

刺梨提取物抗炎活性及对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用

Anti-inflammatory activity of Cili extracts and its therapeutic effect on ulcerative colitis model of mice

王 丽^{1,2} 李立即^{1,2} 李齐激^{1,2} 王 瑜^{1,2} 杨小生^{1,2}

WANG Li^{1,2} LI Li-lang^{1,2} LI Qi-ji^{1,2} WANG Yu^{1,2} YANG Xiao-sheng^{1,2}

(1. 省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室, 贵州 贵阳 550014;

2. 贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550014)

(1. State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Guiyang, Guizhou 550014, China; 2. The Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences, Guiyang, Guizhou 550014, China)

摘要:目的:探讨刺梨提取物治疗肠炎腹泻的作用。方法:用不同质量浓度(1.25, 2.50, 5.00, 10.00, 20.00 $\mu\text{g/mL}$)的刺梨提取物处理 RAW264.7 细胞, MTT 法检测细胞活力;用不同浓度刺梨提取物处理 RAW264.7 细胞,再以脂多糖(LPS)诱导建立细胞炎症模型,利用 Griess 法检测细胞培养上清液中 NO 的含量。以 3% 葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导建立小鼠溃疡性结肠炎(UC)模型,观察造模及药物治疗期间小鼠体征变化,评估疾病活动指数(DAI),测定小鼠结肠长度、结肠湿重指数及脾脏重量;HE 染色观察小鼠结肠组织病理学形态;Western blot 法及免疫组化法检测小鼠结肠组织中 Keap1 及 Nrf2 蛋白水平。结果:刺梨提取物质量浓度 $\leq 10 \mu\text{g/mL}$ 时对细胞活力无显著影响($P>0.05$);刺梨提取物可抑制 NO 的释放,随着给药浓度的增加,抑制作用越明显($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较,刺梨提取物各组小鼠的结肠长度较长,结肠湿重指数、脾脏重量及 DAI 分数降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);HE 染色结果显示刺梨提取物对 UC 小鼠肠道黏膜层显示出了较好的保护作用;Western blot 及免疫组化结果显示刺梨提取物能下调 Keap1 的表达水平,上调 Nrf2 的表达水平。结论:刺梨提取物具有

较好的体外抗炎活性,对溃疡性结肠炎小鼠有治疗作用。

关键词:刺梨提取物;抗炎活性;葡聚糖硫酸钠;溃疡性结肠炎;作用机制

Abstract: **Objective:** This study aimed to investigate the effect of Cili extracts in the treatment of enteritis and diarrhea. **Methods:** The RAW 264.7 cells were treated with different concentrations (1.25, 2.50, 5.00, 10.00, 20.00 $\mu\text{g/mL}$) of Cili extracts, and then the cell viability was determined by MTT method. RAW264.7 cells were treated with different concentrations of Cili extracts, and then lipopolysaccharide (LPS) was used to induce the cell inflammation model. The content of NO in cell culture supernatant was detected by Griess method. The UC mice model was induced by 3% DSS. The changes of signs during the modeling and drug treatment were observed, and the disease activity index (DAI) was evaluated. The colon length, colon wet weight index and spleen weight were measured. HE staining was used to observe the pathological morphology of colon. The protein expression of Keap1 and Nrf2 in colon tissues were detected by western blot and immunohistochemistry. **Results:** The concentration of Cili extract $\leq 10 \mu\text{g/mL}$ had no significant effect on cell viability ($P>0.05$). Cili extract inhibited the release of NO, and the inhibitory effect was more obvious with the increase of drug concentration ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the model group, the colon length of Cili extract group was longer, and the colon wet weight index, spleen weight and DAI fraction were decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). HE staining showed that Cili extract had a better protective effect on the intestinal mucosa of UC mice. Western blot and immunohistochemistry showed that Cili extract down-regulated the expression level of Keap1 and up-regulated the expression

基金项目:贵州省科技计划项目(编号:黔科合成果[2022]一般025);贵州省科技创新能力建设专项(编号:黔科合服企[2020]4013号);贵州省教育厅高等学校特色重点实验室建设项目(编号:黔教合 KY 字[2020]018号)

作者简介:王丽,女,贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室助理研究员,硕士。

通信作者:杨小生(1966—),男,贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室研究员,博士。E-mail:gzncnp@sina.cn

收稿日期:2022-01-28 **改回日期:**2022-09-15

level of Nrf2. **Conclusion:** Cili extract had good anti-inflammatory activity *in vitro* and expressed therapeutic effect on UC mice.

