

基于 GEO 差异基因分析及网络药理学探究真人养脏汤治疗活动性溃疡性结肠炎的分子机制研究

尹世杰¹, 王 跃², 程丽敏²

(1.黑龙江中医药大学第一临床医学院,黑龙江 哈尔滨 150000;

2.黑龙江中医药大学第一附属医院肛肠科,黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:目的 通过 GEO 差异基因分析及网络药理学探究真人养脏汤治疗活动性溃疡性结肠炎的分子机制。方法 从 GEO 数据库检索溃疡性结肠炎,选择成年人活动期样本,并下载相关样本文件,再以 R 语言进行差异基因分析,获得相关靶点;从 TCSP 数据库检索真人养脏汤各组成有效化合物成份及其对应的相关靶点,提取差异基因与相关药物靶点的交集,在 STRING 数据库中查询其蛋白相互作用网络(PPI),使用 Cytoscape 软件构建“药物-成分-靶点”调控网络并提取核心靶点,再利用 R 语言对其进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。结果 筛得差异基因 1097 个,查得真人养脏汤中有效成分 141 个,对应靶点 258 个;从其中 36 个交集靶点中筛选出 PPI 核心靶点 10 个,关键靶点涉及白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、基质金属蛋白酶 9(MMP9),基因显著富集于对脂多糖反应、受体配体活动、信号受体激活因子活性等分子功能。通路主要富集于肿瘤坏死因子(TNF)、白介素 17(IL-17)、核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路。结论 真人养脏汤治疗 UC 具有多靶点、多通路等特点,尤其在炎症反应通路及免疫相关通路发挥重要作用。

关键词:溃疡性结肠炎;GEO 差异基因分析;网络药理;真人养脏汤

中图分类号:R285.5;R574.62

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.03.015

文章编号:1006-1959(2023)03-0070-07

A Study on Mechanism of Zhenren Yangzang Decoction in the Treatment of Active Ulcerative Colitis Based on GEO Difference Analysis and Network Pharmacology

YIN Shi-jie¹, WANG Yue², CHENG Li-min²

(1.The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000, Heilongjiang, China;

2.Department of Anorectal Surgery, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of Zhenren Yangzang Decoction in the treatment of active ulcerative colitis by GEO differential gene analysis and network pharmacology. **Methods** Ulcerative colitis was retrieved from the GEO database, and the active samples of adults were selected. The relevant sample files were downloaded, and the differential gene analysis was performed in R language to obtain the relevant targets. The effective compound components of Zhenren Yangzang decoction and their corresponding related targets were retrieved from the TCSP database, and the intersection of differential genes and related drug targets was extracted. The protein interaction network (PPI) was queried in the STRING database. Cytoscape software was used to construct the “drug-component-target” regulatory network and extract the core targets, and then R language was used for gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis. **Results** A total of 1097 differential genes were screened, and 141 effective components and 258 corresponding targets were found in Zhenren Yangzang decoction. Ten PPI core targets were screened from 36 intersection targets. The key targets involved interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), and matrix metalloproteinase 9 (MMP9). The genes were significantly enriched in molecular functions such as lipopolysaccharide response, receptor ligand activity, and signal receptor activator activity. The pathways were mainly enriched in tumor necrosis factor (TNF), interleukin 17 (IL-17), and nuclear transcription factor κ B (NF- κ B) signaling pathways. **Conclusion** Zhenren Yangzang decoction has the characteristics of multi-target and multi-pathway in the treatment of UC, especially in the inflammatory response pathway and immune-related pathway.

Key words: Ulcerative colitis; GEO differential gene analysis; Network pharmacology; Zhenren Yangzang decoction

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种累及结肠黏膜的浅表性、非特异性炎症性疾病,一般

与克罗恩病(Crohn's disease, CD)统称为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。UC 临床特点主要为腹痛、大便次数增多、便中常见粘液脓血、反复发作;其病变部位以直肠和乙状结肠为主;病理上主要限于黏膜与黏膜下层,表现为黏膜水肿、充血、糜烂和溃疡;少数患者出现肠外表现如:骨关节、皮肤、眼、肝胆等^[1]。据现有流行病学调查所示^[2],该病目前我国呈现逐年上升趋势,可能与人民生活饮

