·综述·

中药对微小RNA调控溃疡性结肠炎相关信号通路的干预作用研究进展Δ

钟焕英[1*]，刘礼剑[2#]，卫家润[1]，黎丽群[2]，杨成宁[2]，郑超伟[2]，何　旗[1]，王玉燕[1]（1.广西中医药大学研究生院，南宁 530200；2.广西中医药大学第一附属医院脾胃病科二区，南宁　530023）

中图分类号　R965；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）17-2167-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.17.21

摘　要　溃疡性结肠炎（UC）是以结肠上皮屏障的受损及免疫稳态的破坏为特征的慢性非特异性炎症疾病，病程冗长、迁延不愈、复发率高，是公认的难治性消化性疾病。微小RNA（miRNA）已被证实在UC患者和UC动物模型中均存在特异性或差异性表达，可作为UC诊断的标志物或治疗的参考。因中药治疗UC疗效确切、作用广泛、副作用小，故本文以miRNA为切入点，系统阐述中药通过调控miRNA的表达进而调节UC相关信号通路的作用机制。结果发现，绿原酸、安肠汤、扶阳活血解毒方可通过调控miR-155、miR-146a、miR-31-5p等的表达，进而抑制信号转导及转录激活蛋白（STAT）信号通路转导来改善UC；柠檬苦素、人参皂苷Rh2、青蒿琥酯等可通过调控miR-214、miR-155、miR-19a等的表达，进而抑制核因子κB（NF-κB）信号通路转导来改善UC；氯化两面针碱、小檗碱、白藜芦醇等可通过调控miR-31、miR-146a、miR-146b等的表达，进而抑制Toll样受体4（TLR4）信号通路转导来改善UC；芒果多酚、复方芩柏颗粒、黄芪多糖可通过调控miR-126、miR-193a-3p的表达，进而抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（PI3K/AKT/mTOR）信号通路转导来改善UC。

关键词　溃疡性结肠炎；微小RNA；信号通路；中药；作用机制

Research progress on the intervention effects of Chinese medicine on microRNA regulating the signaling pathway of ulcerative colitis

ZHONG Huanying[1], LIU Lijian[2], WEI Jiarun[1], LI Liqun[2], YANG Chengning[2], ZHENG Chaowei[2], HE Qi[1], WANG Yuyan[1]（1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Dept. Two of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China）

ABSTRACT　Ulcerative colitis (UC) is a chronic non-specific inflammatory disease characterized by the damage of the epithelial barrier of the colon and the destruction of immune homeostasis. It has a long course, no recovery and high recurrence rate, and is recognized as a difficult digestive disease. MicroRNA (miRNA) has been confirmed to be specifically or differentially expressed in both UC patients and UC animal models, so miRNA can be used as markers for UC diagnosis or reference for treatment evaluation. TCM therapy has a definite therapeutic effect, a wide range of effects, and minimal side effects in the treatment of UC, so this article takes miRNA as the starting point and systematically elaborates on the mechanism of TCM regulating UC related signaling pathways by regulating the expression of miRNA. The results show that chlorogenic acid, Anchang decoction, and Fuyang huoxue jiedu formula can regulate the expressions of miR-155, miR-146a and miR-31-5p, etc., thereby inhibiting signal transducer and activator of transcription (STAT) signal pathway transduction to improve UC. Limonin, ginsenoside Rh2, artesunate, etc. can inhibit nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway conduction to improve UC by regulating the expressions of miR-214, miR-155 and miR-19a, etc. Nitidine chloride, berberine, resveratrol, etc. can regulate the expressions of miR-31, miR-146a, miR-146b, etc., thereby inhibiting the Toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathway to improve UC. Mango polyphenolics, Compound qinbai granules, and *Astragalus membranaceus* polysaccharides can regulate the expressions of miR-126 and miR-193a-3p, thereby inhibiting the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR) signaling pathway to improve UC.