Keywords: Cili extract; anti-inflammatory activity; DSS; ulcerative colitis; mechanism

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种常见的原因不明的慢性结肠炎症, 为消化内科常见病, 临床上主要以腹痛、腹泻、黏液脓血便为特征, 反复发作, 严重影响患者身心健康。近年来, UC 在全球的患病率呈持续上升的趋势, 发病高峰在 20~40 岁, 老年人是另一个发病高峰, 但稍低于青年人群, 世界范围内的 UC 患病率估计在 5~500 人/10 万人^[1]。目前治疗 UC 主要以 5-氨基水杨酸类药物、糖皮质激素和免疫抑制剂为主, 这些药物普遍存在副作用大、复发率高且价格昂贵等特点^[2]。研究^[3]发现, 用中药治疗 UC 不仅能够长期缓解症状, 还可以减少复发, 且疗效显著, 能明显提高患者的生活质量。

刺梨为蔷薇科蔷薇属植物刺梨 *Rosa roxburghii* Tratt. (Cili) 的果实, 主要分布于中国贵州、云南、湖南等省份, 尤其在贵州省呈大规模人工种植。《中华本草》^[4]中记载刺梨具有健胃、消食、止泻之功效, 主治食积饱胀、肠炎腹泻。刺梨富含维生素 C、超氧化歧化酶 (SOD)、多糖及三萜类化合物等多种活性成分, 针对刺梨的药理活性, 目前有抗氧化、抗癌、防治糖尿病、抗动脉粥样硬化等药理作用的研究报道^[5-6], 尚未见关于刺梨的抗炎活性及对溃疡性结肠炎的治疗作用的研究报道。

Keap1-Nrf2-ARE 信号通路是细胞防御氧化应激损伤的最重要机制之一, 与氧化应激相关的多种疾病 (如炎症、神经退行性疾病、癌症、心血管系统疾病和代谢等疾病) 都有相关性, 已成为这些疾病预防和治疗的靶点^[7-8]。研究拟采用 RAW264.7 小鼠巨噬细胞炎症模型评价刺梨提取物的体外抗炎活性, 将刺梨提取物作用于 UC 小鼠, 观察其治疗效果, 并初步探讨其药理作用机制, 为 UC 的临床治疗方案提供试验依据, 阐释刺梨的健脾、止泻功效, 明确其治疗肠炎腹泻的作用。

1 材料与方法

1.1 试验动物

KM 小鼠: 清洁级, 体重 (20±2) g, 雌雄各半, 辽宁长生生物技术股份有限公司。

1.2 药品与试剂

RAW264.7 细胞: 功能天然产物与产品开发中心细胞库;

葡聚糖硫酸钠: 分析纯, 美国 MP 公司;

地塞米松、脂多糖: 分析纯, 美国 Sigma 公司;

DMEM 培养基、胰酶、胎牛血清、双抗: 美国 GIBCO 公司;

NO 试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒、 β -actin 抗体: 上

海碧云天生物技术有限公司;

Nrf2 单克隆抗体、Keap1 单克隆抗体: 英国 Abcam 公司。

1.3 主要设备

CO₂ 恒温培养箱: CCL-240B-8 型, 新加坡艺思高科技有限公司;

倒置荧光显微镜: TS2 FL 型, 尼康映像仪器销售 (中国) 有限公司;

细胞计数仪: Countess II 型, 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司;

酶标仪: VICTOR Nivo 型, 美国 PerkinElmer 公司;

电泳仪: 1645050 型, 美国 BIO-RAD 公司;

蛋白成像系统: ChemiScope 3000mini 型, 上海勤翔科学仪器有限公司。

1.4 试验方法

1.4.1 刺梨提取物的制备 刺梨鲜果于 55 °C 烘干, 粉碎, 过二号筛, 按料液比 1 : 15 (g/mL) 加入体积分数 70% 的乙醇溶液, 提取 2 次, 每次提取 2 h, 合并提取液, 过滤, 滤液回收乙醇, 浓缩至适量, 加入 10 倍量的双蒸水, 回流 2 次, 每次回流 1 h, 弃去滤液, 滤渣真空干燥 (滤渣厚度为 6 mm, 置于 -80 °C 预冻过夜, 绝对压强为 20 Pa, 隔板温度 40 °C、冷阱温度 -60 °C) 成粉末, 即为刺梨提取物。