作者简介:尹世杰(1997.5-),男,湖南邵阳人,硕士研究生,主要从事中西医结合治疗大肠肛门疾病的研究

通讯作者:程丽敏(1969.1-),女,黑龙江哈尔滨人,博士,主任医师,硕士生导师,从事中西医结合治疗大肠肛门疾病的研究及临床工作

食习惯的改变及胃肠镜检查的普及有关。UC 多发于 20~49 岁年龄段, 男女发病率差异不明显, 为 1.01~1.3:1。UC 中医多归于“肠癖”“痢疾”“大瘕泄”等范畴。现在临床上针对本病的主要治疗方法包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、生物制剂、辩证使用中药汤剂、中药保留灌肠、针灸等, 中西医结合治疗常取得不错的疗效^[3]。真人养脏汤出自《太平惠民和剂局方》“治大人小儿肠胃虚弱, 冷热不调, 脏腑受寒, 下痢赤白, 或便脓血……”其组成为人参、当归、白术、肉豆蔻、肉桂、甘草、白芍、木香、诃子、罂粟壳; 纵观全方, 以涩为主, 兼顾脾肾, 标本兼治^[4]。本研究利用 GEO 数据库及网络药理等生信学分析, 构建其内在“药物-化合物-靶点”网络, 并进行相关富集分析, 预测此方对治疗活动性 UC 的潜在靶点及作用机制, 以期为以后的临床研究提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 GEO 差异基因获取 从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 以“ulcerative colitis”为关键词检索, 过滤条件组织中勾选 Homo、研究类型中勾选 Expression profiling by array、时间设置为近 5 年; 选择成年 UC 患者及健康者均超过 10 例的样本, 使用 R 程序中的程辑包“BiocManager”“GEOquery”下载并读取其数据: GSE65114、GPL16686, 完成分组、基因 ID 转换等操作后, 对每个基因给定一系列的阵列来拟合线性模型, 应用“limma”包对每个基因进行逐一比对, 在 P value<0.05 的基因中, 如果 $\log_{2}FC>1.0$ (FC 即为差异倍数), 则为上调基因, $\log_{2}FC<-1.0$, 则为下调基因; 使用“ggplot2”包绘制差异基因火山图及较为显著基因热图。

1.2 真人养脏汤中成份及在差异基因中的靶点筛选 从 TCMSP 中分别以真人养脏汤中组成为关键词检索, 设置口服生物利用度 ($OB\geq 30\%$)、类药性 ($DL\geq 0.18$), 得到有效成份, 再搜索其对应的靶点, 然后在 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 数据库中查询所有人类基因名称, 运用 R 语言 merge 函数对其进行匹配, 得到其成份所对应的靶点; 绘制 venn 图 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 得到真人养脏汤在差异基因这种对应的靶点。

1.3 “药物-成分-靶点”调控网络、PPI 的构建 运用 Cytoscape3.7.2 软件将所得靶点构建“药物-成分-靶点”调控网络。在 STRING 数据库中检索的到原始 PPI 网络, 并以度中心性、介度中心性均大于中位数

为条件筛选, 得到核心靶点。

1.4 真人养脏汤治疗 UC 的 GO、KEGG 分析 应用 R 语言中“BiocManager”程辑包将所得交集靶点完成 ID 转化, 将 P 值及矫正后的 P 值均设置为 0.05, 进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析, 保存富集结果并选取生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 各自前 10 位、富集前 20 位通路绘图。

2 结果

2.1 GEO 差异基因获取 下载基因表达数据为 GSE87466, 包含 21 例正常成年人和 87 例 UC 患者, 探针平台为 GPL13158[HT_HG-U133_Plus_PM] Affymetrix HT_HG-U133+PMArrayPlate, 共获得上调基因 368 个, 下调基因 729 个, 差异基因火山图见图 1, 归一化处理差异倍数后基于 P 值前 10 位的上、下调基因见热图, 见图 2。

2.2 真人养脏汤中成份及在差异基因中的靶点筛选 本方中共检索得到成分 141 个, 部分见表 1。对应靶点 258 个, 通过 Bioinfogp 网站绘制 venn 图见图 3, 得到真人养脏汤在差异基因中发挥作用的靶点为 36 个, 对这 36 个靶点完成 ID 转化。

