

黄芪多糖治疗溃疡性结肠炎的研究进展

陈双兰 刘青松 张怡 谢子妍
(成都中医药大学附属医院, 四川成都 610072)

摘要 溃疡性结肠炎(UC)是一种原因不明的常见慢性肠道炎症性疾病,病程长、易反复发作且有癌变的风险,目前尚缺乏有效的治疗方案。黄芪多糖是黄芪的主要活性成分之一,具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、修复损伤、保护血管等功能。黄芪多糖通过保护肠黏膜屏障、调节免疫反应、调控信号通路、调节肠道菌群等方式治疗UC,具有一定的疗效。通过查阅整理近年来黄芪多糖对UC作用机制研究的相关文献,旨在为黄芪多糖治疗UC的药物开发和实验提供思路与参考。

关键词 溃疡性结肠炎;黄芪多糖;综述

中图分类号 R282.105 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)09-0072-05

基金项目 国家自然科学基金项目(81973821)

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种特发性、慢性结肠黏膜炎症性疾病,以反复发生的肠道溃疡,伴腹痛、腹泻及黏液脓血便为其主要临床表现。其发病原因尚未完全明确,可能是基因易感个体肠道共生菌群失调导致黏膜免疫反应的结果,其发病机制与肠屏障破坏、免疫应答失调、氧化应激和遗传等因素有关^[1]。目前尚无治愈UC的方法,西医通过使用抗炎药、强效类固醇药或免疫调节剂来控制症状,但不会获得持久的缓解。

近年来,中药单药活性成分治疗UC的实验研究日益增多,对中药作用机制探索、开发利用和质量把控有着相当重要的意义^[2]。黄芪多糖是豆科植物黄芪的主要活性成分之一,《本草备要》云“(黄芪)益元气,壮脾胃。凡劳倦内伤,脾虚泄泻,脏器下垂……皆可用之”。黄芪多糖已被证实具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、保护肝肾等作用^[3]。本文对

黄芪多糖通过保护肠道黏膜屏障、调节免疫、调控信号通路、调节肠道菌群等方面从而改善UC炎症、控制症状的作用机制,进行了较为系统全面的概述,为后续UC的实验研究与临床治疗提供充分有效的参考。

1 黄芪多糖对肠黏膜屏障的保护作用

肠黏膜屏障损伤是UC发病和病情进展的关键环节,保护肠黏膜屏障稳态,促进肠黏膜屏障愈合已成为治疗UC的主要研究方向之一。

1.1 提高肠紧密连接蛋白表达 三种跨膜蛋白——咬合蛋白(occludin)、闭合蛋白、黏附分子以及外周蛋白(zonula occludens, ZO),如ZO-1、ZO-2、ZO-3,对紧密连接肠黏膜上皮细胞尤为重要。上皮细胞的完整性及其紧密连接是肠道机械黏膜屏障的结构基础。YAN X等^[4]研究表明,黄芪多糖能够提高occludin和ZO-1的表达,改善UC模型鼠肠道黏膜屏障功能。

in obese children and adolescents living in the tropics[J]. International Journal of Obesity, 2012, 36(4): 491.

[22] KANIKARLA-MARIE P, JAIN S K. 1, 25 (OH)₂D₃ inhibits oxidative stress and monocyte adhesion by mediating the upregulation of GCLC and GSH in endothelial cells treated with acetoacetate (ketosis) [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 159: 94.

[23] WALKER A W, PARKHILL J. Fighting obesity with bacteria[J]. Science, 2013, 341: 1069.

[24] 华川, 曹海涛. SYBR Green I 实时荧光定量PCR法分析

肠易激综合征患儿肠道菌群的变化[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(9): 93.

[25] KOMBRELL D A, BEUTLER B. The evolution and genetics of innate immunity[J]. Nat Rev Genet, 2001, 2(4): 256.

