

九味白术汤对急性溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜免疫屏障及 miR-155/SOCS-1 轴的影响

杨万荷, 崔路佳, 张东艳, 王昌高, 晷慧
(海南省人民医院消化内科, 海南 海口 570000)

摘要: **目的** 探讨九味白术汤对溃疡性结肠炎(UC)大鼠肠黏膜免疫屏障及微小RNA(miR)-155/细胞因子信号转导抑制因子-1(SOCS-1)轴的影响。**方法** 将大鼠随机分为对照组、模型组、药物组、药物+阴性对照组、药物+miR-155过表达组,每组8只,以2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导建立UC模型,给药7d后,检测疾病活动指数(DAI)评分,HE染色观察结肠黏膜组织形态变化,ELISA法检测结肠黏膜组织TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平,RT-qPCR法检测结肠黏膜组织miR-155表达,Western blot法检测结肠黏膜组织SOCS-1、GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3蛋白表达。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠1、2、3、4、5、6、7d DAI评分升高($P<0.05$);与模型组比较,药物组大鼠5、6、7d DAI评分降低($P<0.05$)。与对照组比较,模型组大鼠结肠黏膜损伤评分,结肠黏膜组织病理学评分,结肠黏膜组织TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平,miR-155表达,GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3蛋白表达均升高($P<0.05$),SOCS-1蛋白表达降低($P<0.05$);与模型组比较,药物组、药物+阴性对照组大鼠结肠黏膜损伤评分,结肠黏膜组织病理学评分,结肠黏膜组织TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平,miR-155表达,GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3蛋白表达均降低($P<0.05$),SOCS-1蛋白表达升高($P<0.05$)。**结论** 九味白术汤对UC大鼠肠黏膜免疫屏障具有保护作用,该作用可能与抑制miR-155表达从而促进SOCS-1表达有关。

关键词: 九味白术汤; 溃疡性结肠炎; 肠黏膜免疫屏障; miR-155/SOCS-1轴

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)07-2393-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.07.050

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种侵及结肠黏膜的慢性非特异性炎症疾病,主要病变位于结肠黏膜及黏膜下层,病程迁延不愈^[1],影响机体健康。UC发病机制复杂,与免疫异常、遗传、环境、神经等多因素有关,免疫异常表现为宿主对正常刺激产生的异常免疫反应造成机体肠黏膜免疫屏障破坏现象^[2]。因此,肠黏膜免疫屏障修复对于机体至关重要。目前,临床上治疗UC的药物主要包括肾上腺皮质激素类、水杨酸类、免疫抑制剂等,但缺乏根治药物^[3]。中药治疗UC疗效稳定,且副作用小,已成为首选。九味白术汤用于治疗UC初见成效^[4],但具体作用机制尚不清楚。微小RNA(microRNA, miRNA)在相关疾病中调节免疫系统越来越受到人们重视。研究发现,miR-155在UC中表达升高,并且作为炎症因子的调节剂,能够促进UC的发展^[5]。细胞因子信号转导抑制因子-1(suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1)与自身免疫、超敏反应、肿瘤等都关系密切,作为miR-155下游调控基因,可调控免疫功能,从而调控免疫性血小板减少症^[6]。九味白术汤是否能调控miR-155/SOCS-1轴从而影响疾病尚未可知。因此,本研究构建UC大鼠模型,九味白术汤给药并过表达miR-155观察其影响,并探讨其机制。

1 材料

1.1 动物 40只SPF级SD大鼠,6周龄,体质量(200 \pm 20)g,雄雌各半,购自珠海百试通生物科技有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(粤)2020-0051,饲养于海南省药品检验所,实验动物使用许可证号SYXK(琼)2016-0009,在温度(24 \pm 0.5) $^{\circ}$ C、相对湿度(50 \pm 5)%、12h/12h光照/黑暗条件下正常摄食饮水,实验过程中通风良好。研究经海南省人民医院动物实验伦理委员会批准。

