

赵慧巧,张玉玲,张永鹏,等. 基于TL1A/DR3探究肠道菌群对TNBS诱导大鼠肠纤维化的作用研究[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 225-231.

Zhao HQ, Zhang YL, Zhang YP, et al. Exploring the effect of intestinal flora on TNBS-induced intestinal fibrosis in rats based on TL1A/DR3 [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 225-231.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.02.011

基于TL1A/DR3探究肠道菌群对TNBS诱导大鼠肠纤维化的作用研究

赵慧巧,张玉玲,张永鹏,靳国印,贺伟,罗飞,卢年华*

(河北北方学院 中医学院,河北 张家口 075132)

【摘要】目的 探究肠道菌群对2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的肠纤维化大鼠模型的治疗作用及潜在机制。**方法** 将24只SD大鼠随机分为正常对照组、模型组、盐酸林可霉素组(85 mg/kg)和益生菌组(850 mg/kg),除正常对照组和模型组给予等体积生理盐水外,其余组给予相应药物灌胃,每日1次,连续5 d,次日除正常对照组外均采用TNBS诱导大鼠肠纤维化模型,再连续给予相应药物7 d。实验过程中观察大鼠一般行为表现,实验结束后收集结肠标本,进行组织学评分,并采用HE染色和Masson染色观察大鼠结肠组织损伤和纤维化程度,免疫组化检测E-cadherin、 α -SMA、TGF- β 1等蛋白表达,Western Blot检测TL1A、DR3的蛋白表达情况。**结果** 与正常对照组相比,模型组大鼠结肠受损,胶原纤维表达增加,提示肠纤维模型成功。盐酸林可霉素组可进一步加重结肠损伤和胶原纤维表达,经益生菌治疗结肠损伤和纤维化均有缓解。与模型组相比,盐酸林可霉素组大鼠TL1A/DR3蛋白表达水平升高($P < 0.05$),E-cadherin蛋白表达水平降低($P < 0.05$), α -SMA、TGF- β 1蛋白表达水平升高($P < 0.05$),而益生菌组能够显著降低TL1A/DR3、 α -SMA、TGF- β 1蛋白表达水平,升高E-cadherin蛋白表达水平。**结论** 菌群紊乱通过激活TL1A/DR3信号调控结肠组织EMT过程促进纤维化发生,而采取益生菌干预能够缓解结肠纤维化发生。

【关键词】 大鼠肠纤维化;肠道菌群;2,4,6-三硝基苯磺酸;盐酸林可霉素;益生菌;TL1A/DR3;上皮间质转化

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 02-0225-07

Exploring the effect of intestinal flora on TNBS-induced intestinal fibrosis in rats based on TL1A/DR3

ZHAO Huiqiao, ZHANG Yuling, ZHANG Yongpeng, JIN Guoyin, HE Wei, LUO Fei, LU Nianhua*

(College of Traditional Chinese Medicine, Hebei North University, Zhangjiakou 075132, China)

Corresponding author: LU Nianhua. E-mail: 910966042@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic effects and potential activity mechanisms of intestinal flora on a 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced intestinal fibrosis rat model. **Methods** 24 SD rats were randomly divided into normal control, model, lincomycin hydrochloride (85 mg/kg), and probiotic (850 mg/kg) groups. Except for the normal control and model groups, which were given equal volumes of normal saline, the groups were given corresponding drugs by gavage, once a day, for five consecutive days. The next day, TNBS was used to induce the rat intestinal fibrosis model in all groups except for the normal control group. The corresponding drugs were then given for 7 d. During the experiment, the general behavior of the rats was observed. After the experiment, colonic specimens were

【基金项目】 河北省自然科学基金(H2020405010, H2020405027), 河北省高等学校科学技术研究项目(QN2020118), 校级自然科学研究计划项目(XJ2021029)。

Funded by Natural Science Foundation of Hebei Province (H2020405010, H2020405027), Science and Technology Research Project of Higher Education Institutions of Hebei Province (QN2020118), University-Level Natural Science Research Project (XJ2021029).