第一作者: 姚婷(1990—), 女, 医学硕士, 主治医师, 从事中西医结合儿科临床与研究工作。

通讯作者: 赵莹, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师。annezhao@sina.com

修回日期: 2021-05-10

编辑: 吴宁

1.2 提高肠水通道蛋白表达 水通道蛋白(aquaporins, AQP_s)途径是水分跨上皮运输的最主要路径,AQP3是结肠水分运输的主要承担者,其高表达可维持肠上皮细胞对水分的吸收^[5]。AQP4参与结肠炎症反应及水液跨黏膜运动^[6]。在UC中两者表达均下调,这与肠道水液代谢失衡有关,从而导致腹泻等症状。张祺嘉钰等^[7]研究表明,黄芪多糖能显著减轻UC模型大鼠肠道炎症反应及水肿程度,这主要是与黄芪多糖可升高AQP3、AQP4的表达相关。

1.3 降低肠黏膜通透性 内毒素(endotoxin, ET)是构成革兰氏阴性菌细胞壁的一种脂多糖,D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)是肠道细菌发酵代谢产物,正常情况下很少被吸收,二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)是肠道上皮细胞中的内酶,在肠道屏障受损、黏膜通透性增高时,它们可通过受损黏膜进入血液循环,在血清中测得其水平增高^[8]。相关研究证实,黄芪多糖能剂量依赖性降低UC模型大鼠血清中ET、D-LA和DAO水平,表明黄芪多糖可以降低肠黏膜通透性,增强肠黏膜屏障及修复肠道上皮损伤^[4, 9-10]。

1.4 增厚肠黏液层 研究发现UC患者肠黏液层较薄,连续性较差。肠三叶因子3(intestinal trefoil factor, TFF3)是特异性分布于肠黏膜表面的小分子多肽,可与肠道黏液中糖蛋白结合形成稳定的凝胶复合物加强黏液凝胶层,其已被证实与UC的发病密切相关,在UC活动期表达下降^[11]。实验研究表明,黄芪多糖能够提升UC模型大鼠中TFF3的表达,从而增厚黏液层、修复肠黏膜损伤^[4]。

1.5 减少肠氧化应激反应 氧化应激在UC中的作用已被充分证实,细胞浸润产生大量活性氧和氮等自由基,发生氧化应激、脂质过氧化和结肠组织损伤,这与一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)与环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达有关^[12]。氧化应激的终产物丙二醛(malondialdehyde, MDA),刺激炎症细胞活化,而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是抗氧化酶,可清除过多自由基而保护细胞。多项研究证实,黄芪多糖可以通过降低结肠组织中NOS及NO、MDA水平,升高SOD水平来减少氧化应激反应,从而起到抗炎、保护肠黏膜的作用^[4, 13-14]。

1.6 调节肠上皮细胞死亡与增殖

1.6.1 抑制细胞死亡 细胞死亡分为细胞凋亡与坏死。肠上皮细胞通过紧密连接为肠上皮提供物理屏障。B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和Bax蛋白分别是抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白,其表达比例决定着细胞是否接受诱导凋亡的信号。UC模型大

鼠中上皮细胞凋亡数、Bax表达显著升高,Bcl-2表达降低^[9]。半胱氨酸蛋白酶(caspases)存在于胞质中,参与细胞凋亡,核因子 κ B信号通路(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是主要的细胞凋亡通路,通过Caspase介导的NF- κ B通路可引起上皮细胞凋亡,促进肠道损伤和通透性升高^[15]。

细胞坏死是细胞的另一种死亡方式。肿瘤坏死因子 α (tumour necroses factor- α , TNF- α)是一种强烈的坏死诱导剂,其不适当的释放不仅介导上皮细胞凋亡,且诱导细胞坏死^[16]。潘伟杰等^[9]研究表明,黄芪多糖可以减少UC模型大鼠中上皮细胞凋亡数量、下调Bax表达,同时上调Bcl-2表达。另有研究表明,黄芪多糖能降低细胞中caspases3、8、9的表达、抑制NF- κ B通路激活从而抑制细胞凋亡以控制炎症^[17-18],还可以降低TNF- α 水平,促进肠道黏膜修复^[19]。

1.6.2 促进细胞增殖 细胞增殖及上皮移行重建可修复肠黏膜损伤。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能诱导上皮细胞增殖。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)抑制肠道细胞增殖,在UC患者中显著升高^[20]。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)为DNA聚合酶 δ 的辅助因子,在UC患者结肠微血管中可见PCNA的过表达,其结肠肌层血管密度增高^[21]。实验研究显示,UC模型大鼠组中PCNA阳性表达明显高于空白大鼠组,而经黄芪多糖治疗后的UC模型大鼠组PCNA阳性表达显著低于未给药UC模型大鼠,且黄芪多糖治疗后UC模型大鼠组结肠中EGF含量升高、TGF- β 含量降低,提示黄芪多糖可以通过下调PCNA、TGF- β 表达,促进EGF生成,调节细胞增殖及组织修复过程,从而改善黏膜屏障^[19, 22]。

