

中药及有效成分靶向 M1/M2 巨噬细胞极化平衡治疗 炎症性肠病的研究进展

刘艺¹, 刘源², 孙志其¹, 鲁明源^{1*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250300;

2. 山东中医药大学 第一临床医学院, 济南 250300)

[摘要] 炎症性肠病(IBD)分为溃疡性结肠炎和克罗恩病,是一种与免疫功能紊乱密切相关的慢性复发性炎症性胃肠道疾病。IBD的发病机制与遗传易感性、免疫功能障碍、环境改变和肠道微生物群紊乱密切相关。现代研究发现,巨噬细胞极化在IBD发生发展中占有重要地位,能够影响炎症反应水平、肠道黏膜修复及肠道微生物群平衡等,是治疗IBD的潜在靶点。越来越多的研究表明,中药及其有效成分能够通过多途径调节巨噬细胞极化,平衡M1/M2巨噬细胞比率,从而抑制炎症反应,促进肠黏膜修复,减缓IBD的进一步发展。该文通过总结巨噬细胞极化的生物学过程与涉及靶点,详述其在IBD中的影响。同时对中药及其有效成分能够通过调控巨噬细胞极化改善IBD的最新研究作简要综述,以期中医药治疗IBD更好应用于临床提供新方向与新策略。

[关键词] 中药; 有效成分; 巨噬细胞极化; 炎症性肠病; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R574 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)02-0276-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231941 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231117.1546.005>

[网络出版日期] 2023-11-20 09:49:07

Treatment of Inflammatory Bowel Disease by Targeting M1/M2 Macrophage Polarization Balance with Traditional Chinese Medicine and Active Components: A Review

LIU Yi¹, LIU Yuan², SUN Zhiqi¹, LU Mingyuan^{1*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250300, China;

2. The First Clinical Medical School of Shandong University of TCM, Jinan 250300, China)

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD), consisting of ulcerative colitis and Crohn's disease, is a chronic relapsing inflammatory gastrointestinal disease closely associated with immune dysfunction. The pathogenesis of IBD is closely related to genetic susceptibility, immune system dysfunction, environmental change, and intestinal microbial dysbiosis. Modern research has found that macrophage polarization plays an important role in the development of IBD and can affect the level of inflammatory response, intestinal mucosal repair, and intestinal microbial balance, making it a potential target for IBD treatment. Increasing evidence suggests that traditional Chinese medicine and its active components can regulate macrophage polarization through multiple pathways and balance the M1/M2 macrophage ratio, thus inhibiting inflammatory response, promoting intestinal mucosal repair, and slowing down the progression of IBD. This article summarized the biological processes and targets involved in macrophage polarization and discussed its impact on IBD. It also

[收稿日期] 2023-09-26

[基金项目] 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023118);山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室项目

[第一作者] 刘艺,硕士,从事《黄帝内经》理论与临床应用研究,E-mail:1848459779@qq.com

[通信作者] *鲁明源,博士,教授,从事《黄帝内经》理论与临床应用研究及中医脾胃病的理论与临床研究,E-mail:605432055@qq.com

provided a brief overview of the latest research on how traditional Chinese medicine and its active components can improve IBD by regulating macrophage polarization, so as to provide new directions and strategies for the clinical application of traditional Chinese medicine in IBD treatment.

[Keywords] traditional Chinese medicine; active components; macrophage polarization; inflammatory bowel disease; research progress

炎症性肠病(IBD)是常见的慢性免疫炎症性胃肠道疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)^[1]。IBD的典型症状包括腹痛、腹泻、大便带血和体质量减轻,这是由于肠道免疫功能失调、微生物群紊乱和肠道上皮屏障功能障碍引起的^[2-3]。IBD在全球范围内的发病率逐步上升^[4],2016年研究显示,我国IBD患病率为40人/10万人,未来患病人群预计将以0.5%的速度增长,给患者和社会带来巨大的经济和心理负担。更重要的是,最近研究发现IBD患者患小肠癌和胰腺癌的风险更高^[5]。因此,预防和及时治疗IBD非常重要。IBD的发病机制较为复杂,其中遗传因素、环境因素、肠道菌群和免疫系统之间的相互影响被认为在IBD的发病过程中起着关键作用^[6]。现代学者对巨噬细胞、T细胞、B细胞和树突状细胞(DCs)等各类免疫细胞在IBD中的关键功能和调控机制已有深入研究,其中巨噬细胞被称为肠道免疫稳态的关键守门人,对IBD具有重要影响^[7]。研究发现,巨噬细胞能够影响T细胞的极化和分化,并能够释放足够水平的B细胞淋巴活化因子(BAFF)有效诱导B细胞增殖^[8-9]。而间充质干细胞和T细胞分泌的 γ 干扰素(IFN- γ)亦可通过促进巨噬细胞的极化来影响肠道炎症的进展^[10]。因此,调节巨噬细胞及其极化状态,改善肠道微环境,可能对IBD的治疗具有巨大的潜力。

目前,针对IBD的治疗尚无特效疗法,传统西医疗法(包括药物治疗、内镜治疗和手术治疗)虽能减轻临床症状,但仍有较多不良反应^[11]。中医药在治疗IBD方面有着悠久的历史 and 独特的优势,大量现代研究显示中药及其有效成分能够通过参与巨噬细胞极化调节肠道炎症反应、微生物稳态、氧化应激等过程来实现防治IBD的作用,具有潜在的抗IBD活性。本文综述了巨噬细胞极化在IBD中的作用机制与影响,以及中药及其有效成分通过调节M1/M2巨噬细胞极化平衡治疗IBD的潜在机制与研究进展,以期为IBD的临床治疗提供更安全可靠的新方向与新策略。

1 IBD中的巨噬细胞

巨噬细胞属于吞噬细胞,是肠道中最常见的白细胞之一^[12]。巨噬细胞存在于肠道黏膜固有层中,当肠道屏障功能受损,尤其是发生IBD时,巨噬细胞能够吞噬消除病原体、促进肠道黏膜屏障的修复并协调免疫反应的发展,从而维持肠道稳态。但生物学功能失调的巨噬细胞也是慢性炎症性疾病(包括IBD)的核心特征^[13]。研究表明,在IBD小鼠模型中,巨噬细胞通过激活Wnt信号通路促进黏膜修复^[14]。此外,巨噬细胞集落刺激因子(CSF)对小肠干细胞的生态维持至关重要^[15]。另有一项研究通过构建人肠道样体—巨噬细胞共培养模型发现巨噬细胞分泌的细胞因子如白细胞介素(IL)-6、IL-8、IFN- γ 和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)可能在促进肠道上皮成熟和增强物理屏障方面发挥潜在作用^[16]。

