◆实验研究◆

四神丸加减方对溃疡性结肠炎模型小鼠结肠组织白细胞介素-6、白细胞介素-10及TLR4/NF-κB信号通路的影响

冯时茵[1]，曲新艳[2]，饶秋红[1]，戚扬[2]，廖小红[1]，丘振文[1]，陈斌[1]

1. 广州中医药大学第一附属医院，广东 广州 510405
2. 齐鲁工业大学（山东省科学院），山东省分析测试中心，山东 济南 250014

［摘要］**目的：**探讨四神丸加减方治疗溃疡性结肠炎的疗效机制。**方法：**选择30只雌性C57BL/6小鼠为实验对象，将小鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组、四神丸加减方高剂量组（简称高剂量组）和四神丸加减方低剂量组（简称低剂量组）各6只。在适应性喂养1周后，构建葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型，并灌胃给药，实验期间每天观察小鼠精神状态并称重。实验结束后，比较5组小鼠疾病活动指数（DAI），结肠组织病理学指标、白细胞介素-6（IL-6）和白细胞介素-10（IL-10）表达水平、Toll样受体4（TLR4）、p65分子量、磷酸化P65（p-p65）、β-actin蛋白表达水平。**结果：**与正常组比较，模型组小鼠DAI评分、粪便黏稠度评分、便血评分、IL-6水平、结肠组织中TLR4、p65及p-p65表达水平均显著升高（$P<0.05$），结肠长度、IL-10水平均显著降低（$P<0.05$）。与模型组比较，阳性对照组和高剂量组小鼠DAI评分均显著下降（$P<0.05$），而低剂量组小鼠DAI评分无明显变化（$P>0.05$）；高剂量组小鼠结肠长度明显增加（$P<0.05$），阳性对照组、低剂量组小鼠结肠长度增加不明显（$P>0.05$）；阳性对照组及高、低剂量组小鼠粪便黏稠度评分均明显降低（$P<0.05$）；阳性对照组及高、低剂量组小鼠便血评分无明显变化（$P>0.05$）；高剂量组IL-6水平显著降低（$P<0.05$），阳性对照组及低剂量组IL-6水平下降不明显（$P>0.05$）；高、低剂量组IL-10水平显著升高（$P<0.05$），阳性对照组IL-10水平升高不明显（$P>0.05$）；阳性对照组、高剂量组、低剂量组小鼠结肠组织中TLR4、p65和p-p65的表达水平均明显降低（$P<0.05$）。病理变化上，模型组小鼠结肠组织中杯状细胞明显减少，隐窝结构损伤严重，出现明显的炎症浸润；与模型组比较，阳性对照组、高剂量组小鼠结肠组织上述病理变化改善明显，而低剂量组上述病理病化略有改善。**结论：**四神丸加减方可在一定程度上改善溃疡性结肠炎小鼠的临床症状及结肠组织病理变化，其作用机制可能与TLR4/NF-κB信号通路有关。

［关键词］溃疡性结肠炎；四神丸加减方；TLR4/NF-κB；炎症因子；C57BL/6小鼠
［中图分类号］R285.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）24-0001-06
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.24.001

Effect of Modified Sishen Pills on Interleukin-6, Interleukin-10 and TLR4/NF-κB Signaling Pathway in Colonic Tissue of Mice Model of Ulcerative Colitis

FENG Shiyin[1], *QU Xinyan*[2], *RAO Qiuhong*[1], *QI Yang*[2], *LIAO Xiaohong*[1], *QIU Zhenwen*[1], *CHEN Bin*[1]

1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 2. Qilu

［收稿日期］2022-08-16
［修回日期］2023-09-18
［基金项目］广东省中医药局科研项目(20202057)；国家自然科学基金项目(82100555)；广东省医院协会药学科研专项基金项目(2021YXQN12)
［作者简介］冯时茵（1988-），女，主管中药师，E-mail：657548647@qq.com。

University of Technology (Shandong Academy of Sciences)，Shandong Analysis and Test Center，Jinan Shandong 250014，China

