

中药治疗溃疡性结肠炎作用及机制研究进展

王春霞¹, 葛俊李¹, 李芳¹, 赵鲲鹏², 邵士俊^{3*}, 杨扶德^{1*}, 冯金梁⁴

(1. 甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000;

2. 甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000;

3. 中国科学院兰州化学物理研究所, 兰州 730000;

4. 甘肃康乐药业有限责任公司, 兰州 730300)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)是以腹痛腹泻和黏液脓血便为主要临床表现、以结直肠黏膜及黏膜下层炎症损伤为主要病理改变的慢性非特异性消化道疾病。随着人们生活习惯和饮食结构的改变,UC的发病率及癌变率在世界范围内呈快速上升趋势,严重降低患者生活质量、造成巨大社会负担。迄今,其发病机制尚未阐明,西医临床中常用氨基水杨酸类、糖皮质激素和免疫抑制剂等药物缓解症状,然而长期使用会导致疗效降低、不良反应增多等问题。基于中医药多环节、多层次、多靶点的整合调节优势,中医药通过抑制炎症反应、缓解氧化应激、保护肠黏膜屏障、调节肠道菌群失衡等作用机制治疗UC的研究越来越多。鉴于此,笔者通过查阅近10年相关文献,综述了中药活性成分、单味中药提取物、中药药对、经典复方、中药联用化学药治疗UC的作用及机制,以期寻求有效药物提供参考。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 中药活性成分; 单味中药提取物; 中药药对; 经典复方; 中药联用化学药; 作用机制

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R825.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)02-0270-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222339

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221014.1506.001.html>

[网络出版日期] 2022-10-14 17:59

Effect and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Ulcerative Colitis: A Review

WANG Chunxia¹, GE Junli¹, LI Fang¹, ZHAO Kunpeng², SHAO Shijun^{3*}, YANG Fude^{1*}, FENG Jinliang⁴

(1. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

3. Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

4. Gansu Kangle Pharmaceutical Co. Ltd., Lanzhou 730300, China)

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is a chronic non-specific digestive disease with abdominal pain, diarrhea, and blood and mucus in stool as the main clinical manifestations and inflammatory injury of colorectal mucosa and submucosa as the main pathological changes. With the change in living habits and dietary structure of people, the incidence and cancer morbidity in UC are rising rapidly all over the world, which has seriously reduced the quality of life and caused a huge social burden. Till now, the pathogenesis has not been elucidated. In western medicine, aminosalicylates, corticosteroids, and immunosuppressors are commonly used to relieve

[收稿日期] 2022-07-16

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1706305);2021年甘肃省高等学校产业支撑引导项目(2021CYZC-40);甘肃省科技小巨人企业培育计划项目(17CXJJA084);2018年度甘肃省委组织部人才发展专项资金项目(甘组[2018]23号);2018年兰州市人才创新创业科技计划项目(2017-RC-112)

[第一作者] 王春霞,在读硕士,从事中药品质研究,E-mail:1463120326@qq.com

[通信作者] *杨扶德,博士,教授,博士生导师,从事中药品质及中药材规范化栽培研究,E-mail:gszyfyd@163.com;

*邵士俊,博士,研究员,博士生导师,从事分子识别与分离分析方法研究,E-mail:sjshao@licp.cas.cn

symptoms. However, the long-term application will lead to problems such as decreased efficacy and increased adverse reactions. There are more studies of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of UC by reducing the inflammatory response, alleviating oxidative stress, protecting the intestinal mucosal barrier, and regulating intestinal microecological imbalance by virtue of the advantages of integrated regulation based on multiple links, levels, and targets. In view of this, the present study reviewed the effect and mechanism of active ingredients of TCM, TCM extracts, TCM pairs, classic TCM compounds, and TCM combined with chemical agents in the treatment of UC based on relevant research articles in recent 10 years to provide references for seeking effective drugs.

[Keywords] ulcerative colitis; active ingredients of traditional Chinese medicine(TCM); TCM extracts; TCM pairs; classic TCM compounds; combined use of TCM with chemical agents; mechanism

溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性非特异性消化道疾病,累及于结直肠黏膜及黏膜下层,以持续性或反复发作的腹痛腹泻、黏液脓血便为主要的临床症状^[1]。据流行病学统计,随着人们生活习惯和饮食结构的改变,UC的发病率和癌变率在世界范围内快速增长,其发病机制复杂、病情反复、治疗难度大,已成为一种全球性消化道疾病,困扰着数百万患者^[2]。迄今,UC的发病机制尚不明确,可能与遗传易感性、上皮屏障缺陷、免疫紊乱和环境等因素有关^[3]。针对UC的治疗,除改变生活习惯和饮食结构外,西医临床上常用氨基水杨酸类、糖皮质激素类和免疫抑制剂等药物控制炎症以缓解症状,然而停药后易复发、长期用药疗效降低、不良反应多等问题日益突显。鉴于此,探索多靶点、多通路、安全有效的治疗方式和药物已成为UC研究的新热点,而中医药凭借多环节、多层次、多靶点的整合调节优势,为UC的综合治疗提供了新思路。因此,本文就近10年中药活性成分、单味中药提取物、药对、经典名方及中药联合化学药的作用及机制进行总结分析,以期寻求有效药物提供参考。

1 UC的中医病因病机

中医古籍虽无UC病名的记载,但历代中医药学者根据其临床表现和发病特点将其归属于“痢疾”“滞下”“肠僻”等范畴,其发病机制复杂,主要由脏腑“湿热蕴滞,气血失和”所致^[4]。通过临床观察发现,溃疡性结肠炎常分为活动期和缓解期。活动期肠道气机阻滞,肠腑传导失司,使湿、热、痰浊内生^[5],湿热下注大肠,与气血相搏结,化腐成脓,脂膜血络损伤;缓解期病程日久,损伤脾肾,致使脾胃气虚,脾气亏虚日久则伤及肾阳,使脾肾双亏,统摄失职,下血更甚。沈洪等^[6]在中医诊疗中认为本病本位在大肠,但病机根本在脾,且与肾、肝、肺三脏密切相关,发生发展与外感邪气、饮食不洁、脾胃虚

弱、先天禀赋不足、情志异常、社会因素等密切相关。根据复杂的致病因素,在临床中将溃疡性结肠炎划分为大肠湿热证、热毒炽盛证、脾虚湿蕴证、寒热错杂证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证和阴血亏虚证多种类型。不同证候对应不同的治法治则,主要以清热化湿、调和气血为基本原则,结合健脾、疏肝、补肾、温中、滋阴^[6]达到邪去正安的效果。

2 中药对UC的治疗作用

中医药基于整体观念及个体化辨证施治的原则,具有遣方用药灵活,不良反应少等特点,受到了公众的广泛关注。越来越多的中药制剂在临床被广泛使用,已成为治疗UC的重要方式和药物。贾媛等^[7]基于数据挖掘对治疗UC的中药进行统计分析发现,其药性多为温、寒、微寒;药味多为苦、甘;使用频次前五的中药分别为甘草、白术、黄连、木香、白芍,中药复方痛泻要方、黄芩汤、芍药汤和葛根芩连汤等也基本以此为君药;并进一步对治疗UC用药频数 ≥ 11 的22味中药进行“瓦尔德”聚类分析显示主要包含补虚药、清热药、理气药、利水渗湿药和止血药5类,这与中医治疗UC清热化湿、调和气血、凉血解毒、益气健脾、温中补虚、疏肝理气的治则治法不谋而合。

2.1 中药活性成分 中药活性成分是中药的重要组成部分。随着药物化学和药理学的发展,生物碱类、黄酮类、多糖类、皂苷类、萜类和醌类等中药活性成分具有抗炎、抗氧化应激、保护肠黏膜屏障及调节肠道菌群的作用,已成为治疗UC的研究热点。具体中药活性成分、动物/细胞模型、生物效应及作用机制详见表1。

2.2 单味中药提取物 单味中药的实验研究为中药复方基础研究的重要依据。抗UC的单味中药有效成分复杂,提取方式主要是水煎煮法或不同浓度的乙醇溶液回流提取。目前,已证明防治UC的单

表1 中药活性成分防治UC的作用机制

Table 1 Mechanism of treatment UC of active ingredients of traditional Chinese medicine

