

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.003

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.003>

BC-1215 抑制三硝基苯磺酸诱导的小鼠肠黏膜炎症反应

石岩, 姚俊, 许亚平

(江苏大学附属人民医院消化科, 江苏 镇江 212002)

[摘要] 目的: 探索F-box蛋白3(F-box protein 3, FBXO3)抑制剂BC-1215对三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的小鼠肠黏膜炎症反应的作用。方法: 将Balb/c小鼠随机分为4组, 每组10只, 2组给予TNBS灌肠诱导结肠炎(实验组), 其中1组给予BC-1215腹腔注射, 另1组给予磷酸缓冲盐溶液(PBS)腹腔注射; 另外2组给予等体积50%乙醇灌肠作为阴性对照组, 亦分别给予BC-1215或PBS腹腔注射。5 d后收集结肠组织, 通过对比体重、结肠缩短程度、结肠组织苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE)及髓过氧化物酶活性评估BC-1215对肠黏膜炎症影响, 使用荧光定量PCR(qRT-PCR)检测肠黏膜组织中炎症细胞因子IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-23及Th1细胞和Th17细胞相关细胞因子(IFN- γ 和IL-17A)和转录因子(T-bet和ROR γ t)表达。结果: BC-1215抑制TNBS诱导的小鼠体重下降、减轻小鼠结肠缩短程度和炎症细胞浸润, 并且抑制小鼠结肠组织中炎症细胞因子表达。结论: BC-1215对TNBS诱导的小鼠结肠炎具有保护作用, 对结肠炎具有潜在治疗作用。

[关键词] BC-1215; 结肠炎; 炎症细胞因子

BC-1215 inhibits trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice

SHI Yan, YAO Jun, XU Yaping

(Department of Gastroenterology, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu 212002, China)

Abstract **Objective:** To explore the effect of BC-1215 on TNBS-induced colitis in mice. **Methods:** Balb/c mice were randomly divided into four groups. Two groups were given TNBS enema to induce colitis, and then were intraperitoneally injected with BC-1215 and PBS, respectively. The other two groups were given an equal volume of 50% ethanol enema, and were also injected with BC-1215 or PBS intraperitoneally as a negative control group. Colon tissues were collected 5 days later, HE staining was used to detect pathological damage, and qRT-PCR was used to detect the expression of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IL-23), Th1 cells expressed IFN- γ and T-bet, and Th17 cells expressed IL-17A and ROR γ t. **Results:** BC-1215 can

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-06

通信作者 (Corresponding author): 许亚平, Email: xyp1201@163.com; 姚俊, Email: 13952943749@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省重点研发计划 (社会发展) 项目 (BE2017692)。This work was supported by Jiangsu Provincial Key Research and Development Program, China (BE2017692).

significantly alleviate the severity of TNBS-induced colitis, characterized by less body weight loss, moderate colon shortening, slight histological damage and low lower pro-inflammatory cytokines expression in mice.

Conclusion: BC-1215 has protective effects on TNBS-induced colitis in mice and has potential therapeutic effects on colitis.

Keywords BC-1215; colitis; inflammatory cytokines

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD)是一类发生于胃肠道的慢性、复发性炎症性疾病, 主要包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)及未分类IBD 3种临床类型^[1-3]。CD患者主要临床表现有腹痛、腹部包块、慢性腹泻、瘻管形成等, 非干酪肉芽肿为其典型病理学特征; UC患者表现有腹痛、黏液脓血便等, 炎症仅限于结肠。目前IBD的确切病因和发病机制仍不清楚, 其治疗仍面临巨大挑战。

越来越多的证据表明, 结肠中异常激活的CD4⁺ T细胞诱导的肠黏膜免疫反应紊乱在IBD和实验性结肠炎的发病机制中起关键作用^[4-6]。Th1和Th17细胞是CD4⁺ T细胞的2种亚型, 研究^[7-8]发现: Th1和Th17细胞在IBD患者炎症肠黏膜组织中显著升高, 分泌TNF- α , IFN- γ 和IL-17A等炎症因子损伤肠黏膜组织。三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的小鼠结肠炎是一种典型的由CD4⁺ T细胞介导的结肠炎模型, 其特点是结肠组织中有大量Th1和Th17细胞浸润, 分泌的TNF- α , IFN- γ 和IL-17A等炎症细胞因子显著增多, 引起肠道炎症免疫反应^[9-10]。