2.3 “药物-化合物-靶点”调控网络、PPI 的构建 所得 36 个靶点对应 92 个有效成份, 其中来自白芍 1 个、当归 1 个、甘草 79 个、诃子 1 个、木香 3 个、人参 8 个、肉豆蔻 3 个、肉桂 3 个。白术及罂粟壳并没有在本次研究中发现参与差异基因的靶点, 部分成份可来自不同药材, 在 Cytoscape 软件构建的调控网络见图 4; 度值排名前 3 的药物成份为槲皮素 (quercetin)、山奈酚 (kaempferol)、油酸 (oleic acid)。排名前 3 的靶点为诱导型一氧化氮合酶 (NOS2)、过氧化物酶体增生激活受体 (PPARG)、免疫球蛋白重链常组 1 (IGHG1)。所得 36 个靶点在数据库中互作网络见图 2, 筛选后获得靶点 10 个, 分别为白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、趋化因子 2 (CCL2)、白细胞介素 1B (IL-1B)、血管细胞黏附因子 1 (VCAM1)、细胞间粘附分子 1 (ICAM1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、重组人分泌型磷蛋白 1 (SPP1)、血管内皮生长因子受体 (KDR)。这些靶点可能是真人养脏汤治疗 UC 的关键靶点。

2.4 真人养脏汤治疗 UC 的 GO、KEGG 分析 对 36 个交集基因进行分析后, 共筛选得到 880 个 GO 条

目($P < 0.05$)和 45 条 KEGG 通路($P < 0.05$), 选取排名前 10 的条目及前 30 的通路的绘制柱状图, 见图 5、图 6。可以看到基因主要富集在对脂多糖及来源细菌的分子反应, 细胞外基质组织的生物过程, 膜微区、膜微区、质膜的外侧等细胞组分, 细胞因子活性、受体配体活动、信号受体激活因子活性等分子功能。而从 KEGG 富集结果来看, 这些靶点主要富集在 TNF、IL-17、NF- κ B、Toll 样受体等信号通路。此外, 其结果表明这些靶点可能参与糖尿病并发症、粥样硬化、类风湿性关节炎等疾病的病理过程。

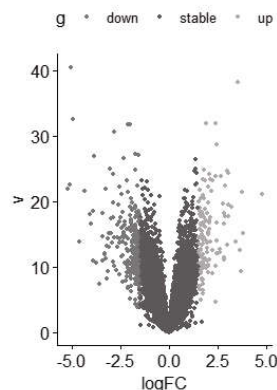


图 1 差异基因火山图

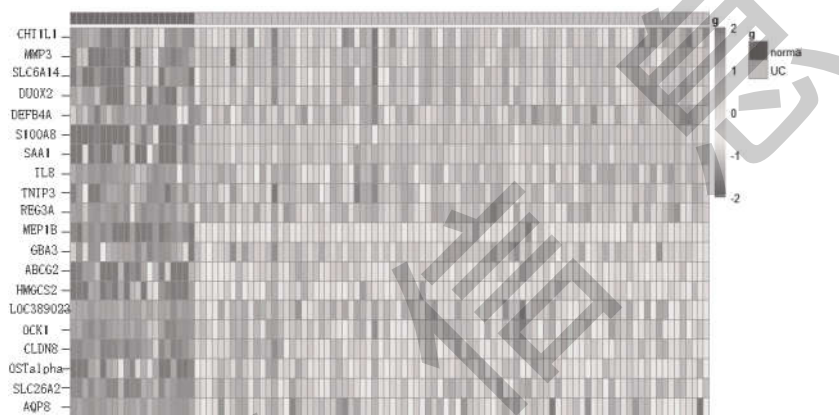


图 2 差异基因热图

表 1 部分有效成分

编号	药物	MOL 编码	化合物名称
1	白芍	MOL001918	芍药酮(Paeoniflorgenone)
2	白芍	MOL001925	芍药苷(Paeoniflorin_qt)
3	白术	MOL000022	反式白术三醇(Atractylentriol)
4	白术	MOL000028	α -香树精(α -Amyrin)
5	当归	MOL000358	β -谷甾醇(Beta-sitosterol)
6	当归	MOL000449	豆甾醇(Stigmasterol)
7	甘草	MOL004904	甘草吡喃香豆精(Licopyranocoumarin)
8	甘草	MOL004891	紫檀素(Shinpterocarpin)
9	诃子	MOL009136	帕拉克辛(Peraksine)
10	诃子	MOL006826	螯合酸(Chebolic acid)
11	木香	MOL000118	L- α 松油醇(L)- α -Terpineol]
12	木香	MOL010819	豚草素(Ambrosin)
13	人参	MOL000422	山奈酚(Kaempferol)
14	人参	MOL005376	人参皂苷(Panaxadiol)
15	肉豆蔻	MOL009243	芳基萘类木脂素(Isoguaiacin)
16	肉豆蔻	MOL009264	四氢呋喃型木脂素(Tetrahydrofuroguaiacin B)
17	肉桂	MOL000208	香树烯(Aromadendrene)
18	肉桂	MOL003522	苜蓿烯(Sativene)
19	罂粟壳	MOL009330	那可丁(Noscapine)
20	罂粟壳	MOL006980	罂粟碱(Papaverine)

