

Compr Physiol, 2018, 8(3): 1031-1063.

[12] Ruan H, Dong L Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues [J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(2): 101-109.

[13] 梁天坚, 李黎明, 李本杰, 等. 基于网络药理学分析大柴胡汤治疗高脂血症的作用机制[J]. 中成药, 2021, 43(6): 1645-1652.

[14] Sangoi M B, Carvalho J A M, Guarda N S, et al. Association between urinary levels of interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha with glomerular and tubular damage indicators in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Lab, 2019, 65(11): 2193-2197.

[15] Akash M S H, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-

alpha: Role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 105-110.

[16] Wang D D, Lao L L, Pang X H, et al. Asiatic acid from Potentilla chinensis alleviates non-alcoholic fatty liver by regulating endoplasmic reticulum stress and lipid metabolism [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 65: 256-267.

[17] 黄丹娥, 李茹月, 蔡大可, 等. 银蓝调脂胶囊对巨噬细胞泡沫化的抑制作用及机制研究[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2018, 20(11): 2014-2020.

[18] 谢凯枫, 卓俊城, 曾晓会, 等. 银蓝调脂胶囊通过促进 RCT 和 TG 水解调控高脂血症小鼠脂质代谢的机制研究[J]. 中药材, 2018, 41(4): 955-960.

基于 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路探讨化浊解毒消痈方对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜的保护作用

娄莹莹^{1,2}, 李佃贵¹, 杨倩^{1,2}, 李燕³, 王思月³, 王志成³, 胡贺³
(1. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011; 2. 河北省中西医结合胃肠病研究重点实验室, 河北 石家庄 050011; 3. 河北中医药大学, 河北 石家庄 050200)

摘要: **目的** 基于 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路探讨化浊解毒消痈方对溃疡性结肠炎 (UC) 小鼠的作用。**方法** 将48 只小鼠随机分成正常组、模型组、美沙拉嗪组 (阳性药, 0.45 g/kg) 和化浊解毒消痈方高、中、低剂量组 (28.68、14.34、7.17 g/kg), 每组 8 只。除正常组外, 其余各组小鼠均采用 2.5% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 自由饮用 7 d 建立溃疡性结肠炎模型, 造模后各组灌胃给予相应剂量药物。给药 7 d 后, 分析小鼠疾病活动指数 (DAI) 评分, HE 染色观察结肠组织病理学改变, RT-qPCR 和 Western blot 法检测结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP mRNA 和蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 化浊解毒消痈方各剂量组和美沙拉嗪组小鼠 DAI 评分降低 ($P<0.05$), 结肠组织病理形态得到改善, 结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP mRNA 和蛋白表达降低 ($P<0.05$), 其中高剂量组作用与美沙拉嗪组相当。**结论** 化浊解毒消痈方能抑制结肠上皮细胞的过度凋亡, 对 UC 小鼠结肠损伤具有保护作用, 其作用机制可能与抑制 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路活化、抑制凋亡, 进而修复结肠黏膜、促进溃疡愈合有关。

关键词: 化浊解毒消痈方; 溃疡性结肠炎; PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)10-3415-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.043

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 又称为慢性非特异性溃疡性结肠炎, 现病因不明并且反复发作、轻重不等, 腹部疼痛、便中带黏液脓血、频繁腹泻、里急后重为其临床表现, 病位在乙状结肠和直肠。该病发病率逐年上升, 统计发现约有 1/5 慢性 UC 患者可能发展成结直肠癌

^[1-2], 称之为“绿色癌症”。UC 难以治愈, 容易反复发作, 严重影响个人健康和生活质量, 对我国公共卫生系统和社会造成巨大的挑战^[3]。

UC 普遍被认为与感染、精神心理、先天遗传、自身免疫等综合因素相关, 但发病机制尚未完全明确^[4]。内质网

收稿日期: 2023-03-17

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82104774); 国家中医药管理局重大疑难疾病 (溃疡性结肠炎) 中西医临床协作试点项目 (国中医药办医政发 [2018] 3 号); 国家中医临床研究基地建设项目 (国中医药办科技函 [2018] 18 号); 国家中医药管理局第三届国医大师传承工作室及全国名中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教函 [2012] 149 号); 河北省中医药管理局科研计划项目 (2020021)

