D].吉林:吉林大学, 2013.
- [31] RAHMANI F, ASGHARZADEH F, AVAN A, et al. Rigosertib potentially protects against colitis-associated intestinal fibrosis and inflammation by regulating PI3K/Akt and

- NF- κ B signaling pathways[J]. Life Sci, 2020, 249: 117470.
- [32] PIMIENTA G, PASCUAL J. Canonical and alternative MAPK signaling[J]. Cell Cycle, 2007, 6(21): 2628-2632.
- [33] SHAUL Y D, SEGER R. The MEK/ERK cascade: from signaling specificity to diverse functions[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773(8): 1213-1226.
- [34] FANG J Y, RICHARDSON B C. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(5): 322-327.
- [35] 蒋晓梅, 刘翀, 朱延焱. 黄连总生物碱对溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜损伤及p38-PPAR γ /NF- κ B通路的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(12): 2188-2193.
- [36] MONTELEONE I, MARAFINI I, DINALLO V, et al. Sodium chloride-enriched diet enhanced inflammatory cytokine production and exacerbated experimental colitis in mice[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(2): 237-245.
- [37] SREEDHAR R, ARUMUGAM S, THANDAVARAYAN R A, et al. Curcumin as a therapeutic agent in the chemoprevention of inflammatory bowel disease[J]. Drug Discov Today, 2016, 21(5): 843-849.
- [38] 李伟锋, 蒋建兰. 姜黄素药理作用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(10): 957-960.
- [39] SU X, BIN J, HUI W, et al. Curcumin suppresses intestinal fibrosis by inhibition of PPAR γ -mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017(10): 7876064.
- [40] YUE W, LIU Y, LI X, et al. Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice via regulation of autophagy and intestinal immunity[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(3): 290-298.
- [41] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症反应、凋亡的影响及与PI3K/Akt通路的关系[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4001-4004.
- [42] ZHU L, SHEN H, GU P Q, et al. Baicalin alleviates TNBS-induced colitis by inhibiting PI3K/Akt pathway activation[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(1): 581-590.
- [43] LATELLA G, SFERRA R, VETUSCHI A, et al. Prevention of colonic fibrosis by boswellia and scutellaria extracts in rats with colitis induced by 2, 4, 5-trinitrobenzene sulphonic acid[J]. Eur J Clin Invest, 2008, 38(6): 410-420.
- [44] 宋增杰, 曾佳丽, 陈洪宇. 黄蜀葵花治疗慢性肾脏病的药理作用研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(2): 89-91.
- [45] YANG B L, ZHU P, LI Y R, et al. Total flavone of abelmoschus manihot suppresses epithelial-mesenchymal transition via interfering transforming growth factor- β_1 signaling in Crohn's disease intestinal fibrosis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(30): 3414-3425.
- [46] JIN H, SEO G S, LEE S H. Isoliquiritigenin-mediated p62/SQSTM1 induction regulates apoptotic potential through attenuation of caspase-8 activation in colorectal cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 841: 90-97.
- [47] CHOI Y H, BAE J K, CHAE H S, et al. Isoliquiritigenin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through the inhibition of MAPK pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 31: 223-232.
- [48] JI L, JIANG P, LU B, et al. Chlorogenic acid, a dietary polyphenol, protects acetaminophen-induced liver injury and its mechanism[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(11): 1911-1919.
- [49] GAO W, WANG C, YU L, et al. Chlorogenic acid attenuates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019(7): 1-13.
- [50] VUKELIĆ I, DETEL D, PUČAR LB, et al. Chlorogenic acid ameliorates experimental colitis in mice by suppressing signaling pathways involved in inflammatory response and apoptosis[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 121: 140-150.
- [51] 陈旭, 李凤录, 邢晓艺, 等. 白藜芦醇的药理活性研究进展[J]. 药学研究, 2020, 39(5): 284-288.
- [52] RADWAN R R, KARAM H M. Resveratrol attenuates intestinal injury in irradiated rats via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Environ Toxicol, 2020, 35(2): 223-230.

(收稿日期: 2021-03-03 修回日期: 2021-06-06)

(编辑: 孙冰)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