

中医药基于NF- κ B相关信号通路治疗溃疡性结肠炎的研究进展

郭冬奇¹, 郑丽红²

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月2日; 录用日期: 2024年11月26日; 发布日期: 2024年12月4日

摘要

溃疡性结肠炎(UC)是一种病因尚未明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 现实生活中常反复发作, 病程缠绵难愈。值得注意的是其存在演变为结直肠癌恶性肿瘤的风险, 而长期持续的慢性炎症刺激增加了这种风险, NF- κ B通路是诱导机体肿瘤细胞及血管内皮细胞增生、侵袭及抑制细胞凋亡的重要因素信号途径作为调节肿瘤微环境的关键一环。目前, 已有大量的临床及动物实验证明中医、中药可通过干预NF- κ B相关信号通路达到减轻炎症反应, 促进肠粘膜修复, 维持肠道菌群生态平衡的目的, 从而获得良好的治疗效果。本文就NF- κ B相关通路中医药对其干预的机制进行综述, 以期为临床溃疡性结肠炎治疗提供借鉴与参考。

关键词

NF- κ B, 溃疡性结肠炎, 中医药

Research Progress in the Treatment of Ulcerative Colitis with Traditional Chinese Medicine Based on NF- κ B Related Signaling Pathway

Dongqi Guo¹, Lihong Zheng²

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 2nd, 2024; accepted: Nov. 26th, 2024; published: Dec. 4th, 2024

文章引用: 郭冬奇, 郑丽红. 中医药基于 NF- κ B 相关信号通路治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1306-1313. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34185

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic and non-specific inflammation of the intestines with an unknown cause. The disease often presents as recurring attacks, making it difficult to cure. It is important to note that UC can progress into intestinal malignancy, and long-term chronic inflammation increases this risk. The NF- κ B pathway plays a crucial role in promoting cell proliferation and invasion of tumor cells and vascular endothelial cells while inhibiting cell apoptosis, thereby influencing the tumor microenvironment. Numerous clinical and animal experiments have shown that traditional Chinese medicine interventions targeting the NF- κ B signaling pathway can effectively reduce inflammation, promote intestinal mucosa repair, and restore ecological balance of the gut microbiota for optimal therapeutic outcomes in treating ulcerative colitis. This article reviews the NF- κ B-related pathways and the intervention mechanism of traditional Chinese medicine in order to provide reference for clinical treatment of ulcerative colitis.

Keywords

NF- κ B, Ulcerative Colitis (UC), Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溃疡性结肠炎(UC)是一种主要累及结直肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性肠道炎性疾病,病变起始于直肠,并可向近段逆行发展,多呈连续性弥漫性病变,严重可累及全结肠,临床上主要表现为腹泻、腹痛及黏液脓血便等症状。其关键环节是肠道反复的慢性炎症引起肠黏膜坏死、通透性增加以及肠道黏膜屏障功能降低[1]。主要症状为反复发生的肠道溃疡,伴有腹痛、腹泻及黏液血便。最新的研究显示,全世界 UC 的发病率及患病例数仍在快速地增长。其中,西欧及北美的 UC 患病率高于全球平均水平,其中挪威达 505/10 万,美国达 286/10 万[2]。在亚洲,发病率最高的国家是日本(172/10 万),其次是韩国(30.87/10 万),最新的调查显示我国 UC 的发病率为(11.6/10 万) [3],尽管我国溃疡性结肠炎发病率与西方发达国家相比处在较低水平,但是我国有着庞大的人口总量,且近年以来随着自然和社会环境的变化,人口老龄化进展加快,我国 UC 的发病率及患者数量仍将快速增长,在未来,我国将面对持续增加的 UC 对社会和医疗资源带来的日益增加的沉重负担[4]。

中医认为,UC 的病位在大肠,与脾、肝、肾、肺诸脏的功能失调有关,UC 的病理性质为本虚标实,病理因素包括湿、热、瘀、毒、虚。活动期以标实为主,病理因素主要为湿热,兼有瘀热伤络。重度以热毒、瘀热为主,反复难愈应考虑痰浊血瘀。缓解期以本虚为主,兼有湿热,且本虚主要为脾虚,兼有肾亏[5]。《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)》将溃疡性结肠炎分为大肠湿热证、热毒炽盛证、脾虚湿蕴证、寒热错杂证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、阴血亏虚证 7 型,分别采用芍药汤、白头翁汤、参苓白术散、乌梅丸、痛泻药方合四逆散、附子理中丸合四神丸、驻车丸合四物汤加减治疗[6]。中医药在治疗 UC 方面有着独特的优势,中药复方存在多组分、多靶点、副作用少的特点,并且可以根据病情变化,辨证论治,可以为患者提供更加个性化的治疗方案。