【作者简介】 赵慧巧(1989—),女,讲师,博士,研究方向:肠道疾病发病机制及药物干预。Email:1325478922@qq.com

【通信作者】 卢年华(1988—),男,讲师,硕士,研究方向:肠道疾病发病机制及药物干预。Email:910966042@qq.com

collected for histological scoring. HE and Masson staining were used to observe the degree of colon tissue damage and fibrosis. The immunohistochemical detection of E-cadherin, α -SMA, TGF- β 1, and other proteins and the Western Blot detection of TL1A and DR3 proteins were carried out. **Results** Compared with the normal control group, the model group rats' colons were damaged, and the number of collagen fibers increased, indicating that the intestinal fiber model was successful. Lincomycin hydrochloride further aggravated colonic injury and collagen fiber expression, and colonic injury and fibrosis were alleviated by probiotic treatment. Compared with the model group, the lincomycin hydrochloride group had increased expression of TL1A/DR3 protein ($P < 0.05$) and decreased expression of E-cadherin, α -SMA, and TGF- β 1 proteins ($P < 0.05$). However, the probiotics group had significantly reduced protein expression levels of TL1A/DR3, α -SMA, and TGF- β 1, and increased levels of E-cadherin. **Conclusions** Microflora disorder promotes fibrosis by activating TL1A/DR3 signaling to regulate epithelial mesenchymal transformation in colon tissue, and probiotic intervention can alleviate colonic fibrosis.

[Keywords] intestinal fibrosis in rats; intestinal flora; 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid; lincomycin hydrochloride; probiotics; TL1A/DR3; epithelial mesenchymal transformation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肠纤维化引起的肠腔狭窄、肠梗阻是炎症性肠病常见且严重的并发症,约 40% 的克罗恩病和 5% 的溃疡性结肠炎患者会出现肠纤维化病变^[1]。目前炎症性肠病的治疗研究取得了丰硕成果,但是在肠纤维化方面研究相对滞后。肠道菌群是一个生活在人体肠道中、数量庞大且种类繁多的生态系统,它们在防御病原体侵袭、维持机体健康以及物质代谢和生物转化等方面发挥重要作用^[2]。多项研究发现,肠道菌群失调介导免疫异常可能是炎症性肠病发生的关键因素之一^[3-4],而菌群失调是否会诱发肠纤维化及潜在调控机制鲜有报道。

TL1A 是新近发现的肿瘤坏死因子家族成员之一,其与受体 DR3 结合能够促进胶原和 IL-31R 的表达进而发挥促纤维化作用^[5]。尹凤荣等^[6]证实 TL1A 通过调节辅助性 T 细胞分泌干扰素 γ 和白细胞介素 17 (IL-17) 诱发免疫失调进而促进小鼠结肠炎肠纤维化发生。说明 TL1A/DR3 有望成为炎症性肠病相关肠纤维化的新免疫治疗靶点。而深入研究肠道菌群、TL1A/DR3 与肠纤维化之间的内在联系,对探究肠道菌群调控肠纤维化的发生及作用机制具有重要意义。本文以 2,4,6-三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid sol, TNBS) 诱导建立大鼠肠纤维化模型,通过菌群干预研究其调控免疫机制,以为炎症性肠病相关肠纤维化的临床治疗提供实验依据和研究思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

24 只 7 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重 180 ~

200 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司【SCXK(京)2019-0010】。饲养环境:温度 20 ~ 25℃,湿度 45% ~ 55%,每日昼夜对半循环照明,饮水自由,普通饲料喂养,于河北北方学院实验动物中心饲养【SYXK(冀)2019-0003】。本实验符合河北北方学院实验动物伦理会审查要求(HBNV20220226213025)。

1.1.2 主要试剂与仪器

2,4,6-三硝基苯磺酸(Sigma 公司,批号:SLCG2384);盐酸林可霉素(汇德公司,批号:20200628);益生菌粉(南京同仁堂,批号:HDBJ093N);改良 HE 染色试剂盒(Solaibio 公司,批号:20201106);Masson 三色染色液(Solaibio 公司,批号:20201029);免疫组化试剂盒(博士德生物公司,批号:16I07G2004);抗体 TL1A、DR3、E-cadherin、 α -SMA、TGF- β 1、 β -Actin(博士德生物公司,批号:ZP7992BP92; A02009-1; ZP2239BP39; A14; 1714116;BST17615422);山羊抗鼠 IgG(博士德生物公司,批号:BST15L03A15L50)、ECL 发光液(Solaibio 公司,批号:20210826)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(Solaibio 公司,批号:20201030)。

Ci-S 型显微镜(北京恒三江仪器销售有限公司,中国);KD2258 型石蜡切片机、KD-BM 包埋机、KD-T 组织摊烤片机(浙江科迪仪器设备有限公司,中国);DYY-12C 型电泳系统(北京六一仪器厂,中国);ChampChemi 型凝胶成像系统(北京赛智创业科技有限公司,中国)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及造模