BC-1215是一种新型的F-box蛋白3(F-box protein 3, FBXO3)抑制剂。近年来研究^[11-13]发现BC-1215可有效减轻细菌性肺炎、缺血再灌注肺损伤及神经痛等疾病模型中的炎症反应。但BC-1215对CD4⁺ T细胞介导的结肠炎的影响仍不清楚。本研究主要研究BC-1215对TNBS诱导的小鼠结肠炎的作用。

1 对象与方法

1.1 TNBS 诱导的急性小鼠结肠炎模型构建

6~8周龄的雌性Balb/c小鼠购自江苏大学实验动物中心(中国, 江苏)。本研究中所有动物实验经江苏大学附属人民医院医学伦理委员会批准(伦理

号: K-20170033-Y)。

将小鼠随机分为4组, 每组10只, 其中2组设定为实验组(TNBS诱导结肠炎模型), 另外2组为阴性对照组, 实验前记录每组小鼠体重。造模方法参考Shi等^[9]的研究, 预先使用5%的TNBS(Sigma)溶液与等体积的无水乙醇混合配置成2.5%的TNBS溶液。使用1.25%戊巴比妥(80 μ L/只)将小鼠麻醉后, 通过聚乙烯导管将150 μ L的2.5%TNBS溶液注入距肛门4 cm的结肠腔中。然后将小鼠在垂直位置保持至少30 s, 以避免TNBS溶液排泄。12 h后开始给予其中1组小鼠BC-1215(5 mg/kg)腹腔注射, 每天1次; 给予另1组小鼠腹腔注射等体积磷酸盐缓冲液(PBS)。给予另外2组小鼠50%乙醇灌肠作为阴性对照组, 12 h后给予其中1组小鼠腹腔注射BC-1215, 每天1次; 给予另1组小鼠腹腔注射等体积PBS。5 d后, 记录每组小鼠体重, 处死小鼠后收集每组小鼠结肠组织, 测量结肠长度。取小鼠结肠组织, 用于检测细胞因子和转录因子mRNA表达水平和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性。在距离结肠末端2 cm处取1 cm小鼠结肠组织置于10%甲醛缓冲液中固定, 用于苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色。

1.2 HE染色及组织病理学评分

取1 cm小鼠结肠组织固定在10%甲醛缓冲液, 24 h后用石蜡包埋, 切片后进行HE染色用于组织病理学分析。组织学评分参考文献[14], 具体为: 0, 无炎症迹象; 1, 极低水平炎症; 2, 少量白细胞浸润; 3, 大量白细胞浸润, 血管密度增加, 结肠壁增厚; 4, 透壁浸润, 杯状细胞丢失, 高血管密度, 结肠壁增厚。

1.3 ELISA 检测 IL-17A 和 IFN- γ

结肠组织培养参考Zhou等^[15]研究, 具体为: 首先, 剪取适量结肠组织, 在含有青霉素和链霉

素的PBS中清洗两次。然后, 将结肠进一步剪碎后置于24孔细胞培养板中, 每孔加入1 mL 含青霉素和链霉素的RPMI 1640培养基, 置于37 ℃条件下培养24 h, 离心后收集上清液, 使用ELISA方法检测上清液中的细胞因子IL-17A和IFN- γ 水平。

