

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.19.007
文章编号: 1005-8982 (2022) 19-0038-06

实验研究·论著

基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨硫化氢对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜损伤的影响*

陈泰宇¹, 唐学贵¹, 蒋小东², 唐诗宇³, 陈思敏³, 李敏¹

(1. 川北医学院附属医院 中西医结合肛肠科, 四川 南充 637001; 2. 川北医学院附属医院 泌尿外科, 四川 南充 637001; 3. 川北医学院, 四川 南充 637100)

摘要: **目的** 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨硫化氢对溃疡性结肠炎(UC)大鼠肠黏膜损伤的影响。**方法** 将 27 只 UC 大鼠随机分为模型组、阳性对照组及硫化氢组, 每组 9 只, 另取 8 只正常大鼠为对照组。阳性对照组大鼠于模型复制成功后第 3 天给予柳氮磺胺吡啶(SASP)混悬溶液 0.5 g/(kg·d)灌胃给药, 硫化氢组大鼠于同时腹腔注射 1 mL 硫化氢溶液(100 μmol/L, 1 次/d, 连续 7 d), 模型组和对照组于同时腹腔注射等量生理盐水, 观察大鼠一般情况。酶联免疫吸附试验检测白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平; 苏木精-伊红染色观察大鼠结肠组织病理学变化; Western blotting 检测大鼠结肠组织中核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)信号通路蛋白水平的变化。**结果** 与对照组比较, 模型组、阳性对照组及硫化氢组大鼠血清 IL-8 水平、TNF-α 水平升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 阳性对照组和硫化氢组大鼠血清 IL-8 水平、TNF-α 水平降低($P < 0.05$)。模型组、阳性对照组及硫化氢组大鼠结肠黏膜组织 CMDI 评分比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 阳性对照组和硫化氢组大鼠结肠黏膜组织 CMDI 评分低于模型组($P < 0.05$)。模型组大鼠结肠黏膜上皮缺损, 可见黏膜水肿、充血、溃疡灶, 伴有大量炎症细胞浸润; 阳性对照组、硫化氢组大鼠结肠黏膜上皮部分缺损, 腺体排列尚规则, 充血、水肿较轻, 伴有少量炎症细胞浸润。与对照组比较, 模型组、阳性对照组及硫化氢组大鼠结肠组织 Nrf2、ARE 蛋白水平降低($P < 0.05$); 而阳性对照组和硫化氢组大鼠结肠组织 Nrf2、ARE 蛋白水平高于模型组($P < 0.05$)。**结论** 硫化氢能够改善 UC 大鼠肠黏膜损伤, 可能是通过促进 Nrf2/ARE 信号通路活化进而抑制肠黏膜炎症反应实现的。

关键词: 溃疡性结肠炎; 硫化氢; 肠黏膜损伤; 核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件; 信号通路
中图分类号: R574.62 **文献标识码:** A

Effects of NaHS on intestinal mucosal injury in ulcerative colitis rats based on Nrf2/ARE signaling pathway*

Tai-yu Chen¹, Xue-gui Tang¹, Xiao-dong Jiang², Shi-yu Tang³, Si-min Chen³, Min Li¹

(1. Anorectal Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637001, China; 2. Department of Urology of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637001, China; 3. North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637100, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of NaHS on intestinal mucosal injury in ulcerative colitis rats based on Nrf2/ARE signaling pathway. **Methods** Twenty seven rats were randomly divided into model group, sodium hydrogen sulfide group, and positive control group, each group consisted of 9 rats, and 8 normal rats were

收稿日期: 2022-04-28

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No: 82074429); 南充市 2022 年市校科技战略合作专项(No: 22SQXT0076)