2. NF- κ B 的概述

核因子 NF- κ B 是一种异二聚体, 两个亚基 p50 和 p65 的复合物是其最常见的形式[7]。在正常条件下, NF- κ B 主要位于细胞的细胞质中, 它没有转录活性, 因为它与抑制性蛋白 κ B (I κ B α 、I κ B β 和 I κ B ϵ) 形成复合物。当身体受到外源性物质(如 LPS)或促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-1 β)的刺激时, 细胞膜上相应的受体被激活, 信号被传递到细胞质中, 细胞质可以磷酸化 I κ B 激酶(I κ K), 然后被激活的 I κ K 进一步催化 I κ B 的磷酸化。I κ B 的构象在磷酸化后发生变化, 然后与 NF- κ B 的复合物解离并在泛素化的诱导下降解, 而游离的 NF- κ B 则转移到细胞核中。在细胞核中, NF- κ B 与特定的 DNA 序列结合, 然后促进细胞转录基因, 编码大量炎症反应蛋白(包括 TNF- α 、IL-1 β 和 α IL-6), 从而促进炎症[8]。NF- κ B 参与并介导了机体多种的免疫应答及炎症反应, 与多种信号通路有关, 常见的有 TLR4/MyD88/NF- κ B、PI3K/Akt/NF- κ B、MAPK/NF- κ B、STAT3/NF- κ B 等通路。上述通路中存在诸多共用的信号因子, 这些在不同的通路中可发挥激活或者抑制的作用。故而, 它不仅作为一个独立的信号通路可以介导调节机体, 也可以参与其他多个信号通路的调节。

3. NF- κ B 相关信号通路

3.1. TLR4/MyD88/NF- κ B

TLR4 (Toll 样受体 4)是一种调节炎症和免疫反应的跨膜模式识别受体, 是启动炎症反应的闸门[9][10]。作为 MyD88/NF- κ B 信号通路的关键上游因子, 炎症细胞因子可激活 TLR4 并上调 TLR4 的表达, 进而通过 MyD88(髓样分化因子 88)依赖的信号通路激活 NF- κ B, 从而启动炎症级联炎症反应, 随后该通路会促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等多种促炎细胞因子和黏附分子等基因的转录, 造成炎症介质持续过度释放, 最终导致以细胞自身破坏为特征的全身炎症反应综合征。靶向阻断 TLR4 表达可以抑制炎症[11][12]。

中药复方:《太平惠民和剂局方》中关于香连丸(XLP)记载“治小儿冷热不调, 泄泻烦渴, 米谷不化, 腹痛肠鸣; 或下痢脓血, 里急后重, 不思饮食, 肌肉消瘦, 渐变成疳”, 尽管 XLP 在古代医学书籍中也没有明确提出治疗 UC, 但它可以治疗里急后重和脓血便, 这些症状与 UC 症状非常相似。有学者在研究中发现 XLP 可以通过泛素化抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路, 与 DSS 组相比, XLP 组结肠组织中 TLR4、MYD88 和 p-NF- κ B 的表达显著降低[13], 这一结果证实了 XLP 通过泛素化降解了 TLR4, 从而抑制了后续炎症级联反应的激活。学者 Wei Ge [13]在其实验中发现四神丸可以显著抑制 TLR4、MyD88、TRAF6、TAB2 和 NF- κ Bp65 蛋白的激活, 证实四神丸对 TLR4/NF- κ B 信号通路的抑制作用。