巨噬细胞是高度异质细胞,具有生物可塑性及整合环境信号能力,从而改变自身表型和功能^[17]。巨噬细胞向不同表型的极化与肠道稳态变化和疾病进展有关。根据不同的激活状态,巨噬细胞分为代表促炎状态的M1巨噬细胞和代表抗炎状态的M2巨噬细胞^[18]。在IBD中,由于大量巨噬细胞浸润到肠黏膜中,导致巨噬细胞呈现出与组织驻留巨噬细胞(TRMs)在稳态下不同的表型和分布^[19-20]。M1巨噬细胞会产生大量促炎细胞因子和趋化因子,加剧炎症反应和肠道组织损伤,而M2巨噬细胞具有强大的释放抗炎细胞因子的能力(如IL-10),参与损伤后的组织重塑和修复,并促进血管生成^[21]。M1巨噬细胞和促炎细胞因子会加重IBD,而M2巨噬细胞促进组织修复和缓解炎症,减轻IBD症状。因此,针对巨噬细胞极化并使其表型适应微环境可能对IBD的治疗具有巨大的潜力。

2 巨噬细胞表型的分化

巨噬细胞是先天免疫系统的重要组成部分,主要包括参与免疫反应的骨髓单核细胞衍生的巨噬细胞和静息状态下执行吞噬作用的TRMs^[22]。在感染和组织损伤导致TRMs大量消耗的情况下,血液循环中的单核细胞可以衍化并重建TRMs^[23]。成熟的巨噬细胞在表型和功能上表现出高度异质性,

并能够在微环境信号的作用下发生极化,以获得不同的功能(增强出版附加材料)。

2.1 M1巨噬细胞的表型与功能 M1巨噬细胞通过粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、Toll样受体(TLR)配体[如脂多糖LPS]或辅助性T细胞(Th)1型细胞因子(如IFN- γ)被激活^[24]。这些细胞高度表达CD68、CD80和人类白细胞DR抗原^[25]。巨噬细胞向M1表型的转化涉及多种关键转录因子,如Janus激酶/信号转导因子、转录激活因子1、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B1(PI3K/Akt1)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、干扰素调节因子5(IRF5)和Notch信号因子^[26]。在炎症反应的早期阶段,M1巨噬细胞能够吞噬外来病原体并清除伤口中的细菌和细胞残骸。然而,由于M1巨噬细胞持续分泌更多促炎细胞因子,如IL-12、IL-23和IL-1 β ,同时,免疫应激状态下导致较高水平诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和活性氧化物(ROS)合成,最终导致炎症反应进一步加剧,Th1和Th17的免疫反应显著增强,进而加重肠上皮损伤,延缓肠道上皮伤口愈合^[27-28]。

2.2 M2巨噬细胞的表型与功能 M2巨噬细胞具有抗炎作用,主要由CSF、Th2细胞因子IL-4和IL-13诱导产生^[10]。M2巨噬细胞极化主要是由转录因子的激活引起的,其中包括信号转导和转录激活因子6(STAT6)、PI3K/Akt2、干扰素调节因子4(IRF4)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)^[29]。M2巨噬细胞的特点是分泌IL-12等促炎因子水平低,而分泌抗炎因子IL-10水平高,同时表达CD206、CD163和稳定素-1^[30]。M2巨噬细胞通过促进Th2反应激活TGF- β ,进一步促进组织重塑,并产生基质金属蛋白酶(MMPs),控制细胞外基质的周转,清除坏死细胞和各种可能促进组织损伤的M1巨噬细胞反应生成的破坏成分^[31]。此外,M2巨噬细胞在促进损伤愈合的同时,通过减少促纤维化介质危险信号的释放,抑制过度纤维化^[32]。不同的微环境和信号刺激可以将M2巨噬细胞极化为不同的亚型,如M2a、M2b、M2c和M2d型^[33]。在IL-4和IL-13刺激后,M2a巨噬细胞表达高水平的CD86、CD163、CD206、IL-1R和C-C趋化因子(CCL)13、CCL17、CCL18、CCL22和CCL24,同时分泌促纤维化因子如TGF- β 、胰岛素样生长因子(IGF)和纤维连接蛋白,这些细胞因子是组织修复的必备条件^[34]。M2b巨噬细胞是由TLR、IL-1R和免疫复合物(ICs)诱导产生,其特征是细胞表面CD14和CD80表达水平升高,人白细胞DR抗原的

表达降低,同时还能够分泌抗炎细胞因子IL-10,并招募调节性T细胞以对抗炎症^[35]。M2c巨噬细胞是通过IL-10、TGF- β 和糖皮质激素诱导产生,其特征是细胞表面过度表达CD163和CD206,并释放较高水平的抗炎细胞因子IL-10和TGF- β ,参与抑制炎症和促进组织修复的过程^[36]。同时,M2c巨噬细胞还通过释放CCL16和CCL18趋化因子,吸引嗜酸性粒细胞和静止T细胞的聚集^[37]。

3 IBD与巨噬细胞极化

在IBD中,M2巨噬细胞是缓解肠道炎症并促进肠黏膜愈合的重要因素,而M1巨噬细胞则起到相反作用。研究发现,M1巨噬细胞被激活产生后使得局部巨噬细胞群的平衡被打破,从而转向促炎状态。将M1巨噬细胞与肠道上皮细胞共培养后,发现肠道上皮屏障的完整性受到破坏,具体表现为紧密连接蛋白的破裂及肠道上皮细胞诱导凋亡,从而促进了IBD的发展,然而这种实验现象在与M2巨噬细胞共培养时并未发现^[38]。此外,有研究表明,M2巨噬细胞表型极化不足的实验小鼠对硫酸葡聚糖钠(DSS)诱导的结肠炎反应更为敏感^[39]。临床检测发现患有IBD的患者和无肠道炎症的患者,其肠道中巨噬细胞亚型的分布大不相同。其中正常结肠组织中的驻留巨噬细胞是CD163⁺表型,这一结果表明M2亚型巨噬细胞在正常肠道组织基底膜下层是持续存在的^[40]。在炎性肠道组织中,iNOS⁺和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)⁺表型的细胞在肠道上皮区大量积累,而在IBD患者中iNOS⁺表型与CD163⁺表型的巨噬细胞比例高于正常肠道组织,这表明IBD患者肠道组织基底膜下层巨噬细胞亚群的平衡已经转变为促炎状态^[41]。最近的一项研究发现,从健康人或非活动性IBD患者肠道组织中分离出的单核细胞经过人IL-4诱导后可以分化为巨噬细胞,且具有抗炎性表型CD206⁺、CCL18⁺及CD163⁺,在体外通过分泌TGF- β 可以促进肠上皮损伤的修复,并显著缓解UC模型小鼠的肠道炎症表现^[42]。这一发现证明了IBD患者肠道黏膜修复可能与巨噬细胞的极化有关。肠道黏膜愈合是IBD治疗的最终目的,因此靶向巨噬细胞极化平衡在IBD治疗中具有重要意义。

4 IBD中巨噬细胞极化相关潜在靶点

多项研究显示,靶向M1/M2巨噬细胞极化平衡,尤其是促进M2巨噬细胞极化可能是治疗IBD的新策略,因此,探索整理能够影响M2巨噬细胞极化的潜在靶点是极为重要的,这些靶点可能是诊治

