

白屈菜碱对 H_2O_2 诱导的 IPEC-J2 细胞炎症损伤的预防作用

林惠莹¹, 杨黎宇¹, 李家伟¹, 林福², 李健^{1*} (1.福建农林大学 福建省兽医中药与动物保健重点实验室, 福建 福州 350002; 2.福建福德农业发展有限公司, 福建 福州 350000)

摘要:集约化养殖模式造成猪肠道炎症损伤日趋严重,致使小肠上皮屏障功能受损,影响猪群健康度。为研究白屈菜碱(chelidone)对猪小肠上皮细胞炎症损伤的保护作用,本试验使用 H_2O_2 构建猪小肠上皮细胞系(IPEC-J2 cells)炎症损伤模型,采用 MTT 法筛选适宜的白屈菜碱浓度,采用 ELISA 法检测炎症因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、TGF- β 1)以及 NO 含量,采用 qPCR 法和 Western blot 检测上述炎症因子及 iNOS 的 mRNA 和蛋白表达水平。结果发现,在 2.5~100.0 mg/L 质量浓度范围内,白屈菜碱对 IPEC-J2 细胞无毒性;2.5、5.0、10.0 mg/L 白屈菜碱可显著恢复 H_2O_2 诱导的 IPEC-J2 细胞存活率下降($P<0.05$)。经 H_2O_2 造模后,NO 含量极显著升高($P<0.01$)、IL-10 含量显著降低($P<0.05$)、其余炎症因子含量显著升高($P<0.05$),iNOS 及上述炎症因子的 mRNA 和蛋白表达水平均与 ELISA 检测结果趋势一致;而 3 个试验浓度的白屈菜碱均可显著地逆转以上变化。结果表明,白屈菜碱对 H_2O_2 诱导的 IPEC-J2 细胞炎症损伤具有显著的预防作用,具备开发成为防治猪肠炎药物的潜力。

关键词:白屈菜碱; H_2O_2 ; 炎症损伤; 炎症因子

中图分类号:S852.4 文献标志码:A 文章编号:1005-4545(2024)01-0128-07

DOI:10.16303/j.cnki.1005-4545.2024.01.18

Preventive effect of chelidone on H_2O_2 -induced inflammatory injury of IPEC-J2 cells

LIN Huiying¹, YANG Liyu¹, LI Jiawei¹, LIN Fu², LI Jian^{1*} (1.Fujian Key Laboratory of Traditional Chinese Veterinary Medicine and Animal Health, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China; 2.Fujian Fude Agricultural Development Co., Ltd, Fuzhou 350000, China)

Abstract: The intensive farming mode caused increasingly serious intestinal inflammatory injury and damaged intestinal epithelial barrier function, which affected the healthiness of swine. To investigate the protective effect of chelidone on inflammatory injury of porcine small intestinal epithelial cells, H_2O_2 was used to construct the inflammatory damage model of IPEC-J2 cells, and the appropriate concentration of chelidone was screened by MTT method, and the contents of inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β 1) and NO were detected by ELISA method, and the mRNA and protein expression levels of these inflammatory factors and iNOS were detected by qPCR and Western blot. The results showed that chelidone had no toxicity to IPEC-J2 cells in the concentration range of 2.5-100.0 mg/L, and 2.5, 5.0 and 10.0 mg/L chelidone could significantly recover the H_2O_2 -induced decline in the survival rate of IPEC-J2 cells ($P<0.05$). After H_2O_2 modeling, the content of NO was significantly increased ($P<0.01$), while the content of IL-10 was significantly decreased ($P<0.05$), but the content of other inflammatory factors was significantly increased ($P<0.05$). The mRNA and protein expression levels of iNOS and the above inflammatory factors were consistent with the ELISA results. And all the three concentrations

收稿日期:2023-03-30

基金项目:福建省科技重大专项资助项目(2021NZ029023)

作者简介:林惠莹(1998-),女,硕士。

*通信作者, E-mail:lijian@fafu.edu.cn

of chelidone could reverse the above changes. These results indicate that chelidone has a significant preventive effect on H_2O_2 -induced inflammatory damage of IPEC-J2 cells and has the potential to be developed as a drug against enteritis of swine.