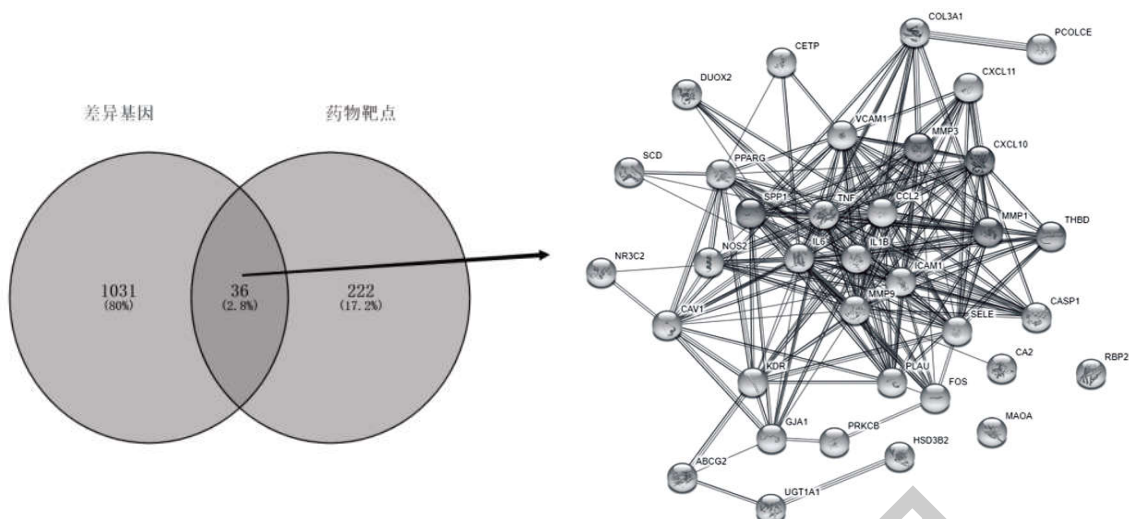


图 3 VENN 图及交集基因 PPI

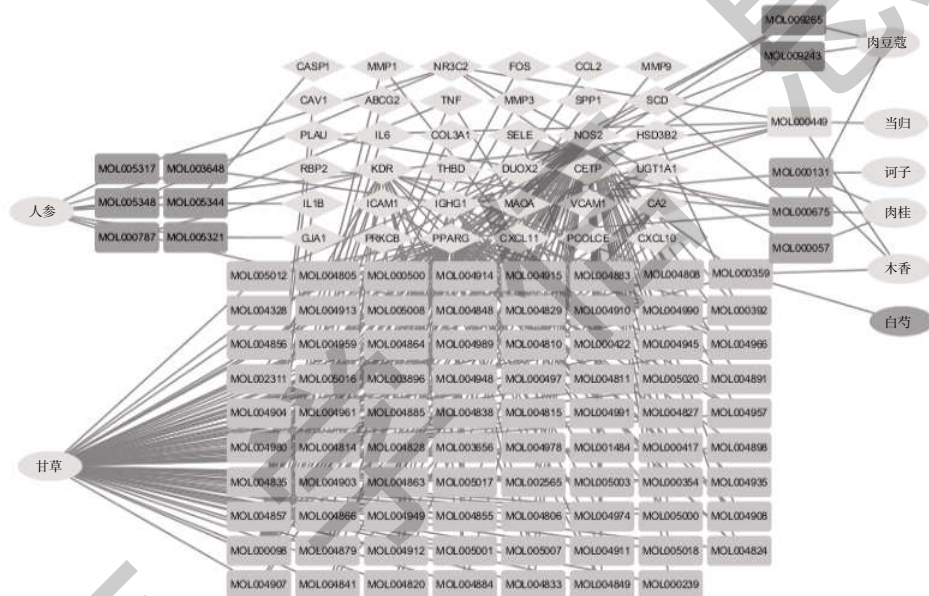


图 4 “药物-成份-靶点”网络

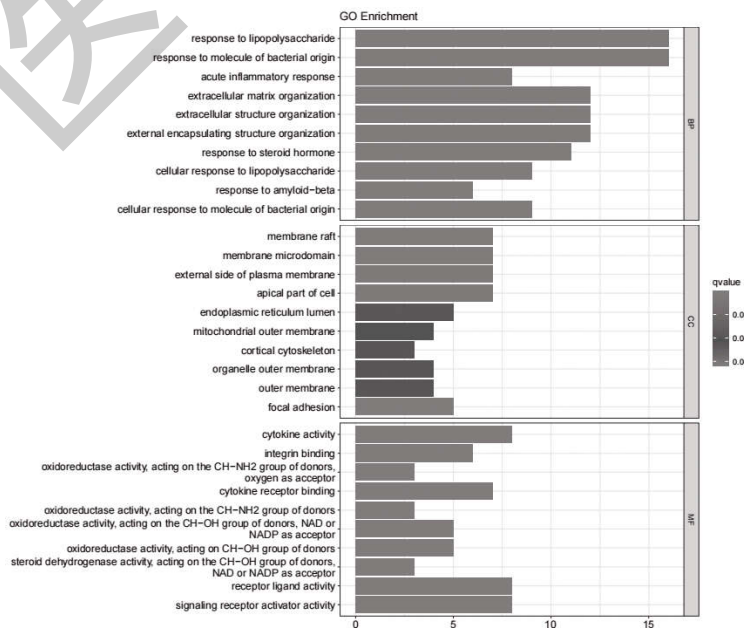


图 5 基因富集分析

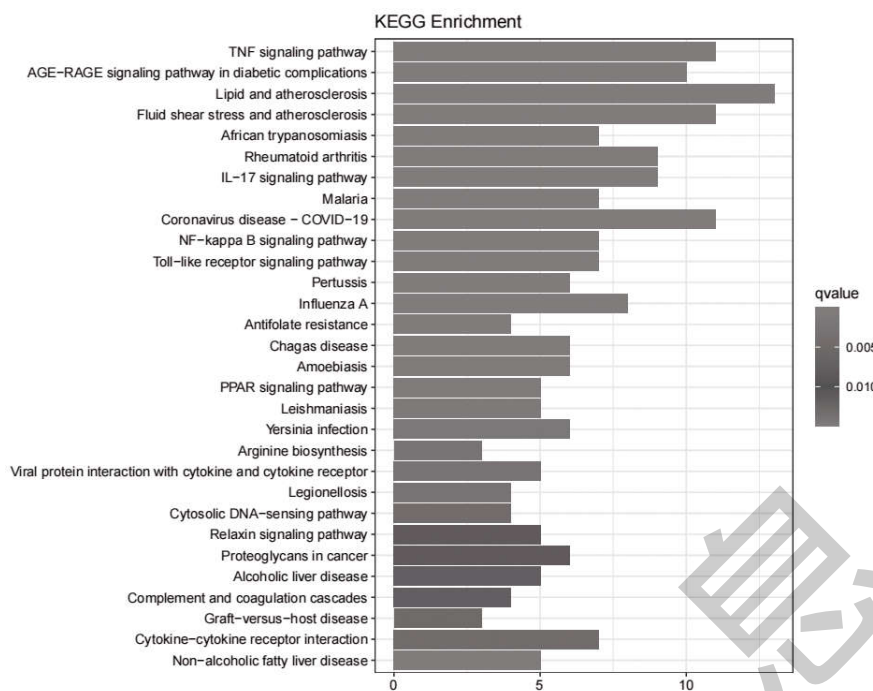


图 6 通路富集分析

3 讨论

UC 是一种易复发的 IBD, 以黏膜炎症为特征, 始于远端, 可向近端扩散, 累及整个结肠, 其发病率逐年上升, 病因涉及环境、免疫系统、肠道微生物群和遗传易感性之间的相互作用^[5]。UC 现为血性腹泻、频发、腹痛、疲劳和大便失禁。蒙特利尔分类根据疾病的最大范围将 UC 患者分为 E1 (直肠炎: 仅限于直肠疾病)、E2 (左侧疾病: 脾弯曲远端)、E3 (广泛结肠炎: 疾病延伸至脾弯曲近端)。左侧疾病或广泛结肠炎患者使用药物、结肠切除和结直肠癌的风险较高。除疾病本身外, UC 患者转化为结肠恶性肿瘤的主要危险因素包括: 病程、活跃的内窥镜检查或组织炎症、存在狭窄或炎症后息肉、结直肠癌家族史及相关的原发性硬化性胆管炎病史 (一种慢性炎症性胆管疾病, 影响 3%~7% 的 UC 患者)。UC 的其他肠外表现包括: 贫血、关节病 (中轴性或外周性)、皮肤 (结节性红斑或坏疽脓皮病) 和眼部表现 (前葡萄膜炎或上皮炎) 等。治疗的目的是实现症状的快速缓解、粘膜愈合和患者生活质量的改善。5-氨基水杨酸药物仍然是轻中度疾病的一线治疗药物。如果对这些药物的反应不佳, 可能需要升级为免疫抑制药物和生物制品。尽管已有较好的药物治疗, 但仍有一部分患者需要手术治疗。中医在治疗 UC 上有其独特的优势, 汤药口服、保留灌肠、针灸、穴位贴敷

