

平卧菊三七醇提物对溃疡性结肠炎的改善作用

麻思萌, 覃秋芳, 马敏洁, 李玉桑, 李小军, 唐和斌

(中南民族大学药学院肝脏与民族药理学研究室, 湖北武汉 430074)

摘要: 本实验旨在研究平卧菊三七醇提物对溃疡性结肠炎的改善效果, 选用 BALB/c 雄性小鼠和 SD 雄性大鼠, 通过 TNBS-50% 乙醇溶液经肠给药, 分别建立轻、重度溃疡性结肠炎模型, 然后实施平卧菊三七不同剂量及其有效组分单独或组合的给药干预, 结合 H&E 和 PAS 染色技术, 评估结肠损伤的病理变化。结果表明, 对比轻度溃疡性结肠炎模型组, 低剂量平卧菊三七组糖原含量降低了 147.14%, 杯状细胞含量升高了 15.39%, 而高剂量平卧菊三七组糖原含量则降低了 178.89%, 杯状细胞含量升高了 36.77%。对比重度溃疡性结肠炎模型组, 平卧菊三七组相比于模型大鼠糖原含量升高了 45.00%, 杯状细胞含量相比于模型组升高了 95.62%。以上结果表明, 平卧菊三七对轻、重度溃疡性结肠炎的治疗均有显著效果, 可作为治疗溃疡性结肠炎的潜在药物进行深度开发。

关键字: 平卧菊三七; 绿原酸; 对羟基肉桂酸; 溃疡性结肠炎; 新资源食品

文章编号: 1673-9078(2020)02-12-17

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.2.003

Protective Effect of the Ethanol Extract from *Gynura procumbens* against Ulcerative Colitis

MA Si-meng, QIN Qiu-fang, MA Min-jie, LI Yu-sang, LI Xiao-jun, TANG He-bin

(Lab of Hepatopharmacology and Ethnopharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

Abstract: The purpose of this experiment was to examine the therapeutic effect of the ethanol extract from *Gynura procumbens* against ulcerative colitis. In this experiment, BALB/c male mice and SD male rats were used to establish animal models with mild and severe ulcerative colitis, respectively, through intrainstestinal administration of TNBS-50% ethanol solution. Then, different doses of *Gynura procumbens* extract and its effective components (alone or in combination) were administered separately, and H&E and PAS staining techniques were used to evaluate colonic injury-related pathological changes. The results showed that compared with the mild ulcerative colitis model group, the glycogen content of the low-dose and high-dose *Gynura procumbens* group decreased by 147.14% and 178.89%, respectively, with the goblet cell content of these two groups increased by 15.39% and 36.77%. Compared with the severe ulcerative colitis model group, the glycogen content of *Gynura procumbens* group increased by 45.00% with the goblet cells increasing by 95.62%. The *Gynura procumbens* extract can be used to treat mild and severe ulcerative colitis as a potential drug for further development.

Key words: *Gynura procumbens*; chlorogenic acid; P-hydroxycinnamic acid; ulcerative colitis; new resources food

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种病因不明, 常以腹痛、腹泻、脓血便等反复发作作为主要临床表现的慢性非特异性结肠炎症, 其病程长、难以完全根治, 甚则会恶变成癌^[1]。流行病学资料显示, 我国的溃疡性结肠炎发病率自 1990 年呈现出明显的上升趋势^[2], 在成人中可达到每十万人中即有 263 人患病。从全球范围来看, 溃疡性结肠炎的发病率与种族之间存在相关关系, 且黄种人与黑种人的发病率要

收稿日期: 2019-08-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673711; 81573887)

作者简介: 麻思萌(1997-), 女, 研究生, 研究方向: 民族药物的抗炎机制
通讯作者: 唐和斌(1970-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 肝脏与民族药理学

远远低于白种人, 同时, 家族史也成为导致溃疡性结肠炎发病的因素之一^[3]。此外, 到目前为止, 溃疡性结肠炎的致病因素和发病机制尚未完全明确, 因此, 医学上还没有可以完全治愈该疾病的方法^[4]。