采用随机分组法将 24 只大鼠分为正常对照组、

模型组、盐酸林可霉素组和益生菌组,每组 6 只。参考文献报道^[7-9],除正常对照组和模型组给予等体积生理盐水外,其余组给予相应药物灌胃(盐酸林可霉素 85 mg/kg、益生菌组 850 mg/kg),每日 1 次,连续 5 d,除正常对照组外均采用 TNBS 诱导大鼠肠纤维化模型,方法为禁食不禁水 24 h,麻醉后,用医用聚乙烯管从大鼠肛门进入约 8 cm 注入 TNBS 的 50%乙醇溶液(125 mg/kg,每只 1 mL),正常对照组注入等体积生理盐水,提起鼠尾倒置 5 min,造模完成后放回鼠笼,再连续给予相应药物 7 d,末次给药 2 h,处死大鼠取结肠标本开展后续实验。

1.2.2 大鼠一般行为表现

从灌胃给药 1 d 开始,定时观察各组大鼠饮食、活动活跃度、反应力、毛色、大便等是否正常。

1.2.3 组织形态学观察

测量各组大鼠结肠长度,肉眼大体观察外观形态变化,并进行评分^[10](表 1)。

表 1 结肠组织形态学评分标准

Table 1 Scoring criteria for colon histomorphology

结肠形态 Colon morphology	评分 score
无损伤 No damage	0
黏膜充血、水肿、未出现溃疡 Mucosal congestion, oedema, and no ulceration occurred	1
黏膜充血、水肿、轻度糜烂、无溃疡 Mucosal congestion, oedema, mild erosion, and no ulceration	2
黏膜充血、水肿、中高度糜烂、有单个或多处溃疡 Mucosal congestion, edema, medium to high erosion, with a single or multiple ulcers	3
黏膜充血、水肿、重度糜烂、有 1 cm 以上溃疡 Mucosal congestion, oedema, severe erosion, and ulcers above 1 cm	4

1.2.4 组织病理学检测

取各组大鼠结肠病变明显处肠管置于 4%多聚甲醛固定液中固定,采用常规石蜡包埋结肠组织,切片后经脱蜡处理,进行 HE 染色和 Masson 染色观察结肠组织病理改变和纤维化程度。

1.2.5 免疫组织化学法检测大鼠 E-cadherin、 α -SMA、TGF- β 1 的蛋白表达

取各组大鼠结肠病变明显处肠管置于 4%多聚甲醛固定液中固定,采用常规石蜡包埋结肠组织,切片后经脱蜡处理,利用免疫组化法检测结肠组织中 E-cadherin、 α -SMA、TGF- β 1 蛋白表达水平。

1.2.6 Western Blot 检测大鼠 TL1A、DR3 的蛋白表达情况

取适量结肠组织置于冰上裂解 30 min,匀浆,12 000 r/min、4℃离心 10 min,收集上清液保存于-80℃冰箱中备用。采用 BCA 法测定蛋白总浓度。取适量蛋白样品进行电泳分离,转膜,5%脱脂牛奶封闭过夜,一抗、二抗孵育 1.5 h,采用 ECL 发光液曝光。用 Image J 软件分析灰度值,进行半定量分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件,组间差异比较采用独立样本 *t* 检验,数据以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 表明差异具有显著性。

2 结果

2.1 大鼠一般行为表现

造模前给药 5 d,空白对照组、模型组和益生菌组大鼠一般行为表现及毛色等均正常,盐酸林可霉素组大鼠倦怠懒动、毛色无光,土黄色稀便黏附于肛周或为糊状半成形便,食欲减退。TNBS 造模后,空白对照组大鼠神态安逸,活动活跃度、反应力均正常,皮毛顺滑、色白有光泽,饮食、饮水、粪便均正常。模型组和失调组大鼠精神萎靡,活动活跃度较空白组低,表现为懒动、反应力下降,有拱背现象,皮毛逐渐无光泽、耸立、竖立,毛色变黄,稀便且偶有潜血,食欲不振。益生菌组大鼠神态安逸,活动活跃度正常,反应敏捷,皮毛顺滑、色白有光泽,肛周较洁净。

2.2 结肠组织形态学观察

正常对照组大鼠结肠长度(14.00 \pm 0.65) cm,弹性正常且无损伤;模型组结肠长度(13.92 \pm 1.37) cm,肠壁增厚,且弹性差,出现明显的溃疡、粘连,近肛门处肠段出现狭窄;盐酸林可霉素组结肠长度(13.42 \pm 2.09) cm,近肛门处结肠失去弹性,呈中高度糜烂、黏连,近肛门处肠段出现狭窄及梗阻致肠道上腔膨大,较模型组结肠损伤程度大;益生菌组结肠长度(13.33 \pm 0.80) cm,肠壁有弹性,形态均正常(见图 1)。经统计学分析,各组间大鼠结肠长度差异无显著性($P > 0.05$)。结肠组织形态学评分表明,与正常对照组(0.83 \pm 0.90)相比,模型组(2.50 \pm 1.38)和盐酸林可霉素组(2.50 \pm 1.38)结肠大体评分差异具有显著性($P < 0.05$);益生菌组(1.00 \pm 1.15)差异无显著性($P > 0.05$)。



