

引用:李宝瑜,李彦龙,田旭东.中药防治溃疡性结肠炎相关机制的研究进展[J].中医药导报,2023,29(5):212-216.

中药防治溃疡性结肠炎相关机制的研究进展*

李宝瑜¹,李彦龙²,田旭东²

(1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730030;

2.甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050)

[摘要] 总结中药防治溃疡性结肠炎相关机制的研究进展,以期为临床应用中医药治疗溃疡性结肠炎提供思路。中药主要通过抑制炎症因子释放、抗氧化应激、修复肠黏膜屏障、调节肠道菌群、调节肠道免疫功能紊乱、抑制细胞焦亡及调节TLR4/NF- κ B、PI3K/Akt和Notch信号通路等机制防治溃疡性结肠炎。

[关键词] 中药;溃疡性结肠炎;作用机制;综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)05-0212-05

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.05.047

Research Progress on the Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Ulcerative Colitis

LI Baoyu¹, LI Yanlong², TIAN Xudong²

(1.Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730030, China;

2.Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730030, China)

[Abstract] This paper summarized the research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of ulcerative colitis, in order to provide ideas for the clinical application of traditional Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis. Traditional Chinese medicine mainly prevents and treats ulcerative colitis by inhibiting the release of inflammatory factors, anti-oxidative stress, repairing intestinal mucosal barrier, regulating intestinal flora, regulating intestinal immune dysfunction, inhibiting pyroptosis, and regulating TLR4/NF- κ B, PI3K/Akt and Notch signaling pathways.

[Keywords] traditional Chinese medicine; ulcerative colitis; mechanism; review

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种由遗传及环境因素相互作用引起的肠道慢性炎症反应,其发病机制与肠道持续性炎症反应引起肠黏膜坏死、肠道通透性增加、肠黏膜屏障功能减弱密切相关^[1]。主要临床表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便^[2]。近年来,随着我国经济水平的不断提高,人们生活方式及饮食结构的改变,我国UC的发病率及患病率逐年增加。2019年UC中医诊疗指南中指出,我国UC的患病率为11.6/10万,且在最近20年中就诊人数呈递增模式发展^[3]。亦有研究表明,UC患者30年之后进展成为结直肠癌的发病率约为18%,这也是引起UC患者死亡的重要因素之一^[4]。由于UC病情

反复、病程长、迁延难愈的肠道炎症、溃疡导致结直肠癌变的风险增加,不仅降低了患者的生存质量,而且造成了严重的医疗负担^[5]。目前应用于临床治疗UC的药物如氨基水杨酸类、柳氮磺吡啶和皮质类固醇、免疫抑制剂和单克隆抗体等以控制炎症反应及缓解临床表现为主,但停药后可能出现病情复发加重、机体耐药性及药物副作用等,成为困扰患者及临床医生的核心问题^[6]。近年来随着中医药事业的蓬勃发展,中医在治疗UC方面取得了较大的突破,通过大量实验研究发现中医药在治疗UC方面有着独特的优势。笔者主要从中医药抑制炎症反应、抗氧化应激、修复肠黏膜屏障、调节肠道菌群、调

*基金项目:甘肃省自然科学基金项目(21JR11RA205);甘肃省青年科技基金计划项目(18JR3RA072);甘肃省自然科学基金项目(20JR10RA419)