1.4.2 MTT 法检测刺梨提取物对 RAW264.7 细胞活力的影响 根据文献^[8-9], 将对数生长期且状态良好的小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 以 3×10^4 mL⁻¹ 的密度制成细胞混悬液并接种于 96 孔板中, 每孔加入 90 μ L 细胞混悬液, 放于 (37 °C, 5% CO₂) 细胞培养箱中培养 18 h。给药组给予不同浓度的刺梨提取物溶液, 每孔 10 μ L, 空白组加入同体积的培养基, 每组浓度设置 5 个复孔。继续培养 18 h, 每孔加入 20 μ L MTT (5 mg/mL)。置于培养箱内培养 4 h 后, 将上清液吸出, 每孔加入 160 μ L DMSO 溶解甲臞沉淀, 避光条件下振摇 10 min 使甲臞完全溶解后置于酶标仪 490 nm 下检测每个孔的 OD 值。重复试验 3 次。按式 (1) 计算细胞活力:

$$C_v = \frac{A_1}{A_2} \times 100\%, \quad (1)$$

式中:

C_v ——细胞活力, %;

A_1 ——给药组的吸光度值;

A_2 ——对照组的吸光度值。

1.4.3 刺梨提取物对 RAW264.7 细胞释放 NO 的影响

根据文献^[10-11], 将对数生长期且状态良好的小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 以 2×10^5 mL⁻¹ 的密度制成细胞混悬液并接种于 96 孔板中, 每孔加入 80 μ L 细胞混悬液, 放于 (37 °C, 5% CO₂) 细胞培养箱中培养 18 h。每

孔加入 10 μL 含有不同浓度的刺梨提取物或者 Dex 溶液, LPS 组及空白对照组均加入等体积的培养液, 每个浓度设置 3 个复孔。1 h 后每孔加入 10 μL LPS(终质量浓度为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 空白组加入等体积的培养液, 继续培养 18 h 后, 按试剂盒说明书收集细胞上清采用 Griess 法进行 NO 含量测定。

1.4.4 刺梨提取物对 UC 的影响 小鼠 50 只适应性喂养 1 周后, 随机分为 5 组, 分别为空白组、模型组、刺梨提取物低、中、高剂量组(50, 100, 200 mg/kg)。空白组饮用蒸馏水除外, 其余各组试验小鼠自由饮用 3% DSS 溶液 7 d, 以诱导试验性 UC 模型。试验期间仔细观察记录小鼠的一般状态、大便性状及隐血情况, 并对各组小鼠进行疾病活动指数(DAI)评分, 评分标准^[12-13]见表 1, 按式(2)计算出各组小鼠的 DAI 得分情况。

$$DAI = S_1 + S_2 + S_3, \quad (2)$$

式中:

D_{AI} ——疾病活动指数;

S_1 ——小鼠体重下降评分;

S_2 ——小鼠大便性状评分;

S_3 ——小鼠大便隐血评分。

试验第 8 天脱颈椎处死小鼠, 分离出小鼠脾脏并称重, 游离并截取全段结肠, 去除肠内容物, 冰冷生理盐水漂洗, 滤纸轻轻吸干后称湿重, 测量结肠长度。距肛门 2 cm 处剪取 1 cm 长结肠组织样本, 采用福尔马林溶液进行固定, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 并采用免疫组化检测结肠组织中 Nrf2 及 Keap1 蛋白的表达。剩余结肠置于 -80°C 冰箱中保存, 用来进行 Western blot 试验。

1.4.5 Western blot 检测结肠组织中 Keap1 及 Nrf2 的表达 剪取小鼠结肠组织约 80 mg, 用生理盐水冲洗, 滤纸吸干水分后剪碎并加入 RIPA 裂解液 500 μL , 匀浆机研磨提取蛋白, 经 BCA 定量蛋白浓度后, 电泳, 蛋白转印至 PVDF 膜上, TBST 洗涤 3 遍, 每遍 10 min, 5% 脱脂牛奶中室温封闭 1 h, Keap1 及 Nrf2 抗体(1:500) 4°C 孵育过夜, TBST 洗涤 3 遍, 每遍 10 min, 加入二抗(1:30 000)室温孵育 2 h, TBST 洗涤 3 遍, 每遍 10 min, 滴加 ECL 后避光进行化学曝光, 显影并扫描分析, 对目的条带做灰度