IBD的生物标志物和药物靶点。

4.1 促进M2巨噬细胞极化的潜在靶点 TNF- α 诱导的蛋白-6(TSG-6)是一种具有强烈抗炎作用的糖蛋白。在正常生理条件下,机体中没有或只有少量的TSG-6表达,当体内有炎症发生时,机体内的各种细胞(如巨噬细胞和间充质干细胞)在炎症细胞因子的刺激下可分泌TSG-6,通过抑制局部炎症反应发挥其组织保护作用^[43]。研究发现,在DSS诱导的IBD小鼠的结肠组织中,TSG-6改善了肠道炎症反应,并使得炎症性结肠中M2巨噬细胞数量增加^[44]。TSG-6可能通过诱导IBD小鼠中M2巨噬细胞的极化来改善炎症性肠病^[45]。

催产素是一种肽类激素,肠道肌层和黏膜下层的神经节细胞和神经纤维能够分泌催产素,从而作为一种脑肠肽来调节消化道运动^[46]。研究发现,催产素能够减少M1相关炎症细胞因子和趋化因子的表达,并显著上调CD206和几丁质酶3样蛋白3(Chi3)等M2标志基因的表达,影响实验性UC的进展^[47]。体内实验显示,催产素受体髓系细胞缺乏的小鼠比正常小鼠更容易发生DSS诱导的结肠炎,并且在结肠巨噬细胞中IL-1 β 、IL-6和iNOS的表达水平较高,具有较强的炎症反应,而M2巨噬细胞标志基因CD206和Chi3的表达水平较低^[48]。这些结果证明了催产素及其受体对于M2巨噬细胞极化具有促进作用,为IBD的治疗提供了新见解^[47-48]。

纤维介素蛋白2(Fgl2)属于纤维蛋白原家族,分为具有凝血活性的膜相关蛋白和具有免疫调节功能的分泌蛋白^[49]。Fgl2可以在巨噬细胞表面表达,并参与巨噬细胞的激活和凋亡以及其他免疫反应。临床研究显示,IBD患者血浆中Fgl2表达增加,并且在活动性UC患者的结肠组织中Fgl2呈现高度表达^[50]。因此,Fgl2的免疫调节活性在IBD的发病机制中起着重要作用。这种作用的机制被认为是Fgl2通过促进M2巨噬细胞极化而实现的。ZHU等^[50]发现Fgl2主要在结肠炎模型小鼠的结肠巨噬细胞中表达,并抑制肠道炎症的进一步加重。由于其在巨噬细胞极化中能够发挥抑制肠道炎症的作用,因此可作为IBD的潜在治疗靶点。

4.2 抑制M2巨噬细胞极化的潜在靶点 研究发现,丙氨酸羟化酶结构域蛋白(PHD)可以降解低氧诱导因子(HIF),PHD抑制剂能够有效增加HIF的含量,并能够降低炎症反应^[51]。既往研究表明,在IBD活检标本中PHD的表达增加,尤其在活动性UC中增加显著^[52]。此外,PHD缺乏能够引起巨噬

细胞向M2表型极化,主要表现为Chi3等M2巨噬细胞标志物的表达上调^[53]。

Yes相关蛋白(YAP)是Hippo通路的核心效应因子,在机体细胞中发挥信号传导和基因转录调控的作用^[54]。在局部肠道炎症或细菌感染的环境中,巨噬细胞会改变YAP蛋白表达,而YAP蛋白能够进一步调节M1和M2巨噬细胞的表型极化^[55]。LPS诱导能够上调YAP蛋白的表达水平,促进M1巨噬细胞极化并进一步促进IL-6炎症因子的分泌;IL-4诱导能够下调YAP蛋白的表达水平,促进M2巨噬细胞极化并增加Chi3的表达^[56]。此外,YAP蛋白还能够通过促进p53的转录抑制M2巨噬细胞极化,加剧肠道炎症和菌群失衡^[55]。鉴于此,针对巨噬细胞中的YAP蛋白也可以作为治疗IBD的潜在靶点。

酪蛋白激酶2相互作用蛋白1(CKIP-1)与多种功能蛋白相互作用,并在细胞分化与细胞凋亡等生物学过程中发挥作用^[57]。CKIP-1可以被M1和M2巨噬细胞的细胞因子调节,并通过负反馈环路同时调节M1和M2的极化^[58]。在人类与小鼠的巨噬细胞中,M1巨噬细胞能够强烈诱导CKIP-1蛋白表达,而M2巨噬细胞则强烈抑制CKIP-1蛋白表达^[58]。

纤维胶凝蛋白(FCNs)属于凝集素补体途径的激活剂,是能够识别病原体、凋亡细胞和坏死细胞的糖类识别蛋白^[59]。IBD患者血清中FCNs水平和结肠炎小鼠肠道组织中FCNs水平均高于正常组,而FCNs基因缺失可以减轻小鼠结肠炎症和肠道组织损伤^[60]。FCNs能够通过下调IL-10和CD206的表达水平,同时上调iNOS、TNF- α 和IL-6等M1巨噬细胞标志基因来抑制M2巨噬细胞极化^[61]。

髓系细胞触发受体-1(TREM-1)属于免疫球蛋白家族的炎症介质,主要在单核细胞和中性粒细胞上表达^[62]。有研究报道,在CD和活动性UC患者的血清和炎症性结肠组织中,TREM-1 mRNA的表达水平显著升高,可以上调M1巨噬细胞标志物iNOS的表达,抑制巨噬细胞极化为M2表型,并增强分泌促炎细胞因子的能力^[63]。

综上所述,通过抑制影响M2巨噬细胞极化相关靶点如PHD、YAP、CKIP-1、FCNs等,同时上调TSG-6、Fgl2蛋白表达可能是治疗IBD的潜在策略。

5 中药及有效成分靶向巨噬细胞极化防治IBD

巨噬细胞极化涉及了多种细胞因子及信号通路,并影响肠道微生物群平衡,既能够促进肠道炎症反应,又能够改善肠道炎症微环境,加快组织修复。中药具有多靶向、多组分、低毒性、温和刺激性

小的特点。因此,中药可以通过多途径调节巨噬细胞极化,进而影响IBD的发生发展。IBD属于中医学“久痢”“肠癖”范畴。其病位主要在大肠,与肝、脾、肺、肾诸脏相关,湿热、瘀毒、痰浊稽留肠腑,损伤肠络致使反复发作,经久不愈^[64]。IBD的病机较为复杂,总属本虚标实,本虚体现为正气不足,脾肾两虚;标实表现为湿热、瘀毒、痰浊积聚肠道,损伤肠膜,相互为害。在治则治法上应注重清肠化湿,凉血化瘀治其标,补气健脾、敛疮生肌治其本。目前已有大量证据表明,中药及其有效成分能够有效调控巨噬细胞极化进而达到防治IBD的作用(增强出版附加材料)。

