

• 论著—实验研究 •

基于 Bak/Bax/Caspase-9 通路探讨小檗碱对 溃疡性结肠炎小鼠疗效的机制研究^{*}

李吉磊¹ 刘念² 王一冲¹ 王瑞昕¹ 赵鲁卿¹ 张声生¹

[摘要] 目的:探讨小檗碱通过 Bak/Bax/Caspase-9 通路对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)小鼠保护作用的机制。方法:将 32 只 C57BL/6 小鼠随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组、小檗碱组,每组 8 只。除正常组外,其余组予以 3%葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt,DSS)构建 UC 小鼠模型。记录各组小鼠的疾病活动指数(disease activity index,DAI)评分及体重;测量结肠长度、脾脏指数;通过苏木精-伊红染色观察结肠、脾脏组织病理变化;利用 qRT-PCR 和 Western blot 法分别检测结肠组织中 Bak、Bax、Caspase-9 的 mRNA 和蛋白表达。结果:与模型组比较,小檗碱组小鼠的 DAI 评分与脾脏指数显著降低($P<0.05$),结肠及脾脏病理损伤显著缓解,体重变化率和结肠长度显著升高($P<0.01$),结肠组织中 Bak、Bax、Caspase-9 的 mRNA 和蛋白表达显著降低($P<0.05$)。结论:小檗碱能够降低 UC 小鼠的炎症反应,改善结肠和脾脏病理损伤,其作用可能与调控 Bak/Bax/Caspase-9 通路相关。

[关键词] 溃疡性结肠炎;小檗碱;凋亡;Bak/Bax/Caspase-9 通路

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.10

[中图分类号] R256.35 **[文献标志码]** A

Mechanistic study of the therapeutic effect of berberine on ulcerative colitis in mice based on the Bak/Bax/Caspase-9 pathway

LI Jilei¹ LIU Nian² WANG Yichong¹ WANG Ruixin¹
ZHAO Luqing¹ ZHANG Shengsheng¹

(¹Digestive Disease Center, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010, China; ²Beijing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: ZHANG Shengsheng, E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

Abstract Objective: This study aimed to investigate the protective effect of berberine on mice with ulcerative colitis(UC) and the involvement of the Bak/Bax/Caspase-9 pathway. **Methods:** A total of thirty-two C57BL/6 mice were divided into four groups: normal group, model group, mesalazine group, and berberine group. The mice were randomly assigned to these groups for the study. The UC mouse model was induced in all groups using 3% dextran sulfate sodium salt(DSS). Disease activity index(DAI) score and body weight were recorded daily. Colon length and spleen index were measured. HE staining examined colon and spleen tissue changes. Bak, Bax, and Caspase-9 mRNA/protein expression in colon was measured via qRT-PCR/Western blot. **Results:** Compared to the model group, the berberine group exhibited a significant reduction in the DAI score and spleen index($P<0.05$), along with improved colon and spleen pathological damage, there were significant increases in percentage of body weight change and colon length($P<0.01$), mRNA and protein expression of Bak, Bax, and Caspase-9 in colon tissues were significantly decreased in the berberine group($P<0.05$). **Conclusion:** Berberine reduced inflammation and improved colon and spleen pathological damage in UC mice, potentially through modulation of the Bak/Bax/Caspase-9 pathway.

Key words ulcerative colitis; berberine; apoptosis; Bak/Bax/Caspase-9 pathway

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是一种病因尚不明确的炎症性肠病,主要症状有腹痛、腹

泻、黏液脓血便等。本病迁延难愈,反复发作,是 WHO 公认的消化系统重大疑难病^[1-2]。UC 多发于欧美地区,但近些年来随着生活水平和诊断水平的提高,我国 UC 的发病率明显上升^[3]。目前西医认为 UC 的发病主要与遗传、饮食、环境、免疫等因素相关^[4]。西医治疗方案有 5-氨基水杨酸、激素、

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:82174304);国家中医药领军人才(岐黄学者)项目—张声生(2021)

¹首都医科大学附属北京中医医院消化中心(北京,100010)

²北京中医药大学

通信作者:张声生, E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

引用本文:李吉磊,刘念,王一冲,等.基于 Bak/Bax/Caspase-9 通路探讨小檗碱对溃疡性结肠炎小鼠疗效的机制研究[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(3):233-238. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.10.