表 1 DAI 评分标准表[†]

Table 1 Criteria for disease activity index

体重下降百分率/%	粪便性状	大便隐血/肉眼血便	评分
0	正常	正常	0
1~5	松散	隐血阳性	1
6~10	松散	隐血阳性	2
11~15	稀便	肉眼血便	3
>15	稀便	肉眼血便	4

[†] 正常大便: 成形大便; 松散大便: 不黏附于肛门的半成形大便; 稀便: 可黏附于肛门的稀便。

分析, 以目的蛋白的灰度值比内参 β -actin 的灰度值校正误差, 比较蛋白表达情况^[9-10]。

1.4.6 统计学分析 试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组之间的统计学差异采用 t 检验进行, 采用 Graphpad 6.01 统计软件进行数据处理。

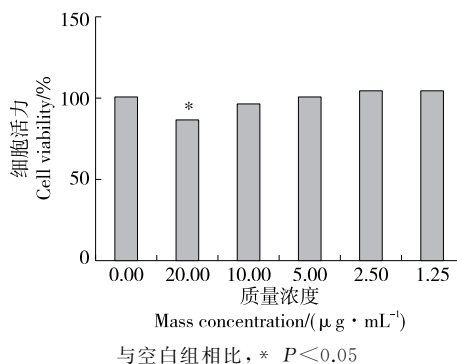
2 结果与分析

2.1 刺梨提取物对 RAW264.7 细胞活力的影响

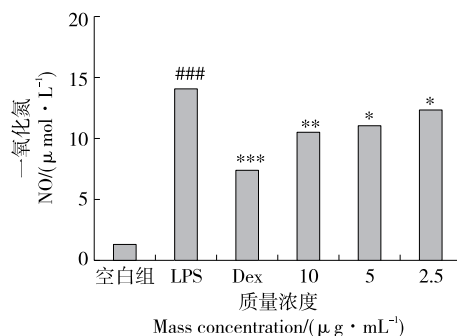
如图 1 所示, 刺梨提取物质量浓度达到 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时表现出了细胞毒性($P < 0.05$), 当质量浓度 ≤ 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对细胞存活率无显著影响($P > 0.05$)。因此, 在后续的细胞试验中选用刺梨提取物的最高质量浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.2 刺梨提取物对 RAW264.7 细胞 NO 释放的影响

不同质量浓度的刺梨提取物(2.5~10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和 LPS(1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)共同作用于 RAW264.7 细胞 18 h 后, 采用 Griess 法检测细胞培养液上清中 NO 的含量。结果如图 2 所示, 空白对照组的 NO 含量微少, LPS 组用 LPS 处理后 NO 含量较空白组显著增加($P < 0.001$), 表明造模成功, 阳性对照药 Dex 显著降低 NO 的释放($P < 0.001$)。



与空白组相比, * $P < 0.05$
图 1 刺梨提取物对 RAW264.7 细胞活力的影响
Figure 1 Effects of Cili extract on the viability of RAW 264.7 cells



与空白组相比, ### $P < 0.001$; 与模型组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图 2 刺梨提取物对 RAW264.7 细胞 NO 释放的影响
Figure 2 Effects of Cili extracts on NO production in RAW 264.7 cells

不同浓度刺梨提取物可不同程度地逆转由 LPS 诱导的 NO 释放量增加,且呈剂量依赖关系。

2.3 对试验性小鼠 UC 的影响

2.3.1 一般状态观察及 DAI 评分 空白对照组小鼠在整个试验过程中均保持精神状态良好,日常进食量正常,毛发光泽,活跃,大便正常。模型组小鼠日常进食量减少,明显消瘦,出现拱背、活动减少、大便性状改变等现象,造模第 3 天开始大部分小鼠出现不同程度的黏液便或血便等大便异常现象,DAI 评分逐日增高,于第 3 天起显著高于空白对照组。刺梨提取物各组小鼠一般状态良好,大便异常情况出现晚于模型组,刺梨提取物 100 mg/kg 组在第 3,5,7 天的 DIA 评分明显低于模型组,刺梨提取物 200 mg/kg 组在第 5,7 天的 DIA 评分明显低于模型组,结果见表 2。

