

基于肠道微环境探讨中医药防治溃疡性结肠炎的机制

周琼阁¹, 王凯², 席作武^{2*}, 宋青青¹, 刘二浩¹

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046;

2. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

[摘要] 溃疡性结肠炎是一种影响结直肠的慢性炎症性肠病,其发病率和患病率很高,已演变为全球负担。但溃疡性结肠炎的病因和发病机制尚不明确,现有研究认为肠道微环境失衡对溃疡性结肠炎的发生发展至关重要。肠道微环境主要由肠道微生物群及肠黏膜细胞构成,可通过肠道微生物屏障、化学屏障、机械屏障、免疫屏障4个方面参与机体的生理、病理活动。基于此,溃疡性结肠炎的西医疗法多采用益生菌制剂、5-氨基水杨酸制剂、皮质类固醇激素、免疫抑制剂、生物制剂等药物,但其治疗仍存在一定的局限性,因此寻求新的治疗手段是防治溃疡性结肠炎过程中面临的重要问题。近年来随着对传统中医药领域的不断深入探索,越来越多的研究者发现中医药在防治溃疡性结肠炎方面具有独特的优势。中药复方及中药单体可通过多层次、多通路、多靶点调节肠道微环境进而干预溃疡性结肠炎的发生发展,已逐渐成为溃疡性结肠炎防治研究的热点,引发了广泛的关注。故该文在阐释肠道微环境失衡与溃疡性结肠炎的相关性的基础上,在中医药基础理论的认识指导下,从调节肠道菌群、改善化学屏障、保护机械屏障及抑制免疫炎症反应方面系统总结中医药干预溃疡性结肠炎的作用机制,以期对溃疡性结肠炎的中医药研究提供新的思路。

[关键词] 肠道微环境; 溃疡性结肠炎; 中医药; 慢性炎症; 机制

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)07-0222-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221629

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220622.1029.001.html>

[网络出版日期] 2022-06-23 11:15:46

Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Ulcerative Colitis: Based on Intestinal Microenvironment

ZHOU Qiongge¹, WANG Kai², XI Zuowu^{2*}, SONG Qingqing¹, LIU Erhao¹

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] Ulcerative colitis (UC), a chronic inflammatory bowel disease affecting the colorectum with high morbidity and prevalence, has become a global burden. However, the causes and pathogenesis are still unclear. Available studies have verified that the imbalance of intestinal microenvironment is crucial in the occurrence and development of UC. Intestinal microenvironment is mainly composed of intestinal microbiota and intestinal mucosal cells, which are involved in the physiological and pathological activities of the body through the intestinal microbial barrier, chemical barrier, mechanical barrier, and immune barrier. Thus, probiotic agents, 5-aminosalicylic acid preparations, corticosteroids, immunosuppressants, biological preparations and other drugs are commonly used in western medicine for the treatment of UC, which, however, have limitations. Therefore, it is the key task for the prevention and treatment of UC to find new therapies. In recent years, it has been found that traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in the prevention and treatment of

[收稿日期] 2022-03-21

[基金项目] 河南中医药学科领军人才项目(豫卫中医函[2021]8号);河南省中医药科学研究专项(2019JDZX082)

[第一作者] 周琼阁,在读博士,从事中西医防治肛肠疾病的研究,E-mail:zqg122142@163.com

[通信作者] *席作武,硕士,主任医师,从事中西医防治肛肠疾病的研究,E-mail: xizuowu@126.com

UC. Chinese medicine compounds and Chinese medicine monomers can regulate the intestinal microenvironment through multiple pathways and targets, thereby intervening the occurrence and development of UC. It has gradually become a hot spot in the prevention and treatment of UC and attracted extensive attention. Therefore, this study first discussed the correlation between intestinal microenvironment imbalance and UC and then summarized the mechanisms of TCM against UC from the aspects of regulating intestinal flora, improving chemical barrier, protecting mechanical barrier, and inhibiting immune inflammatory response, in order to provide new ideas for the research on TCM in the treatment of UC.