通信作者:李彦龙, E-mail: 18298470326@163.com

节肠道免疫功能紊乱、抑制细胞焦亡及调节TLR4/NF- κ B、PI3K/Akt和Notch信号通路等7个方面进行归纳总结,从而为中医药防治UC提供借鉴。

1 抑制炎症因子释放

现代医学研究发现,肠道内促炎症细胞因子与抑炎症细胞因子之间表达失衡,是UC发病的重要机制。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等由巨噬细胞、单核细胞、T细胞等经典促炎症细胞因子释放过多,引发“炎症瀑布”反应,导致肠上皮细胞分泌功能失常,细胞通透性增加,引发肠道黏膜发生病理性损伤,诱发或加重UC^[7]。抑炎症细胞因子通过抑制肠道内炎症反应,进而达到修复肠黏膜上皮细胞损伤的作用,减缓UC的发生发展^[8]。夏慧明等^[9]研究发现,延胡索总生物碱通过抑制UC小鼠血液中RAW264.7巨噬细胞分泌IL-6、TNF- α ,达到改善UC小鼠体内炎症反应的目的。王峰等^[10]采用2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)联合乙醇造模法建立大鼠溃疡性结肠炎模型,使用羧甲基茯苓多糖干预后,发现UC模型大鼠血液中TNF- α 、IL-6和IL-12等促炎症因子的表达水平明显降低,其抗炎机制可能与羧甲基茯苓多糖可以抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关蛋白有关。刘玉晖等^[11]采用葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导BALB/c小鼠建立急性UC模型,经参苓白术散干预后,发现UC模型小鼠血清中炎症因子IL-1 β 、结肠炎症因子IL-18和MPO含量明显降低,表明参苓白术散能够通过抑制炎症因子的表达,改善由DSS诱发的UC炎症反应。李盼盼等^[12]研究发现,白头翁汤可以明显改善TNBS诱导的UC大鼠的症状、结肠病理形态,并通过降低IL-17A水平、升高IL-10水平,达到抑制炎症的效果。

2 抗氧化应激

在人体正常的生理条件下,氧化应激与抗氧化防御之间存在动态平衡,当人体抗氧化防御不足或活性氧自由基分泌过量会增加氧化应激的情况^[13]。氧化应激可以通过多种途径破坏肠黏膜上皮细胞,导致肠上皮功能障碍,诱发或加速UC的发生发展^[14]。研究发现,丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等细胞因子的表达能够反映UC患者的抗氧化水平,因此通过调节其表达水平,提高UC患者的抗氧化水平是治疗UC的有效途径之一^[15]。张霞等^[16]研究发现,汉黄芩苷通过下调UC模型大鼠结肠组织中髓过氧化物酶(MPO)、MDA等氧化因子的表达水平及增加CAT、GSH-Px、SOD等抗氧化因子的表达水平,缓解UC大鼠的氧化损伤,促进黏膜修复。刘扬等^[17]采用葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导溃疡性结肠炎小鼠,桔梗多糖干预后,发现UC小鼠结肠组织中MPO、MDA及血清MDA等氧化因子的表达水平降低,结肠组织及血清中抗氧化因子SOD表达水平增加,表明桔梗多糖治疗UC的作用机制与调节氧化应激的水平有关。李玉欣等^[18]观察清热化湿祛瘀方对溃疡性结肠炎(UC)小鼠结肠黏膜氧化应激和细胞凋亡的影响,结果表明清热化湿祛瘀方通过降低活性氧(ROS)、MDA的表达及增加SOD的表达,达到对UC的治疗作用,其作用机制与调节氧化应激水平有关。

3 修复肠道黏膜屏障

肠道黏膜屏障由生物、化学、物理及免疫等4道肠黏膜屏

障共同组成,是调节肠道生理活动、菌群及微生物之间相互作用的基础,因此肠道黏膜损伤是UC发生发展的病理基础之一^[19]。机体在炎症、外源性致病菌、感染、应用免疫抑制剂等致病因素影响下,发生应激反应,导致肠黏膜屏障损伤,进而诱发UC^[20]。尚威等^[21]采用3%DSS饮用法制作UC小鼠模型,经蒙花甘干预后,发现UC小鼠结肠组织中IL-1 β 、TNF- α 及IL-6等炎症因子水平、TLR4、NF- κ B p65蛋白相对表达量,以及血清中黏膜屏障通透性标志物D-乳酸(D-LA)及二胺氧化酶(DAO)的表达明显降低,表明蒙花甘通过降低体内炎症因子的释放,修复肠黏膜屏障,其作用机制与抑制TLR4/NF- κ B信号通路转导有关。薛明松等^[22]研究发现,黄连粗多糖协同小檗碱可促进UC模型小鼠结肠组织紧密连接闭锁连接蛋白-1(ZO-1)、紧密连接蛋白-1(claudin-1)和闭合蛋白(occludin)蛋白的表达,表明黄连粗多糖协同小檗碱能够有效改善肠黏膜屏障的损伤。熊珮宇等^[23]观察人参败毒散对TNBS诱导的溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜屏障的影响,实验结果表明人参败毒散可通过抑制血清中炎症因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 及增加结肠组织中occludin、claudin-5与ZO-1 mRNA和蛋白表达,达到促进肠上皮细胞紧密连接修复,改善肠黏膜通透性,进而修复肠黏膜屏障的目的。李亚兰等^[24]研究发现,葛根芩连汤能够通过抑制MMP-9和炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 的表达,阻断p38 MAPK信号通路的激活,增加结肠组织紧密连接(TJ)蛋白的表达,从而修复肠道黏膜屏障功能。