Keywords: chelidone; H_2O_2 ; inflammatory injury; inflammatory factors

* Corresponding author, E-mail: lijian@fafu.edu.cn

白屈菜为罂粟科植物白屈菜 *Chelidonium majus* L. 的干燥全草, 又名山黄连、土黄连和假黄连, 最早记载见于明代《救荒本草》, 现收录于《中国药典》^[1]和《中国兽药典》^[2], 是临床常用中药, 在我国分布广泛, 每年夏、秋两季采挖, 全草入药, 味苦性凉, 归肺经和胃经, 具有解痉止痛、止咳平喘之功效, 主治腹痛、痢疾、肠炎、水肿、咳嗽等症^[3-4]。白屈菜主要有效成分及质量标志物(Q-marker)是苯并菲列啉型生物碱, 其中含量最高的是白屈菜碱(chelidone)^[5]。研究表明, 白屈菜碱能够通过限制 NF- κ B alpha 磷酸化和 RELA 的核转位抑制 NF- κ B 激活, 并通过阻断 c-Jun N-末端激酶和 p38 磷酸化而抑制丝裂原活化蛋白激酶途径, 从而缓解人结肠癌细胞 HCT 116 炎症反应^[6]。另外, 白屈菜碱能够显著抑制 NO 和 PGE2 产生, 降低 iNOS 和 COX-2 的 mRNA 和蛋白表达及促炎因子释放, 抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症^[7]。 H_2O_2 可以释放活性氧诱导炎症反应^[8-9]。本试验使用 H_2O_2 构建猪小肠上皮细胞系(IPEC-J2 cells)炎症损伤模型, 研究白屈菜碱对其主要炎症因子含量变化及表达水平的影响, 明确其对于细胞炎症损伤的预防作用, 为促进白屈菜用于防治猪肠道炎症提供科学依据。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂

猪小肠上皮细胞系 IPEC-J2 购自北纳生物公司(货号 BNCC338252); 白屈菜碱和血根碱(分析标准品, HPLC \geq 98)购自上海源叶生物科技有限公司(货号 B20053、B21412); H_2O_2 购自 Sigma-Aldrich (34.5%~36.5%, 货号 18304); DMEM 培养基及胎牛血清购自 HyClone 公司; ELISA 试剂盒购自南京博研生物科技有限公司; RNA 提取及反转录试剂盒购自普洛麦格(北京)生物技术有限公司; SYBR qPCR Master Mix 购自 Vazyme 公司; 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成; 抗体购自 In-

vitrogen 公司。

1.2 细胞培养

IPEC-J2 细胞培养于 DMEM 完全培养基(10% 胎牛血清), 转入 T-25 cm^2 细胞培养瓶, 于 37 $^{\circ}C$ 、5% CO_2 中培养, 倒置显微镜下观察细胞生长至 80% 以上, 加入 2 mL PBS 除去非贴壁细胞, 再加入 1 mL 胰酶作用 2 min 进行消化传代。

1.3 MTT 法检测细胞存活率

取对数生长期细胞, 调整细胞浓度至 7×10^4 个/mL, 接种至 96 孔板, 培养至细胞贴壁, 各孔加入不同质量浓度白屈菜碱溶液(0、2.5、5.0、10.0、25.0、50.0、100.0、200.0、400.0 mg/L), 每个质量浓度设 6 个重复孔, 继续培养 24 h 后, 每孔加入 20 μ L MTT 溶液, 继续培养 4 h 后, 弃上清液, 加入 100 μ L DMSO 溶液并振荡 10 min, 用酶标仪测量 D_{490} 值, 计算细胞存活率公式为: 细胞存活率(%) = $D_{\text{试验组}} / D_{\text{空白组}} \times 100\%$, 用以检测白屈菜碱对 IPEC-J2 细胞的毒性。

将浓度为 7×10^4 个/mL IPEC-J2 细胞接种至 96 孔板并培养至贴壁, 各孔加入不同质量浓度 H_2O_2 溶液(0、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3 mg/L), 每个质量浓度设 6 个重复孔, 作用 12 h 后按照上述方法检测细胞存活率, 选择存活率接近 50% 的 H_2O_2 溶液浓度作为后续试验的造模浓度。

将浓度为 7×10^4 个/mL IPEC-J2 细胞接种至 96 孔板并培养至贴壁, 各孔加入不同质量浓度白屈菜碱溶液(2.5、5.0、10.0、25.0、50.0、100.0 mg/L), 每个质量浓度设 6 个重复孔, 培养 24 h 后按照上述方法造模并检测细胞存活率。

1.4 ELISA 法检测 NO 及炎症因子含量

将 IPEC-J2 细胞分为空白组、 H_2O_2 组、低、中、高剂量白屈菜碱组(分别用 2.5、5.0、10.0 mg/L 白屈菜碱预处理细胞)以及阳性对照组(用 10 mg/L 血根碱预处理细胞), 按照 1.3 的方法培养细胞并造模, 依据 ELISA 试剂盒说明书检测 NO、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、TGF- β 1 含量。

1.5 qPCR 检测 iNOS 及炎症因子 mRNA 表达量

按照 1.4 的方法分组并处理细胞,提取总 RNA,核酸蛋白测定仪检测 RNA 纯度,琼脂糖凝胶电泳检验 RNA 完整性,反转录为 cDNA,以 GAPDH 作为内参基因,95 °C 预变性 30 s,95 °C 变性 10 s,55 °C 退火 15 s,60 °C 延伸 30 s,40 个循环;每个反应重复 3 次,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算基因相对表达量^[10]。引物序列信息见表 1。