1.4 qRT-PCR检测IL-17A, ROR γ t, IFN- γ , T-bet, TNF- α , IL-6, IL-23, IL-1 β

用TRIzol、氯仿、异丙醇等提取肠组织标本内总RNA, 使用TAKARA公司反转录试剂盒(RR036A)合成cDNA。各样本cDNA采用TAKARA公司qRT-PCR检测试剂盒(RR420A)进行反应, 管家基因GAPDH作为内参对照, 按照 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算细胞因子和转录因子mRNA的相对表达。所有小鼠引物由北京六合华大基因科技有限公司合成, 具体为IL-17A: 5'-TCAGCGTGTCCAAACACTGAG-3' (Forward), 5'-CGCCAAGGGAGTTAAAGACTT-3' (Reverse); ROR γ t: 5'-TCCACTACGGGGTTATCACCT-3' (Forward), 5'-AGTAGGCCACATTACACTGCT-3' (Reverse); IFN- γ : 5'-GCCACGGCACAGTCATTGA-3' (Forward), 5'-TGCTGATGGCCTGATTGTCTT-3' (Reverse); T-bet: 5'-AACCGCTTATATGTCCACCCA-3' (Forward), 5'-CTTGTTGTTGGTGAGCTTTAGC-3' (Reverse); TNF- α : 5'-CAGGCGGTGCCTATGTCTC-3' (Forward), 5'-CGATCACCCCGAAGTTCAGTAG-3' (Reverse); IL-6: 5'-TCTATACCACTTCACAAGTCGGA-3' (Forward), 5'-GAATTGCCATTGCACAACTCTTT-3' (Reverse); IL-23: 5'-AATAATGTGCCCCGTATCCAGT-3' (Forward), 5'-GCTCCCCTTTGAAGATGTCAG-3' (Reverse); IL-1 β : 5'-TTCAGGCAGGCAGTATCACTC-3' (Forward), 5'-GAAGGTCCACGGGAAAGACAC-3' (Reverse); GAPDH: 5'-TGACCTCAACTACATGGTCTACA-3' (Forward), 5'-CTTCCCATTCTCGGCCTTG-3' (Reverse)。

1.5 统计学处理

使用GraphPad Prism 5.0统计软件进行数据分析。数据以均数 $\pm$ 标准误(mean $\pm$ SD)表示。两组数据比较采用非配对 t 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BC-1215减轻TNBS诱导的小鼠炎症程度

造模开始及结束时称量小鼠体重, 发现TNBS可显著降低小鼠体重, 给予BC-1215治疗可减轻TNBS诱导的小鼠体重下降幅度(图1A)。称重后处死小鼠, 取各组小鼠结肠组织, 测量结肠全长进行对比, 发现BC-1215可显著减轻TNBS诱导的小鼠结肠缩短(图1B)。

取小鼠结肠组织进行HE染色发现, TNBS导致小鼠肠黏膜组织破坏, 大量炎症细胞浸润, BC-1215显著抑制TNBS对小鼠肠黏膜组织的破坏和炎症细胞浸润(图1C), BC-1215治疗组小鼠肠黏膜组织病理评分显著降低(图1D)。此外, TNBS可显著上调结肠组织中MPO活性, 但BC-1215腹腔注射明显降低结肠组织中MPO活性(图1E)。

2.2 BC-1215抑制TNBS诱导的炎症细胞因子表达

使用qRT-PCR方法检测各组小鼠肠黏膜组织中细胞因子表达水平, 发现BC-1215显著抑制TNBS诱导的炎症肠黏膜组织中IL-6, TNF- α , IL-1 β 和IL-23表达(图2), 提示BC-1215可能通过抑制肠黏膜组织中促炎症细胞因子表达调节肠黏膜炎症反应。

2.3 BC-1215抑制小鼠体内Th1和Th17细胞免疫反应

使用qRT-PCR方法检测各组小鼠肠黏膜组织中IFN- γ 和IL-17A mRNA表达水平, 发现BC-1215明显抑制TNBS诱导的炎症肠黏膜组织中IFN- γ 和IL-17A表达(图3A, B)。取适量小鼠结肠组织清洗后进行组织培养, ELISA方法检测结肠组织培养液中IFN- γ 和IL-17A蛋白水平, 发现BC-1215治疗组结肠组织培养液中IFN- γ 和IL-17A含量较非治疗组小鼠显著降低(图3C, D)。此外, qRT-PCR结果发现BC-1215治疗组小鼠炎症肠黏膜组织中转录因子T-bet和ROR γ t表达较非治疗组小鼠组织明显降低(图3E, F)。上述结果提示BC-1215可抑制结肠炎发生过程中Th1和Th17细胞免疫反应。

