

· 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究专题 ·

[编者按] 溃疡性结肠炎迁延难治,在中医理论指导下,中药治疗溃疡性结肠炎具有较好疗效和独特优势。黄芩汤出自张仲景的《伤寒论》,由黄芩、芍药、甘草和大枣4味药组成,具有清热止利、和中止痛之功效,主治太阳、少阳二经合病下利,被后世誉为“万世治痢之祖方”,现代临床主要用于治疗溃疡性结肠炎和急性慢性结肠炎等,疗效显著。杨伟鹏研究员课题组多年来致力于黄芩汤复方的药效物质基础、药代动力学研究及治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究,涉及抗炎作用、抗氧化应激作用、对肠道菌群的调控、代谢组学及基因组学研究等。前期的研究显示黄芩汤可以通过抑制炎症反应和氧化应激反应治疗溃疡性结肠炎,本专题将从体外细胞实验继续探究和验证黄芩汤抑制炎症反应和氧化应激的药理作用。结果显示,黄芩汤能够通过核转录因子- κ B(NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和Janus酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路抑制炎症反应,通过调控核因子E2相关因子2(Nrf2)信号通路抑制氧化应激。此外,本专题还探究了黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响及对肠黏膜屏障的保护作用,结果显示黄芩汤可以调控溃疡性结肠炎小鼠中失衡的肠道菌群,修复损伤的肠黏膜屏障,抑制炎症反应,治疗溃疡性结肠炎。

黄芩汤治疗溃疡性结肠炎及相关结肠癌的机制研究进展

冯雪¹, 刘雅清¹, 刘滨^{1,2}, 马旭冉¹, 王敦方¹, 杨伟鹏^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

2. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 溃疡性结肠炎是一种病因尚不明确的慢性肠道疾病,主要症状为腹痛、腹泻、黏液脓血便等,并可伴有多种并发症,转化为结肠癌的风险较高。近年来溃疡性结肠炎和相关结肠癌的发病率有上升的趋势,严重影响人体健康和生活质量。手术和免疫抑制剂等是现代临床治疗溃疡性结肠炎和相关结肠癌的主要方法,但这些方法均有不同的不良反应,治疗效果不理想。多年来,中医药由于其不良反应小,疗效显著,在治疗溃疡性结肠炎和相关结肠癌方面备受关注。黄芩汤出自《伤寒论》,由黄芩、芍药、甘草和大枣组成,具有清热止利、和中止痛之功效,用于治疗溃疡性结肠炎疗效显著。黄芩汤成分复杂,以多靶点多途径发挥作用。经文献查阅并结合本课题组多年的研究成果,发现黄芩汤治疗溃疡性结肠炎和相关结肠癌的作用机制可能与保护肠黏膜屏障,抑制炎症反应,促进线粒体自噬,抑制氧化应激,调控肠道菌群、细胞周期、基因表达,抑制细胞增殖和促进细胞凋亡等多种机制相关。现将近年来的研究情况进行较为详尽的综述,以期能够为黄芩汤作用机制的深入研究及临床用药提供理论参考。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 结肠癌; 黄芩汤; 机制

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2023)07-0001-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222003

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221102.0917.001.html>

[网络出版日期] 2022-11-02 11:12:16

Mechanism of Huangqintang in Treatment of Ulcerative Colitis and Related Colon Cancer: A Review

FENG Xue¹, LIU Yaqing¹, LIU Bin^{1,2}, MA Xuran¹, WANG Dunfang¹, YANG Weipeng^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[收稿日期] 2022-08-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473592,82074328);中国中医科学院中药研究所自主申报项目(ZXKT20033)

[第一作者] 冯雪,博士,助理研究员,从事中药药理学、中药新药及保健食品研发工作,E-mail:15227180242@163.com

[通信作者] * 杨伟鹏,博士,研究员,博士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:wpyang@icmm.ac.cn

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is a chronic intestinal disease with unknown etiology, with main symptoms of abdominal pain, diarrhea, mucus, pus, and blood in the stool. It can be accompanied by various complications and has a high risk of developing to colon cancer. In recent years, the incidence of UC and related colon cancer has been increasing, which seriously affects human health and quality of life. The operation, immunosuppressant, etc. are the main approaches in the modern clinical treatment of UC and related colon cancer, but these methods all have different toxic and side effects, and the therapeutic effect is not ideal. For many years, traditional Chinese medicine (TCM) has attracted much attention in the treatment of UC and related colon cancer due to its slightly toxic side effects and remarkable curative efficacy. Huangqintang, derived from the *Shang Han Lun* (伤寒论), is composed of *Scutellariae Radix*, *Paeoniae Radix Alba*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, and *Jujubae Fructus* with the functions of clearing heat, checking diarrhea, harmonizing the middle, and relieving pain, and has a significant effect on the treatment of UC. Huangqintang has complex compositions and plays roles with multiple targets and pathways. According to the literature and the research results of this research group for many years, it was found that the mechanism of Huangqintang in the treatment of UC and related colon cancer was presumably related to the protection of the intestinal mucosal barrier, inhibition of inflammatory response, promotion of mitophagy, inhibition of oxidative stress, regulation of intestinal flora, cell cycle, and gene expression, suppression of cell proliferation, and promotion of apoptosis. To provide theoretical references for an in-depth study of the mechanism and clinical use of Huangqintang, this paper reviewed the research advances in recent years.

