

• 论著—实验研究 •

枳术宽中胶囊调控转录因子蛋白家族核因子 κ B 信号途径对功能性消化不良大鼠十二指肠微炎症的影响^{*}

肖梦丽¹ 赵迎盼² 张慧娥¹ 赵梦杰¹ 冀瑾瑾¹ 程玉荣¹ 陆芳¹

[摘要] 目的:探讨枳术宽中胶囊对功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)大鼠十二指肠微炎症的干预效应。方法:将 36 只 SD 大鼠随机分为空白组与造模组,通过复合造模法(碘乙酰胺灌胃+小平台站立)建立 FD 大鼠。将成功建模的 FD 大鼠随机分为模型组、莫沙必利组和低、中、高剂量枳术宽中胶囊组。给药 2 周后,观察各组大鼠一般状况、检测各组大鼠体质量及胃排空率,采用酶联免疫吸附试验法测定各组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-18 的含量,以蛋白质印迹法检测 NF- κ B 蛋白的表达水平。结果:与模型组比较,各剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠经药物干预后毛发逐渐整洁光亮,自主活动频率增加,反应速度加快,粪便恢复正常,且体质量均呈上升趋势($P<0.05$)。苏木精-伊红染色显示,各组大鼠胃组织形态结构完整,细胞排列整齐。与模型组比较,各剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠十二指肠苏木精-伊红染色肠绒毛排列整齐,炎症细胞浸润减少,细胞间隙较清晰。与模型组比较,中高剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠血清 IL-18 及 IL-1 β 含量明显降低($P<0.05$),且中高剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠十二指肠组织中的 NF- κ B 蛋白表达亦明显降低($P<0.05$)。结论:枳术宽中胶囊可以有效抑制十二指肠微炎症。

[关键词] 枳术宽中胶囊;功能性消化不良;十二指肠;微炎症;大鼠

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.12.12

[中图分类号] R57 **[文献标志码]** A

Effect of Zhizhu Kuanzhong capsule on the improvement of micro-inflammation in the duodenum of rats with functional dyspepsia

XIAO Mengli¹ ZHAO Yingpan² ZHANG Huie¹ ZHAO Mengjie¹

JI Jinjin¹ CHENG Yurong¹ LU Fang¹

(¹Institute of Clinical Pharmacology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091, China; ²Institute of Digestive Disease, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences)

Corresponding author: LU Fang, E-mail: deerfang@126.com; ZHAO Yingpan, E-mail: zypzyp1984@163.com

Abstract Objective: To investigate the interventional effect of Zhizhu Kuanzhong capsule(ZZKZ) on duodenal microinflammation in rats with functional dyspepsia(FD). **Methods:** Thirty-six SD rats were randomly divided into the normal group and the model group, and the FD rats were established by the composite modeling method (iodoacetamide gavage and small platform standing). The successfully modeled FD rats were randomly divided into the model group, mosapride group and low, medium and high dose ZZKZ group. After 2 weeks of drug administration, the general condition of rats in each group was observed, the body mass and gastric emptying rate of rats in each group were detected. The levels of IL-1 β and IL-18 in the serum of each group were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay, and the expression levels of NF- κ B proteins were detected by Western blotting. **Results:** Compared with the model group, rats in ZZKZ group and the mosapride group showed improvements after drug intervention. Their fur became gradually clean and shiny, spontaneous activity frequency increased, response speed quickened, stool returned to normal, and body weight showed an upward trend($P<0.05$). Hematoxylin-eosin staining revealed that the gastric tissue structure of rats in all groups remained intact,

^{*}基金项目:中国中医科学院西苑医院中医药临床科研一体化平台建设专项(No:XYZX0404-10);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(No:CI2021A04704);国家自然科学基金(No:82374435)

¹中国中医科学院西苑医院临床药理所(北京,100091)

²中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所

通信作者:陆芳,E-mail:deerfang@126.com;赵迎盼,E-mail:zypzyp1984@163.com

引用本文:肖梦丽,赵迎盼,张慧娥,等.枳术宽中胶囊调控转录因子蛋白家族核因子 κ B 信号途径对功能性消化不良大鼠十二指肠微炎症的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(12):1093-1097. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.12.12.

with cells arranged neatly. Compared with the model group, rats in ZZKZ group and the mosapride group had duodenal villi arranged neatly, with reduced infiltration of inflammatory cells and clearer intercellular spaces in hematoxylin-eosin stained duodenal tissue. Compared with the model group, the serum levels of IL-18 and IL-1 β in the medium and high dose ZZKZ group and mosapride group were reduced ($P < 0.05$). The expression of NF- κ B protein in duodenal tissues was reduced in both the medium and high dose ZZKZ group and the mosapride group compared with the model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zhizhu Kuanzhong capsule can effectively inhibit duodenal microinflammation.

