

# 薏苡附子败酱散通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路对结肠炎癌转化模型小鼠结肠癌发生的影响

杨利梅<sup>1</sup>, 张影茹<sup>1</sup>, 于 浩<sup>1</sup>, 朱惠蓉<sup>1,2\*</sup>, 王 炎<sup>1\*</sup>

(1. 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤研究所, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科, 上海 201203)

**摘要:** **目的** 研究薏苡附子败酱散对结肠炎癌转化模型小鼠结肠癌发生的影响。**方法** 采用 Aom/DSS 法建立炎癌转化模型小鼠, 将 72 只小鼠随机分为空白组、模型组、阿司匹林组 (60 mg/kg) 和薏苡附子败酱散低、中、高剂量组 (4、8、16 g/kg), 每组 12 只, 给药干预 12 d。记录小鼠体质量和一般情况, 对疾病活动指数 (DAI) 进行评分。处死小鼠后记录肠道瘤体数目、脾脏质量和结肠长度, HE 染色观察结肠组织病理变化并进行组织病理学评分, 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清炎症因子 IL-5、IL-6、IL-17、IL-10、IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平, 蛋白质免疫印迹法 (Western blot) 检测 NF- $\kappa$ B p65、IKB- $\alpha$  和 p-IKB $\alpha$  蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 薏苡附子败酱散各剂量组结肠长度增加 ( $P<0.01$ ), 脾脏指数、结肠病理组织评分、血清 IL-5 水平和肿瘤组织 NF- $\kappa$ B p65、IKB- $\alpha$  和 p-IKB $\alpha$  蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 薏苡附子败酱散中、高剂量组结肠瘤数减少 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 血清 IL-6、IL-17 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 血清 IL-10 水平升高 ( $P<0.05$ ), 薏苡附子败酱散高剂量组血清 IL-2、IFN- $\gamma$  水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。**结论** 薏苡附子败酱散可以通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路, 抑制促炎因子释放, 促进抑炎因子释放, 从而起到预防结肠癌发生的作用

**关键词:** 薏苡附子败酱散; 结肠炎相关结肠癌; 炎癌转化模型; 炎症因子; NF- $\kappa$ B 信号通路

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** B      **文章编号:** 1001-1528(2023)12-4131-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.047

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球发病率第三、死亡率第二的恶性肿瘤。2018 年, 我国结直肠癌新发病例 51.83 万例<sup>[1]</sup>。炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是结肠癌发展的重要危险因素<sup>[2-3]</sup>, “炎症-异常隐窝-腺瘤-癌变”是结肠炎相关结直肠癌发生的基本路径, 促炎细胞因子通过激活促生存和增殖途径加速肿瘤的发生和发展<sup>[4-5]</sup>, 因此, 控制“炎-癌转化”对防治 CRC 意义重大。“既病防变”是中医药治疗疾病的重要思想理论, 结肠炎癌转化具有起病缓、病程长的特点, 因而对肠道炎症迁延阶段进行早期干预是抑制肠炎发展为肠道实体瘤形成的重要方法<sup>[6]</sup>。

薏苡附子败酱散出自《金匱要略》, 是治疗肠痈的代表方。当代医家多用此方治疗消化道慢性炎症性疾病<sup>[7]</sup>。课题组前期研究发现, 薏苡附子败酱散可以预防炎症相关结肠癌的发生, 并从肠道微生物群和免疫等方面对其机制进行了研究<sup>[8-9]</sup>。目前许多研究发现, 中药可以调节 IL-5、IL-6、IL-17、IL-10、IL-2 和 IFN- $\gamma$  等炎症因子的表达<sup>[10-11]</sup>,

同时 NF- $\kappa$ B 作为可以被炎症介质激活致癌的转录因子, 在连接炎症和致癌作用方面起关键作用, 许多天然药物可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化抑制癌变<sup>[12-13]</sup>。因此, 本研究将从炎症微环境角度对薏苡附子败酱散干预结肠癌的作用进行验证, 并从 NF- $\kappa$ B 信号通路探讨薏苡附子败酱散预防结肠癌发生的机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 72 只 SPF 级 C57BL/6J 雌性小鼠, 6~8 周龄, 体质量 16~18 g, 购自上海吉辉实验动物饲养有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (沪) 2017-0012], 饲养于上海中医药大学实验动物中心, 饲养室恒温 20~22  $^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度 45%~70%, 光照周期 12 h, 自由饮食, 适应性饲养 1 周后进行实验。各项实验操作均严格遵守上海中医药大学实验动物伦理委员会的相关规定 (伦理号 PZSHUTCM210528005)。