2 黄芪多糖对肠黏膜免疫反应的调节作用

免疫调节紊乱是UC发病关键因素,固有免疫和适应性免疫调节均参与炎症的发生、发展及迁延过程。

2.1 调节肠黏膜免疫细胞分化 抗原呈递细胞、T细胞的增殖与UC发病密切相关。抗原呈递细胞如树突状细胞分泌促炎因子和趋化因子,诱导中性粒细胞浸润和其他先天免疫细胞活化。幼稚CD4⁺T细胞能够分化为4种不同的T细胞亚型,包括辅助型T细胞1、2、17(T helper cell, Th1、Th2、Th17)以及调节性T细胞(regulatory t cell, Treg),其中Th1/Th2失衡理论一直占主导地位。此外,Th17细胞能通过诱导促炎因子表达等一系列反应加重炎症,其分泌的IL(白细胞介素)-17、IL-23,而IL-27与干扰素- γ

(interferon- γ , IFN- γ)是抑制Th17细胞分化的关键因子。其他免疫细胞如巨噬细胞分布在整个胃肠道黏膜中,能促进肠黏膜修复和疾病缓解;髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSC)抑制T细胞反应、削弱T细胞杀伤功能,在炎症反应中发挥重要作用。

T-bet与GATA-3分别是Th1细胞和Th2细胞核内关键转录因子,两者的表达水平提示了Th1/Th2细胞的平衡状态。在UC患者结肠组织中,GATA-3明显升高,T-bet无明显变化,GATA-3/T-bet明显升高^[23]。李红燕等^[24]实验研究发现,黄芪多糖可上调免疫抑制小鼠小肠黏膜中T-bet、GATA-3蛋白表达,维持Th1/Th2细胞动态平衡进而调节免疫功能。另有研究表明,黄芪多糖显著降低免疫抑制小鼠血清中IL-17水平^[25],对Th17细胞的功能具有下调作用。郭艳等^[26]实验证实黄芪多糖可以上调UC模型大鼠IFN- γ 和IL-27表达,抑制Th17细胞分化,进而控制疾病进展。黄芪多糖还可通过下调树突细胞表面共刺激分子表达而抑制其成熟和活化、改善巨噬细胞形态,恢复巨噬细胞增殖能力,从而改善肠黏膜的损伤及抑制肠道炎症反应^[27-29]。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)主要由中性粒细胞分泌,组织中MPO活性的变化可间接反映中性粒细胞浸润程度,而黄芪多糖可显著降低其水平^[10],且对MDSC有明显的抑制作用^[30]。

2.2 调节肠黏膜免疫细胞因子分泌 细胞因子可通过产生炎症介质、激活炎症通路而在UC疾病病程中发挥重要作用,是炎症和免疫反应的核心。经典的促炎因子IL-1、IL-6、IL-17、IL-22、TNF- α 和抗炎因子IL-4、IL-10、TGF- β 等在UC发生发展中发挥关键作用。TGF β 1在UC初期发挥抗炎和促炎作用,但在炎症未得到控制,病情持续加重时,其作用转化为促炎和促纤维化^[31]。臧凯宏等^[10]实验发现,黄芪多糖可显著降低UC大鼠结肠组织中IL-1 β 和TNF- α 表达水平,从而降低炎症反应。另有研究证明,黄芪多糖通过降低血清中IL-17、TGF- β 含量从而减轻大鼠结肠黏膜炎症反应,但对IL-4、IL-10水平没有较大的影响^[32-33]。

3 黄芪多糖对肠黏膜信号通路的调控作用

细胞间的信息传导是机体生命活动的基本规律,UC的发生发展涉及多条信号通路的激活。

3.1 抑制JAK-STAT信号通路激活 Janus激酶信号转导子与转录激活子信号通路(the Janus kinase-signal transducer and activator of tranions, JAK-STAT)对调控T细胞分化具有关键作用,JAK-STAT信号失调导致T细胞分化异常以及Treg活性缺陷被认为是炎

症性肠病发病机制的重要因素^[34]。赵海梅等^[35]研究发现,黄芪多糖可降低JAK、STAT蛋白的磷酸化,激活抑制此通路SOCS系统的表达,最终改善结肠炎小鼠的肠黏膜炎症性症状。