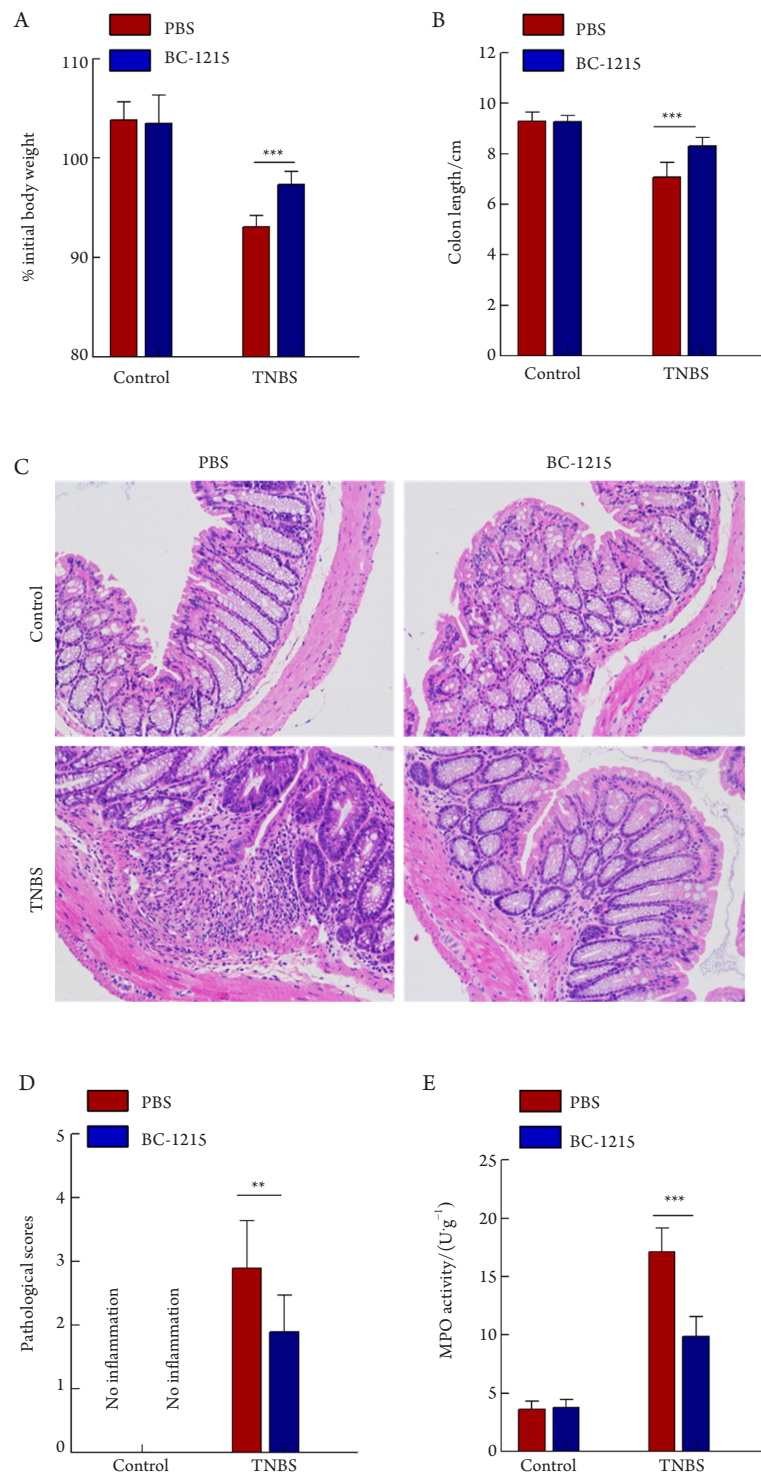


图1 BC-1215减轻TNBS诱导的小鼠炎症程度

Figure 1 BC-1215 ameliorated the severity of TNBS-induced colitis

各组小鼠体重(A)、结肠长度(B)、HE染色(C, ×200)、病理评分(D)及MPO活性(E)。** $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

The weight loss (A), colon length (B), HE staining (C, original magnification ×200), pathological score (D) and MPO activity (E).