**1.2 药物** 苡附子败酱散由薏苡仁 30 g (批号 210608)、附子 6 g (批号 210414)、败酱草 15 g (批号 210201) 组

**收稿日期:** 2022-03-14

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81874399, 82122075); 上海市科研计划项目 (19401972200); 上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助 (PW2020D-4)

**作者简介:** 杨利梅 (1989—), 女, 硕士, 从事恶性肿瘤的中医药防治研究工作。Tel: 15319273139, E-mail: limon\_yang@126.com

**\* 通信作者:** 朱惠蓉 (1964—), 女, 主任医师, 博士生导师。Tel: (021) 51322106, E-mail: zhu\_huirong@126.com

王 炎 (1981—), 女, 研究员, 博士生导师。Tel: 17717074405, E-mail: yanwang@shutcm.edu.cn

成, 购自上海中医药大学附属曙光医院药房。药材先用清水浸泡 30 min, 大火煮沸后小火煎煮 40 min, 过滤, 药渣再加水 2 次煎煮 40 min, 过滤, 合并 2 次药液, 蒸发浓缩至约 150 mL, 配制成质量浓度为 0.386、0.774、1.547 g/mL 的药液 (按每只小鼠 20 g 计算给药量, 每天每只小鼠给药 0.2 mL), 用 50 mL 离心管分装后于-20 ℃冰箱保存, 使用前 4 h 于 4 ℃冰箱中解冻, 每 2 周配制 1 次新鲜药液。阿司匹林肠溶片 (批号 J20171021) 购自德国拜耳公司, 取 600 mg 阿司匹林肠溶片捣碎成粉末状, 加入 100 mL 纯水和 100 mL 1% CMC-Na, 使用涡旋振荡仪振荡混匀, 配制 成 3 mg/mL 的阿司匹林溶液 (根据阿司匹林人临床用量每天 200 mg 和人鼠剂量系数 9.1 换算得到), 于-4 ℃下保存。

1.3 试剂 氧化偶氮甲烷 (azomethane, Aom, 货号 A5486, 美国 Sigma 公司); 2.5% 葡聚糖硫酸钠 (dextranulfatesodium, DSS, 货号 9011-18-1, 美国 MP Biomedicals 公司); 0.9% 氯化钠 (批号 H20023146, 华仁药业股份有限公司); IKB、p-IBK $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65 一抗 (货号 4814S、2859S、3033S, 美国 CST 公司); IL-5、IL-6、IL-10、IL-17、IL-2、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) ELISA 试剂盒 (货号 MEI020S、MEI021、MEI025、MEI029、MEI016、MEI004, 上海博谷生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 小鼠按随机数字表法分成空白组、模型组、阿司匹林组和薏苡附子败酱散低、中、高剂量组, 每组 12 只, 除空白组外, 其余各组小鼠一次性腹腔注射诱变剂 Aom (10 mg/kg)。正常饮水 1 周后, 给予 2.5% DSS 连续饮用 7 d (每 2 d 更换 1 次新鲜的 DSS), 继续恢复正常饮水 2 周, 以此为 1 个 DSS 周期, 共进行 3 个 DSS 周期循环<sup>[14-15]</sup>。从给予 DSS 饮用的第 1 天开始药物干预, 薏苡附子败酱散低、中、高剂量组灌胃给予 3.87、7.74、15.47 g/kg 药液 0.2 mL (根据薏苡附子败酱散临床成人的有效剂量每天 0.85 g/kg 和人鼠剂量系数 9.1 换算得到剂量为 7.74 g/kg, 设为中剂量, 以中剂量的 0.5、2 倍为低、高剂量, 即 3.87、15.47 g/kg); 阿司匹林组给予 30 mg/kg 阿司匹林溶液 0.4 mL; 模型组给予 0.2 mL 等体积纯水, 每天 1 次, 连续 12 周。

2.2 小鼠一般情况和 DAI 评分 实验过程中隔天观察并记录小鼠的一般状态、毛发光泽、活动情况、大便性状等, 每 2 d 称量 1 次体质量, 通过体质量下降百分率、大便性状分数、便血分数 3 项指标进行进行 DAI 评分<sup>[16]</sup>, 评分标准见表 1。

表 1 DAI 评分标准

| 体质量下降百分率/% | 粪便形态 | 便血/隐血 | 分数/分 |
|------------|------|-------|------|
| 0          | 正常   | 无便血   | 0    |
| 1~5        | 略松散  | 无便血   | 1    |
| 6~10       | 松散   | 隐血阳性  | 2    |
| 10~15      | 半稀便  | 隐血阳性  | 3    |
| >15        | 稀便   | 肉眼血便  | 4    |