5.1 中药复方 仙鹤草肠炎方(XHCP)是一种经验秘方,临床上用于改善UC症状效果显著。该方由6味草药组成,包括仙鹤草、黄连、木香、蝉蜕、石菖蒲、桔梗。LI等^[65]实验发现XHCP可能通过单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)对巨噬细胞代谢重编程进行调节,从而抑制M1型巨噬细胞极化,改善DSS诱导的小鼠结肠炎症,发挥其抗炎活性。此外,XHCP还显著降低了UC小鼠中M1巨噬细胞标志物(IL-6和IL-1 β)的表达,同时增加了M2巨噬细胞标志物(CD206)的表达,表明其能够调节巨噬细胞极化^[65]。乌梅丸(WMW)是中医经典名方,由乌梅、细辛、干姜、黄连、当归、附子、蜀椒、桂枝、人参、黄柏组成,《伤寒杂病论》记载其“主久利”,能够缓肝调中,清上温下,临床常用于治疗包括UC在内的顽固性腹泻。YAN等^[66]研究表明,WMW能通过抑制Notch/NF- κ B/NOD样受体蛋白3(NLRP3)通路降低结肠巨噬细胞向M1表型的极化,抑制肠道炎症,修复受损的肠黏膜,抵抗结肠坏死及肠道纤维化。芍药汤(SYT)由白芍、槟榔、大黄、黄芩、黄连、当归、官桂、甘草和木香组成,具有清热燥湿,调气和血的功效,常用于治疗各种炎症性肠病或胃肠道湿热病症。WEI等^[67]研究发现,SYT能够通过降低肠组织中细胞间黏附分子1和TNF- α 的表达,促进巨噬细胞M2表型极化释放IL-10,进而影响信号传导和转录激活因子(STAT)3/NF- κ B信号途径发挥抗炎作用,对肠道黏膜具有保护性。此外,SYT还可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP1)/NF- κ B/NLRP3通路来缓解肠道上皮细胞焦亡^[67]。清肠温中汤(QCWZD)由黄连、炮姜、苦参、青黛、地榆炭、木香、三七和甘草8味草药组成,具有清肠化湿,调气和血之功。QCWZD可缓解了DSS诱导的UC小鼠肠道症状,减轻其黏膜损伤,并抑制M1型巨噬细

胞极化和相关细胞因子(如IL-6和TNF- α)的表达, QCWZD可能是通过介导非受体型酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/STAT3信号通路对结肠炎中M1型巨噬细胞极化产生影响的^[68]。黄芩汤(HQD)是《伤寒论》中的经典名方,由黄芩、炙甘草、芍药、大枣组成,对UC的治疗安全有效。实验研究发现,HQD能够通过恢复结肠长度、降低疾病活动指数(DAI)评分和组织病理评分来改善UC,其机制与介导M2巨噬细胞极化相关,这一过程是通过激活游离脂肪酸受体4(FFAR4)/AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)通路实现的^[69]。此外,研究还发现在UC模型小鼠中,HQD促进了巨噬细胞从M1向M2的极化,同时增加了肠道菌群的丰富度,调节肠道菌群平衡^[69]。

5.2 中药及中药提取物 乌薤苳又称五爪龙,具有清热利湿,解毒消肿功效,现代药理学研究显示其具有明显抗炎作用。乌薤苳可通过抑制TLR4/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κ B信号通路的表达增强M2型巨噬细胞的极化,减轻免疫炎症反应,并降低DSS诱导UC模型中的结肠损伤^[70]。荷叶具有清热补脾,凉血止血功效。荷叶能够显著降低LPS诱导的巨噬细胞株RAW264.7炎症模型中iNOS、环加氧酶2(COX-2)、IL-6的表达,并上调M2巨噬细胞标志物CD206和Chi3的表达,同时抑制c-Jun氨基末端激酶(JNK)和NF- κ B通路发挥抗炎活性^[71]。黄连和厚朴用于治疗胃肠疾病已有数百年历史,CHENG等^[72]通过实验发现,黄连和厚朴50%乙醇提取物可以通过免疫抑制和促进M1到M2巨噬细胞极化来抑制UC,并增强UC小鼠肠道屏障。

综上所述,中药复方、单味中药及中药提取物可以通过多条通路途径调节M1/M2巨噬细胞极化平衡,从而达到抗炎、修复肠道屏障及和保护肠道黏膜的作用,减缓IBD的进展(增强出版附加材料)。中药复方中多种成分的协同作用可能是其在IBD治疗中产生疗效的原因。现代实验研究发现,上述药物能够改善IBD疾病的临床症状,并对其病理进展有一定的干预作用。

5.3 中药有效成分

5.3.1 萜类化合物 毛萼香茶菜具有清热解毒、凉血泻火的功效,临床上常用其茎叶入药治疗炎症性疾病。其有效成分毛萼乙素是一种二萜类化合物,近年来被证实具有显著的抑制肿瘤生长及免疫调节活性。毛萼乙素改善了CD模型小鼠结肠炎症状态,体内和体外实验均表明毛萼乙素能够通过减弱

JAK2/STAT1途径减少巨噬细胞的M1极化,并抑制小鼠结肠和骨髓源性巨噬细胞中促炎细胞因子IL-1 β 、TNF- α 和IL-6的释放,发挥治疗结肠炎症的潜在作用^[73]。异甜菊醇是从甜叶菊中提取出的一种常见的四环二萜糖苷,具有广泛的抗菌、抗癌作用^[73]。在慢性炎症肠病模型小鼠中,异甜菊醇显著降低了脾脏和结肠中的M1巨噬细胞极化,同时下调了结肠组织中IL-1 β 、TNF- α 和NF- κ B/p65蛋白的表达水平,通过抑制氧化应激和炎症水平、抑制巨噬细胞极化及阻断NF- κ B/p65信号通路来缓解慢性结肠炎^[74]。羽扇豆醇是从槲寄生中分离出的一种五环三萜类化合物,具有抗氧化、抗炎症、促进创面愈合等作用^[75]。羽扇豆醇处理过的M1巨噬细胞,其促炎因子IL-12、IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的产生显著减少,同时抗炎细胞因子IL-10的产生显著增加,此过程与M1巨噬细胞标记物CD86的下调和M2巨噬细胞典型标记物CD206的上调有关^[76]。这一结果证明羽扇豆醇能通过抑制M1巨噬细胞极化并促进M2巨噬细胞极化来缓解IBD。芍药苷是从白芍根中分离出的一种生物活性成分,据报道芍药苷可以保护实验小鼠免受急性结肠炎的影响^[77]。WANG等^[78]研究发现,芍药苷能显著增强巨噬细胞的吞噬能力,并促进小鼠结肠中浸润细菌和炎症细胞的清除。同时,芍药苷还能够抑制Wnt/ β -连环蛋白信号通路的激活,调节巨噬细胞极化与肠道干细胞之间的相互作用来促进黏膜愈合和减轻肠道炎症^[78]。雷公藤内酯醇又名雷公藤甲素,是从雷公藤中提取的一种具有强大抗炎活性的化合物。ZHU等^[79]研究表明,雷公藤内酯醇抑制了LPS引起的RAW264.7细胞活化,其中TNF- α 和IL-6表达降低,IL-10表达增加,同时,雷公藤内酯醇还通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/STAT3信号的激活,诱导M1到M2的复极化。