类型	中药活性成分	剂量 /g·kg ⁻¹	动物/细胞模型	生物效应	作用机制	文献
生物碱类	二氢小檗碱	0.012 5、0.025、0.05	雄性 BALB/c 小鼠	肿瘤坏死因子(TNF)- α ↓, 白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 ↓, IL-17 ↓, 干扰素(IFN)- γ ↓, 免疫球蛋白(Ig)A ↑	阻断TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路减少促炎因子释放	[8]
	汉防己甲素	0.04	雌性 BALB/c 小鼠	核转录因子- κ B(NF- κ B) ↓, TNF- α ↓, IL-1 β ↓	减轻UC的炎症反应	[9]
	黄连素	0.05、0.01	雄性 C57BL/6 小鼠	IL-6 ↓, TNF- α ↓	抑制IL-6/STAT3信号通路减轻炎症反应	[10]
	甲基莲心碱	0.01、0.025	RAW264.7 细胞	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、髓过氧化物酶(MPO) ↓, 刺激受体相互作用蛋白(RIP)-1、RIP-3 ↓, 胱天蛋白酶(Caspase)-8 ↑, 诱导型一氧化氮合酶(iNOS) ↓, 环氧合酶(COX)-2 ↓	抑制炎症介质释放	[11]
	白屈红碱	0.025、0.05、0.01	KM 小鼠雌雄各半	MPO ↓, 一氧化氮(NO) ↓, TNF- α ↓	抑制炎症反应	[12]
	苦豆子生物碱	0.015、0.03、0.06	KM 小鼠雌雄各半	IL-1 β ↓, TNF- α ↓	减少炎症因子释放	[13]
	延胡索总生物碱	0.05、0.01	雄性 C57BL/6 小鼠	NO ↓, TNF- α ↓, IL-6 ↓, 磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK) ↓, 磷酸化c-Jun氨基末端激酶(p-JNK)不变, 磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶(p-ERK)不变	通过调控MAPK通路抑制炎症介质的合成	[14]
	小檗碱	0.025、0.05	雄性 Wistar 大鼠	过氧化脂质(LPO) ↓, 谷胱甘肽(GSH) ↑, 超氧化物歧化酶(SOD) ↑, 过氧化氢酶(CAT) ↑, 还原性谷胱甘肽(GPX) ↑, NO ↓, 血红素加氧酶(Hmox)-1 ↑, 前列腺素E ₂ (PGE ₂) ↓, TNF- α ↓, IL-1 β ↓, IL-6 ↓, 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)-14 ↓, MPO ↓	激活Nrf2信号通路发挥抗氧化和抗炎作用	[15]
	苦参总碱	0.1、0.2、0.4	雄性 SD 大鼠	TNF- α ↓, IL-1 β ↓, IL-8 ↓, NF- κ B ↓	抑制NF- κ B通路, 减轻肠道炎症反应和黏膜损伤	[16]
	小檗红碱	0.01、0.02	雄性 BALB/c 小鼠	B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2) ↑, Bcl-2相关X蛋白(Bax) ↓, Caspase-3 ↓, IFN- γ ↓, IL-4 ↓, IL-10 ↓, 紧密连接蛋白(ZO)-1 ↑, ZO-2 ↑, 闭合蛋白(occludin) ↑, 密封蛋白(claudin-1) ↑	抑制肠上皮细胞凋亡, 保护肠黏膜屏障	[17]
	氧化苦参碱	0.025、0.05、0.1	雄性 BALB/c 小鼠	转化生长因子(TGF)- β ↑, Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶(ROCK)-1、ROCK-2 ↓, 上皮标记物E-钙黏蛋白(E-cadherin) ↑	抑制RhoA/ROCK信号通路, 诱导肠上皮细胞凋亡	[18]
黄酮类	黄芩素	0.05	雄性 SD 大鼠	TNF- α ↓, IL-1 β ↓, IL-6 ↓, IL-10 ↓	提高结肠黏膜组织中HSP70的表达而发挥抗炎作用	[19]
	黄芩苷	0.025、0.05、0.1	雄性 SD 大鼠	IL-1 β ↓, IL-8 ↓, TNF- α ↓, NF- κ B ↓, 磷酸化NF- κ B抑制因子 α (p-I κ B α) ↑	抑制NF- κ B的活化, 从而发挥其抗炎效应	[20]
	白花蛇舌草总黄酮	0.026 7、0.04、0.06	雄性 KM 小鼠	TNF- α ↓, IL-8 ↓, IL-10 ↑, NF- κ B ↓	通过抑制NF- κ B活化、减少促炎因子的表达	[21]
	紫甘薯花青素	0.012 5、0.025、0.05、0.075	雄性 BALB/c 小鼠	TNF- α ↓, IL-6 ↓, ZO-1 ↑, occludin ↑	抑制炎症因子的表达, 保护肠道屏障的完整性	[22]
	橙皮苷	0.01、0.04、0.08	雄性 BALB/c 小鼠	MPO ↓, 丙二醛(MDA) ↓, IL-4 ↓, IL-6 ↓	抑制炎症因子, 减少黏膜损伤	[23]
	刺芒柄花素	0.02、0.04	雄性 C57BL/6 小鼠	TNF- α ↓, IL-10、COX-2、SOD ↑, MDA、MPO ↓, 核因子E ₂ 相关因子2(Nrf2) ↑	激活Nrf2信号通路发挥抗炎和抗氧化作用	[24]

续表 1

类型	中药活性成分	剂量 /g·kg ⁻¹	动物 /细胞模型	生物效应	作用机制	文献
	金丝桃苷	0.025、0.05、0.1	Wistar大鼠雌雄各半	MPO、MDA ↓, SOD ↑, IL-1β ↓, TNF-α ↓, 核转录因子 κB-p65(NF-κB p65) ↓, 肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)-6 ↓, 微管相关蛋白轻链3(LC3B II) ↓, 自噬标记蛋白(Beclin1) ↓, 泛素结合蛋白p62(p62) ↓	抑制结肠组织中 TRAF6 和 NF-κB 核易位而发挥抗炎抗氧化作用	[25]
	葎草总黄酮	0.15、0.3、0.45	SD大鼠雌雄各半	SOD ↑, MPO ↓, MDA ↓	抗炎性细胞浸润, 中性粒细胞浸润减少, 抑制大量氧自由基的产生	[26]
	枳壳黄酮	0.04	雄性 C57BL/6小鼠	occludin ↑, claudin-2 ↑, ZO-1 ↑	增强连接蛋白的表达, 改善黏膜屏障, 降低通透性	[27]
	甘草黄酮B	0.04、0.08、0.12	雄性 C57BL/6小鼠	TNF-α、IL-4、IL-6、IL-10 ↓, occludin ↑, claudin-1 ↑, ZO-1 ↑, p-ERK ↓, 细胞外调节蛋白激酶(ERK) ↓, p-p38 ↓, p38 MAPK ↓, p-JNK ↓, c-Jun 氨基末端激酶(JNK) ↓	阻断 MAPK 通路抑制炎症反应和保护肠上皮屏障, 同时重塑微生物群结构	[28]
皂苷类	竹节参总皂苷	0.15、0.3	雄性 KM 小鼠	MPO ↑, IL-1β ↓, IL-10 ↑, IL-17 ↓, IFN-γ ↓, 环磷酸腺苷调控过氧化物酶体增殖物激活受 γ (PPARγ) ↓	增强 PPAR-γ 表达, 降低致炎因子活性	[29]
	人参皂苷 Rg ₁	0.2	雄性 BALB/c 小鼠	IL-1β ↓, IL-4 ↓, IL-15 ↓, IL-17A ↓	抑制 PD-1/PD-L1 信号恢复 Treg/Th9 细胞分化平衡	[30]
	人参皂苷 Rg ₃	0.02、0.04	雄性 C57BL/6小鼠	IL-6 ↓, TNF-α ↓, IL-10 ↑, NF-κB p65 ↓, p-NF-κB p65 ↓	通过抑制 NF-κB 通路调节 Th1/Th2 平衡	[31]
	黄芪甲苷	0.05、0.1、0.3	雄性 C57BL/6小鼠	IL-10、IL-17A、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD ↓, IL-21、TGF-β、MDA ↑, Delta 样典型 Notch 配体 3(DLL3) ↓, NOTCH 配体 JAGGED(Jagged)-1 ↓, Jagged-2 ↓, 缺口受体(Notch)-1 ↓, Notch-2 ↓, Notch-3 ↓, 发状分裂相关增强子(Hes)-1 ↓, Hes-2 ↓	通过重塑 Th17/Treg 细胞稳态和抗氧化应激	[32]
	党参总皂苷	0.4、1.2	雄性 Wistar 大鼠	SOD ↑, MDA ↓, IL-6 ↓, IL-10 ↑, TNF-α ↓, NF-κB ↓	通过抑制脂质过氧化和炎症反应, 改善结肠黏膜损伤	[33]
多糖类	党参多糖	3、9	雄性 Wistar 大鼠	SOD ↑, MDA ↓, IL-6 ↓, IL-10 ↑, TNF-α ↓, NF-κB ↓	抑制 NF-κB 信号通路的活化, 减少炎症因子释放	[34]
	蒲公英多糖	0.01	SD大鼠雌雄各半	IL-6 ↓, 糖蛋白-130(gp130) ↓, 信号转导和转录激活因子(STAT)-3 ↓	通过干预 IL-6/STAT3 信号通路抑制炎症进展	[35]
	茯苓多糖	0.005、0.1、0.2	雄性 SD 大鼠	IL-33 ↓, IL-5 ↓, IL-13 ↓, IL-6 ↓, 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2) ↓	通过抑制 IL-33/ST2 信号通路的激活, 减少 MC 活化, 抑制炎症因子的表达, 降低结肠炎症浸润程度	[36]
萜类	熊果酸	0.2	雄性 BALB/c 小鼠	血清淀粉样蛋白 A(SAA) ↓, IL-6 ↓, 磷酸化信号转导和转录激活因子 3(p-STAT3) ↓	通过 IL-6/STAT3 信号通路抑制炎症反应	[37]
	肉桂醛	0.075	雄性 C57BL/6小鼠	TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10 ↑, 抗酿酒酵母抗体(ASCA) ↓, IL-1β ↓, C 型凝集素受体(dectin-1) ↓, Toll 样受体(TLR)-2 ↓, TLR-4 ↓, NF-κB ↓	抑制 dectin-1/TLRs/NF-κB 的免疫炎症信号通路	[38]
	秦皮甲素	0.075、0.15、0.3	雄性 BALB/c 小鼠	COX-2 ↓, iNOS ↓, Nrf2 ↑	激活 Nrf2/COX-2 信号通路, 减轻小鼠的肠黏膜炎症	[39]
	芍药苷	2.5	雄性 Wistar 大鼠	IL-17 ↓, TNF-α ↓, 细胞间黏附分子(ICAM) ↓, LC3B II ↑, Beclin1 ↑	通过减少炎症因子分泌, 上调自噬相关因子表达	[40]
	丹参酮 II _A	0.1、0.2	雄性 SD 大鼠	IL-1β ↓, IL-6 ↓, 活性氧(ROS) ↓, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOXs) ↓, p-p38 MAPK ↓	抑制炎症反应, 降低组织炎性损伤	[41]