[Keywords] ulcerative colitis; colon cancer; Huangqintang; mechanism

溃疡性结肠炎是一种病因尚不明确的以结肠和直肠的浅表性、非特异性的病变为主要表现的肠道疾病,症状主要为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等^[1]。溃疡性结肠炎影响全球数百万人,现在被认为是一种全球性疾病^[2]。溃疡性结肠炎极易诱发结肠癌,结肠癌的发病是经典的炎癌转化的过程,长期的炎症应激会引起肠道黏膜的遗传损伤,引起自身组织的过度修复,表现为结肠上皮组织的增生异常,最终导致结肠癌^[3]。结肠癌是常见的恶性肿瘤之一,发病率在我国有逐年上升的趋势,且发病年龄有降低的趋势^[4]。

西医认为,溃疡性结肠炎的发病与遗传、环境、免疫、微生物和精神状态等多种因素有关。而中医认为溃疡性结肠炎是由于气虚血弱,外邪入侵,情志不顺,饮食失调所致。在中医学中可将溃疡性结肠炎归属于“久痢”“休息痢”和“肠澼”范畴^[5]。现代临床中常以手术和5-氨基水杨酸(5-ASA)类药物、糖皮质激素、布地奈德多基质制剂、免疫抑制剂^[6]等多种药物治疗,但这些药物均具有一定程度的不良反应^[7],因此这些药物均不是理想的治疗溃疡性结肠炎的药物。多年来,中药由于毒副作用小,并且药效显著,在治疗溃疡性结肠炎方面备受关注,各代中医名家在辩证论治的基础上,创制了大量的经典名方,例如黄芩建中汤、四君子汤、痛泻要方、

神丸、黄芩汤等^[8-13]。

黄芩汤出自张仲景的《伤寒论》,由黄芩、芍药、甘草和大枣4味药组成,具有清热止利、和中止痛之功效,主治太阳、少阳二经合病下利,被后世誉为“万世治痢之祖方”,现代临床主要用于治疗溃疡性结肠炎和急慢性结肠炎等,疗效显著。有Meta分析研究显示,黄芩汤联合西药治疗溃疡性结肠炎的总有效率高于常规西药,并能够显著降低不良反应发生率,且复发率低,安全性较高^[14-15]。本课题组多年来研究并关注黄芩汤治疗溃疡性结肠炎和相关结肠癌的作用机制,笔者检索了近年来的相关文献,从抑制炎症反应、抑制线粒体自噬、抗氧化应激、调控肠道菌群、抑制癌细胞增殖等多个方面对其作用机制和作用靶点进行综述,并讨论目前研究存在的问题以及未来可能的研究方向,以期能够为黄芩汤作用机制的深入研究及临床用药提供理论参考。

1 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的机制研究

黄芩汤作为中药复方,以多成分、多靶点、多途径发挥治疗作用,研究显示黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制与修复肠黏膜屏障、抑制炎症反应、促进线粒体自噬、抑制氧化应激、调控肠道菌群、调控细胞周期、调控基因表达、调控机体代谢等有关,为了更加清晰、全面的了解黄芩汤的作用机制,现

对其进行详细的阐述。

1.1 改善体质量、精神状态和疾病活动指数(DAI)评分 众多研究显示,溃疡性结肠炎动物大多会体质量减轻或生长缓慢,饮水进食减少,毛发枯燥无光泽,并且精神萎靡,活动减少,大便溏甚至出现脓血,DAI评分升高。黄芩汤能显著改善动物的精神状态和脓血便等情况,并且体质量增加,DAI评分显著降低。

1.2 修复肠黏膜屏障 结肠上皮由肠上皮细胞、杯状细胞、肠内分泌细胞和潘氏(Paneth)细胞等多种细胞组成,其作为一道屏障限制肠道内容物与机体之间的相互作用。肠道上皮功能的发挥需要保持细胞、细胞层的完整以及细胞之间的紧密连接,肠道屏障受损可引发多种疾病^[16]。溃疡性结肠炎动物肠黏膜炎性细胞浸润,隐窝结构被破坏,肠上皮细胞缺失,根尖紧密连接(TJ)结构受损,细胞间隙增大;同时,上皮柱状细胞表面微绒毛稀疏,细胞内线粒体增大,线粒体呈脊状,其他细胞器结构模糊,细胞内容酶体数量明显增加。而黄芩汤可有效恢复右旋葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠绒毛形态和隐窝损伤,逆转DSS对杯状细胞的耗竭,显著抑制肠上皮细胞浸润,明显改善TJ结构,保护肠上皮细胞屏障^[17-20]。并且,经黄芩汤治疗后结肠上皮细胞表面微绒毛增多,线粒体脊等细胞器结构清晰可见,胞内容酶体数量适中,细胞微结构改善。另有研究显示,闭锁小带蛋白-1(ZO-1)、咬合蛋白(Occludin)和紧密连接蛋白-1(Claudin-1)是肠细胞间关键的紧密连接蛋白,黄芩汤处理能显著增加ZO-1、体质量和Claudin-1的表达。上皮钙黏素(E-cadherin)是黏附连接的标志,黄芩汤促进细胞连接处E-cadherin积累,增强肠道结缔组织的自我更新。以上研究表明黄芩汤可以恢复肠黏膜细胞之间的紧密连接,修复肠黏膜屏障,减少有毒物质进入结肠,从而减轻结肠损伤^[21]。

微小核糖核苷酸(miRNA)是一类内源性的具有调控功能的非编码RNA,能够调控多种基因的表达。现代研究发现miRNA在溃疡性结肠炎患者中的表达异常,并且可以通过调节多种信号通路和基因的表达影响溃疡性结肠炎的发生发展^[22]。ZHOU等^[23]利用HiSeq平台筛选黄芩汤治疗溃疡性结肠炎前后结肠组织中的差异miRNA并进行了测序。结果发现患有溃疡性结肠炎的Balb/c小鼠结肠组织中,miR-185-3p显著下调,而黄芩汤可有效改善这种情况,显著上调miR-185-3p,并影响肌球蛋白轻

链激酶(MLCK)/肌球蛋白轻链磷酸化(p-MLC)通路,使Occludin蛋白的表达增加,表明黄芩汤能够通过调控miR-185-3p修复肠黏膜损伤和上皮屏障功能。