2.3 样本采集和脾脏指数计算 给药结束后, 采集小鼠血液样本并制备血清, 用于血清炎症因子检测; 采集结肠组织样本, 观察记录结肠组织大体形态, 拍照并记录大肠内肿瘤数目、大小、结肠长度和脾脏状态; 结肠组织一部分于-80 ℃冰箱中保存, 用于 Western blot 实验; 另一部分于 4% 多聚甲醛中固定, 用于 HE 染色; 采集脾脏样本, 计算脾脏指数, 公式为脾脏指数=脾脏质量/体质量 $\times$ 10。

2.4 HE 染色观察结肠组织病理变化并进行组织学评分 取固定于 4% 多聚甲醛中的结肠组织, 经常规脱水、石蜡包埋、切片 (4  $\mu$ m), 二甲苯透明, 乙醇梯度脱水后, 按照 HE 试剂盒说明书进行 HE 染色, 中性树胶封片, 于光学显微镜下观察结肠黏膜组织形态, 并根据炎症、肉芽肿、溃疡、纤维化、病变深度、上皮内瘤变情况进行评分<sup>[17-19]</sup>, 无溃疡、无炎症、无肉芽肿、无纤维化、无病变, 为 0 分; 小溃疡<3 mm、轻度炎症、有肉芽肿、病变局限于黏膜下层, 为 1 分; 大溃疡 $\geq$ 3 mm、重度炎症、病变深度达肌层、重度纤维化, 为 2 分。

2.5 炎症因子水平检测 按照试剂盒说明书, 采用 ELISA 法检测血清炎症因子 IL-5、IL-6、IL-17、IL-10、IL-2、IFN- $\gamma$  水平。

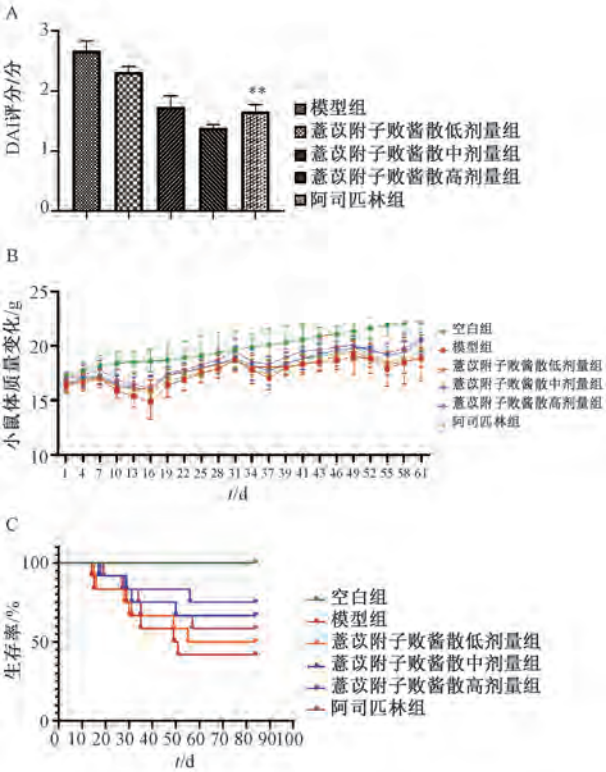
2.6 Western blot 法检测 NF- $\kappa$ B p65、IKB- $\alpha$  蛋白表达 取结肠部位肿瘤组织, 提取总蛋白, 采用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度, 加入 5 $\times$ loading buffer, 100 ℃煮沸 10 min 使蛋白变性。采用 SDS-PAGE 凝胶电泳, 再将蛋白转至 PVDF 膜上, 5% BSA 室温封闭 2 h, 加稀释后的一抗 NF- $\kappa$ B p65、IKB- $\alpha$ 、p-IBK- $\alpha$  及 GAPDH, 4 ℃冰箱孵育过夜, TBST 洗涤后, 加稀释后的 HRP-山羊抗兔 IgG 孵育 2 h, TBST 洗涤后, 使用超敏 ECL 化学发光试剂盒, 通过凝胶成像系统对蛋白印迹进行显影, 通过 Image J 软件分析蛋白条带灰度值, 以目的蛋白条带灰度值/GAPDH 条带灰度值为目的蛋白的相对表达量。

2.7 统计学分析 通过 SPSS 23.0 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, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 薏苡附子败酱散对小鼠一般情况的影响 模型组小鼠在饮用 DSS 期间均出现不同程度的消瘦、蜷缩、动作迟缓、腹泻、便血、脱肛等症状, 更换正常常饮水后逐渐缓解, 但总体症状随造模时间逐渐加重; 薏苡附子败酱散组小鼠在饮用 DSS 期间一般状态优于模型组, 且停饮后精神状态、体质量、腹泻等情况恢复更快。