1.2 药物 九味白术汤由葛根、红藤各30g,党参20g,白术、茯苓、藿香、白及各15g,木香10g,甘草5g组成,经海南省人民医院主任药师吴琼诗鉴定为正品。药材研磨粉碎后加入10倍量蒸馏水浸泡30min,常规煎煮1h,过滤后滤渣加入8倍量蒸馏水,煎煮1h,过滤,合并2次水煎液,浓缩至1.8g/mL,置于4 $^{\circ}$ C冰箱中备用。

1.3 试剂与仪器 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)(北京索莱宝科技有限公司,货号P7020); agomiRNA阴性对照、agomiR-155(上海吉凯基因医学科技股份有限公司); 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成; 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,货号C0105); 大鼠肿瘤坏死因子- α (tumor

收稿日期: 2021-12-26

作者简介: 杨万荷(1987—),女,硕士,主治医师,研究方向为炎症性肠病。Tel: 18889545423, E-mail: ywhee33@163.com

necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL) -6、IL-1 β 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒、一抗 SOCS-1、糖蛋白 130 (glycoprotein130, GP130)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、维甲酸相关孤儿核受体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) (英国 Abcam 公司, 货号 ab100785、ab234570、ab255730、ab280884、ab97505、ab15323、ab111174、ab68153); 大鼠 IL-23 ELISA 试剂盒 (南京森贝伽生物科技有限公司, 货号 SBJ-R0435)。实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, RT-qPCR) 仪 (瑞典 Roche 公司, 型号 LightCycler480); 蛋白凝胶成像系统 (上海天能科技有限公司, 型号 4200)。

2 方法

2.1 分组与造模 40 只大鼠随机分为对照组、模型组、药物组、药物+阴性对照组、药物+miR-155 过表达组, 每组 8 只。除对照组外, 其余各组参考文献 [7] 报道制备 UC 模型。大鼠禁食不禁水 24 h, 麻醉后将 100 mg/kg TNBS (5% TNBS 溶液与 50% 乙醇按 1:1 比例混合) 经 14 号导尿管缓慢注入肛门 8 cm 左右深的肠腔内灌注, 捏紧肛门, 提起尾部倒置 30 s; 对照组除注射 0.25 mL 生理盐水外, 其余操作相同。

2.2 给药 造模后, 药物组灌胃 32.55 g/kg 九味白术汤^[4], 药物+阴性对照组在药物组基础上于肠腔处注射 10 μ L 20 nmol/mL agomiRNA 阴性对照, 药物+miR-155 过表达组在药物组基础上肠腔处注射 10 μ L 20 nmol/mL agomiR-155, 对照组、模型组均灌胃和肠腔注射等体积生理盐水, 连续 7 d。实验期间, 每天称定大鼠体质量, 观察粪便性状。

2.3 样本收集 给药结束后, 收集结肠黏膜组织, 远端置于 4% 多聚甲醛中固定, 近端置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存。

2.4 疾病活动指数 (DAI) 评分 根据粪便性状和体质量下降率进行 DAI 评分^[8], 标准为正常, 0 分; 便软但成形, 2 分; 便软不成形, 3 分; 腹泻, 4 分, 而给药后体质量下降率评分标准为下降率<1%, 0 分; 1%~5%, 1 分; 5%~10%, 2 分; 10%~15%, 3 分; >15%, 4 分。

2.5 肠黏膜损伤评分 自肛门处向上取 (8 \pm 2) cm, 沿纵轴切片, 生理盐水冲洗后, 参考 Luketal 标准^[9]进行肠黏膜损伤评分, 即无炎症和溃疡, 0 分; 局部出血但无溃疡, 1 分; 出血且肠壁变厚但无溃疡, 2 分; 1 处出现溃疡及炎症, 直径约 0~1 cm, 3 分; 2 处出现溃疡及炎症, 直径约 1.1~2 cm, 但肠管与脏器无粘连, 4 分; 溃疡直径>2 cm, 肠壁增厚且与周围脏器粘连严重, 5 分。