Key words Zhizhu Kuanzhong capsule; functional dyspepsia; duodenum; microinflammation; rats

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一类常见的功能性胃肠病^[1]。据统计,全球人群中大约有 7.2% 的人患有 FD^[2]。FD 常导致患者的生活质量下降、情绪低落,这给患者及社会带来巨大的经济负担和医疗压力。因此,FD 的诊治已经成为一个重大的社会健康挑战。然而,在临床治疗方面仍缺乏有效的治疗方案,这可能与 FD 发病机制尚不明确有关。多项研究显示,十二指肠微炎症在 FD 发病过程中扮演着重要角色,这可能与 NF- κ B 通路在内的多种信号通路,进而引起炎症免疫级联反应并促进症状的产生有关^[3-6]。

多项研究显示,中医药的多靶点多途径在 FD 诊治中发挥独特优势^[7-11]。枳术宽中胶囊是一种传统中药的现代制剂,虽然其活性成分和确切的作用机制尚不清楚,但有研究认为枳术宽中胶囊对十二指肠微炎症具有潜在的作用^[12-13]。因此,本研究旨在通过观察 FD 模型大鼠十二指肠黏膜微炎症影响以探讨枳术宽中胶囊对 FD 大鼠十二指肠微炎症的干预效应,从分子生物学角度为中医药的推广奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 36 只 7 日龄 SD 雄性乳鼠,带 6 只母鼠,在斯贝福(北京)生物技术有限公司购买,生产许可证号:SCXK(京)2020-0004。实验动物饲养在 SPF 级动物房中,环境温度控制在 $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$,相对湿度 $(50 \pm 10)\%$,母鼠与乳鼠同笼饲养,自由进食,母鼠为乳鼠提供母乳,实验前适应性喂养 3 d。本实验经中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准(伦理批号:2023XLC030-1)。

1.1.2 实验药物及试剂 枳术宽中胶囊,枸橼酸莫沙必利分散片,异氟烷,碘乙酰胺,蔗糖,4% 多聚甲醛,IL-18 试剂盒,IL-1 β 试剂盒,NF- κ B。

1.1.3 实验仪器 脱水机、包埋机(武汉俊杰电子,中国,JB-P5、JJ-12J);切片机(徕卡,德国,RM2016);正置光学显微镜、显微成像系统(尼康,日本,Eclipse ci、DS-U3);酶标仪(Rayto,美国,RT-6100);电泳仪(CAVOY,中国,PP-1105);扫描仪(EPSON,日本,L4158);全景扫描仪(3DHISTECHKFT,匈牙利,PannormaicMIDI)。

1.2 实验方法

1.2.1 造模方法、分组及给药 采用碘乙酰胺加

小平台站立法制备 FD 模型大鼠^[14]。36 只 SD 雄性乳鼠适应性饲养 3 d 后,分为空白组($n=6$)和造模组($n=30$)。空白组和造模组分别给予 0.2 mL 的 2% 蔗糖溶液和 0.1% 蔗糖碘乙酰胺溶液灌胃,连续灌胃 6 d;3 周龄时,将母鼠剔除;6 周龄时,造模组予以小平台站立,连续 2 周,每次 14 h。8 周龄时,结束造模^[14]。

造模成功后,将造模组采用随机数字表法分为模型组、莫沙必利组和低、中、高剂量枳术宽中胶囊组,每组 6 只。按“动物与人体的每公斤体重剂量折算系数表”计算,低、中、高剂量枳术宽中胶囊组给药 0.174、0.348、0.697 g/kg/d,莫沙必利组给药 0.004 05 g/kg/d,空白组与模型组给予同等剂量 0.9% NaCl 灌胃,给药体积均为 10 mL/kg。各组均连续干预 14 d。