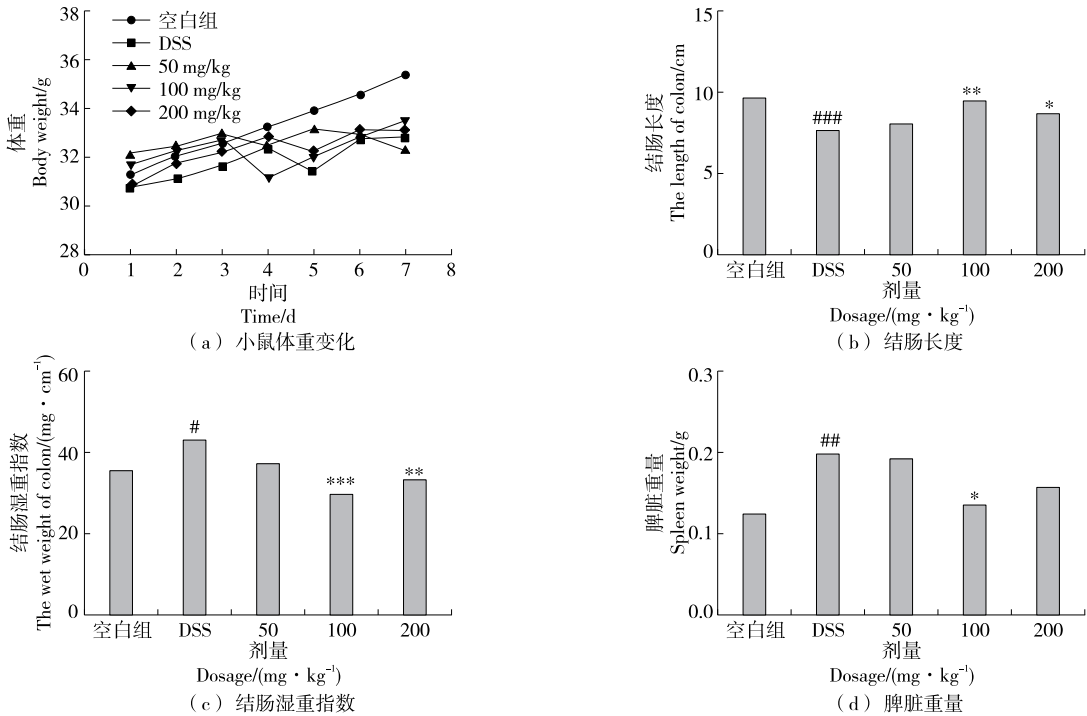
2.3.2 小鼠体重、结肠长度、结肠湿重指数及脾脏重量的测定 小鼠摄入 DSS 后会导致其免疫力下降、结肠出现水肿等情况,具体表现为小鼠体重下降、结肠长度缩短、结肠湿重指数升高、脾脏重量升高。与空白组相比,模型组小鼠在造模第 3 天出现不同程度的腹泻、血便等情况,体重减轻的情况在第 4~5 天表现得尤为明显。100 mg/kg 组小鼠在第 4 天出现体重减轻的情况,而在第 5 天后体重有所回升并在之后超过模型组,除 50 mg/kg 组小鼠第 7 天外,其余各组小鼠的体重均大于模型组,见图 3(a)。与空白组小鼠相比,模型组小鼠的结肠变短,差异极显著 ($P<0.001$),而刺梨提取物 100 mg/kg 和 200 mg/kg 剂量组小鼠结肠均较模型组长 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见图 3(b)。与空白组小鼠相比,模型组小鼠的结肠湿重指数升高,差异显著 ($P<0.05$),而刺梨提取物各组小鼠结

表 2 刺梨提取物对试验性 UC 小鼠 DIA 评分和体重的影响[†]

Table 2 Effects of Cili extracts on scores of disease activity index and body weight of UC mice

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	DIA 评分			体重/g	
		第 3 天	第 5 天	第 7 天	初始	最终
空白组	—				30.51±2.39	35.39±3.98
模型组	—	2.20±1.32 ^{###}	3.10±1.37 ^{###}	4.20±1.62 ^{###}	29.72±2.23	32.88±3.63
刺梨提取物低剂量组	50	1.60±0.97	2.20±0.92	3.60±1.17	30.80±1.99	32.27±3.21
刺梨提取物中剂量组	100	1.20±0.42 [*]	1.70±0.95 [*]	2.11±0.93 ^{* *}	30.48±2.27	33.50±5.74
刺梨提取物高剂量组	200	1.50±0.85	1.70±1.06 [*]	2.40±1.17 [*]	30.21±3.72	33.10±5.26