图 1 各组结肠形态

Figure 1 Colon morphology in each group

2.3 病理组织学检测

2.3.1 HE 染色

正常对照组大鼠肠壁染色均匀,黏膜层、黏膜下层、肌层和外膜结构完整,组织形态正常,黏膜层隐窝、杯状细胞大小形态一致,平行排列,肌层组织排列紧密。与正常对照组比较,模型组大鼠肠壁增厚,隐窝结构改变,由柱状变为多个椭圆状,肌层组

织排列疏松;盐酸林可霉素组大鼠结肠结构发生显著改变,黏膜层隐窝、杯状细胞结构紊乱,黏膜下层和肌层界限不清,染色不均;益生菌组大鼠肠壁结构与正常组相似,黏膜层、黏膜下层、肌层和外膜结构完整,组织形态较为正常,黏膜层隐窝、杯状细胞大小形态一致,平行排列,肌层组织排列紧密,提示肠道菌群的变化对结肠组织形态具有显著性影响(见图 2)。

2.3.2 Masson 染色

正常对照组黏膜下层有少量呈蓝染的纤维组织,肠壁结构各层完整。较正常对照组,模型组隐窝大小形态不一,排列不整齐,肌层组织疏松,出现裂隙,黏膜下层可见少量蓝染的纤维组织;较模型组,盐酸林可霉素组黏膜下层纤维组织蓝染明显增多,在黏膜下层和肌层均可见蓝色着染,且与肌层界限不清,提示纤维化程度加重;益生菌组较模型组及盐酸林可霉素组肠壁结构较完整,固有肌层轻微损伤,黏膜下层有少量呈蓝色染色的纤维组织,提示益生菌组能显著改善结肠组织纤维化(图 3)。

