

肝螺旋杆菌感染对葡聚糖硫酸钠诱导小鼠慢性结肠炎模型的影响

吴志浩¹, 沈宸¹, 殷俊¹, 朱立麒¹, 张泉^{1,2}

(扬州大学兽医学院, 扬州 225009; 2. 扬州大学附属医院, 扬州 225001)

[摘要] 目的 探讨肝螺旋杆菌 (*Helicobacter hepaticus*, H.h) 感染对葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的小鼠慢性结肠炎的影响。方法 40 只雄性 IL-10^{-/-} 小鼠随机分为 4 组, 分别为对照组、H.h 组、DSS 组和 H.h+DSS 组, H.h 组和 H.h+DSS 组经灌胃感染 H.h。H.h 感染 5 d 后, DSS 组和 H.h+DSS 组小鼠连续饮用 2% DSS 水 7 d, 然后恢复正常饮水 5 d, 再连续饮用 2% DSS 水 7 d; 其余组正常饮水。实验结束后处死各组小鼠, 取结肠并测量其长度, 然后分为 3 份, 分别用于组织病理学检查、细胞因子 mRNA 转录水平检测和蛋白表达水平检测。结果 病理学检查结果显示, 与 DSS 组相比, H.h+DSS 组小鼠的淋巴细胞浸润增多, 上皮缺失严重, 纤维化程度加重, 隐窝萎缩明显, 同时炎性细胞因子白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 转录水平上调, 信号转导和转录激活因子 3 蛋白表达水平升高。结论 H.h 感染会加剧 DSS 诱导的小鼠结肠炎。

[关键词] 肝螺旋杆菌; 慢性结肠炎; 葡聚糖硫酸钠; 小鼠

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)03-0226-06

Effect of *Helicobacter hepaticus* Infection on Chronic Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium

WU Zhihao¹, SHEN Chen¹, YIN Jun¹, ZHU Liqi¹, ZHANG Quan^{1,2}

(College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 2. Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China)

Correspondence to: ZHANG quan, E-mail: zquan@yzu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of *Helicobacter hepaticus* (H.h) infection on chronic colitis induced by dextran sulfate sodium (DSS). **Methods** Forty male interleukin (IL)-10^{-/-} mice were randomly divided into control, H.h, DSS, and H.h + DSS groups. Mice in the H.h group and H.h + DSS group were infected with H.h by gavage. Five days later, the mice in DSS group and H.h + DSS group received two 7-day cycles of a 2% DSS drink with a 5-day withdrawal time between them, while the other groups received sterilized water. At the end of the experiment, all groups of mice were sacrificed and the colon of each mouse was excised, the colon length was measured, and the colon divided into three parts for histopathological examination, cytokine mRNA transcription detection, and phosphorylation detection of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). **Results** The pathological results showed that lymphocytes infiltration, loss of epithelium, degree of fibrosis, and crypt atrophy were more obvious in the H.h + DSS group than those in the DSS group. In addition, the transcription levels of the cytokines IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were upregulated, while STAT3 was activated. **Conclusion** H.h infection can aggravate DSS-induced chronic colitis in mice.

[Key words] *Helicobacter hepaticus*; Chronic colitis; Dextran sulfate sodium; Mice

[基金项目] 江苏省重点研发计划 (社会发展 - 面上项目) (BE2020674)

[作者简介] 吴志浩(1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 实验动物病原学与比较医学。E-mail: 1600998169@qq.com

[通信作者] 张泉(1979—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 实验动物病原学与比较医学。E-mail: zquan@yzu.edu.cn

肝螺杆菌 (*Helicobacter hepaticus*, H.h) 是一种革兰阴性菌, 在某些易感小鼠品系中感染率较高, 可引起肝脏和肠道疾病^[1], 对实验动物质量及实验动物疾病模型构建能造成一定影响。炎症肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种复杂的肠道疾病, 可分为克罗恩病和溃疡性结肠炎, 罹患这两类 IBD 后患者通常因肠道长期过度的炎症反应出现便血和体质量减轻^[2]。已知白细胞介素 10 (interleukin 10, IL-10) 敲除 (IL-10^{-/-}) 小鼠能够感染 H.h 并引起结肠炎^[3], 常用于结肠炎模型的建立。使用葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的结肠炎可作为 IBD 的疾病模型^[4]。然而处于非无菌环境中的小鼠可能因感染 H.h 而对结肠炎模型造成一定影响。本研究旨在用 DSS 诱导感染 H.h 的小鼠制备 IBD 模型, 探究 H.h 感染对 DSS 慢性结肠炎模型的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物及菌株