免疫抑制剂、生物制剂等^[5]。虽然可一定程度上缓解 UC 的症状,但在促进黏膜深度愈合、预防复发等方面仍存在一定的局限性^[6]。大量的临床研究表明,中医药治疗 UC 临床疗效显著,可促进肠道黏膜修复、减少不良反应发生并降低复发率^[7-10]。中医认为 UC 的主要病机是湿热蕴结肠道,气血搏结,气滞血阻,脂络受伤,腐败化为脓血,清热化湿是 UC 的主要治法^[11]。临床常用的清热化湿类方剂有芍药汤、白头翁汤、葛根芩连汤等^[12-13],这些方剂中均含有中药黄连,黄连最主要的成分就是小檗碱^[14]。团队前期研究提示,小檗碱可以通过调节肠道菌群缓解 UC 小鼠腹泻、便血的症状^[15],但其分子机制尚未深入探究。有研究表明结肠上皮细胞过度凋亡是促进 UC 发生、发展的机制之一^[16-17]。当细胞受到外界刺激时,可引起 Bak、Bax 蛋白表达升高,激活下游凋亡程序的重要响应靶点 Caspase-9,导致多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶过度裂解,引起肠上皮细胞大量凋亡^[18-19],UC 症状也随之加重。基于此,本研究将进一步从 Bak/Bax/Caspase-9 信号通路出发,探索小檗碱对 UC 小鼠保护作用的机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选用 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 32 只,6~8 周龄,体重 20 g 左右。小鼠购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,饲养于北京市中医研究所屏障级动物房。实验伦理号为 BJTCM-M-2023-11-07。

1.1.1 实验药物 DSS 购自美国 MP Biomedicals 公司(货号:160110);美沙拉嗪肠溶片购自葵花药业(国药准字 H19980148);小檗碱购自江莱生物(货号:02069-5g)。

1.1.2 实验主要试剂 反转录试剂盒(Takara, RR036A),扩增试剂盒(Promega, a6001), β -actin 抗体(Proteintech, 66009),Bak 抗体(Proteintech, 29552),Bax 抗体(Proteintech, 60267),Caspase-9 抗体(Proteintech, 66169),HRP 标记山羊抗兔 IgG (Servicebio, GB23303)等。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组、造模及给药方法 采用随机数字表法将 32 只小鼠随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组和小檗碱组,每组 8 只。小鼠在动物房中适应性饲养 1 周后开始造模,UC 小鼠模型采用目前公认的葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)造模方法^[20],连续 7 d 给予 3% DSS 自由饮,其中造模第 4 天开始药物干预治疗;美沙拉嗪组和小檗碱组给予美沙拉嗪、小檗碱灌胃治疗,药物剂量为 100 mg/(kg/d),体积为 0.2 mL,另外两组给予等量生理盐水,治疗时间为 7 d。

1.2.2 小鼠疾病活动指数评分及体重变化率 小

鼠的疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分及体重变化率可从整体反映小鼠的炎症状态^[21],是判断 UC 模型制备成功与否的重要指标。DAI 评分为小鼠的体重变化率、粪便性状、便血情况三者评分的均值(表 1)。

表 1 DAI 评分

分数/分	体重变化率/%	粪便性状	便血情况
0	0	正常	隐血阴性
1	1~5		
2	>5~10	稀便	隐血阳性
3	>10~15		
4	>15	腹泻	肉眼血便

1.2.3 结肠长度与脾脏指数 结肠长度也可以反映 UC 小鼠的炎症状况,小鼠体内炎症加重,结肠会出现水肿和缩短。同时脾脏为全身免疫器官,炎症反应会导致脾脏重量增加^[22],脾脏指数=(脾脏重量/小鼠体重) $\times 10$ 。

1.2.4 苏木精-伊红染色观察病理变化 将小鼠结肠及脾脏放入固定液中,然后修剪组织,之后进行乙醇脱水、包埋、脱蜡、染色等操作,最后清洗封固,将切片置于倒置显微镜下观察病理变化。