续表 1

类型	中药活性成分	剂量 /g·kg ⁻¹	动物 /细胞模型	生物效应	作用机制	文献
	五味子 甲素	0.02、0.04、 0.08	雄性SD大鼠	TGF-β ₁ ↑, IL-6 ↓, IL-10 ↑, TNF-α ↓, TLR4 ↓, NF-κB p65 ↓, p-NF-κB p65 ↓, NF-κB 抑制因子 α(IκBα) ↓, p-IκBα ↓	抑制结肠组织中 TLR4/ NF-κB 信号通路, 调控血清促 炎和抑炎因子水平, 降低肠道 黏膜通透性	[42]
	蛇床子素	0.012 5、 0.025、0.05、 0.1	小鼠单核巨 噬细胞 RAW 264	NO ↓, PGE2 ↓, TNF-α ↓, IL-6 ↓, iNOS ↓, COX-2 ↓, ERK ↓, JNK ↓, p38 MAPK ↓	阻断 NF-κB 和 p38 MAPK 信 号通路的激活, 发挥抗炎抗氧 化作用	[43]
	绿原酸	0.03、0.06、 0.12	雄性 C57BL/ 6小鼠	IL-1β ↓, IL-6 ↓, TNF-α ↓, IL-10 ↑, 血小板激 活因子 (PAF) ↓, 前列腺素 E ₂ (PGE ₂) ↓, MPO ↓, SOD、Bcl-2 ↑, Caspase-3、Bax、ERK-1、 ERK-2、p-ERK、p38、p-p38、JNK、p-JNK、p-IκBα、 p-p65 ↓	抑制 MAPK/ERK/JNK 信号 通路, 保护肠黏膜屏障	[44]
醌类	大黄酸	0.006 25、 0.0125、0.025	雄性 C57BL/ 6小鼠	TLR5 ↓, NF-κB p65 ↓	通过抑制 TLR5/NF-κB 信号 通路, 减少炎症因子释放	[45]
	白藜芦醇	0.01、0.05、 0.1	雄性 BALB/c 小鼠	TNF-α、IL-6、IL-1β ↓, IL-10 ↑, TLR4 ↓, 髓样 分化因子 88(MyD88) ↓, NF-κB p65 ↓	激活 TLR4/MyD88/NF-κB p65 信号通路, 缓解炎症反应	[46]
	虎杖苷	0.045	雄性 C57BL/ 6小鼠	IL-17A ↓, 蛋白激酶 C(PKCθ) ↓, p-STAT3 ↓	通过抑制 PKCθ 和 STAT3 的 磷酸化进程, 减轻肠道炎症反 应	[47]
	隐丹参酮	0.02、0.06	雄性 C57BL/ 6小鼠	IL-10 ↑, IL-2、IL-6 ↓, IFN-γ ↑, p-STAT3 ↓, STAT3 ↓	抑制 STAT3 激活和 Th17 分 化, 缓解肠上皮细胞损伤	[48]
	紫草素	0.1、0.5、 1.0 μmol·L ⁻¹ (体外)	肠上皮细胞 系 IEC-18	TGF-β ₁ ↑, p-STAT3 ↑, STAT3 ↑, NF-κB p65 ↓	通过 TGF-B1 诱导的机制促 进肠上皮细胞的迁移	[49]
	胡桃醌	0.000 25、 0.001	雄性 ICR 小鼠	IL-6、TNF-α、IL-1β ↓, IL-10 ↑, STAT3 ↓, 维甲 酸相关孤儿受体 γt(RORγt) ↓, 转录因子叉头蛋 白 P(FoxP3) ↑	调节肠道微生物群和恢复 Th17/Treg 稳态	[50]
酚类	丹皮酚	0.1、0.2、 0.4	雄性SD大鼠	IL-17 ↓, IL-6 ↓, TGF-β ₁ ↑	减少炎症因子释放	[51]
	姜黄素	0.06	雄性 C57BL/ 6小鼠	T 细胞抗原受体(TCR)-αβ ↑, TCR-γδ ↓	维持肠道黏膜屏障的完整	[52]
	6-姜烯酚	0.1	雄性 KM 小鼠	Notch-1 ↓, Hes-1 ↓, Math-1 ↑	通过激活 Notch 信号通路修 复受损肠黏膜	[53]
	鱼腥草多 酚	1、2	雄性 KM 小鼠	TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ ↓, IL-4、IL-10 ↑, 丙氨 酸氨基转移酶(ALT) ↓, 血尿素氮(BUN) ↓	抑制炎症因子水平, 调节肠 道菌群结构	[54]
其他	蒿本内酯	0.01、0.02、 0.04	雄性 Wistar 大鼠	IL-4 ↑, IL-10 ↑, TNF-α ↓	调控促炎细胞因子与抑炎细 胞因子之间的相互平衡	[55]
	连翘酯 苷 A	0.005、 0.02、0.08	SD 大鼠雌雄 不限	MDA ↓, SOD ↑, IgA ↓, IgG ↓, TNF-α ↓, IL-2 ↓, IL-4 ↑	增强机体氧自由基清除能 力, 抑制炎症反应	[56]
	西红花酸	0.025、0.05	雄性SD大鼠	MPO、MDA ↓, SOD ↑, TNF-α ↓, IL-1β ↓, TLR4 ↓, NF-κB p65 ↓	抑制 TLR4/NF-κB 信号通 路, 发挥抗氧化的作用	[57]
	靛玉红	0.007 5、 0.015、0.03	雄性 KM 小 鼠	IL-6 ↓, IL-8 ↓, IL-10 ↑, IL-1β ↓, TNF-α ↓	抑制肠道炎性反应, 调节肠 道菌群	[58]