4 调节肠道菌群

肠道菌群由超过100亿种不同微生物构成,包括真菌菌群及细菌菌群两个方面^[25]。生理条件下,肠道菌群可以产生如短链脂肪酸、胆汁酸等小分子代谢产物,提供肠上皮细胞生长所需的能量,修复肠黏膜,从而抑制肠道炎症反应,维护肠道微生态平衡。病理条件下,肠道菌群中肠球菌、肠杆菌等有害菌群数量增多,而双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌群数量明显减少,进而有害菌群成为优势菌群,导致肠道菌群紊乱,从而成为UC发病的重要因素^[26]。吴昊等^[27]研究发现,雷公藤干预DSS诱导的UC模型小鼠后,小鼠肠道菌群在门水平上拟杆菌门比例降低,硬壁菌门比例升高;在属水平上毛螺菌和拟杆菌属减少,表明雷公藤可调节UC小鼠的菌群构成,并能够促进菌群恢复达到治疗UC的目的。魏海梁等^[28]研究发现,小檗碱联合6-姜烯酚配伍可以使肠道菌群中疣微菌门、纲、目水平数目均显著减少,嗜黏蛋白阿克曼菌明显减少,而芽孢杆菌纲数目则逐渐增多,表明小檗碱联合6-姜烯酚配伍可以通过改善肠道菌群结构,促进UC肠道微生态平衡。陈健等^[29]采用DSS饮用法制作UC小鼠模型,采用半夏泻心汤干预后,结果表明半夏泻心汤在门水平上降低Patescibacteria的表达,属水平上降低Clostridium_sensu_stricto_1、Candidatus_Saccharimonas、Eubacterium_fissicatena_group表达及增加Bacteroides、Bifidobacterium丰度,进而调节UC小鼠肠道菌群失衡状态,达到治疗UC的目的。李克亚等^[30]研究发现,乌梅丸能够降低UC患者肠道菌群中变形菌门、放线菌门、梭杆菌门、副拟杆菌属、普雷沃菌属、埃希氏菌属、沙门菌属、肠球菌属的相对丰度,进而达到防治UC的作用。

5 调节肠道免疫功能紊乱

免疫细胞作为人体免疫调节的关键环节,包括Th细胞、Treg细胞、细胞毒性T细胞(Tc)、B细胞、NK细胞等,参与机体的细胞免疫、体液免疫、自身免疫等三方面免疫进程^[31]。研究表明,饮食、环境因素作用于UC患者的易感染者,启动肠道免疫系统,导致肠道免疫功能紊乱,进而引发肠道的炎症及病理性损伤,诱发或加速UC^[32]。余亮等^[33]研究发现,连翘酯苷A呈剂量依赖性增高的模式增加UC模型大鼠外周血单个核细胞CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺细胞的水平及CD4⁺/CD8⁺比值、抑制血清中IgA和IgG表达水平及增加C3和C4表达水平,调节UC大鼠肠道免疫功能紊乱的状态,增强机体免疫功能,改善UC大鼠结肠的病变状态。曹晖等^[34]采用TNBS诱导制作UC大鼠模型,采用芍药汤干预后,结果表明芍药汤通过降低大鼠血清及结肠组织中IL-1 β 、TNF- α 含量和蛋白的表达及增加IL-4含量和蛋白表达,调节肠道免疫功能紊乱,减轻结肠组织的损伤。廖志远等^[35]观察安肠汤对活动期中重度溃疡性结肠炎脾肾阳虚证患者免疫功能的影响,安肠汤干预2个疗程后,患者血清中CD3⁺、CD4⁺、IgM、IgG的表达水平明显增高,而CD8⁺表达水平明显降低,有效增强了机体免疫功能,改善UC患者的免疫抑制状态,进而达到调节肠道免疫功能的目的。