IL-10^{-/-} 小鼠 (B6.129P2-IL10tm1Cgn/J) 购自美国 Jackson 实验室, 饲养于扬州大学比较医学中心 SPF 级动物设施 [SYXK (苏) 2017-0044]。环境温度 (26 ± 2) °C, 相对湿度 40%~60%, 昼夜 12 h 更替。实验前小鼠 H.h 检测均呈阴性。H.h (ATCC51449) 购自美国模式培养物保藏中心, 保存于 -80 °C 备用。

1.2 主要试剂

DSS 购自上海翊圣生物科技有限公司; 苏木精和伊红购自国药集团化学试剂有限公司; TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司; PrimeScript RT Regent Kit with gDNA Eraser 购自日本 TAKARA 公司; Universal SYBR Green Master 购自瑞士 Roche 公司; 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)

的 PCR 引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成; 信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、磷酸化 STAT3 (phosphorylation-STAT3, p-STAT3) 和 β- 肌动蛋白 (β-actin) 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司; 超敏化学发光试剂购自苏州新赛美生物科技有限公司。

1.3 实验动物分组与模型建立

5 周龄雄性 IL-10^{-/-} 小鼠随机分为 4 组, 每组 10 只, 分别为对照组、DSS 组、H.h 组和 H.h+DSS 组。H.h 组和 H.h+DSS 组各 10 只小鼠使用 H.h 标准菌株 ATCC51449 菌液 0.2 mL (1 × 10⁹ CFU/mL) 进行 3 次灌胃, 每次灌胃间隔 1 d, 最后一次灌胃后 5 d 经环介导等温扩增技术 (loop mediated isothermal amplification, LAMP) 快速检测证明 20 只小鼠均已感染 H.h^[5]。在 H.h 组和 H.h+DSS 组确认感染后, DSS 组和 DSS+H.h 组小鼠饮用质量分数为 2% 的 DSS 溶液 2 个周期, 每个周期 7 d; 2 个周期间隔, 饮用无菌水 5 d。对照组和 H.h 组均正常饮用无菌水。观察小鼠及其粪便状态, 并记录小鼠体质量变化。

1.4 实验取材

小鼠经脱颈椎处死后, 分离小鼠结肠, 并用游标卡尺 (精度 0.05 mm) 测量长度。取结肠近端 1/3 用于制作病理切片, 中端及远端均分后分别用于提取相关 mRNA 和蛋白。

1.5 病理学检查

用质量分数为 4% 的多聚甲醛溶液固定结肠组织后, 梯度乙醇溶液脱水, 2 次 100% 正丁醇透明各 1 h, 然后于 60 °C 烘箱中浸蜡 30 min, 并进行包埋。连续切片, 切片厚度为 5 μm。然后分别进行 HE 染色与 Masson 染色。按照组织病理学活动指数 (histological activity index, HAI) 进行评分 (表 1), 比较各组病变差异。

表 1 小鼠结肠组织病理学活动指数评分表
Table 1 Grading scheme of the histological activity index (HAI) in the colon of mice

分值	炎症反应程度	上皮缺陷状况	肠腺萎缩程度	增生
1	固有层淋巴细胞聚集	杯状细胞减少	5%~25%	1.5 倍正常隐窝高度
2	黏膜炎性反应	局部肠道上皮细胞破损	26%~50%	2 倍正常隐窝高度
3	黏膜炎性反应伴随黏膜下层扩张	上皮糜烂	51%~75%	3 倍正常隐窝高度
4	黏膜、黏膜下层及深层弥漫性炎性反应	溃疡	> 75%	> 4 倍正常隐窝高度