3.2 薏苡附子败酱散对小鼠 DAI 评分、体质量和生存率的影响 空白组小鼠体质量平稳增长, 其余各组小鼠体质量均随着 DSS 的摄入持续下降, 在停药后 1 周左右逐渐恢复正常水平, 与模型组比较, 薏苡附子败酱散组小鼠体质量下降较少, 且恢复较快, 见图 1A。第 13 周末对各组小鼠疾病活动指数进行评分, 模型组小鼠 DAI 评分高于空白



注：与模型组比较，\*\*  $P < 0.01$ 。

图 1 薏苡附子败酱散对小鼠 DAI 评分、体质量和生存率的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5$ )

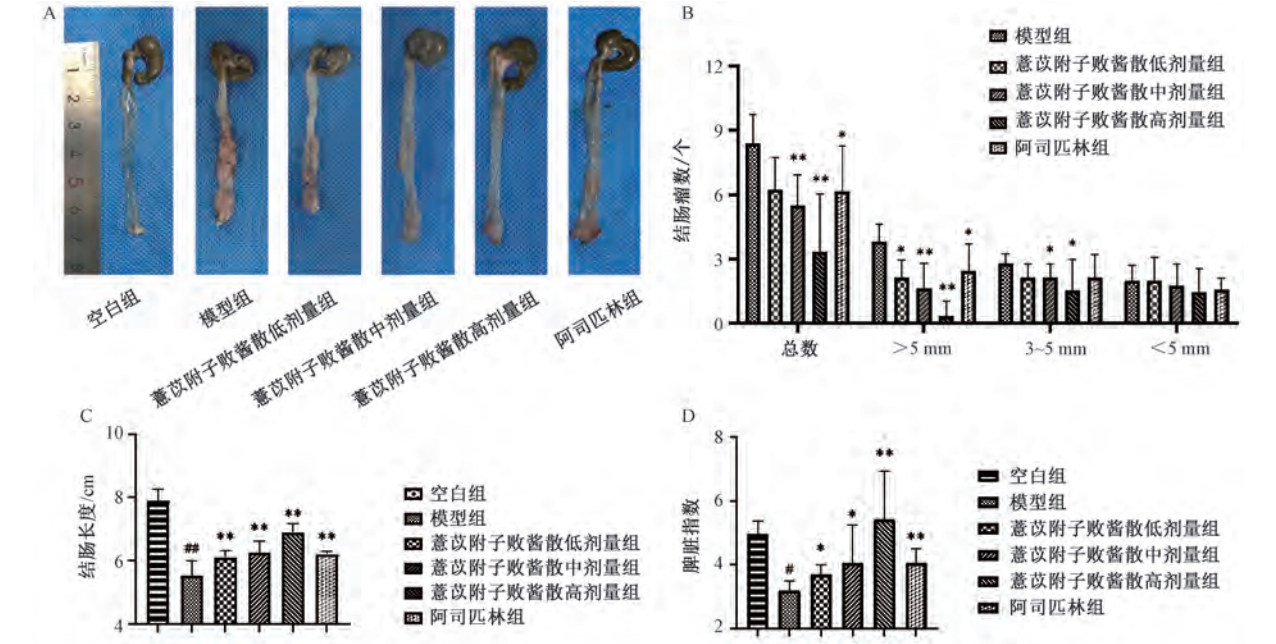
组，而薏苡附子败酱散各剂量组 DAI 评分低于模型组，其中高剂量组最低 ( $P < 0.01$ )，见图 1B。模型组生存率较空白组降低，实验结束时 12 只小鼠只存活 5 只；薏苡附子败酱散干预后小鼠生存率高于模型组，其中高剂量组（存活

9 只）生存率最高且高于阿司匹林组（存活 7 只），实验结束时，薏苡附子败酱散中、低剂量组分别存活 8 只和 6 只，见图 1C。

3.3 薏苡附子败酱散对小鼠成瘤率、结肠长度和脾脏指数的影响 与空白组比较，模型组小鼠结肠出现瘤体；与模型组比较，薏苡附子败酱散中、高剂量组和阿司匹林组结肠组织中肿瘤数量减少 ( $P < 0.01$ )，其中高剂量组效果最好 ( $P < 0.01$ )，见图 2A~2B。与空白组比较，模型组脾脏指数降低 ( $P < 0.01$ )；与模型组比较，薏苡附子败酱散各剂量组和阿司匹林组脾脏指数均升高 ( $P < 0.01$ )，见图 2C。与空白组比较，模型组结肠长度缩短 ( $P < 0.05$ )；与模型组比较，薏苡附子败酱散各剂量组和阿司匹林组结肠长度均增长 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，见图 2D。以上结果表明，薏苡附子败酱散可以预防结直肠癌的发生。