2.6 HE 染色观察结肠黏膜组织形态 取于 4% 多聚甲醛固定的结肠组织, 经脱钙、脱水、透化后, 石蜡包埋切片 (5 μ m), 二甲苯脱蜡, 乙醇水合, 经苏木精染色、盐酸分化、伊红复染后, 显微镜下观察组织学形态。结肠黏膜组

织病理学评分^[10]标准为肠黏膜、绒毛完整, 结构完整, 0 分; 轻度黏膜下和 (或) 固有层分离, 1 分; 中度黏膜下和 (或) 固有层分离, 2 分; 严重黏膜下和 (或) 固有层分离, 基层水肿, 绒毛脱落, 3 分; 肠绒毛消失, 肠坏死, 4 分。

2.7 ELISA 法检测大鼠结肠黏膜组织 TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平 取结肠组织约 50 mg, 严格按照相应 ELISA 试剂盒说明书检测 TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平。

2.8 RT-qPCR 法检测结肠黏膜组织 miR-155 表达 取结肠组织约 20 mg, miRNA 提取试剂盒提取 miRNA, 分光光度计检测 RNA 纯度和浓度, 使用 miRNA First Strand cDNA Synthesis Kit 合成 cDNA, RT-qPCR 仪检测结肠黏膜组织 miR-155 表达。miR-155 正向序列 5'-TTAATGCTAATCGTGATAG-3', 反向序列 5'-ACCTGAGAGTAGACCAGA-3'; 内参 U6 正向序列 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAA-3', 反向序列 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应体系为 20 μ L [1 μ L 50 ng/ μ L cDNA、正反向引物 (10 μ mol/L) 各 0.5 μ L、10 μ L 2 \times SYBR Premix Ex Taq、8 μ L ddH₂O]。反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 45 s, 共 40 个循环。通过 2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算 miR-155 相对表达。

2.9 Western blot 法检测结肠黏膜组织 SOCS-1、GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 蛋白表达 取结肠组织约 50 mg, 手术剪剪碎, 加蛋白裂解液冰上研磨裂解, 4 $^{\circ}$ C、13 000 r/min 离心 20 min, 取上清液, 即为总蛋白。凝胶电泳分离蛋白质, 转至 NC 膜, 5% 脱脂奶粉溶液室温封闭 2 h, 加入一抗 SOCS-1、GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3、GAPDH, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 加入二抗室温孵育 1 h, 蛋白凝胶成像系统拍照, 进行定量分析。

2.10 统计学分析 通过 SPSS 24.0 软件进行处理, 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, 组间两两比较采用 SNK- q 法。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 九味白术汤对 UC 大鼠 DAI 评分的影响 与对照组比较, 模型组大鼠 1、2、3、4、5、6、7 d DAI 评分升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 药物组、药物+阴性对照组大鼠 5、6、7 d DAI 评分降低 ($P<0.05$); 药物+miR-155 过表达组大鼠 2、4 d DAI 评分升高 ($P<0.05$), 7 d DAI 评分降低 ($P<0.05$)。与药物组、药物+阴性对照组比较, 药物+miR-155 过表达组大鼠 2、3、4、5、6、7 d DAI 评分升高 ($P<0.05$)。见表 1。

3.2 九味白术汤对 UC 大鼠肠黏膜损伤评分的影响 与对照组比较, 模型组大鼠肠黏膜损伤评分升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 各给药组大鼠肠黏膜损伤评分降低 ($P<0.05$); 与药物组、药物+阴性对照组比较, 药物+miR-155 过表达组大鼠肠黏膜损伤评分升高 ($P<0.05$)。见表 2。