在临床上, 溃疡性结肠炎的治疗常选用西药治疗的方法, 主要选用柳氮磺胺吡啶和美沙拉嗪等氨基水杨酸类药物。其中作为首选药物的柳氮磺胺吡啶对轻、中型溃疡性结肠炎的缓解有效率可达 80%, 但服用后常引起发热、皮疹、恶心和呕吐等不良反应, 严重者可引起皮肤坏死^[5]。此外, 对于病情反复且药物不良反应严重的疾病, 会使患者对于药物含有抗拒的心理, 而食物疗法则可减缓此种心理, 并且达到对病情的治疗效果。因此, 寻求一种食药同源之品来高效治疗溃

疡性结肠炎已成为医药界迫切亟待解决的问题。

平卧菊三七 (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr), 又称傣药帕崩板, 是一种菊科三七属植物^[6]。其味甘、性平, 具有较好的活血祛瘀、消肿止痛、护肝解肠毒等作用^[7,8], 被广泛应用于多种疾病的治疗。目前, 已分离出的活性成分主要为黄酮类、酚酸类、生物碱类等^[6]。其中, 酚酸类的绿原酸为此种植物的主要活性成分。此外, 平卧菊三七亦是一种被我国卫生部批准的新资源普通食品, 具有良好的食用价值。有研究表明平卧菊三七具有良好的抗炎作用及免疫活性^[9]。而溃疡性结肠炎则主要通过上皮细胞以及炎症细胞浸润等体现其轻重程度。故本研究将探讨平卧菊三七对轻、重度溃疡性结肠炎的改善作用, 为临床提供新的有效且安全的治疗手段。

迄今为止, 已有免疫法、物理刺激法以及复合法等多种可导致动物发生溃疡性结肠炎的方法, 通过查阅文献后发现采用三硝基苯磺酸 (2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic acid solution, TNBS)-50%乙醇溶液对大鼠进行造模, 可得到较理想的动物溃疡性结肠炎模型^[10], 因此, 本研究使用三硝基苯磺酸-50%乙醇溶液复合法构建模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 BALB/c 小鼠 54 只 (体重 18~20 g, 4 周龄, SPF 级; 动物合格证号: No.42000600024951) 和雄性 SD 大鼠 35 只 (体重 180~220 g, SPF 级; 动物合格证号: No.211002300040379) 分别由湖北省实验动物中心和湖北省疾病预防控制中心提供。食物和饮水供应充足, 温度保持范围在 20 °C~25 °C, 湿度保持范围 60%~70%, 光照/暗时间为 12/12 h 循环。

1.2 主要试剂与仪器

绿原酸, 上海源叶生物有限公司; 对羟基肉桂酸, 上海源叶生物有限公司; 柳氮磺胺吡啶, 上海信谊天平药业有限公司; 三硝基苯磺酸, 美国 Sigma 公司; 水合氯醛, 国药集团化学试剂有限公司; 生理盐水, 武汉滨湖双鹤药业有限公司; 二甲苯, 国药集团化学试剂有限公司; 苏木精, 南京建成科技公司; 伊红, 美国 AMRESKO 公司; 雪弗试剂, 武汉赛维尔生物科技有限公司; 高碘酸, 武汉赛维尔生物科技有限公司; TP1020 脱水机, 德国 Leica 公司; EG1150 石蜡包埋机, 德国 Leica 公司; RM2265 全自动轮转式切片机, 德国 Leica 公司; BTY 脱色摇床, 上海博通化学科技

有限公司。

1.3 平卧菊三七乙醇提取物的制备与其活性

成分分析

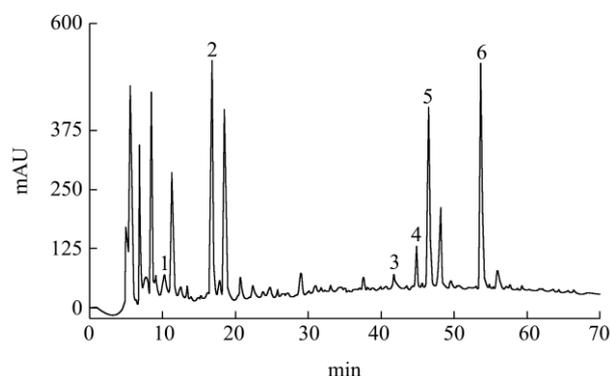


图 1 平卧菊三七乙醇提取物的液相分析图

Fig.1 The liquid phase analysis of the ethanol extract of *Gynura procumbens*

注: 峰 1~6 分别为新绿原酸、绿原酸、对羟基肉桂酸以及异绿原酸 A、B、C。

将海南省保亭黎苗族自治县产的平卧菊三七的干燥茎粉碎 (过八十目筛), 加入 80% V/V 的乙醇 (干燥茎用量与乙醇加入量比为 0.1 kg:1 L), 在 70 °C 条件下回流提取 3 次, 过滤, 合并滤液并浓缩干燥, 得到平卧菊三七的乙醇提取物。