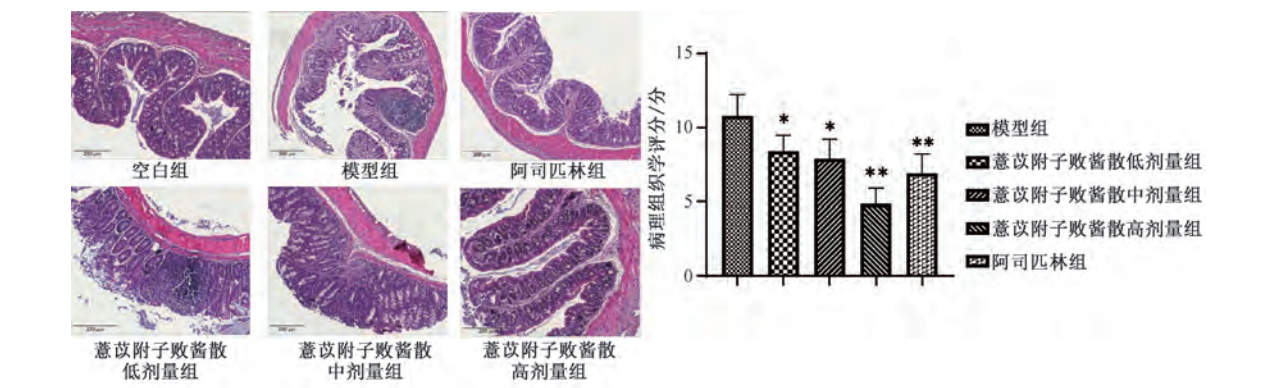
3.4 薏苡附子败酱散对小鼠结肠组织病理学的影响 如图 3 所示，空白组小鼠结肠黏膜组织结构完整，腺体排列规整，可见隐窝与杯状细胞，黏膜下层无充血与水肿，未见病变及炎症现象；与空白组比较，模型组结肠组织可见黏膜上皮部分缺损，腺体结构紊乱或消失，大量炎性细胞浸润，且肌层纤维化明显，隐窝分支不规则，肿瘤恶性程度高；与模型组比较，阿司匹林组结肠组织结构部分紊乱，部分腺体遭到破坏，可见少量炎性细胞，病理组织学评分降低 ( $P < 0.01$ )；薏苡附子败酱散各剂量组结肠肌层稍见增厚，隐窝腔较为完整，杯状细胞明显，炎症程度和肿瘤恶性程度减轻，病理组织学评分降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )，其中高剂量组改善效果最好。

3.5 薏苡附子败酱散对小鼠血清炎症因子水平的影响 如图 4 所示，与空白组比较，模型组血清促炎因子 IL-17 水平升高 ( $P < 0.05$ )，促炎因子 IL-5、IL-6 水平升高，但差



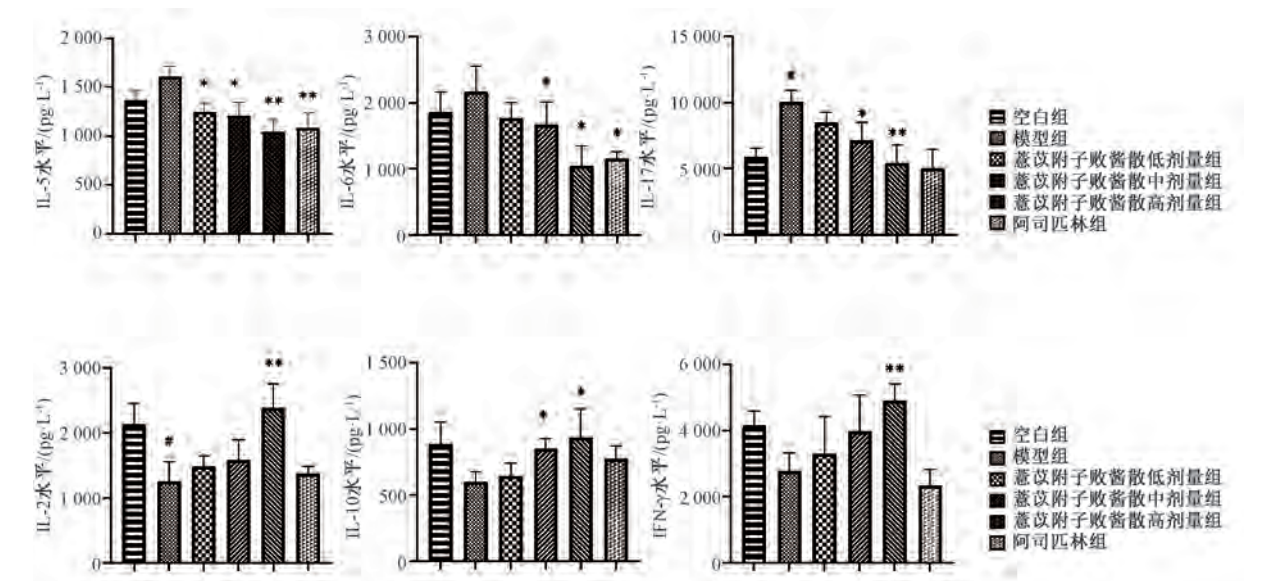
注：与空白组比较，#  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ ；与模型组比较，\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