KEYWORDS　ulcerative colitis; microRNA; signaling pathway; traditional Chinese medicine; mechanism of action

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82160877）；广西自然科学基金项目（No.2023GXNSFAA026049，No.2021GXNSFBA196055）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医药防治消化性疾病。E-mail：2644303820@qq.com

＃**通信作者**　主任医师，硕士生导师。研究方向：中医药防治消化性疾病。E-mail：liulijian0_1@163.com

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）是以结肠上皮屏障的受损及免疫稳态的破坏为特征的慢性非特异性

炎症疾病[1]。微小RNA（microRNA，miRNA）已被证实在UC患者和UC模型动物中均存在特异性或差异性表达，UC模型动物或UC患者与健康组相比较，miRNA的数量和种类皆有差异[2]，故miRNA可作为UC诊断的标志物或治疗的参考。miRNA能通过调控信号转导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）、核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin，PI3K/AKT/mTOR）信号通路等抑制炎症反应，调节免疫平衡、氧化应激以及细胞凋亡，进而改善UC[1－5]。

UC病程长、复发率高，是我国难治的消化性疾病，如何治愈UC以及降低其高复发率是目前中西医面临的巨大难题[6－7]。西医治疗主要是对症治疗，但疗程长，且患者依从性较差，容易因饮食、居住环境等因素导致UC复发，病程迁延难愈。近年来，中药治疗UC的研究逐渐深入，且疗效显著、作用全面，能通过多环节、多途径、多靶点改善UC患者的症状，降低复发率，目前已被广泛应用于UC的临床治疗。基于此，本文以miRNA为切入点，系统阐述中药通过调控miRNA的表达进而调节UC相关信号通路的作用机制，以期为UC的临床治疗提供参考。

1　miRNA与UC的关系

miRNA广泛存在于真核细胞中，是进化中高度保守的非编码RNA，在转录水平调控靶基因参与细胞的分化、增殖、凋亡、器官形成等过程。miRNA在UC中的异常表达与结肠炎的发病机制密切相关，如UC患者血清中miR-146b-5p的表达比正常人高出2.72倍；UC患者结肠组织中miR-124-3p的表达水平较正常人降低，miR-215的表达水平较正常人升高[8－10]。但miRNA在UC发生发展与治疗中的作用机制尚未完全明确，需进一步归纳总结。

UC患者结肠组织中STAT信号通路相关因子STAT3、细胞因子信号抑制物1（suppressor of cytokine signaling 1，SOCS1）、SOCS3、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）的表达水平异常，因此，抑制STAT信号通路能改善UC病理特征，抑制炎症反应[2,11]。相关研究发现，通过抑制NF-κB信号通路能保护UC模型小鼠结肠组织的完整性并减轻炎症反应[7]。相关研究发现，TLR4信号通路、PI3K/AKT/mTOR信号通路也是UC发病的关键信号通路，抑制其转导能显著减轻UC模型大鼠肠道损伤[12－14]。因此，STAT、NF-κB、TLR4、PI3K/AKT/mTOR信号通路可能是防治UC的关键通路。miR-214-3p在UC患者中下调，通过促进miR-214-3p的表达可抑制STAT6、STAT3的表达，进而减轻结肠炎，这表明miR-214-3p可能通过调控STAT信号通路发挥改善UC的作用[15－16]。miR-155、miR-146a、miR-19b也能分别通过调控NF-κB、TLR4、PI3K/AKT/mTOR信号通路改善UC[17－19]。因此，探寻能够影响UC相关信号通路转导从而治疗UC的miRNA具有重要意义。

2　中药通过调控miRNA改善UC的作用机制

UC以腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重为主要临床表现，在中医中被归属为“腹痛”“泄泻”“痢疾”“肠风”等范畴。人参是补气圣药，被誉为百草之王，其活性成分可通过调节miRNA的表达改善UC。Li等[20]在结肠炎模型小鼠中研究发现，人参皂苷RT4可通过抑制miR-144-3p的表达减少促炎细胞因子肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-1β的表达，从而减轻肠道炎症，进而改善UC。人参皂苷Rh2能显著改善UC模型小鼠的肠道损伤、疾病活动指数，降低促炎因子和miR-214的表达水平，进而改善UC[21]。来源于中药黄连的小檗碱可通过促进UC模型小鼠miR-103a-3p的表达，抑制细胞焦亡，进而改善肠黏膜损伤[22]。此外，小檗碱还能通过抑制miR-155-5p的表达，调节M1巨噬细胞极化，进而减少结直肠癌的发生[23]。黄芪的主要活性成分环黄芪素可显著改善UC模型大鼠的肠腺体受损、出血和炎症细胞浸润等病理损伤，并且升高B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）、miR-143的表达水平，降低Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 related X protein，Bax）、胱天蛋白酶3（caspase-3）的表达水平，提示环黄芪素可能是通过促进miR-143的表达，抑制细胞凋亡，进而改善UC[24]。由此可知，中药可通过调控miRNA进而调节炎症反应、细胞焦亡等改善UC。近年来，中药在调控miRNA干预UC相关信号通路的研究方面逐渐深入，主要涉及调节STAT、NF-κB、TLR4、PI3K/AKT/mTOR等信号通路，基于此，笔者对此进行详细介绍。