取 50 mg 平卧菊三七的乙醇提取物溶于 0.5 mL 甲醇, 用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 并进行液相分析 (参照前期工作^[7])。结果显示 (图 1), 平卧菊三七干茎中新绿原酸、绿原酸、异绿原酸 A、B、C 以及对羟基肉桂酸含量分别为 0.003%、0.027%、0.05%、0.004%、0.007%、0.003%。

1.4 实验方法

1.4.1 雄性 BALB/c 小鼠的轻度溃疡性结肠炎模型的制备及实验步骤

利用 10% 的水合氯醛 (25 μL/10 g) 对 54 只成功通过 1% (m/V) TNBS (丙酮与橄榄油 4:1 混合后, 将混合溶液: 5% (m/V) TNBS 再 4:1 混匀即得) 预致敏测试的雄性 BALB/c 小鼠进行腹腔注射麻醉后, 根据 Stefan Wirtz^[11] 的方法, 使用 1 mL 注射器吸入相应溶液 (2.5% (m/V) TNBS-50%乙醇溶液, 空白对照组则为 50% 的乙醇溶液; 100 μL/只), 将注射器针头换成细导管, 将导管缓慢推入小鼠肛门约 4 cm, 倒置 1 min 防止漏液。

造模后第二天, 除空白对照组 (n=9) 外, 对其余小鼠进行给药 (随机分为 5 组, 每组 9 只): 模型组、

绿原酸组[25 mg/(kg·day)]、低剂量平卧菊三七乙醇提取物组[10 mg/(kg·day)]、高剂量平卧菊三七乙醇提取物组 [25 mg/(kg·day)] 和 柳氮磺胺吡啶组 [500 mg/(kg·day)]。对小鼠进行灌胃给药,持续 5 d,空白对照组和模型组都以 0.1 mL/10 g 的生理盐水灌胃;实验期间,保证小鼠自由饮食饮水,给药 5 d 之后处死小鼠。

1.4.2 雄性 SD 大鼠的重度溃疡性结肠炎模型的制备及实验步骤

使用 10%的水合氯醛(3 mL/kg)对 35 只雄性 SD 大鼠进行腹腔注射麻醉后,1 mL 注射器吸入相应溶液(12.5 mg/mL TNBS-50%乙醇溶液(400 μL/100 g),空白对照组为等体积生理盐水溶液),将注射器针头换成细导管,在石蜡油润滑后,将导管缓慢推入大鼠肛门约 8 cm,倒置 2~3 min 防止漏液。

造模后第二天,除空白对照组(n=5)外,对其余大鼠进行分组(随机分为 6 组,每组 5 只)并给药:模型组、绿原酸组[375 μg/(kg·day)]、对羟基肉桂酸组[2.25 μg/(kg·day)]、绿原酸+对羟基肉桂酸组(375 μg/(kg·day)+2.25 μg/(kg·day))、平卧菊三七乙醇提取物组 [75 mg/(kg·day)]、柳氮磺胺吡啶组 [200 mg/(kg·day)]。对大鼠进行灌胃给药,持续 5 d,空白对照组和模型组

大鼠以等体积的生理盐水灌胃;实验期间,让大鼠自由饮食饮水,给药 5 d 后处死大鼠。

1.5 肠道病理学检测

于造模完成后 5 d 处死实验小鼠和大鼠,肉眼观察结肠大体形态及粘膜损伤情况并进行拍照记录,截取实验小鼠的距离肛门约 4 cm(大鼠则约 8 cm)病变处结肠段,纱布包埋后利用福尔马林溶液固定 24 h,