青蒿素是青蒿中提取的倍半萜类化合物,具有良好的免疫调节作用。实验表明,青蒿素治疗能够降低RAW264.7细胞中的促炎因子水平,通过下调促炎因子的表达促进巨噬细胞极化为M2表型,同时抑制上皮-间充质转化过程来改善肠道炎症^[80]。模绕酮酸提取自鸡血兰,属于三萜类化合物。RUAN等^[81]研究发现,在IBD小鼠模型中,模绕酮酸可以降低肠道组织中CD86水平,通过抑制ROS调节ROS/NF- κ B/NLRP3信号通路,从而抑制肠道巨噬细胞的M1型极化,在IBD中发挥保护作用。马钱苷是一种从山茱萸中提取的重要生物活性萜

苷,具有潜在的抗炎作用。LIU等^[82]通过实验发现,马钱苷能够抑制M1巨噬细胞介导的炎症反应,减少UC小鼠巨噬细胞M1极化,这一结果表现为M1巨噬细胞相关的促炎趋化因子/细胞因子(如单核细胞趋化蛋白-1、C-X-C基序趋化因子10和COX-2)的表达减少。黄芪甲苷是从黄芪中提取的一种天然皂苷。黄芪甲苷能够导致巨噬细胞从未成熟的促炎巨噬细胞M1向成熟的抗炎巨噬细胞M2表型转变,并通过调节STAT信号通路有效抑制M1巨噬细胞活性,促进M2巨噬细胞释放IL-10,从而改善实验性结肠炎^[83]。穿心莲内酯是穿心莲的主要有效成分,具有祛热解毒,消炎止痛的功效。穿心莲内酯能够有效减轻YAP介导的结肠炎症,抑制巨噬细胞促炎性极化,且具有良好的安全性^[84]。

5.3.2 黄酮类化合物 槲皮素是一种天然黄酮类化合物,具有多重生物学功能。应用槲皮素干预DSS诱导的小鼠结肠炎模型,结果显示槲皮素有效恢复了结肠中的免疫耐受性,抑制了单核细胞衍生巨噬细胞的产生,并通过调节STAT1/PPAR γ 的平衡调控巨噬细胞向M2表型极化,从而减轻了结肠炎症^[85]。密蒙花苷提取自中药密蒙花,ZHUANG等^[86]首次证明了密蒙花苷具有减轻结肠炎临床症状的能力,研究显示密蒙花苷能够在结肠黏膜固有层中调节M1和M2巨噬细胞之间的平衡,使其更倾向于抗炎状态,这一过程与重编程巨噬细胞极化中的代谢阶段有关。金雀异黄素提取自豆科植物,具有显著的抗肿瘤活性,能显著减轻DSS诱导的结肠炎的严重程度,并使结肠长度增加、炎症评分降低;同时,金雀异黄素还使得巨噬细胞的极化倾向于M2表型^[87]。牡荆碱又名牡荆素,是山楂叶的主要活性成分之一。口服牡荆碱可以显著改善慢性结肠炎的临床症状,减轻结肠损伤,调节结肠炎症细胞因子,并显著降低肠道组织中M1巨噬细胞极化^[88]。黄芩的主要活性成分为黄芩苷,具有抗炎、抗菌和止泻作用。黄芩苷改善了诱导型UC的炎症症状,降低了结肠黏膜中的促炎介质,并通过抑制TLR4/NF- κ B通路的激活减少了M1巨噬细胞的极化^[89]。

5.3.3 香豆素类、醌类及酚类化合物 七叶内酯,又称秦皮乙素,是提取自中药秦皮的一种香豆素类化合物。WU等^[90]应用七叶内酯治疗DSS诱导的IBD小鼠模型,结果显示,小鼠的体质量损失和腹泻明显减轻,结肠组织中过氧化物酶和碱性磷酸酶的活性显著下降,同时结肠中IL-1 β 、IL-6、IL-18和TNF- α 的表达水平降低。此外,七叶内酯还通过抑

制NF- κ B信号通路和NLRP3炎症小体激活降低M1型巨噬细胞极化^[90]。蛇床子素是蛇床子中主要活性成分,具有增强免疫功能及广谱抗菌作用。蛇床子素抑制了LPS诱导的RAW264.7细胞中TNF- α 、COX-2、p38 MAPK和IL-6的表达,通过抑制体重减轻、结肠缩短,减轻结肠组织病变,缓解UC的症状^[91]。同时,蛇床子素还通过阻断NF- κ B和MAPK/p38通路的激活促使M1倾向于M2巨噬细胞极化,发挥抗炎作用^[91]。紫草素是从紫草中提取出来的一种脂溶性萘醌类化合物,具有抗氧化和抗炎活性。药理学研究显示,紫草素可以抑制巨噬细胞向M1型极化,并在一定浓度范围显著抑制一氧化氮(NO)、IL-1 β 和TNF- α 的产生^[92]。此外,紫草素可以调节Th17细胞/调节性T细胞(Treg)的分化,从而调节Th17/Treg细胞平衡^[92]。罗汉果醇是罗汉果中的一种多酚类物质,具有极高的抗氧化性和生物活性。LIANG等^[93]研究发现,口服罗汉果醇显著减轻了IBD模型小鼠结肠病理损伤,抑制了炎症浸润,并通过AMPK和NF- κ B信号通路改善了结肠黏膜中NLRP3炎症小体的异常表达及M1/M2巨噬细胞极化平衡。姜黄素是姜黄中提取出的一种天然酚类化合物。研究表明,姜黄素能够改善UC小鼠中巨噬细胞的异常激活,抑制巨噬细胞趋化作用,进而调整M1/M2巨噬细胞比率,缓解炎症反应^[94]。和厚朴酚是一种联苯酚类化合物,是厚朴的主要有效成分之一。和厚朴酚能够在体内和体外靶向PPAR- γ -TLR4-NF- κ B信号传导调控巨噬细胞极化^[95]。

5.3.4 其他类化合物 梔子苷是从梔子中提取的一种苷类化合物,具有缓泻、镇痛、抗炎作用。PU等^[96]研究发现,梔子苷通过激活AMPK/沉默调节蛋白1(Sirt1)依赖性信号通路,抑制巨噬细胞M1表型极化,同时抑制巨噬细胞中的NLRP3炎症小体表达发挥抗IBD作用。薯蓣皂苷是中药穿山龙提取物,属甾体皂苷类化合物。有体外实验发现,薯蓣皂苷通过增加miR-125a-5p来调节巨噬细胞极化,抑制M1标记基因CD16的表达,同时增强M2标记基因CD206的表达,从而改善肠道上皮屏障功能,减轻IBD^[97]。连翘苷是连翘果实中的提取物,属于木质素类,具有清热解毒之功,连翘苷通过抑制炎症细胞浸润、下调巨噬细胞中的NF- κ B和JAK/STAT信号通路来降低M1巨噬细胞极化,减轻炎症反应^[98]。