中药单体: 药根碱[14]是从黄连中分离得到的一种天然异喹啉生物碱, 有研究显示药根碱可抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路, 对 DSS 诱导的结肠炎具有保护作用, 还通过上调结肠紧密连接(TJ)蛋白水平和促进杯状细胞分泌粘蛋白来修复肠屏障功能, 并且发现高剂量药根碱相比中低剂量对 TLR4、MyD88 和 p-p65 的抑制更加明显。厚朴酚[15]是中草药厚朴的主要活性成分, 可通过减少炎症信号因子表达和恢复结肠完整性, 显著减轻 UC 的严重程度; Nan Wang [15]的研究结果显示: 厚朴酚显著降低了 DSS 诱导的 UC 小鼠的促炎细胞因子 TNF- α 、IL6、IL1 β 和 IFN- γ , 它还上调 PPAR- γ 的表达, 下调 TLR4-NF- κ B 信号通路, 这些发现证明, 厚朴酚在 UC 小鼠模型中发挥强大的抗炎作用, 其潜在机制与 PPAR- γ -TLR4-NF- κ B 信号通路的激活有关。五味子[16]可显著降低 DSS 诱导的结肠炎小鼠的疾病活动指数(DAI)评分, 恢复结肠长度缩短, 减轻结肠组织病理损伤, 而这是通过调节 TLR4/NF- κ B/NLRP3 途径实现的, 并且还可以逆转 UC 所致的肠道微生物菌群失衡。

3.2. PI3K/Akt/NF- κ B

磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/核转录因子(NF)- κ B 信号通路是肠道炎症反应中关键通路

之一, 涉及炎症反应、增殖、分化等方面[17], 该通路炎症反应及肠粘膜屏障的维持都存在着重要的联系[18]。PI3K 是肌醇与磷脂酰肌醇的重要激酶, 磷酸化后转变为具有活性的磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)。Akt 是一种原癌基因, 其 N 端的 pH 结构域与 PIP3 结合后会被转移到细胞膜上, 活化的 Akt 可以激活 NF- κ B, 恢复 NF- κ B 的转录活性, 启动靶基因转录, 增加 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子的产生[19]-[21]。有研究证明结肠上皮细胞的凋亡是经由 PI3K 依赖性途径实现, 众所周知的是肠粘膜屏障的损害是 UC 发病的重要机制之一, 肠粘膜屏障的维持需要肠上皮细胞, 抑制上皮细胞凋亡对于治疗 UC 至关重要[22][23], 因此, PI3K、Akt 和 NF- κ B 已被确定为在的治疗靶点。

中药复方: 人参败毒散[18] (RSBDP) 是中医治疗方法“逆流挽舟”应用于临床的典型方剂。研究表明, RSBDP 具有抗炎、抗感染和粘膜愈合的特性, 该方在临床上已广泛应用于胃肠道疾病, 同时, RSBDP 通过下调 IL-1、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 来抑制 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的大鼠结肠炎; 上调结肠粘膜 occludin、claudin-5 和 ZO-1 mRNA 蛋白表达; 以及促进紧密连接蛋白结肠上皮的修复。Zhen Ye [24] 通过 UC 大鼠模型证实人参败毒散可通过对 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的抑制, 减少炎症因子的释放, 调节凋亡相关因子 Bax Bcl-2 的表达, 维持肠道稳态和肠黏膜屏障。黄芩汤[25] HQD 可以通过抑制 PI3K-Akt-HIF-1 α 和 NF- κ B 通路显著缓解了 DSS 诱导的结肠炎小鼠的体重减轻, 改善了 DAI, 恢复了结肠长度, 并改善了肠上皮细胞屏障, HQD 治疗后炎症介质的信使 RNA (mRNA) 表达水平降低, 肠道微生物群多样性得到恢复。

中药单体: 双氢青蒿素(DHA) [26] 是一种青蒿素衍生物, 被广泛用作一线抗疟药, 研究人员发现 DSS 诱导的 PI3K、AKT、IKK、I κ B α 和 NF- κ B (p65) 磷酸化升高在体内和体外均被双氢青蒿素显著减弱, 表明对 PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号通路具有抑制特性。芍药素(PF) [27] 是从乳芍药中提取的天然成分, 具有显著的抗炎和免疫调节功效, 在一项研究中, PF 可调节肠道干细胞(ISC) 的更新和分化, 以改善 UC 中肠上皮的再生和修复, 显著缓解了硫酸葡聚糖钠(DSS) 诱导的结肠炎, 改善了肠粘膜损伤, PF 调节 ISC 的机制被证实是通过抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号传导实现的, 在体外, PF 不仅改善了 TNF- α 诱导的结肠类器官的生长, 而且还增加了与 ISCs 分化和再生相关的基因和蛋白质的表达。