再进行脱水 18 h,随后石蜡包埋,并连续切片 3 片,每片厚度为 3 μm,烘片后进行 H&E 染色观察其结肠结构及隐窝变化,进行 PAS 染色观察糖原水平(随机选取连续六个绒毛,利用多光谱进行定量)及杯状细胞水平,并在光学显微镜下观察其组织形态变化,进行病理学评分。

1.6 统计学处理

所有数据采用 GraphPad Prism 5.01 科学统计绘图软件进行分析,以 Mean±SD 表示,组间和组内采用双向方差分析,当 $p < 0.05$ 时,表示数据之间具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 平卧菊三七乙醇提取物有效改善 BALB/c 小鼠的轻度溃疡性结肠炎

如图 2a 所示,空白对照组中小鼠的结肠黏膜无充血水肿及溃疡形成;模型组与绿原酸组均出现黏膜充血及水肿;柳氮磺胺吡啶组中存在少量粘膜充血现象;经平卧菊三七乙醇提取物干预后,黏膜充血及水肿均明显减轻。

H&E 染色结果(图 2b)显示,空白对照组小鼠的结肠结构完整,各层次清晰,隐窝处未见肿胀变形;模型组中部分结构不完整,出现隐窝肿胀;绿原酸组结构较完整,但多存在隐窝肿胀;低剂量平卧菊三七乙醇提取物组小鼠的结肠存在轻微肿胀现象和隐窝变形趋势,而高剂量时则趋近于正常组,结构完整,隐窝处较少见肿胀现象;柳氮磺胺吡啶组结构较完整,但部分地方出现轻微水肿。

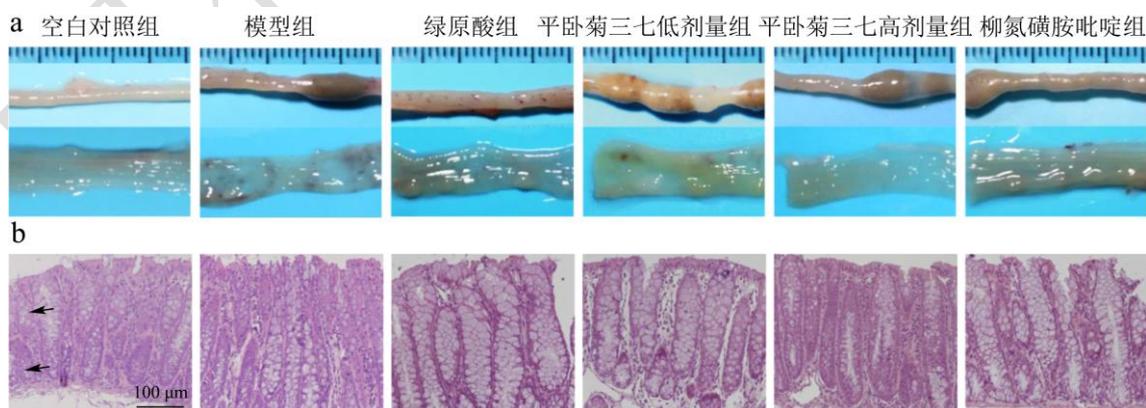


图 2 平卧菊三七乙醇提取物对 TNBS 诱导小鼠的轻度溃疡性结肠炎的影响

Fig.2 Effects of ethanol extracted *Gynura procumbens* on TNBS induced mild ulcerative colitis in mice