1.2.5 qRT-PCR 检测结肠组织中 Bak、Bax 和 Caspase-9 mRNA 的表达 剪取小鼠结肠组织,放研磨仪中研磨,通过柱式法提取总 RNA 后,按照反转录试剂盒的操作流程进行逆转录,并在 PCR 反应仪上进行扩增,检测各组结肠样本的 Ct 值。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算出各组小鼠结肠中 Bak、Bax、Caspase-9 mRNA 的相对表达量。实验所用具体基因引物序列见表 2。

1.2.6 Western blot 检测结肠组织中 Bak、Bax 和 Caspase-9 蛋白的表达 称取结肠组织 40 mg,置于 EP 管中,先用剪刀初步剪碎组织,然后用研磨仪器进一步将组织裂解成更微小的颗粒,离心 10 min 后检测蛋白浓度。配置等质量等浓度的蛋白体系,并配置新鲜的电泳及电转液,目的蛋白经转膜、抗体孵育后用 ECL 发光液显影,并用 im-age J 软件计算灰度值。

1.3 统计学方法

用 GraphPad Prism 9.0 软件统计分析数据。两组样本间采用 t 检验,多组样本间的比较方差齐时采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),方差不齐时采用 Welch ANOVA 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小檗碱对小鼠 DAI 评分和体重变化率的影响

正常组小鼠状态良好,活跃度高,大便质地颜色均正常;模型组小鼠造模 7 d 后状态萎靡,活跃

度低,出现腹泻便血的情况;经小檗碱治疗后,小鼠的状态、活跃度、毛发、大便质地均明显好转。

小鼠自由饮用 3% DSS 后,DAI 评分逐渐升高。治疗 7 d 后,与正常组比较,模型组 DAI 评分显著升高($P<0.01$);与模型组比较,美沙拉嗪组和小檗碱组 DAI 评分显著降低($P<0.01$)。与正常组比较,模型组体重变化率显著减低($P<0.01$);与模型组比较,美沙拉嗪组和小檗碱组体重变化率显著升高($P<0.01$)。见图 1。

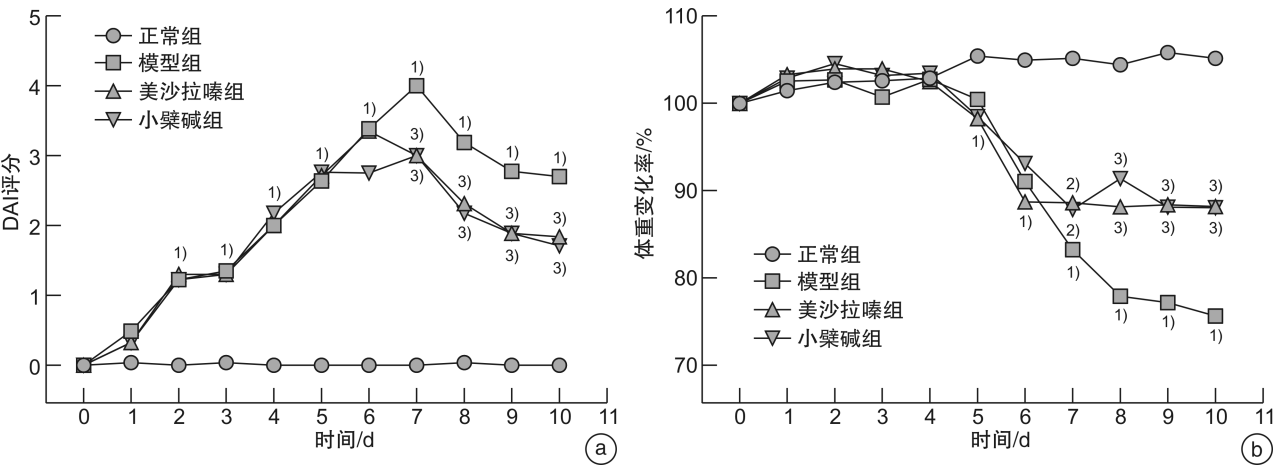
2.2 小檗碱对小鼠结肠长度和脾脏指数的影响

治疗 7 d 后,与正常组比较,模型组小鼠的结肠红肿明显,结肠长度显著缩短($P<0.01$);与模型组比较,美沙拉嗪组和小檗碱组小鼠的结肠红肿状况缓解,结肠长度显著增长($P<0.01$)。