3.3. MAPK/NF- κ B

MAPK 是一类丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶, 在接受到细胞因子、神经递质、激素、细胞应激及细胞黏附等刺激后能够被激活, 将信号转移至细胞核内, 在先天免疫和适应性免疫中发挥多种调节作用。MAPK 有三个主要的家族: 其中包括细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、P38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)。MAPK 途径涉及的蛋白质, 如 P38、ERK 和 JNK, TLR4 也激活该途径[28], TLR4 激活 MyD88, MyD88 激活 TAK1, 随后, P38、ERK 和 JNK 被 TAK1 激活, TAK1 激活蛋白 1 (AP-1), 这种蛋白质促进促炎细胞因子的产生和炎症的启动[29]。有研究阐明, MKP1 作为 MAPK 发挥作用的催化剂, 可使小鼠局部和全身细菌配体的反应增强, 从而加重炎症和器官损伤, MKP1 受到抑制时间接使得 MAPK 的表达减少, 炎症反应则会减弱, NF- κ B 是 MKP1 信号通路重要的下游信号因子, 也是炎症级联反应的重要一环[30][31]。因此, 靶向 NF- κ B 和 MAPK 信号通路被认为是控制肠道炎症有吸引力的治疗策略。

中药复方: 姜树民教授[32] 提出 UC 的“毒热致痢”学说, 认为本病脾虚“毒热生痢”, 创立消痢止痢汤对 DSS 诱导的 UC 大鼠进行干预, 结果显示其能显著抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路的活化及相关蛋白的表达, 降低促炎性细胞因子的转录和释放, 抑制免疫及炎症反应。Yuan-yuan We [30] 发现芍药汤(SYD) 治疗可显著降低 NF- κ B P65 和 P38 的表达, 从而发挥抗坏死作用, SYD 还降低了 caspase-1 活性, 抑制 NLRP3 的组装, 从而抑制了细胞凋亡。

中药单体: 乌头生物碱(AAc) [33]通过抑制 MAPK/NF- κ /STAT3 信号通路减轻 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎。AAc 不仅能抑制 MPO 酶和炎性细胞因子(α 、 β 、IL-6、 γ 、IL-17A)的异常分泌, 抑制炎性介质(α 、 β 、IL-6)的过度表达, 而且还能抑制 p38MAPK、ERK、JNK 的磷酸化, 降低 NF- κ B、JNK2 的蛋白表达。穿心莲内酯[34]是中药穿心莲的内在活性物质, 其衍生物 CX-10 (由穿心莲内酯合成的半化学物质), 具有很强的抗炎作用, 有研究发现 CX-10 可降低 NF- κ Bp65 的表达, 同时下调 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、ERK 和 JNK 的磷酸化, 因此 CX-10 可通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 通路的激活, 减轻 DSS 诱导的小鼠的 UC。Lin Xiong [35]研究了白术提取物(EEAR)通过调节 MAPK/NF- κ B 信号在体内外对 DSS 所致急性溃疡性结肠炎的预防作用, 结果 EEAR 可明显抑制结肠 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的磷酸化, 从而抑制炎症反应, 保护肠粘膜屏障。

3.4. STAT3/NF- κ B

STAT 家族, 即信号传导及转录激活蛋白, 是一类能与 DNA 结合的特殊蛋白质, 其结构上含有特殊的结构域(SH2、SH3)能与含有磷酸化酪氨酸的肽段结合。STAT3 是结肠中常见的一类, 未受刺激时在细胞质中以无活性形式存在[36], STAT 激活最常由酪氨酸激酶的 JAK 家族成员介导[37]。活化的转录因子 STAT3 被磷酸化, 转入细胞核中能调节靶基因的转录, 参与细胞凋亡、细胞周期进展与增殖和血管生成等生物学过程, 这一过程由 IL-1、IL-6 共同刺激细胞后启动, STAT3、P65 和 p300 均参与协助这一过程。NF- κ B 和 STAT3 之间存在多种作用形式, 未磷酸化的 STAT3 可直接取代 NF- κ B 和 I κ B- α 蛋白复合物中 I κ B- α 的位置与 RelA 形成复合物, 共同诱导基因的转录, STAT3 增强 NF- κ B 的活性并促使其向细胞核内转移[38]; 另外, NF- κ B 和 STAT3 也有可能形成复合物, 共同作用于基因的相同的启动子区域, 共同调节基因的转录[39] [40]。