1.2.2 一般状态及体质量 观察各组大鼠的状态及体质量。

1.2.3 营养性半固体糊法测大鼠胃排空率 各组大鼠禁食 24 h 后,每只大鼠给予 3 mL 营养性半固体糊进行灌胃处理,50 min 后将大鼠处死。迅速解剖并结扎胃贲门和幽门,用滤纸擦干胃后称量胃全重。再将胃沿胃大弯剪开,用 0.9% NaCl 充分冲洗、清洁、擦干后称量胃净重,计算胃排空率。胃排空率 = $[1 - (\text{全胃全重} - \text{胃净重}) / \text{灌胃量}] \times 100\%$ 。

1.2.4 苏木精-伊红染色法观察胃及十二指肠组织形态学 将各组大鼠胃和十二指肠组织用 4% 多聚甲醛固定后,经脱水、浸蜡、包埋后切片。采用苏木精-伊红染色法染色,在显微镜下观察各组大鼠胃和十二指肠组织的结构及形态。

1.2.5 ELISA 法检测各组大鼠血清 IL-18 及 IL-1 β 含量 96 孔板加入标准品、空白对照及各组大鼠血清,按照 ELISA 试剂盒的操作说明,检测各组大鼠血清 IL-18 及 IL-1 β 含量。

1.2.6 Western blot 检测各组大鼠十二指肠组织中的 NF- κ B 蛋白表达 取各组大鼠十二指肠组织,于液氮中研磨成粉末状后提取总蛋白,行蛋白定量。制备凝胶后上样,浓缩胶恒压 90 V,20 min;分离胶恒压 120 V,通过预染蛋白 marker 来确定电泳停止时间。300 mA 恒流转膜时间 80 min,将转膜完成后 PVDF 膜进行封闭,分别加入一抗,孵育过夜后加入二抗室温孵育,洗膜后,扫膜成像,以 Tubulin 为对照。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。计量资料采用非参数检验,结果以 $\bar{X} \pm S$ 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般状态及体质量比较

空白组大鼠毛发整洁光亮,活动灵敏,粪便成形,精神状态良好;模型组大鼠在造模期间出现精神逐渐倦怠,毛发枯黄,活动频率减少,反应减慢,粪便稀,与空白组比较体质量显著减轻($P < 0.05$)。与模型组比较,各剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠经药物干预后毛发逐渐整洁光亮,自主活动频率增加,反应速度加快,粪便恢复正常,且体质量均呈上升状态($P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠胃排空率比较

与空白组比较,模型组大鼠胃排空率显著下降($P < 0.05$);与模型组比较,各剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠经药物干预后,胃排空率显著上升($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 各组大鼠胃与十二指肠组织结构苏木精-伊红染色比较

对各组大鼠胃组织进行苏木精-伊红染色,结果显示各组大鼠胃组织形态结构完整,细胞排列整齐,见图 1。

苏木精-伊红染色可见空白组大鼠十二指肠黏膜各层结构完整、形态清晰,无明显损伤病变;与空白组比较,模型组大鼠十二指肠黏膜结构较完整,但部分绒毛缺损,排列不规整,有炎性细胞浸润,上皮细胞间隙增宽,紧密连接模糊。与模型组比较,

各剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠肠绒毛排列整齐,炎症细胞浸润减少,细胞间隙较清晰,见图 2。

2.4 各组大鼠血清 IL-18 及 IL-1 β 含量比较

与空白组比较,模型组大鼠血清 IL-18 及 IL-1 β 含量均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,中高剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠血清 IL-18 及 IL-1 β 含量均显著降低($P < 0.05$)。见表 2。