[通信作者] 唐学贵, E-mail: txg668nc@sohu.com; Tel: 18989183808

used as control group. Rats in the NaHS group were intraperitoneally injected with NaHS (1 mL) solution 100 $\mu\text{mol/L}$ (once a day for 7 days) 3 days after the model was established, the positive control group was given sulfasalazine (SASP) suspension 0.5 g/kg intragastrically at the same time. The control group and the model group were given the same amount of saline intraperitoneally at the same time. The serum levels of IL-8 and TNF- α were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the changes of Colon histopathology were observed by HE staining. Western blotting was used to detect the changes of Nrf2-related factor 2 / antioxidant response element (Nrf2/ARE) in rat colon. **Results** Compared with the control group, serum IL-8 and TNF- α in model group, positive control group, and sodium hydrosulfide group were higher. Compared with the model group, the levels of IL-8 and TNF- α in serum of rats in positive control group and sodium hydrosulfide group increased ($P < 0.05$). The level and CMDI score of colon tissue in the model group were lower than those in the model group ($P < 0.05$). In the model group, colonic mucosal epithelial defect, mucosal edema, congestion, ulcer focus, and a large number of inflammatory cell infiltration were observed. In the positive control group and sodium hydrosulfide group, the mucosal epithelium of colon tissue was partially defective, the arrangement of glands was still regular, and congestion and edema were mild, accompanied by a small amount of inflammatory cell infiltration. Compared with the control group, the levels of Nrf2 and are protein in colonic tissue of model group, positive control group, and sodium thiohydride group decreased ($P < 0.05$), while the levels of Nrf2 and are protein in colonic tissue of positive control group and sodium thiohydride group were higher than those of model group ($P < 0.05$). **Conclusion** NaHS improves intestinal mucosal injury in ulcerative colitis rats, possibly by stimulating activation of the Nrf2/ARE signaling pathway and thus inhibiting inflammatory responses in the intestinal Mucosa.

Keywords: colitis, ulcerative; NaHS; intestinal mucosal injury; Nrf2/ARE; signaling pathway

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种炎症性慢性肠病, 临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等, 具有长期迁延、反复发作的特点^[1]。UC 发病机制复杂多样, 研究表明, 免疫功能紊乱及炎症反应是 UC 发生发展关键因素之一。临床主要采取对症治疗缓解 UC 症状, 且需长期服药, 目前临床尚缺乏特异性治疗措施^[2]。硫化氢钠 (NaHS) 是外源性气体信号分子硫化氢 (H_2S) 的供体, 吸收入血后能迅速转化成 H_2S , 研究表明 NaHS、 H_2S 具有抗炎、抗氧化应激作用^[3]。梁慧洁等^[4]、赫曼等^[5]研究显示, NaHS 可抑制 UC 小鼠肠黏膜损伤, 对肠组织有保护作用, 但具体作用机制尚未明确。核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件 (Nrf2/ARE) 是一条与炎症反应有关的信号通路, 陈力等^[6]研究显示, 促进 Nrf2/ARE 信号通路活化能够抑制炎症反应, 进而对 UC 小鼠发挥保护作用。目前有关 NaHS 对 UC 的保护作用是否与调控 Nrf2/ARE 信号通路有关少见报道, 因此本研究基于 Nrf2/ARE 信号通路探究 NaHS 对 UC 大鼠肠黏膜损伤的保护作用, 以期临床探寻治疗 UC 的特异性方式提供一定理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 45 只, 9 周龄, 体重 180 ~ 210 g, 平均 (195 \pm 15) g, 购自北京唯尚立德生物科技有限公司, 实验动物使用许可证号: SYXK (京) 2021-0056, 实验动物生产许可证号: SCXK (京) 2021-0010。