† 与空白组相比,### $P<0.001$;与模型组相比,* $P<0.05$,* * $P<0.01$ 。



与空白组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$,### $P<0.001$;与模型组相比,* $P<0.05$,* * $P<0.01$,* * * $P<0.001$

图 3 各组小鼠体重、结肠长度、结肠湿重指数及脾脏重量

Figure 3 The body weight, the length of colon, the wet weight of colon and the spleen weight ($n=10$)

肠湿重指数较模型组均降低,其中 100 mg/kg 和 200 mg/kg 剂量组小鼠结肠湿重指数较模型组比具有显著性差异 ($P<0.01$ 或 $P<0.001$),见图 3(c)。与空白组小鼠相比,模型组小鼠的脾脏重量升高,差异显著 ($P<0.01$),刺梨提取物 100 mg/kg 和 200 mg/kg 剂量组小鼠脾脏重量较模型组降低,其中 100 mg/kg 组与模型组相比差异显著 ($P<0.05$),见图 3(d)。

2.3.3 结肠黏膜病理学观察 如图 4 所示,结肠组织进行 HE 染色后,通过显微镜观察小鼠结肠组织病理切片,发现正常组小鼠结肠的结构完整,纹路清晰;模型组小鼠结肠黏膜层炎性细胞浸润、隐窝结构紊乱或消失、杯状细胞大量丢失等,提示 UC 模型造模成功。刺梨提取物各组小鼠结肠黏膜相对完整,少数可见浅溃疡,大部分上皮细胞和隐窝结构完整,腺体排列整齐,少量炎症细胞浸润,未见基底淋巴细胞聚集。刺梨提取物各剂量组对 UC 小鼠肠道黏膜层显示出了较好的保护和修复作用,能降低

炎症的严重程度和范围,改善结肠炎症程度,起到黏膜保护作用。

2.3.4 刺梨提取物对小鼠结肠组织中 Keap1 及 Nrf2 蛋白表达的影响 如图 5 所示,模型组与空白组相比,结肠组织中 Keap1 的表达水平显著升高 ($P<0.01$),给予不同剂量刺梨提取物后结肠组织中 Keap1 的表达水平显著或极显著下调 ($P<0.01$ 或 $P<0.001$);与空白组相比,模型组结肠组织中 Nrf2 的表达水平显著上调 ($P<0.01$),给予刺梨提取物 100 mg/kg 和 200 mg/kg 能上调 Nrf2 的表达水平,其中 200 mg/kg 组与模型组相比差异显著 ($P<0.01$)。

2.3.5 刺梨提取物对小鼠结肠组织中 Keap1 及 Nrf2 蛋白表达的影响 如图 6 所示,模型组小鼠结肠组织中 Keap1 的表达与空白组相比明显增加,刺梨提取物各组与模型组比较 Keap1 表达均有所减少,呈剂量依赖关系。空白组及模型组小鼠结肠中 Nrf2 的表达较少,刺梨提取物各组 Nrf2 的表达明显增加,且 Nrf2 的表达呈剂量依赖关系。

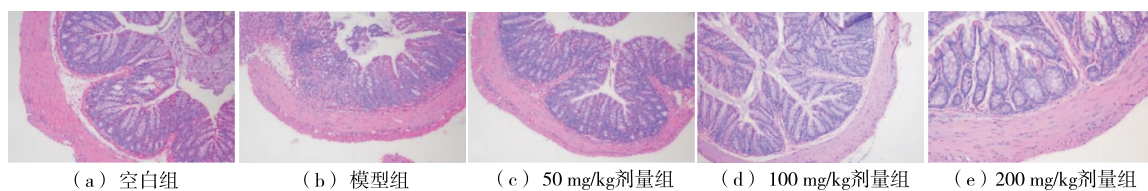
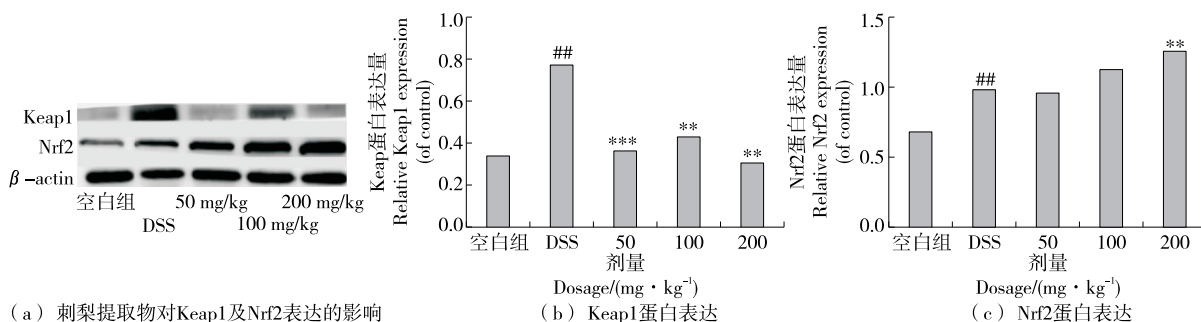