作者简介: 娄莹莹 (1984—), 女 (满族), 博士, 主任医师, 从事消化系统疾病的中西医结合治疗研究。Tel: 15175150205, E-mail: yingzi135823@sina.com

3415

是细胞内的重要细胞器，肠上皮细胞（intestinal epithelial cells, IECs）中含有大量丰富的内质网结构，在内质网应激（endoplasmic reticulum stress, ERS）持续、严重的情况下，激活蛋白激酶 R 样内质网激酶（protein kinase R-like ER kinase, PERK）-真核细胞起始因子 2 α （eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α ）-C/EBP 同源蛋白（C/EBP homologous protein, CHOP）凋亡信号通路会引起细胞过度凋亡，导致肠黏膜损伤，是 UC 发病的重要病理机制^[5-6]。李佃贵教授以化浊解毒法为基本治疗大法，在此基础上提出溃疡性结肠炎浊毒致病论，建立化浊解毒有效方剂——化浊解毒消痢方。前期研究表明，该方通过恢复 Th1/Th2 平衡、抑制 UC 大鼠结肠上皮细胞的过度凋亡发挥抗炎作用^[7-8]。本实验进一步从调控 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路角度出发，探讨化浊解毒消痢方对 UC 小鼠结肠黏膜的保护作用，从而探讨其深层作用机制，为其临床应用提供客观依据。

1 材料

1.1 药物 化浊解毒消痢方由白头翁 12 g、藿香 12 g、佩兰 12 g、茵陈 15 g、黄连 12 g、黄柏 9 g、当归 12 g、白芍 20 g、白花蛇舌草 15 g、半枝莲 12 g、半边莲 12 g、秦皮 15 g、苦参 9 g、广木香 9 g 组成，购于河北省中医院中药房，经河北省中医院相聪坤主任药师鉴定为正品。美沙拉嗪肠溶片（0.25 g/片，批号 210817），购自葵花药业集团股份有限公司。

1.2 动物 SPF 级健康雄性 C57BL/6 小鼠，体质量 18~22 g，6~8 周龄，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK（京）2019-0010]，饲养于河北医科大学第四医院实验动物中心动物房 [实验动物使用许可证号 SYXK（冀）2022-011]，SPF 级标准环境，温度（23 $\pm$ 5） $^{\circ}$ C，相对湿度 30%~60%，光照/黑暗 12 h/12 h。本实验通过河北中医药大学伦理委员会批准（伦理号 DWLL2021053）。

1.3 试剂 葡聚糖硫酸钠（DSS，北京百诺威生物科技有限公司，批号 S414）； β -actin、eIF2 α 、ATF4 一抗（武汉赛维尔生物科技有限公司，批号 AC2020730004、157018041802、82019051502）；PERK 一抗（美国 CST 公司，批号 437028）；CHOP 一抗（武汉三鹰生物技术有限公司，批号 10003427）。