与正常组比较,模型组小鼠的脾脏指数显著升高($P<0.05$);与模型组比较,美沙拉嗪组和小檗碱组小鼠的脾脏指数显著减低($P<0.05$, $P<0.01$)。见图 2。

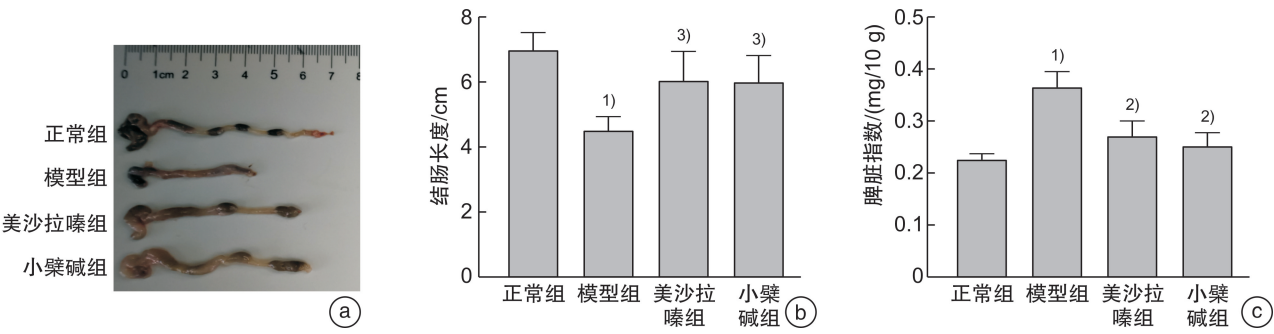
表 2 引物序列

基因	上游引物序列(5'-3')	下游引物序列(5'-3')
GAPDH	AGCTTGTCATCAACGGGAAG	TTTGATGTTAGTGGGGTCTCG
Bak	GATGGACAACCTTGCCCTGGAAC	AATTCTGGAACCTCTGTGTCGTAGCG
Bax	GCTACAGGGTTTCATCCAGGATCG	TGCTGTCCAGTTCATCTCCAATTCG
Caspase-9	TGCTGTGTCAAGTTTGCTACCC	TGCTGTGTCAAGTTTGCTACCC



a:DAI 评分图;b:体重变化率图。与正常组比较,¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较,²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$ 。

图 1 小鼠的 DAI 评分和体重变化率



a:结肠长度;b:结肠长度统计图;c:脾脏指数图。与正常组比较,¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较,²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$ 。

图 2 小鼠的结肠长度和脾脏指数

2.3 小檗碱对小鼠肠道和脾脏病理的影响

图 3a 提示,正常组小鼠肠道黏膜结构完整,隐窝轮廓清晰,腺体排列整齐,无中性粒细胞浸润。模型组小鼠肠道黏膜结构破坏,隐窝消失,腺体排列紊乱,中性粒细胞浸润明显,经过小檗碱治疗后,小鼠肠道黏膜及隐窝结构接近正常组的状态,疗效与美沙拉嗪组相当。脾脏苏木精-伊红染色中,深

色区域为红髓,主要负责储存和释放红血球等维持血液平衡,其余部位为白髓,是免疫系统的重要组成部分,红髓与白髓的区域分布可以反映体内的炎症状况。图 3b 提示,正常组脾红髓与白髓之间有清晰的轮廓分界,模型组髓质与红髓区域相互融合,分界不清。经小檗碱治疗后红髓与白髓轮廓恢复正常接近正常组,提示小鼠体内炎症状态改善。

2.4 小檗碱对小鼠结肠组织 Bak、Bax 和 Caspase-9 mRNA 表达的影响

与正常组比较,模型组小鼠结肠中的 Bak、Bax 和 Caspase-9 mRNA 表达显著升高($P<0.01$);与模型组比较,小檗碱组和美沙拉嗪组小鼠结肠中三者的 mRNA 含量明显减低($P<0.05$, $P<0.01$)。见图 4。