Abstract：Objective： To explore the curative effect mechanism of modified Sishen Pills for ulcerative colitis. **Methods：** A total of 30 female C57BL/6 mice were selected as experimental subjects and randomly divided into the normal group，the model group，the positive control group，the high-dose group of modified Sishen pills (the hight-dose group) and the low-dose group of modified Sishen Pills (the low-dose group)，with 6 cases in each group. After 1 week of adaptive feeding，a model of ulcerative colitis induced by sodium dextran sulfate was constructed and given by intragastric administration. The mental state of the mice was observed and the mice were weighed every day during the experiment. After the experiment，the Disease Activity Index (DAI)，pathological indexes of colon tissue，and the expression levels of interleukin-6 (IL-6)，interleukin-10 (IL-10)，Toll-like receptor 4 (TLR4)，p65 and phosphorylated P65 (p-p65)，and β-actin protein were compared among the five groups. **Results：** Compared with those in the normal group，DAI score，fecal viscosity score，blood stool score，IL-6 level，and expression levels of TLR4，p65 and p-p65 in colonic tissue in the model group were significantly increased ($P<0.05$)，and colon length and IL-10 level were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with those in the model group，DAI score in the positive control group and the high-dose group were significantly decreased ($P<0.05$)，and there was no significant change in DAI score in low-dose group ($P>0.05$)；colon length in the high-dose group was significantly increased ($P<0.05$)，and colon length in the positive control group and the low-dose group were not significantly increased ($P>0.05$)；fecal viscosity scores in the positive control group，the high-dose group and the low-dose group were significantly decreased ($P<0.05$)；there was no significant change in blood stool scores in the positive control group，the high-dose group and the low-dose group ($P>0.05$)；IL-6 level in the high-dose group was significantly decreased ($P<0.05$)，and the IL-6 level in the positive control group and the low-dose group did not decrease significantly ($P>0.05$)；IL-10 levels in the high- and low-dose groups were significantly increased ($P<0.05$)，and the level of IL-10 in the positive control group was not significantly increased ($P>0.05$)；the relative expression levels of TLR4，p65 and p-p65 in colonic tissue in the positive control group，the high-dose group and the low-dose group were significantly decreased ($P<0.05$). In terms of pathological changes，goblet cells in colonic tissue in the model group were significantly reduced，crypt structure was seriously damaged，and there was obvious inflammatory infiltration. Compared with those in the model group，the above pathological changes of colonic tissue in the positive control group and the high-dose group were significantly improved，and the above pathological changes in the low-dose group were slightly improved. **Conclusion：** Modified Sishen Pills for mice with ulcerative colitis can improve their clinical symptoms and pathological indexes of colon tissue to a certain extent，and its mechanism may be related to TLR4/NF-κB signaling pathway.

Keywords： Ulcerative colitis；Modified Sishen Pills；TLR4/NF-κB；Inflammatory factors；C57BL/6 mice

溃疡性结肠炎(UC)是常见消化系统疑难病，病理变化呈慢性炎症反应，可累及直肠、结肠，具体病因尚未明确，一般认为与多种遗传及环境因素关系密切，临床以反复发作、病情迁延为特点[1]。西医

针对UC主要以药物治疗为主，一线药物主要包括氨基水杨酸类、皮质类固醇、免疫抑制剂等。其中氨基水杨酸类药物的缓解率约为50%，可缓解轻、中度活动期UC患者症状；而皮质类固醇和免疫抑制剂治疗存在服药周期长、毒副作用大、病情易复发、诊疗费用高等诸多不足，使临床治疗受到极大限制[2-3]。因此，寻找安全有效、副作用小的UC治疗方案迫在眉睫。近年来有研究表明，中医药治疗UC疗效明确，能有效预防复发，且副作用少[4-7]。临床上以四神丸加减方治疗脾肾阳虚型UC疗效显著，但具体治疗机制尚不明确。本研究采用葡聚糖硫酸钠(DSS)构建小鼠UC模型，探讨四神丸加减方治疗UC的疗效机制。结果报道如下。

1 材料与仪器

1.1 实验动物 健康雌性C57BL/6小鼠，SPF级，7～8周，共30只，购于北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证号：SCXK(京)2021-0011。

1.2 主要试剂及仪器 DSS购自MP Biomedicals公司；美沙拉嗪肠溶片(Losan Pharma GmbH公司，国药准字号H20171358，规格：500 mg/粒)；酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(Thermo Fisher Scientific)；Toll样受体4(TLR4)、p65分子量、磷酸化P65(p-p65)和β-actin抗体购于Cell Signaling Technology公司。

2 研究方法

2.1 造模方法 以7～8周龄雌性C57BL/6小鼠为实验对象，在适应性喂养7 d后，小鼠自由饮用无菌水配置的2.5% DSS溶液，连续7 d(每3 d更换DSS溶液1次)[8]。