1.4 仪器 D3024R 台式高速冷冻离心机 [大龙兴创实验仪器（北京）股份公司]；Epoch 酶标检测仪（美国 BioTek

公司）；NanoDrop2000 超微量分光光度计（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；alphaEaseFC 灰度分析软件（美国 Alpha Innotech 公司）；BV-2 垂直电泳仪（武汉赛维尔生物科技有限公司）。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 将小鼠随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组和化浊解毒消痢方高、中、低剂量组，每组 8 只。除正常组外，其余各组给予小鼠 2.5% 葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium, DSS）溶液自由饮用 7 d，其间禁水，并每日更换新鲜 DSS 溶液，诱导小鼠 UC 模型。模型制备成功的标准为（1）小鼠体质量明显下降，出现腹泻、便血症状；（2）光镜下 HE 染色可见大量炎性细胞浸润，伴有隐窝脓肿，杯状细胞缺失，甚则可见溃疡形成。根据人与小鼠剂量换算^[9]，造模成功后化浊解毒消痢方高、中、低剂量组分别灌胃给予 28.68、14.34、7.17 g/kg 化浊解毒消痢方，美沙拉嗪组灌胃给予 0.45 g/kg 美沙拉嗪，正常组和模型组灌胃给予等量生理盐水，每天 1 次，连续 7 d。

2.2 疾病活动指数（DAI）评分 参照 Murano 等制定的 DAI 评分标准，观察整个实验过程中小鼠的生理状况，包括精神状态、粪便、活动、毛发、体质量、饮食等变化，进行 DAI 评分，评分标准见表 1。DAI =（体质量下降分数+粪便性状分数+便血情况分数）/3。

表 1 DAI 评分标准

分数/分	体质量下降率/%	粪便形状	便血情况
0	0	正常	隐血（-）
1	1~5	软的,成型	隐血（+）
2	6~10	稀便	隐血（++）
3	11~15	介于两者	隐血（+++）
4	>15	腹泻	肉眼血便

2.3 结肠黏膜大体观与组织病理学观察 取结肠组织，肉眼观察其形态变化。取部分上述组织，经脱水、包埋、制备切片后行常规 HE 染色，于光镜下观察病理形态变化。

2.4 RT-qPCR 法检测结肠组织 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP mRNA 表达 取 100 mg 结肠组织，TRIzol 一步法提取总 RNA，使用 Nanodrop 2000 超微量分光光度计检测 RNA 浓度、纯度，稀释至终质量浓度 100~500 ng/ μ L。RNA 于 PCR 仪上进行反转录，然后进行 PCR 扩增反应，以 GAPDH 为内参，2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算目的基因 mRNA 相对表达。引物序列见表 2。

表 2 引物序列

基因	正向序列	反向序列
PERK	5'-AGTGGGATTTCGACGTGGG-3'	5'-TCTTTTGAGGAAGTTTCTGGGTG-3'
eIF2 α	5'-CCCAGGAAGTAAAGGTGCCC-3'	5'-GGAGGCTCCTGTCTTGTCAACC-3'
ATF4	5'-AGACACCGGCAAGGAGGATG-3'	5'-AAGAGCTCATCTGGCATGTTT-3'
CHOP	5'-CCAGGAAACGAAGAGGAAGAAT-3'	5'-CACTGACCACTCTGTTCCGTTT-3'
GAPDH	5'-CCTCGTCCCTAGACAAAATG-3'	5'-TGAGGTCATGAAGGGCTCGT-3'

2.5 Western blot 法检测结肠组织 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP 蛋白表达 取 100 mg 结肠组织，加 10 倍量裂解液进行匀浆，于冰上裂解 30 min，离心后取上清液，使用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度，蛋白加热变性后上样，经 SDS-PAGE

3416

行匀浆，于冰上裂解 30 min，离心后取上清液，使用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度，蛋白加热变性后上样，经 SDS-PAGE

电泳、转膜后，5%脱脂奶粉封闭液室温封闭 30 min，加一抗（1：1 000）4℃摇床孵育过夜，次日洗膜 3 次，加二抗（1：3 000）室温孵育 30 min，洗膜 3 次后在暗室中显影、定影，使用 Alpha 软件处理并分析目标条带的光密度值，计算目的蛋白相对表达。