图 4 刺梨提取物对各组小鼠结肠组织病理学变化的影响

Figure 4 Effects of Cili extract on colon tissue histopathological changes on mice (100×)



(a) 刺梨提取物对 Keap1 及 Nrf2 表达的影响

(b) Keap1 蛋白表达

(c) Nrf2 蛋白表达

与空白组相比, ^{##} $P<0.01$; 与模型组相比, ^{**} $P<0.01$, ^{***} $P<0.001$

图 5 刺梨提取物对小鼠结肠组织中 Keap1 及 Nrf2 蛋白表达的影响

Figure 5 Effects of Cili extract on protein expressions of Keap1 and Nrf2 of mice colon tissues

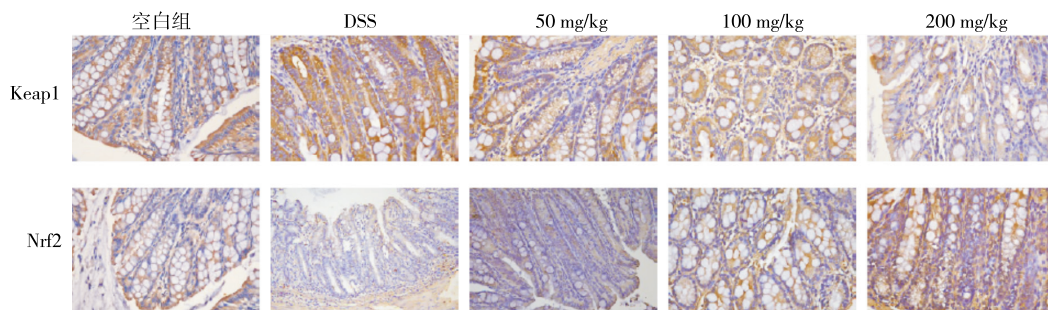


图 6 刺梨提取物对小鼠结肠组织中 Keap1 及 Nrf2 蛋白表达的影响

Figure 6 Effects of Cili extract on protein expressions of Keap1 and Nrf2 of mice colon tissues