3.3 九味白术汤对 UC 大鼠结肠黏膜组织形态的影响 对照组大鼠结肠黏膜组织绒毛分布均匀、排列整齐; 模型组

表1 各组大鼠DAI评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
对照组	2.12±0.26	2.15±0.35	2.10±0.42	2.12±0.32	2.14±0.15	2.13±0.16	2.08±0.22
模型组	5.16±0.45 ^a	4.73±0.23 ^a	4.56±0.43 ^a	4.22±0.37 ^a	4.15±0.24 ^a	3.87±0.29 ^a	4.46±0.34 ^a
药物组	5.24±0.53	4.74±0.31	4.21±0.13	4.13±0.43	3.47±0.26 ^b	3.13±0.13 ^b	2.73±0.34 ^b
药物+阴性对照组	5.31±0.47	4.77±0.34	4.24±0.25	4.11±0.32	3.43±0.26 ^b	3.34±0.23 ^b	2.82±0.29 ^b
药物+miR-155过表达组	5.27±0.36	5.26±0.35 ^{bcd}	4.96±0.31 ^{cd}	4.76±0.41 ^{bcd}	4.48±0.32 ^{cd}	4.15±0.26 ^{cd}	3.56±0.35 ^{bcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与药物组比较,^c $P<0.05$;与药物+阴性对照组比较,^d $P<0.05$ 。

表2 各组大鼠肠黏膜损伤评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	肠黏膜损伤评分
对照组	0.25±0.03
模型组	4.12±0.25 ^a
药物组	2.03±0.17 ^b
药物+阴性对照组	2.06±0.22 ^b
药物+miR-155过表达组	2.76±0.33 ^{bcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与药物组比较,^c $P<0.05$;与药物+阴性对照组比较,^d $P<0.05$ 。

大鼠结肠黏膜组织出现明显的出血、充血、水肿现象,可

见溃疡形成,病变深达黏膜下层、基层,炎症浸润明显;药物组、药物+阴性对照组大鼠肠黏膜及黏膜下层症状明显缓解,肠黏膜溃疡呈愈合式改变;药物+miR-155过表达组大鼠肠黏膜及黏膜下层病变严重,见图1。与对照组比较,模型组大鼠结肠黏膜组织病理学评分升高($P<0.05$);与模型组比较,各给药组大鼠结肠黏膜组织病理学评分降低($P<0.05$);与药物组、药物+阴性对照组比较,药物+miR-155过表达组大鼠结肠黏膜组织病理学评分升高($P<0.05$),见表3。

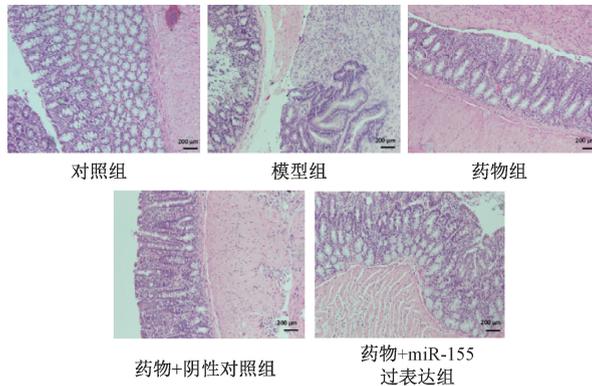


图1 各组大鼠结肠黏膜组织形态 (HE染色, ×200)

表3 各组大鼠结肠黏膜组织病理学评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	结肠黏膜组织病理学评分
对照组	0.14±0.03
模型组	3.46±0.35 ^a
药物组	1.33±0.24 ^b
药物+阴性对照组	1.35±0.23 ^b
药物+miR-155过表达组	2.45±0.18 ^{bcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与药物组比较,^c $P<0.05$;与药物+阴性对照组比较,^d $P<0.05$ 。

表4 各组大鼠结肠黏膜组织 TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平比较 (pg/mg, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	TNF- α	IL-23	IL-6	IL-1 β
对照组	21.13±3.02	123.13±4.16	58.85±6.85	14.58±3.16
模型组	38.16±2.26 ^a	368.85±23.86 ^a	206.64±15.81 ^a	53.48±6.18 ^a
药物组	23.19±3.15 ^b	198.46±25.15 ^b	106.16±8.76 ^b	26.48±3.88 ^b
药物+阴性对照组	23.42±2.82 ^b	203.46±24.44 ^b	104.58±7.95 ^b	25.84±3.15 ^b
药物+miR-155过表达组	34.16±3.16 ^{bcd}	308.49±26.85 ^{bcd}	178.65±15.16 ^{bcd}	46.48±4.68 ^{bcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与药物组比较,^c $P<0.05$;与药物+阴性对照组比较,^d $P<0.05$ 。