2.5 小檗碱对小鼠结肠组织 Bak、Bax 和 Caspase-9 蛋白表达的影响

由图 5 可知,与正常组比较,模型组小鼠结肠中的 Bak、Bax 和 Caspase-9 蛋白表达显著升高($P<0.01$);与模型组比较,小檗碱组和美沙拉嗪组小鼠结肠组织中三者的蛋白含量明显减低($P<0.05$, $P<0.01$)。

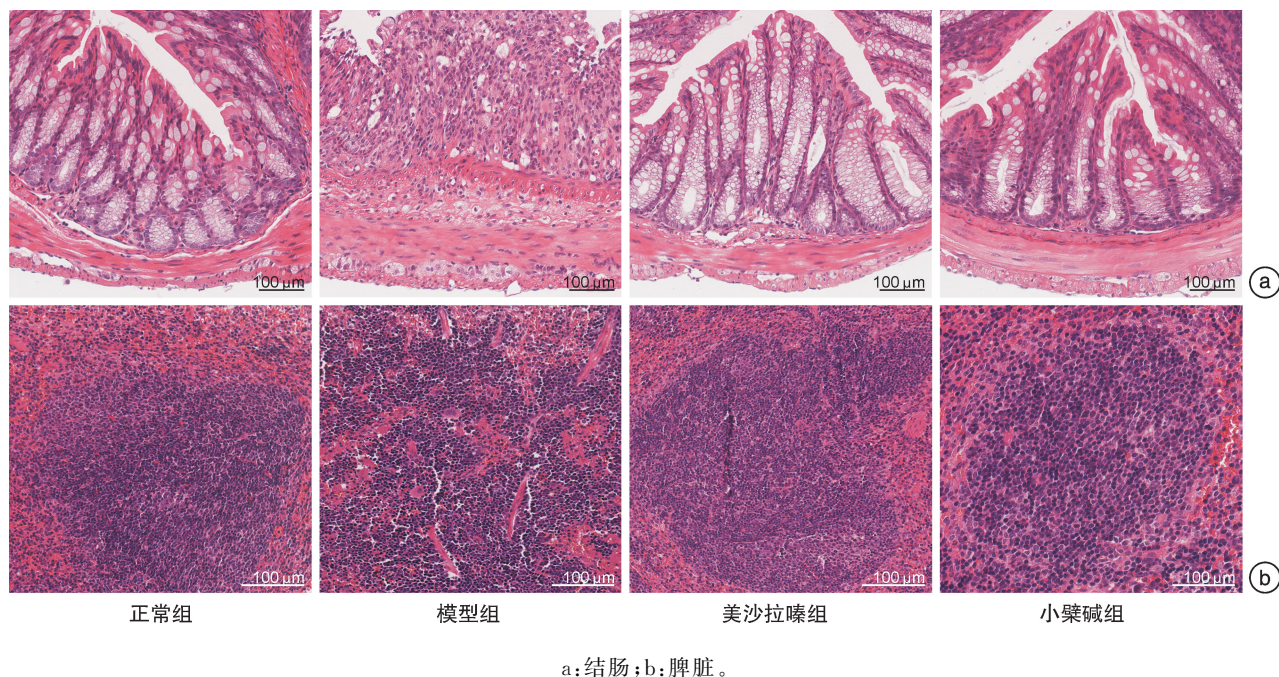
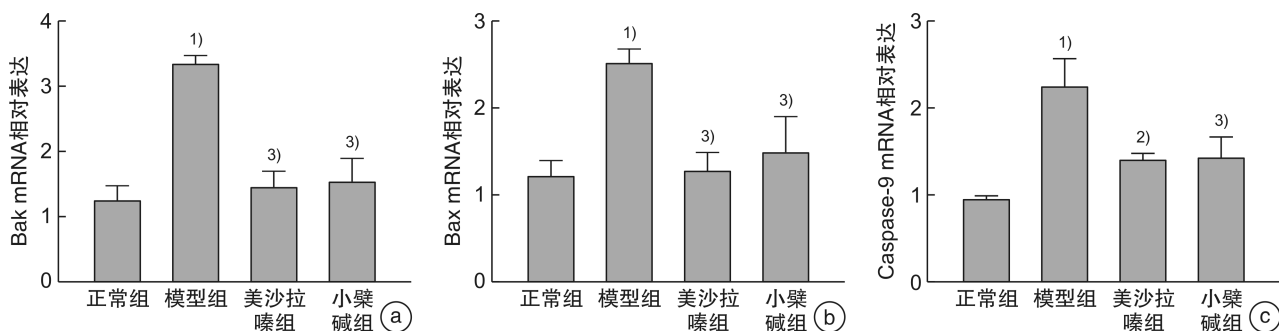
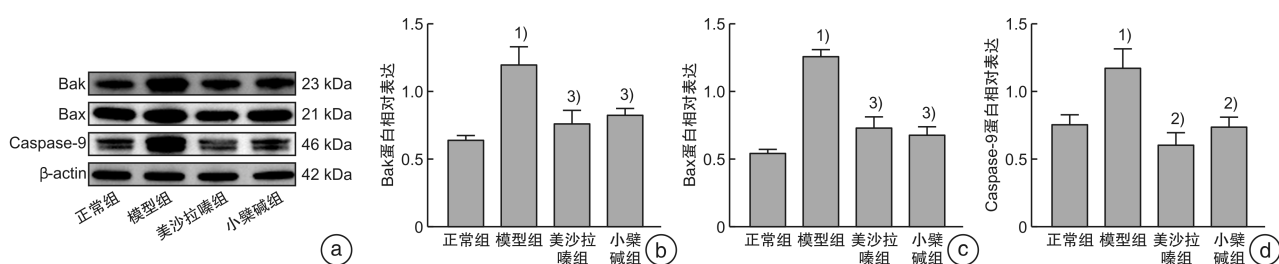