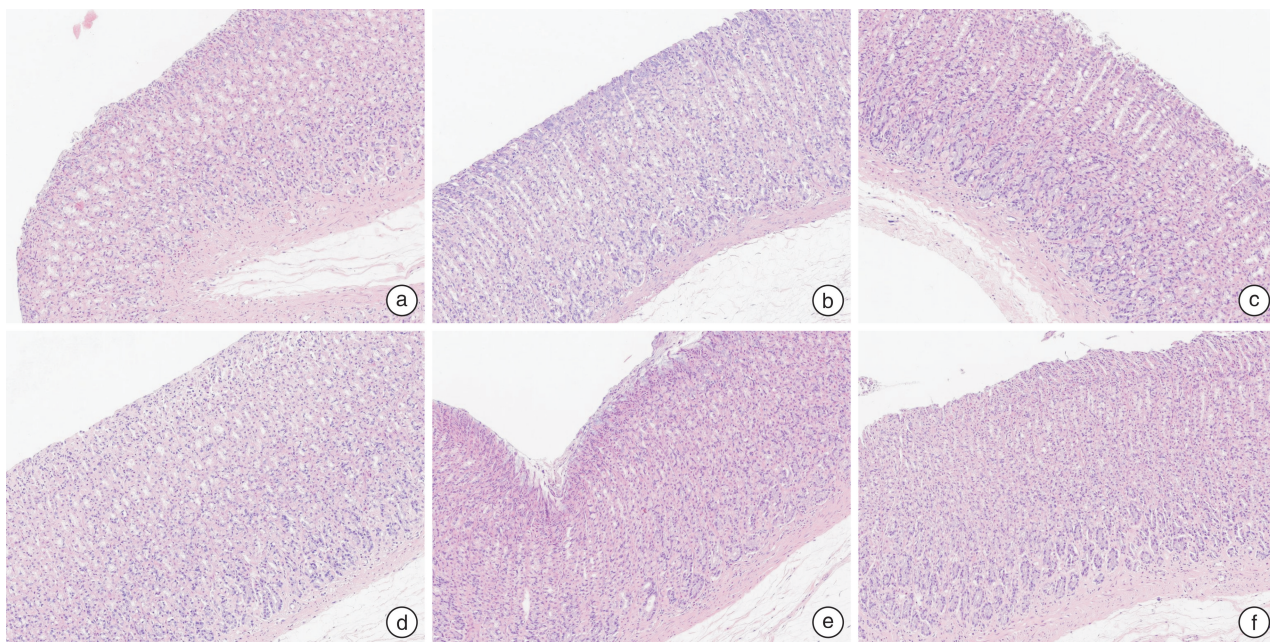
2.5 各组大鼠十二指肠组织中的 NF- κ B 蛋白表达比较

与空白组比较,模型组大鼠十二指肠组织中的 NF- κ B 蛋白表达显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,中高剂量枳术宽中胶囊组与莫沙必利组大鼠十二指肠组织中的 NF- κ B 蛋白表达均降低($P < 0.05$)。见图 3。