** $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

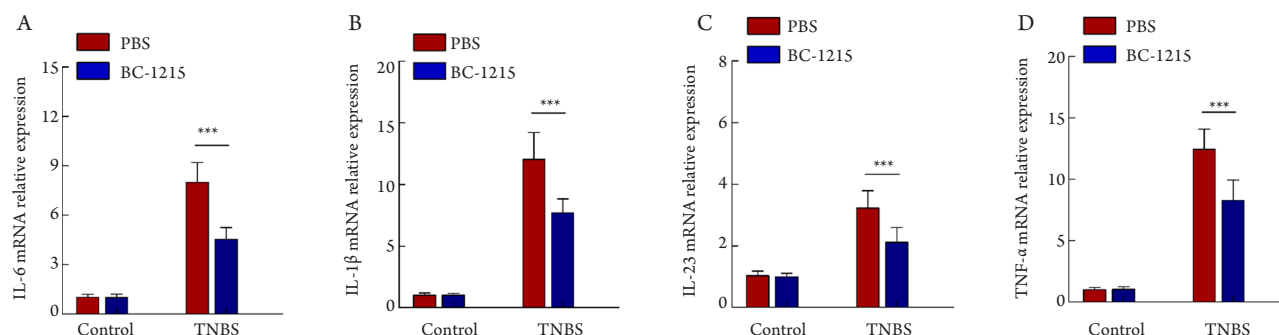


图2 BC-1215抑制TNBS诱导的炎症细胞因子表达

Figure 2 BC-1215 suppressed the expression of inflammatory cytokine in TNBS-induced colitis mice

取各组小鼠结肠组织并使用qRT-PCR检测IL-6, IL-1 β , IL-23, TNF- α mRNA表达水平。*** $P < 0.001$ 。

Colorectal tissues were collected and IL-6, IL-1 β , IL-23, TNF- α mRNA expression was detected by qRT-PCR. *** $P < 0.001$.