图 2 薏苡附子败酱散对小鼠成瘤率、结肠长度和脾脏指数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 5$ )



注：与模型组比较，\*  $P<0.05$ ，\*\*  $P<0.01$ 。

图 3 薏苡附子败酱散对小鼠结肠组织病理学的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=5$ )



注：与空白组比较，#  $P<0.05$ ；与模型组比较，\*  $P<0.05$ ，\*\*  $P<0.01$ 。

图 4 薏苡附子败酱散对小鼠血清炎症因子水平的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=5$ )

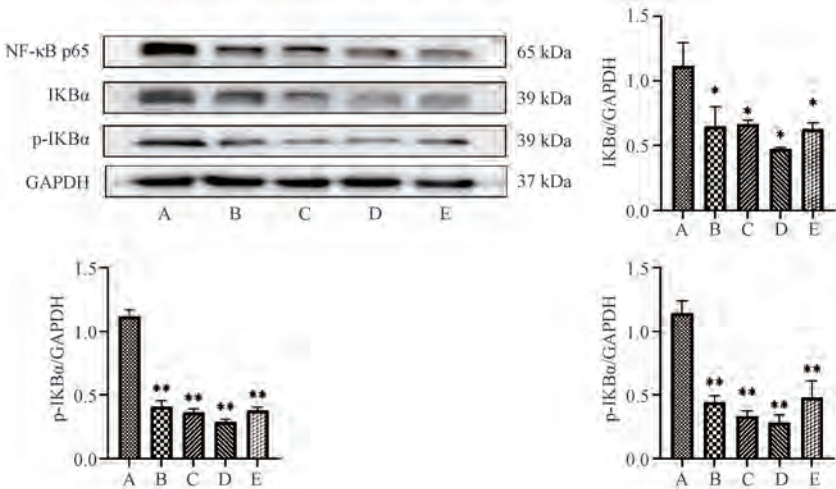
异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，抑炎因子 IL-2 水平降低 ( $P<0.05$ )，IL-10、IFN- $\gamma$  水平降低，但差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；与模型组比较，薏苡附子败酱散低剂量组血清 IL-5 水平降低 ( $P<0.05$ )，薏苡附子败酱散中剂量组血清 IL-5、IL-6、IL-17 水平降低 ( $P<0.05$ )，IL-10 水平升高 ( $P<0.05$ )，薏苡附子败酱散高剂量组血清 IL-5、IL-6、IL-17 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，IL-2、IL-10、IFN- $\gamma$  水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，阿司匹林组血清 IL-5、IL-6 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

3.6 薏苡附子败酱散对小鼠结肠肿瘤组织 NF- $\kappa$ B 信号通路相关蛋白表达的影响 如图 5 所示，与模型组比较，薏苡附子败酱散各剂量组和阿司匹林组大鼠结肠肿瘤组织 NF- $\kappa$ B p65、IKB $\alpha$  和 p-IKB $\alpha$  蛋白表达降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

4 讨论

本研究发现各剂量薏苡附子败酱散均能不同程度地改善小鼠的一般状态，降低 DAI 评分，减轻结肠黏膜水肿、充血、炎症、溃疡等损伤，降低结肠长度缩短程度，升高脾脏指数，在数量和大小上减少结肠腺瘤发生，在组织病理学层面，薏苡附子败酱散组小鼠结肠组织隐窝腔较为完整，杯状细胞明显，炎性程度和肿瘤恶性程度低于模型组，其中高剂量组改善效果最好，表明薏苡附子败酱散对结肠癌发生具有抑制作用。