表 1 引物信息

基因名称	引物序列(5'→3')
GAPDH	TCGGAGTGAACGGATTGGC
	GAAGGGGTCATTGATGGCGA
iNOS	CAGGGTGAAGCGTAACAAAGG
	CTGCTTGGCGCGAAGATGAG
IL-1 β	TGGTGTCTGTGATTGTGGCAAAGG
	TTTCAAGGACGATGGGCTCTTCTTC
IL-6	CGGTCTTGTGGAGTTTCAG
	TCTGGATTCTTTCCCTTTTG
IL-8	GACCCCAAGGAAAAGTGGGT
	TGACCAGCACAGGAATGAGG
IL-10	AGCCAGCATTAAGTCTGAGAACAGC
	GGTCAGCAACAAGTCGCCCATC
TNF- α	CCGACTATCTGGACTTTGCT
	CAGCCCCTCATTCTCTTTC
TGF- β 1	AACCTGCTTTGGCTTTCT
	CTGCTTCTTGGCTTCCTC

1.6 Western blot 检测 iNOS 及炎症因子蛋白表达量

按照 1.4 的方法分组并处理细胞,用 RIPA 细胞裂解液提取蛋白质,BCA 法测定蛋白浓度,4% SDS-PAGE 凝胶电泳 1.5 h 分离样品,通过半干法

(250 mA、100 min)转移到 PVDF 膜上,5%脱脂牛奶溶液封膜 2h,加入一抗(1:1 000)在 4 °C 孵育过夜,用 TBST 洗膜 3 次,再加入二抗室温孵育 2 h,用 ECL 化学发光系统检测目标条带。

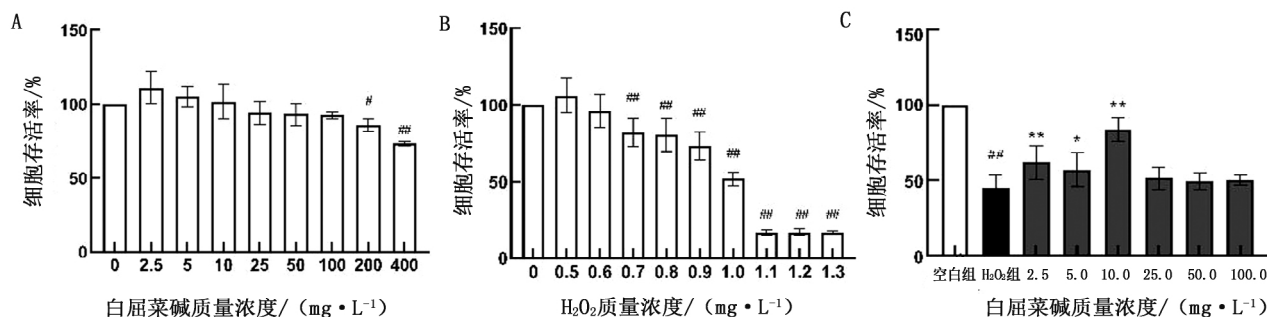
1.7 统计分析

使用 SPSS 24.0 软件对结果进行单因素方差分析(One-Way ANOVA),LSD 法进行多重比较,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义; $P < 0.01$ 表示差异有极显著性意义。

2 结果

2.1 H₂O₂ 的造模浓度及白屈菜碱对细胞活力的影响

白屈菜碱对 IPEC-J2 细胞存活率的影响结果见图 1A,2.5~100.0 mg/L 白屈菜碱溶液作用于正常生长的 IPEC-J2 细胞时,细胞存活率 $\geq 90\%$,即上述质量浓度范围对 IPEC-J2 细胞均是安全的。不同质量浓度 H₂O₂ 对细胞存活率的影响结果见图 1B,细胞存活率和 H₂O₂ 质量浓度呈明显的剂量依赖关系,当 TAA 质量浓度为 1 mg/L 时,细胞存活率显著降低至(52.03 \pm 2.2)% ,即选定该质量浓度 H₂O₂ 处理细胞 12 h 来建立 IPEC-J2 细胞炎症损伤模型。用安全质量浓度范围内(2.5、5.0、10.0、25.0、50.0、100.0 mg/L)的白屈菜碱溶液处理细胞 24 h 后造模,白屈菜碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞存活率的影响结果见图 1C,与模型组相比,2.5、5.0、10.0 mg/L 白屈菜碱可显著提高细胞存活率($P < 0.05$)。