1.3 抑制炎症反应 溃疡性结肠炎是一种严重的慢性的炎症性肠病,结肠组织中炎性细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-17(IL-17)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)和白细胞介素-6(IL-6)的水平显著升高,白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)和转化生长因子- β (TGF- β)的水平下降。黄芩汤可以不同程度的降低IL-1 β 、IL-17、MCP-1、TNF- α 、IFN- γ 和IL-6等促炎因子的表达,加强IL-4、IL-10和TGF- β 等抑炎因子的表达,恢复并稳定肠道内环境^[24-26]。

本课题组前期通过网络药理学联合分子对接技术对黄芩汤的作用机制进行了分析预测,其中黄芩汤中19个核心成分与15个核心靶点进行的分子对接结果如表1所示。通过分析发现,黄芩汤对溃疡性结肠炎的作用机制可能与磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、Toll样受体信号通路、IL-17信号通路、辅助性T细胞17(Th17)细胞分化、细胞因子与细胞因子受体的相互作用等相关^[19,24]。黄芩汤活性成分与靶点分子对接结果见表1。

1.3.1 抑制NF- κ B信号通路 NF- κ B信号通路是溃疡性结肠炎经典信号通路,NF- κ B转录因子家族在细胞分化、增殖、凋亡、炎症以及应激反应中都发挥着重要的作用。严宝飞等^[27]采用黄芩汤治疗小鼠溃疡性结肠炎,结果发现黄芩汤能够明显降低结肠中Toll样受体2(TLR2)、髓样分化因子88(MyD88)、NF- κ B p65及IL-6蛋白表达水平,提示黄芩汤可以通过抑制TLR2/MyD88/NF- κ B信号通路治疗小鼠溃疡性结肠炎。同时,王敦方等及WANG等^[28-29]发现,黄芩汤可以抑制溃疡性结肠炎大鼠Toll样受体4(TLR4)蛋白的表达,抑制NF- κ B的激活,从而降低与一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化物酶-2(COX-2)位点的结合,最终减少IL-6、IL-17、前列腺素E₂(PEG₂)、TNF- α 和一氧化氮(NO)的合成和释放,达到抑制炎症,治疗溃疡性结肠炎的目的。

1.3.2 抑制肉瘤(Ras)/PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路 大鼠Ras蛋白是Ras信号通路中的关键蛋白,具有三磷酸鸟苷酶(GTPase)的活性,当其与三磷酸鸟苷

表1 黄芩汤活性成分与靶点分子对接结果

Table 1 Docking results of active compounds of HQT docking with target

kal·mol⁻¹

成分名称	IL-6	TNF	IL-4	IL-10	IL-1B	PPARG	CXCL8	IL-17A
SASP	-5.7	-6.7	-5.7	-5.9	-6.2	-5.9	5.7	-5.9
Baicalin	-7.7	-5	-8	4.9	-2.7	-7.3	-2.4	-8.5
Baicalein	-8.8	-7.8	-5.7	-6.9	-7.4	-2.4	-2.4	-6
Wogonoside	-8.2	-5	-3.1	-7.4	-2	-4	-4.6	-5.4
Wogonin	-9.4	-8	-5.2	-5.2	-8.3	-2.6	-2.8	-6.1
Oroxylin-A-glucoside	-8.2	-8	-5.2	-4.7	-8.1	-2.1	-2.8	-6.2
Oroxylin A	-10.2	-5.9	-4.6	-5.7	-8.3	5.7	-2.1	-5.7
Paeoniflorin	-8.7	-5.5	-5.4	-5.3	-7.9	-2	-2.8	-5.1
Oxypaeoniflora	-8.8	-7.5	-5.5	-5.1	-7.2	-2.8	-2.7	-6.1
Albiflorin	-8.5	-7.3	-5.5	-5.4	-8.1	-3	-3.2	-6
Glycyrrhizic acid	-8.1	-7.7	-5.4	-4.6	-8.4	-3.2	-2.4	-6.2
Liquiritigenin	-8	-6.2	-5	-5.4	-8.2	3.2	-4.7	-6
Liquiritin	-8.4	-6.9	-5.4	-5	-8.2	-2	-2.5	-5.8
Liquiritigenin	-8.2	-7.1	-5.8	-5.5	-7.3	-2.5	-4.1	-5.1
Isoliquiritoside	-9.6	-5.6	-6	-5.2	-8.6	6.2	-4.3	-5.3
Isoliquiritigenin	-8.7	-7.2	-5.3	-5.5	-7.9	-2.2	-2.1	-5.3
Liquirititin apioside	-8.5	-5.6	-5.5	-5.7	-7.3	-1.9	-2.9	-5.9
Isoliquiritin apioside	-8.8	-5.5	-5.3	-5.9	-7.1	0.7	-2.7	-5.1
Quercetin	-5.7	-6.7	-3.7	-5.9	-6.2	-5.9	5.7	-5.9
kaempferol	-6.7	-6.2	-7	-6.2	-7.7	-4.8	-5.8	-6.9
成分名称	IL-2	PTGS2	NOS2	MAPK8	IFNG	MPO	FoxP3	
SASP	-7.8	-4.4	-5	-5.8	-5.3	-5.3	-5.6	
Baicalin	-8	-5.7	-6.9	-7.4	-5.6	-7.2	-5.6	
Baicalein	-6.9	-2.7	-8.7	-9.6	-8.7	-5.9	-7.9	
Wogonoside	-1.9	-3.7	-5.5	-5.6	-7.2	-4.6	-5.5	
Wogonin	-8.4	-5.9	-5.4	-6	-5.3	-2.7	-5.4	
Oroxylin-A-glucoside	-5.2	-6.2	-4.9	-4	-4.9	-8.3	-6.9	
Oroxylin A	-4.7	5.7	-7.9	-8.6	-7.9	-2.1	-8	
Paeoniflorin	-5.7	-5.9	-2.8	-4.3	-2.1	-5.7	-6.8	
Oxypaeoniflora	-5.3	-5.9	-5.1	-5.3	-5.3	-5.7	-5.1	
Albiflorin	-5.1	-4.8	-2	6.2	-2.2	-4.7	-6	
Glycyrrhizic acid	-5.4	-4.4	-5.7	-5.5	-5.2	-5.8	-5.7	
Liquiritigenin	-4.6	-1	-5.9	-5.3	-5.6	-7.9	-5.9	
Liquiritin	-5.4	-4.8	-5.2	-4.6	-5.9	-8.6	-5.8	
Liquiritigenin	-5	-5.3	-4.7	-5.4	-5.1	-7.9	-7.3	
Isoliquiritoside	-5.5	-5.3	-5.7	-8.6	-5.3	-6.3	-6.1	
Isoliquiritigenin	-5.2	-5.6	-5.3	-4.3	-5.3	-3.7	-5.7	
Liquirititin apioside	-5.5	-6.3	-5.1	-5.3	5.7	-5.9	-8.1	
Isoliquiritin apioside	-5.7	-4.4	-5.4	6.2	-8.8	-6.2	-5.1	
Quercetin	-4.8	-4.4	-1	-4.8	-5.3	-5.3	-5.6	
kaempferol	-6.7	-4.9	-4.9	-4.8	-5.9	-5.2	-5.4	