3.2 抑制NF- κ B信号通路激活 NF- κ B是一种转录因子,可促进促炎因子基因的转录。在促炎刺激下,NF- κ B抑制蛋白(inhibitor protein, IKB)被磷酸化并随后降解,导致NF- κ B的释放和核移位,激活的NF- κ B信号通路会调控一系列促炎基因的表达^[36]。LUO T等^[37]研究证实,黄芪多糖能抑制IKB的降解,从而阻止了NF- κ B信号通路的激活和移位。DONG N等^[38]研究亦证明,黄芪多糖通过抑制鼠伤寒沙门氏菌诱导的小鼠肠道炎症中Toll样受体4(Toll like receptor4, TLR4)和髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)的表达,进而抑制NF- κ B信号通路的激活从而降低炎症因子和炎症介质的产生。

3.3 抑制PI3K-Akt信号通路激活 由磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)和其下游目标蛋白激酶B组成的PI3K-Akt信号通路与细胞因子的调控和释放密切相关^[39]。磷酸化的Akt通过增强IKB的磷酸化和降低IKB的合成进而激活NF- κ B信号通路,引起炎症反应和黏膜损伤^[40]。MENG Q等^[41]研究证实,黄芪多糖通过阻断PI3K/Akt-mTOR信号通路,阻止促炎因子的产生。赵海梅等^[42]运用黄芪多糖治疗三硝基苯磺酸诱导的UC大鼠,结果表明PI3K、磷酸化Akt蛋白表达降低,提示黄芪多糖在UC中可能通过抑制PI3K/Akt细胞通路激活从而减轻肠道炎症性损伤。

3.4 抑制MAPKs信号通路激活 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)是连接细胞内外反应的重要成员,其中p38激酶(p38 kinase, p38)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的激活可加速细胞凋亡,加重肠道炎症反应^[43],而p38和JNK抑制剂对肠道炎症性疾病的治疗具有一定疗效^[44]。研究证实,黄芪多糖能够抑制p38和MAPK磷酸化,从而抑制MAPK通路的激活,但对JNK蛋白磷酸化的抑制效果不明显^[45-46]。

4 黄芪多糖对肠道菌群的调节作用

UC患者肠道菌群已被证实发生了改变,如微生物及代谢物的多样性降低,致病菌和肠黏附菌种类增加^[47]。研究表明,结肠炎改变肠道细菌基因的表达,由炎症高度诱导的大肠杆菌基因的靶向破坏,是决定结肠炎严重程度的因素之一^[48]。梁金花等^[49]研

究发现,黄芪多糖通过升高UC模型大鼠肠道双歧杆菌、乳酸杆菌数量,降低肠杆菌、肠球菌数量,改善肠道微生物比例,同时升高肠道厌氧菌代谢物乙酸含量来改善肠道环境、缓解肠黏膜病理性损伤。

5 结语

中医学将UC归属于“久痢”范畴,湿热蕴肠、气滞络瘀为基本病机,脾虚失健为发病基础,总属本虚标实之证^[50]。中医药治疗UC具有疗效确切、效果明显且副作用少等优势。黄芪多糖对UC的作用机制具有多途径、多靶点的特点,但目前有关黄芪多糖治疗UC的机制研究较少,其具体作用机制也尚未明确,加之UC发病机制较为复杂,如在肠道纤维化、血栓形成等方面均未见相关研究。目前黄芪多糖治疗UC的研究局限于体外细胞实验和小鼠体内实验,未涉及临床试验,因此黄芪多糖治疗UC的疗效需严谨的临床研究加以佐证。未来拟进行更深层次的实验与临床研究,阐明其治疗UC的具体作用机制,寻找新的治疗靶点,为中医药治疗UC提供新的视角与策略。