6 抑制细胞焦亡

细胞焦亡又称细胞炎性坏死,分为Caspase-1介导的经典焦亡途径和Caspase-4/5/11介导的非经典焦亡途径,是一种程序性的死亡模式。生理环境下,细胞焦亡可以抵御机体免受微生物感染及损害;病理条件下,细胞焦亡过度激活,所排出的内容物引发机体病理性炎症反应^[36-38]。研究发现,若细胞焦亡过度激活,焦亡产物IL-1 β 、IL-18及TNF- α 等促炎症细胞因子释放过多,可加重肠道的炎症反应,加剧UC病情的发生与发展^[39]。吴娜等^[40]采用3%DSS制作UC小鼠模型,采用黄芩汤干预后,结果表明黄芩汤通过调节乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、Caspase-1、消皮素D(gasdermin D, GSDMD)蛋白及炎症因子IL-18和IL-1 β 的表达水平,达到抑制UC模型小鼠细胞焦亡的作用,其机制调控NLRP3/Caspase-1通路相关。夏子健等^[41]研究发现,槐花方治疗DSS诱导的UC小鼠作用机制与调节NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白的表达有关。赵卓等^[42]研究发现,半夏泻心汤通过降低UC大鼠结肠组织中NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、GSDMD mRNA及IL-1 β mRNA的表达水平,其作用机制与抑制细胞焦亡NLRP3/Caspase-1通路活化有关。

7 调节信号通路

7.1 TLR4/NF- κ B信号通路 Toll样受体4/核转录因子- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路通过介导机体的炎症反应,在UC病程进展的过程中具有重要作用^[43]。研究发现,在UC的过程中,TLR4活化能够激活细胞内NF- κ B的复合物,促进TNF- α 、IL-6等炎症因子的表达,同时炎症因子又可以通过激活NF- κ B,进一步加剧机体的炎症反应^[44]。FENG Z等^[45]研究发现,中药有效成分羟基红花黄色素A能够抑制TLR4/NF- κ B信号通路,降低SD大鼠结肠组织内TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症因子的

表达水平,进而达到防治UC的目的。梁运特等^[46]研究发现,安肠汤能够降低UC模型大鼠结肠组织中TLR4 mRNA、TRAF6 mRNA、TNF- α mRNA、NF- κ B mRNA相对表达量,其机制可能与调节TLR4/NF- κ B信号通路有关。闫曙光等^[47]研究发现,黄连-干姜提取物能够抑制结肠组织炎症,减轻炎症损伤,从而防治UC,其机制与抑制TLR4/NF- κ B通路的激活,降低炎症反应有关。

7.2 PI3K/Akt通路 磷脂肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路在调节细胞增殖、分化及自噬的过程中发挥着重要作用。近年来较多研究结果表明,PI3K/Akt信号通路与UC的发生发展密切相关。研究发现PI3K中催化结构域P110及调节结构域P85活化后,磷酸化Akt,激活PI3K/Akt信号通路,介导信号转导,诱发UC^[48]。高飞等^[49]观察大黄有效组分“大黄酸-大黄素”联合治疗溃疡性结肠炎作用机制,结果表明大黄酸-大黄素联合使用能够下调PI3K及Akt蛋白的表达水平,其作用机制可能与抑制PI3K/AKT信号通路有关。刘青松等^[50]研究发现,加味附子理中汤通过下调PI3K、Akt、NF- κ B等蛋白的表达水平,调节PI3K/Akt信号通路进而达到防治阳虚型UC的目的。杨显娟等^[48]研究发现,黄连-厚朴配伍通过改善UC大鼠中p-Akt/Akt、cleaved Caspase-3、Bcl-2蛋白的表达水平,能够有效缓解TNBS诱导的UC,其作用机制与抑制PI3K/Akt信号通路有关。