(GTP)结合时即被激活,与二磷酸鸟苷(GDP)结合时即失活,因此 Ras 蛋白也被看作是 GTPase 的开关蛋白。Ras 蛋白对细胞的生长、分化和蛋白质运输等都具有重要作用。TLR4 和 G 蛋白偶联受体(GPCR)可以激活 Ras 信号通路,同时 Ras 磷酸化时是激活下游信号级联的关键效应因子,活化的 Ras 能结合并激活 PI3K,通过 PI3K 和 Akt 发出信号^[30]。研究者发现黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的机制研究中发现,溃疡性结肠炎小鼠结肠中 TLR4 和 GPCR 的表达量升高,加剧了炎症反应,经黄芩汤治疗后反应减轻,推测黄芩汤对 DSS 诱导的结肠炎的作用可能通过 TLR4 和 GPCR 介导。并且患有溃疡性结肠炎的 Balb/c 小鼠结肠中 Ras 磷酸化水平、Ras GTP、PI3K 和磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)表达明显升高,黄芩汤治疗组中 Ras GTP、PI3K 和 p-Akt 表达明显降低,PI3K/Akt 信号通路受到抑制。同时,PI3K/Akt 通路通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)来促进缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的产生^[31]。溃疡性结肠炎小鼠 HIF-1 α 表达明显高于对照组,而黄芩汤能够逆转 HIF-1 α 的高表达。此外,磷酸化的 Akt 可以刺激核转录因子- κ B 抑制蛋白(I κ B)激酶(IKK)活性,进而激活 NF- κ B 通路。溃疡性结肠炎小鼠 NF- κ B p65 和 IKK β 磷酸化水平明显升高,黄芩汤可以抑制 NF- κ B p65 和 p-IKK β 的高表达。因此推测黄芩汤可以通过下调 Ras/PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路,进而抑制 NF- κ B 通路,缓解 DSS 诱导的溃疡性结肠炎^[17-18]。

1.3.3 抑制 STAT3/NF- κ B/IL-6 信号通路 IL-6 是由 T 细胞和成纤维细胞分泌的一种促炎因子,参与机体的炎症反应。信号传导转录激活因子 3(STAT3)是 IL-6 发挥炎症反应的主要信号通路,NF- κ B 也是一种调节炎症反应的重要因子。有研究报道,STAT3 和 NF- κ B 在炎症反应中存在着交互作用,他们共同促进炎症的发生^[32]。黄芩汤能够显著降低结肠组织 STAT3、NF- κ B、IL-6 mRNA 及蛋白表达水平,表明黄芩汤对溃疡性结肠炎的治疗机制可能与抑制 STAT3/NF- κ B/IL-6 通路的激活有关^[33]。

1.3.4 调控 T 细胞分化 辅助性 T 细胞 1(Th1)、辅助性 T 细胞 2(Th2)、辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)是辅助性 T 细胞的 4 个亚型,在炎症反应中起着关键的作用^[34]。正常状态下,Th1/Th2 和 Th17/Treg 在体内保持动态平衡,共同维持内环境稳态。机体免疫过度时,Th1/Th2 和 Th17/Treg 的平衡被打破,过度分泌促炎因子,导致溃疡性结

肠炎的发生^[35]。相反,多种炎症因子也可以反馈调节 Th1、Th2、Th17 和 Treg 的分化,调控 Th1/Th2 和 Th17/Treg 的平衡。经动物实验发现黄芩汤不仅可以调控小鼠 Th17/Treg 和 Th1/Th2 失衡,还可显著抑制促炎因子白细胞介素-2(IL-2)、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 和白细胞介素-17A(IL-17A)的表达,促进抑炎因子 IL-4、IL-10 和 TGF- β 的表达,降低肠道炎症反应,从而对溃疡性结肠炎小鼠发挥治疗作用。表明黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制可能与调控 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞平衡及相关炎症因子的表达水平有关^[24,36]。

1.4 促进线粒体自噬 线粒体自噬是指当细胞受到外界不利刺激功能发生障碍时,线粒体通过去极化作用降解功能受损的线粒体并再利用的过程。线粒体自噬与免疫反应、氧化应激以及细胞凋亡等多种生命活动相关。活性氧(ROS)和炎症小体 NLRP3 与线粒体自噬在溃疡性结肠炎中发挥重要的作用^[37]。通过电镜可以明显观察到溃疡性结肠炎小鼠细胞内线粒体自噬现象。应激状态下,线粒体自噬能够通过清除过量累积的过氧化物而抑制炎症小体 NLRP3 活化,进一步抑制胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的活化,减少 IL-1 β 和白细胞介素-18(IL-18)的分泌。PTEN 诱导假定激酶 1(PINK1)/E3 泛素连接酶(Parkin)信号通路是经典的线粒体自噬通路。黄芩汤可以激活 PINK1/Parkin 信号通路,提高结肠中线粒体的自噬水平,抑制炎症小体 NLRP3 的活化,减少髓过氧化物酶(MPO)、过氧化脂(LPO)、IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 的合成,降低炎症反应^[38]。