综上所述,多项研究表明(增强出版附加材料),中药有效成分可通过多生物学作用、多通路靶向促炎性M1和抗炎性M2巨噬细胞表型之间的平

衡,缓解IBD症状,是治疗IBD潜在可行的新策略。

6 小结与展望

综上,大量研究显示巨噬细胞极化平衡在IBD的发生发展中有关键性作用,靶向巨噬细胞极化,调节M1/M2巨噬细胞平衡可能是未来治疗IBD的潜在方向。中药具有多靶向、多组分、低毒性、温和和刺激性小的特点,本文综述了巨噬细胞极化在IBD中的影响以及中药与其有效成分通过调控M1/M2巨噬细胞极化平衡改善IBD的最新研究进展,这为中医药治疗IBD提供了理论基础。然而目前中药及其有效成分靶向调控巨噬细胞极化治疗IBD的研究中仍存在较多不足:首先,中药复方成分复杂且临床运用多变,无法精确定义中药复方是通过何种途径、通路、靶标来调节M1/M2巨噬细胞极化平衡的;再者,对中药有效成分调控巨噬细胞极化治疗IBD的研究主要集中于单一单体的研究,缺乏有效成分联合其他用药调节巨噬细胞极化平衡治疗IBD的研究;其次,巨噬细胞极化不仅涉及炎症反应、肠道菌群失衡、肠黏膜屏障受损,还能够影响免疫调节,目前对于中药及其有效成分通过调控巨噬细胞极化影响免疫调节的相关研究还相对较少;最后,虽然中医药治疗IBD临床疗效显著,但缺少大规模多样本标准化的临床前证据与基础实验。因此,在今后的研究中,应加强中药复方与有效成分对平衡M1/M2巨噬细胞极化的临床及基础研究,明确中药复方调控巨噬细胞极化治疗IBD的具体作用机制,为研制抗IBD的新型药物以及中医药更好的应用于临床提供理论及实验数据支持。

【参考文献】

- [1] ZHANG Y Z, LI Y Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(1): 91-99.
- [2] FLYNN S, EISENSTEIN S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(6): 1051-1062.
- [3] SEYEDIAN S S, NOKHOSTIN F, MALAMIR M D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease[J]. J Med Life, 2019, 12(2): 113-122.
- [4] GREUTER T, MANSER C, PITTET V, et al. Gender differences in inflammatory bowel disease[J]. Digestion, 2020, 101(1): 98-104.
- [5] FAYE A S, HOLMER A K, AXELRAD J E. Cancer in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2022, 51(3): 649-666.

- [6] KELSEN J R, RUSSO P, SULLIVAN K E. Early-onset inflammatory bowel disease[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019, 39(1): 63-79.
- [7] WRIGHT E K, DING N S, NIEWIADOMSKI O. Management of inflammatory bowel disease[J]. *Med J Aust*, 2018, 209(7): 318-323.
- [8] PAN X, ZHU Q, PAN L L, et al. Macrophage immunometabolism in inflammatory bowel diseases; From pathogenesis to therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238: 108176.
- [9] HOU Q, HUANG J, AYANSOLA H, et al. Intestinal stem cells and immune cell relationships: Potential therapeutic targets for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 623691.
- [10] DU Y, RONG L, CONG Y, et al. Macrophage polarization: An effective approach to targeted therapy of inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(3): 191-209.
- [11] PARK S H, PARK S H. Personalized medicine in inflammatory bowel disease: Perspectives on asia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(8): 1434-1445.
- [12] LEONARDI I, LI X, ILIEV I D. Macrophage interactions with fungi and bacteria in inflammatory bowel disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2018, 34(6): 392-397.
- [13] HEGARTY L M, JONES G R, BAIN C C. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(8): 538-553.
- [14] GARRIDO-TRIGO A, CORRALIZA A M, VENY M, et al. Macrophage and neutrophil heterogeneity at single-cell spatial resolution in human inflammatory bowel disease[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4506.
- [15] DELFINI M, STAKENBORG N, VIOLA M F, et al. Macrophages in the gut: Masters in multitasking [J]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1530-1548.
- [16] NA Y R, STAKENBORG M, SEOK S H, et al. Macrophages in intestinal inflammation and resolution: A potential therapeutic target in IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(9): 531-543.
- [17] BAIN C C, SCHRIDDE A. Origin , differentiation, and function of intestinal macrophages [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2733.
- [18] SPALINGER M R, SAYOC-BECERRA A, SANTOS A N, et al. PTPN2 regulates interactions between macrophages and intestinal epithelial cells to promote intestinal barrier function[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5): 1763-1777.
- [19] SEYEDIZADE S S, AFSHARI K, BAYAT S, et al. Current status of M1 and M2 macrophages pathway as drug targets for inflammatory bowel disease [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2020, 68(2): 10.
- [20] BAIN C C, MOWAT A M. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation [J]. *Immunol Rev*, 2014, 260(1): 102-117.
- [21] GE X, XUE G, DING Y, et al. The loss of YTHDC1 in gut macrophages exacerbates inflammatory bowel disease [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(14): e2205620.
- [22] MOREIRA LOPES T C, MOSSER D M, GONÇALVES R. Macrophage polarization in intestinal inflammation and gut homeostasis [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(12): 1163-1172.
- [23] DAVE M, PAPADAKIS K A, FAUBION W A. Immunology of inflammatory bowel disease and molecular targets for biologics [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2014, 43(3): 405-424.
- [24] FRIES W, COTTONE M, CASCIO A. Systematic review: Macrophage activation syndrome in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(11): 1033-1045.
- [25] HUANG X, LI Y, FU M, et al. Polarizing macrophages *in vitro* [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1784: 119-126.
- [26] DHARMASIRI S, GARRIDO-MARTIN E M, HARRIS R J, et al. Human intestinal macrophages are involved in the pathology of both ulcerative colitis and crohn disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(10): 1641-1652.
- [27] SINGH U P, SINGH N P, MURPHY E A, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients [J]. *Cytokine*, 2016, 77: 44-49.
- [28] LI J, QIU H, GONG H, et al. Broad-spectrum reactive oxygen species scavenging and activated macrophage-targeting microparticles ameliorate inflammatory bowel disease [J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(7): 3107-3118.
- [29] FENG Z, JIAO L, WU Z, et al. A novel nanomedicine ameliorates acute inflammatory bowel disease by regulating macrophages and T-cells [J]. *Mol Pharm*, 2021, 18(9): 3484-3495.
- [30] ARABPOUR M, SAGHAZADEH A, REZAEI N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107823.
- [31] MA S, ZHANG J, LIU H, et al. The role of tissue-resident macrophages in the development and treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Front*