图 3 小鼠结肠及脾脏的苏木精-伊红染色



a: Bak mRNA 相对表达; b: Bax mRNA 相对表达; c: Caspase-9 mRNA 相对表达。与正常组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

图 4 小鼠 Bak、Bax 和 Caspase-9 mRNA 的表达情况



a: 电泳图; b: Bak 蛋白相对表达; c: Bax 蛋白相对表达; d: Caspase-9 蛋白相对表达。与正常组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

图 5 小鼠 Bak、Bax 和 Caspase-9 蛋白的表达情况

3 讨论

UC 患者活动期与缓解期交替发作,难以根治,病程日久,具有一定的癌变风险,严重威胁患者的生命健康^[23]。UC 的反复发作及癌变风险是西医治疗的难题。未病先防,既病防变是中医药治疗的优势。中医药对 UC 的治疗开展了广泛研究,小檗碱是研究中的焦点。药理研究表明,小檗碱具有抗炎、缓解氧化应激、保护肠道黏膜、降低肠道黏膜通透性、减缓腹泻的作用^[14,24]。临床研究发现小檗碱能提高 UC 患者的临床总有效率,降低 Baron 评分^[25],促进黏膜愈合^[26],改善肠道菌群结构,提高血清中 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺T、Treg 的含量^[27]。基础研究表明,小檗碱能减少 UC 动物模型体内的巨噬细胞浸润,改善黏膜通透性,减少 IL-6、TNF- α 的表达水平^[28-29]。本研究也通过动物实验证实了小檗碱能有效治疗 UC,结果与相关研究^[30-31]一致。

有研究提示,UC 小鼠体内促炎因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等含量较正常小鼠明显上升,通过抑制炎症反应来治疗 UC 是研究的方向之一^[32]。DSS 是制备 UC 小鼠模型的常用药物,可破坏小鼠肠道上皮细胞结构,细菌和毒素更易于进入肠道,引起大量的炎症浸润渗出,进一步导致肠道组织炎症水肿,糜烂出血^[33],小鼠则表现为腹泻,便血,体重下降,结肠长度缩短等症状。脾脏作为最大的免疫器官,过度的炎症反应也会导致脾脏指数增大。本研究结果提示,小檗碱能改善炎症,降低 DAI 评分、体重下降率及脾脏指数,缓解结肠长度的缩短。除了炎症反应,UC 的发生还伴随着肠道及脾脏病理结构的改变,UC 小鼠肠道屏障功能受损,出现隐窝脓肿、分叉变形。同时肠道内的刺激因子释放入血后进一步导致脾脏的肿胀和充血,激发免疫反应,脾脏内淋巴滤泡数量减少,红髓白髓相互融合^[34]。经过小檗碱治疗后,显微镜下可观察到结肠的隐窝结构恢复,脓肿消失,脾脏的红髓及白髓恢复接近正常小鼠。本研究结果表明,小檗碱能改善小鼠结肠和脾脏的病理损伤。