表 1 各组大鼠体质量及胃排空率比较 $\bar{X} \pm S$

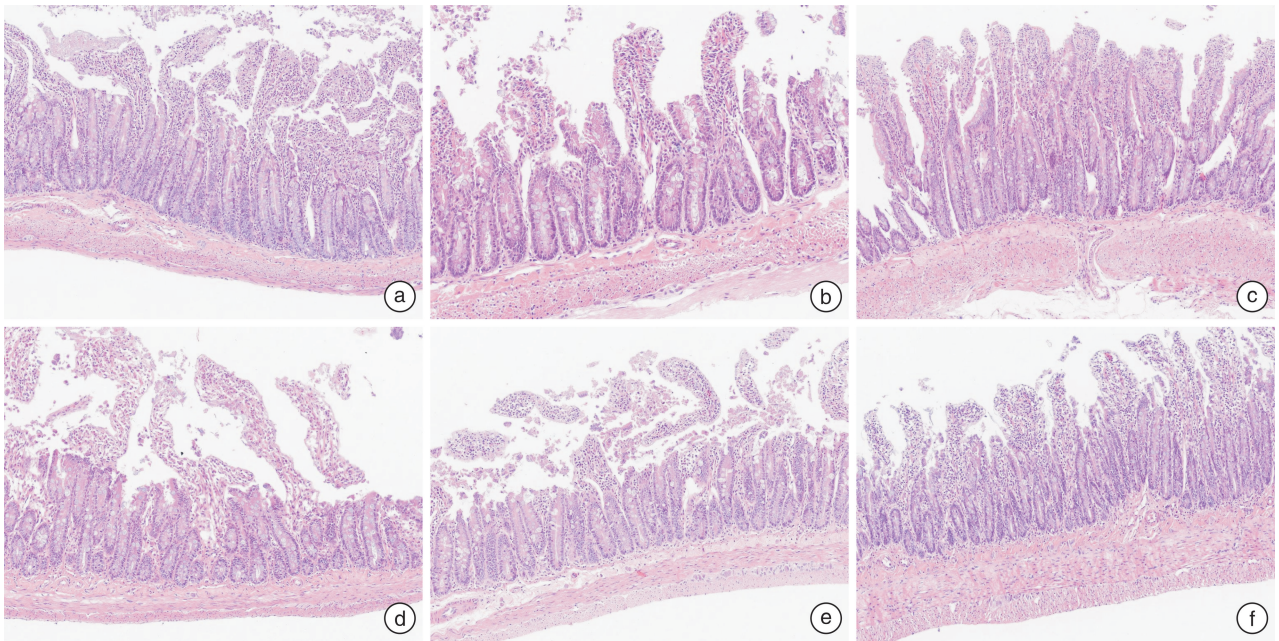
组别	鼠数	体质量/g	胃排空率/%
空白组	6	415.33 $\pm$ 42.36 ²⁾	71.28 $\pm$ 8.33 ²⁾
模型组	6	223.25 $\pm$ 25.54	45.39 $\pm$ 5.25
低剂量枳术宽中胶囊组	6	280.17 $\pm$ 33.61 ¹⁾	55.89 $\pm$ 7.86 ¹⁾
中剂量枳术宽中胶囊组	6	374.08 $\pm$ 56.02 ²⁾	66.83 $\pm$ 5.35 ²⁾
高剂量枳术宽中胶囊组	6	391.50 $\pm$ 15.97 ²⁾	68.94 $\pm$ 8.82 ²⁾
莫沙必利组	6	365.58 $\pm$ 47.32 ²⁾	70.56 $\pm$ 8.92 ²⁾

与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。



a:空白组;b:模型组;c:低剂量枳术宽中胶囊组;d:中剂量枳术宽中胶囊组;e:高剂量枳术宽中胶囊组;f:莫沙必利组。

图 1 各组大鼠胃组织形态(苏木精-伊红染色)



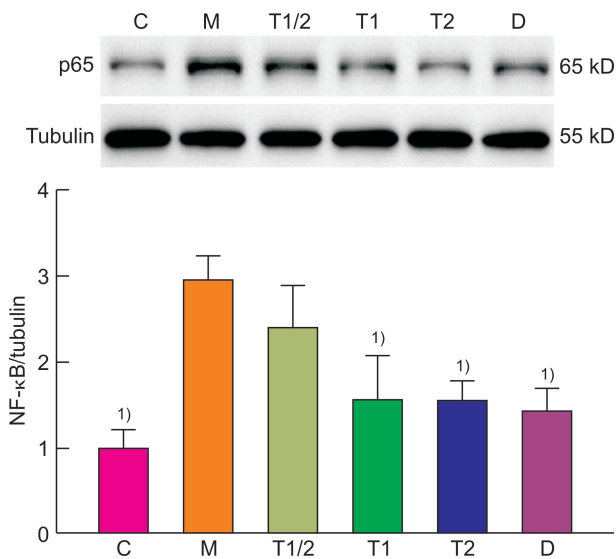
a:空白组;b:模型组;c:低剂量枳术宽中胶囊组;d:中剂量枳术宽中胶囊组;e:高剂量枳术宽中胶囊组;f:莫沙必利组。

图 2 各组大鼠十二指肠组织形态(苏木精-伊红染色)

表 2 各组大鼠血清 IL-18 及 IL-1 β 含量比较

组别	$\bar{X} \pm S$	
	IL-18/(pg/mL)	IL-1 β /(pg/mL)
空白组	35.27 $\pm$ 18.71 ¹⁾	5.26 $\pm$ 1.25 ¹⁾
模型组	71.66 $\pm$ 9.74	18.05 $\pm$ 12.33
低剂量枳术宽中胶囊组	26.06 $\pm$ 13.89 ²⁾	11.86 $\pm$ 7.07
中剂量枳术宽中胶囊组	34.61 $\pm$ 22.06 ²⁾	5.99 $\pm$ 0.24 ¹⁾
高剂量枳术宽中胶囊组	28.64 $\pm$ 22.06 ¹⁾	7.30 $\pm$ 1.70 ¹⁾
莫沙必利组	30.98 $\pm$ 15.38 ²⁾	3.43 $\pm$ 1.84 ¹⁾