1.6 实时荧光定量 PCR 法检测结肠相关炎症因子转录水平

提取结肠总 RNA, 反转录成 cDNA, 以 GAPDH 为内参, 检测结肠组织中 IL-6 和 TNF- α 的表达量。每个样本重复 3 次, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行分析。PCR 反应条件: 95 °C 10 min; 95 °C 15 s, 60 °C 30 s, 总计 40 个循环; 72 °C 20 s。PCR 引物序列包括: GAPDH 上游引物为 5'-CCATCACCATCTTCCAGGAG-3', 下游引物为 5'-CCTGCTTACCACCTTCTTG-3'; IL-6 上游引物为 5'-TAGTCCTTCTACCCCAATTTCC-3', 下游引物为 5'-TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC-3'; TNF- α 上游引物为 5'-AACTAGTGGTGCCA-GCCGAT-3', 下游引物为 5'-CTTCACAGAGCAATGACTCC-3'。

1.7 蛋白质印迹法检测 STAT3 蛋白表达水平

RIPA 法提取结肠组织蛋白, BCA 法测定蛋白浓度后, 取等量蛋白用 10% 分离胶进行 SDS-PAGE 分离。电泳结束后转膜, 然后用 5% 脱脂奶溶液进行封闭, 分别使用稀释比例为 1 : 1 000 的 β -actin、STAT3、p-STAT3 一抗孵育过夜, 再用稀释比例为 1 : 10 000 的二抗孵育 1 h, 使

用超敏化学发光试剂显影。以目的蛋白条带灰度值与内参 β -actin 条带灰度值之比表示目的蛋白的表达水平。

1.8 统计方法

采用 Graphpad 7.0 统计学软件进行分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并进行正态检验和方差分析; 组织切片参考 Two-way ANOVA 系统评级评分。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 H.h 感染可加重 DSS 诱导的小鼠慢性结肠炎

DSS 组和 DSS+H.h 组在饮用 DSS 水 7 d 后小鼠体质量降低, 活动性下降, 有轻微便血。恢复正常饮水后, DSS 组小鼠体质量小幅回升; 而 DSS+H.h 组小鼠体质量持续下降, 精神萎靡, 腹泻, 便血。再次饮用 DSS 水后, DSS 和 DSS+H.h 组均出现更明显的体质量下降 (表 2)、腹泻与便血。H.h 组和对照组小鼠体质量保持稳定小幅上升, 且精神状态良好, 无腹泻和血便。H.h 组和对照组小鼠结肠长度无变化, DSS 和 DSS+H.h 组结肠长度均缩短, 且 DSS+H.h 组缩短情况更明显 (表 2)。

表 2 各组小鼠体质量变化和结肠长度

Table 2 Body weight of mice and their colon length in different groups

组别	体质量/mg				结肠长度/cm
	实验前	饮用 DSS 水 7 d	正常饮水 5 d	再次引用 DSS 水 7 d	
对照组	21.892 $\pm$ 1.207	22.870 $\pm$ 1.067	23.606 $\pm$ 1.018	24.125 $\pm$ 0.941	7.494 $\pm$ 0.078
H.h 组	21.962 $\pm$ 1.614	23.134 $\pm$ 1.204	23.767 $\pm$ 1.340	24.333 $\pm$ 1.473	7.514 $\pm$ 0.053
DSS 组	21.716 $\pm$ 1.472	21.136 $\pm$ 0.676*	21.186 $\pm$ 1.194*	19.650 $\pm$ 1.755*	6.446 $\pm$ 0.111*
H.h+DSS 组	22.056 $\pm$ 0.947	21.156 $\pm$ 0.947*	19.954 $\pm$ 1.415* Δ	17.809 $\pm$ 1.616* Δ	4.760 $\pm$ 0.154* Δ