3 结论

刺梨提取物能降低由脂多糖诱导 RAW264.7 细胞 NO 的释放增加,且呈剂量依赖关系,表现出较强的体外抗炎活性。体内试验发现刺梨提取物对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎具有较好的预防作用,主要体现在能够逆转由葡聚糖硫酸钠所引起的体重降低、结肠长度缩短、结肠湿重指数增加、脾脏指数及疾病活动指数增加;HE 染色结果显示,刺梨提取物各组炎性细胞浸润、隐窝破坏程度均降低,提示刺梨提取物能降低炎症的严重程度和范围,对溃疡性结肠炎临床症状和肠道黏膜层显示出了较好的保护和修复作用。刺梨提取物对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎的治疗作用,其可能的机制为下调 Keap1 的表达水平,上调 Nrf2 的表达水平,其作用可能与 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路有关。由于刺梨提取物的主要成分为刺梨苷、野蔷薇苷、委陵菜酸、野蔷薇酸和氧代坡模酸^[14],推测刺梨提取物的抗炎作用及治疗溃疡性结肠炎可能与以上成分有关,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 谭蓓, 吴东. 溃疡性结肠炎[J]. 英国医学杂志中文版, 2017, 20(7): 387-392.
TAN B, WU D. Ulcerative colitis[J]. The BMJ, Chinese Edition, 2017, 20(7): 387-392.
- [2] 杨宝玲, 王原, 冯小萌, 等. 溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(38): 112-114.
YANG B L, WANG Y, FENG X M, et al. Research progress of ulcerative colitis[J]. World Latest Medicine Information (Electronic Version), 2018, 18(38): 112-114.
- [3] 李军祥, 陈諝. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 105-111, 120.
LI J X, CHEN J. Consensus opinion on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis by integrated traditional Chinese and Western medicine (2017) [J]. Chin Integr Trad West Med Dig, 2018, 26(2): 105-111, 120.
- [4] 国家中医药管理局(中华本草)编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 235-237.
State Administration of Traditional Chinese Medicine of the PRC (SATCM). The Chinese materia medica[M]. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 1999: 235-237.
- [5] 付阳洋, 刘佳敏, 卢小鸾, 等. 刺梨主要活性成分及药理作用研究进展[J]. 食品工业科技, 2020, 41(13): 328-335, 342.
FU Y Y, LIU J M, LU X L, et al. Research progress on main active components and pharmacological effects of *Rosa roxburghii* Tratt [J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(13): 328-335, 342.
- [6] XU J W, VIDYARTHI S K, BAI W B, et al. Nutritional constituents, health benefits and processing of *Rosa roxburghii*: A review [J]. Journal of Functional Foods, 2019, 60: 103456.
- [7] 姚娟, 吴平安, 李芸, 等. Keap1-Nrf2-ARE 信号通路及其激活剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1 342-1 346.
YAO J, WU P A, LI Y, et al. Research progress of small molecule activators in Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2019, 35(10): 1 342-1 346.
- [8] TKACHEV V O, MENSCHIKOVA E B, ZENKOV N K. Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system [J]. Biochemistry (Moscow), 2011, 76: 407-422.
- [9] WEI S S, CHI J, ZHOU M M, et al. Anti-inflammatory lindenane sesquiterpenoids and dimers from *Sarcandra glabra* and its upregulating AKT/Nrf2/HO-1 signaling mechanism [J]. Industrial Crops & Products, 2019, 137: 367-376.
- [10] FU L J, XING L J, HAO Y J, et al. The anti-inflammatory effects of dry-cured ham derived peptides in RAW264. 7 macrophage cells [J]. Journal of Functional Foods, 2021, 87: 104827.
- [11] SOHA H E, AMR S, EMAN O O, et al. Design and synthesis of methoxyphenyl-and coumarin-based chalcone derivatives as anti-inflammatory agents by inhibition of NO production and down-regulation of NF- κ B in LPS-induced RAW264. 7 macrophage cells [J]. Bioorganic Chemistry, 2021, 107: 104630.
- [12] 张君红, 李洪梅, 黄雪, 等. 黄连素对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用及其机制[J]. 山东医药, 2019, 59(5): 40-43.
ZHANG J H, LI H M, HUANG X, et al. Therapeutic effect of berberine on ulcerative colitis rats and its mechanism[J]. Shandong Medical Journal, 2019, 59(5): 40-43.
- [13] 赵佩, 刘志龙, 高进贤, 等. 铁皮石斛提取物对溃疡性结肠炎 BALB/c 小鼠的治疗作用[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(2): 235-240.
ZHAO P, LIU Z L, GAO J X, et al. Therapeutic effects of *Dendrobium officinale* extract on ulcerative colitis model of BALB/c mice[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2019, 35(2): 235-240.
- [14] CHEN F J, LI L Q, PENG M, et al. Identification of triterpenoids and hepatoprotective property of fructus *Rosa roxburghii* against alcohol-induced liver injury by regulating Keap1-Nrf2 signaling[J]. Phytomedicine Plus, 2021, 1(4): 100102.

(上接第 94 页)

- [14] 阮竞兰, 张学阁, 杨丽彦. 双螺旋榨油机榨螺参数与榨膛内压力的关系研究[J]. 中国油脂, 2013, 38(9): 89-92.
RUAN J L, ZHANG X G, YANG L Y. Relationship between worm parameters and barrel pressure of twin-screw press[J]. China Oils and Fats, 2013, 38(9): 89-92.
- [15] 胡志刚, 邱云峰, 涂德先. 榨膛内压力对榨螺应力应变及油料出油率的影响[J]. 食品与机械, 2014, 30(6): 85-88.
HU Z G, QIU Y F, TU D X. Effects of squeezing chamber pressure on squeeze screws and plant oil[J]. Food & Machinery, 2014, 30(6): 85-88.