可有效缓解患者症状, 促进肠粘膜溃疡面愈合, 提高患者生活质量。真人养脏汤方配伍严谨、攻补兼施、标本兼治, 临床中常作为治疗泄泻日久脾肾亏虚基础方。

从本次研究最终结果来看, 槲皮素、山奈酚、油酸涉及靶点比较密集。槲皮素化学式为 $C_{15}H_{10}O_7$, 大量研究表明槲皮素通过抑制炎症因子 IL-1、IL-6、IL-10、环氧化酶 (COX-2) 等表达量而达到抗炎的效果^[6,7]。有动物实验发现^[8], 槲皮素能保护大鼠肠粘膜微血管内皮细胞免受肽聚糖导致的细胞炎症损伤。山奈酚的化学式是 $C_{15}H_{10}O_6$, 有实验表明^[9], 山奈酚可有效降低 UC 模型鼠体内内毒素水平, 且能抑制了 TLR4 等炎症信号通路的表达, 而 TLR4 等正是 UC 病程中的核心通路之一。油酸化学式为 $C_{18}H_{34}O_2$, 广泛存在于动植物之中, 目前并无明确证据可证明其缓解 UC 症状, 但含油酸膳食可以使肠道抗炎细菌属更加丰富。与 UC 相关的主要指标包括: 疾病活动性指数、结肠炎大体评分、结肠黏膜上皮病变、结肠炎症细胞密度、结肠髓过氧化物酶滴度、促炎细胞因子 (IL-17、干扰素- γ) 均降低^[10,11]。

从 PPI 网络结果看, IL-6、TNF、MMP9、CCL2、IL-1B、VCAM1、ICAM1、PPARG、SPP1、KDR 可能即为真人养脏汤治疗 UC 的关键靶点, IL-6、IL-1B、TNF 在 UC 的发病过程发挥关键作用, 当淋巴细胞

受到肠道各种理化因素的刺激,便会分化出多种 T 细胞亚群及细胞因子,诸如 IL-6 等炎症因子便会将信号传导,从而诱发炎症^[12]。MMP9 是金属蛋白酶的一种,主要通过参与细胞外基质的局部蛋白分解和白细胞迁移过程,进而影响肿瘤的侵袭和转移。有研究表明在 UC 患者中,尤其是金属蛋白酶表达的增高与确定疾病进展的组织病理学标志物之间存在着显著的相关性,另有研究表明^[13-15],UC 患者肠组织中 MMP9 表达水平明显高于正常人,且应用酶联免疫法定量测定患者粪便中 MMP9 表达量具有高敏感性和特异性,但根据最近的临床试验结果显示,给 UC 患者应用安得列西单抗(能够拮抗 MMP9)8 周后,与安慰剂组对比,并没有出现明显临床症状缓解,是否应用 MMP9 拮抗剂治疗 UC 仍有待商榷。CCL2 作为 C-C 趋化因子受体 CCR2 的配体,通过结合和激活 CCR2 发出信号,并诱导强烈的趋化反应和细胞内钙离子的动员,尤其对单核细胞和嗜碱性粒细胞作用比较活跃;且 CCL2 为 UC 自噬中枢因子,当肠道处于炎症状态时,CCL2 表达量上升^[16]。VCAM1、ICAM1 均在白细胞免疫反应和白细胞迁移到炎症部位中发挥重要的信号传导功能,UC 患者的粘附因子表达量显著增高,现有部分临床试验表明抗粘附因子药物 PF-00547659(一种人单克隆抗体,可选择性减少淋巴细胞募集至肠道)能有效缓解中重度 UC 患者症状,但安全性仍需进一步评估^[17,18]。

重组人过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)是脂肪酸代谢、氧化和胰岛素增敏的重要基因,已被证明是 5-ASA 发挥抗炎和抗氧化作用的关键受体^[19]。相关研究发现^[20,21],PPARG 在肠道炎症和纤维化中起关键作用,当 PPARG 激活时将减少促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 的产生,并抑制 NF- κ B、AP-1、ICAM1、MMP9 等表达,且目前已有动物试验应用通过运用 α -比沙布洛尔来抑制 MAPK 信号传导和刺激 PPAR- γ 表达以减轻结肠炎症。分泌型磷蛋白 1(SPP1)是一种分泌型多功能糖蛋白,一般在骨组织中表达,即骨桥蛋白(OPN);由活化的淋巴细胞和巨噬细胞释放,参与增强干扰素 γ 和 IL-12 的产生,并减少 IL-10 的产生,其在诸多免疫反应中也发挥重要功能。有研究发现^[22,23],IBD 患者的血浆 OPN 水平要高于对照组,并且与多种炎症因子存在显著相关性。KDR 可与血管内皮生长因子(VEGF)结合,在血管和淋巴管生成发育、血管通透性和胚胎