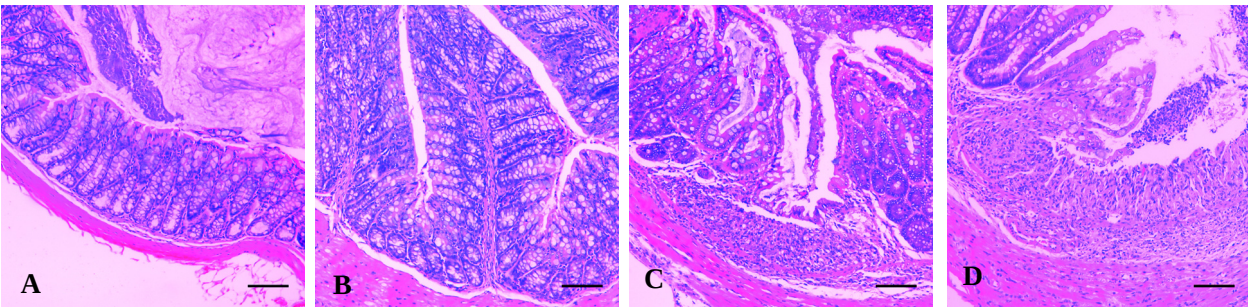
注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 DSS 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 H.h 感染可加重 DSS 慢性结肠炎小鼠病变

与对照组 (图 1A) 相比, H.h 组有少量淋巴细胞浸润, 肠绒毛完整, 杯状细胞无缺失 (图 1B)。DSS 组小鼠结肠固有层大量淋巴细胞浸润, 隐窝结构改变, 部分隐窝扩张、扭曲, 肠腺减少 (图 1C)。H.h+DSS 组黏膜全层炎性细胞浸润, 且延伸至黏膜下层, 正常隐窝结构消失 (图 1D)。HAI 评分 (表 3) 表明, H.h 主要通过促进炎症反应、上皮缺失、隐窝萎缩和增生, 加剧 DSS 诱导的慢性结肠炎。

2.3 H.h 感染可加重 DSS 慢性结肠炎小鼠纤维化程度

Masson 染色可用于指示胶原纤维沉积程度, 能用蓝色和红色区分胶原纤维和肌纤维, 因此常应用于肠纤维化的观察^[6]。对照组和 H.h 组仅在黏膜下层有少量胶原纤维沉积 (图 2A、2B); DSS 组中纤维沉积已出现在固有层 (图 2C); H.h+DSS 组黏膜下层纤维沉积更为严重, 黏膜层全层纤维沉积, 且范围更大 (图 2D)。



注：A 为对照组，无明显病变；B 为 H.h 组，仅少量淋巴细胞浸润；C 为 DSS 组，固有层大量淋巴细胞浸润，隐窝结构改变，肠腺减少；D 为 H.h+DSS 组，黏膜下层大量淋巴细胞浸润，淋巴细胞浸润贯穿黏膜层，隐窝结构消失。图中比例尺大小均为 100 μm。

图 1 小鼠结肠组织病理学观察 (HE 染色, × 100)

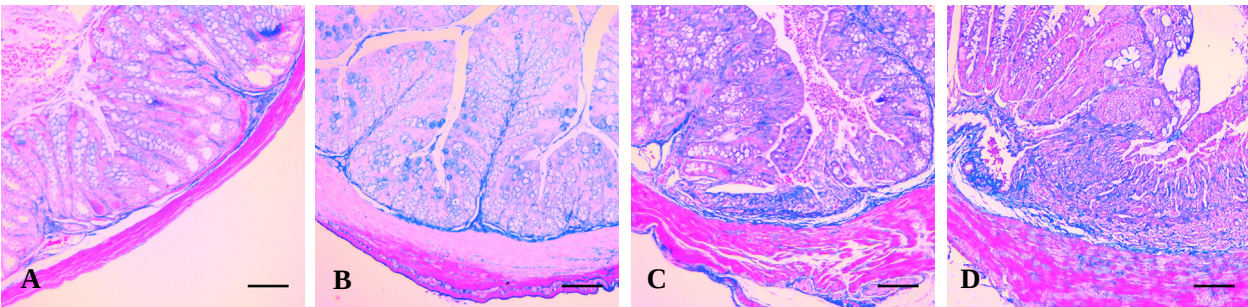
Figure 1 Pathological observation of the colon tissues of mice (HE staining, × 100)