由于炎性肠癌与炎症反应有着密切的相关性<sup>[20-21]</sup>，本研究对小鼠血清多种炎症相关细胞因子进行检测。IL-6 是炎症性肠病发展过程中的一种核心促炎细胞因子，也是炎症性疾病严重程度和预后指标的生物标记物<sup>[22-25]</sup>。IL-17 是 T 细胞诱导的炎症反应的早期启动因子，通过促进 T 细胞的激活和刺激上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞产生 IL-6、IL-8 等多种炎症细胞因子来放大炎症反应，促进炎症转化<sup>[26-28]</sup>。IL-10 是一种抗炎与免疫抑制性细胞，可以抑制多种炎症介质释放及促炎细胞因子分泌，发挥免疫调节作用<sup>[29]</sup>。IL-2 是一种抑炎因子，具有活化 T 细胞，刺激 NK 细胞增殖，促进 B 细胞增殖和分泌抗体等作用<sup>[30]</sup>。IFN- $\gamma$



注：A 为模型组，B~D 为薏苡附子败酱散低、中、高剂量组，E 为阿司匹林组。与模型组比较，\*  $P<0.05$ ，\*\*  $P<0.01$ 。

图 5 薏苡附子败酱散对小鼠结肠肿瘤组织 NF-κB 信号通路相关蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=5$ )

具有增强巨噬细胞抗肿瘤活性功能<sup>[31]</sup>。本研究发现，薏苡附子败酱散能降低血清促炎细胞因子 IL-5、IL-6、IL-17 水平，升高抑炎因子 IL-10、IL-2、IFN- $\gamma$  水平，表明薏苡附子败酱散可以通过调节结肠癌小鼠体内炎症因子水平，减轻炎症反应，促进机体恢复。

NF- $\kappa$ B 作为炎症介质激活致癌转录因子，在促进炎症转化过程中发挥关键作用，目前研究发现，在 IBD 和 CRC 患者的巨噬细胞和上皮细胞中均可以检测到活化的 NF- $\kappa$ B，NF- $\kappa$ B 的活化可以促进炎症因子释放，而释放的炎症因子又可反过来促进 NF- $\kappa$ B 活化，形成正反馈过程，导致炎症不断放大加深，进而恶化为肿瘤。IKB 作为 NF- $\kappa$ B 家族的抑制因子，通过从 NF- $\kappa$ B 复合体中解离并降解，暴露 NF- $\kappa$ B 的核定位序列，使 NF- $\kappa$ B 发生核易位，并与特异的 KB 序列结合来促进 NF- $\kappa$ B 的激活<sup>[32]</sup>。本研究发现，薏苡附子败酱散可以降低 NF- $\kappa$ B p65、IKB $\alpha$  和 p-IKB $\alpha$  蛋白表达，其中高剂量组降低最为明显，表明薏苡附子败酱散可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活，对结肠炎癌转化模型小鼠结肠组织炎症起到抑制作用。

综上所述，薏苡附子败酱散具有预防 Aom/DSS 致结肠炎癌转化模型小鼠肿瘤生长的作用，其机制可能是通过对炎症细胞因子水平的调节，降低 NF- $\kappa$ B 信号通路相关蛋白表达，从而降低 NF- $\kappa$ B 信号过度激活引起的炎症反应，减缓炎症癌转化进程，预防结肠癌的发生。

参考文献：

[ 1 ] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.

[ 2 ] Yao D B, Dong M, Dai C L, *et al.* Inflammation and inflammatory cytokine contribute to the initiation and development of ulcerative colitis and its associated cancer[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(10): 1595-1602.

[ 3 ] Hirano T, Hirayama D, Wagatsuma K, *et al.* Immunological mechanisms in inflammation-associated colon carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3062.

[ 4 ] Seyedian S S, Nokhostin F, Malamir M D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease[J]. *J Med Life*, 2019, 12(2): 113-122.

[ 5 ] Mak W Y, Zhao M, Ng S C, *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease; East meets west[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(3): 380-389.

[ 6 ] 郭富彬, 徐 伟. 基于中医既病防变思想探讨溃疡性结肠炎复发性预防[J]. *光明中医*, 2021, 36(4): 500-503.

[ 7 ] 李红琳, 薛 怡, 陈 江. 薏苡附子败酱散治疗溃疡性结肠炎疗效的 Meta 分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(2): 132-137.

[ 8 ] Sui H, Zhang L, Gu K J, *et al.* YYFZBJS ameliorates colorectal cancer progression in Apc<sup>Min/+</sup> mice by remodeling gut microbiota and inhibiting regulatory T-cell generation [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 113.

[ 9 ] Chai N, Xiong Y B, Zhang Y L, *et al.* YYFZBJS inhibits colorectal tumorigenesis by remodeling gut microbiota and influence on M2 macrophage polarization *in vivo* and *in vitro* [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(11): 5338-5357.