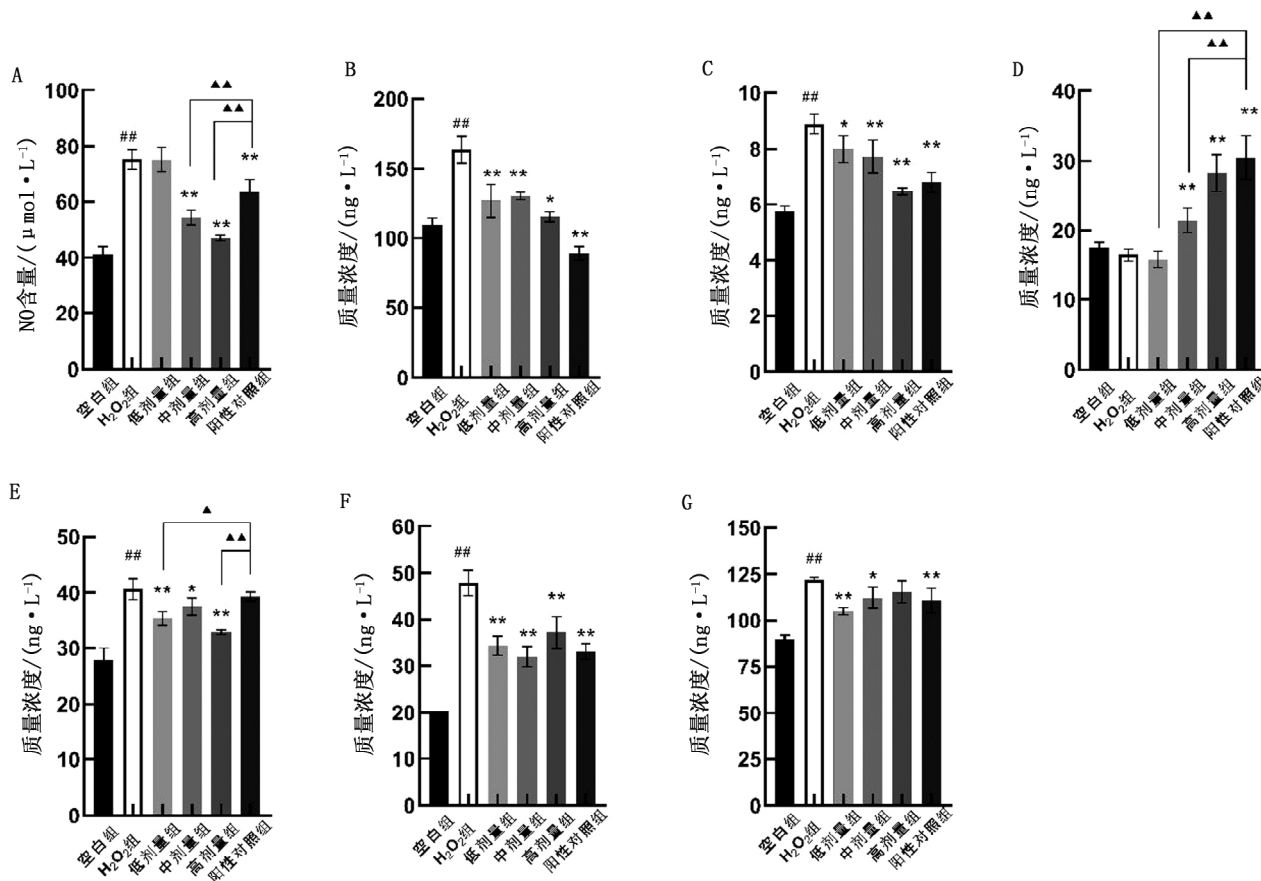
注:A.白屈菜碱对 IPEC-J2 细胞存活率的影响;B.H₂O₂ 对 IPEC-J2 细胞存活率的影响;C.白屈菜碱对 IPEC-J2 细胞损伤模型的影响。与空白组相比, # . $P < 0.05$, ## . $P < 0.01$;与 H₂O₂ 组相比, * . $P < 0.05$, ** . $P < 0.01$;与阳性对照组比, ▲ . $P < 0.05$, ▲▲ . $P < 0.01$ 。下同。

图 1 H₂O₂ 造模浓度及白屈菜碱对细胞活力的影响

2.2 白屈菜碱对 NO 和炎症因子含量的影响

白屈菜碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞 NO 和炎症因子含量的影响结果见图 2。与空白组相比, H₂O₂ 组 NO 以及 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、TGF-β1 含量显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), IL-10 含量变化不显著($P > 0.05$)。除低剂量白屈菜碱组 NO 含量与 H₂O₂ 组差异不显著($P > 0.05$)外, 其余各白屈菜碱处理组均可显著降低 NO 及 IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8、TGF-β1 含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 其中, 降

低 NO 的效果, 中、高剂量白屈菜碱显著优于阳性对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 降低 TNF-α 的效果, 低、中剂量白屈菜碱显著优于阳性对照组($P < 0.05$), 对于 IL-1β、IL-8 以及 TGF-β1 的降低效果, 白屈菜碱与阳性对照组差异不显著($P > 0.05$), 降低 IL-6 的效果, 3 个白屈菜碱组显著弱于阳性对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与 H₂O₂ 组相比, 中、高剂量白屈菜碱以及阳性对照均可显著升高 IL-10 含量($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。