1.2 主要试剂与仪器

NaHS (纯度 $\geq 98\%$) 购自美国 Sigma 公司, 柳氮磺胺吡啶 (SASP) (国药准字 H31020450) 购自上海中西三维药业有限公司, 2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS) (纯度 $\geq 98\%$, 规格 20 mg) 购自成都普菲德生物技术有限公司, 苏木精-伊红 (HE) 染色试剂盒购自上海一研生物科技有限公司, 白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒均购自滁州仕诺达生物科技有限公司, 兔抗鼠 Nrf2、ARE、 β -肌动蛋白 (β -actin) 多克隆抗体及山羊抗兔 HRP 二抗均购自北京百普赛斯生物科技股份有限公司。Optima™ XPN 超速离心机购自美国贝克曼库尔特生物科技股份有限公司, TENLIN-A 型组织匀浆机购自江苏天祥仪器有限公司。

1.3 方法

1.3.1 UC大鼠模型复制 随机选取10只正常大鼠为对照组,另35只大鼠进行模型复制^[7]。TNBS诱导的UC大鼠模型复制方法:每日给予大鼠番泻叶、腺嘌呤分阶段灌胃,连续28 d,于第29天禁食不禁水24 h,用5%水合氯醛(4 mL/kg)腹腔注射大鼠,麻醉后将其固定,在液状石蜡油润滑作用下用16号灌胃针头从大鼠肛门经肠道逆行轻柔插入距肛门约8 cm处,按体重100 mg/kg的TNBS加入等体积的50%乙醇制成混合液,充分混匀后注入大鼠结肠内,10只对照组大鼠给予等量0.9%氯化钠溶液灌肠,后推入3 mL空气;将大鼠提尾倒置3 min后,使之平躺至自然清醒。模型复制期间观察大鼠一般情况,模型复制结束后从模型大鼠中随机选取5只,从对照组大鼠中随机选取2只麻醉处死,取结肠组织进行形态及病理学观察。模型复制成功大鼠可见皮毛稀疏无光泽,精神萎靡、慵懒,饮食减少,小便清长,大便溏泄且/或伴有黏液脓血便;结肠组织可见局部溃疡灶、糜烂、充血、水肿等;光学显微镜下可见结肠组织炎症细胞浸润、黏膜层缺损、腺体减少、排列紊乱等病理改变。

1.3.2 实验动物分组及处理 模型复制过程中,3只大鼠死亡,将剩余27只模型复制成功的大鼠随机分为模型组、阳性对照组及硫化钠组,每组9只。阳性对照组于模型复制成功后第3天给予柳氮磺胺吡啶(SASP)混悬溶液0.5 g/(kg·d)灌胃给药^[8];硫化钠组大鼠于同时间腹腔注射1 mL硫化钠溶液(100 μmol/L,1次/d,连续7 d)^[9];模型组和对照组于同时间腹腔注射等量生理盐水。模型复制期间观察大鼠一般情况。

1.3.3 标本采集 于末次给药结束后,大鼠禁食12 h,麻醉,腹主动脉取血,离心10 min(3 000 r/min,离心半径8 cm)取上清液,置入-20℃冰箱冷冻保存备用。取血结束后将大鼠麻醉处死,距肛门8 cm处取结肠组织,进行结肠黏膜损伤指数(colon macroscopic damage index, CMDI)评分^[10]:0分(黏膜无损伤)、1分(黏膜充血、水肿、无溃疡)、2分(黏膜充血、水肿、轻度糜烂及无溃疡);3分(黏膜充血、水肿、中度糜烂及有单个溃疡);4分(黏膜充血、水肿、高度糜烂及有多处溃疡);5分

(黏膜充血、水肿、重度糜烂及有>1 cm溃疡);沿肠系膜缘剪开肠腔,用冰生理盐水清洗肠内容物,滤纸吸干,剪成两部分,一部分于4%多聚甲醛中固定,乙醇脱水、透明、石蜡包埋过夜,连续切片(6 μm厚),用于HE染色,另一部分置于-80℃冰箱冷冻保存,用于Western blotting检测。