造血的调节中发挥重要作用,并诱导巨噬细胞和小胶质细胞产生炎症因子,在一些炎症性疾病视如网膜病、脓毒症均可以发现其大量表达。有研究在探究沙利度胺对实验性结肠炎模型小鼠影响时发现^[24-26],实验组 VEGF 表达降低,肠粘膜损伤症状较空白对照组明显缓解,这也说明了通过抑制 KDR/VEGF 减少血管生成以缓解 IBD 炎症反应或许是可行的,但仍需要进一步研究。

从 KEGG 富集分析结果来看,真人养脏汤治疗 UC 主要涉及炎症及免疫反应相关通路,其中较为显著的是 TNF、IL-17、NF- κ B、Toll 样受体信号通路。TNF 在 UC 病理过程中发挥重要作用,抗 TNF 已成为治疗 UC 的重要方法^[27]。IL-17 在肠道炎症反应中具有双向调节作用,有动物实验表明 IL-17 在小鼠模型中有保护、加剧双重作用,同时有两项随机对照试验明确指出,阻断 IL-17/IL-17R 也许会干扰 IL-17 对于肠道的保护作用^[28]。NF- κ B 信号通路是 UC 的关键通路之一,当胞质内的 NF- κ B 被激活时便会刺激 TNF- α 、IL-1 β 等多种炎症因子和介质的分泌,直接影响肠道炎症反应。有研究使用苏木素-伊红染色测定 UC 患者结肠组织,发现 NF- κ B 的表达水平与患者肠道症状、血沉、C 反应蛋白呈现正相关,中医药可通过抑制此通路表达以减轻 UC 症状,应用自拟经验方可有效改善实验性结肠炎模型小鼠的症状,抑制病理损伤,降低 TLR4/MyD88/NF- κ B 相关蛋白的表达量^[29-31]。Toll 样受体信号通路(TLRs)是 UC 典型免疫反应通路之一,当 Toll 样受体激活,将产生促炎细胞因子和趋化因子导致免疫系统失衡,从而诱发 UC,目前通过抑制 TLRs 来治疗免疫性疾病已在临床工作中应用^[32]。

上述靶点、通路都不是独立存在的,它们共同影响着 UC 的发病、转归,可以通过抑制部分受体的表达来缓解肠道炎症反应;但亦有部分靶点存在双向作用,若抑制恐将适得其反。从上述研究可以看出,真人养脏汤在治疗 UC 上有其优势,涉及差异基因中多个靶点,为中药复方治疗 UC 提供新的参考依据,但本研究仍有诸多不足,需进一步完善。

参考文献:

- [1]张声声,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.
- [2]Kaplan GG,Windsor JW.The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease [J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(1):56-66.