参考文献

- EISENSTEIN M. Ulcerative colitis : towards remission[J]. Nature, 2018, 563 (7730) : S33.
- 支煜璐,陈四清.中药单药有效成分治疗溃疡性结肠炎机制研究进展[J].江苏中医药,2016,48 (6) : 82.
- 杜雪洋,梁建庆,何建成,等.黄芪多糖的药理作用研究[J].西部中医药,2019,32 (6) : 152.
- YAN X, LU Q G, ZENG L, et al. Synergistic protection of Astragalus polysaccharides and matrine against ulcerative colitis and associated lung injury in rats[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (1) : 55.
- ZHAO G, LI J, WANG J, et al. Aquaporin 3 and 8 are down-regulated in TNBS-induced rat colitis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 443 (1) : 161.
- NAKAYAMA S, MIGLIATI E, AMIRY-MOGHADDAM M, et al. Osmotherapy with hypertonic saline attenuates global cerebral edema following experimental cardiac arrest via perivascular pool of aquaporin-4[J]. Crit Care Med, 2016, 44 (8) : 702.
- 张祺嘉钰,张恩户,朱星枚,等.黄芪多糖与苦参碱不同配比对溃疡性结肠炎模型大鼠的治疗作用及机制研究[J].中国药科大学学报,2018,49 (5) : 632.
- 侯维,孟庆华.肠黏膜屏障功能的损伤与修复[J].中国全科医学,2010,13 (20) : 2295.
- 潘伟杰,张连峰,李良.黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠的作用及其机制研究[J].新中医,2019,51 (9) : 13.
- 臧凯宏,吴建军,秦红岩,等.黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障的影响[J].中药材,2017,40 (1) : 208.
- NAKOV R, VELIKOVA T, NAKOV V, et al. Serum tref oil factor 3 predicts disease activity in patients with ulcerative colitis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23 (2) : 788.
- PANDEY A, VERMA S, KUMAR V L. Metformin maintains mucosal integrity in experimental model of colitis by inhibiting oxidative stress and pro-inflammatory signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94 : 1121.
- 李荣峰,龚军.黄芪多糖对三硝基苯磺酸诱导溃疡性结肠炎大鼠的保护作用[J].氨基酸和生物资源,2016,38 (3) : 25.
- 钟敏,李昕宇,郝佳美,等.正北芪多糖对结肠炎小鼠的抗炎作用研究[J].食品工业科技,2021,42 (16) : 325.
- SARAVANAN S, 耿华, 谭小弟. 肠道疾病中肠上皮细胞的死亡 (英文) [J]. 生理学报, 2020, 72 (3) : 308.
- GÜNTHER C, NEUMANN H, NEURATH M F, et al. Apoptosis, necrosis and necroptosis : cell death regulation in the intestinal epithelium[J]. Gut, 2013, 62 (7) : 1062.
- 卢春化,马艳梅,王红霞,等.黄芪多糖治疗和预防性给药对感染PR8小鼠的保护作用及机制研究[J].中国免疫学杂志,2019,35 (14) : 1699.
- LV J, ZHANG Y H, TIAN Z Q, et al. Astragalus polysaccharides protect against dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting NF- κ B activation[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 98 : 723.
- 臧凯宏,李应东,朱丽娟,等.黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜的修复作用及其作用机制研究[J].甘肃中医药大学学报,2018,35 (3) : 5.
- VIZIO B, POLI G, CHIARPOTTO E, et al. 4-hydroxynonenal and TGF- β 1 concur in inducing antiproliferative effects on the CaCo-2 human colon adenocarcinoma cell line[J]. Biofactors, 2005, 24 (1/2/3/4) : 237.
- IPPOLITO C, COLUCCI R, SEGNANI C, et al. Fibrotic and vascular remodelling of colonic wall in patients with active ulcerative colitis[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10 (10) : 1194.
- 陈梦梦,朱曙东.黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织再生、修复的影响[J].中医临床研究,2019,11 (31) : 1.
- 吴昊,夏盛隆,夏宣平,等.结肠组织中Th1/Th2和Th17细胞失衡与溃疡性结肠炎的关系[J].解放军医学杂志,2017,42 (9) : 793.
- 李红燕,陈丽莉,李彦,等.黄芪多糖对免疫抑制小鼠肠道黏膜免疫的影响[J].中国临床药理学杂志,2020,36 (21) : 3465.
- 王雪梅,贾天玉,管彬,等.黄芪多糖对免疫抑制模型小鼠Treg细胞及Th17细胞亚群的影响[J].天然产物研究与开发,2015,27 (1) : 153.