7.3 Notch信号通路 Notch信号通路在上皮层的再生过程中发挥着重要作用,其通过调节上皮细胞增殖分化及维持和保持肠上皮细胞的抗菌性,维护肠道内环境的稳定^[51]。肠上皮细胞损伤时,Notch过度表达,导致分泌细胞减少,从而使黏膜屏障功能减退,增加了UC治疗的难度^[52]。惠毅等^[53]从Notch信号通路研究6-姜烯酚治疗UC的作用机制,结果表明6-姜烯酚通过降低Notch-1、Hes-1蛋白和mRNA相对表达及增加Math-1蛋白和mRNA相对表达,抑制Notch信号通路过度活化,达到防治UC的作用。ZHAO Y X等^[54]研究发现,葛根芩连汤在急性UC模型中下调Hes-1、RBP-J和MAML蛋白并增加杯状细胞数量,而在慢性UC模型中上调Hes-1、RBP-J和MAML蛋白,减少杯状细胞分化并促进隐窝基底柱状干细胞增殖,表明葛根芩连汤在急性/慢性UC模型中可通过双向调节Notch信号来维持黏膜稳态,恢复结肠上皮细胞,进而防治UC。马玲玲等^[55]采用3%DSS制作UC小鼠模型,发现青赤散灌肠后,结肠组织中Notch、Hes1蛋白相对表达量降低,而结肠组织中ATO1、MUC2蛋白相对表达量增加,进而达到调控Notch信号通路防治UC的目的。

8 小结与展望

UC属于中医学“痢疾”“泄泻”的范畴,具有病程长、易反复、易癌变等特点。中药作为中医传统疗法,治疗UC疗效确切。UC的发病机制较为复杂,本文通过系统回顾中药防治UC机制的研究进展,发现中药防治UC具有多途径、多靶点、多层次的作用,具体表现为抑制炎症因子释放、抗氧化应激、修复肠黏膜屏障、调节肠道菌群、调节肠道免疫功能紊乱、抑制细胞焦亡及调节TLR4/NF- κ B、PI3K/Akt和Notch信号通路。这些机制的发现为中药防治UC提供了理论支撑,进一步证明了中

药治疗UC是一种有效途径。但在中药防治UC取得重大突破的同时亦有些许不足:(1)中药有效成分防治UC方面处于基础研究阶段,缺乏一定的临床研究支撑;(2)中医药治疗UC作用机制复杂,尚未形成科学、严谨的治疗方案;(3)中药复方在煎煮过程中是否存在相互作用产生新的化学成分亦有待研究及中药的体内代谢过程中是否会产生新的产物作用于致病因子亦存在质疑。今后应综合多学科优势,不断深入开展高质量的临床研究,明确中医药防治UC的作用机制,进而为中医药防治UC提供更加坚实可靠的科学依据。