1.5 调控细胞周期 前期的研究中显示,黄芩汤可减轻炎症反应从而抑制结肠炎向相关结肠癌的发展,其作用机制可能与抑制肿瘤发生过程中不受控制的增殖有关。蛋白质组学筛选发现,黄芩汤对结肠炎相关结直肠癌小鼠模型的影响可能与无限复制有关,并表现出异常的 G₁/S 检查点和上皮间充质转化加速。经实验验证发现,黄芩汤治疗结肠炎相关结直肠癌小鼠炎症因子白细胞介素-1 α (IL-1 α)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著降低;细胞周期蛋白依赖激酶 4(CDK4)、D₁ 型细胞周期蛋白 G₁/S 检查点相关位点的异常表达以及 WNT 通路中与加速上皮间充质转化过程密切相关的 WNT3A、 β -连环蛋白(β -catenin)、E-cadherin、糖原合酶激酶 3 β 等的异常表达均得到改善^[39]。

1.6 调控基因的表达 本课题组在前期的研究中

对黄芩汤治疗溃疡性结肠炎前后小鼠结肠的基因表达谱进行了分析,基于差异表达基因(DEG)富集生物功能和特异性信号通路,并通过独创性途径分析(IPA)构建相应的基因网络。通过该网络,课题组筛选了潜在的候选靶点,如ITGB1、FN1、CASP3、ITGA5、FABP1、ABCB1、FABP2和SLC51B。这些潜在的候选靶点在功能上与免疫反应、炎症和代谢有关^[40]。

1.7 抑制氧化应激 氧化应激是由于机体内氧化与抗氧化的过程紊乱,氧化过度,致使中性粒细胞炎性浸润,大量分泌蛋白酶,从而产生大量的氧化产物,导致组织损伤^[41]。有报道称,氧化应激能损伤胃肠道黏膜层,导致细菌入侵,进而引发炎症性肠病,因此,溃疡性结肠炎的发生发展与氧化应激密切相关^[42]。马旭冉等^[43]的研究发现,黄芩汤能够显著改善UC大鼠的病症,其机制可能是由于激活核因子E₂相关因子2(Nrf2)通路增加了血红素氧化酶-1(HO-1)和醌氧化还原酶-1(NQO-1)的表达,从而降低了血清中LPO和MPO的浓度并提高了过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性。同样的,吴娜等^[44]采用黄芩汤干预溃疡性结肠炎小鼠后,小鼠血清中MPO mRNA的表达明显降低,CAT、SOD和GSH水平均明显升高。以上研究表明黄芩汤对溃疡性结肠炎的作用机制可能与抑制氧化应激相关。

1.8 调控肠道菌群 肠道菌群作为“第二大脑”在机体的生理和病理活动中发挥着重要的作用,正常情况下,肠道菌群在体内保持动态平衡,一旦这种动态平衡被打破,就会引发各种疾病。有研究表明,溃疡性结肠炎的发生与肠道菌群的失衡密切相关^[45-46]。因此,恢复体内肠道菌群的平衡是溃疡性结肠炎治疗的一个重要靶点。患有溃疡性结肠炎的动物体内肠道菌群的丰度下降,而黄芩汤能够有效恢复原有肠道菌群的丰度^[21]。徐航宇等^[47]对黄芩汤治疗后的溃疡性结肠炎大鼠的肠道菌群的多样性分析发现,黄芩汤能够有效恢复乳酸杆菌属、理研菌属等失衡菌群的丰度。在黄芩汤治疗小鼠湿热型溃疡性结肠炎的研究中也发现,黄芩汤能够有效逆转变形菌、拟杆菌属、瘤胃球菌属、厚壁菌门、布劳特氏菌属、毛螺菌属等相关菌群的丰度^[18,48]。在正常的C57BL/6小鼠中,TM7、芽孢杆菌目(Bacillales)和假单胞菌目(Pseudomonadales)是优势菌群,而患有溃疡性结肠炎后,占优势的肠道菌群变为脱铁杆菌门(Deferribacteres)、紫单胞菌科

(Porphyromonadaceae)、类杆菌科(Bacteroidaceae)、肠杆菌目(Enterobacteriales)和红螺菌目(Rhodospirillales),他们在结肠炎的发生发展中起着关键的作用。经黄芩汤治疗后,Anaeroplasmataceae和瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)分支则成为新的优势菌群。此外,拟杆菌属(*Bacteroides*)、*Odoribacter*杆菌属、幽门螺杆菌(*Helicobacter*)和脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)的丰度在溃疡性结肠炎小鼠中明显升高,黄芩汤治疗后均有降低的趋势^[49]。同时,LI等^[17]研究发现DSS组杆菌、科里杆菌、乳酸杆菌(*Lactobacillales*)、脱铁杆菌(*Deferribacterales*)、红蠕菌(*Coriobacteriales*)、艾普西隆变形杆菌(*Epsilonproteobacteria*)、 δ 变形菌纲(*Deltaproteobacteria*)、*Bacteroidales* S24-7和紫单胞菌(*Porphyromonadaceae*)的相对丰度急剧下降,黄芩汤处理后显著增加。毛螺菌科(Lachnospiraceae)和疣微菌科(Ruminococcaceae)是DSS组的优势群落,黄芩汤处理降低了DSS组的优势群落。以上研究表明黄芩汤可以通过调节肠道菌群的结构而发挥治疗溃疡性结肠炎的作用。