2.6 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件，计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，方差齐者组间比较采用 LSD 检验，方差不齐者组间比较采用 Dunnett's 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠一般情况 正常组小鼠皮毛光滑，精神状态佳，反应灵敏，饮水量及进食量正常，体质量稍增加；模型组小鼠皮毛光泽度差，易掉毛，精神状态差，反应迟钝，饮水量、进食量及体质量下降；给药 7 d 后，美沙拉嗪组和化浊解毒消痢方各剂量组小鼠一般情况改善，掉毛减少，精神状态尚可，活动度尚可，饮水量、进食量及体质量有一定程度恢复。实验过程中模型组死亡 2 只，化浊解毒消痢方高、中剂量组各死亡 1 只，低剂量组死亡 1 只。

3.2 化浊解毒消痢方对 UC 小鼠 DAI 评分的影响 与正常组比较，模型组小鼠 DAI 评分升高 ($P<0.05$)；与模型组比较，化浊解毒消痢方各剂量组和美沙拉嗪组小鼠 DAI 评分均降低 ($P<0.05$)；与美沙拉嗪组比较，化浊解毒消痢方高剂量组小鼠 DAI 评分无明显变化 ($P>0.05$)，中、低

剂量组小鼠 DAI 评分升高 ($P<0.05$)，见表 3。

表 3 各组小鼠 DAI 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)		
组别	动物数/只	DAI 评分/分
正常组	8	0.00±0.00
模型组	6	2.25±0.24 [*]
美沙拉嗪组	8	0.92±0.24 [#]
化浊解毒消痢方高剂量组	7	1.07±0.43 [#]
化浊解毒消痢方中剂量组	7	1.67±0.27 ^{#▲}
化浊解毒消痢方低剂量组	6	1.62±0.30 ^{#▲}

注：与正常组比较，^{*} $P<0.05$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ；与美沙拉嗪组比较，[▲] $P<0.05$ 。

3.3 化浊解毒消痢方对 UC 小鼠结肠组织病理形态的影响 正常组小鼠结肠组织正常，黏膜光滑，可见上皮组织与腺体结构完整、排列整齐，未出现充血、水肿及溃疡；模型组小鼠结肠组织严重损伤，黏膜水肿、充血，发现糜烂、溃疡灶形成，腺体排列紊乱，有大量炎性细胞浸润肠组织；与模型组比较，化浊解毒消痢方高剂量组和美沙拉嗪组小鼠结肠组织病理性损伤缓解，黏膜基本光滑，充血、水肿程度减轻，溃疡较少并出现已愈合的溃疡面，有基本完整的腺体结构伴随较少的被炎性细胞浸润的肠组织；化浊解毒消痢方中、低剂量组结肠组织病理性损伤减轻，黏膜表面欠光滑，轻度充血水肿，可见溃疡面和少量被破坏的腺体结构，出现溃疡面及边缘覆少量新生腺体，见图 1。