表 3 小鼠结肠组织病理学活动指数评分

Table 3 The histological activity index (HAI) score of the colon tissues of mice

分 组	炎症反应	上皮缺失	腺体萎缩	($\bar{x} \pm s$, n=10) 增生
对照组	0	0	0	0
H.h 组	$0.8 \pm 0.422^*$	0.4 ± 0.309	0.5 ± 0.516	0.6 ± 0.516
DSS 组	$1.7 \pm 0.483^*$	$1.7 \pm 0.483^*$	$2.0 \pm 0.667^*$	$2.6 \pm 0.667^*$
H.h+DSS 组	$2.9 \pm 0.316^{**\Delta}$	$2.8 \pm 0.422^{**\Delta}$	$3.1 \pm 0.316^{**\Delta}$	$3.5 \pm 0.527^{**\Delta}$

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与 DSS 组比较， $\Delta P < 0.05$ 。



注：A 为对照组，黏膜下层仅出现少量胶原纤维；B 为 H.h 组，少量胶原纤维存在于黏膜下层；C 为 DSS 组，黏膜下层胶原纤维沉积增多，且在固有层中大量沉积；D 为 H.h+DSS 组，胶原纤维大量沉积，从黏膜下层贯穿到黏膜全层。图中比例尺大小均为 100 μm。

图 2 小鼠结肠组织 Masson 染色(× 100)

Figure 2 Masson's trichrome staining of the colon tissues of mice (× 100)

2.4 H.h 感染可增加 DSS 慢性结肠炎小鼠组织中炎性细胞因子转录水平

实时荧光定量PCR法检测结果如图3A所示。与对照组比较，H.h 感染促进了 IL-6、TNF- α 的转录 ($P < 0.05$)。在 DSS 诱导的慢性结肠炎

中，IL-6 和 TNF- α 转录水平明显上调 ($P < 0.01$)，而 H.h+DSS 组的 IL-6 和 TNF- α 转录水平比 DSS 组明显升高 ($P < 0.05$)，提示 H.h 感染促进了 DSS 诱导的炎性细胞因子表达 (表 4)。

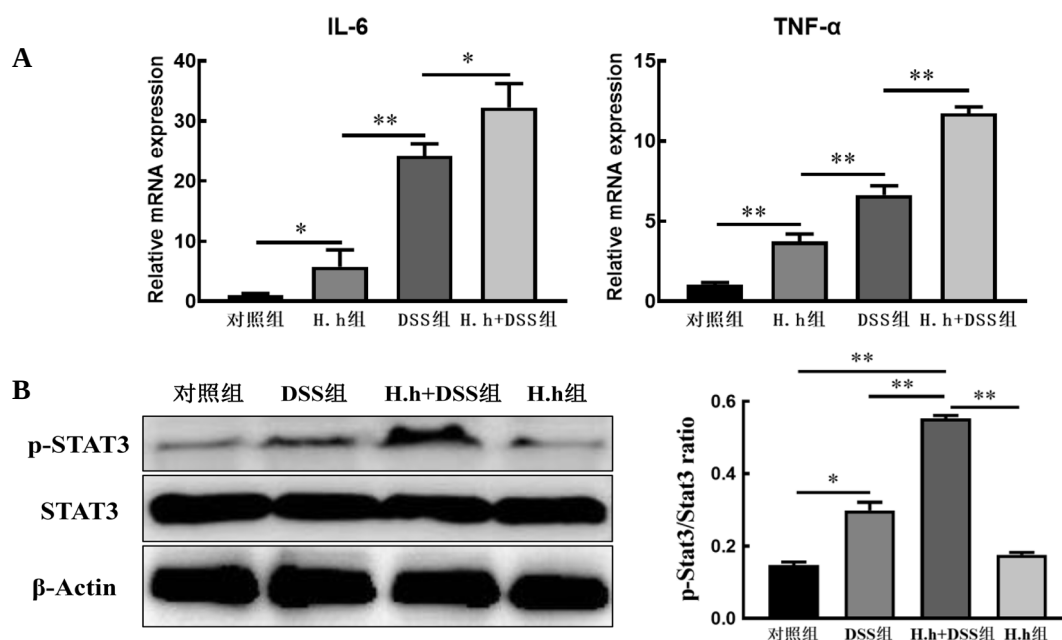
表 4 小鼠结肠组织中 IL-6、TNF- α 的 mRNA 转录水平
Table 4 Transcriptional levels of IL-6 and TNF- α in the colon tissues of mice