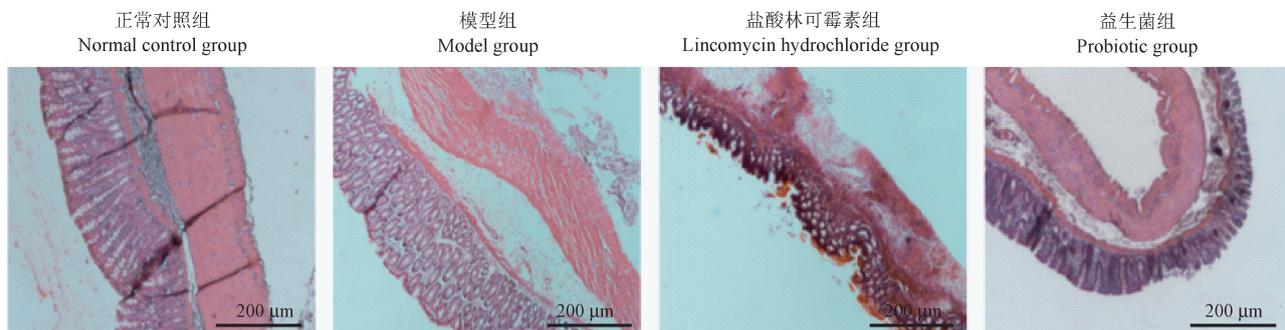


图 2 大鼠结肠组织 HE 染色

Figure 2 HE staining of rat colon tissue

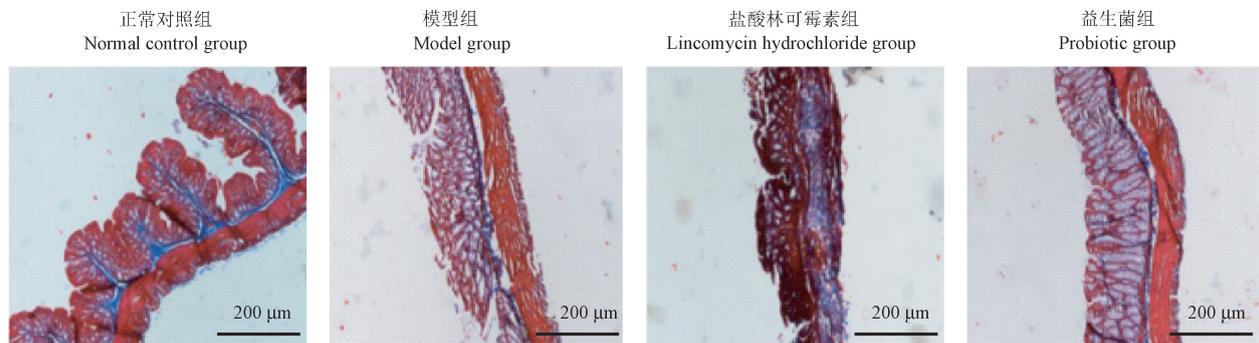


图 3 大鼠结肠组织 Masson 染色

Figure 3 Masson staining of rat colon tissue

2.4 免疫组化法检测大鼠 E-cadherin、 α -SMA、TGF- β 1 的蛋白表达

通过免疫组化实验可知,与正常对照组相比,模型组和盐酸林可霉素组 E-cadherin 表达显著降低 ($P < 0.05$),而 α -SMA、TGF- β 1 蛋白表达显著升高

($P < 0.05$);与模型组相比,盐酸林可霉素组 E-cadherin 表达降低 ($P < 0.05$), α -SMA、TGF- β 1 蛋白表达升高 ($P < 0.05$);益生菌组可显著升高 E-cadherin 表达,降低 α -SMA、TGF- β 1 蛋白表达 ($P < 0.05$) (见图 4,表 2)。