中药复方: Wang Kang [41]等探讨了加味黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠治疗作用的机制, 其团队在研究中发现, 阳性药物组及中药各剂量组结肠组织 STAT3、NF- κ B、IL-6mRNA 及蛋白表达水平相比模型组明显降低, 其效果在中高剂量组表现的更为明显。加味白头翁汤[42]在最新的体内外实验中被证明能降低 IL-6、STAT3、NF- κ B、NLRP3、IL-1 β 、TNF- α 的表达, 减轻结肠的炎性病变程度。黄连解毒汤(HJD)抑制 STAT3 信号通路途径后, HJD 组结肠细胞凋亡、胶原沉积和巨噬细胞免疫反应性明显降低, 明显减轻了 UC 小鼠的症状(体重减轻、便血), 降低结肠炎性细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)和髓过氧化物酶(MPO)的含量。

中药单体: Wang Qian [43]在研究中证实蒲公英多糖可降低溃疡性结肠炎大鼠的 IL-6 水平, 调节 STAT3 途径中 sIL-6R α 和 gp130 蛋白的表达, 进而下调大鼠肠组织中 STAT3 和 IL-6mRNA 的表达, 从而减轻结肠炎症状态, 保护和修复粘膜组织; 菊花多糖(CP) [44]对大鼠结肠炎有明显的改善作用, Tao JinHua 使用多糖干预后发现, 结肠炎指标在一定程度上恢复到正常水平, 并且治疗后 pp65、TLR4、p-STAT3 和 p-JAK2 的表达水平显著降低, 结果表明, CP 可能是一种潜在的减轻 TNBS 诱导的结肠炎的因素。

溃疡性结肠炎因其发病时间长、迁延难愈, 被世界卫生组织列为难治性疾病之一, 同时随着经济及社会环境的改变, 人口老龄化持续进展, 我国溃疡性结肠炎患者还将继续增加, 患者层面将要承受较大的经济及精神压力, 于社会层面而言将是不断增长的经济负担。中药干预 NF- κ B 信号通路治疗 UC 的过程中, 可以对其上、中、下游多个环节进行调控, TLR4、MAPK、STAT3、PI3K 都能以 NF- κ B 为下游信号参与调节, 以减少下游炎症因子的释放, 从而减轻 UC 症状。此外, 近年来关于 NF- κ B 与巨噬细胞的极化的研究热度不减, 巨噬细胞极化对肠道炎症具有保护作用, 通过干预改变巨噬细胞 M1、M2 的表达数量来抑制炎症的进展及促进肠道修复前者释放炎症因子, 促进炎症, 后者释放抗炎因子, 抑制炎症并

促进修复, Jun Sun 等[10]就在实验中发现乌拉尔甘草通过阻断 TLR4/MAPK/NF- κ B 通路促进 M2 型巨噬细胞极化防治溃疡性结肠炎;此外,自噬关于维持肠黏膜免疫、肠上皮屏障完整性的研究也是一大热点,自噬功能障碍可破坏肠黏膜屏障,从而导致炎症性肠病(IBD)的发生,有研究证实, NF- κ B 信号通路的激活可以进一步激活自噬,触发炎症[45]。因此,通过抑制 NF- κ B 通路来抑制自噬是一种潜在的治疗方法。总之,中医中药在我国有着悠久而辉煌的历史,在治疗 UC 方面仍是一座巨大的宝库,亟待后人的挖掘,以期中医药能在治疗 UC 上充分发挥优势,展现传统医药的魅力。