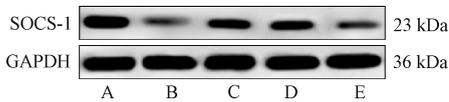
肠黏膜组织 miR-155 表达升高 ($P<0.05$), SOCS-1 蛋白表达降低 ($P<0.05$);与模型组比较,药物组、药物+阴性对照组大鼠结肠黏膜组织 miR-155 表达降低 ($P<0.05$),

3.4 九味白术汤对 UC 大鼠结肠黏膜组织 TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平的影响 与对照组比较,模型组大鼠结肠黏膜组织 IL-23、IL-6、IL-1 β 水平升高 ($P<0.05$);与模型组比较,各给药组大鼠结肠黏膜组织 TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平降低 ($P<0.05$);与药物组、药物+阴性对照组比较,药物+miR-155 过表达组大鼠结肠黏膜组织 TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平升高 ($P<0.05$),见表4。

3.5 九味白术汤对 UC 大鼠结肠黏膜组织 miR-155 mRNA 和 SOCS-1 蛋白表达的影响 与对照组比较,模型组大鼠结

肠黏膜组织 miR-155 表达升高 ($P<0.05$), SOCS-1 蛋白表达降低 ($P<0.05$);与药物组、药物+阴性对照组比较,药物+miR-155 过表达组大鼠结肠黏膜组织 miR-155 表达升高 ($P<0.05$), SOCS-1 蛋白表达降低 ($P<0.05$),

0.05), 见图2、表5。



注: A~E 分别为对照组、模型组、药物组、药物+阴性对照组、药物+miR-155 过表达组。

图2 各组大鼠结肠黏膜组织 SOCS-1 蛋白条带图

表5 各组大鼠结肠黏膜组织 miR-155 mRNA、SOCS-1 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	miR-155	SOCS-1/GAPDH
对照组	1.03±0.16	0.86±0.08
模型组	2.63±0.31 ^a	0.09±0.01 ^a
药物组	1.46±0.22 ^b	0.46±0.05 ^b
药物+阴性对照组	1.48±0.26 ^b	0.47±0.06 ^b
药物+miR-155 过表达组	2.48±0.34 ^{cd}	0.14±0.02 ^{cd}

注: 与对照组比较,^a $P<0.05$; 与模型组比较,^b $P<0.05$; 与药物组比较,^c $P<0.05$; 与药物+阴性对照组比较,^d $P<0.05$ 。

3.6 九味白术汤对 UC 大鼠结肠黏膜组织 GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 蛋白表达的影响 与对照组比较, 模型组大

表6 各组大鼠结肠黏膜组织 GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	GP130	iNOS	ROR γ t	STAT3
对照组	0.13±0.03	0.14±0.02	0.18±0.02	0.08±0.01
模型组	1.03±0.08 ^a	0.73±0.08 ^a	0.45±0.05 ^a	1.13±0.09 ^a
药物组	0.46±0.04 ^b	0.29±0.03 ^b	0.23±0.03 ^b	0.48±0.05 ^b
药物+阴性对照组	0.47±0.06 ^b	0.27±0.03 ^b	0.24±0.04 ^b	0.46±0.05 ^b
药物+miR-155 过表达组	0.94±0.11 ^{cd}	0.49±0.05 ^{bed}	0.46±0.05 ^{cd}	0.87±0.08 ^{bed}

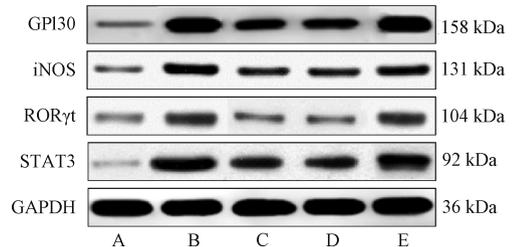
注: 与对照组比较,^a $P<0.05$; 与模型组比较,^b $P<0.05$; 与药物组比较,^c $P<0.05$; 与药物+阴性对照组比较,^d $P<0.05$ 。