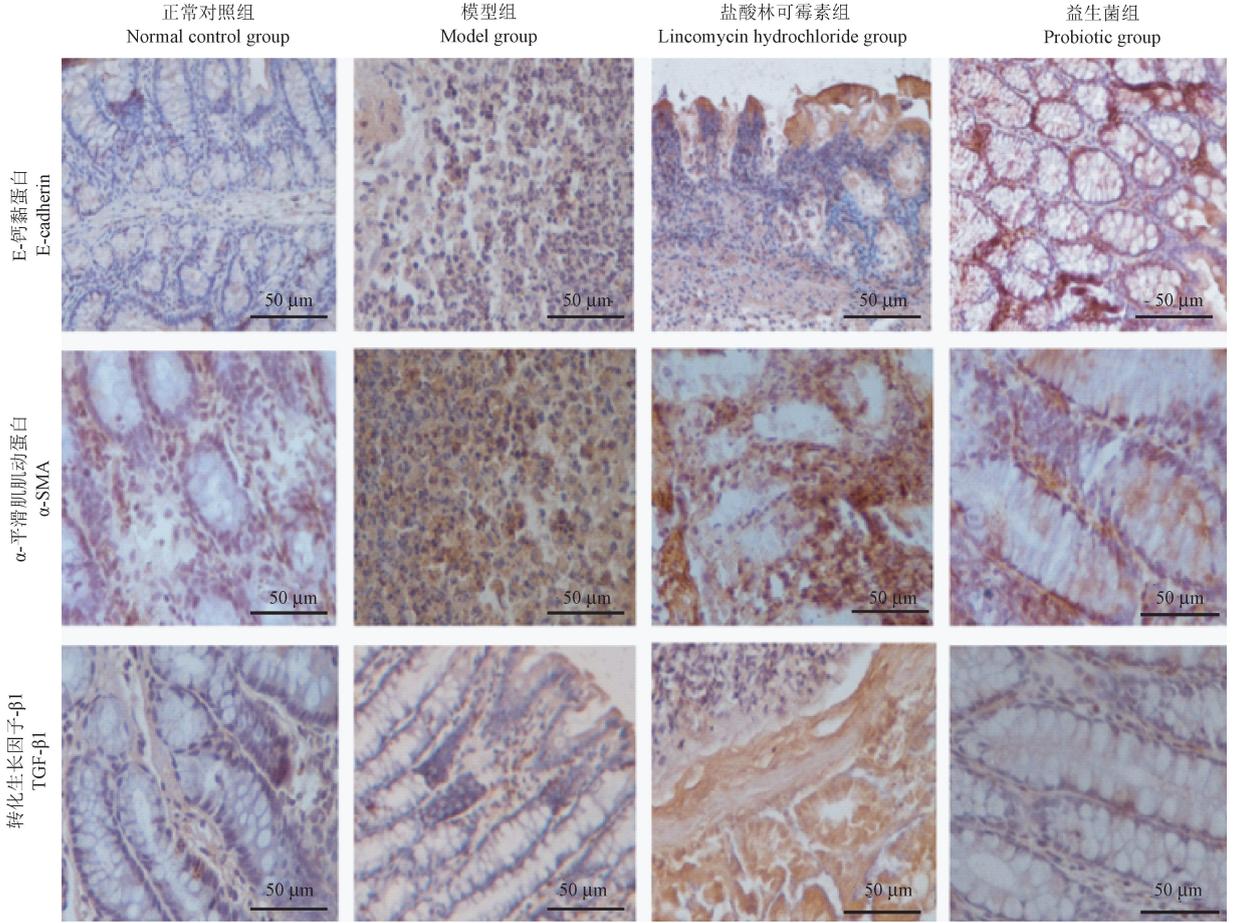


图 4 各组大鼠结肠组织 E-cadherin、 α -SMA 和 TGF- β 1 的蛋白表达

Figure 4 Protein expressions of E-cadherin, α -SMA and TGF- β 1 in colon tissue of rats in each group

表 2 各组大鼠结肠组织 E-cadherin、 α -SMA 和 TGF- β 1 的蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Protein expressions of E-cadherin, α -SMA and TGF- β 1 in colon tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别 Groups	E-钙黏蛋白 E-cadherin	α -平滑肌肌动蛋白 α -SMA	转化生长因子- β 1 TGF- β 1
正常对照组 Normal control group	0.506 \pm 0.010	0.268 \pm 0.011	0.411 \pm 0.011
模型组 Model group	0.344 \pm 0.022 **	0.448 \pm 0.019 **	0.550 \pm 0.021 **
盐酸林可霉素组 Lincomycin hydrochloride group	0.298 \pm 0.013 ***	0.607 \pm 0.014 ***	0.700 \pm 0.017 ***
益生菌组 Probiotic group	0.466 \pm 0.011 **&&	0.300 \pm 0.010 **&&	0.400 \pm 0.024 **&&

注:与正常对照组相比, ** $P < 0.05$;与模型组相比, *** $P < 0.05$;与盐酸林可霉素组相比, && $P < 0.05$ 。(下表同)

Note. Compared with the normal control group, ** $P < 0.05$. Compared with the model group, *** $P < 0.05$. Compared with the lincomycin hydrochloride group, && $P < 0.05$. (The same in the following tables)

2.5 Western Blot 检测大鼠 TL1A、DR3 的蛋白表达情况

与正常对照组比,模型组、盐酸林可霉素组大鼠结肠中 TL1A、DR3 蛋白表达均有升高 ($P <$

0.05);与模型组相比,盐酸林可霉素组大鼠结肠中 TL1A 蛋白表达均有升高 ($P < 0.05$);与盐酸林可霉素组比,益生菌组可显著下调大鼠结肠中 TL1A、DR3 的蛋白表达 ($P < 0.05$) (图 5 和表 3)。

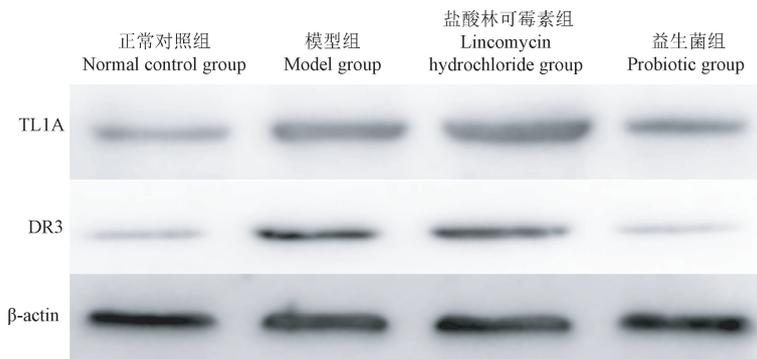


图 5 各组大鼠结肠组织中 TL1A 和 DR3 蛋白表达水平

Figure 5 Expression levels of TL1A and DR3 proteins in colon tissue of rats in each group

表 3 各组大鼠结肠组织 TL1A 和 DR3 的蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Protein expressions of TL1A and DR3 in colon tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别 Groups	肿瘤坏死因子配体相关分子-1 AT1A	死亡受体 3 DR3
正常对照组 Normal control group	0.414 ± 0.033	0.350 ± 0.050
模型组 Model group	0.852 ± 0.042 **	0.986 ± 0.030 **
盐酸林可霉素组 Lincomycin hydrochloride group	1.075 ± 0.070 ** ##	0.935 ± 0.075 **
益生菌组 Probiotic group	0.537 ± 0.021 ** ## & §	0.173 ± 0.041 ** ## & §