注: A~G. 分别为 NO、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、TGF-β1、IL-1β。

图 2 白屈菜碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞 NO 和炎症因子含量的影响

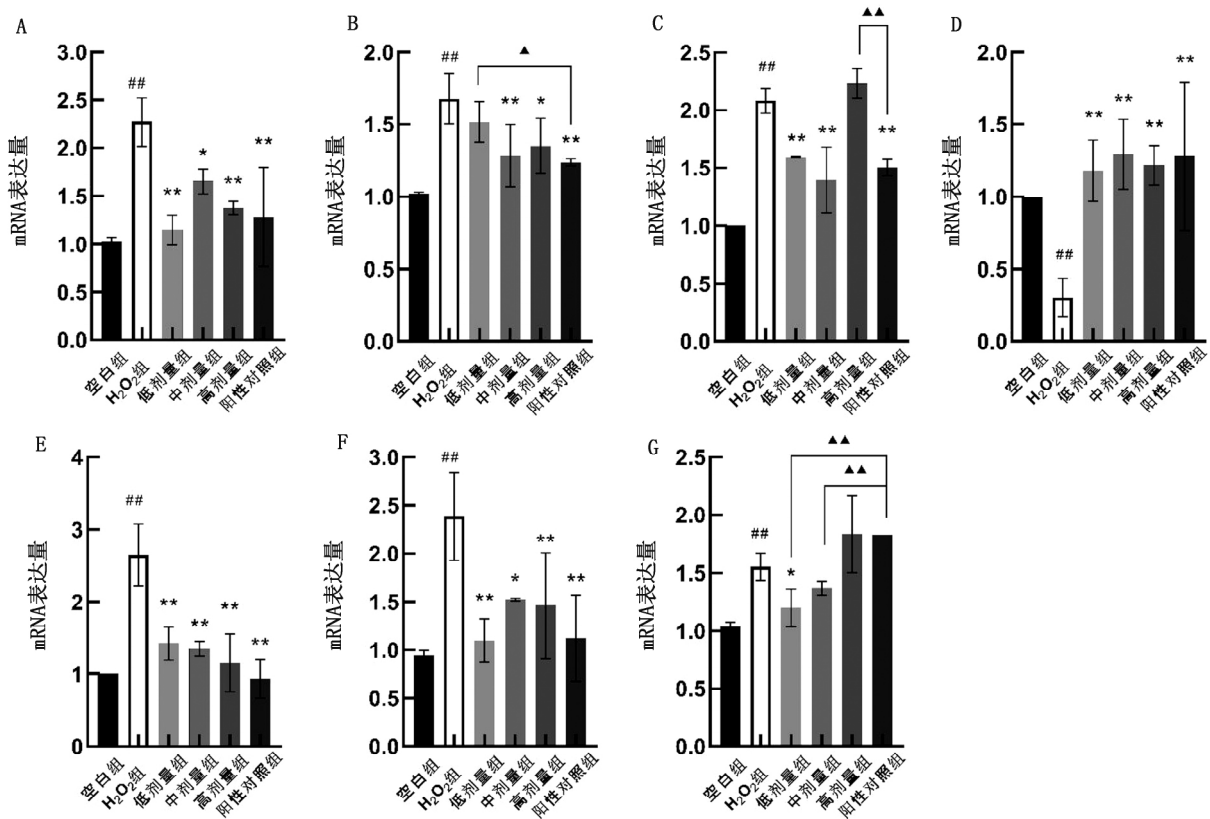
2.3 白屈菜碱对 iNOS 及炎症因子 mRNA 表达量的影响

白屈菜碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞 iNOS 和炎症因子 mRNA 表达量的影响结果见图 3。与空白组相比, H₂O₂ 组 iNOS 以及 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、TGF-β1 mRNA 表达量均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), IL-10 mRNA 表达量显著降低($P < 0.05$)。其中, 降低 IL-1β mRNA 的效果, 低、中剂量白屈菜碱显著优于阳性对照组($P < 0.01$); 降低 IL-6 mRNA 的效果, 低剂量白屈菜碱显著弱于阳性对照组($P < 0.05$); 降低 IL-8 mRNA 的效果, 高剂量白

屈菜碱显著弱于阳性对照组($P < 0.01$); 对于 iNOS、TNF-α、TGF-β1 mRNA 的作用效果, 白屈菜碱与阳性对照组差异不显著($P > 0.05$)。

2.4 白屈菜碱对 iNOS 及炎症因子蛋白表达量的影响

白屈菜碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞 iNOS 和炎症因子蛋白表达量的影响结果见图 4。与 2.3 中 mRNA 表达结果一致, 与空白组相比, H₂O₂ 组 iNOS 以及 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、TGF-β1 蛋白表达量均明显升高, 而 IL-10 蛋白表达量则明显降低。3 个剂量的白屈菜碱均可显著地逆转以上变化。