4 讨论

UC 中医属“湿泻”“泄泻”“肠癖”“久痢”等范畴^[11]。九味白术汤以七味白术散为基础, 添加红藤、白及形成的方剂, 其中党参、白术、茯苓、甘草可健脾益气、利水渗湿; 藿香能醒脾开胃; 葛根可甘淡升阳、助脾升清; 木香行气导滞; 红藤可活血化瘀、清热解毒; 白及可收敛止血、预防溃疡等^[12-14]。本研究发现, 九味白术汤能够降低 UC 大鼠 DAI 评分、肠黏膜损伤评分、结肠黏膜组织病理学评分, 缓解肠黏膜及黏膜下层充血、水肿现象, 实现对 UC 的保护。

肠黏膜免疫屏障缺陷包括自身抗体、细胞因子、Toll 样受体、黏附分子等免疫因素功能异常^[15-16]。调节免疫和炎症的核心为 TNF- α , TNF- α 刺激能够诱导 IL-6 的产生, 从而激活 GP130、STAT3, 加速 UC 的发展^[17]。IL-23 在 UC 中高表达, 可诱导 IL-17 的产生, IL-17 又能诱导 IL-6 的产生, 从而发挥作用, 且致炎效应细胞 Th17 产生的 IL-17 能够诱导 UC 的发生^[18]。而 GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 作为肠黏膜免疫功能亢进因子, 其水平反映肠黏膜微环境状况^[19]。本研究显示, UC 模型大鼠结肠黏膜组织中炎症因子 TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 β 水平升高, 肠黏膜免疫功能因子 GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 蛋白表达升高, 提示在 UC 中出现肠黏膜炎症免疫功能紊乱, 导致促炎因子分泌过

鼠结肠黏膜组织 GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 蛋白表达升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 药物组、药物+阴性对照组大鼠结肠黏膜组织 GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 蛋白表达, 药物+miR-155 过表达组大鼠结肠黏膜组织 iNOS、STAT3 蛋白表达降低 ($P<0.05$); 与药物组、药物+阴性对照组比较, 药物+miR-155 过表达组大鼠结肠黏膜组织 GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 蛋白表达升高 ($P<0.05$), 见图3、表6。



注: A~E 分别为对照组、模型组、药物组、药物+阴性对照组、药物+miR-155 过表达组。

图3 各组大鼠结肠黏膜组织 GP130、iNOS、ROR γ t、STAT3 蛋白条带图

多, 进而刺激黏膜免疫功能因子。与模型组比较, 药物组炎症因子、肠黏膜免疫功能因子蛋白表达降低, 提示九味白术汤可以缓解肠黏膜的免疫功能紊乱现象, 实现对疾病的保护。

研究发现 miR-155 在 UC 中表达增加从而加重疾病进程^[20]; miR-155 可通过靶基因作用影响多种免疫细胞功能。SOCS-1 作为下游负调控因子, 能够负调控 STAT 通路, 且可抑制 IL-6 等多种细胞因子的信号转导作用^[21]。本研究显示, 药物治疗后 miR-155 表达降低, SOCS-1 蛋白表达升高; 在药物基础上过表达 miR-155 能够降低 SOCS-1 蛋白表达, 加重病症, 提示九味白术汤通过抑制 miR-155 表达, 促进 SOCS-1 蛋白表达, 从而抑制促炎因子信号转导、肠黏膜免疫功能因子的表达, 实现对疾病的保护作用。

综上所述, 九味白术汤能够抑制 miR-155 表达, 从而促进 SOCS-1 蛋白表达, 实现对 UC 中促炎因子、肠黏膜免疫因子的抑制, 实现对肠黏膜免疫屏障功能的保护。但九味白术汤作为中成药, 成分复杂, 主要是某味药物还是相互作用发挥功效, 需进一步研究。

参考文献:

[1] Nakada N, Mikami T, Horie K, et al. Expression of CA2 and CA9 carbonic anhydrases in ulcerative colitis and ulcerative