2.2 药液制备 四神丸加减处方：黄芪、白术各20 g，补骨脂、肉豆蔻、土茯苓各15 g，五味子、乌梅、淡附子、川芎、当归、麸炒枳壳各10 g，黄连6 g，吴茱萸5 g。取中药饮片总质量的10倍水浸泡药材60 min，大火煮沸后改为文火保持沸腾状态煮50 min，滤取煎液，然后再加中药饮片总量的8倍量水，大火煮沸后改为文火保持沸腾状态煮30 min，滤取煎液，合并2次煎液，并将其加热浓缩至含生药2 g/mL的药液，冷却后于4 ℃储存，使用时按照各组给药剂量进行稀释。

2.3 给药方法 将30只小鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组、四神丸加减方高剂量组(简称高剂量组)和四神丸加减方低剂量组(简称低剂量组)各6只，阳性对照组以美沙拉嗪肠溶片按照400 mg/kg剂量灌胃，四神丸加减方2个剂量组分别按照400、200 mg/kg剂量灌胃，正常组和模型组予等体积无菌水灌胃，均给药7 d。其中，模型组、阳性对照组、高剂量组和低剂量组都给予2.5%的DSS进行造模，正常组小鼠饮用常规饮用水。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①小鼠疾病活动指数(DAI)。自造模第1天起，每天观察小鼠精神状态并称重；在实验结束后根据体质量、大便性状、大便隐血/肉眼血便的评分(评分标准见表1)计算DAI，DAI=体质量下降评分+粪便黏稠度评分+便血评分。②小鼠结肠长度。实验结束后，收集各组小鼠结肠组织并对其长度进行测量记录。③结肠组织病理学变化。实验结束后，截取小鼠近端结肠，于4%中性甲醛溶液中固定24 h以上，用石蜡包埋，切成5 μm的连续切片，然后进行脱蜡处理，再进行苏木精-伊红染色法(HE)染色，显微镜下观察小鼠结肠组织病理变化情况。④结肠组织炎症因子表达。收集各组小鼠结肠组织，并将结肠组织和磷酸盐缓冲液按照1∶20的比例进行研磨、离心，取上清液，按照ELISA试剂盒说明书检测结肠组织研磨液中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)的表达水平。⑤结肠组织中TLR4、p65和p-p65、β-actin蛋白表达。提取各组小鼠结肠总蛋白，进行蛋白定量和变性后，按照每孔30 μg的标准上样，之后进行电泳和转膜，分别孵育一抗和二抗，显色后将载有目的蛋白的聚偏二氟乙烯膜置于化学发光系统中，检测TLR4、p65和p-p65等蛋白表达水平，以β-actin作为内参蛋白。

表1 小鼠体质量下降、大便性状和便血评分标准

评分	体质量下降(%)	大便性状	大便隐血/肉眼血便
0	0	正常	阴性
1	1～5		
2	5～10	松散	隐血阳性
3	10～20		
4	>20	稀便	肉眼血便

注：正常大便：成形大便；松散大便：不粘附于肛门的糊状、半成形大便；稀便：可粘附于肛门的稀水样便。

3.2 统计学方法 所有数据采用GraphPad Prism软件进行处理。计量资料符合正态分布者采用均数±标

准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

4　研究结果

4.1　5组小鼠DAI评分比较　见表2。实验结束后，模型组小鼠DAI评分较正常组显著升高($P<0.05$)；与模型组比较，阳性对照组和高剂量组小鼠DAI评分结果均显著下降($P<0.05$)，而低剂量组小鼠DAI评分无明显变化($P>0.05$)。

表2　5组小鼠DAI评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	鼠数	DAI
正常组	6	0.0 ± 0.0
模型组	6	9.9 ± 0.7①
阳性对照组	6	7.1 ± 0.9②
高剂量组	6	6.7 ± 2.1②
低剂量组	6	9.4 ± 1.9

注：①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$

4.2　5组小鼠UC严重程度比较　见表3。实验结束后，模型组小鼠结肠长度较正常组缩短($P<0.05$)、粪便黏稠度及便血评分升高($P<0.05$)。与模型组比较，高剂量组小鼠结肠长度明显增加($P<0.05$)，而阳性对照组、低剂量组小鼠结肠长度略有增加，但差异无统计学意义($P>0.05$)；阳性对照组及高、低剂量组小鼠粪便黏稠度评分均明显降低($P<0.05$)；阳性对照组及高、低剂量组小鼠便血评分无明显变化($P>0.05$)。