参考文献

- [1] 张安琪, 吴玉琦, 姚海强, 万瑾毅. 基于肠道屏障探讨“脾主为卫”在溃疡性结肠炎发病与治疗中的作用机制[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1455-1459.
- [2] Ng, S.C., Shi, H.Y., Hamidi, N., Underwood, F.E., Tang, W., Benchimol, E.I., *et al.* (2017) Worldwide Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the 21st Century: A Systematic Review of Population-Based Studies. *The Lancet*, **390**, 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32448-0)
- [3] Aniwan, S., Santiago, P., Loftus, E.V. and Park, S.H. (2022) The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia and Asian Immigrants to Western Countries. *United European Gastroenterology Journal*, **10**, 1063-1076. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12350>
- [4] Park, J. and Cheon, J.H. (2021) Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. *Yonsei Medical Journal*, **62**, 99-108. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.2.99>
- [5] 沈洪, 邢敬. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎的优势及临床应用[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(6): 586-590.
- [6] 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.
- [7] Shao, B., Yang, W. and Cao, Q. (2022) Landscape and Predictions of Inflammatory Bowel Disease in China: China Will Enter the Compounding Prevalence Stage around 2030. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 1032679. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1032679>
- [8] Tran, K., Merika, M. and Thanos, D. (1997) Distinct Functional Properties of I κ B α and I κ B β . *Molecular and Cellular Biology*, **17**, 5386-5399. <https://doi.org/10.1128/mcb.17.9.5386>
- [9] Xiong, K., Deng, J., Yue, T., Hu, W., Zeng, X., Yang, T., *et al.* (2023) Berberine Promotes M2 Macrophage Polarisation through the IL-4-STAT6 Signalling Pathway in Ulcerative Colitis Treatment. *Heliyon*, **9**, e14176. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14176>
- [10] Sun, J., Zhao, P., Ding, X., Li, F., Jiang, J., Huang, H., *et al.* (2022) Cayratia Japonica Prevents Ulcerative Colitis by Promoting M2 Macrophage Polarization through Blocking the TLR4/MAPK/NF- κ B Pathway. *Mediators of Inflammation*, **2022**, Article 1108569. <https://doi.org/10.1155/2022/1108569>
- [11] Wu, J., Wu, L., Zhang, L., Xu, H., Wang, M., Wang, L., *et al.* (2021) Overexpression of miR-224-5p Alleviates Allergic Rhinitis in Mice via the TLR4/MYD88/NF- κ B Pathway. *Experimental Animals*, **70**, 440-449. <https://doi.org/10.1538/expanim.20-0195>
- [12] Dai, Y., Lu, Q., Li, P., Zhu, J., Jiang, J., Zhao, T., *et al.* (2023) Xianglian Pill Attenuates Ulcerative Colitis through TLR4/MYD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **300**, Article 115690. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115690>
- [13] Ge, W., Zhou, B., Zhong, Y., Liu, S., Huang, J., Yuan, W., *et al.* (2022) Sishen Pill Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis with Spleen-Kidney Yang Deficiency Syndromes: Role of Gut Microbiota, Fecal Metabolites, Inflammatory Dendritic Cells, and TLR4/NF- κ B Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article 6132289. <https://doi.org/10.1155/2022/6132289>
- [14] Niu, S., Jing, M., Wen, J., Wei, S., Li, H., Li, X., *et al.* (2022) Jatrorrhizine Alleviates DSS-Induced Ulcerative Colitis by Regulating the Intestinal Barrier Function and Inhibiting TLR4/MYD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article 3498310. <https://doi.org/10.1155/2022/3498310>
- [15] Wang, N., Kong, R., Han, W., Bao, W., Shi, Y., Ye, L., *et al.* (2022) Honokiol Alleviates Ulcerative Colitis by Targeting PPAR- γ -TLR4-NF- κ B Signaling and Suppressing Gasdermin-D-Mediated Pyroptosis *in Vivo* and *in Vitro*. *International Immunopharmacology*, **111**, Article 109058. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109058>
- [16] Bian, Z., Qin, Y., Li, L., Su, L., Fei, C., Li, Y., *et al.* (2022) Schisandra Chinensis (TURCZ.) Baill. Protects against Dss-Induced Colitis in Mice: Involvement of TLR4/NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Pathway and Gut Microbiota. *Journal of Ethnopharmacology*, **298**, Article 115570. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115570>