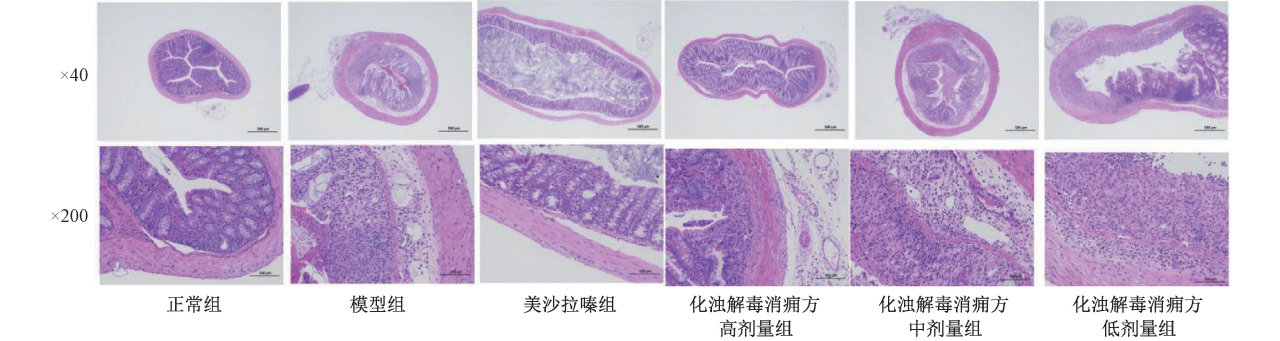


图 1 各组小鼠结肠组织 HE 染色

3.4 化浊解毒消痢方对 UC 小鼠结肠组织 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP mRNA 表达的影响 与正常组比较，模型组小鼠结肠组织 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP mRNA 表达升高 ($P<0.05$)；与模型组比较，化浊解毒消痢方各剂量组和美沙拉嗪组小鼠结肠组织 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP

mRNA 表达降低 ($P<0.05$)；与美沙拉嗪组比较，化浊解毒消痢方高剂量组小鼠结肠组织 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP mRNA 表达无明显变化 ($P>0.05$)，中、低剂量组 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP mRNA 表达升高 ($P<0.05$)，见表 4。

表 4 各组小鼠结肠组织 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)					
组别	动物数/只	PERK	eIF2 α	ATF4	CHOP
正常组	8	0.68±0.07	0.77±0.09	0.89±0.09	0.78±0.11
模型组	6	1.71±0.14 [*]	1.90±0.18 [*]	2.08±0.14 [*]	2.34±0.29 [*]
美沙拉嗪组	8	0.92±0.05 [#]	1.07±0.04 [#]	1.16±0.05 [#]	1.09±0.14 [#]
化浊解毒消痢方高剂量组	7	0.88±0.09 [#]	1.06±0.13 [#]	1.19±0.12 [#]	1.11±0.12 [#]
化浊解毒消痢方中剂量组	7	1.09±0.11 ^{#▲}	1.34±0.13 ^{#▲}	1.44±0.11 ^{#▲}	1.43±0.09 ^{#▲}
化浊解毒消痢方低剂量组	6	1.39±0.12 ^{#▲}	1.62±0.13 ^{#▲}	1.70±0.12 ^{#▲}	1.85±0.10 ^{#▲}

注：与正常组比较，^{*} $P<0.05$ ；与模型组比较，[#] $P<0.05$ ；与美沙拉嗪组比较，[▲] $P<0.05$ 。

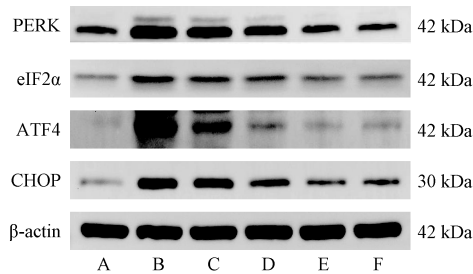
3.5 化浊解毒消痢方对 UC 小鼠结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组小鼠结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 蛋白表达升高 ($P<0.05$);与模型组比较,化浊解毒消痢方各剂量组和美沙拉嗪组小鼠结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 蛋白

表达降低 ($P<0.05$);与美沙拉嗪组比较,化浊解毒消痢方高剂量组小鼠结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 蛋白表达无明显变化 ($P>0.05$),中、低剂量组 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 蛋白表达升高 ($P<0.05$),见表 5、图 2。

表 5 各组小鼠结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	PERK/β-actin	eIF2α/β-actin	ATF4/β-actin	CHOP/β-actin
正常组	8	0.30±0.03	0.22±0.02	0.08±0.01	0.19±0.01
模型组	6	0.88±0.02 [*]	0.49±0.14 [*]	0.46±0.03 [*]	0.66±0.02 [*]
美沙拉嗪组	8	0.38±0.01 [#]	0.25±0.01 [#]	0.12±0.01 [#]	0.30±0.16 [#]
化浊解毒消痢方高剂量组	7	0.41±0.01 [#]	0.27±0.01 [#]	0.18±0.02 [#]	0.29±0.12 [#]
化浊解毒消痢方中剂量组	7	0.57±0.02 ^{#▲}	0.31±0.02 ^{#▲}	0.17±0.02 ^{#▲}	0.45±0.16 ^{#▲}
化浊解毒消痢方低剂量组	6	0.71±0.04 ^{#▲}	0.38±0.02 ^{#▲}	0.27±0.12 ^{#▲}	0.60±0.17 ^{#▲}