1.9 调控机体代谢 代谢组学作为系统生物学领域中的一种新方法,能够分析内源性代谢物在细胞、组织和体液中的变化,可以评估生物体内的整体代谢变化,筛选与药物疗效相关的生物标志物和代谢通路,为中药作用机制的研究提供技术支撑。非靶向代谢组学分析发现,溃疡性结肠炎能够影响氨基酸代谢和不饱和脂肪酸的合成,并破坏三羧酸循环。黄芩汤通过调节氨基酸、脂类等代谢中的生物标志物水平,使代谢紊乱正常化,发挥关键作用。经体外实验验证,*L*-赖氨酸、*L*-亮氨酸、*L*-异亮氨酸和*L*-谷氨酸可显著恢复肠上皮细胞FHC的形态,增加细胞间连接。且氨基酸可消除DSS诱导的B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白、B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bax)和剪切胱天蛋白酶3(cleaved Caspase-3)的变化,缓解DSS激活的FHC细胞损伤和凋亡^[21,50]。

2 黄芩汤治疗结肠癌的机制研究

除上述和治疗溃疡性结肠炎相同的机制外^[51],黄芩汤治疗结肠的作用机制还和抑制细胞增殖和促进细胞凋亡有关。

加味黄芩汤可以有效改善结肠黏膜组织水肿,降低炎症反应,降低MPO和TNF- α 的表达水平,抑制细胞凋亡。说明加味黄芩汤能够通过抑制炎症反应和细胞凋亡,抑制炎症转化。进一步的体内外实验验证发现,加味黄芩汤可促进T淋巴细胞的增

殖,加强机体细胞免疫,有效抑制荷瘤小鼠体内肿瘤生长,并且能够显著抑制小鼠结肠癌细胞的增殖^[52]。

Notch和Wnt信号通路与结肠癌的发生发展有密切的关系。Notch信号通路能够抑制肿瘤细胞的分化,神经源性基因Notch同源蛋白-1(Notch-1)是Notch的受体,Hes家族发状分裂相关增强子1(Hes-1)蛋白是Notch信号通路下游最重要的效应分子。Wnt信号通路对在细胞增殖中发挥着重要作用, β -catenin是Wnt信号通路的主要调控分子,c-myc是Wnt通路的靶基因^[53-54]。研究表明黄芩汤能够有效的抑制结肠癌小鼠结肠中Notch-1、Hes-1、 β -catenin

和c-Myc的表达,表明黄芩汤可以通过调控Notch和Wnt信号通路维持肠道内稳态,避免肠道上皮细胞恶性增殖,从而有效预防炎症性肠病向结肠癌转化^[55]。

迟宏罡等^[56]通过体外研究发现,经黄芩汤处理的人结肠癌SW620细胞中抑制细胞凋亡的蛋白Bcl-2表达下降,促进细胞凋亡的蛋白Bax表达升高,同时细胞凋亡因子胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和胱天蛋白酶-8(Caspase-8)活性增强,表明黄芩汤能够显著抑制人结肠癌SW620细胞增殖,促进SW620细胞凋亡。黄芩汤治疗溃疡性结肠炎及相关结肠癌的作用机制总结见表2。

表2 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎及相关结肠癌的作用机制

Table 2 Mechanism of Huangqintang in treatment of ulcerative colitis and related colon cancer

药理作用	作用通路	作用靶点	参考文献
修复肠黏膜屏障	MLCK/p-MLC信号通路	ZO-1、Occludin、Claudin-1、Echeridin	[21]
	-	miR-185-3p	[23]
抑制炎症反应	NF- κ B信号通路	TLR2、TLR4、MyD88、NF- κ B p65、iNOS、COX-2、IL-6、IL-17、PEG ₂ 、TNF- α 、NO	[27-29]
	Ras/PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路	Ras、TLR4、GPCR、RasGTP、PI3K、p-Akt、HIF-1 α 、NF- κ B p65、IKK β	[17-18,31]
	STAT3/NF- κ B/IL-6信号通路	STAT3、NF- κ B、IL-6	[33]
	-	Th17/Treg、Th1/Th2、IL-2、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17A、IL-4、IL-10、TGF- β 、MCP-1	[24,36]
促进线粒体自噬	PINK1/Parkin信号通路	PINK1、Parkin蛋白、炎性小体NLRP3、MPO、LPO、IL-1 β 、IL-18、TNF- α	[38]
调控细胞周期	WNT信号通路	CDK4、WNT3A、 β -catenin、E-cadherin、糖原合酶激酶3 β	[39]
调控基因的表达	-	ITGB1、FN1、CASP3、ITGA5、FABP1、ABCB1、FABP2、SLC51B	[40]
抑制氧化应激	Nrf2信号通路	HO-1、NQO-1、LPO、MPO、CAT、SOD、GSH-Px	[43-44]
调控肠道菌群	-	乳酸杆菌属、理研菌属、变形菌、拟杆菌属、瘤胃球菌属、厚壁菌门、布劳特氏菌属、毛螺菌属等	[17-18,21,47-49]
调控机体代谢	氨基酸、脂类等代谢通路	L-赖氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸和L-谷氨酸等	[21,50]
抑制癌细胞增殖	Notch和Wnt信号通路	Notch、Notch-1、Hes-1、 β -catenin、c-Myc	[55]
	-	Bcl-2、Bax、Caspase-3、Caspase-8	[56]

3 小结与展望

炎症性肠病是一类发病机制尚不明确的慢性肠道疾病,主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,由于其治愈难度大,易复发,而且癌变的风险高,一直是医药界研究的重点。中药以多成分多靶点发挥作用,毒副作用小,在治疗炎症性肠病中疗效显著。其中,多项临床研究显示,黄芩汤治疗溃疡性结肠炎确有疗效^[57-60],但其作用机制还不甚清楚。近年来,许多科研工作者对黄芩汤治疗溃疡性结肠炎及相关结肠癌的作用机制进行了探究,综上所述,发现黄芩汤治疗溃疡性结肠炎及相关结肠癌可能与保护肠黏膜屏障,抑制炎症反应,促进线粒体自噬,