1.3.4 ELISA法检测各组大鼠血清炎症因子水平 取各组大鼠血清,分别采用ELISA试剂盒检测大鼠血清IL-8、TNF-α水平。在酶标板上加入稀释后的标准品50 μL+待测样品50 μL+生物素标记的抗体50 μL。盖上模板,轻轻振荡混匀,37℃温育1 h。甩去酶标板孔内液体,每孔加满洗涤液,振荡30 s,甩去洗涤液,用吸水纸拍干(共洗涤3次)。每孔加入80 μL的链霉亲和素-HRP,轻轻振荡混匀,37℃温育30 min。甩去孔内液体,每孔加满洗涤液,振荡30 s,甩去洗涤液,用吸水纸拍干(共洗涤3次)。每孔加入底物A、B各50 μL,轻轻振荡混匀,37℃温育10 min(避光操作)。取出酶标板,迅速加入50 μL终止液,立即在450 nm波长处测定各孔的光密度值^[11]。

1.3.5 HE染色观察大鼠结肠组织病理学变化 取各组大鼠结肠组织切片,二甲苯I、II各10 min进行脱蜡处理,用梯度浓度乙醇100%、90%、80%、70%各处理5 min,自来水冲洗5 min,重复冲洗3次。用苏木精染色5 min(根据染色情况可以适当延长或缩短染色时间),结束后用流水冲洗。用伊红染色1 min(根据染色情况可以适当延长或缩短染色时间),结束后用流水冲洗。用梯度浓度乙醇70%、80%、90%、100%各处理10 s,二甲苯处理1 min,自然晾干再封后滴上中性树胶封片(用吸管滴上1滴即可,尽量少滴,但压片后要将组织全部覆盖完,避免中间有气泡)。光学显微镜观察并采集图片,使用Image-Pro Plus 6.0软件观察大鼠结肠组织病理学变化^[12]。

1.3.6 Western blotting检测大鼠结肠组织中Nrf2/ARE信号通路蛋白水平的变化 取各组大鼠结肠组织并制备匀浆,裂解,孵育20 min,离心10 min(3 000 r/min,离心半径8 cm)取上清液,测定蛋白总量并取20 μg与等量上样缓冲液混匀,沸水浴变性,电泳、转膜,以5%脱脂奶粉封闭2 h, TBST清洗,加入Nrf2、ARE及内参β-actin作为一抗(1:500),4℃

孵育过夜, TBST 洗涤, 加入山羊抗兔二抗 (1:1 000), 37℃ 1.5 h, 显影、定影, 以蛋白条带灰度值计算目标基因蛋白相对表达量^[13]。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析, 两两比较用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

对照组大鼠饮食、活动正常, 精神状态良好, 皮毛光亮, 大便成形, 肛周未见异常分泌物; 模型组大鼠饮食减少, 出现神态萎靡、精神慵懒, 皮毛暗黄, 弓背蜷缩喜扎堆, 小便清长, 大便质软, 甚者稀溏, 肛周见黏液脓血分泌物, 部分大鼠出现腹部胀满; 与模型组大鼠比较, 硫化氢组及阳性对照组大鼠上述症状、体征有所改善。

2.2 各组大鼠血清炎症因子水平比较

对照组、模型组、阳性对照组及硫化氢组大鼠血清 IL-8、TNF- α 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与对照组比较, 模型组、阳性对照组及硫化氢组 IL-8、TNF- α 水平均升高 ($P < 0.05$), 与模型组比较, 阳性对照组和硫化氢组大鼠血清 IL-8、TNF- α 水平均降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-8/(ng/L)	TNF- α /(μ g/L)
对照组	8	2.16 ± 0.33	86.73 ± 13.09
模型组	9	6.56 ± 0.98 ^①	135.77 ± 20.37 ^①
阳性对照组	9	4.50 ± 0.68 ^{①②}	106.50 ± 15.98 ^{①②}
硫化氢组	9	4.53 ± 0.69 ^{①②}	105.23 ± 15.79 ^{①②}
<i>F</i> 值		53.116	12.802
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 模型组、阳性对照组及硫化氢组大鼠结肠黏膜组织 CMDI 评分比较