与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。



C:空白组;M:模型组;T1/2:低剂量枳术宽中胶囊组;T1:中剂量枳术宽中胶囊组;T2:高剂量枳术宽中胶囊组;D:莫沙必利组。与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

图 3 各组大鼠十二指肠组织中的 NF- κ B 蛋白表达

3 讨论

FD 归属于中医“胃脘痛”“胃痞”的范畴,病位在胃,与肝脾关系密切,以脾虚为本^[15]。脾胃居中焦,为气血生化之源,共主饮食水谷在体内的运化与输布。若脾胃失健运,则表现为脘腹胀闷、食少纳呆、呃逆等症状。多项临床试验研究显示,中医药治疗 FD 具有一定的优势和特色,可明显改善患者症状,提高生活质量^[16]。多项系统评价也显示,中医药可改善 FD 症状^[17-19]。

枳术宽中胶囊源于“枳术汤”和“枳术丸”,由白术、枳实、柴胡、山楂组成,主治脾虚气滞、肝胃不和之胃痞。白术为君药,健脾助运;枳实下气化滞,消痞除满;柴胡与枳实相伍,升清降浊,调和气机;山楂与白术合用,消食健运。多项临床研究显示,枳术宽中胶囊能有效改善 FD^[20-22]。一项研究显示,枳术宽中胶囊能有效改善 FD 大鼠模型胃超敏反应和胃肠功能动力障碍的作用^[23]。本实验也进一步验证了枳术宽中胶囊可有效改善 FD 大鼠的症状、促进胃肠动力。多种因素参与了 FD 的发病机制,如胃十二指肠动力和内脏感觉功能异常、胃肠道微生物菌群改变、肠-脑互动异常和十二指肠微炎症等有关^[1]。胃肠道感染、应激、十二指肠酸暴露和食物抗原均可导致十二指肠微炎症。一项队列研究显示,与健康人比较,FD 患者的免疫炎症水平更高,并且十二指肠微炎症与胃排空延迟及消化不良症状严重程度呈正相关关系^[24]。本实验也进一步验证了病理上 FD 大鼠十二指肠存在炎性细胞浸润,且枳术宽中胶囊能有效地减少炎性细胞的发展。

NF- κ B 是一种由多个转录因子构成的蛋白质复合物,参与调节免疫炎症、增殖和细胞凋亡等

重要的生理过程^[25]。正常情况下, NF- κ B 通常在细胞质中与抑制因子 I κ Bs 以无活性的潜在状态存在, 在 I κ Bs 激酶催化下, I κ Bs 的两个丝氨酸残基磷酸化, 进一步刺激 NF- κ B 各亚基泛素化和降解, 促使 NF- κ B 转移到细胞核内, 与相关的 DNA 基序结合开始启动转录, 进行发挥其生物学效应, 如诱导炎症因子的表达^[26-27]。本实验结果表明, 在 FD 模型大鼠中, 十二指肠炎性细胞浸润, 上皮细胞间隙增宽, 紧密连接模糊, NF- κ B、IL-18 及 IL-1 β 含量水平均显著升高, 提示 FD 大鼠中存在十二指肠微炎症。而枳术宽中胶囊中高剂量组能有效减轻十二指肠微炎症的发展, 其中高剂量枳术宽中胶囊效果更佳。因此, 枳术宽中可有效改善 FD 十二指肠微炎症, 减轻 FD 症状。