UC 的发病是多因素综合作用的结果,还与黏膜机械屏障受损、过度免疫反应、肠道微生物紊乱、肠道上皮细胞的过度凋亡等相关^[12]。近年来,凋亡相关的研究受到越来越多的重视,当 UC 发生时,会引起线粒体损伤,导致 Bcl-2 蛋白激活,介导下游 Caspase-9 蛋白,从而诱发细胞凋亡^[14]。研究发现,Bax 是一种重要的凋亡调控蛋白,在 UC 患者组织中的 Bax 高表达,抑制 Bak、Bax 可减少细胞凋亡,促进 UC 黏膜愈合,减少复发^[35]。在本研究中,小檗碱同样也可以降低小鼠 Bak、Bax 蛋白的表达。Caspase-9 与线粒体功能密切相关,线粒体是细胞能量代谢和细胞死亡的关键调节中心。研究发现,UC 患者常伴有线粒体功能障碍,导致

线粒体膜电位下降,进而激活 Caspase-9,并在细胞中触发凋亡信号级联反应^[36]。本研究通过 qRT-PCR 和 Western blot 发现小檗碱可降低 Caspase-9 的 mRNA 和蛋白表达,抑制凋亡反应的启动,减少结肠上皮细胞的凋亡。

4 结论

综上所述,小檗碱能显著缓解 DSS 诱导的炎症反应,改善结肠及脾脏的病理损伤,其作用机制可能与抑制 Bak/Bax/Caspase-9 信号通路的蛋白表达有关。本研究的意义在于通过动物实验探究了小檗碱缓解 UC 的机制可能与下调 Bak、Bax 和 Caspase-9 蛋白表达有关,丰富了小檗碱抗凋亡的科学内涵。然而本研究尚有一定的局限性,如 DSS 诱导的 UC 模型主要是模拟 UC 急性活动期,并不能全面反映 UC 全病程的状态。此外,本研究未通过体外实验对小檗碱治疗 UC 的作用机制进行验证,后续将进一步从细胞层面深入研究,以增强该实验结论的可靠性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update[J]. Clin Med(Lond), 2021, 21(2): 135-139.
- [2] Wei SC, Sollano J, Hui YT, et al. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(3): 275-289.
- [3] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2023, 402(10401): 571-584.
- [4] Uniken VW, Voskuil MD, Dijkstra G, et al. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality[J]. J Pathol, 2017, 241(2): 146-158.
- [5] Calmejane L, Laharie D, Kirchgessner J, et al. Review article: Updated management of acute severe ulcerative colitis: From steroids to novel medical strategies [J]. United European Gastroenterol J, 2023, 11(8): 722-732.
- [6] Gros B, Kaplan GG. Ulcerative Colitis in Adults: A Review[J]. JAMA, 2023, 330(10): 951-965.
- [7] Zhou R, Huang Y, Tian C, et al. Coptis chinensis and Berberine Ameliorate Chronic Ulcerative Colitis: An Integrated Microbiome-Metabolomics Study[J]. Am J Chin Med, 2023; 1-26.
- [8] Wang M, Fu R, Xu D, et al. Traditional Chinese Medicine: A promising strategy to regulate the imbalance of bacterial flora, impaired intestinal barrier and immune function attributed to ulcerative colitis through intestinal microecology[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116879.
- [9] 盛红艳, 张薇. 地榆槐花汤保留灌肠联合美沙拉嗪治疗脾虚湿蕴型溃疡性结肠炎的临床疗效及对患者内镜表现、肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合