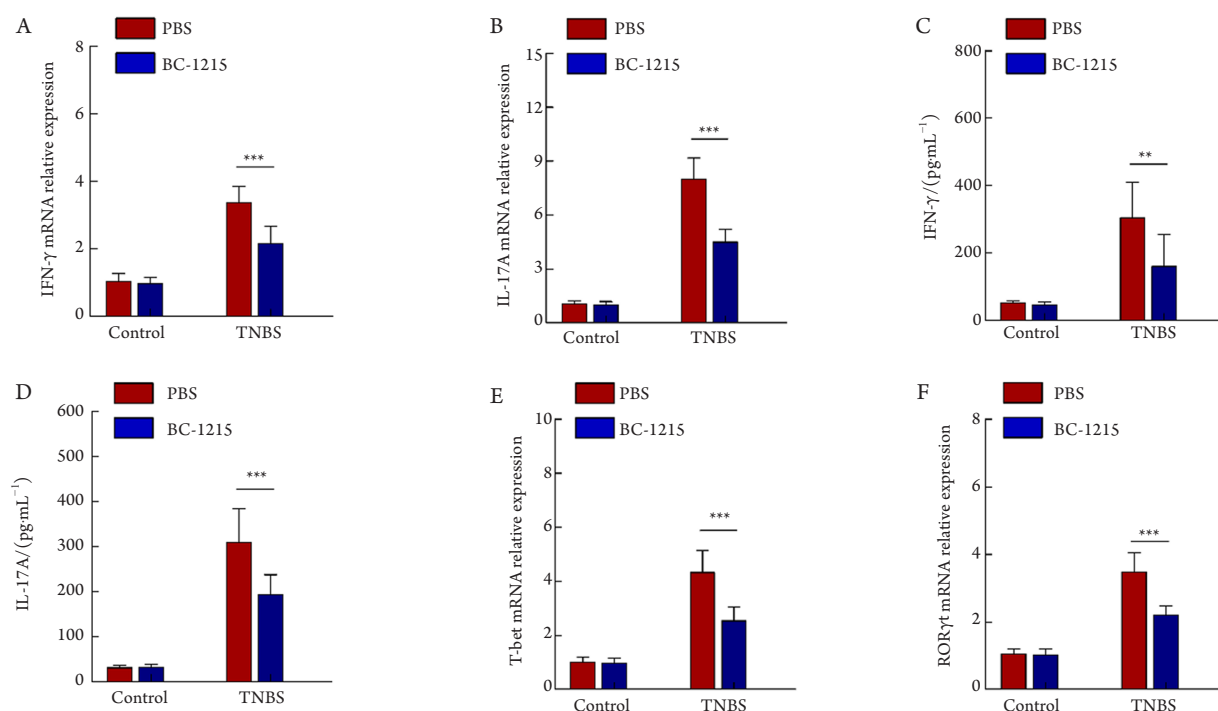


图3 BC-1215抑制小鼠体内Th1和Th17细胞免疫反应

Figure 3 BC-1215 inhibited Th1/Th17-mediated immune response in TNBS-induced colitis mice

取各组小鼠结肠组织并使用qRT-PCR检测IFN- γ (A), IL-17A(B), T-bet(E), ROR γ t(F) mRNA表达水平, 使用ELISA检测IFN- γ (C)和IL-17A(D)蛋白质水平。** $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

Colorectal tissues were collected and IFN- γ (A), IL-17A (B), T-bet (E), ROR γ t (F) mRNA expression was detected by qRT-PCR. Protein levels of IFN- γ (C) and IL-17A (D) were measured by ELISA. ** $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

3 讨论

BC-1215是一种新型的FBXO3蛋白抑制剂。Mallampalli等^[11]研究发现: BC-1215可降低Fbxo3-Fbx12的相互作用并且具有阻止SCF^{Fbxo3}催化的Fbx12泛素化作用; BC-1215可以有效降低TNF受

体相关因子(TNF receptor associated factor, TRAF)蛋白水平而不改变TRAF mRNA水平; 在体外, BC-1215可以抑制细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的人外周血单个核细胞中TRAF1-6蛋白表达以及Th1细胞相关的炎症细胞因子表达; 给予小鼠体内注射BC-1215可以抑制假单胞菌引起的肺损

伤、败血症等,表明BC-1215对炎症具有潜在治疗作用。研究^[12]发现:BC-1215通过抑制Fbxo3依赖的Fbxl2泛素化,从而增强TRAF2泛素化和降解,发挥强大镇痛作用,对神经性疼痛具有潜在治疗作用。在LPS诱导的小鼠肺损伤中,BC-1215可抑制转录因子NF- κ B及其下游基因IL-1 β , IL-6和IL-8表达,减轻LPS对肺组织损伤^[16]。最新研究^[13]表明,BC-1215可显著减轻动物模型中缺血再灌注引起的肺水肿,减轻支气管肺泡灌洗液中的氧化应激反应和降低炎性细胞因子水平;此外,BC-1215减轻受损伤的肺组织中缺血再灌注诱发的细胞凋亡,NF- κ B和丝裂原激活的蛋白激酶激活,表明BC-1215可能成为缺血再灌注诱导的肺损伤的新型治疗方法。上述研究表明BC-1215可抑制多种炎症反应,具有临床应用前景,但其对结肠炎的作用仍未可知。

本研究发现腹腔注射BC-1215可以显著减轻TNBS诱导的小鼠体重下降、结肠缩短及肠黏膜组织免疫细胞浸润和破坏。MPO活性与中性粒细胞在肠黏膜组织浸润程度呈明显正相关^[17],是反映急性肠炎的重要生化指标,TNBS可显著上调结肠组织中MPO活性,腹腔注射BC-1215可明显抑制TNBS诱导的结肠组织MPO活性增加,这些结果表明BC-1215可以改善TNBS诱导的小鼠肠黏膜炎症反应程度。