- [17] Bradley, P.P., Priebat, D.A., Christensen, R.D. and Rothstein, G. (1982) Measurement of Cutaneous Inflammation: Estimation of Neutrophil Content with an Enzyme Marker. *Journal of Investigative Dermatology*, **78**, 206-209. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12506462>
- [18] Ye, Z., Li, Y., She, Y., Wu, M., Hu, Y., Qin, K., *et al.* (2022) Renshen Baidu Powder Protects Ulcerative Colitis via Inhibiting the PI3K/Akt/NF- κ B Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 880589. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.880589>
- [19] Wu, X., Xu, R., Ouyang, Z., Qian, C., Shen, Y., Wu, X., *et al.* (2013) Beauvericin Ameliorates Experimental Colitis by Inhibiting Activated T Cells via Downregulation of the PI3K/Akt Signaling Pathway. *PLOS ONE*, **8**, e83013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083013>
- [20] Qian, Z. and Kazi, H. (2009) Crocetin Reduces TNBS-Induced Experimental Colitis in Mice by Downregulation of NF- κ B. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **15**, 181-187. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.54750>
- [21] Jeengar, M.K., Thummuri, D., Magnusson, M., Naidu, V.G.M. and Uppugunduri, S. (2017) Uridine Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 3924. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04041-9>
- [22] 王海强, 张萌, 熊丽, 等. 肠愈宁对溃疡性结肠炎大鼠 PI3K/AKT 信号通路作用机制的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(11): 3736-3743.
- [23] 邱波, 曾永鸿, 刘金海, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3/caspase-1 通路研究白及多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜炎症损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1623-1627, 1632.
- [24] Zhang, P., Zhang, X., Xiong, P., Zhong, C., Zhou, Z., Jia, B., *et al.* (2022) Renshen Baidu Powder Attenuated Intestinal Inflammation and Apoptosis in Ulcerative Colitis Rats through the Inhibition of Pi3k/AKT/NF- κ B Signaling Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 5234025. <https://doi.org/10.1155/2022/5234025>
- [25] Li, M., Luo, H., Wu, X., Liu, Y., Gan, Y., Xu, N., *et al.* (2020) Anti-Inflammatory Effects of Huangqin Decoction on Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice through Regulation of the Gut Microbiota and Suppression of the Ras-PI3K-Akt-HIF-1 α and NF- κ B Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 1552. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01552>
- [26] Li, N., Sun, W., Zhou, X., Gong, H., Chen, Y., Chen, D., *et al.* (2019) Dihydroartemisinin Protects against Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice through Inhibiting the PI3K/AKT and NF- κ B Signaling Pathways. *BioMed Research International*, **2019**, Article 1415809. <https://doi.org/10.1155/2019/1415809>
- [27] Ma, Y., Lang, X., Yang, Q., Han, Y., Kang, X., Long, R., *et al.* (2023) Paeoniflorin Promotes Intestinal Stem Cell-Mediated Epithelial Regeneration and Repair via PI3K-Akt-mTOR Signalling in Ulcerative Colitis. *International Immunopharmacology*, **119**, Article 110247. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110247>
- [28] Hofmann, S.R., Kapplusch, F., Girschick, H.J., Morbach, H., Pablik, J., Ferguson, P.J., *et al.* (2017) Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Current Osteoporosis Reports*, **15**, 542-554. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0405-9>
- [29] Huang, L., Wang, Y., Gong, L., Hu, C., Gui, Y., Zhang, C., *et al.* (2022) N-Acetyldopamine Dimer Attenuates DSS-Induced Ulcerative Colitis by Suppressing NF- κ B and MAPK Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 842730. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.842730>
- [30] Wei, Y., Fan, Y., Ga, Y., Zhang, Y., Han, J. and Hao, Z. (2021) Shaoyao Decoction Attenuates DSS-Induced Ulcerative Colitis, Macrophage and NLRP3 Inflammasome Activation through the MKP1/NF- κ B Pathway. *Phytomedicine*, **92**, Article 153743. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153743>
- [31] Luo, H., Guo, P. and Zhou, Q. (2012) Role of TLR4/NF- κ B in Damage to Intestinal Mucosa Barrier Function and Bacterial Translocation in Rats Exposed to Hypoxia. *PLOS ONE*, **7**, e46291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046291>
- [32] 陈晨, 姜树民, 石宇, 等. 基于 MAPK 通路探讨消痢汤对溃疡性结肠炎大鼠的抗炎机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1540-1545.
- [33] Huang, C., Dong, J., Cheng, L., Ma, H., Wang, F., Feng, Y., *et al.* (2022) Alkaloids from *Aconitum carmichaelii* Alleviates DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice via MAPK/NF- κ B/STAT3 Signaling Inhibition. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article 6257778. <https://doi.org/10.1155/2022/6257778>
- [34] Gao, Z., Yu, C., Liang, H., Wang, X., Liu, Y., Li, X., *et al.* (2018) Andrographolide Derivative CX-10 Ameliorates Dextran Sulphate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice: Involvement of NF- κ B and MAPK Signalling Pathways. *International Immunopharmacology*, **57**, 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.02.012>
- [35] Lin, X., Guo, X., Qu, L., Tu, J., Li, S., Cao, G., *et al.* (2022) Preventive Effect of Atractylodis Rhizoma Extract on DSS-Induced Acute Ulcerative Colitis through the Regulation of the MAPK/NF- κ B Signals *in Vivo* and *in Vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, **292**, Article 115211. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115211>