注: a 为各组小鼠结肠的外观代表图; b 为各组小鼠结肠的 H&E 染色代表图。

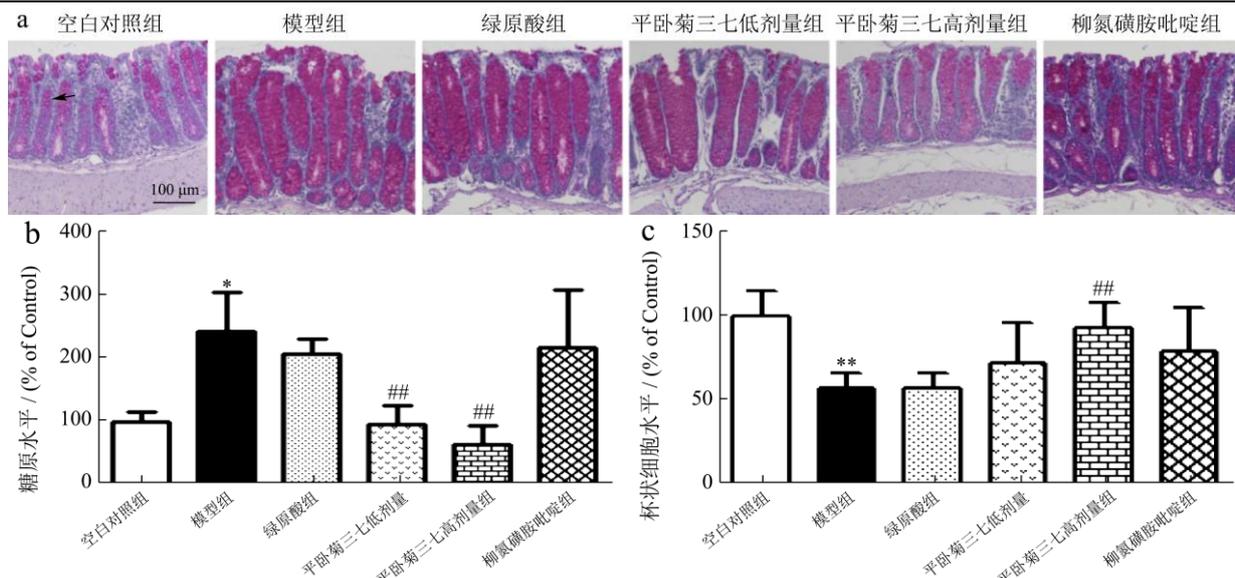


图3 平卧菊三七乙醇提取物对 TNBS 诱导小鼠的轻度溃疡性结肠炎的影响

Fig.3 Effects of ethanol extracted *Gynura procumbens* on TNBS induced mild ulcerative colitis in mice.

注：a 为各组小鼠结肠的 PAS 染色代表图；b 为各组小鼠结肠的 PAS 染色定量图；c 为各组小鼠结肠的杯状细胞个数定量图。* 为与空白对照组比较 $p < 0.05$ ，# 为与模型组比较 $p < 0.05$ 。

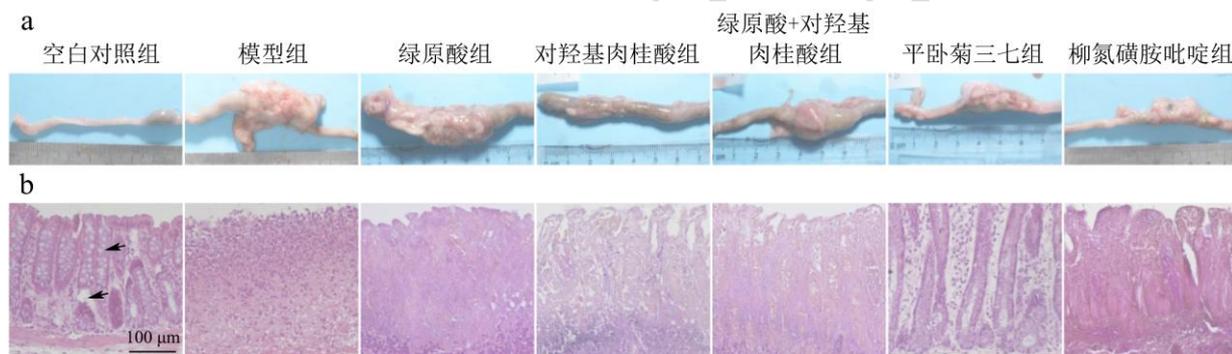


图4 平卧菊三七乙醇提取物对 TNBS 诱导大鼠的重度溃疡性结肠炎的改善影响

Fig.4 Effects of ethanol extracted *Gynura procumbens* on TNBS-induced severe ulcerative colitis in rats.