2.1　抑制STAT信号通路转导

SOCS是STAT信号通路的下游靶点，通过负调控STAT信号通路参与细胞增殖、凋亡、分化等生理过程；SOCS1在UC患者的结肠组织中明显下调，而沉默*SOCS1*基因可促进炎症因子释放，进而加重肠道炎症[2]；过表达SOCS3可抑制STAT3磷酸化，进而改善UC肠道屏障，减轻结肠上皮细胞损伤[25]。绿原酸可通过调控Th17/Treg平衡，降低miR-155、STAT3的表达水平，进而减轻UC模型小鼠的肠道损伤[26－27]。安肠汤能明显改善UC模型大鼠的病理改变，减轻结肠黏膜损伤，并升高结肠组织中miR-146a、SOCS3、Janus激酶2（Janus kinase 2，JAK2）、磷酸化STAT3（p-STAT3）、STAT3的表达水平，提示安肠汤可能是通过促进miR-146a的表达，调控JAK/STAT/SOCS3信号通路，进而改善UC[11]。扶阳活血解毒方能显著减轻UC模型小鼠结肠组织的间质水肿和炎性渗出，并降低炎症因子和miR-31-5p、STAT3的表达水平，升高SOCS3的表达水平，提示扶阳活血解毒方可能是通过抑制miR-31-5p的表达，抑制STAT信号通路转导，进而减轻UC[7]。由此可见，绿原酸、安肠汤、扶阳活血解毒方可通过调控miRNA中miR-155、miR-146a和

miR-31-5p的表达，抑制STAT信号通路转导，从而减轻结肠黏膜损伤，抑制肠道炎症反应，进而改善UC。

2.2 抑制NF-κB信号通路转导

NF-κB信号通路是调控炎症反应的关键信号通路，在UC发病进展中具有重要的作用。NF-κB在UC患者中表达升高，通过激活NF-κB信号通路，促进炎症因子释放，进而加重UC[28]。相关研究发现，在UC患者中，miR-146a、miR-373、miR-372、miR-181b、miR-21和miR-214等多种miRNA抑制剂能显著抑制NF-κB的磷酸化水平，值得注意的是miR-214抑制剂是最有效的NF-κB磷酸化抑制剂[29]。柠檬苦素具有很好的抗炎作用，可显著降低UC模型小鼠的疾病活动指数、肠道损伤和促炎细胞因子水平，并且抑制miR-214的表达[30]。人参皂苷Rh2也可通过抑制miR-214的表达进而减轻UC模型小鼠的肠黏膜损伤[22]。在UC患者中，miR-155表达上调，而青蒿琥酯能通过抑制肠组织中miR-155的表达，抑制NF-κB信号通路，进而减轻肠道炎症[31]。Qu等[32]通过miR-155抑制剂证实下调miR-155水平可降低IL-1β、IL-6的表达水平，进而抑制炎症反应；采用肉桂醛干预后，UC模型小鼠肠组织中miR-155的表达水平明显降低，且肠道炎症较前减轻。由此推测，肉桂醛可能是通过抑制miR-155的表达，抑制NF-κB信号通路转导，进而改善UC。相关研究发现，绿原酸能下调miR-155表达，抑制NF-κB/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3信号通路活性，进而改善UC模型小鼠的肠道炎症[27]。白头翁汤能促进miR-19a的表达，降低IL-13、NF-κB表达水平，进而改善UC模型小鼠的结肠损伤，减轻炎症细胞浸润[33—34]。梁运特等[35]研究发现，安肠汤能减轻UC肠黏膜缺损和腺体破坏，减少炎症细胞浸润，并降低miR-146a、NF-κB、IL-17、TNF-α的表达水平，提示安肠汤可通过抑制miR-146a的表达，抑制NF-κB信号通路转导，进而改善UC。由此可见，柠檬苦素、人参皂苷Rh2、绿原酸、青蒿琥酯、肉桂醛、白头翁汤、安肠汤可通过调控miRNA中miR-214、miR-155、miR-19a和miR-146a的表达，从而抑制NF-κB信号通路转导，进而改善UC。