- 消化杂志,2023,31(8):577-582.
- [10] 韩啸,傅智浩,石磊,等. 中医药治疗溃疡性结肠炎随机对照临床试验结局指标研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(4):260-265,273.
- [11] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2023,43(1):5-11.
- [12] 张声生,赵鲁卿. 中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展述评[J]. 北京中医药,2022,41(9):944-950.
- [13] 楼伟,王伟东,曹生辉. 芍药汤加减治疗溃疡性结肠炎效果及对 YKL-40、IL-17 变化的研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(1):19-21.
- [14] 周瑞,项昌培,张晶晶,等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2020,45(19):4561-4573.
- [15] Zhao L, Du X, Tian J, et al. Berberine-Loaded Carboxymethyl Chitosan Nanoparticles Ameliorate DSS-Induced Colitis and Remodel Gut Microbiota in Mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:644387.
- [16] Liu C, Zeng Y, Wen Y, et al. Natural Products Modulate Cell Apoptosis: A Promising Way for the Treatment of Ulcerative Colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:806148.
- [17] Zhang J, Cen L, Zhang X, et al. MPST deficiency promotes intestinal epithelial cell apoptosis and aggravates inflammatory bowel disease via AKT[J]. *Redox Biol*, 2022, 56:102469.
- [18] 陈晓,王启之,郇忆文,等. NF- κ B 介导的促凋亡蛋白 Bak 表达在溃疡性结肠炎发病中的作用研究[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(9):1286-1290.
- [19] Shen J, Cheng J, Zhu S, et al. Regulating effect of bicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73:193-200.
- [20] Li X, Wu X, Wang Q, et al. Sanguinarine ameliorates DSS induced ulcerative colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating intestinal microbiota in C57BL/6 mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104:154321.
- [21] Wu D, Zhang Y, Zou B, et al. Shaoyao decoction alleviates TNBS-induced ulcerative colitis by decreasing inflammation and balancing the homeostasis of Th17/Treg cells[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1):424.
- [22] Magro F, Lopes J, Borralho P, et al. Comparison of the Nancy Index With Continuous Geboes Score: Histological Remission and Response in Ulcerative Colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(7):1021-1025.
- [23] Krugliak CN, Torres J, Rubin DT. What Does Disease Progression Look Like in Ulcerative Colitis, and How Might It Be Prevented? [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(5):1396-1408.
- [24] Wang X, Liang F, Dai Z, et al. Combination of Coptis chinensis polysaccharides and berberine ameliorates ulcerative colitis by regulating gut microbiota and activating AhR/IL-22 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B):117050.
- [25] Xu L, Zhang Y, Xue X, et al. A Phase I Trial of Berberine in Chinese with Ulcerative Colitis [J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2020, 13(1):117-126.
- [26] Sharma A, Tirpude NV, Kulurkar PM, et al. Berberis lycium fruit extract attenuates oxi-inflammatory stress and promotes mucosal healing by mitigating NF-kappaB/c-Jun/MAPKs signalling and augmenting splenic Treg proliferation in a murine model of dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(6):2663-2681.
- [27] 程红山. 盐酸小檗碱联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42(2):55-57.
- [28] Xu Y, Huang J, Fan Y, et al. Macrophage-Targeted Berberine-Loaded beta-Glucan Nanoparticles Enhance the Treatment of Ulcerative Colitis [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17:5303-5314.
- [29] 魏海梁,李京涛,陈志国,等. 小檗碱与 6-姜烯酚配伍对溃疡性结肠炎小鼠肠道炎症和菌群影响的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16):4418-4427.
- [30] Yan S, Liu YC, Wang ZL, et al. Effect of Berberine from Coptis chinensis on Apoptosis of Intestinal Epithelial Cells in a Mouse Model of Ulcerative Colitis: Role of Endoplasmic Reticulum Stress[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:3784671.
- [31] Dong Y, Fan H, Zhang Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4):1381-1397.
- [32] Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6):1756-1767.
- [33] Liu JL, Gao YY, Zhou J, et al. Changes in serum inflammatory cytokine levels and intestinal flora in a self-healing dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis murine model[J]. *Life Sci*, 2020, 263:118587.
- [34] Dai Y, Lu Q, Li P, et al. Xianglian Pill attenuates ulcerative colitis through TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300:115690.
- [35] Fu YP, Yuan H, Xu Y, et al. Protective effects of Ligularia fischeri root extracts against ulcerative colitis in mice through activation of Bcl-2/Bax signalings [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99:154006.
- [36] Zhu L, Dai LM, Shen H, et al. Qing Chang Hua Shi granule ameliorate inflammation in experimental rats and cell model of ulcerative colitis through MEK/ERK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116:108967.