注:与正常组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与美沙拉嗪组比较,[▲] $P<0.05$ 。



注: A 为正常组, B 为模型组, C~E 为化浊解毒消痢方低、中、高剂量组, F 为美沙拉嗪组。

图 2 各组小鼠结肠组织 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 蛋白条带

4 讨论

UC 作为炎症性肠病中的一种,发病率和患病率增长迅速,预计到 2025 年我国将有 150 万例炎症性肠病患者^[10],且具有发展成结直肠癌的风险^[11-13]。UC 发生发展的重要原因之一是肠上皮细胞的过度凋亡^[14]。通过抑制肠上皮细胞的过度凋亡,可以促进肠黏膜愈合,实现治疗 UC 的作用。

细胞凋亡可以通过内在线粒体通路、外在死亡受体通路和内质网通路来触发。内质网通路主要是通过 ERS 诱导细胞凋亡,强烈持续的 ERS 是诱导肠上皮细胞凋亡的重要途径。细胞器受到内外环境应激因素的刺激,胞内稳态发生变化,尤其是内质网(endoplasmic reticulum, ER)功能紊乱,导致未折叠或错误折叠的蛋白大量堆积,引起 ERS,细胞内稳态被破坏,引起蛋白质翻译程度下降、靶基因转录上调,这种反应称为未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[15]。严重且持续的 ERS 会造成内质网反应超负荷,促生存模式的 UPR 会立即转为促凋亡模式,下游通路 PERK/eIF2α/ATF4、IRE1/JNK/caspase12 和 ATF6 分别激活,形成 ERS 介导的细胞凋亡信号转导途径^[16]。本实验发现通过 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 途径可以调控 ERS 介导细胞凋亡。PERK 通过对自身磷酸化并且催化 eIF2α,对细胞中蛋白质的合成起到抑制作用,进而减轻内质网压力,同时通过活化转录活化因子 4(activating transcription factor 4, ATF4),上调内质网应激诱导细胞凋亡标志性蛋

白 CHOP 的表达。CHOP 一方面对抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达抑制,另一方面对抗促凋亡蛋白基因 BAX/BA、BIM 的表达上调,破坏内质网膜完整性,使 Ca²⁺向胞质外流;同时 CHOP 激活一系列信号传导途径上调 caspase3 表达,最终诱发细胞凋亡^[17-19]。研究发现,肠上皮细胞发生 ERS 时,PERK/eIF2α 通路的激活可导致 UC 发生发展^[20-21]。

目前中医药治疗 UC 在临床上效果显著。国医大师李佃贵教授首创中医新理论——“浊毒理论”,认为浊毒稽留体内,会对人体气血、脏腑等造成影响,致使人体阴阳平衡失调而发病,“浊毒”贯穿 UC 发展始终,肝郁、脾弱、肾虚为本,以浊毒、瘀为标^[22]。化浊解毒消痢方由白头翁汤、当归芍药散、香连丸三方加减化裁而来,治疗 UC 疗效显著。本研究结果表明,经化浊解毒消痢方干预后,UC 小鼠 DAI 评分降低,结肠组织病理形态有所改善。与正常组比较,模型组小鼠 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 表达均升高;经化浊解毒消痢方给药后,小鼠 PERK、eIF2α、ATF4、CHOP 表达均降低,其中高剂量组作用最佳,并且与美沙拉嗪组效果相当。