- [36] Zhang, J., Xu, X., Li, N., Cao, L., Sun, Y., Wang, J., *et al.* (2022) Licoflavone B, an Isoprene Flavonoid Derived from Licorice Residue, Relieves Dextran Sodium Sulfate-Induced Ulcerative Colitis by Rebuilding the Gut Barrier and Regulating Intestinal Microflora. *European Journal of Pharmacology*, **916**, Article 174730. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174730>
- [37] Yan, X., Yu, X., Jiang, C., Cao, Y., Zhu, L., Du, C., *et al.* (2022) Tonifying-Qi-and-Detoxification Decoction Attenuated Injuries of Colon and Lung Tissues in Ulcerative Colitis Rat Model via Regulating NF- κ B and p38MAPK Pathway. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 455-455. <https://doi.org/10.21037/atm-22-892>
- [38] Yang, J., Liao, X., Agarwal, M.K., Barnes, L., Auron, P.E. and Stark, G.R. (2007) Unphosphorylated STAT3 Accumulates in Response to IL-6 and Activates Transcription by Binding to NF- κ B. *Genes & Development*, **21**, 1396-1408. <https://doi.org/10.1101/gad.1553707>
- [39] Yoshida, Y., Kumar, A., Koyama, Y., Peng, H., Arman, A., Boch, J.A., *et al.* (2004) Interleukin 1 Activates STAT3/Nuclear Factor- κ B Cross-Talk via a Unique TRAF6- and p65-Dependent Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 1768-1776. <https://doi.org/10.1074/jbc.m311498200>
- [40] Totzke, G., Essmann, F., Pohlmann, S., Lindenblatt, C., Jänicke, R.U. and Schulze-Osthoff, K. (2006) A Novel Member of the I κ B Family, Human I κ B-Z, Inhibits Transactivation of p65 and Its DNA Binding. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 12645-12654. <https://doi.org/10.1074/jbc.m511956200>
- [41] 米娜, 王希茜, 张琳琪. 益肾化癥方调控 JAK2/STAT3/SOCS1 信号通路对 AngII 诱导 HK-2 细胞的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6837-6841.
- [42] Huangfu, S., Dou, R., Zhong, S., Guo, M., Gu, C., Jurczynsyn, A., *et al.* (2020) Modified Pulsatillae Decoction Inhibits DSS-Induced Ulcerative Colitis *in Vitro* and *in Vivo* via IL-6/STAT3 Pathway. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **20**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02974-9>
- [43] Li, M., Wu, Y., Qiu, J., Lei, J., Li, M., Xu, N., *et al.* (2023) Huangqin Decoction Ameliorates Ulcerative Colitis by Regulating Fatty Acid Metabolism to Mediate Macrophage Polarization via Activating FFAR4-AMPK-PPAR α Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **311**, Article 116430. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116430>
- [44] Tao, J., Duan, J., Zhang, W., Jiang, S., Guo, J. and Wei, D. (2018) Polysaccharides from Chrysanthemum Morifolium Ramat Ameliorate Colitis Rats via Regulation of the Metabolic Profiling and NF- κ B/TLR4 and IL-6/JAK2/STAT3 Signaling Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 746. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00746>
- [45] Cheng, X., Du, J., Zhou, Q., Wu, B., Wang, H., Xu, Z., *et al.* (2022) Huangkui Lianchang Decoction Attenuates Experimental Colitis by Inhibiting the NF- κ B Pathway and Autophagy. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 951558. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.951558>