抑制氧化应激,调控肠道菌群、细胞周期、基因表达,抑制细胞增殖和促进细胞凋亡等多种机制相关。

虽然黄芩汤的作用机制已经得到多方面的阐释,但仍然存在很多不足。首先,溃疡性结肠炎的造模方法单一,基本采用DSS和2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)造模,动物死亡率较高,成模动物个体差异大,容易使结果产生较大的误差。其次,目前的实验基本停留在动物和细胞上,并且动物主要是大鼠和小鼠,没有涉及更高级的动物,更缺乏临床数据的验证和支持。再次,黄芩汤和溃疡性结肠炎和相关结肠癌的量效关系不明确,很多研究中给药剂

量不一致,可能导致作用效果不同,发挥药效的作用机制不同,因此还需进行药动-药效(PK-PD)模型研究。此外,许多研究不够深入,不够系统。例如,在调控肠道菌群方面,仅仅分析了黄芩汤给药前后肠道菌群的差异,但肠道菌群如何影响了溃疡性结肠炎的发生发展并没有深入地研究。最后,许多研究没有形成闭环网络,还有待体内外的双重验证。黄芩汤虽然机制复杂,但究竟哪一种为主要作用机制,目前尚不明确。因此,接下来的研究应完善溃疡性结肠炎的造模方法,从体内外,采用新技术新方法,在多种属动物中采用多种模型进行全面系统和更加深入而又细致的探究,并尽可能进行临床实验研究,已获得更可信的数据结果。同时,在黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的量效关系上也应进行更加深入的研究,以期能够为临床应用提供理论指导。

[参考文献]

[1] 缪志伟,徐艳,宁丽琴,等. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎分子机制的网络药理学分析及初步验证[J]. 中国中药杂志,2020,45(8):1808-1815.

[2] PORTER R J, KALLA R, HO G T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis[J]. F1000 Res, 2020, 9:294.

[3] RIVERA A P, FLORES MONAR G V, ISLAM H, et al. Ulcerative colitis-induced colorectal carcinoma: A deleterious concatenation [J]. Cureus, 2022, 14 (2) : e22636.

[4] 叶德敬,刘超英,张雨洁. 结直肠癌的流行病学及研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(A2):34-35.

[5] 刘峰,刘林,王垂杰. 溃疡性结肠炎病因病机及治疗进展[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(1):143-147.

[6] SEGAL J P, LEBLANC J F, HART A L. Ulcerative colitis: An update[J]. Clin Med (Lond), 2021, 21(2):135-139.

[7] 马清林,杜丽东,臧凯宏,等. 溃疡性结肠炎研究进展概述[J]. 医药论坛杂志,2020,41(1):175-177.

[8] 曾微微,麦联任,张玲. 葛根芩连汤联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(9):212-215.

[9] 陆莎,井晓峰,秦焕,等. 黄芪建中汤结合艾灸对脾虚湿蕴型溃疡性结肠炎患者的治疗作用及对T细胞亚群的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2021,29(12):879-885.

[10] 邹孟龙,黄晓燕,陈雅璐,等. 基于网络药理学探讨四

君子汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制及实验验证[J]. 中国中药杂志,2020,45(22):5362-5372.

[11] 巩子汉,张玲,刘丽梅,等. 探讨四神丸、白头翁汤、连理汤对溃疡性结肠炎大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(16):1-8.

[12] 文云波,杨勇,何开强,等. 痛泻要方合四逆散加味治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及作用机制[J]. 中药材,2022(1):220-224.

[13] 朱玉梅,董筠. 中医药治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 河南中医,2021,41(7):1121-1125.

[14] 高勤,陈一川,杨宸,等. 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 海南医学,2021,32(10):1343-1349.

[15] 龙泽凡. 黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的系统评价和 Meta 分析[D]. 承德:承德医学院,2021.

[16] ODENWALD M A, AND TURNER J R. The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target? [J] Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(1):9-21.

[17] 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, 2020, 10:1552.

[18] ZHENG Y, LIANG C, LI Z, et al. Study on the mechanism of Huangqin decoction on rats with ulcerative colitis of damp-heat type base on mtDNA, TLR4, p-PI3K, p-Akt protein expression and microbiota[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 295:115356.

[19] WU Y, LIU X, LI G. Integrated bioinformatics and network pharmacology to identify the therapeutic target and molecular mechanisms of Huangqin decoction on ulcerative colitis [J]. Sci Rep, 2022, 12(1):159.

[20] MO X, TANG K, DENG L, et al. Prevention of ulcerative colitis by Huangqin decoction: Reducing the intestinal epithelial cell apoptosis rate through the IFN- γ /JAK/ETS signalling pathway [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1):1116-1125.

[21] LI M X, LI M Y, LEI J X, et al. Huangqin decoction ameliorates DSS-induced ulcerative colitis: Role of gut microbiota and amino acid metabolism, mTOR pathway and intestinal epithelial barrier [J]. Phytomedicine, 2022, 100:154052.

[22] 胡志辉. miRNA在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(92):119-120.