注：a 为各组大鼠结肠的外观代表图；b 为各组大鼠结肠的 H&E 染色代表图。

小鼠结肠组织 PAS 染色结果 (图 3a 和 3b) 显示, 空白对照组小鼠的结肠组织中糖原 (被染为紫红色) 分布正常; 模型组糖原含量显著增高, 相比于正常组, 升高率高达 142.94%; 绿原酸组中, 糖原含量相比于正常组, 糖原升高率依旧可达 107.41%; 低剂量平卧菊三七乙醇提取物组中小鼠的结肠中糖原相比于正常组降低 4.20%, 而高剂量则相比于正常组降低 35.95%; 对于柳氮磺胺吡啶组而言, 小鼠的结肠组织中糖原仍较多, 相比于正常组, 糖原升高率依旧可高达 118.28%。

小鼠结肠组织 PAS 染色结果 (图 3a 和 3c) 显示, 空白对照组小鼠的结肠组织中杯状细胞未增生且分布正常; 模型组杯状细胞增生严重且含量显著降低, 相比于正常组降低 43.59%; 绿原酸组相对于正常组依旧降低 42.73% 且杯状细胞存在增生, 与模型组无显著差

异; 低剂量平卧菊三七乙醇提取物组中杯状细胞相比于正常组降低 28.20%, 而高剂量的平卧菊三七乙醇提取物组中仅下降 6.82% 且几乎没有增生; 对于柳氮磺胺吡啶组而言, 小鼠的结肠组织中杯状细胞仍有下降, 相比于正常组, 杯状细胞含量降低 21.36% 且稍有增生。

2.2 平卧菊三七乙醇提取物有效改善 SD 大鼠的重度溃疡性结肠炎

如图 4a 所示, 空白对照组中大鼠的结肠黏膜无充血水肿及溃疡形成; 模型组及绿原酸组出现黏膜充血、水肿及增生, 溃疡严重; 对羟基肉桂酸组出现黏膜充血, 稍有增生; 绿原酸+对羟基肉桂酸组出现黏膜充血; 柳氮磺胺吡啶组大鼠的结肠溃疡较小, 增生程度

较轻；经平卧菊三七乙醇提取物干预后，结肠黏膜充血水肿均明显减轻。

H&E 染色结果（图 4b）显示，空白对照组大鼠的结肠粘膜结构完整，层次清晰，隐窝处未见肿胀变形；模型组及绿原酸组结构不完整，隐窝消失；对羟

基肉桂酸组结构不完整但较明显，隐窝肿胀变形；绿原酸+对羟基肉桂酸组结构相对较完整，可见隐窝；平卧菊三七乙醇提取物组大鼠结肠的结构趋近于正常组，结构完整，隐窝处较少见肿胀现象；柳氮磺胺吡啶组结构较完整，但隐窝仍存在变形。

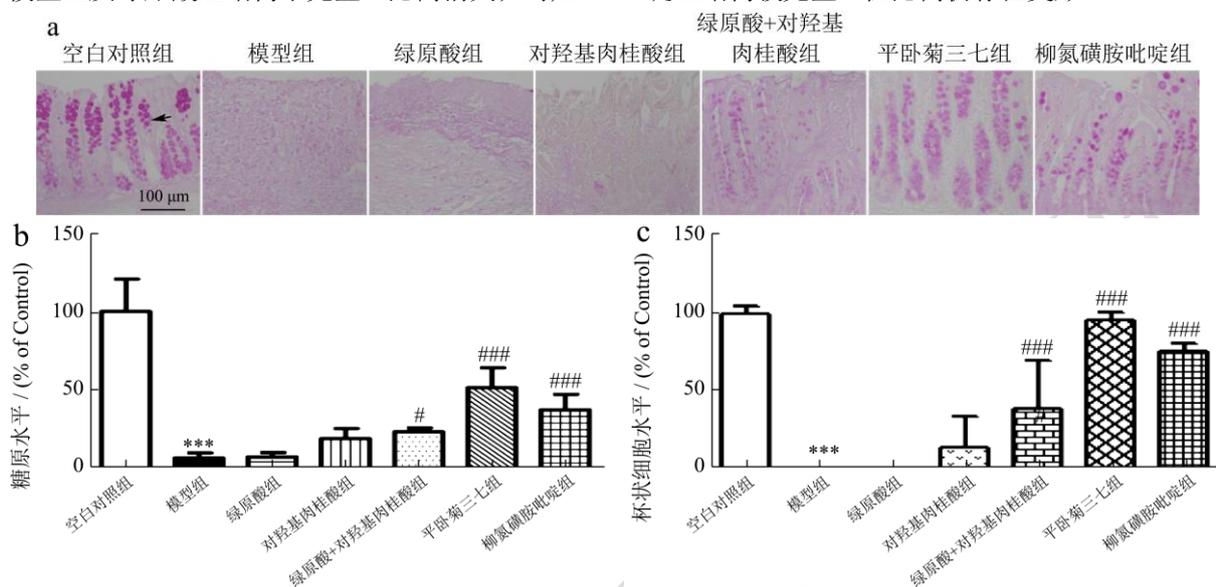


图 5 平卧菊三七乙醇提取物对 TNBS 诱导大鼠的重度溃疡性结肠炎的改善影响

Fig.5 Effects of ethanol extracted *Gynura procumbens* on TNBS-induced severe ulcerative colitis in rats.