表3　5组小鼠UC严重程度比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	鼠数	结肠长度（cm）	粪便黏稠度评分(分)	便血评分（分）
正常组	6	7.0 ± 0. 5	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
模型组	6	5.1 ± 0.5①	4.0 ± 0.0①	2.1 ± 0.4①
阳性对照组	6	5.4 ± 0.4	2.0 ± 0.0②	1.9 ± 0.7
高剂量组	6	6.0 ± 0.8②	2.4 ± 0.5②	2.0 ± 0.6
低剂量组	6	5.2 ± 0.7	3.0 ± 1.0②	2.9 ± 0.4

注：①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$

4.3　5组小鼠结肠组织病理结果比较　见图1。与正常组比较，模型组小鼠结肠组织中杯状细胞明显减少，隐窝结构损伤严重，出现明显的炎症浸润。与模型组比较，阳性对照组、高剂量组小鼠结肠组织中杯状细胞增多，隐窝结构损伤减少，炎症浸润程度明显改善；而低剂量组上述病理变化略有改善。

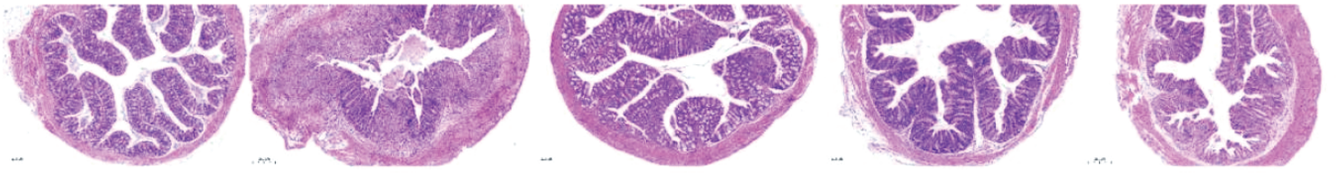


图1　5组小鼠结肠组织病理结果

4.4　5组结肠组织中IL-6、IL-10表达水平比较　见表4。实验结束后，模型组小鼠结肠组织中IL-6水平较正常组显著升高($P<0.05$)，IL-10水平较正常组显著降低($P<0.05$)。与模型组比较，高剂量组IL-6水平显著降低($P<0.05$)，阳性对照组及低剂量组IL-6水平下降不明显($P>0.05$)；高、低剂量组IL-10水平显著升高($P<0.05$)，阳性对照组IL-10水平升高不明显($P>0.05$)。

4.5　5组结肠组织TLR4、p65和p-p65蛋白表达水平比较　见图2、表5。与正常组比较，模型组小鼠结肠组织中TLR4、p65和p-p65表达水平明显升高($P<0.05$)；与模型组比较，阳性对照组及高、低剂量组小鼠结肠组织中TLR4、p65和p-p65的表达水平均明显降低($P<0.05$)。

表4　各组小鼠结肠组织IL-6、IL-10水平比较($\bar{x}\pm s$)　pg/mL

组　别	鼠数	IL-6	IL-10
正常组	6	2 227.0 ± 587.7	50 242.0 ± 7 227.0
模型组	6	10 439.0 ± 2 817.0①	5 645.0 ± 1 583.0①
阳性对照组	6	7 215.0 ± 2 261.0	8 078.0 ± 1 774.0
高剂量组	6	3 120.0 ± 879.6②	22 267.0 ± 6 792.0②
低剂量组	6	9 791.0 ± 3 295.0	14 275.0 ± 2 731.0②

注：①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$

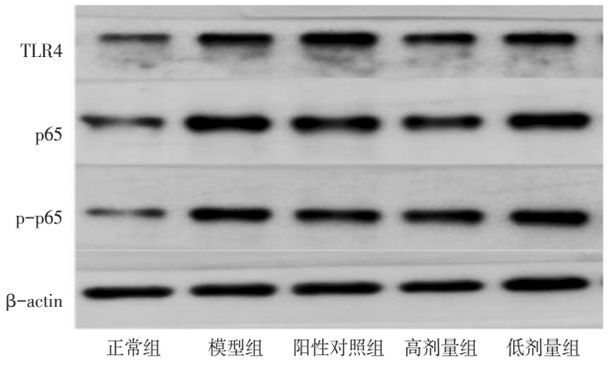


图2　5组结肠组织TLR4、p65、p-p65、β-actin蛋白表达

表5　5组小鼠结肠组织TLR4、p65、p-p65蛋白相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	鼠数	TLR4	p65	p-p65
正常组	6	0.4±0.0	0.6±0.0	0.3±0.0
模型组	6	1.0±0.0①	1.4±0.0①	1.0±0.0①
阳性对照组	6	0.9±0.0②	1.1±0.0②	0.9±0.0②
高剂量组	6	0.8±0.0②	0.9±0.0②	0.9±0.0②
低剂量组	6	0.7±0.0②	1.0±0.4②	0.9±0.0②