注: A~G. 分别为 NO、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、TGF- β 1、IL-1 β 。

图3 白屈菜碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞 iNOS 和炎症因子 mRNA 表达量的影响

3 讨论

肠道疾病一直是生猪集约化养殖中的棘手问题,而炎症损伤是众多肠道疾病发生时共有的病理变化,因此预防或缓解炎症损伤就成为防控肠道疾病的核心环节之一。由感染或刺激引发的肠道炎症反应,主要损伤肠上皮细胞^[11]。IPEC-J2 细胞来自新生仔猪空肠上皮,属于未分化的正常肠道上皮细胞,对炎症刺激的敏感程度高于 Caco-2 细胞等分化的肠上皮癌细胞^[12],是研究猪肠道上皮功能的成熟的细胞模型。

活性氧(ROS)是肠道炎症损伤的重要致病因子^[13]。肠上皮固有层中的巨噬细胞含有黄嘌呤氧化酶、胺氧化酶、醛氧化酶和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐(NADPH)氧化酶,感染或应激都能刺激其催化产生 ROS^[14]。另外,巨噬细胞激活后,产生炎症因子,而促炎因子又能诱导 iNOS 产生一氧化氮(NO),调节抗氧化和过氧化反应^[13]。双氧水(H₂O₂)作为释放 ROS 的直接来源,常被用于建立体外^[9]或体内的炎症损伤模型^[15]。

抗生素一直是防治肠道炎症的重要传统手段,但抗生素滥用也引发了药物残留、细菌耐药乃至食品安全等系列问题。白屈菜是多年生草本植物,全草入药,在我国大部分地区均有分布,主要生长在海拔 500~2 200 m 的山坡、山谷林缘草地,河道两旁^[16],环境适应力强,种子自播能力强,自然采收较为容易,且已开展驯化栽培工作,药材来源较为充足,具有良好的规模化开发前景^[17]。

炎症因子表达量的异常变化既是炎症反应的直接标志,也是炎症损伤进一步加深的调控因子^[18]。脂多糖(LPS)^[19]、肠出血性大肠杆菌(EHEC)^[20]、猪传染性胃肠炎病毒(TGEV)^[21]等不同炎症诱因处理 IPEC-J2 细胞,均会上调 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、TGF- β 1 表达量,下调 IL-10 表达量。本研究使用 H₂O₂ 建立 IPEC-J2 细胞炎症损伤模型,采用 ELISA、qPCR 和 Western blot 法检测炎症因子表达量变化情况,亦观察到相同的结果。

IL-1 β 是炎症反应关键介质,在炎症过程中会加剧损伤,还参与炎症继发反应的调控,并在感染部位吸引和激活适应性免疫系统^[22]。TNF- α 和 IL-6 同为重要的促炎因子,而 IL-6 表达又主要受 IL-1 β 和