参考文献

- [1] SEGAL J P, LEBLANC J F, HART A L. Ulcerative colitis: An update[J]. Clin Med (Lond), 2021, 21(2): 135-139.
- [2] 艾永建,何梦崎,王一涛,等.经典方药治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J/OL]. 中国中药杂志: 1-10(2022-07-15)[2022-07-19]. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220713.501.
- [3] 沈洪,唐志鹏,唐旭东,等.消化系统常见病溃疡性结肠炎中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4155-4160.
- [4] 刘佳丽,孙平良,肖团有,等.miRNA调控NF- κ B通路干预溃疡性结肠炎相关癌变及中医药作用研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(5): 1895-1901.
- [5] CURTIUS K, KABIR M, AL BAKIR I, et al. Multicentre derivation and validation of a colitis-associated colorectal cancer risk prediction web tool[J]. Gut, 2022, 71(4): 705-715.
- [6] 孙豪嫻,孙贵香,朱莹.黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的研究现状[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-12(2022-07-14)[2022-07-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.1723.008.html>.
- [7] 范春娇,黄贵华,高松林,等.外泌体在炎症肠病诊断及治疗中的作用[J]. 医学综述, 2022, 28(8): 1510-1514.
- [8] 苏敏敏,惠建萍,刘越洋,等.黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(6): 94-98.
- [9] 夏慧明,李旻,李影影.延胡索总生物碱对溃疡性结肠炎小鼠的作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(6): 777-785.
- [10] 王峰,何佳,王林园,等.羧甲基茯苓多糖对溃疡性结肠炎大鼠的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1368-1372.
- [11] 刘玉晖,容子玲,朱洪杨,等.基于NLRP3炎症小体探讨参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J/OL]. 中国中药杂志: 1-11(2022-07-13)[2022-07-19]. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20220630.401.
- [12] 李盼盼,李东阳,李毅,等.白头翁汤对溃疡性结肠炎模型大鼠IL-17A及IL-10的影响[J]. 中医指导报, 2020, 26(2): 1-4.
- [13] SOLMAZ D, KOZACI D, SARI I, et al. Oxidative stress and related factors in patients with ankylosing spondylitis[J]. Eur J Rheumatol, 2016, 3(1): 20-24.
- [14] 刘洁,熊正国,顿耀艳.氧化应激对肠屏障功能障碍发病的影响[J]. 生命的化学, 2020, 40(2): 166-172.
- [15] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FER-NANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier[J]. Autophagy, 2022, 18(1): 86-103.
- [16] 张霞,杜文泽,赵汉清,等.汉黄芩苷对溃疡性结肠炎大鼠促炎因子、氧化应激标志物水平的影响及黏膜修复作用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 2994-2998.
- [17] 刘扬,芮雪琳,李嘉诚,等.桔梗多糖对溃疡性结肠炎小鼠的影响[J]. 中成药, 2022, 44(4): 1093-1099.
- [18] 李玉欣,赵鲁卿,张声生,等.清热化湿祛瘀方对溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜氧化应激和细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1727-1730.
- [19] 平易,魏艳玲,陈东风,等.肠道短链脂肪酸与肠黏膜屏障[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(5): 508-512.
- [20] 段晓颖,邢慧资,桑锋,等.中药对肠黏膜屏障的作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2106-2111.
- [21] 尚威,吴华,陈艳,等.蒙花苷对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜屏障的影响[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(5): 424-431.
- [22] 薛明松,郑玉玉,张宇峰,等.黄连粗多糖协同小檗碱改善溃疡性结肠炎肠黏膜屏障损伤的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 71-76.
- [23] 熊珮宇,陈岚,陈旭,等.基于“逆流挽舟”法探索人参败毒散对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜屏障的干预作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7): 2285-2293.
- [24] 李亚兰,刘佳静,马沛广,等.葛根芩连汤调控MMP-9/p38 MARK途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 8-15.
- [25] FEHILY S R, BASNAYAKE C, WRIGHT E K, et al. The gut microbiota and gut disease[J]. Intern Med J, 2021, 51(10): 1594-1604.
- [26] LI Q M, CUI Y, XU B C, et al. Main active components of Jiawei Gegen Qinlian Decoction protects against ulcerative colitis under different dietary environments in a gut microbiota-dependent manner [J]. Pharmacol Res, 2021, 170: 105694.
- [27] 吴昊,于小红,王焕君,等.雷公藤对右旋葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2020, 51(2): 387-396.
- [28] 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.
- [29] 陈健,张梁坤,谷文超,等.半夏泻心汤对右旋葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2871-2880.
- [30] 李克亚,王真权,彭美瑶.乌梅丸治疗溃疡性结肠炎(脾肾