注: ↑. 上调; ↓. 下调(表 2-表 4 同)

味中药包括清热祛湿、益气健脾和行气和血类药物,其中白头翁、白芍、葛根等单味中药在临床中应用频次较高^[7]。具体单味中药、提取方式、动物模型、生物效应及作用机制见表2。

表2 单味中药防治UC的作用机制

Table 2 Mechanism of treatment UC of single traditional Chinese medicine

单位中药	提取方式	给药剂量/g·kg ⁻¹	动物模型	生物效应	作用机制	文献
没食子	水煎煮法	0.150、0.3	雄性SD大鼠	IL-6↓,酪氨酸蛋白激酶(JAK)↓, STAT3↓	提高单核/巨噬细胞功能,减少致炎因子的释放	[59]
铁皮石斛	甲醇溶液浸渍法	0.2、0.4、0.8	雄性BALB/c小鼠	IFN-γ↓, TNF-α↓, MPO↓	下调促炎因子表达	[60]
茜草	水煎煮法	1.2、4.8	雄性C57BL/6小鼠	IL-1β↓, TNF-α↓, IFN-γ↓, TLR4↓, MyD88↑	抑制炎症因子释放	[61]
蒲公英	水煎煮法	0.1、0.2	雄性SD大鼠	IL-8↓, IL-1β↓, C反应蛋白(CRP)↓, TNF-α↓, IL-10↑, IL-2↓, MPO↓, 表皮生长因子(EGF)↑, TGF-β↑	通过调节炎症细胞因子分泌,进而调节免疫反应平衡	[62]
银杏叶	-	0.000 05、0.000 1、0.000 2	SD大鼠雌雄各半	IL-2↑, IL-6↓, IL-8↓, IL-10↑, TNF-α↓, TLR4↓, NF-κB p65↓, IκBα↓	抑制TLR4/NF-κB信号通路,降低炎症细胞水平	[63]
桑黄	水煎煮法	0.2、0.4	雄性C57BL/6小鼠	NF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓, NO↓, iNOS↓, 尼醇X受体(FXR)↑, IFN-γ↓	调节单核巨噬细胞的M1极化,发挥抗炎作用	[64]
美洲大蠊	70%乙醇溶液回流提取法	0.05、0.1、0.2	SD大鼠雌雄各半	IL-4↑, TNF-α↓, IFN-γ↓, IL-17↓, EGF↑, TGF-β1↑, MPO↓	恢复上皮细胞及降低炎症细胞浸润程度	[65]
小蓬草	80%乙醇溶液渗漉提取法	0.05、0.2	雄性C57BL/6小鼠	MPO↓, MDA↓, GSH↑, SOD↑, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓, iNOS↓, COX-2↓	减轻氧化应激损伤和炎症因子释放	[66]
紫地榆	85%乙醇溶液回流提取法	0.05、0.1、0.2	SD大鼠雌雄各半	MDA↓, SOD↑, MPO↓, TNF-α↓, IL-6↓	提高机体抗氧化能力,降低炎症因子表达	[67]
白头翁	水煎煮法	0.05、0.1	雄性Wistar大鼠	TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓, MPO↓, NO↓, SOD↑, CAT↑, GSH↑	减轻黏膜炎症,抑制脂质过氧化,减轻氧化应激	[68]
葛根	-	1.75、3.5、5.25	雄性SD大鼠	IL-1β↓, IL-4↑, IL-6↓, p38 MAPK↓, NF-κB p65↓, PPARγ↑	保护黏膜屏障	[69]
白芍	水煎煮法	0.102 5、0.41	雄性C57BL/6小鼠	TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓, RORγt↓, IL-23↓, IL-17↓, occludin↑, claudin-1↑, ZO-1↑	调节肠道物理屏障、免疫反应和肠道微生物群	[70]
鸦胆子叶	水煎煮法	0.025、0.05、0.1	雄性BALB/c小鼠	SOD↑, MDA↓, GSH↑, COX-2↓, iNOS↓, TNF-α↓, IL-6↓, IL-1β↓, IL-4↑, IL-10↑, IL-11↑, NF-κB p65↓, IκB↓	抑制NF-κB活化,调节肠道微生物群	[71]

2.3 中药药对 中药药对又称对药,即两味药物配伍使用可发挥协同作用、减弱不良反应或产生特殊的疗效^[72],被认为是单味中药和中药复方的桥梁。目前,研究表明治疗溃疡性结肠炎的药对主要包括附子-干姜、黄连-厚朴和白头翁-紫花地丁等,但作用机制与物质基础尚不清楚,需要进一步研究^[73-77]。具体药对、动物模型、生物效应和作用机制见表3。

2.4 经典名方 经典名方作为中医理论的重要载体和临床遣方用药的常用手段,凝结了历代医家的临床实践经验,是现代中医临床治疗的主体手段,也是新时代中医药传承创新发展的重要突破口

之一。经过长期临床应用表明黄芩汤、芍药汤、黄连解毒汤和大黄牡丹汤对湿热蕴肠,气血失调为辨证要点的活动期UC具有显著疗效,而平胃散、四神丸、痛泻药方主要用于以脾虚为本的UC缓解期。实验研究发现,经典名方可调控JAK2/STAT3、MAPK/NF-κB/NLRP3、PI3K/Akt/mTOR和Hippo等信号通路,并调节细胞因子、黏附分子、转录因子、受体分子等,主要从减轻炎症反应、抗氧化应激、抑制结肠上皮细胞凋亡和调节肠道菌群等方面发挥对UC的治疗作用。具体组方、证候分类、治法治则、生物效应和作用机制见表4^[78-87]。

表3 中药药对防治UC的作用机制

Table 3 Mechanism of treatment UC of traditional Chinese medicine pair

药对	给药剂量 /g·kg ⁻¹	动物模型	生物效应	作用机制	文献
附子- 干姜	3+2、6+4	雄性 C5 7BL/6 小 鼠	MPO ↓, IFN-γ ↓, TNF-α ↓, IL-1β ↓, IL-6 ↓, IL-10 ↓, IL-17A ↓, iNOS ↓, COX-2 ↓, p-p38 ↑, p38 ↑, p-ERK ↓, ERK ↑, p-JNK ↓, JNK ↓, STAT3 ↓, JAK-1 ↓, JAK-2 ↓, JAK-3 ↓, NF-κB ↓, IκBα ↑	抑制 MAPK、NF-κB 和 STAT3 信号通路的激活, 下调炎症介质	[73]
黄连- 厚朴	2+2、1+1、 0.5+0.5	SD 大鼠 雌雄各半	TNF-α ↓, IL-6 ↓, IL-10 ↑, MPO ↓, Bax ↓, Caspase-3 ↓	抑制炎症细胞因子释放, 发挥对结肠黏膜组织的保护作用	[74]
紫花 地丁-白 头翁	0.24+0.24、 0.24+0.72、 0.72+0.24	KM 小 鼠雌雄各 半	MPO ↓	抑制炎症反应	[75]
黄连- 干姜	0.1+0.1	雄 性 KM 小鼠	TNF-α ↓, IL-1β ↓, TLR4 ↓, NF-κB p65 ↓	通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路发挥抗炎作用	[76]
青黛- 苦参	0.157 5+ 0.078 7	雄性 SD 大鼠	IL-17 ↓, IL-6 ↓, TGF-β ↑, RORγt ↓, STAT3 ↓	抑制 Th17 细胞分化, 改善 Th17/Treg 免疫失衡	[77]

2.5 中药复方/中成药联用化学药 目前, 中西医结合用药在防治 UC 领域逐渐显示出了独特优势, 其应用也越来越广泛。通过 Meta 分析研究表明^[88-90], 康复新液+美沙拉嗪、参苓白术散+氨基水杨酸制剂、痛泻要方加减与以氨基水杨酸类、肾上腺皮质激素类或免疫抑制剂为主的化学药联用时, 不仅能提高中药的药物疗效, 还能减少常用化学药的不良反应, 治疗效果显著高于单纯使用化学药或中药复方。