综上所述,DSS 诱导 UC 小鼠中,ERS 参与了 UC 发生发展,化浊解毒消痢方对 UC 小鼠的肠黏膜保护作用可能是通过抑制 ERS 介导的 PERK/eIF2α/ATF4/CHOP 信号通路,抑制肠上皮细胞凋亡,减轻肠道黏膜损伤实现的。本研究为开发 UC 相关的新靶点药物提供了新的依据。课题组将进一步挖掘化浊解毒中药深层作用机制,探讨与中医“浊毒”契合的分子基础,为临床治疗 UC 进一步提供特色、有效药物。

参考文献:

[1] Chen X L, Wen Y, Wu Z C, et al. Development of a traditional Chinese medicine syndrome—Specific scale for ulcerative colitis: The large intestine Dampness-Heat syndrome questionnaire[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 4039019.

[2] Bopanna S, Ananthakrishnan A N, Kedia S, et al. Risk of colorectal cancer in Asian patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol*

Hepatol, 2017, 2(4): 269-276.

[3] Lamb C A, Kennedy N A, Raine T, *et al.* British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [J]. *Gut*, 2019, 68 (Suppl 3): s1-s106.

[4] Ramos G P, Papadakis K A. Mechanisms of disease inflammatory bowel diseases [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94 (1): 155-165.

[5] 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.

[6] Hosomi S, Kaser A, Blumberg R S. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy as interlinking pathways in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(1): 81-88.

[7] 娄莹莹, 李佃贵, 赵亚萍, 等. 化浊解毒消痢方及拆方对溃疡性结肠炎大鼠 Th1/Th2 平衡的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 187-189.

[8] 娄莹莹, 李佃贵, 霍永利, 等. 化浊解毒方对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜的保护作用 [J]. 中成药, 2021, 43 (11): 3199-3201.

[9] 陈 奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.

[10] Kaplan G G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12): 720-727.

[11] Kunovszki P, Milassin Á, Gimesi-Országh J, *et al.* Epidemiology, mortality and prevalence of colorectal cancer in ulcerative colitis patients between 2010-2016 in Hungary—a population-based study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233238.

[12] Wei S C, Sollano J, Hui Y T, *et al.* Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(3): 275-289.

[13] Chen M Y, Qiu Z W, Tang H M, *et al.* Efficacy and safety of bifid triple viable plus aminosalicic acid for the treatment of ulcerative colitis: A syatematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(47): e17955.

[14] 惠 毅, 闫曙光, 王晓龙. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞凋亡和 Bel-2/Bax 蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 149-151.

[15] Santofimia-Castaño P, Izquierdo-Alvarez A, de la Casa-Resino I, *et al.* Ebselen alters cellular oxidative status and induces endoplasmic reticulum stress in rat hippocampal astrocytes [J]. *Toxicology*, 2016, 357-358: 74-84.

[16] Guo H L, Hassan H M, Ding P P, *et al.* Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA *via* inhibition of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway [J]. *Toxicology*, 2017, 378: 65-75.

[17] Abdullah A, Ravanan P. The unknown face of IRE1 α - beyond ER stress [J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(5): 359-368.

[18] 李 彪, 台 勇, 迟正锁, 等. 基于内质网应激 PERK-ATF4-CHOP 信号通路探讨白藜芦醇对 AD 大鼠脑神经细胞凋亡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(20): 2443-2446; 2450.

[19] Hu H, Tian M X, Ding C, *et al.* The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection [J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3083.

[20] Kopp M C, Larburu N, Durairaj V, *et al.* UPR proteins IRE1 and PERK switch BiP from chaperone to ER stress sensor [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(11): 1053-1062.

[21] Zheng L, Zhang Y L, Dai Y C, *et al.* Jianpi Qingchang decoction alleviates ulcerative colitis by inhibiting nuclear factor- κ B activation [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23 (7): 1180-1188.

[22] 张 纨, 孙建慧, 李 娅, 等. 国医大师李佃贵治疗溃疡性结肠炎经验 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1504-1506.