[23] ZHOU C, ZOU Y, ZHANG S, et al. Research on the

- protective effect of MiR-185-3p mediated by Huangqin-Tang decoction (HQT) on the epithelial barrier function of ulcerative colitis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:4775606.
- [24] 宋红新. 基于网络药理学的黄芩汤调UC模型小鼠Th17/Treg、Th1/Th2细胞平衡的免疫学机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2021.
- [25] HUANG S, HE J, CHEN Y, et al. Effect of Huangqin decoction on regulating intestinal flora in colitis mice characterized as inhibition of the NOD2-dependent pathway[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):108-118.
- [26] CHEN P, ZHOU X, ZHANG L, et al. Anti-inflammatory effects of Huangqin tang extract in mice on ulcerative colitis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162:207-214.
- [27] 严宝飞,许晨新,陈灵,等. 基于TLR2/MyD88/NF- κ B信号通路探讨黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠的治疗机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(6):727-735.
- [28] 王敦方. 基于TLR4/MyD88通路和组学研究黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 北京:中国中医科学院, 2017.
- [29] WANG Y W, ZHANG H H, WANG Y L, et al. Effect of huangqin tang on the regulatory NF- κ B p65 signal pathway in rats with ulcerative colitis[J]. *Acta Pharm Sin*, 2015, 50(1):21-27.
- [30] YOO S, KIM M Y, CHO J Y. Syk and Src-targeted anti-inflammatory activity of aripiprazole, an atypical antipsychotic [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 148:1-12.
- [31] LAND S C, TEE A R. Hypoxia-inducible factor 1alpha is regulated by the mammalian target of rapamycin (mTOR) via an mTOR signaling motif [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28):20534-20543.
- [32] ALAWDI S H, EL-DENSHARY E S, SAFAR M M, et al. Neuroprotective effect of nanodiamond in alzheimer's disease rat model: A pivotal role for modulating NF- κ B and STAT3 signaling [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3):1906-1918.
- [33] WANG K, MIAO Z, DONG Y, et al. Mechanism of Jiawei Huangqin decoction for treating ulcerative colitis in mice: The role of STAT3/NF- κ B/IL-6 pathway [J]. *J Southern Med Univ*, 2020, 40(2):196-202.
- [34] DIXON L J, KABI A, NICKERSON K P, et al. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(4):912-922.
- [35] GONG Y, LIN Y, ZHAO N, et al. The Th17/Treg immune imbalance in ulcerative colitis disease in a Chinese Han population[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:7089137.
- [36] ZOU Y, LI W Y, WAN Z, et al. Huangqin-Tang ameliorates TNBS-induced colitis by regulating effector and regulatory CD4⁺ T Cells[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:102021.
- [37] FANGXIAO M, YIFAN K, JIHONG Z, et al. Effect of *Tripterygium wilfordii* Polycoride on the NOXs-ROS-NLRP3 inflammasome signaling pathway in mice with ulcerative colitis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:9306283.
- [38] 苗金雪,马旭冉,冯雪,等. 黄芩汤对UC模型大鼠PINK1/Parkin通路的作用研究[J]. *中医药学报*, 2021, 49(4):8-13.
- [39] MA X, WANG D, FENG X, et al. Huangqintang interference with colitis associated colorectal cancer through regulation of epithelial mesenchymal transition and cell cycle[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:837217.
- [40] WANG D, SHI K, WANG Y, et al. Effect of Huangqintang on colonic gene expression in rats with ulcerative colitis [J]. *Int J Genomics*, 2020, 2020:4238757.
- [41] GORRINI C, HARRIS I S, MAK T W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(12):931-47.
- [42] TIAN T, WANG Z, ZHANG J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:4535194.
- [43] 马旭冉,王彦礼,邹迪新,等. 黄芩汤调控Nrf2通路对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激作用的影响[J]. *药学报*, 2019, 54(4):653-659.
- [44] 吴娜,万治平,曾娟,等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠氧化应激及铁死亡相关指标GSH-Px4, P53, SLC7A11的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(8):17-24.
- [45] NASCIMENTO R P D, MACHADO A, GALVEZ J, et al. Ulcerative colitis: Gut microbiota, immunopathogenesis and application of natural products in animal models [J]. *Life Sci*, 2020, 258:118129.
- [46] LIN Z, ZU X P, XIE H S, et al. Research progress in mechanism of intestinal microorganisms in human diseases[J]. *Acta Pharm Sin*, 2016, 51(6):843-52.
- [47] 徐航宇,王彦礼,王敦方,等. 高通量测序技术研究黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. *药学报*, 2017, 52(11):1673-1682.

- [48] 莫晓玮,唐凯锐,王静. 黄芩汤对溃疡性结肠炎湿热证小鼠肠道菌群的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2022,42(6):917-922.
- [49] YANG Y, CHEN G, YANG Q, et al. Gut microbiota drives the attenuation of dextran sulphate sodium-induced colitis by Huangqin decoction[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30):48863-48874.
- [50] WANG D, MA X, GUO S, et al. Effect of Huangqintang on urine metabolic profile in rats with ulcerative colitis based on UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:1874065.
- [51] HUANG J, JIANG T, KANG J, et al. Synergistic Effect of Huangqin decoction combined treatment with radix actinidiae chinensis on DSS and AOM-induced colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 933070.
- [52] 王倩. 基于“既病防变”理论加味黄芩汤调控 IL-6/STAT3 信号通路抑制炎症性肠病癌变的分子机制研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2015.
- [53] FRE S, PALLAVI S K, HUYGHE M, et al. Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(15):6309-6314.
- [54] DENG F, PENG L, LI Z, et al. YAP triggers the Wnt/betacatenin signalling pathway and promotes enterocyte selfrenewal, regeneration and tumorigenesis after DSS-induced injury [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):153.
- [55] 迟宏罡,张淑华,于丰彦,等. 黄芩汤对结肠炎相关结肠癌 Notch/Wnt 信号通路的影响[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(4):375-380.
- [56] 迟宏罡,赵兵,郑学宝,等. 黄芩汤体外诱导人结肠癌 SW620 细胞凋亡及其对凋亡相关因子表达的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 56-60.
- [57] 王德芳,赵明,李晓艳. 针刺结合黄芩汤化裁方治疗溃疡性结肠炎活动期(湿热蕴结证)的疗效观察[J]. 中医药导报, 2022, 28(2):71-75.
- [58] 顾秀云,宋振,宋秀梅. 黄芩汤加减联合针刺治疗湿热蕴结证溃疡性结肠炎效果及对应激指标的影响[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(19):2044-2046.
- [59] 胡婕,郭修田,周大成,等. 黄芩汤加减结合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎(活动期)肠黏膜组织炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1):123-126.
- [60] 朱卫芳,蔡志军,陈友平. 黄芩汤颗粒剂+美沙拉嗪对溃疡性结肠炎的作用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(12):50.

[责任编辑 周冰冰]