模型组、阳性对照组及硫化氢组大鼠结肠组织 CMDI 评分分别为 (4.87 ± 0.73) 分、(2.15 ± 0.32) 分、(2.08 ± 0.35) 分, 3 组比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 90.186$, $P = 0.000$), 与模型组比较, 阳性对照组和硫化氢组大鼠结肠黏膜组织 CMDI 评分降低 ($P < 0.05$)。

2.4 各组大鼠结肠组织病理学变化

对照组大鼠结肠组织结构完整, 腺体排列整齐, 无炎症细胞浸润, 未见水肿、充血、糜烂、溃疡等情况; 模型组大鼠结肠黏膜上皮缺损, 腺体排列紊乱且减少, 明显可见黏膜水肿、充血, 有大量炎症细胞浸润, 有溃疡灶形成; 阳性对照组、硫化氢组大鼠结肠组织黏膜上皮部分缺损, 腺体排列尚规则, 充血、水肿较轻, 伴有少量炎症细胞浸润。见图 1。

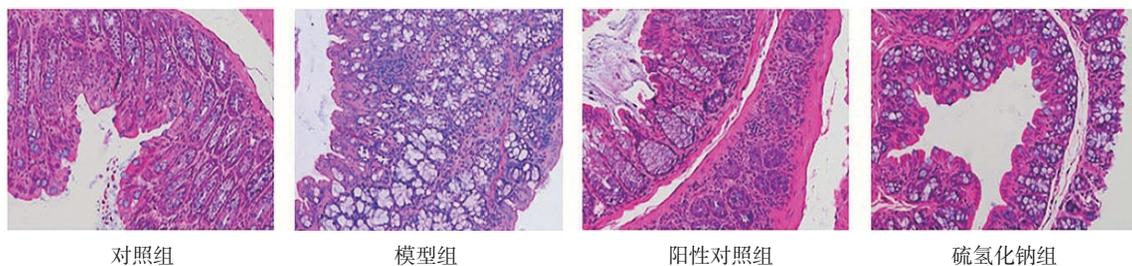


图 1 各组大鼠结肠组织病理学变化 (HE × 200)

2.5 各组大鼠结肠组织 Nrf2/ARE 通路蛋白相对表达量比较

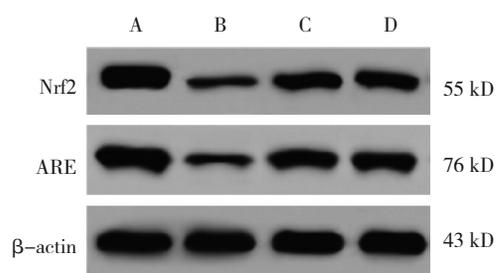
对照组、模型组、阳性对照组及硫化氢组大鼠结肠组织 Nrf2、ARE 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与对照

组比较, 模型组、阳性对照组及硫化氢组 Nrf2、ARE 蛋白相对表达量均降低 ($P < 0.05$), 与模型组比较, 阳性对照组和硫化氢组大鼠结肠组织 Nrf2、ARE 蛋白相对表达量均升高 ($P < 0.05$)。见表 2 和图 2。

表 2 各组大鼠结肠组织 Nrf2/ARE 信号通路蛋白
相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Nrf2 蛋白	ARE 蛋白
对照组	8	1.15 ± 0.18	1.09 ± 0.16
模型组	9	0.23 ± 0.03 ^①	0.30 ± 0.06 ^①
阳性对照组	9	0.66 ± 0.09 ^{①②}	0.75 ± 0.12 ^{①②}
硫化氢组	9	0.68 ± 0.11 ^{①②}	0.73 ± 0.11 ^{①②}
F 值		93.695	66.078
P 值		0.000	0.000