- [26] 郭艳,孙春锋,万桐根,等.黄芪多糖对实验性溃疡性结肠炎大鼠Th17相关细胞因子的影响[J].中华中医药学刊, 2013, 31 (6): 1375.
- [27] 鹿秀云,岳海洋,刘億,等.黄芪多糖对结肠炎小鼠树突状细胞表面共刺激分子表达的调节作用[J].中成药, 2018, 40 (10): 2296.
- [28] 戴佳原,高永健,朱峰.实验性结肠炎大鼠树突状细胞表型的变化及黄芪多糖的作用[J].中华临床营养杂志, 2011, 19 (2): 93.
- [29] 张雷.黄芪、猪苓多糖对肠上皮细胞及经肠上皮对巨噬细胞吞噬功能的影响[D].广州:广州中医药大学, 2009.
- [30] 奚沁华,李月芹,戴娟,等.黄芪多糖治疗溃疡性结肠炎小鼠的实验研究[J].免疫学杂志, 2017, 33 (11): 975.
- [31] DEL ZOTTO B, MUMOLO G, PRONIO A M, et al. TGF- β 1 production in inflammatory bowel disease: differing production patterns in Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. Clin Exp Immunol, 2003, 134 (1): 120.
- [32] 郭艳,石定,万桐根,等.实验性溃疡性结肠炎大鼠外周血Th17细胞的变化及黄芪多糖对其的影响[J].中华中医药学刊, 2014, 32 (9): 2265.
- [33] 高永健,朱峰,钱家鸣.黄芪多糖对2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎的作用[J].中华临床营养杂志, 2010, 18 (4): 209.
- [34] CORDES F, FOELL D, DING J N, et al. Differential regulation of JAK/STAT-signaling in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (28): 4055.
- [35] 赵海梅,鹿秀云,岳海洋,等.黄芪多糖对结肠炎小鼠结肠黏膜JAK/STAT信号的调控作用[J].中国药理学通报, 2018, 34 (1): 145.
- [36] KAUSHIK D K, THOUNAOJAM M C, MITRA A, et al. Vespatropica venom suppresses lipopolysaccharide-mediated secretion of pro-inflammatory cyto-chemokines by abrogating nuclear factor- κ B activation in microglia[J]. Inflamm Res, 2014, 63 (8): 657.
- [37] LUO T, QIN J, LIU M, et al. Astragalus polysaccharide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglial cells: regulation of protein kinase B and nuclear factor- κ B signaling[J]. Inflamm Res, 2015, 64 (3/4): 205.
- [38] DONG N, LI X, XUE C, et al. Astragalus polysaccharide s attenuated inflammation and balanced the gut microflora in mice challenged with Salmonella typhimurium[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105681.
- [39] GOYAL A, WANG Y, GRAHAM M M, et al. Monocyte survival factors induce Akt activation and suppress caspase-3[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 26 (2): 224.
- [40] GUSTIN J A, OZES O N, AKCA H, et al. Cell type-specific expression of the IkappaB kinases determines the significance of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling to NF-kappa B activation[J]. J Biol Chem, 2004, 279 (3): 1615.
- [41] MENG Q, DU X, WANG H, et al. Astragalus polysaccharides inhibits cell growth and pro-inflammatory response in IL-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes by enhancement of autophagy via PI3K/AKT/mTOR inhibition[J]. Apoptosis, 2017, 22 (9): 1138.
- [42] 赵海梅,黄敏芳,刘端勇,等.黄芪多糖对急性溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜PI3K/Akt信号的调控作用[J].中成药, 2015, 37 (9): 2029.
- [43] WEI J, FENG J. Signaling pathways associated with inflammatory bowel disease[J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2010, 4 (2): 105.
- [44] 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.
- [45] DONG N, LI X, XUE C, et al. Astragalus polysaccharides alleviates LPS-induced inflammation via the NF- κ B/ MAPK signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2020, 235 (7/8): 5525.
- [46] 袁媛.黄芪多糖对内毒素致小肠上皮细胞损伤的保护作用[D].沈阳:中国医科大学, 2008.
- [47] FRANZOSA E A, SIROTA-MADI A, AVILA-PACHECO J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease[J]. Nat Microbiol, 2019, 4 (2): 293.
- [48] SARTOR R B, WU G D. Roles for intestinal bacteria, viruses, and fungi in pathogenesis of inflammatory bowel diseases and therapeutic approaches[J]. Gastroenterology, 2017, 152 (2): 327.
- [49] 梁金花,郑科文,孙立群.探讨中药黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用[J].微量元素与健康研究, 2013, 30 (2): 1.
- [50] 沈洪.溃疡性结肠炎中医临床研究述评[J].江苏中医药, 2019, 51 (10): 1.

第一作者:陈双兰(1997—),女,硕士研究生在读,研究方向为中医药防治脾胃病的临床研究。

通讯作者:张怡,医学硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师。zhangyi2288@163.com

修回日期:2021-06-29

编辑:傅如海 蔡强