- 虚寒,寒中蕴热证)的疗效及对肠道微生态的影响[J].中医药导报,2020,26(16):85-89.
- [31] 娄莹莹,李佃贵,霍永利,等.溃疡性结肠炎特色病机“浊毒损膜伤络”及其意义[J].中国中西医结合杂志,2022,42(6):749-753.
- [32] 张兴华,邢洁,孙灿,等.溃疡性结肠炎中B细胞对巨噬细胞趋化作用的初步研究[J].首都医科大学学报,2022,43(1):42-46.
- [33] 余亮,江惠丽,刘豪杰.连翘酯苷A对溃疡性结肠炎模型大鼠免疫功能的影响[J].中国病理生理杂志,2020,36(6):1128-1132,1139.
- [34] 曹晖,吴东升,张彧,等.芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织病理变化及免疫功能的影响[J].中国中医药信息杂志,2019,26(6):59-63.
- [35] 廖志远,孙平良,梁运特,等.安肠汤对活动期中重度溃疡性结肠炎脾肾阳虚证患者免疫功能及炎症因子影响的回顾性研究[J].中国中医药信息杂志,2021,28(10):127-132.
- [36] HAGAR J A, POWELL D A, AACHOUI Y, et al. Cytoplasmic LPS activates caspase-11: Implications in TLR4-independent endotoxic shock[J]. Science, 2013, 341(6151):1250-1253.
- [37] WANG K, SUN Q, ZHONG X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis[J]. Cell, 2020, 180(5):941-955.e20.
- [38] 李文娟,张凯,王春梅.细胞焦亡与嗜神经病毒感染研究进展[J].中国病原生物学杂志,2022,17(7):857-861,867.
- [39] 吴娜,毛祥坤,于男,等.细胞焦亡与溃疡性结肠炎及中医药调控的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(15):200-206.
- [40] 吴娜,万治平,韩玲,等.黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠NLRP3/Caspase-1细胞焦亡通路的影响[J].中国中药杂志,2021,46(5):1191-1196.
- [41] 夏子健,李亚桐,刘晓露,等.槐花方调控NLRP3/Caspase-1通路抗溃疡性结肠炎损伤的机制研究[J].中草药,2021,52(23):7221-7228.
- [42] 赵卓,刘林,宋因,等.半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠NLRP3/Caspase-1细胞焦亡信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(16):29-34.
- [43] TAO J, HUANG Z, WANG Y, et al. Ethanol extract from *Pteris wallichiana* alleviates DSS-induced intestinal inflammation and intestinal barrier dysfunction by inhibiting the TLR4/NF- κ B pathway and regulating tight junction proteins[J]. Molecules, 2022, 27(10):3093.
- [44] 马靖,王凤云,张佳琪,等.基于细胞信号通路探讨葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(17):186-192.
- [45] FENG Z, ZHOU P, WU X, et al. Hydroxysafflor yellow A protects against ulcerative colitis via suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. Chem Biol Drug Des, 2022, 99(6):897-907.
- [46] 梁运特,黄仲海,廖志远,等.安肠汤对TNBS致溃疡性结肠炎模型大鼠TLR4/NF- κ B信号通路及粪钙卫蛋白表达的影响[J].中国药房,2021,32(2):189-194.
- [47] 闫曙光,惠毅,李倩,等.黄连-干姜提取物对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(4):70-75.
- [48] 杨显娟,付尹,王佳俊,等.黄连-厚朴配伍抑制PI3K/Akt信号通路改善TNBS诱导的大鼠溃疡性结肠炎研究[J].中草药,2021,52(15):4587-4597.
- [49] 高飞,钟辉云,陈可禧,等.大黄有效组分“大黄酸-大黄素”联合治疗溃疡性结肠炎作用机制研究[J].中国中药杂志,2022,47(15):4148-4155.
- [50] 刘青松,郝彦伟,张怡,等.基于网络药理学和实验验证探讨加味附子理中汤治疗阳虚型溃疡性结肠炎的作用机制[J/OL].中药药理与临床:1-18(2022-04-20)[2022-07-19].DOI:10.13412/j.cnki.zyyj.20220419.003.
- [51] 唐苗,卢倩,刘衡,等.溃疡性结肠炎相关信号通路的研究进展[J].中国药理学通报,2018,34(12):1642-1647.
- [52] 陈双兰,刘青松,张怡,等.基于细胞信号通路探讨中药复方治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J/OL].中华中医药学刊:1-13(2022-07-22)[2022-08-26].http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20220722.1149.014.html.
- [53] 惠毅,李京涛,魏海梁,等.从Notch和TLR4/NF- κ B信号通路研究6-姜烯酚治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].中国药理学杂志,2020,55(16):1331-1338.
- [54] ZHAO Y X, LUAN H F, GAO H, et al. Gegen Qinlian Decoction maintains colonic mucosal homeostasis in acute/chronic ulcerative colitis via bidirectionally modulating dysregulated Notch signaling[J]. Phytomedicine, 2020, 68:153182.
- [55] 马玲玲,冀建斌.青赤散灌肠对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜通透性的改善作用及其机制[J].山东医药,2021,61(33):24-29.

(收稿日期:2022-07-19 编辑:罗英姣)