注：①与正常组比较，$P<0.05$；②与模型组比较，$P<0.05$

5　讨论

UC是一种原因尚不完全明确的慢性非特异性大肠炎症性疾病，病变主要限于直肠和结肠的黏膜层及黏膜下层，通常以腹痛腹泻、脓血便、里急后重为主要临床症状，该病病程绵延难愈，易反复发作，对患者的生活质量造成了严重影响。近年来，我国UC发病率明显增高，其中北方地区发病率为1.64/10万，南方地区发病率为2.05/10万[9-10]。现代医学一般采用口服氨基水杨酸类、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗UC，如病灶在结肠远端可给予保留灌肠或者肛门给药的方式，使药物在肠道内长时间缓慢吸收。在药物治疗效果不佳且出现肠道穿孔、出血、恶变等情况下可以考虑外科治疗，但也无法完全控制病情发展，故UC已被世界卫生组织列为当代难治性疾病之一。

中医学古籍中并无UC对应的病名，按其症状表现可归属于中医学肠澼、便血、肠风下血、痢疾、泄泻、滞下、腹痛、脏毒、久痢等范畴。中医学认为，此病与劳逸不当、外感时邪、湿热内蕴、七情内伤、饮食不节等多种因素有关，多由于饮食不节、情志内伤、劳倦过度、脾肾阳虚、感受湿邪等所致[11]。而脾肾阳虚是UC常见证型之一，主要是因为病程漫长、反复难愈，脾气不升、中气下陷，损伤脾阳，累及肾阳，最终导致脾肾阳虚。UC为本虚标实之证，其中活动期以标实为主，多为湿热血瘀；缓解期以本虚为主，多表现为脾阳虚，也有兼肾阳不足的情况。笔者通过对相关的文献梳理与数据统计分析，分析古今医家对UC病因病机的理论认识，结合广州中医药大学第一附属医院脾胃病名家经验[12-13]，同时通过综合专家经验辨证，提取证候要素，总结该病常见证候及证候要素分布的特点[14-15]，皆发现脾肾阳虚证为慢性UC的重要证型。四神丸是中医治疗脾肾阳虚型泄泻的代表方剂，故本研究选用四神丸加减方作为观察方剂进行研究。

四神丸加减方方中补骨脂补肾壮阳，温脾止泻；肉豆蔻温中涩肠，主虚泻冷痢；吴茱萸温中助阳，专治脏寒泄泻。三者为君药，共奏温脾肾阳、涩肠止泻之功。五味子、乌梅皆性酸，五味子收敛固涩，乌梅收涩止痢；附子振奋肾阳，温暖脾土；三者共为臣药，以助君药温阳收涩。黄芪、白术益气扶正，利水除湿；川芎、当归行气活血；土茯苓解毒祛湿，黄连解毒清热，六者佐治兼证，有益气活血、解毒清热、除湿止泻之功。炒枳壳行气导滞，调和诸药，为使药。本研究所用加减方在四神丸温肾散寒的基础上加入涩肠止泻、益气活血、清热利湿解毒之品组成，寒温并用，共奏祛邪扶正、气血双调、涩肠止痢之功。

本研究采用DSS构建小鼠UC模型，评估四神丸加减方缓解UC的效果及其机制。研究发现，高剂量组小鼠DAI均显著下降；高剂量组能显著减轻小鼠结肠长度缩短及腹泻情况，低剂量组也可改善小鼠腹泻情况。杯状细胞减少、隐窝结构丧失和炎性细胞浸润增加是DSS引起的结肠损伤结果[16]，本研究结果显示，高剂量组可明显改善小鼠结肠组织的杯状细胞减少、隐窝结构损伤及炎症浸润情况；低剂量组对小鼠结肠组织的腺体损伤的炎症浸润情况稍有改善。作为肠道炎症的重要指标，促炎细胞因子IL-6在UC诱导后显著增加，而IL-10在抑制肠道炎症中发挥重要作用[17-18]。本研究结果显示，高剂量组小鼠结肠组织中IL-6表达水平出现显著下降，而高、低剂量组均可明显提高小鼠结肠组织中的IL-10的表达水平。