注：a 为各组大鼠结肠的 PAS 染色代表图；b 为各组大鼠结肠的 PAS 染色定量图；c 为各组大鼠结肠的杯状细胞个数定量图。* 为与空白对照组比较 $p < 0.05$ ，# 为与模型组比较 $p < 0.05$ 。

大鼠结肠组织 PAS 染色结果（图 5a 和 5b）显示，空白对照组大鼠的结肠组织中糖原（被染为粉红色）分布正常；模型组与绿原酸组中糖原几乎全部消失，相比于正常组分别下降 93.71% 和 92.89%；对羟基肉桂酸组中糖原相比于正常组下降 81.17%；绿原酸+对羟基肉桂酸组中糖原较正常组而言仍较少，相比于正常组下降 76.89%；而平卧菊三七乙醇提取物组大鼠的结肠中糖原有明显回升趋势，相比于正常组，糖原含量仅下降 48.70%，且明显优于柳氮磺胺吡啶组（相比于正常组糖原含量下降 62.79%）。

大鼠结肠组织 PAS 染色结果（图 5a 和 5c）显示，空白对照组大鼠的结肠组织中杯状细胞未增生且分布正常；模型组与绿原酸组杯状细胞则全部消失，杯状细胞下降率为 100%；对羟基肉桂酸组中杯状细胞相比于正常组下降 86.27%；绿原酸+对羟基肉桂酸组中杯状细胞含量较正常组而言仍较少，相比于正常组下降 60.70%；而平卧菊三七乙醇提取物组中杯状细胞含量相比于正常组仅下降 4.38% 且杯状细胞几乎没有增生，明显优于柳氮磺胺吡啶组（相比于正常组杯状细胞个数下降 24.08%）。

2.3 溃疡性结肠炎小鼠以及大鼠结肠的病理

组织学评分

表 1 溃疡性结肠炎小鼠、大鼠结肠病理组织学评分标准

Table 1 Histopathological scoring criteria for ulcerative colitis

in mice and rats	
评分	上皮细胞
0 分	杯状细胞及隐窝形态正常
1 分	杯状细胞稍有损伤、隐窝少见肿胀现象
2 分	杯状细胞大面积损伤、隐窝肿胀存在变形趋势
3 分	杯状细胞含量明显下降、隐窝变形
4 分	杯状细胞以及隐窝细胞消失
评分	炎性细胞浸润
0 分	无炎性浸润
1 分	炎性浸润在隐窝基层层，伴随轻微水肿
2 分	炎性浸润到达黏膜肌层，伴随水肿
3 分	炎性浸润到达黏膜肌层，伴随粘膜增厚和明显水肿
4 分	炎性浸润到达黏膜下层

轻度溃疡性结肠炎模型组小鼠结肠病理组织学评分显著高于空白对照组，差异具有显著性 ($p < 0.05$)；平卧菊三七高剂量组的病理学组织评分显著低于模型组，差异具有显著性；绿原酸组、平卧菊三七低剂量组、柳氮磺胺吡啶组病理组织学评分低于模型组，但

差异无显著性 ($p>0.05$)。说明高剂量的平卧菊三七干预可以改善小鼠的轻度溃疡性结肠炎结肠病变。

重度溃疡性结肠炎模型组大鼠结肠病理组织学评分显著高于空白对照组, 差异具有显著性 ($p<0.05$); 绿原酸+对羟基肉桂酸组、平卧菊三七组、柳氮磺胺吡啶组的病理学组织评分显著低于模型组, 差异具有显著性; 对羟基肉桂酸组病理组织学评分低于模型组, 但差异无显著性 ($p>0.05$)。说明平卧菊三七的干预可以改善大鼠的重度溃疡性结肠炎结肠病变。