2.5.1 康复新液+美沙拉嗪 中药治疗溃疡性结肠炎的主要给药方式为口服和灌肠, 其中中药灌肠能够直接抵达病灶, 相对于口服具有一定的优势。以美洲大蠊提取物研制的康复新液为临床治疗溃疡性结肠炎常用药物。其有效成分为黏糖氨酸, 能够抗菌消炎、改善胃肠黏膜创面的微循环以及促进肉芽组织生长^[91]。牛斌斌等^[90]将口服美沙拉嗪联合康复新液灌肠的 889 名患者采用循证医学的方法进行 Meta 分析结果显示, 康复新液联用美沙拉嗪的总有效率、治愈以及肠黏膜改善率均高于单纯口服美沙拉嗪, 治疗 UC 疗效显著。

2.5.2 参苓白术散+氨基水杨酸制剂 治疗溃疡性结肠炎的长期存在较大副作用。吴科锐等^[88]采用 Meta 分析法对参苓白术散联用氨基水杨酸制剂进行评价结果显示, 对于单用氨基水杨酸制剂, 与参苓白术散联用可降低 DAI 评分; 减少炎症因子 TNF-α、IL-17 和 IL-23 的表达水平; 缓解恶心、呕吐不良反应。即参苓白术散联用氨基水杨酸制剂不仅可缓解结肠黏膜损伤, 增强临床疗效还可以减少氨基水杨酸制剂的不良反应。

2.5.3 痛泻要方加减+西药 近年来, 随着中医药

防治溃疡性结肠炎的研究不断增加, 张万年等^[89]对涉及痛泻要方加减联用西药治疗溃疡性结肠炎的 696 例患者进行 Meta 分析发现, 痛泻要方加减联合化学药比化学药治疗溃疡性结肠炎的 RR 值为 1.23, 即痛泻要方加减联合西药治疗溃疡性结肠炎的疗效为单用氨基水杨酸类和皮质醇激素等西药的 1.23 倍。此外, 痛泻要方加减联用西药和单用痛泻要方加减的 RR 值分别为 1.25 和 1.22, 即痛泻要方加减联合西药治疗 UC 比单用痛泻要方加减具有更高的疗效。

3 中药缓解 UC 的作用机制

遗传、免疫、易感基因以及环境等因素与 UC 的发病密切相关。其发病因素复杂, 相互联系, 彼此制约。近年来, 中药防治溃疡性结肠炎主要集中于抑制炎症因子释放、抗氧化、保护肠黏膜屏障和调节肠道菌群等方面。中药通过调节上皮细胞凋亡蛋白和连接蛋白保护肠黏膜屏障完整, 抑制致炎介质进入固有层, 进而抑制免疫细胞释放炎症介质, 维持抑炎因子和促炎因子平衡, 调节氧化应激缓解 UC。

3.1 中药调节免疫炎症反应治疗 UC 免疫细胞调节失衡会使炎性细胞和炎症介质释放异常、抑炎因子和促炎因子失衡, 最终损伤肠黏膜屏障。因此, 抑制炎症因子释放以及维持抑炎因子和促炎因子平衡对于治疗 UC 至关重要。在 UC 的发展进程中, NF-κB 信号通路异常激活会引起下游炎症因子^[92] TNF-α、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IL-22 和 TGF-β 等的表达显著增加。其中, TGF-β、IL-4 和 IL-10 是抑炎因子, 在维持机体肠道稳态中扮演重要的角色。因此, 可以通过抑制 NF-κB 信号通

表4 中药经典复方防治UC的作用机制

Table 4 Mechanism of treatment UC of classic traditional Chinese medicine compound

方剂名称	处方组成	分型	治法	动物模型	剂量 /g·kg ⁻¹	生物效应	机制	文献
黄连解毒汤	黄连、黄芩、黄柏、栀子	大肠湿热证(发作期)	清热燥湿、泻火解毒	雄性 BALB/c 小鼠	6.17、12.33、24.66	TNF- α \downarrow , IL-1 β \downarrow , IL-6 \downarrow , MPO \downarrow , JAK2 \downarrow , STAT3 \downarrow	通过抑制 JAK2/STAT3 途径减轻炎症	[78]
芍药汤	芍药、当归、黄连、槟榔、木香、甘草、大黄、黄芩、肉桂	大肠湿热证(发作期)	清热燥湿、调气和血	雄性 KM 小鼠	25	IL-6 \downarrow , IFN- γ \downarrow , 单核细胞趋化因子蛋白-1(MCP-1) \downarrow , 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF) \downarrow , 巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α) \uparrow , p38 \downarrow , NF- κ B p65 \downarrow , Caspase-1 \downarrow , NOD样受体蛋白3(NLRP3) \downarrow , IL-1 β \downarrow , 丝裂原激活蛋白激酶磷酸酶(MKP)-1 \uparrow , 黏蛋白(Muc)-2 \uparrow , Occludin \uparrow , 血管内皮生成因子A(VEGFA) \uparrow , I κ B 激酶(IKK) \downarrow , p38 MAPK \downarrow , NF- κ B p65 \downarrow , p-NF- κ B p65 \downarrow	通过抑制 MKP1/NF- κ B/NLRP3 途径减轻细胞焦亡和炎症反应	[79]
葛根芩连汤	葛根、黄芩、黄连、炙甘草	热毒炽盛证(发作期)	清热祛湿、凉血解毒	雄性 SD 大鼠	17	MPO \downarrow , LPO \downarrow , MDA \downarrow , SOD \uparrow , CAT \uparrow , GSH \uparrow , Nrf2 \uparrow , 磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化还原酶1(NQO1) \uparrow , 血红素加氧(HO)-1 \uparrow	激活 Nrf2 信号通路抑制氧化应激反应	[80]
香连丸	黄连、木香、吴茱萸	大肠湿热证(发作期)	清热化湿、调气和血	雄性 C57BL/6 小鼠	0.8、1.6、3.2	TNF- α \downarrow , IL-1 β \downarrow , IL-6 \downarrow , IL-8 \downarrow , IL-17 \downarrow , IFN- γ \downarrow , MPO \downarrow , NO \downarrow , iNOS \downarrow , occludin \uparrow , claudin-1 \uparrow , ZO-1 \uparrow , Beclin-1 \uparrow , LC3B II \uparrow , LC3B I \uparrow , 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K) \downarrow , 磷酸化蛋白激酶B(p-Akt) \downarrow , 磷酸化蛋白激酶B(p-Akt) \downarrow , 磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR) \downarrow	通过阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活而促进自噬进而抑制促炎细胞因子的分泌和修复肠上皮屏障功能障碍	[81]
大黄牡丹汤	大黄、芒硝、桃仁、牡丹皮、冬瓜仁	大肠湿热证(发作期)	清热化湿、调气和血	雄性 C57BL/6 小鼠	5、10、20	IFN- γ \downarrow , IL-6 \downarrow , TNF- α \downarrow , IL-17A \downarrow , IL-21 \downarrow , IL-22 \downarrow , TGF- β \uparrow , IL-10 \downarrow	调节肠道微生物群和 Th17/Treg 稳态	[82]
白头翁汤	白头翁、黄柏、黄连、秦皮	热毒炽盛证(发作期)	清热祛湿、凉血解毒	雄性 C57BL/6 小鼠	16	IL-6 \downarrow , IL-1 β \downarrow , TNF- α \downarrow , p-STAT3/STAT3 \downarrow	抑制 IL-6/STAT3 信号通路的激活和调节肠道微生物群的平衡	[83]
黄芩汤	黄芩、芍药、甘草、大枣	大肠湿热证(发作期)	清热化湿、调气和血	雄性 BALB/c 小鼠	2.275、4.55、9.1	MPO \downarrow , TLR4 \downarrow , 蛋白偶联受体(GPCR) \downarrow , iNOS \downarrow , 趋势因子白介素(CXCL)-10 \downarrow , 缺氧诱导因子(HIF)-1 α \uparrow , NF- κ B p65 \downarrow , IKK β \downarrow , IL-6 \downarrow , IL-10 \downarrow , IL-4 \downarrow , IL-1 β \downarrow	抑制 Ras/PI3K/Akt/HIF-1 和 NF- κ B 通路及调节肠道微生物群	[84]
平胃散	苍术、厚朴、陈皮、甘草	脾虚湿蕴证(缓解期)	益气健脾、化湿和中	雄性 C57BL/6 小鼠	2、4、8	TNF- α \downarrow , IL-1 β \downarrow , IL-12 \downarrow , TLR4 \downarrow , PPAR γ \uparrow , NF- κ B p65 \downarrow , p-NF- κ B p65 \downarrow , I κ B α \downarrow , p-I κ B α \downarrow	抑制 NF- κ B 通路和 NLRP3 炎症小体的激活	[85]
四神丸	肉豆蔻、补骨脂、五味子、吴茱萸	脾肾阳虚证(缓解期)	健脾补肾、温阳化湿	雄性 SD 大鼠	5	IL-1 β \downarrow , TNF- α \downarrow , Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶1(ROCK1) \downarrow , 磷酸化 Ras 同源基因家族成员 A(p-RhoA) \downarrow , RhoA \downarrow , 磷酸化 Ras 相关的 C3 肉毒杆菌毒素底物(p-Rac) \uparrow , 缝隙连接蛋白(CX)-43 \uparrow , E-cadherin \uparrow , Claudin-5 \uparrow , 腺苷酸活化磷酸化蛋白激酶 α (AMPK α) \uparrow , Notch-1 \downarrow , PI3K \downarrow , Akt \downarrow , 磷酸酶张力蛋白(PTEN) \uparrow	通过抑制 PI3K/Akt 信号进一步抑制 Rho/ROCK 信号通路的激活, 维持肠黏膜屏障的完整性	[86]
痛泻要方	白术、芍药、陈皮、防风	肝郁脾虚证(缓解期)	疏肝理气、补脾化湿	雄性 SD 大鼠	10	IL-6 \downarrow , MPO \downarrow , Yes 相关蛋白1(YAP) \uparrow , 转录调节蛋白(TAZ) \uparrow , 磷酸化 Yes 相关蛋白1(p-YAP) \downarrow , 肿瘤抑制基因(LATS)-1 \downarrow , 错配修复蛋白及核蛋白 Ki67(Ki67) \uparrow , Caspase-3 \uparrow	通过 Hippo 通路抑制炎症反应并促进黏膜愈合	[87]