2.3 抑制TLR4信号通路转导

TLR4信号通路是诱导炎症反应的重要途径，其在UC的发展与预后中具有重要作用，抑制TLR4信号通路转导能改善UC[36—37]。TLR4抑制剂能通过降低TLR4、髓样分化因子88（myeloid differentiation factor 88，MyD88）和NF-κB的表达水平，打破Th1/Th2平衡，进而加重UC模型大鼠的肠道损伤，这进一步验证了TLR4极有可能是防御UC的关键环节[38]。刘凯丽等[39]为了验证UC中异常表达的miR-31与TLR4信号通路的联系，采用1%葡聚糖硫酸钠构建UC模型小鼠，结果显示，模型组和miR-31过表达组小鼠肠组织中TLR4、NF-κB的表达水平均升高，Bcl-2/Bax比值均降低；同时，通过细胞实验发现，敲低miR-31后，肠上皮细胞中NF-κB、TLR4的表达水平明显降低。由此可见，抑制miR-31的表达可抑制TLR4信号通路，进而减轻UC。氯化两面针碱可通过抑制miR-31的表达改善UC模型小鼠的结肠病理损伤，小檗碱、白藜芦醇可通过抑制miR-31-5p的表达减轻UC模型小鼠的结肠损伤[40—42]。miR-146b-5p被认为是监测UC的新型生物标志物，UC患者血清中miR-146b-5p的表达比正常人高出2.72倍[9]。Deng等[36]研究发现，miR-146b通过抑制TLR4信号通路转导，抑制M1巨噬细胞活化，从而减少TNF-α、IL-6等炎症因子的释放，进而减轻UC模型小鼠的肠道损伤。Wang等[18]研究发现，UC模型大鼠肠组织中TLR4、MyD88、NF-κB、miR-146a表达水平升高，血清中IL-1β、TNF-α水平升高；采用miR-146a抑制剂干预后，模型大鼠的UC疾病活动指数和炎症评分均较前改善，且上述因子的水平逆转，提示miR-146a可能是通过调节TLR4/MyD88/NF-κB信号通路，促进炎症因子的释放，进而加速UC的进展。雷公藤多苷片可通过抑制miR-146a和miR-146b的表达，抑制TLR4、IL-1β、TNF-α的表达，进而改善UC模型大鼠的症状，促进肠黏膜愈合[43]。另外，雷公藤多苷片还能通过抑制miR-199a-5p的表达，抑制TLR4信号通路转导，进而改善UC模型大鼠的结肠损伤[43—44]。由此可见，氯化两面针碱、小檗碱、白藜芦醇、雷公藤多苷片可通过调控miRNA中miR-31、miR-146a、miR-146b和miR-199a-5p的表达，从而抑制TLR4信号通路转导，进而改善UC。

2.4 抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路转导

近年来，基于PI3K/AKT/mTOR信号通路防治UC的机制研究逐渐增多。在硝基苯磺酸盐诱导的UC模型大鼠肠组织中，磷酸化PI3K（p-PI3K）、磷酸化AKT（p-AKT）、磷酸化mTOR（p-mTOR）的表达水平明显升高，通过抑制p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达能明显改善UC肠道损伤[45]。芒果多酚可减少PI3K、AKT、mTOR的表达和增加miR-126的表达，改善UC的炎症反应；由于miR-126与PI3K具有靶向关系，提示芒果多酚可能通过促进miR-126的表达，抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路转导，进而减少肠道炎症[4]。UC模型大鼠结肠组织中TGF-β、叉头转录因子3的表达水平明显降低，维甲酸孤儿核受体γt、STAT3表达水平升高，采用miR-199a-3p寡聚物干预后，上述因子的表达水平逆转，病理损伤明显减轻，表明miR-199a-3p对UC具有一定的保护作用[46]。肖佑等[5]研究发现，复方芩柏颗粒可通过促进miR-199-3p的表达，降低PI3K、AKT、mTOR水平，进而减轻UC模型大鼠结肠炎。黄芪多糖可通过促进miR-193a-3p的表达，降低PI3K、AKT表达水平，进而改善UC模型大鼠的肠道损伤[14,47]。由此可知，芒果多酚、复方芩柏颗粒、黄芪多糖可通过调控miRNA中miR-126、miR-193a-3p的表达，从而抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路转导，进而改善UC。