[Keywords] intestinal microenvironment; ulcerative colitis; traditional Chinese medicine; chronic inflammatory; mechanism

溃疡性结肠炎(UC)是一种以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点的慢性、非特异性肠道炎症性疾病,临床主要表现为大便次数增多、泻下黏液脓血便,常伴腹痛、腹胀、里急后重等局部或(和)不同程度的全身症状,是炎症性肠病(IBD)的一个重要亚型^[1]。流行病学研究发现,UC的发病率和患病率在世界范围内呈上升趋势^[2],过去40年间,亚洲地区一些国家的发病率和患病率增加了1.5~20倍,给国家的卫生保健系统带来重大挑战^[3]。但UC的确切病因和发病机制尚不明确,近年来有研究认为肠道微环境对UC的发生发展至关重要^[4-5],肠道微环境主要由肠道微生物群及肠黏膜细胞等构成,可参与机体的物质代谢、营养吸收、免疫调节等^[6-7],但其对UC的作用机制复杂,仅针对单一层面、单一通路、单一靶点的治疗很难应对这一疾病挑战。中医药对防治UC具有独特的优势^[8],可通过多环节、多路径、多靶点调控肠道微环境进行干预,主要涉及肠道微生物屏障、化学屏障、机械屏障、免疫屏障等多方面^[9],故本研究基于肠道微环境与UC的相关性,系统总结中医药通过干预肠道微环境防治UC的作用机制。

1 肠道微环境失衡是影响UC的重要因素

肠道微环境是建立在肠道微生物群、肠道黏液层、肠道上皮细胞及肠道免疫细胞微妙平衡之上的^[10-11]。肠道微生物群位于管腔表面,不仅可以通过竞争营养、释放抗菌物质及占据附着部位来提高对有害细菌和病原体的抵抗力,促进肠道健康,还可以促进营养物质的消化和吸收,为上皮细胞提供能量,是肠道的微生物屏障^[12-13];黏液层富含黏蛋白、消化酶、抗菌肽和免疫球蛋白等,为肠道微生物提供营养和栖息地,还可减少肠腔抗原与宿主细胞接触的机会,形成肠道化学屏障^[14];肠道上皮细胞包括吸收营养的肠细胞、分泌黏液的杯状细胞、产生激素的肠内分泌细胞、产生抗菌肽的潘氏细胞及

其他功能尚不清楚的细胞,与细胞间连接共同构成肠腔与内环境的物理屏障^[15];在肠上皮下的固有层中,各种免疫细胞通过呈递抗原、产生抗体和分泌细胞因子来协调免疫反应,包括T细胞、B细胞、树突状细胞和巨噬细胞等,这些免疫细胞与其分泌的免疫活性物质形成肠道的免疫屏障^[16]。微生物屏障、化学屏障、物理屏障及免疫屏障在维持肠道生态平衡方面起着重要作用。当肠道微生物失调、黏液分泌异常、肠上皮损伤及(或)肠黏膜发生促炎免疫时,肠道微环境失衡并促使UC发生发展^[17]。

具体来说,在UC肠道微环境中,肠道微生物的多样性降低、组成结构发生改变,短链脂肪酸(SCFAs)等微生物代谢物减少^[18],黏液的成分发生异常,黏蛋白等主要成分的合成减少^[19],微生物屏障及黏液屏障的破坏,促使病原微生物趋近上皮屏障,而肠上皮遭受破坏,肠上皮细胞的凋亡及细胞间紧密连接蛋白的改变促使更多的抗原穿过上皮屏障^[20],这些抗原可通过模式识别受体(PRRs)激活先天免疫细胞中的巨噬细胞(MPs)和树突状细胞(DCs),并进一步激活核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路,导致促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-12、IL-23和IL-1 β 产生,MPs和DCs将抗原呈递给幼稚T细胞,刺激其分化为辅助型T细胞2(Th2),Th2细胞与自然杀伤T细胞产生的IL-13通过改变紧密连接蛋白的组成进一步破坏肠上皮屏障加重免疫反应^[21]。

有研究发现,环境因素作为UC的重要风险因素,主要通过诱导机体肠道微环境失衡来诱发UC^[22-23],其中,饮食是关键的环境因素,其引发UC的机制包括饮食对肠道菌群、黏液分泌等黏膜屏障功能的改变,如高脂、高糖及缺乏膳食纤维的饮食模式可通过直接及间接方式塑造肠道菌群,使肠道菌群的组成分布发生异常,SCFAs等微生物代谢物减少,同时损耗肠道黏液层,导致肠道屏障功能

障碍,增加肠黏膜对病原体的敏感性,促使UC的发生^[24-26]。一项强有力的流行病学证据表明,生命早期使用抗生素造成的肠道菌群紊乱可增加IBD等炎症性疾病的风险,肠道微生物群可通过SCFAs依赖的途径维持巨噬细胞介导的肠道免疫稳态,口服抗生素破坏了这一过程,促进持续的T细胞介导的免疫功能障碍并增加对炎症的易感性^[27-29]。另外,吸烟作为一种重要的因素可通过影响肠道上皮细胞、免疫系统和肠道菌群的功能及其相互作用影响肠道炎症,现有研究认为吸烟通过肠道微环境对UC的发生和发展具有保护作用,但受吸烟时间与吸烟的数量等因素的影响^[30-31]。