[ 10 ] Lin R, Piao M Y, Song Y, *et al.* Quercetin suppresses AOM/DSS-induced colon carcinogenesis through its anti-inflammation effects in mice[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 9242601.

[ 11 ] 岳文杰, 刘 懿, 徐 薇, 等. 溃疡性结肠炎 (UC) 肠黏膜中 IL-2、IL-4、IL-17 和 IL-10 的表达特点及其与疾病活动度的关系 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2012, 39(5): 454-459; 488.

[ 12 ] Shen J, Cheng J Z, Zhu S G, *et al.* Regulating effect of baicalin on IKK/IKB/NF- $\kappa$ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 193-200.

[ 13 ] Mitchell J P, Carmody R J. NF- $\kappa$ B and the transcriptional control of inflammation[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 335:

41-84.

[ 14 ]

褚志杰, 张敬涛, 马 艳, 等. AOM/DSS 诱导小鼠结肠直肠癌转化模型的研究进展[ J ]. 山东医药, 2019, 59( 17 ): 87-90.

[ 15 ]

Liu L J, Gao H J, Wen T, *et al.* Tanshinone II A attenuates AOM/DSS-induced colorectal tumorigenesis in mice *via* inhibition of intestinal inflammation[ J ]. *Pharm Biol*, 2021, 59( 1 ): 89-96.

[ 16 ]

Snider A J, Bialkowska A B, Ghaleb A M, *et al.* Murine model for colitis-associated cancer of the colon[ J ]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1438: 245-254.

[ 17 ]

林艺娟, 陈金通, 黄循铷, 等. 前列腺素 D2 在小鼠溃疡性结肠炎癌变模型中的作用探讨[ J ]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29( 9 ): 992-997.

[ 18 ]

Langner C, Aust D, Ensari A, *et al.* Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists [ J ]. *Histopathology*, 2015, 66( 5 ): 613-626.

[ 19 ]

Magro F, Alves C, Lopes J, *et al.* Histologic features of colon biopsies ( Geboes score ) associated with progression of ulcerative colitis for the first 36 months after biopsy[ J ]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19( 12 ): 2567-2576.

[ 20 ]

曾微微, 麦联任, 张 玲. 葛根芩连汤联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平影响[ J ]. 中华中医药学刊, 2021, 39( 9 ): 212-215.

[ 21 ]

胡建文, 冯群虎, 梁小霞. 薏苡附子败酱散加减保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 SOD、TNF-α、IL-1β 表达的影响[ J ]. 中国肛肠病杂志, 2020, 40( 8 ): 25-28.

[ 22 ]

Unver N, McAllister F. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets [ J ]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 41: 10-17.

[ 23 ]

Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer[ J ]. *Int Immunol*, 2021, 33( 3 ): 127-148.

[ 24 ]

徐 敏, 王凤仪, 赵党生, 等. 芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠 TLR4、NF-κB p65 和 IL-6 表达的调控作用[ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26( 14 ): 53-58.

[ 25 ]

王 康, 缪志伟, 董 筠, 等. 基于 STAT3/NF-κB/IL-6 通路研究加味黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[ J ]. 南方医科大学学报, 2020, 40( 2 ): 196-202.

[ 26 ]

Petitpain N, D' Amico F, Yelehe-Okouma M, *et al.* IL-17 inhibitors and inflammatory bowel diseases: A postmarketing study in Vigibase[ J ]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110( 1 ): 159-168.

[ 27 ]

徐 槐, 刘朝奇, 吴发明, 等. IL-17 在大肠癌发生发展中作用的研究进展[ J ]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19( 96 ): 90-91.

[ 28 ]

王庆生, 陆 航, 陈汉蕊, 等. IL-17A 通过 NF-κB 通路介导 MMP-2/9 表达促进结肠癌 SW480 细胞迁移和侵袭[ J ]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24( 5 ): 516-520.

[ 29 ]

Gu T, De Jesus M, Gallagher H C, *et al.* Oral IL-10 suppresses colon carcinogenesis *via* elimination of pathogenic CD4<sup>+</sup> T-cells and induction of antitumor CD8<sup>+</sup> T-cell activity [ J ]. *Oncoimmunology*, 2017, 6( 6 ): e1319027.

[ 30 ]

Wrangle J M, Patterson A, Johnson C B, *et al.* IL-2 and beyond in cancer immunotherapy[ J ]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38( 2 ): 45-68.

[ 31 ]

Kak G, Raza M, Tiwari B K. Interferon-gamma ( IFN-γ ): Exploring its implications in infectious diseases [ J ]. *Biomol Concepts*, 2018, 9( 1 ): 64-79.

[ 32 ]

Yu H, Lin L B, Zhang Z Q, *et al.* Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [ J ]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5( 1 ): 209.