3 结语

miRNA具有稳定性、高度保守性的特点，部分miRNA可作为辅助诊断UC的标志物，且能反映疾病的严重程度。虽然将miRNA用于治疗的研究还处于初级阶段，但可为UC的早诊早治提供可能，为临床治疗提供新思路。现阶段关于miRNA在UC治疗领域的研究相对较少，尤其是miRNA具体通过某条信号通路参与UC的发病机制。中药治疗UC疗效确切、作用广泛、副作用小，可通过多环节、多途径改善UC，主要涉及STAT信号通路、NF-κB信号通路、TLR4信号通路、PI3K/AKT/mTOR信号通路。其中，绿原酸、安肠汤、扶阳活血解毒方可通过调控miR-155、miR-146a和miR-31-5p的表达，进而抑制STAT信号通路转导来改善UC；柠檬苦素、人参皂苷Rh2、绿原酸、青蒿琥酯、肉桂醛、白头翁汤、安肠汤可通过调控miR-214、miR-155、miR-19a和miR-146a的表达，进而抑制NF-κB信号通路转导来改善UC；氯化两面针碱、小檗碱、白藜芦醇、雷公藤多苷片可通过调控miR-31、miR-146a、miR-146b和miR-199a-5p的表达，进而抑制TLR4信号通路转导来改善UC；芒果多酚、复方芩柏颗粒、黄芪多糖可通过调控miR-126、miR-193a-3p的表达，进而抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路转导来改善UC。

miRNA作为当今科学前沿的研究热点，可通过调节大量基因的表达导致疾病的发生。但是由于当前研究技术水平的局限，挖掘更多更具有特异性、高度敏感性的miRNA存在难度。后续研究可借助生物信息学、网络药理学、高通量测序等方法对UC相关的miRNA和信号通路进行筛选和预测，并通过临床研究验证其有效性，以期为UC的临床治疗提供参考。

参考文献

[1] GU D D，NAN Q，MIAO Y L，et al. KT2 alleviates ulcerative colitis by reducing Th17 cell differentiation through the miR-302c-5p/STAT3 axis[J]. Eur J Cell Biol，2022，101(2)：151223.

[2] XIA F，BO W X，DING J L，et al. miR-222-3p aggravates the inflammatory response by targeting SOCS1 to activate STAT3 signaling in ulcerative colitis[J]. Turk J Gastroenterol，2022，33(11)：934-944.

[3] WU W Y，HE Y T，FENG X，et al. microRNA-206 is involved in the pathogenesis of ulcerative colitis via regulation of adenosine A3 receptor[J]. Oncotarget，2017，8(1)：705-721.

[4] KIM H，BANERJEE N，BARNES R C，et al. Mango polyphenolics reduce inflammation in intestinal colitis-involvement of the miR-126/PI3K/AKT/mTOR axis *in vitro* and *in vivo*[J]. Mol Carcinog，2017，56(1)：197-207.

[5] 肖佑，肖超，肖戈，等. 复方芩柏颗粒剂通过靶向干预miR-199-3p对溃疡性结肠炎的改善作用[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(9)：1100-1103.

[6] WANG B Y，GONG Z Q，ZHAN J Y，et al. Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS induced ulcerative colitis mice[J]. Front Pharmacol，2021，11：594847.

[7] YUAN S N，WANG M X，HAN J L，et al. Improved colonic inflammation by nervonic acid via inhibition of NF-κB signaling pathway of DSS-induced colitis mice[J]. Phytomedicine，2023，112：154702.

[8] SUN B Y，XING K，QI C，et al. Down-regulation of miR-215 attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory injury in CCD-18co cells by targeting GDF11 through the TLR4/NF-κB and JNK/p38 signaling pathways[J]. Histol Histopathol，2020，35(12)：1473-1481.