路减少炎症因子的表达量,缓解UC。目前中药活性成分及复方通过抑制炎症因子释放缓解UC的研究颇多。甘草黄酮B通过阻断MAPK信号通路,减少促炎症因子TNF- α , IL-1 β , IL-6和IL-8的表达,增加抑炎因子IL-4和IL-10的含量,调节促炎因子和抑炎因子的平衡,减轻肠黏膜的损伤^[28]。蒲公英提取物通过调节炎症因子TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-8和IL-10的分泌缓解UC^[62]。黄连-干姜、平胃散可抑制NF- κ B信号通路和NLRP3炎症小体激活,减少炎症介质TNF- α , IL-1 β , IL-12和NLRP3释放^[76,85],降低DAI评分。

3.2 中药减轻氧化应激治疗UC 氧化应激反应与炎症反应相互协同导致UC发展。过表达的炎症介质和因子会增加ROS、MPO、MDA等含量表达,导致细胞氧化应激,脂质过氧化和DNA损伤。因此,缓解氧化应激反应是治疗UC的重要手段。Nrf2信号通路是氧化应激反应的重要通路。现有研究报道抑制Nrf2通路会加重或诱发UC^[93]。中药单体小檗碱^[15]及单味中药小蓬草提取物^[66]可增加GSH、SOD表达,同时减少MPO、MDA、TNF- α 、IL-1 β 含量,可增加机体的抗氧化能力。刺芒柄花素可通过介导Nrf2信号通路发挥抗炎抗氧化作用,减轻氧化应激程度,具有治疗UC的潜力^[24]。葛根芩连汤不仅能减轻UC大鼠结肠缩短、出血、损伤症状,还能够显著增加SOD、GSH、CAT水平,降低MPO、MDA含量,抑制氧化应激反应,缓解UC^[80]。

3.3 中药改善肠黏膜屏障治疗UC 肠黏膜屏障防御机能失调是导致UC发生的一个重要因素。黏液层、肠上皮细胞和连接蛋白三者相互作用,保证肠黏膜屏障功能正常运行,防止细菌等物质入侵肠上皮细胞,进入机体^[94]。UC发生时,肠黏膜屏障损伤,肠上皮细胞通透性增加,使细菌、内毒素转移至黏膜固有层,炎症介质大量释放,引发炎症风暴。目前研究证明,改善肠黏膜屏障是中药防治UC的重要机制之一。PI3K/Akt和Notch信号通路是导致UC上皮细胞凋亡和炎症反应,损伤肠黏膜屏障的重要通路。香连丸可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的活性促进细胞自噬,进一步抑制炎症因子分泌和修复肠黏膜屏障功能^[81]。白芍水提物可通过上调连接蛋白occludin、claudin-1、ZO-1,调节肠道物理屏障^[70]。

3.4 中药调节肠道菌群治疗UC 肠道菌群失调作为UC发病的重要机制之一,若菌群紊乱会导致肠道菌群代谢产物异常和炎性因子的异常表达,使机

体肠黏膜屏障功能失调,诱发炎症反应^[95-96]。因此,纠正肠道微生物平衡已成为中医药防治UC的重要靶点。通过对近10年治疗UC中药总结归纳发现,中药单体甘草黄酮B^[28]、胡桃醌^[50]、金丝桃苷^[25]、鱼腥草多酚^[54]、靛玉红^[58];经典方黄芩汤^[84]、大黄牡丹汤^[82]和槐花散^[97]可减少大肠埃希菌、厚壁菌门等有害细菌,增加变形菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌等益生菌的丰度调节UC肠道菌群的物种构成、丰度和多样性治疗UC。

4 讨论

中医药在控制UC进展和缓解临床症状方面逐渐显现出独特的优势,但中药的有效成分复杂,系统地确定中药活性成分及复方治疗UC的疗效及机制仍然具有以下挑战性:①UC的发病机制是治疗UC的重要途径和方法,在攻克UC方面至关重要,但迄今尚未完全阐释清楚。文中部分中药单体化合物的作用机制仍然处于初步阶段,具体靶点和信号通路有待进一步阐明。动物模型作为研究疾病发病机制的基本工具,UC动物模型多以葡聚糖硫酸钠(DSS)、三硝基苯磺酸(TNBS)等化学试剂诱导为主,不符合中医辨证论治的应用特点,需要探索既能表现出中医特色,又能体现病理变化和诊断标准的病证结合动物模型;②通过对中医药治疗UC用药规律分析发现黄连、苦参、黄芩、木香等清热类药物用药频次较高^[7],常用方剂大黄牡丹汤、葛根芩连汤、黄芩汤也以具有清热功效的药物为君药。目前中医药治疗UC的具体药物中,具有清热功效的中药占据首位,而根据中医理论,清热药性大多寒凉,长期用药易伤脾胃阳气,导致腹痛,腹泻等不良反应。因此,需要更多临床前研究和循证医学研究来支持清热药是否能作为治疗UC的关键药物;③通过统计发现防治UC口服用药频数 ≥ 11 有22味单味中药及93首方剂^[7],口服利用度低是限制中医药发展的重要因素。近年来,肠道菌群作为研究疾病发生发展的新兴领域,引起了广泛关注。口服利用度低的药物可直接到达肠道微生物最集中的结肠,使药物暴露于肠道微生物菌群中,直接或间接调节肠道菌群的组成和代谢^[98]。因此,部分口服利用率低的中药发挥良好抗UC疗效是否与调节肠道菌群有关值得进一步研究;④中医药在临床上已广泛用于UC治疗,但发挥药效的物质基础尚不明晰,药代动力学和毒理学研究(安全性评价)不足,缺少系统地临床试验佐证等问题严重阻碍中医药的发展,随着对多组学和生物信息学的关注,在未来的

研究中应结合中医理论和生物信息学的谱效关系对药效物质进行阐明,用多组学联用从“整体”角度揭示中药治疗疾病的机制及开展更多严格的随机、双盲、安慰临床实验;⑤随着生活水平的不断提升,人们的健康理念也逐渐趋于科学,预防疾病成为一个重要的发展趋势,中医药主张“治未病”,的治疗理念,以实现“未病先防、既病防变、病后防复”的目标。基于UC的病因病机防控UC在未来将是中医药防治UC的重要应用。综上所述,中药有很大潜力被开发为单独使用或与其他治疗方法结合使用的抗UC药物。

[参考文献]