分组	IL-6	TNF- α
对照组	1.087 $\pm$ 0.180	1.044 $\pm$ 0.117
H.h 组	5.765 $\pm$ 2.304*	3.737 $\pm$ 0.371*
DSS 组	24.251 $\pm$ 1.644**	6.663 $\pm$ 0.469**
H.h+DSS 组	32.073 $\pm$ 3.307** Δ	11.702 $\pm$ 0.282** $\Delta\Delta$

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与 DSS 组比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.5 H.h 感染可激活 DSS 慢性结肠炎组织中 STAT3 磷酸化水平

JAK-STAT3 通路是炎症反应中 IL-6、TNF- α 等炎症因子表达的调节因子^[7]。如图 3B 所示，DSS 组中的 STAT3 被激活，而 H.h+DSS 组中的 STAT3 则被大量激活，提示 H.h 感染显著增强了 DSS 慢性结肠炎组织中 STAT3 磷酸化程度，说明感染 H.h 可以加剧 DSS 诱导的慢性结肠炎严重程度。



注：IL-6 为白细胞介素 6，TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ，STAT3 为信号转导和转录激活因子 3，p-STAT3 为磷酸化信号转导和转录激活因子 3。组间比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；各组小鼠均 10 只。

图 3 实时荧光定量 PCR 法 (A) 和蛋白质印迹法 (B) 检测小鼠肠道组织中相关分子表达

Figure 3 Detection of relative molecular expression in the colon tissues of mice by real-time fluorescent quantitative PCR (A) and Western blotting (B)

3 讨论

21 世纪以来，人类 IBD 发病率呈上升趋势，许多国家 IBD 的患病率达 0.3% 以上^[8]。目前 IBD 的发病机制仍未明确。一些研究结果表明，细胞因子和趋化因子、肠道微生物、遗传和环境因素等参与了 IBD 的发病^[9-12]。动物模型在 IBD 的发病机制及治疗手段研究中发挥重要作用。目前通常使用 DSS、三硝基苯磺酸和 H.h 等化学或生物方法建立小鼠 IBD 模型。研究发现，肠道菌群对小鼠的免疫系统有着一定的调节作用，如激活炎症因子释放和激活免疫细胞^[13-14]；而不同饲养环

境中的小鼠肠道菌群有所差异，导致构建疾病模型时小鼠免疫状态不同。H.h 在易感小鼠中能够引起慢性活动性肝炎、肝细胞癌、结肠癌及 IBD^[7]。感染 H.h 的小鼠用于构建肝脏、肠道疾病模型时容易引起误差，因此在进行该类研究时控制实验动物的微生物学质量尤其重要。

促炎细胞因子如 IL-6、TNF- α 等在结肠炎性反应期间的失调会损害肠黏膜，在 IBD 的发病机制中起着关键作用^[15]。IL-6 能够影响细胞的增殖、存活、分化与转移^[16]。TNF- α 通过促进黏附分子如血管细胞黏附因子 -1 和细胞间黏附分

子-1的表达,显著增加肠黏膜炎性细胞浸润^[17]。STAT3能被多种因子激活,如IL-6和TNF- α ,进而导致大量炎性因子表达,调节细胞存活与增殖,参与炎症反应^[18]。本研究发现,H.h感染影响了DSS诱导的慢性结肠炎模型小鼠的生理指标和病理变化;在构建结肠炎模型时,H.h感染促进了淋巴细胞浸润和炎性细胞因子释放,并进一步激活了炎症反应关键信号STAT3,提高了DSS诱导的慢性结肠炎发病过程中炎性细胞浸润及纤维化程度,说明感染H.h的小鼠会影响动物模型尤其是结肠炎模型的建立及评价,提示了实验动物质量控制的重要性。

综上所述,在构建IBD模型时,H.h通过促进炎性因子表达,激活STAT3通路而造成更加严重的结肠炎;这对研究IBD发病进程及评价带来一定影响。

参考文献:

- [1] 季尚玮,王颂,王江滨,等.我国不同品系实验室小鼠肝螺旋杆菌感染状况调查[J].中华消化杂志,2010,30(9):597-601. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2010.09.006.
- [2] WEHKAMP J, GÖTZ M, HERRLINGER K, et al. Inflammatory bowel disease [J]. Dtsch Arztebl Int, 2016, 113(5):72-82. DOI:10.3238/arztebl.2016.0072.
- [3] KULLBERG M C, WARD J M, GORELICK P L, et al. *Helicobacter hepaticus* triggers colitis in specific-pathogen-free interleukin-10 (IL-10)-deficient mice through an IL-12- and gamma interferon-dependent mechanism[J]. Infect Immun, 1998, 66(11):5157-5166. DOI:10.1128/iai.66.11.5157-5166.1998.
- [4] 农辉,黄雪.葡聚糖硫酸钠诱导结肠炎模型的研究进展[J].世界华人消化杂志,2014,22(22):3245-3250. DOI: CNKI:SUN:XXHB.0.2014-22-013.
- [5] 冯洁,张泉,钱淼,等.肝螺旋杆菌LAMP快速检测方法的建立及初步应用[J].中国动物传染病学报,2019,27(4):50-55.
- [6] 王珏,朱礼国,唐幕湘,等.改良Masson三色染色法在胶原纤维中的应用[J].邵阳医学院学报,2006(1):44. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9674.2006.01.020.
- [7] CAO S, ZHU C, FENG J, et al. *Helicobacter hepaticus* infection induces chronic hepatitis and fibrosis in male BALB/c mice via the activation of NF- κ B, Stat3, and MAPK signaling pathways[J]. Helicobacter, 2020, 25(2): e12677. DOI:10.1111/hel.12677.
- [8] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [J]. Lancet, 2017, 390(10114):2769-2778. DOI:10.1016/s0140-6736(17)32448-0.
- [9] NI J, SHEN T-C D, CHEN E Z, et al. A role for bacterial urease in gut dysbiosis and Crohn's disease [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(416):eaah6888. DOI:10.1126/scitranslmed.aah6888.
- [10] CĂȚANĂ S, BERINDAN NEAGOE I, COZMA V, et al. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(19):5823-5830. DOI:10.3748/wjg.v21.i19.5823.
- [11] BURKETT P R, MEYER ZU HORSTE G, KUCHROO V K. Pouring fuel on the fire: Th17 cells, the environment, and autoimmunity[J]. J Clin Invest, 2015, 125(6):2211-2219. DOI:10.1172/jci78085.
- [12] GATTU S, BANG Y J, PENDSE M, et al. Epithelial retinoic acid receptor β regulates serum amyloid A expression and vitamin A-dependent intestinal immunity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(22):10911-10916. DOI:10.1073/pnas.1812069116.
- [13] BAIN C C, OLIPHANT C J, THOMSON C A, et al. Proinflammatory role of monocyte-derived CX3CR1 macrophages in *Helicobacter hepaticus*-induced colitis[J]. Infect Immun, 2018, 86(2): e00579-00517. DOI:10.1128/IAI.00579-17.
- [14] WANG Y, YIN Y, CHEN X, et al. Induction of intestinal Th17 cells by flagellins from segmented filamentous bacteria [J]. Front Immunol, 2019, 10:2750. DOI:10.3389/fimmu.2019.02750.
- [15] LUO C, ZHANG H. The role of proinflammatory pathways in the pathogenesis of colitis-associated colorectal cancer[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017:5126048. DOI: 10.1155/2017/5126048.
- [16] MATSUMOTO S, NAGAOKA M, HARA T, et al. Fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus* Tokida ameliorates murine chronic colitis through the down-regulation of interleukin-6 production on colonic epithelial cells [J]. Clin Exp Immunol, 2004, 136(3):432-439. DOI:10.1111/j.1365-2249.2004.02462.x.
- [17] ALA A, DHILLON A P, HODGSON H J. Role of cell adhesion molecules in leukocyte recruitment in the liver and gut[J]. Int J Exp Pathol, 2003, 84(1):1-16. DOI:10.1046/j.1365-2613.2003.00235.x.
- [18] YU H, LEE H, HERRMANN A, et al. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(11):736-746. DOI:10.1038/nrc3818.

(收稿日期: 2020-11-09 修回日期: 2021-03-22)