注：①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与模型组比较, $P < 0.05$ 。



A: 对照组; B: 模型组; C: 阳性对照组; D: 硫化氢组。

图 2 各组大鼠结肠组织 Nrf2/ARE 信号通路蛋白表达

3 讨论

UC 是一种病因不明的炎症性慢性肠病, 具有慢性过程和反复发作的特征, 发病机制尚未明确, 目前临床仍缺乏特异性治疗手段。BERCIER 等^[14]研究显示, NaHS 能够抑制炎症反应进而抑制慢性结肠炎肠壁纤维化进展。本文探究 NaHS 对 UC 结肠损伤的影响, 并分析其可能的机制, 以期为临床探寻有效治疗 UC 的特异性方法提供一定依据。

IL-8、TNF- α 是炎症因子, 参与机体的炎症反应, 与 UC 密切相关^[15]。本研究成功复制 UC 大鼠模型, 结果显示, 模型组大鼠饮食减少, 出现神态萎靡、精神慵懒、皮毛暗黄、大便质软、肛周见黏液脓血分泌物等症状, 部分大鼠出现腹部胀满等 UC 典型症状。当以 NaHS 干预后, 上述症状有所改善, 与对照组比较, 模型组、阳性对照组及硫化氢组 IL-8、TNF- α 水平均升高, 与模型组比较, 阳性对照组和硫化氢组大鼠血清 IL-8、TNF- α 水平均降低, 说明 NaHS 可能减轻 UC 大鼠炎症反应, 对结肠黏膜组织损伤发挥保护作用。CMDI 评分可用于评价肠黏膜损伤程度, 评分越高, 肠黏膜损伤越严重^[16]。本研究结果显示, NaHS 干

预后, 阳性对照组和硫化氢组大鼠结肠黏膜组织 CMDI 评分较模型组降低, 说明 NaHS 可能减轻 UC 大鼠炎症反应, 进而对大鼠结肠黏膜损伤发挥保护作用。

Nrf2/ARE 是一条与炎症反应相关的信号通路, 正常生理情况下, Nrf2 与受 Keap1 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Keap1) 结合形成异源二聚体, Nrf2 表达处于基础水平, 当受到氧化应激等各种刺激后, Nrf2 与 Keap1 结合部位发生解离, 进而使 Nrf2 进入细胞核, 与 ARE 结合, 抑制核内氧自由基的产生, 最终抑制氧化应激炎症损伤^[17-18]。马旭冉等^[19]研究显示, 促进 Nrf2 通路活化能够有效抑制 UC 大鼠结肠组织氧化应激反应进而抑制炎症反应, 对 UC 大鼠结肠组织损伤发挥保护作用。本研究结果显示, 与对照组比较, 模型组、阳性对照组及硫化氢组 Nrf2、ARE 蛋白相对表达量均降低, 与模型组比较, 阳性对照组和硫化氢组大鼠结肠组织 Nrf2、ARE 蛋白相对表达量均升高。说明 NaHS 可能通过促进 Nrf2/ARE 信号通路活化抑制炎症反应, 进而对 UC 大鼠结肠黏膜损伤发挥保护作用。

综上所述, NaHS 对 UC 大鼠结肠黏膜损伤发挥保护作用, 可能是通过促进 Nrf2/ARE 信号通路活化抑制炎症反应实现的, 可为临床探寻有效治疗 UC 的特异性方法提供一定参考。本研究并未能明确 NaHS 对 Nrf2/ARE 信号通路的具体调控作用, 后期应进行深入阐述。

参 考 文 献 :