- colitis-associated colorectal cancer [J]. *Pathol Int*, 2020, 70 (8): 523-532.
- [2] Kayashima A, Shimozaki K, Hirata K, et al. Ulcerative colitis exacerbation after the onset of immune checkpoint inhibitor related colitis [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2021, 14 (1): 152-158.
- [3] 赵仲禄, 文俊. 从“脾虚致泄”探讨参苓白术散加减治疗溃疡性结肠炎[J]. *中国民族民间医药*, 2019, 28(12): 64-66.
- [4] 彭树灵, 杨淑君. 九味白术汤对溃疡性结肠炎大鼠血清 TNF- α 及 IL-4 水平的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(7): 40-42.
- [5] Hou J, Chen B, Hu X, et al. miR-155 targets Est-1 and induces ulcerative colitis via the IL-23/17/6-mediated Th17 pathway [J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(10): 1289-1295.
- [6] Chang Y Y, Chen X, Tian Y Y, et al. Downregulation of microRNA-155-5p prevents immune thrombocytopenia by promoting macrophage M2 polarization via the SOCS1-dependent PD1/PDL1 pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 257(15): 118057.
- [7] Pavan E, Damazo A S, Arunachalam K, et al. *Copaifera malmi* Harms leaves infusion attenuates TNBS-ulcerative colitis through modulation of cytokines, oxidative stress and mucus in experimental rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113499.
- [8] Islam M S, Murata T, Fujisawa M, et al. Anti-inflammatory effects of phytosteryl ferulates in colitis induced by dextran sulphate sodium in mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(4): 812-824.
- [9] Xue B, Liu X, Dong W, et al. EGCG maintains Th1/Th2 balance and mitigates ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in rats [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 16 (11): 3057268.
- [10] Luk H H, Ko J K S, Fung H S, et al. Delineation of the protective action of zinc sulfate on ulcerative colitis in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 443(1-3): 197-204.
- [11] 钱会南.《黄帝内经》泄泻之论的临床启示[J]. *安徽中医药大学学报*, 2014, 33(5): 1-3.
- [12] 孙必强, 周英, 刘卫东, 等. 不同剂型七味白术散对肠道菌群失调小鼠肠黏膜和血清 TNF- α , IL-6 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(4): 95-100.
- [13] 朱文静, 叶红, 杨玉芳. 红藤方在治疗子宫内膜异位症中的应用进展[J]. *中国临床实用医学*, 2019, 10(1): 69-71.
- [14] 孙爱静, 庞素秋, 王国权. 中药白及化学成分与药理活性研究进展[J]. *环球中医药*, 2016, 9(4): 507-511.
- [15] Pan H H, Zhou X X, Ma Y Y, et al. Resveratrol alleviates intestinal mucosal barrier dysfunction in dextran sulfate sodium-induced colitis mice by enhancing autophagy [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(33): 4945-4959.
- [16] Semiz A, Acar O O, Etin H, et al. Suppression of inflammatory cytokines expression with bitter melon (*Momordica Charantia*) in TNBS-instigated ulcerative colitis [J]. *J Transl Int Med*, 2020, 8(3): 177-187.
- [17] Pang L, Huynh J, Alorro M G, et al. STAT3 signalling via the IL-6ST/gp130 cytokine receptor promotes epithelial integrity and intestinal barrier function during DSS-induced colitis [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 187-205.
- [18] Sheng Y, Wu T, Dai Y, et al. The effect of 6-gingerol on inflammatory response and Th17/Treg balance in DSS-induced ulcerative colitis mice [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7): 442-442.
- [19] 孙妍, 潘迪, 郑诗航, 等. 金纳多对小鼠急性实验性结肠炎的保护作用及可能机制[J]. *解剖科学进展*, 2019, 25 (4): 373-377.
- [20] Qu S L, Shen Y H, Wang M J, et al. Suppression of miR-21 and miR-155 of macrophage by cinnamaldehyde ameliorates ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67(2): 22-34.
- [21] Wang S, Ling Y, Yao Y, et al. Luteolin inhibits respiratory syncytial virus replication by regulating the miR-155/SOCS1/STAT1 signaling pathway [J]. *Virol J*, 2020, 17(1): 187-198.