- [1] PEYRIN-BIROULET L, CIEZA A, SANDBORN W J, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health [J]. *Gut*, 2012, 61(2):241-247.
- [2] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2017, 390(10114):2769-2778.
- [3] KAPLAN G G, NG S C. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2):313-321.
- [4] 唐秀娟,方健松,马媛萍,等.从“气血失和”理论对经方治疗溃疡性结肠炎的探讨[J].*时珍国医国药*, 2019, 30(4):925-927.
- [5] 张声生.中医药治疗溃疡性结肠炎的思路和体会[J].*江苏中医药*, 2006, 27(1):9-10.
- [6] 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.
- [7] 贾媛,王真真,李秀敏,等.基于数据挖掘中药治疗溃疡性结肠炎的用药规律分析[J].*中国中药杂志*, 2021, 46(10):2594-2600.
- [8] LI C, DONG N, WU B, et al. Dihydroberberine, an isoquinoline alkaloid, exhibits protective effect against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90:153631.
- [9] 向军英,陈丽,贺国斌.汉防己甲素对小鼠溃疡性结肠炎的作用机制研究[J].*中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22):3769-3772.
- [10] 李阳,郝艺照,傅熠俊,等.黄连素预防葡聚糖硫酸钠诱导溃疡性结肠炎的作用机制[J].*中华中医药杂志*, 2017, 32(8):3431-3435.
- [11] WU X, GUO Y, MIN X, et al. Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(6):1263-1279.
- [12] 徐香琴,黄松,杜先华,等.白屈菜红碱对小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用[J].*中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(21):171-174.
- [13] 苏永霞,苏日拉格,沙日扣,等.苦豆子生物碱抗小鼠溃疡性结肠炎的作用研究[J].*动物医学进展*, 2022, 43(7):33-38.
- [14] 夏慧明,李旸,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.
- [15] JIA L, XUE K, LIU J, et al. Anticolitic effect of berberine in rat experimental model: Impact of PGE2/p38 MAPK pathways [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:9419085.
- [16] 肖迅,刘明华,赵革,等.苦参总碱对溃疡性结肠炎模型大鼠的影响[J].*中药药理与临床*, 2017, 33(2):82-86.
- [17] YU X T, XU Y F, HUANG Y F, et al. Berberine attenuates mucosal lesions and inflammation in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0194069.
- [18] 王一帆,范恒.氧化苦参碱调控RhoA/ROCK信号通路介导溃疡性结肠炎E-cadherin及TGF- β 的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6):73-80.
- [19] 徐薇涵,张立泽,李欣,等.黄芩素调控热休克蛋白70表达对溃疡性结肠炎大鼠的影响[J].*中国临床药理学杂志*, 2020, 36(1):36-38.
- [20] 朱磊,沈洪,顾培青,等.黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠NF- κ B表达的影响[J].*南京中医药大学学报*, 2016, 32(5):447-450.
- [21] 罗世英,周乐,吕小华,等.白花蛇舌草总黄酮对实验性溃疡性结肠炎的作用及免疫学机制研究[J].*中国中药杂志*, 2014, 39(5):896-900.
- [22] 朱成雷,穆晶晶,徐静雯,等.紫甘薯花青素对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道屏障损伤的修复作用[J].*中国病理生理杂志*, 2020, 36(10):1844-1853.
- [23] XU L, YANG Z L, LI P, et al. Modulating effect of Hesperidin on experimental murine colitis induced by dextran sulfate sodium [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(10):989-995.
- [24] LV Q, QIAO S M, XIA Y, et al. Norisoboldine ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice through induction of regulatory T cells in colons [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2):787-797.
- [25] 于晓萍,蔡永青,周舒好,等.金丝桃苷对溃疡性结肠

- 炎大鼠的保护作用及机制研究[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(5):417-424.
- [26] 才志阳,郭伟英. 葎草总黄酮对溃疡性结肠炎模型大鼠保护作用的研究[J]. 中国药房, 2012, 23(3): 209-211.
- [27] HE W, LIU M, LI Y, et al. Flavonoids from *Citrus aurantium* ameliorate TNBS-induced ulcerative colitis through protecting colonic mucus layer integrity [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 857:172456.
- [28] ZHANG J, XU X, LI N, et al. Licoflavone B, an isoprene flavonoid derived from licorice residue, relieves dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by rebuilding the gut barrier and regulating intestinal microflora [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 916: 174730.
- [29] 唐倩,杨治国,刘娟,等. 竹节参总皂苷对DSS诱导溃疡性结肠炎小鼠PPAR- γ 信号通路及炎症因子的影响[J]. 中药材, 2018, 41(3):711-715.
- [30] 龙健,康增平,钟友宝,等. 人参皂苷R_g₃对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠Treg/Th9细胞平衡的调控作用[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(1):20-26.
- [31] 缪志伟,严晶,顾鸣佳,等. 人参皂苷R_g₃对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠Th1/Th2失衡的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1):47-51.
- [32] ZHONG Y, LIU W, XIONG Y, et al. Astragaloside IV alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of Th17/Treg cells [J]. Phytomedicine, 2022, 104: 154287.
- [33] 刘雪枫,乔婧,高建德,等. 党参总皂苷对TNBS诱导的大鼠溃疡性结肠炎的保护作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(4):397-401, 406.
- [34] 刘雪枫,乔婧,高建德,等. 党参多糖对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮NF- κ B信号通路的影响[J]. 中成药, 2021, 43(6):1445-1450.
- [35] 王倩,别玉龙,王豆,等. 蒲公英多糖对溃疡性结肠炎大鼠IL-6/STAT3信号通路的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(5):422-425.
- [36] 梁桐尔,刘杨洋,王烜. 基于IL-33/ST2信号通路的茯苓多糖调控溃疡性结肠炎大鼠肥大细胞活化的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(11):1324-1329, 1337.
- [37] SHENG Q, LI F, CHEN G, et al. Ursolic acid regulates intestinal microbiota and inflammatory cell infiltration to prevent ulcerative colitis [J]. J Immunol Res, 2021, 2021:6679316.
- [38] 马克龙,韩志君,潘敏,等. 肉桂醛对白念珠菌定植下DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠治疗作用及对dectin-1/TLRs/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13):3211-3219.
- [39] 陈韵之,田蕾. 秦皮甲素对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜的改善作用[J]. 中成药, 2020, 42(5):1324-1328.
- [40] 司晓丽,王烨,王卓,等. 芍药苷对DSS诱导大鼠慢性溃疡性结肠炎IL-17表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(8):946-950.
- [41] 刘新红,张磊昌,葛巍. 丹参酮II_A对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(16):2422-2424.
- [42] 刘永生,王金菊. 五味子甲素对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用[J]. 中成药, 2021, 43(3):774-778.
- [43] 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.
- [44] GAO W, WANG C, YU L, et al. Chlorogenic acid attenuates Dextran Sodium Sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:6769789.
- [45] 罗爽,罗霞,刘琦,等. 大黄酸对DSS诱导溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11):109-113.
- [46] 王坚衡,赵刚,张立泽,等. 白藜芦醇对溃疡性结肠炎小鼠肠上皮Toll样受体4/髓样分化因子/核转录因子- κ B信号通路的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(4):662-664.
- [47] 刘佳静,李秋逸,马沛广,等. 基于PKC θ /STAT3信号通路探讨虎杖苷抑制溃疡性结肠炎小鼠Th17细胞的效应[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(17):40-45.
- [48] FAN L M, ZHANG Y Q, CHEN Y P, et al. Cryptotanshinone ameliorates dextran sulfate sodium-induced murine acute and chronic ulcerative colitis via suppressing STAT3 activation and Th17 cell differentiation [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 108: 108894.
- [49] ANDUJAR I, RIOS J L, GINER R M, et al. Shikonin promotes intestinal wound healing *in vitro* via induction of TGF- β release in IEC-18 cells [J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 49(4):637-641.
- [50] HUA Y, LIU R, LU M, et al. Juglone regulates gut microbiota and Th17/Treg balance in DSS-induced ulcerative colitis [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 97: 107683.
- [51] ZONG S Y, PU Y Q, XU B L, et al. Study on the physicochemical properties and anti-inflammatory effects of paeonol in rats with TNBS-induced ulcerative colitis [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42:

- 32-38.
- [52] 蒲爱民,张治草,韩宾,等. 姜黄素通过调节肠道IEL亚群缓解DSS诱导的小鼠溃疡性结肠炎[J]. 第三军医大学学报,2016,38(11):1276-1280.
- [53] 惠毅,闫曙光,王倩,等. 6-姜烯酚对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮细胞Notch信号通路的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2020,36(1):90-94.
- [54] 董晶,王帅珂,吴苹,等. 鱼腥草多酚对葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导小鼠溃疡性结肠炎的改善作用[J]. 现代食品科技,2021,37(12):7-13.
- [55] 李燕,张瑞丽,范磊,等. 蒿本内酯对三硝基苯磺酸诱导溃疡性结肠炎大鼠的保护作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(20):2424-2426.
- [56] 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.
- [57] 陶赞,龚国清,钱之玉,等. 西红花酸对溃疡性结肠炎大鼠模型的作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(3):263-270.
- [58] 梁艳妮,程雯,吴柯楠,等. 基于高通量测序技术研究靛玉红对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中草药,2021,52(13):3896-3904.
- [59] 美热古丽·依米提,曹春雨,窦勤,等. 没食子提取物对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用[J]. 医药导报,2019,38(4):435-439.
- [60] 赵佩,刘志龙,高进贤,等. 铁皮石斛提取物对溃疡性结肠炎BALB/c小鼠的治疗作用[J]. 中国药理学通报,2019,35(2):235-240.
- [61] 张金玲,肖蒙,宋媛媛,等. 茜草藤水提物对溃疡性结肠炎小鼠的作用[J]. 医药导报,2019,38(10):1272-1277.
- [62] 毛叶勤,陈琳,吴育,等. 蒲公英水提物对大鼠溃疡性结肠炎的作用[J]. 中成药,2022,44(3):752-757.
- [63] 卢群,吴旭,吴云峰. 银杏叶提取物对大鼠溃疡性结肠炎的保护作用及机制研究[J]. 中药材,2019,42(12):2953-2957.
- [64] 吴怀民,钟石,霍进喜,等. 桑黄水提物对小鼠急性溃疡性结肠炎的防治效果及作用机制[J]. 蚕业科学,2021,47(3):247-254.
- [65] 陶磊,陈金虎,张汉超,等. 美洲大蠊提取物对2,4,6-三硝基苯磺酸诱导大鼠溃疡性结肠炎的影响[J]. 中成药,2020,42(7):1889-1894.
- [66] 吕芳芳,高阳阳,陈锦丽,等. 小蓬草乙醇提取物对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠的抗炎作用[J]. 食品工业科技,2021,42(15):314-320.
- [67] 耿玲,杨国堂,张旭强,等. 紫地榆提取物对慢性溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(6):653-658.
- [68] DONG L, FAN X, LI Q, et al. Anemone chinensis Bunge aqueous enema alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis via inhibition of inflammation and regulation of the colonic mucosal microbiota[J]. J Ethnopharmacol,2022,288:114916.
- [69] 石海杰,文萍. 葛根提取物对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜损伤影响及机制[J]. 中国公共卫生,2019,35(8):1038-1042.
- [70] YAN B F, CHEN X, CHEN Y F, et al. Aqueous extract of Paeoniae Radix Alba (*Paeonia lactiflora* Pall.) ameliorates DSS-induced colitis in mice by tuning the intestinal physical barrier, immune responses, and microbiota [J]. J Ethnopharmacol, 2022,294:115365.
- [71] CHEN J F, LUO D D, LIN Y S, et al. Aqueous extract of *Bruguiera gymnorrhiza* leaves protects against dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice via suppressing NF- κ B activation and modulating intestinal microbiota[J]. J Ethnopharmacol,2020,251:112554.
- [72] 宋佳,高晓霞,田俊生,等. 中药药对配伍机制的现代研究[J]. 中草药,2017,48(21):4367-4374.
- [73] HUANG C, DONG J, JIN X, et al. Intestinal anti-inflammatory effects of fuzi-ganjiang herb pair against DSS-induced ulcerative colitis in mice [J]. J Ethnopharmacol,2020,261:112951.
- [74] 杨显娟,付尹,王建,等. 黄连-厚朴配伍对溃疡性结肠炎模型大鼠的保护作用及对凋亡因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(23):83-91.
- [75] 薛观宏,罗燕,梁小瑞,等. 紫花地丁-白头翁配伍对小鼠溃疡性结肠炎的抗炎作用[J]. 中国畜牧杂志,2019,55(10):126-130.
- [76] 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.
- [77] 王丽丹,吕冠华,黄荣伟,等. 青黛-苦参配伍对溃疡性结肠炎大鼠Th17细胞分化主要调控因子的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(7):1636-1640.
- [78] LU Z, XIONG W, XIAO S, et al. Huanglian Jiedu Decoction ameliorates DSS-induced colitis in mice via the JAK2/STAT3 signalling pathway [J]. Chin Med, 2020,15:45.
- [79] 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.
- [80] 林川,王菲,王鸿卿,等. 葛根芩连汤及配伍调控

- Nrf2/NQO1信号通路抑制溃疡性结肠炎大鼠氧化应激损伤[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 19-27.
- [81] WANG B, GONG Z, ZHAN J, et al. Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS induced ulcerative colitis mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 594847.
- [82] LUO S, WEN R, WANG Q, et al. Rhubarb Peony decoction ameliorates ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota to restoring Th17/Treg balance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 39-49.
- [83] XUAN Q C, XIANG Y L V, SHI J L. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating intestinal microbiota and the IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113357.
- [84] LI M Y, LUO H J, WU X, et al. Anti-inflammatory effects of Huangqin decoction on Dextran Sulfate Sodium-induced ulcerative colitis in mice through regulation of the gut microbiota and suppression of the Ras-PI3K-Akt-HIF-1 α and NF- κ B pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1552.
- [85] ZHANG Z, SHEN P, XIE W, et al. Pingwei San ameliorates dextran sulfate sodium-induced chronic colitis in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236: 91-99.
- [86] ZHANG X Y, ZHAO H M, LIU Y, et al. Sishen pill maintained colonic mucosal barrier integrity to treat ulcerative colitis via Rho/ROCK signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5536679.
- [87] YOU W, XU Z, DI A, et al. Mechanism by which Tong Xie Yao Fang heals the intestinal mucosa of rats with ulcerative colitis through the Hippo pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5533914.
- [88] 吴科锐, 罗景山, 吴江凤, 等. 参苓白术散联合氨基水杨酸制剂治疗溃疡性结肠炎的Meta分析[J]. 中国药房, 2017, 28(36): 5119-5122.
- [89] 张万年, 文艺, 樊少仪, 等. 痛泻要方加减或联合西药治疗溃疡性结肠炎的系统评价和Meta分析[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6): 1527-1530.
- [90] 牛斌斌, 叶树凤, 陈宝余, 等. 美沙拉嗪颗粒联合康复新液治疗溃疡性结肠炎的Meta分析[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2275-2279.
- [91] 陆允敏, 金湧, 陈维雄, 等. 康复新液治疗小鼠实验性结肠炎的研究[J]. 中国临床医学, 2011, 18(4): 446-449.
- [92] STAHL M, RIES J, VERMEULEN J, et al. A novel mouse model of *Campylobacter jejuni* gastroenteritis reveals key pro-inflammatory and tissue protective roles for Toll-like receptor signaling during infection [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(7): e1004264.
- [93] 郭子霞, 安子璇, 张健美, 等. 药物治疗溃疡性结肠炎的信号通路研究进展[J]. 神经药理学报, 2020, 10(4): 41-50.
- [94] KONIG J, WELLS J, CANI P D, et al. Human intestinal barrier function in health and disease [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2016, 7(10): e196.
- [95] ARIMA K, WATANBE M, IWATSUKI M, et al. Volvulus of an ileal pouch-rectal anastomosis after subtotal colectomy for ulcerative colitis: Report of a case [J]. *Surg Today*, 2014, 44(12): 2382-2384.
- [96] MADSEN K L, DOYLE J S, JEWELL L D, et al. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(5): 1107-1114.
- [97] LIU P, BIAN Y, LIU T, et al. Huai hua san alleviates dextran sulphate sodium-induced colitis and modulates colonic microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112944.
- [98] CHEN F, WEN Q, JIANG J, et al. Could the gut microbiota reconcile the oral bioavailability conundrum of traditional herbs? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 253-264.

[责任编辑 孙丛丛]