[9] CHEN P，LI Y，LI L，et al. Circulating microRNA146b-5p is superior to C-reactive protein as a novel biomarker for monitoring inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther，2019，49(6)：733-743.

[10] LUO Y，YU M H，YAN Y R，et al. Rab27A promotes cellular apoptosis and ROS production by regulating the miRNA-124-3p/STAT3/RelA signalling pathway in ulcerative colitis[J]. J Cell Mol Med，2020，24(19)：11330-11342.

[11] 梁运特，孙平良. 基于miRNA-146a/JAK/STAT/SOCS-3信号通路探讨安肠汤对溃疡性结肠炎大鼠炎症免疫的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(3)：30-38.

[12] 张晓明，柳越冬，崔世超，等. 溃结安康汤通过抑制PI3K/AKT信号通路缓解三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠炎症机制研究[J]. 中华中医药学刊，2023，41(7)：84-88，268.

[13] 朱磊，沈洪，顾培青，等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠炎性反应、凋亡的影响及与PI3K/AKT通路的关系[J]. 中华中医药杂志，2017，32(9)：4001-4004.

[14] 赵海梅，黄敏芳，刘端勇，等. 黄芪多糖对急性溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜PI3K/AKT信号的调控作用[J]. 中成药，2015，37(9)：2029-2031.

[15] KOUKOS G，POLYTARCHOU C，KAPLAN J L，et al. microRNA-124 regulates STAT3 expression and is down-regulated in colon tissues of pediatric patients with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology，2013，145(4)：842-852.e2.

[16] LI J A，WANG Y D，WANG K，et al. Downregulation of miR-214-3p may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis via targeting STAT6[J]. Biomed Res Int，2017，2017：8524972.

[17] ZHANG H X，LI W. microRNA-15 activates NF-κB pathway via down regulating expression of adenosine A2 receptor in ulcerative colitis[J]. Cell Physiol Biochem，2018，51(4)：1932-1944.

[18] WANG J P，DONG L N，WANG M，et al. miR-146a regulates the development of ulcerative colitis via mediating the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci，2019，23(5)：2151-2157.

[19] QIAO C X，XU S，WANG D D，et al. microRNA-19b alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory injury in