综上所述, 枳术宽中胶囊能明显降低 FD 十二指肠微炎症, 恢复肠黏膜屏障, 进而改善胃肠动力障碍, 但枳术宽中胶囊各成分如何发挥治疗 FD 的作用仍待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia[J]. Lancet, 2020, 396(10263): 1689-1702.
- [2] Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study[J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 99-114.
- [3] Vanuytsel T. Novel insights in the pathophysiology and management of functional dyspepsia[J]. Acta Gastro Enterologica Belgica, 2023, 86(1): 68-73.
- [4] 李牡丹, 包永欣. 基于肠上皮黏膜屏障探讨功能性消化不良发病机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(5): 175-179.
- [5] Wauters L, Ceulemans M, Schol J, et al. The Role of Leaky Gut in Functional Dyspepsia[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 851012.
- [6] Wang J, Zhao H, Lv K, et al. Pterostilbene Ameliorates DSS-Induced Intestinal Epithelial Barrier Loss in Mice via Suppression of the NF-kappaB-Mediated MLCK-MLC Signaling Pathway[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(13): 3871-3878.
- [7] 王晓彤, 董佳梓, 王建波, 等. 电针调节 TLR4、NLRP3 改善功能性消化不良大鼠胃黏膜炎症反应机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(2): 109-113.
- [8] 曾毅. 电针对 FD 模型大鼠 mTOR 信号通路调节 Ghrelin 机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [9] 刘梦雅, 成映霞, 白敏, 等. 香砂六君子汤对脾胃虚弱型功能性消化不良大鼠的干预机制研究[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 232-239.
- [10] 李娟娟, 王凤云, 吕林, 等. 香砂六君子汤对功能性消化不良脾虚证大鼠胃动力及 CRF、UCN2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 1-7.
- [11] 常雨, 张良霜, 张艺川, 等. 中医药治疗功能性消化不良相关信号通路的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(20): 5397-5403.
- [12] 项红霞, 王岩, 冷静, 等. 枳术宽中胶囊联合维酶素片治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 668-672.
- [13] 杨斌. 基于网络药理学探讨枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良的作用机制及分子对接验证[D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [14] 刘晶, 李峰, 唐旭东, 等. 功能性消化不良脾虚证动物模型的制作及评价[J]. 环球中医药, 2015, 8(6): 701-705.
- [15] 赵鲁卿, 时昭红, 张声生. 功能性消化不良中医诊疗专家共识意见(2023)[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1372-1378.
- [16] 黄菊萍, 谭禾英, 孙姚, 等. 疏肝解郁消痞方对肝胃不和型功能性消化不良患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(7): 2202-2205.
- [17] 陈欢, 宁博, 张洁, 等. 中药治疗功能性消化不良系统评价再评价[J]. 国际中医中药杂志, 2023, 45(7): 898-906.
- [18] 刘洪武, 谢宜春, 黎丽群, 等. 中药汤剂治疗功能性消化不良系统评价的 AMSTAR2 质量评价及 GRADE 证据分级[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(4): 98-103.
- [19] 谢宜春, 刘洪武, 黎丽群, 等. 中成药治疗功能性消化不良的系统评价再评价[J]. 广西医学, 2019, 41(18): 2344-2349.
- [20] Xiao Y, Li Y, Shu J, et al. The efficacy of oral Zhizhu Kuanzhong, a traditional Chinese medicine, in patients with postprandial distress syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(3): 526-531.
- [21] 贺琼. 枳术宽中胶囊联合莫沙比利治疗功能性消化不良临床研究[J]. 陕西中医, 2017, 38(4): 471-472.
- [22] 秦波, 张俊. 枳术宽中胶囊对功能性消化不良并抑郁患者的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(8): 186-189.
- [23] Xiao Z, Xu J, Tan J, et al. Zhizhu Kuanzhong, a traditional Chinese medicine, alleviates gastric hypersensitivity and motor dysfunction on a rat model of functional dyspepsia[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1026660.
- [24] Wauters L, Ceulemans M, Frings D, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia[J]. Gastroenterology, 2021, 160(5): 1521-1531.
- [25] Giuliani C, Bucci I, Napolitano G. The Role of the Transcription Factor Nuclear Factor-kappa B in Thyroid Autoimmunity and Cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 471.
- [26] Zinatizadeh MR, Schock B, Chalbatani GM, et al. The Nuclear Factor Kappa B(NF-kB) signaling in cancer development and immune diseases[J]. Genes Dis, 2021, 8(3): 287-297.
- [27] 孙婷, 陈泉, 肖继, 等. NF- κ B 亚基泛素化研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(3): 217-221.

(收稿日期: 2024-09-03)