- Cell Dev Biol, 2022, 10: 896591.
- [32] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 123-147.
- [33] WANG L X, ZHANG S X, WU H J, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 345-358.
- [34] DUAN J, LIU X, WANG H, et al. The M2a macrophage subset may be critically involved in the fibrogenesis of endometriosis in mice [J]. Reprod Biomed Online, 2018, 37(3): 254-268.
- [35] YANG R, LIAO Y, WANG L, et al. Exosomes derived from M2b macrophages attenuate DSS-induced colitis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2346.
- [36] TIAN L, YU Q, LIU D, et al. Epithelial-mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells is enhanced by M2c macrophage polarization [J]. Immunol Invest, 2022, 51(2): 301-315.
- [37] TANG L, ZHANG H, WANG C, et al. M2A and M2C macrophage subsets ameliorate inflammation and fibroproliferation in acute lung injury through interleukin 10 pathway [J]. Shock, 2017, 48 (1) : 119-129.
- [38] YUNNA C, MENGROU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090.
- [39] LI C, XU M M, WANG K, et al. Macrophage polarization and meta-inflammation [J]. Transl Res, 2018, 191: 29-44.
- [40] HU Q, LYON C J, FLETCHER J K, et al. Extracellular vesicle activities regulating macrophage- and tissue-mediated injury and repair responses [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(6): 1493-1512.
- [41] TANG D, CAO F, YAN C, et al. Extracellular vesicle/macrophage axis: Potential targets for inflammatory disease intervention [J]. Front Immunol, 2022, 13: 705472.
- [42] LIU H, LIANG Z, WANG F, et al. Exosomes from mesenchymal stromal cells reduce murine colonic inflammation via a macrophage-dependent mechanism [J]. JCI insight, 2019, 4(24): e131273.
- [43] HUANG Q, CHENG X, LUO C, et al. Placental chorionic plate-derived mesenchymal stem cells ameliorate severe acute pancreatitis by regulating macrophage polarization via secreting TSG-6 [J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 337.
- [44] AN J H, LI Q, RYU M O, et al. TSG-6 in extracellular vesicles from canine mesenchymal stem/stromal is a major factor in relieving DSS-induced colitis [J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0220756.
- [45] SONG W J, LI Q, RYU M O, et al. TSG-6 secreted by human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorates DSS-induced colitis by inducing M2 macrophage polarization in mice [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 5187.
- [46] SHI Y, LI S, ZHANG H, et al. The effect of macrophage polarization on the expression of the oxytocin signalling system in enteric neurons [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 261.
- [47] TANG Y, SHI Y, GAO Y, et al. Oxytocin system alleviates intestinal inflammation by regulating macrophages polarization in experimental colitis [J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(18): 1977-1992.
- [48] GARRIDO-URBANI S, DEBLON N, POHER A L, et al. Inhibitory role of oxytocin on TNF- α expression assessed *in vitro* and *in vivo* [J]. Diabetes Metab, 2018, 44(3): 292-295.
- [49] WU S, LI M, XU F, et al. Fibrinogen-like protein 2 deficiency aggravates renal fibrosis by facilitating macrophage polarization [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110468.
- [50] ZHU Y, ZHOU J, FENG Y, et al. Control of intestinal inflammation, colitis-associated tumorigenesis, and macrophage polarization by fibrinogen-like protein 2 [J]. Front Immunol, 2018, 9: 87.
- [51] NAGASHIMA R, ISHIKAWA H, KUNO Y, et al. HIF-PHD inhibitor regulates the function of group2 innate lymphoid cells and polarization of M2 macrophages [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 1867.
- [52] VAN WELDEN S, DE VOS M, WIELOCKX B, et al. Haematopoietic prolyl hydroxylase-1 deficiency promotes M2 macrophage polarization and is both necessary and sufficient to protect against experimental colitis [J]. J Pathol, 2017, 241(4): 547-558.
- [53] VAN WELDEN S, LAUKENS D, FERDINANDE L, et al. Differential expression of prolyl hydroxylase 1 in patients with ulcerative colitis versus patients with Crohn's disease/infectious colitis and healthy controls [J]. J Inflamm (Lond), 2013, 10(1): 36.
- [54] HUANG Y J, YANG C K, WEI P L, et al. Ovatodiolide suppresses colon tumorigenesis and prevents polarization of M2 tumor-associated macrophages through YAP oncogenic pathways [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 60.
- [55] ZHOU X, LI W, WANG S, et al. YAP aggravates inflammatory bowel disease by regulating M1/M2 macrophage polarization and gut microbial homeostasis