- [1] YAMAMOTO-FURUSHO J K, GUTIÉRREZ-GROBE Y, LÓPEZ-GÓMEZ J G, et al. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis[J]. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed), 2018, 83(2): 144-167.
- [2] BARDASI G, ROMAGNOLI A, FOSCHINI M P, et al. Pyostomatitis vegetans in a pediatric patient with ulcerative colitis: case report of a rare pediatric inflammatory bowel disease extraintestinal manifestation and review of the literature[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(7): 889-892.
- [3] 张夏薇, 慕春龙, 朱伟云. 不同浓度硫化氢对肠上皮细胞炎症、线粒体功能和氧化应激的影响[J]. 南京农业大学学报, 2020, 43(1): 157-163.
- [4] 梁慧洁, 陈尼维, 赵祥运, 等. 内源性硫化氢抗氧化作用对乙酸溃疡性结肠炎模型小鼠黏膜损伤的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2018, 39(3): 36-40.
- [5] 赫曼, 聂静云, 康富贵, 等. 硫化氢经 AMPK 通路调节自噬保护脓毒症相关性肠黏膜损伤的机制研究[J]. 临床医学进展, 2020,

- 10(12): 3033-3038.
- [6] 陈力, 马亚丽, 李本亮. 外源性硫化氢通过 Nrf2/ARE/HO-1 通路对精神分裂症大鼠认知功能及肠道屏障功能的影响[J]. 天津医药, 2022, 50(2): 143-149.
- [7] 赖慧敏, 黄敏聪, 楼招欢, 等. 天台乌药对 TNBS 诱导的溃疡性结肠炎模型大鼠的抗炎作用研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 37-44.
- [8] 宋笑飞, 宋玉成. 柳氮磺胺吡啶治疗冰醋酸诱导小鼠急性腹膜炎的作用机制[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(12): 1201-1205.
- [9] 王洪武, 王瑶琪, 陈红光, 等. Nrf2 信号通路在硫化氢抑制脓毒症相关性脑病小鼠脑组织炎症反应中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(8): 1010-1014.
- [10] 张冰, 谢晶日, 孙涛. 肠愈宁对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠黏膜损伤修复的作用研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(6): 427-432.
- [11] LEITE F L, VASQUEZ E, GEBHART C J, et al. The effects of *Lawsonia intracellularis*, *Salmonella enterica* serovar typhimurium and co-infection on IL-8 and TNF- α expression in IPEC-J2 cells[J]. *Vet Microbiol*, 2019, 231: 76-79.
- [12] 傅书山, 朱磊, 王琼, 等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎湿热证小鼠 NLRP6 蛋白及相关炎症因子表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(5): 582-588.
- [13] LV X L, HUANG J Q, WANG H Q. MiR-30a-3p ameliorates oxidative stress in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via activation of Nrf2-ARE signaling pathway[J]. *Immunol Lett*, 2021, 232: 1-8.
- [14] BERCIER B, NILAND B. S2282 use of tofacitinib as rescue therapy in a biologic-experienced patient hospitalized with acute severe ulcerative colitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115: S1207.
- [15] 钟婵, 张涛, 黄李冰雪, 等. 清热化湿方对 MNU 联合幽门螺杆菌感染小鼠胃组织中 TNF- α 、IL-8 及 TLR-4 水平的影响[J]. 中成药, 2020, 42(5): 1339-1343.
- [16] 张晶娜, 陶磊, 张俊, 等. 美洲大蠊提取物 Ento-A 对湿热型溃疡性结肠炎模型大鼠的改善作用研究[J]. 中国药房, 2020, 31(1): 35-41.
- [17] 薛坤娇, 阮玲璞, 胡婕, 等. 糖皮质激素调控 Keap1-Nrf2 通路减轻哮喘小鼠肺氧化应激反应的作用研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(8): 807-814.
- [18] 曾梦莹, 马晓丽. 基于 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路研究牛磺酸对胰岛素抵抗模型大鼠氧化应激的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(22): 2703-2707.
- [19] 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 等. 黄芩汤调控 Nrf2 通路对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激作用的影响[J]. 药科学报, 2019, 54(4): 653-659.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 陈泰宇, 唐学贵, 蒋小东, 等. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨硫化氢对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜损伤的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(19): 38-43.

Cite this article as: CHEN T Y, TANG X G, JIANG X D, et al. Effects of NaHS on intestinal mucosal injury in ulcerative colitis rats based on Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(19): 38-43.