炎症细胞因子TNF- α , IL-1 β , IL-23和IL-6在IBD和TNBS诱导的小鼠结肠炎模型中具有重要作用。TNF- α 通过损伤上皮细胞紧密连接蛋白破坏肠黏膜屏障功能,导致肠黏膜炎症^[18]。阻断TNF- α 作用可以显著降低TNBS诱导的小鼠肠黏膜炎症^[19]。目前已有多种抗TNF- α 生物制剂用于IBD临床治疗,且取得显著治疗效果。IL-23由IL-12p40和IL-23p19亚基组成,主要由树突状细胞和单核细胞产生,在IBD和TNBS小鼠炎症肠黏膜组织中表达升高^[20-21]。IL-6和IL-1 β 在结肠炎中表达升高,通过激活STAT3促进CD4⁺T细胞分化为Th17细胞,IL-23对Th17细胞具有稳定作用^[22]。研究^[23]发现:BC-1215可显著抑制人外周血单个核细胞TNF- α , IL-23和IL-6等细胞因子表达。本研究发现:在TNBS诱导的小鼠结肠炎中,BC-1215可显著降低肠黏膜组织中TNF- α , IL-1 β , IL-6和IL-23表达,表明BC-1215通过抑制炎症因子TNF- α , IL-1 β , IL-6和IL-23发挥抗炎效应。

Th1细胞表达转录因子T-bet并分泌炎症因子

IFN- γ ,在多种自身免疫性疾病(包括IBD、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等)中发挥重要促炎作用^[24-25]。在IBD以及TNBS诱导的小鼠炎症肠黏膜组织中发现大量Th1细胞浸润,产生IFN- γ 介导炎症反应^[4]。本研究发现BC-1215可显著抑制TNBS诱导的小鼠肠黏膜组织中IFN- γ 表达,同时抑制其上游转录因子T-bet表达。这些结果表明,BC-1215可下调Th1细胞反应介导抗炎功能。

研究^[26]发现:Th17细胞分泌的IL-17A被发现结肠炎症发生发展过程中具有重要作用。IL-17A作用于免疫细胞后促进其分泌炎症趋化因子和细胞因子,造成肠黏膜炎症损伤。此外,IL-17A亦可以作用于肠上皮细胞,破坏肠黏膜屏障功能,加重肠黏膜炎症反应^[27]。本研究发现:使用BC-1215可以降低肠黏膜组织中的IL-17A水平,同时抑制其上游转录因子ROR γ t表达,这表明BC-1215的抗炎作用与肠黏膜组织中IL-17A的表达显著降低有关。

综上,本研究表明:BC-1215不仅改善TNBS诱导的小鼠肠黏膜炎症症状,包括减轻体重下降程度,减轻结肠组织缩短程度和组织病理学损伤,且抑制肠黏膜组织中IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-23, IL-17A和IFN- γ 等炎症细胞因子表达。这些研究结果提示BC-1215抑制的炎症免疫反应对TNBS小鼠结肠炎具有保护作用,对IBD的临床治疗具有潜在作用。

参考文献

1. Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Hassanian SM, et al. Vitamin D in inflammatory bowel disease: from biology to clinical implications[J]. Complement Ther Med, 2019, 47: 102189.
2. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, et al. History of inflammatory bowel diseases[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 14.
3. Zeng Z, Mukherjee A, Zhang H. From genetics to epigenetics, roles of epigenetics in inflammatory bowel disease[J]. Front Genet, 2019, 10: 1017.
4. Tindemans I, Joosse ME, Samsom JN. Dissecting the heterogeneity in T-cell mediated inflammation in IBD[J]. Cells, 2020, 9(1): 2.
5. Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, et al. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease[J]. J Autoimmun, 2018, 87: 38-49.
6. Hisamatsu T, Erben U, Köhl AA. The role of T-cell subsets in chronic inflammation in celiac disease and inflammatory bowel disease patients: more common mechanisms or more differences?[J]. Inflamm Intest