- [J]. Cell Rep, 2019, 27(4): 1176-1189.
- [56] DENG F, YAN J, LU J, et al. M2 Macrophage-derived exosomal miR-590-3p attenuates DSS-induced mucosal damage and promotes epithelial repair via the LATS1/YAP/ β -catenin signalling axis [J]. J Crohns Colitis, 2021, 15(4): 665-677.
- [57] YANG Z, JIANG X, ZHANG J, et al. Let-7a promotes microglia M2 polarization by targeting CKIP-1 following ICH [J]. Immunol Lett, 2018, 202: 1-7.
- [58] CHEN Y, LIU W, WANG Y, et al. Casein kinase 2 interacting protein-1 regulates M1 and M2 inflammatory macrophage polarization [J]. Cell Signal, 2017, 33: 107-121.
- [59] ZHANG X L, ALI M A. Ficolins: Structure, function and associated diseases [J]. Adv Exp Med Biol, 2008, 632: 105-115.
- [60] REN Y, DING Q, ZHANG X. Ficolins and infectious diseases [J]. Virol Sin, 2014, 29(1): 25-32.
- [61] LIU Y, ENDO Y, IWAKI D, et al. Human M-ficolin is a secretory protein that activates the lectin complement pathway [J]. J Immunol, 2005, 175(5): 3150-3156.
- [62] RAGGI F, PELASSA S, PIEROBON D, et al. Regulation of human macrophage M1-M2 polarization balance by hypoxia and the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1097.
- [63] PRINS M M, VERSTOCKT B, FERRANTE M, et al. Monocyte TREM-1 levels associate with anti-TNF responsiveness in IBD through autophagy and Fc γ -receptor signaling pathways [J]. Front Immunol, 2021, 12: 627535.
- [64] 张天涵, 沈洪. 炎症性肠病的中医辨证思路 [J]. 中医杂志, 2019, 60(14): 1191-1193, 1236.
- [65] LI J, LI M, YE K, et al. Chemical profile of Xian-He-Cao-Chang-Yan formula and its effects on ulcerative colitis [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113517.
- [66] YAN S, WANG P, WEI H, et al. Treatment of ulcerative colitis with Wu-Mei-Wan by inhibiting intestinal inflammatory response and repairing damaged intestinal mucosa [J]. Phytomedicine, 2022, 105: 154362.
- [67] WEI Y Y, FAN Y M, GA Y, et al. Shaoyao decoction attenuates DSS-induced ulcerative colitis, macrophage and NLRP3 inflammasome activation through the MKP1/NF- κ B pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 92: 153743.
- [68] LU Q, LI J, DING P, et al. Qingchang Wenzhong decoction alleviates DSS-induced inflammatory bowel disease by inhibiting M1 macrophage polarization *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 9427076.
- [69] 刘滨, 刘雅清, 宋红新, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠 Th17/Treg、Th1/Th2 细胞平衡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 7-15.
- [70] SUN J, ZHAO P, DING X, et al. Cayratia japonica prevents ulcerative colitis by promoting M2 macrophage polarization through blocking the TLR4/MAPK/NF- κ B pathway [J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 1108569.
- [71] LIU S H, LU T H, SU C C, et al. Lotus leaf (*Nelumbo nucifera*) and its active constituents prevent inflammatory responses in macrophages via JNK/NF- κ B signaling pathway [J]. Am J Chin Med, 2014, 42(4): 869-889.
- [72] CHENG W, WANG X, WU Y, et al. Huanglian-Houpo extract attenuates DSS-induced UC mice by protecting intestinal mucosal barrier and regulating macrophage polarization [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 307: 116181.
- [73] CHENG Y, LI J, WANG L, et al. Eriocalyxin B ameliorated Crohn's disease-like colitis by restricting M1 macrophage polarization through JAK2/STAT1 signalling [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 954: 175876.
- [74] WANG S, HUANG J, TAN K S, et al. Isosteviol sodium ameliorates dextran sodium sulfate-induced chronic colitis through the regulation of metabolic profiling, macrophage polarization, and NF- κ B pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4636618.
- [75] LIU K, ZHANG X, XIE L, et al. Lupeol and its derivatives as anticancer and anti-inflammatory agents: Molecular mechanisms and therapeutic efficacy [J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105373.
- [76] ZHU Y, LI X, CHEN J, et al. The pentacyclic triterpene Lupeol switches M1 macrophages to M2 and ameliorates experimental inflammatory bowel disease [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 30: 74-84.
- [77] ZHOU Y X, GONG X H, ZHANG H, et al. A review on the pharmacokinetics of paeoniflorin and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110505.
- [78] WANG Y, YOU K, YOU Y, et al. Paeoniflorin prevents aberrant proliferation and differentiation of intestinal stem cells by controlling C1q release from macrophages in chronic colitis [J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106309.
- [79] ZHU H, TONG S, YAN C, et al. Triptolide attenuates LPS-induced activation of RAW 264.7 macrophages by inducing M1-to-M2 repolarization via the mTOR/

- STAT3 signaling [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2022, 44(6): 894-901.
- [80] HUAI M, ZENG J, GE W. Artemisinin ameliorates intestinal inflammation by skewing macrophages to the M2 phenotype and inhibiting epithelial-mesenchymal transition [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 91: 107284.
- [81] RUAN S, ZHA L. Moronic acid improves intestinal inflammation in mice with chronic colitis by inhibiting intestinal macrophage polarization [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36(11): e23188.
- [82] LIU S, SHEN H, LI J, et al. Loganin inhibits macrophage M1 polarization and modulates sirt1/NF- κ B signaling pathway to attenuate ulcerative colitis [J]. Bioengineered, 2020, 11(1): 628-639.
- [83] TIAN L, ZHAO J L, KANG J Q, et al. Astragaloside IV alleviates the experimental DSS-induced colitis by remodeling macrophage polarization through STAT signaling [J]. Front Immunol, 2021, 12: 740565.
- [84] GUAN F, LUO H, WU J, et al. Andrographolide sodium bisulfite ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis and liver injury in mice via inhibiting macrophage proinflammatory polarization from the gut-liver axis [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110: 109007.
- [85] ZHOU H F, YANG C, LI J Y, et al. Quercetin serves as the major component of Xiang-lian pill to ameliorate ulcerative colitis via tipping the balance of STAT1/PPAR γ and dictating the alternative activation of macrophage [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 313: 116557.
- [86] ZHUANG H, LV Q, ZHONG C, et al. Tiliroside ameliorates ulcerative colitis by restoring the M1/M2 macrophage balance via the HIF-1 α /glycolysis pathway [J]. Front Immunol, 2021, 12: 649463.
- [87] ABRON J D, SINGH N P, PRICE R L, et al. Genistein induces macrophage polarization and systemic cytokine to ameliorate experimental colitis [J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0199631.
- [88] CHEN Y, WANG B, YUAN X, et al. Vitexin prevents colitis-associated carcinogenesis in mice through regulating macrophage polarization [J]. Phytomedicine, 2021, 83: 153489.
- [89] CUI L, FENG L, ZHANG Z H, et al. The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway activation [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(1): 294-303.
- [90] WU X F, OUYANG Z J, FENG L L, et al. Suppression of NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome activation in macrophages is responsible for the amelioration of experimental murine colitis by the natural compound fraxinellone [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 281(1): 146-156.
- [91] FAN H, GAO Z, JI K, et al. The *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory effect of osthole, the major natural coumarin from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss., via the blocking of the activation of the NF- κ B and MAPK/p38 pathways [J]. Phytomedicine, 2019, 58: 152864.
- [92] CHEN X, LIN S, LIANG Y, et al. Experimental evidence of shikonin as a novel intervention for anti-inflammatory effects [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023, 396(12): 3547-3557.
- [93] LIANG H, CHENG R, WANG J, et al. Mogrol, an aglycone of mogrosides, attenuates ulcerative colitis by promoting AMPK activation [J]. Phytomedicine, 2021, 81: 153427.
- [94] CHEN Y, CHEN D, ZHOU C, et al. Correlation of macrophages with inflammatory reaction in ulcerative colitis and influence of curcumin on macrophage chemotaxis [J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(2): 97-103.
- [95] WANG N, KONG R, HAN W, et al. Honokiol alleviates ulcerative colitis by targeting PPAR- γ -TLR4-NF- κ B signaling and suppressing gasdermin-D-mediated pyroptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 111: 109058.
- [96] PU Z, LIU Y, LI C, et al. Using network pharmacology for systematic understanding of geniposide in ameliorating inflammatory responses in colitis through suppression of NLRP3 inflammasome in macrophage by AMPK/Sirt1 dependent signaling [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(7): 1693-1713.
- [97] SHI L, ZHANG P, JIN R, et al. Dioscin ameliorates inflammatory bowel disease by up-regulating miR-125a-5p to regulate macrophage polarization [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(6): e24455.
- [98] KIM T W, SHIN J S, CHUNG K S, et al. Anti-inflammatory mechanisms of koreanaside A, a lignan isolated from the flower of forsythia koreana, against LPS-induced macrophage activation and DSS-induced colitis mice: The crucial role of AP-1, NF- κ B, and JAK/STAT signaling [J]. Cells, 2019, 8(10): 1163.

[责任编辑 孙丛丛]