3 讨论

肠道菌群主要是由厚壁菌门和拟杆菌门组成,兼由少量放线菌门、变形菌门、梭菌门和疣梭菌门构成的复杂生态系统^[11]。多数抗生素使用不当会引起肠道菌群失调,其中,头孢类和盐酸林可霉素能够在较短时间内引起肠道菌群失调,且停药后菌群失调状态能够维持比较久的时间,而盐酸林可霉素所致肠道菌群失调维持时间最久。研究表明,大鼠灌胃盐酸林可霉素,乳杆菌、双歧杆菌菌量显著降低,肠杆菌、肠球菌的菌量增加,呈现菌群失调症状^[12-13]。本实验中选择的益生菌含有嗜酸乳杆菌、乳双歧杆菌、副干酪乳杆菌等,能够改善因盐酸林可霉素引起的杆菌门数量的减少,调节肠道菌群的紊乱状态。盐酸林可霉素能够加重 TNBS 诱导的大鼠结肠组织病理损伤和肠纤维化发生,表现为隐窝极性消失,黏膜下层与固有肌层结构改变,胶原纤维显著增多,而益生菌一定程度上能够缓解大鼠结肠组织病理损伤,改善肠纤维化症状。

肠道免疫屏障破坏是炎症性肠病及相关纤维化的重要发病特征,持续异常的免疫反应会使肠壁结构和功能受损^[14]。TL1A/DR3 在调节机体免疫进而干预炎症性肠病及肠纤维化发生的相关报道^[5-6],进一步提示 TL1A/DR3 成为炎症性肠病相关肠纤维化的治疗靶点的可能性。2020 年 6 月 6 日,辉瑞 TL1A 抗体 PF-06480605 的临床试验申请已获我国食品药品监督管理局批准,使其在黏膜免

疫临床治疗中的应用更近了一步。本研究显示,相较于正常对照组,模型组 TL1A/DR3 蛋白表达升高,而盐酸林可霉素组可进一步促进 TL1A 蛋白表达,益生菌组能显著降低 TL1A/DR3 蛋白表达,差异均有统计学意义,说明肠道菌群能够通过调节 TL1A/DR3 蛋白表达进而调控肠黏膜免疫发生,实验结果与文献报道一致。

上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 是肠纤维化发生的关键途径,其主要表现为上皮细胞标志物钙黏连蛋白 E (E-cadherin)、细胞角蛋白逐渐降低,而间质细胞标志物平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、N 细胞钙黏连蛋白 (N-cadherin) 等表达升高。E-cadherin 是参与细胞间黏连的主要蛋白,具有维持细胞极性和组织结构完整的功能。E-cadherin 表达降低被认为是 EMT 过程中最主要的上皮细胞标志物^[15]。TGF- β 1 的活化可通过改变细胞形态、上调间质细胞标记 α -SMA 表达及下调上皮细胞标志物 E-cadherin 表达诱导 EMT 发生^[16]。本研究显示,盐酸林可霉素可显著下调 TNBS 诱导的大鼠结肠组织 E-cadherin 蛋白表达,上调 TGF- β 1、 α -SMA 蛋白的表达,提示菌群紊乱可调控 EMT 过程加重肠纤维化,而益生菌能够改善结肠组织纤维化损伤。

综上所述,本研究证实菌群紊乱通过激活 TL1A/DR3 信号调控结肠组织 EMT 过程促进纤维化发生,而采取益生菌干预能够缓解结肠纤维化发生。本研究为菌群干预疗法在炎症性肠病相关肠

纤维化临床治疗中的应用提供了实验依据,课题组将继续深入探究肠道菌群结构的改变及潜在差异性菌属与肠纤维化之间的内在联系及药物治疗的可能性。

参 考 文 献(References)