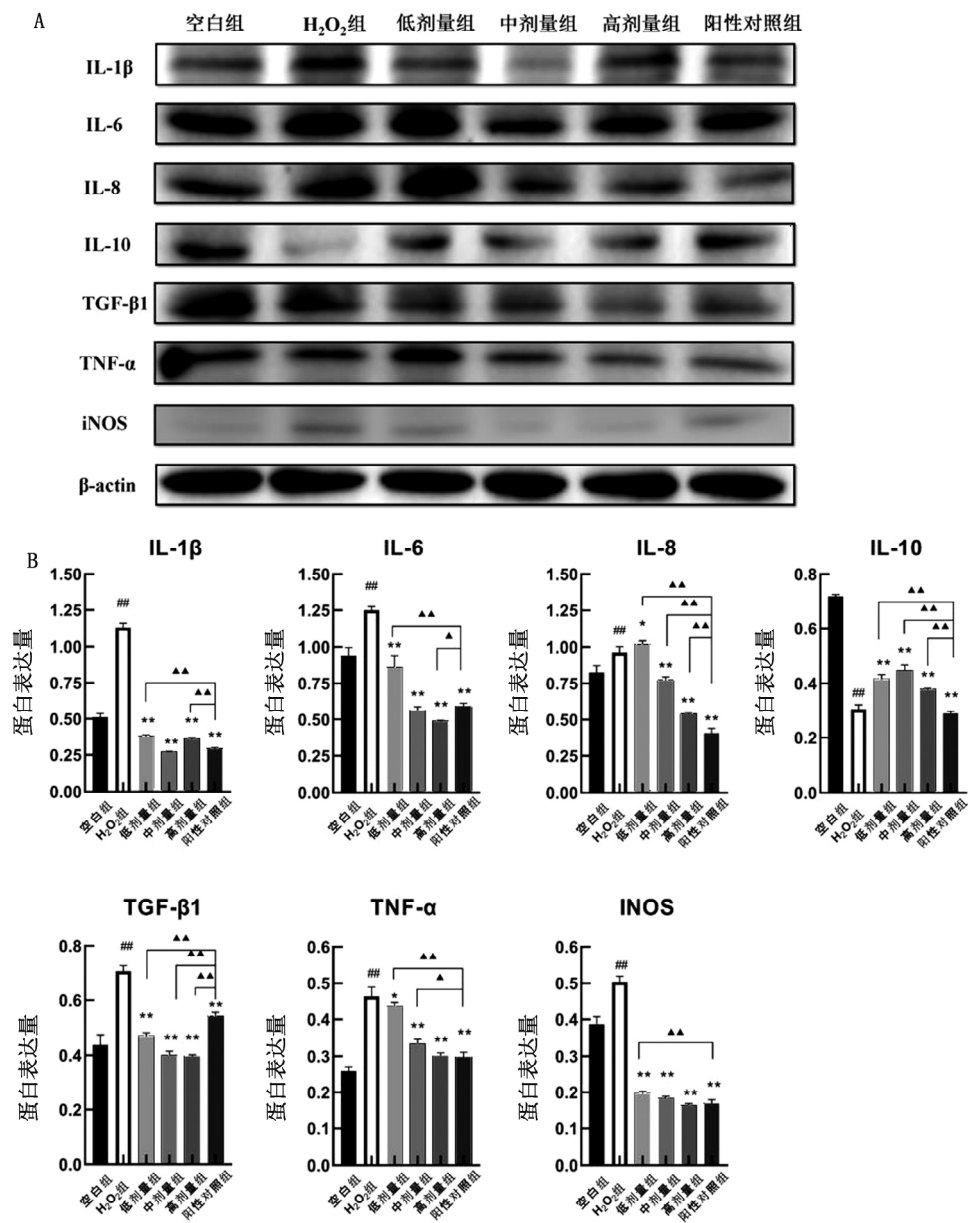


图4 白屈菜碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞 iNOS 和炎症因子蛋白表达量的影响

TNF- α 的诱导^[11]。本研究结果也表明上述 3 个炎症因子的变化情况具有高度相关性。ELISA 结果显示高剂量白屈菜碱对 TNF- α 的降低作用显著优于阳性对照, qPCR 和 Western blot 结果却显示高剂量白屈菜碱的效果与阳性对照差异不显著, 这可能是由于不同检测方法针对的细胞生命活动阶段不同。IL-6、IL-8 上的二聚体可与 NF- κ B 结合并将其激活, 进而转移至细胞核中以调控下游的炎症反应^[23]。张志宏等^[24] 研究发现白屈菜碱能够抑制 TNF- α 诱导的 HCT116 细胞 NF- κ B 的转录活性, 可以推测, 白屈菜碱对 IPEC-J2 细胞炎症反应的抑制作用, 可能也与 NF- κ B 途径相关。TGF- β 1 水平在发生急性炎症反应时会快速上升^[25], 而随着炎症

的持续, 其又会成为过度炎症反应的抑制因子^[26]。在本研究中, TGF- β 1 含量在造模后显著升高, 而白屈菜碱或血根碱可使其显著降低, 表明本研究的炎症反应尚处于急性上升期, 这与朱道仙等^[27] 的动物试验结果类似。

IL-10 是主要的抗炎因子, 主要由抗原呈递细胞如活化的 T 细胞、单核细胞、B 细胞和巨噬细胞分泌, 通过激活巨噬细胞来抑制炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达^[28]。研究表明, 黄芪多糖^[19]、 β -伴大豆球蛋白^[29]、丁酸梭菌^[30] 等多种物质均能显著上调炎症反应中的 IL-10 表达, 本研究与之类似, 不同剂量白屈菜碱均可显著上调 IL-10 表达, 且与阳性对照组相比差异不显著。上述结果表明, 白屈菜碱