- [3]何清湖.中西医结合外科学(新世纪第三版)[M].北京:中国中医药出版社,2016(8):497-506.
- [4]李冀,连建伟.方剂学(新世纪第四版)[M].北京:中国中医药出版社,2016(8):152-153.
- [5]Adams SM,Bornemann PH.Ulcerative colitis [J].Am Fam Physician,2013,87(10):699-705.
- [6]司丽君,王雪,王林林,等.槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究[J].中国医药导报,2021,18(27):26-29,34.
- [7]周霄楠,韩超,宋鹏琰,等.木犀草素和槲皮素体外抗炎作用研究[J].动物医学进展,2017,38(10):56-61.
- [8]刘萍,卞艺斐,钟佳,等.槲皮素对 PGN 诱导的大鼠肠黏膜微血管内皮细胞炎性损伤的作用及其机制研究[J].中国兽医杂志,2020,56(5):54-57.
- [9]曲一帆.山奈酚缓解小鼠溃疡性结肠炎的肠道微生态机理研究[D].呼和浩特:内蒙古医科大学,2021.
- [10]Fernández J,de la Fuente VG,García MTF,et al.A diet based on cured acorn-fed ham with oleic acid content promotes anti-inflammatory gut microbiota and prevents ulcerative colitis in an animal model[J].Lipids Health Dis,2020,19(1):28.
- [11]杨海静.油酸和 1,25(OH)₂D₃ 对人血管平滑肌细胞 TLR4 基因及炎症因子 IL-6、IL-8 和 MCP-1 表达的调节作用[D].兰州:兰州大学,2012.
- [12]Gu P,Theiss A,Han J,et al.Increased Cell Adhesion Molecules, PECAM-1, ICAM-3, or VCAM-1, Predict Increased Risk for Flare in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease[J].J Clin Gastroenterol,2017,51(6):522-527.
- [13]Buisson A,Vazeille E,Minet-Quinard R.Fecal Matrix Metalloprotease-9 and Lipocalin-2 as Biomarkers in Detecting Endoscopic Activity in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [J].J Clin Gastroenterol,2018,52(7):e53-e62.
- [14]Lucafo M,Pugnetti L,Bramuzzo M.Long Non-Coding RNA GAS5 and Intestinal MMP2 and MMP9 Expression: A Translational Study in Pediatric Patients with IBD [J].Int J Mol Sci,2019,20(21):5280.
- [15]Sandborn WJ,Bhandari BR,Randall C.Andecaliximab [Anti-matrix Metalloproteinase-9] Induction Therapy for Ulcerative Colitis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study in Patients With Moderate to Severe Disease[J].J Crohns Colitis,2018,12(9):1021-1029.
- [16]Qiu P,Liu L,Fang J.Identification of Pharmacological Autophagy Regulators of Active Ulcerative Colitis [J].Front Pharmacol,2021,12:769718.
- [17]Vermeire S,Sandborn WJ,Danese S.Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J].Lancet,2017,390(10090):135-144.
- [18]Sandborn WJ,Lee SD,Tarabar D.Phase II evaluation of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 in the treatment of Crohn's disease: report of the OPERA study[J].Gut,2018,67(10):1824-1835.
- [19]Sipponen T,Färkkilä M,Kolho KL.Uusia vaihtoehtoja tulehdussellisten suolistosairauksien hoitoon [J].Duodecim,2014,130(14):1391-1398.
- [20]Vetuschi A,Pompili S,Gaudio E.PPAR- γ with its anti-inflammatory and anti-fibrotic action could be an effective therapeutic target in IBD [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(24):8839-8848.
- [21]Venkataraman B,Almarazooqi S,Raj V. α -Bisabolol Mitigates Colon Inflammation by Stimulating Colon PPAR- γ ? Transcription Factor: In Vivo and In Vitro Study [J].PPAR Res,2022,2022:5498115.
- [22]Xu C,Wu Y,Liu N.Osteopontin in autoimmune disorders: current knowledge and future perspective [J].Inflammopharmacology,2022,30(2):385-396.
- [23]Komine-Aizawa S,Masuda H,Mazaki T,et al.Plasma osteopontin predicts inflammatory bowel disease activities[J].Int Surg,2015,100(1):38-43.
- [24]Karaman S,Leppänen VM,Alitalo K.Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease [J].Development,2018,145(14):dev151019.
- [25]Whitney JE,Silverman M,Norton JS.Vascular Endothelial Growth Factor and Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor as Novel Biomarkers for Poor Outcomes in Children With Severe Sepsis and Septic Shock [J].Pediatr Emerg Care,2020,36(12):e715-e719.
- [26]陈金湖.沙利度胺对大鼠实验性结肠炎血管内皮生长因子表达的影响[D].福州:福建医科大学,2017.
- [27]Levin AD,Wildenberg ME,van den Brink GR.Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease[J].J Crohns Colitis,2016,10(8):989-997.
- [28]Verstockt B,Deleenheer B,Van Assche G,et al.A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases[J].Expert Opin Drug Saf,2017,16(7):809-821.
- [29]Sakthivel KM,Guruvayoorappan C.Protective effect of Aca-cia ferruginea against ulcerative colitis via modulating inflammatory mediators, cytokine profile and NF- κ B signal transduction pathways[J].J Environ Pathol Toxicol Oncol,2014,33(2):83-98.
- [30]周璐.TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义[D].郑州:郑州大学,2021.
- [31]陈爱莹.溃克灵改良方通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制小鼠结肠炎的作用机制研究[D].南京:南京中医药大学,2021.
- [32]Gao W,Xiong Y,Li Q,et al.Inhibition of Toll-Like Receptor Signaling as a Promising Therapy for Inflammatory Diseases: A Journey from Molecular to Nano Therapeutics[J].Front Physiol,2017,8:508.

稿日期:2022-04-30;修回日期:2022-05-13

编辑/肖婷婷