表 2 小鼠结肠切片病理评分结果

组别	N	显微镜下评分
空白对照组	9	0
模型组	9	2.45±0.33
绿原酸组	9	2.03±0.71
平卧菊三七低剂量组	9	1.67±0.52
平卧菊三七高剂量组	9	0.56±0.47
柳氮磺胺吡啶组	9	1.42±0.89

表 3 大鼠结肠切片病理评分结果

组别	N	显微镜下评分
空白对照组	5	0
模型组	5	4.67±0.33
绿原酸组	5	4.56±0.29
对羟基肉桂酸组	5	3.84±0.71
绿原酸+对羟基肉桂酸组	5	2.93±1.06
平卧菊三七组	5	1.69±0.57
柳氮磺胺吡啶组	5	2.01±1.14

3 结论

3.1 从小鼠以及大鼠不同程度的溃疡性结肠炎实验中发现, 绿原酸在单独给药过程中, 对于轻度溃疡性结肠炎有轻微效果, 但对于重度溃疡性结肠炎效果不明显。推测绿原酸对溃疡性结肠炎本身具有一定的治疗作用, 但对组织肿胀的消除作用不显著, 对糖原分泌以及恢复杯状细胞也无明显作用。而富含绿原酸的平卧菊三七乙醇提取物则效果良好, 对于小鼠轻度溃疡性结肠炎实验而言, 低剂量和高剂量的平卧菊三七乙醇提取物能维持结肠粘膜的结构, 明显控制糖原的分泌, 恢复杯状细胞, 高剂量组则可使组织趋近于正常组的生理状态, 且其效果也优于柳氮磺胺吡啶给药组。以上结果能够说明, 绿原酸本身有一定的效果, 且富含绿原酸的平卧菊三七乙醇提取物的效果更佳, 且平卧菊三七乙醇提取物中的其他成分能够与绿原酸

结合或者起到协同作用。

3.2 在本次实验中, 对对羟基肉桂酸(平卧菊三七中的另一活性成分)进行了探究。结果发现重度溃疡性结肠炎的大鼠经对羟基肉桂酸治疗后, 结肠组织依旧受损严重, 但糖原以及杯状细胞含量有回升迹象; 经绿原酸与对羟基肉桂酸联合治疗后, 治疗效果较绿原酸与对羟基肉桂酸单独使用好。

3.3 实验表明, 平卧菊三七对轻、重度溃疡性结肠炎的治疗均有显著效果, 可能是通过其有效成分的联用而达到最佳的治疗效果。对于平卧菊三七治疗溃疡性结肠炎的机制方面, 临床上目前尚不清楚, 猜测对于轻度溃疡性结肠炎, 平卧菊三七可能通过降低组织中糖原的异常升高以达到治疗溃疡性结肠炎的作用, 对于重度溃疡性结肠炎, 平卧菊三七可能通过恢复组织中的糖原以达到治疗溃疡性结肠炎的作用。通过对杯状细胞水平分析可发现, 对于轻度以及重度溃疡性结肠炎, 平卧菊三七均可通过杯状细胞水平的上调来对溃疡性结肠炎达到治疗效果。因此, 平卧菊三七具有良好的应用前景, 可作为有效治疗溃疡性结肠炎的潜在药物进行深度开发, 是一种对溃疡性结肠炎具有显著疗效的新资源食品。

参考文献

- [1] Ingrid Ordás, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis [J]. *The Lancet*, 2012, 380(9853): 1606-1619
- [2] Wang Y, Ouyang Q. Ulcerative colitis in China: Retrospective analysis of 3100 hospitalized patients [J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 22(9): 6
- [3] Fujii T, Sato M, Hosoi K, et al. Assessment of the family history of patients with ulcerative colitis at a single center in Japan [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2016, 63(5):1
- [4] Stange E F, Travis S P L, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis [J]. *Journal of Crohns & Colitis*, 2008, 2(1):1-23
- [5] Sharon P M, Ligumsky M, Rachmilewitz D, et al. Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine [J]. *Gastroenterology*, 1978, 75(4):638-640
- [6] Hew C S, Gam L H. Proteome analysis of abundant proteins extracted from the leaf of *Gynura procumbens* (Lour.) Merr [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2011, 165(7-8):1577-1586

(下转第 193 页)