TLR4/NF-κB信号通路的激活可增加促炎细胞因

子的表达，在炎症反应过程中具有重要作用。作为TLR4/NF-κB信号通路的效应蛋白，正常情况下p65和p52蛋白、IκB在胞质中形成稳定的复合体，TLR4被配体激活后，其胞内结构域招募MyD88，磷酸化IκB激酶（IKK），磷酸化的IKK进一步激活IκB，激活后的IκB会释放复合体中的p65并将其磷酸化，磷酸化后p65进入细胞核发挥转录作用。同时，IκB也可以进入细胞核，竞争性抑制p-p65的转录活性，所以细胞中p65的增多可以在胞质中与IκB结合，减少IκB的入核，同时可以生成更多的p-p65进入细胞核，发挥转录活性，加剧炎症反应[19]。而本实验结果显示，高剂量组小鼠结肠组织中TLR4、p65和p-p65表达水平均降低，从而减轻机体炎症反应。以上研究不仅揭示了四神丸加减方的疗效及其作用机制，也为阐释中医药疗效内涵提供有益借鉴。

[参考文献]

[1] NG S C，SHI H Y，HAMIDI N. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century：a systematic review of population-based studies[J]. Lancet，2017，390：2769-2778.

[2] LAHARIE D. Towards therapeutic choices in ulcerative colitis[]. Lancet，2017，390：98-99.

[3] DANESE S，FIOCCHI C. Ulcerative colitis[J]. The New England Journal of Medicine，2011，365：1713-1725.

[4] 沈洪，张声生，王垂杰，等. 中药分期序贯治疗轻中度溃疡性结肠炎111例疗效观察[J]. 中医杂志，2011，52(13)：1108-1111.

[5] 仝战旗，杨波，童新元，等. 复方苦参结肠溶胶囊治疗湿热内蕴型溃疡性结肠炎多中心、随机、双盲、对照研究[J]. 中国中西医结合杂志，2011，31(2)：172-176.

[6] 高艳奎，申睿，朱向东，等. 中医药治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展[J]. 中医药学报，2020，48(2)：75-80.

[7] 王佳. 辨证论治对溃疡性结肠炎相关细胞因子调节作用的研究进展[J]. 江西中医药大学学报，2015，27(3)：121-124.

[8] STEFAN W，VANESSA P，MARKUS K，et al. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation[J]. Nature Protocol，2017，12：1295-1309.

[9] ZENG Z R，ZHU Z H，YANG Y Y，et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong province，China：a prospective population-based study[J]. J Gastroenterol Hepatol，2013，28(7)：1148.

[10] YANG H，LI Y，WU W，et al. The incidence of inflammatory bowel disease in Northern China：a prospective population-based study[J]. Plos One，2014，9(7)：e101296.

[11] 崔茜，田振国，隋楠. 葛根芩连汤内服联合白头翁汤加减保留灌肠治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎患者疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报，2019，21(2)：202-205.

[12] 陈斌，庄昆海，刘凤斌. 刘凤斌教授治疗溃疡性结肠炎经验简介[J]. 新中医，2011，43(10)：139-141.

[13] 庄昆海，刘凤斌，劳绍贤教授对溃疡性结肠炎的辨证论治思想[J]. 广州中医药大学学报，2013，30(6)：914-916.

[14] 陈剑明，张声生，崔超. 基于经验辨证的溃疡性结肠炎常见证候及证候要素的临床研究[J]. 北京中医药，2011，30(6)：418-421.

[15] 曹燕飞，朱向东. 基于文献学方法对溃疡性结肠炎的中医证候要素分布规律及治法研究[J]. 中医研究，2013，26(10)：73-75.

[16] ZOLOTOVA N A，KIRIUKHIN S O，KHOCHANSKY D N，et al. Colonic morphological changes in experimental chronic colitis induced by dextran sulfate sodium[J]. Arkhiv Patologii，2014，76：29-34.

[17] GAO X H，CAO Q H，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：E2960-E2969.

[18] SHOUVAL D S，BISWAS A，GOETTEL J A，et al. Interleukin-10 Receptor Signaling in Innate Immune Cells Regulates Mucosal Immune Tolerance and Anti Inflamm-atory Macrophage Function[J]. Immunity，2014，40：706-719.

[19] 魏淑琴，宗晓，张俊英，等. 自发性细菌性腹膜炎血清PCT和TLR4/MyD88/NF-κB信号通路表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志，2022，32(13)：1936-1940.

（责任编辑：冯天保，邓乔丹）