- Dis, 2016, 1(2): 52-62.
7. Ueno A, Ghosh A, Hung D, et al. Th17 plasticity and its changes associated with inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(43): 12283-12295.
 8. Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 45: 1-8.
 9. Shi Y, Dai S, Qiu C, et al. MicroRNA-219a-5p suppresses intestinal inflammation through inhibiting Th1/Th17-mediated immune responses in inflammatory bowel disease[J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(2): 303-312.
 10. Ge Y, Sun M, Wu W, et al. MicroRNA-125a suppresses intestinal mucosal inflammation through targeting ETS-1 in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *J Autoimmun*, 2019, 101: 109-120.
 11. Mallampalli RK, Coon TA, Glasser JR, et al. Targeting F box protein Fbxo3 to control cytokine-driven inflammation[J]. *J Immunol*, 2013, 191(10): 5247-5255.
 12. Lin TB, Hsieh MC, Lai CY, et al. Fbxo3-dependent Fbxl2 ubiquitination mediates neuropathic allodynia through the TRAF2/TNIK/GluR1 cascade[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(50): 16545-16560.
 13. Hung KY, Liao WI, Pao HP, et al. Targeting F-box protein Fbxo3 attenuates lung injury induced by ischemia-reperfusion in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 583.
 14. Wang H, Chao K, Ng SC, et al. Pro-inflammatory miR-223 mediates the cross-talk between the IL23 pathway and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. *Genome Biol*, 2016, 17: 58.
 15. Zhou J, Lai W, Yang W, et al. BLT1 in dendritic cells promotes Th1/Th17 differentiation and its deficiency ameliorates TNBS-induced colitis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(12): 1047-1056.
 16. Weathington NM, Álvarez D, Sembrat J, et al. Ex vivo lung perfusion as a human platform for preclinical small molecule testing[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(19): 4.
 17. Shi T, Xie Y, Fu Y, et al. The signaling axis of microRNA-31/interleukin-25 regulates Th1/Th17-mediated inflammation response in colitis[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(4): 983-995.
 18. Nava P, Koch S, Laukoetter MG, et al. Interferon- γ regulates intestinal epithelial homeostasis through converging β -catenin signaling pathways[J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 392-402.
 19. Shen C, de Hertogh G, Bullens DM, et al. Remission-inducing effect of anti-TNF monoclonal antibody in TNBS colitis: mechanisms beyond neutralization? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(3): 308-316.
 20. Abe K, Nguyen KP, Fine SD, et al. Conventional dendritic cells regulate the outcome of colonic inflammation independently of T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(43): 17022-17027.
 21. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN- γ axis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(6): 2269-2280.
 22. Kubo S, Nakayama S, Sakata K, et al. Janus kinase inhibitor baricitinib modulates human innate and adaptive immune system[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1510.
 23. Chen BB, Coon TA, Glasser JR, et al. A combinatorial F box protein directed pathway controls TRAF adaptor stability to regulate inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 470-479.
 24. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, et al. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity[J]. *Cytokine*. 2015, 72(2): 146-153.
 25. van Loosdregt J, Rossetti M, Spreafico R, et al. Increased autophagy in CD4+ T cells of rheumatoid arthritis patients results in T-cell hyperactivation and apoptosis resistance[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(12): 2862-2870.
 26. Gaffen S. IL-17 receptor composition[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 4.
 27. Hu CA, Hou Y, Yi D. Autophagy and tight junction proteins in the intestine and intestinal diseases[J]. *Anim Nutr*, 2015, 1(3): 123-127.

本文引用: 石岩, 姚俊, 许亚平. BC-1215抑制三硝基苯磺酸诱导的小鼠肠黏膜炎症反应[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(9): 2241-2247. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.003

Cite this article as: SHI Yan, YAO Jun, XU Yaping. BC-1215 inhibits trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(9): 2241-2247. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.003