human intestinal cells by up-regulation of Runx3[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(16):5284-5294.
[20] LI Y,HAN L,HOU B F,et al. Novel ginsenoside monomer RT4 promotes colitis repair in mice by regulating miR-144-3p/SLC7A11 signaling pathway[J/OL]. Fundam Clin Pharmacol,2023[2023-05-23]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37350460/.DOI:10.1111/fcp.12934.
[21] CHEN X Q,XU T T,LV X Y,et al. Ginsenoside Rh2 alleviates ulcerative colitis by regulating the STAT3/miR-214 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2021,274:113997.
[22] 赵寻. 小檗碱通过调节miR-103a-3p/BRD4轴抑制β-catenin通路从而抑制细胞焦亡及肠黏膜屏障损伤[D]. 贵阳:贵州医科大学,2022.
[23] LING Q Y,FANG J,ZHAI C,et al. Berberine induces SOCS1 pathway to reprogram the M1 polarization of macrophages via miR-155-5p in colitis-associated colorectal cancer[J]. Eur J Pharmacol,2023,949:175724.
[24] BAGALAGEL A,DIRI R,NOOR A,et al. The therapeutic effects of cycloastragenol in ulcerative colitis by modulating SphK/MIP-1α/miR-143 signalling[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2022,131(5):406-419.
[25] TIAN L L,LI Y,ZHANG J,et al. IL-9 promotes the pathogenesis of ulcerative colitis through STAT3/SOCS3 signaling[J]. Biosci Rep,2018,38(6):BSR20181521.
[26] 唐与浓,曹立霞,甘露,等. 绿原酸对溃疡性结肠炎的治疗作用及对IL-6/STAT3信号通路的影响[J]. 解剖科学进展,2022,28(1):39-42.
[27] ZENG J H,ZHANG D Q,WAN X Y,et al. Chlorogenic acid suppresses miR-155 and ameliorates ulcerative colitis through the NF-κB/NLRP3 inflammasome pathway[J]. Mol Nutr Food Res,2020:e2000452.
[28] 宗伟,闫春英,张蓉. 芍药苷在溃疡性结肠炎中通过靶向NF-κB信号通路调控Th17/Treg平衡[J]. 山西医科大学学报,2022,53(2):192-201.
[29] POLYTARCHOU C,HOMMES D W,PALUMBO T,et al. microRNA214 is associated with progression of ulcerative colitis,and inhibition reduces development of colitis and colitis-associated cancer in mice[J]. Gastroenterology,2015,149(4):981-992.e11.
[30] LIU S J,ZHANG S F,LV X Y,et al. Limonin ameliorates ulcerative colitis by regulating STAT3/miR-214 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol,2019,75:105768.
[31] YANG Z B,QIU L Z,CHEN Q,et al. Artesunate alleviates the inflammatory response of ulcerative colitis by regulating the expression of miR-155[J]. Pharm Biol,2021,59(1):97-105.
[32] QU S L,SHEN Y H,WANG M J,et al. Suppression of miR-21 and miR-155 of macrophage by cinnamaldehyde ameliorates ulcerative colitis[J]. Int Immunopharmacol,2019,67:22-34.
[33] 王学伟,徐丽君,曹勤,等. 基于PKCθ-Ikk-NF-κB信号通路研究白头翁汤介导NKT细胞抑制分泌IL-13因子治疗UC机制[J]. 甘肃科学学报,2022,34(2):43-48.
[34] 周鹏志,刘凤斌,罗琦,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道miR-19a表达的影响[J]. 南方医科大学学报,2012,32(11):1597-1599.
[35] 梁运特,廖志远,赖斯华,等. 安肠汤对正虚邪恋型溃疡性结肠炎大鼠miRNA-146a/IRAK-1/NF-κB信号通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(16):1717-1722,1749.
[36] DENG F H,HE S Y,CUI S D,et al. A molecular targeted immunotherapeutic strategy for ulcerative colitis via dual-targeting nanoparticles delivering miR-146b to intestinal macrophages[J]. J Crohns Colitis,2019,13(4):482-494.
[37] QIAO C X,YANG L L,WAN J E,et al. Long noncoding RNA ANRIL contributes to the development of ulcerative colitis by miR-323b-5p/TLR4/MyD88/NF-κB pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun,2019,508(1):217-224.
[38] XUE B,LIU X L,DONG W W,et al. EGCG maintains Th1/Th2 balance and mitigates ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium through TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway in rats[J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2017,2017:3057268.
[39] 刘凯丽,都新新,张文琴,等. 过表达miR-31对结肠炎模型小鼠TLR4/NF-κB信号通路及凋亡蛋白的调控[J]. 中国应用生理学杂志,2020,36(3):211-215,239,289.
[40] 唐梦凡. 小檗碱调控miR-31-5p-Th17/Treg免疫网络治疗溃疡性结肠炎分子机制研究[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2019.
[41] 吴亚俐,刘鑫,刘凯丽,等. 氯化两面针碱对小鼠溃疡性结肠炎的干预作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志,2019,35(6):525-530,588.
[42] 王茜. 白藜芦醇通过下调miR-31-5p的表达抑制细胞增殖[D]. 太原:山西医科大学,2018.
[43] 周毅骏,钦丹萍,杨新艳,等. 雷公藤多苷片对溃疡性结肠炎大鼠miR-146a、miR-146b及TLR4/MyD88依赖信号通路的调控作用研究[J]. 中草药,2016,47(10):1723-1730.
[44] 钦丹萍,杨新艳,周毅骏,等. miR-199a在2,4,6-三硝基苯磺酸/乙醇溃疡性结肠炎大鼠中的表达及雷公藤多苷的作用研究[J]. 中国药学杂志,2016,51(22):1934-1940.
[45] 柳荣,王燕,朱向东,等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(4):16-23.
[46] ZHANG H X,ZHANG F B,LI W. Function of intestinal barrier protected by regulating the miR-199a-3p in ulcerative colitis:modulation of IL-23/IL-17A axis[J]. Fundam Clin Pharmacol,2021,35(5):852-860.
[47] 向莉,刘飞,陈秋,等. 黄芪多糖通过miR-193a-3p/STMN1轴对溃疡性结肠炎大鼠结肠细胞凋亡和氧化应激的影响[J]. 遵义医科大学学报,2022,45(6):727-735.

(收稿日期:2023-02-19 修回日期:2023-07-18)
(编辑:唐晓莲)