能够通过显著抑制促炎因子、促进 IL-10 表达来发挥预防 IPEC-J2 细胞炎症损伤的作用。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会.中国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:112.
- [2] 中国兽药典委员会.中国兽药典(二部)[M].北京:中国农业出版社,2020:166-167.
- [3] 朱静琳.白屈菜靶向肿瘤微环境腺苷信号通路的抗肿瘤机制研究[D].西安:西北大学,2022.
- [4] 刘金龙.白屈菜红碱对三阴性乳腺癌抑制作用及机制研究[D].长春:长春中医药大学,2022.
- [5] 林惠莹,赵永兵,李荣强,等.白屈菜药理作用及质量标志物预测分析[J].中兽医医药杂志,2022,41(2):41-45.
- [6] ZHANG Z H, MI C, WANF K S, et al.Chelidone inhibits TNF- α induced inflammation by suppressing the NF- κ B pathways in HCT116 cells[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(1): 65-75.
- [7] LIAO W, HE X J, YI Z W, et al.Chelidone suppresses LPS-Induced production of inflammatory mediators through the inhibitory of the TLR4/NF-kappa B signaling pathway in RAW264.7 macrophages[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1151-1159.
- [8] SHEN C, WANG J, FENG M, et al.The mitochondrial-derived peptide MOTS-c Attenuates oxidative stress injury and the inflammatory response of H9C2 cells through the Nrf2/ARE and NF- κ B pathways[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2022, 13(5): 651-661.
- [9] 肖 勤,涂治骁,黄菲菲,等.细胞因子信号传导抑制因子 1 在双氧水诱导的 IPEC-1 细胞炎症和损伤中的作用[J].中国畜牧杂志,2021,57(7):159-163.
- [10] TAYLOR S, WAKEM M, DIJKMAN G, et al.A practical approach to RT-qPCR-Publishing data that conform to the MIQE guidelines[J]. *Methods*, 2010, 50(4): 1-5.
- [11] 陶 琦,刘希望,秦 哲,等.阿司匹林丁香酚酯对 LPS 诱导的 Caco-2 细胞炎症的作用效果对比[J].中国兽医学报,2023,43(2):374-381,387.
- [12] YAN H, AJUWON K M. Butyrate modifies intestinal barrier function in IPEC-J2 cells through a selective upregulation of tight junction proteins and activation of the Akt signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179586.
- [13] 陈丽霏,张世倡,肖 林,等.炎症性肠病中活性氧及抗氧化的研究进展[J].中国当代医药,2020,27(9):24-27.
- [14] 凌海慧,梁 葵,刘 蓉,等.中医药保护肠黏膜屏障治疗炎症性肠病的研究进展[J].天津中医药,2018,35(9):718-720.
- [15] NI H J, LU L, DENG J P, et al.Effects of glutamate and aspartate on serum antioxidative enzyme, sex hormones, and genital inflammation in boars challenged with hydrogen peroxide[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 4394695.
- [16] 李纬博.白屈菜生物活性化学成分的研究[D].陕西 杨凌:西北农林科技大学,2015.
- [17] 江健梅.驯化栽培白屈菜质量评价[D].长春:吉林农业大学,2017.
- [18] GU Y, SONG Y, YIN H, et al.Dietary supplementation with tributyrin prevented weaned pigs from growth retardation and lethal infection via modulation of inflammatory cytokines production, ileal expression, and intestinal acetate fermentation[J]. *J Anim Sci*, 2017, 95(1): 226-238.
- [19] 崔海燕,纪龙翔,朱宇晴,等.黄芪多糖对脂多糖诱导肠上皮细胞 IPEC-J2 氧化应激和炎症反应的缓解作用[J].河南师范大学学报(自然科学版),2022,50(4):101-106.
- [20] 翟俊磊,林 颖,王美艳,等.灵芝多糖对大肠杆菌感染 IPEC-1 细胞免疫功能的影响[J].动物营养学报,2021,33(12):7118-7130.
- [21] 王 岚.猪传染性胃肠炎病毒(TGEV)感染 IPEC-J2 细胞的炎症反应及亮氨酸的调控作用[D].四川 雅安:四川农业大学,2019.
- [22] GLORIA L P, DAVID B. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(4): 189-195.
- [23] 万迎春.硫化氢对幽门螺杆菌诱导的炎症相关因子 NF- κ B 及 IL-8 mRNA 表达的影响[D].长沙:中南大学,2012.
- [24] 张志宏.白屈菜碱对 NF- κ B 活化及相应靶基因表达的影响[D].吉林 延吉:延边大学,2018.
- [25] 胥 勇,王太平,刘 信.不同 AISA 分级急性脊髓创伤患者血清炎症因子和脑脊液生化指标的变化及其临床意义[J].中国现代医学杂志,2023,33(6):49-54.
- [26] LODYGA M, HINZ B. TGF- β 1 - A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101: 123-139.
- [27] 朱道仙,刘 莉,王璟琨,等.MCC950 通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎症小体改善高蛋白质饮食雏鹅生长性能、尿酸代谢和肾脏损伤[J].动物营养学报,2023,35(1):277-286.
- [28] OUYANG W, RUTZ S, CRELLIN N K, et al.Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 71-109.
- [29] 孙智峰,王 蕾,刘羽佳,等. β -伴大豆球蛋白对 IPEC-J2 细胞损伤的作用机制研究[J].西北农林科技大学学报(自然科学版),2022,50(1):27-35.
- [30] 杨 华,施杏芬,桂国弘,等.丁酸梭菌对产肠毒素大肠杆菌刺激猪肠道上皮细胞炎症反应的抑制效果[J].动物营养学报,2019,31(12):5688-5695.