- [1] 成家飞,徐艺,顾培青,等. PPAR- γ 在三硝基苯磺酸诱导的肠纤维化模型小鼠结肠中的动态表达特点 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(34): 3763-3768, 3782.
Cheng JF, Xu Y, Gu PQ, et al. Dynamic expression characteristics of PPAR- γ in the colon of model mice with trinitrobenzenesulfonic acid-induced intestinal fibrosis [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(34): 3763-3768, 3782.
- [2] 刘乐恒,张茜,薛庆节,等. 肠道菌群及其在炎症性肠病中的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(16): 2036-2041.
Liu LH, Zhang X, Xue QJ, et al. Intestinal bacteria and its function in inflammatory bowel disease [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(16): 2036-2041.
- [3] 吕腾飞. 菌群紊乱导致的内质网应激在炎症性肠病肠壁纤维化中的作用 [D]. 南京: 南京大学; 2016.
Lv TF. The role of sustained endoplasmic reticulum stress induced by gut microbiome in intestinal fibrosis of inflammatory bowel disease [D]. Nanjing: Nanjing University; 2016.
- [4] 彭衡英,刘吉华. 肠道菌群在炎症性肠病发病机制与治疗中的作用研究进展 [J]. 药学进展, 2021, 45(8): 627-636.
Peng HY, Liu JH. Advances in research on intestinal flora in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease [J]. Prog Pharm Sci, 2021, 45(8): 627-636.
- [5] 贾楠,孙逊. TL1A/DR3 在炎症性肠病发病机制中的研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(1): 60-64.
Jia N, Sun X. Progress on TL1A/DR3 in pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. Prog Microbiol Immunol, 2017, 45(1): 60-64.
- [6] 尹凤荣,战蓉蓉,王冬,等. TL1A 通过调控 IL-17 和 IFN- γ 促进慢性实验性结肠炎相关肠纤维化的发生 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 1096-1103.
Yin FR, Zhan RR, Wang D, et al. TL1A promotes development of intestinal fibrosis associated with chronic experimental colitis by regulating IL-17 and IFN- γ [J]. Chin J Pathophysiol, 2020, 36(6): 1096-1103.
- [7] 朱艳,魏颖,严建刚,等. 发酵豌豆蛋白肽对盐酸林可霉素诱导的小鼠肠道菌群紊乱的调节作用 [J]. 中国食品学报, 2021, 21(12): 106-116.
Zhu Y, Wei Y, Yan JG, et al. Regulatory effect of fermented pea peptide on intestinal flora disturbance induced by lincomycin hydrochloride in mice [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2021, 21(12): 106-116.
- [8] 成家飞,林琳,宁月季,等. 牛磺酸对三硝基苯磺酸诱导的结肠炎大鼠肠纤维化的抑制作用 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30(1): 28-32.
Cheng JF, Lin L, Ning YJ, et al. Inhibitory effect of taurine on colonic fibrosis in rats with colitis induced by 2,4,6-trinitrobenzene sulphonic acid [J]. Chin J Dig, 2010, 30(1): 28-32.
- [9] 刘登瑞,哈小琴,高明太. 炎症性肠病动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(1): 77-80.
Liu DR, Ha XQ, Gao MT. Progress on animal model of inflammatory bowel disease [J]. Chin J Comp Med, 2008, 18(1): 77-80.
- [10] 杨明月. TL1A 对慢性实验性结肠炎小鼠肠上皮屏障的影响与机制及黄芩甲苷干预研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学; 2018.
Yang MY. Effects of constitutive TL1A expression on intestinal epithelial barrier in DSS-induced colitis and effect of ASIV [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University; 2018.
- [11] 李静,蒋春明. 肠道菌群及其代谢产物在炎症性肠病肠道屏障中的作用 [J]. 中国现代医生, 2022, 60(22): 89-92.
Li J, Jiang CM. The role of intestinal flora and its metabolites in intestinal barrier of inflammatory bowel disease [J]. Chin Mod Doctor, 2022, 60(22): 89-92.
- [12] 张茜,张硕,孟小夏,等. 肠道菌群失调对黄芩苷和黄芩素在大鼠体内药动学的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3783-3788.
Zhang Q, Zhang S, Meng XX, et al. Effects of intestinal flora imbalance on pharmacokinetic parameters of baicalin and baicalein in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(18): 3783-3788.
- [13] 史权,薛艳华,赵光远,等. 对大鼠肠道菌群有调整作用的中药筛选 [J]. 黑龙江医药科学, 2005, 28(1): 28-30.
Shi Q, Xue YH, Zhao GY, et al. Screening the traditional Chinese medicine with modulating function in rat intestinal flora [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2005, 28(1): 28-30.
- [14] 赖慧敏,黄敏聪,楼招坎,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.
Lai HM, Huang MC, Lou ZH, et al. The effect of Tiantai *Radix Linderae* on a rat model of ulcerative colitis induced by TNBS [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 37-44.
- [15] 贾文秀. TL1A 对慢性结肠炎相关肠纤维化形成过程中上皮间质转化的影响及机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学; 2019.
Jia WX. Effect and mechanisms of constitutive TL1A on epithelial-mesenchymal transition during chronic colitis-related intestinal fibrosis [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University; 2019.
- [16] 于伟娜,罗军敏,徐林,等. TGF- β 1 诱导结肠癌细胞 SW480 发生上皮-间质转化及对 Twist1 表达的影响 [J]. 免疫学杂志, 2014, 30(10): 850-854.
Yu WN, Luo JM, Xu L, et al. TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and its influence on the expression of Twist1 in human colon cancer cell line SW480 [J]. Immunol J, 2014, 30(10): 850-854.