以上均表明,肠道微环境失衡是UC发生发展的重要机制之一。对此,西医学的治疗方案主要有益生菌制剂、5-氨基水杨酸、皮质类固醇激素、免疫抑制剂、生物制剂及粪菌移植等,多从单一层面,单一靶点出发,在防治UC的过程中发挥了积极的作用,但仍存在一定的局限性,如部分药物敏感性低^[32],易并发骨质疏松症、抑郁症、感染、静脉栓塞^[33-35],并存在骨髓及肝损伤^[36]等。而中医药具有多层次、多靶点、整体调节、低毒高效等优势,在防治UC方面有很大的潜力,已成为UC研究的热点。

2 中医学对UC与肠道微环境的认识

根据其腹泻、黏液脓血便、腹痛、里急后重等临床表现,UC可归属于“肠僻”“滞下”“泄泻”“痢疾”“便血”“肠风”“脏毒”等病证范畴。中医学认为其基本病机为湿热蕴肠、气滞络瘀,多因外感时邪、饮食不节(洁)、情志内伤、素体脾肾不足所致,痰、湿、热、毒、瘀、虚等相互影响转化,蕴于肠腑,气血失调而发为本病^[37]。传统医学对UC的病因病机研究较为深刻,但从宏观及微观角度阐释肠道微环境与UC关系的中医学理论较少。

从本质上来说,肠道微环境与中医整体观、正邪学说、阴阳平衡学说、形气神生命一体观等中医基础理论有着诸多联系及相通点。中医整体观强调人体自身的完整性及人与自然、社会环境的统一,肠道微生物屏障、化学屏障、机械屏障及免疫屏障构成人体肠道微环境的整体,且肠道微环境亦不是单独存在的,与个体生命活动及外界环境联系密切,当肠道微环境的平衡协调被打破,整体与局部关系失衡,可导致UC的发生发展;肠道微环境失衡引发UC也可以从中医正邪学说加以把握,肠腔中的病原微生物可归属于邪气,肠道微生物屏障、化学屏障、机械屏障及免疫屏障抵御病原微生物的侵

袭可归属为正气,正盛抗邪则不发病,当饮食、吸烟等致病因素损伤屏障功能,正虚无力抗邪则发为UC;另外,肠道微环境失衡还可从阴阳平衡学说来理解,阴阳平衡主要表现在有害菌/益生菌、促炎细胞因子/抗炎细胞因子等的动态平衡,微生物的种类、数量异常,免疫系统的天平发生倾斜,则发为UC;在整体观的影响下,中医学通过扶正祛邪维持机体阴阳平衡,防治UC的发生,这可以从形(肠黏膜屏障、免疫反应)、气(肠道微生态)、神(神经免疫系统)论治,但尚需形气神机制的进一步研究^[38]。

肠道微环境亦与UC的证候密切相关,在肠道菌群失调方面,赵志敏^[39]通过细菌质谱分析发现肠道菌群在不同证型中的表达存在一定差异,其中湿热内蕴证作为UC最为常见中医证型,肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌表达量低于其他证型,肠球菌、大肠埃希菌、梭杆菌表达量高于其他证型。毛慧芳等^[40]从临床及实验研究方面进一步阐释了UC不同证型菌群结构变化、肠菌数量和多样性的差异,证实了中医证型与肠道菌群的相关性。在免疫及炎症方面,曹蛟等^[41]研究发现IL-6和IL-23在UC脾胃气虚组患者血清中表达水平高于脾虚湿热组和湿热内蕴组患者;贾子君^[42]研究认为大肠湿热证患者IL-1 β 及IL-8水平均显著高于肝郁脾虚证患者,热毒炽盛证患者的IL-6水平显著高于肝郁脾虚证及脾肾阳虚证患者,热毒炽盛证患者IL-8水平显著高于肝郁脾虚证患者;而卢继福^[43]发现血浆免疫球蛋白(Ig)G、IgM是区分湿热内蕴型、气滞血瘀型与肝郁脾虚型、脾胃虚弱型、脾肾阳虚型及阴血亏虚型的重要免疫指标。因此,将UC的中医证候与肠道微环境的生物学指标相融合,有益于实现中医证候分型的量化、标准化及客观化,进而实现UC辨证论治的现代化^[44],但UC不同证候的生物学研究较少,且多局限在临床,样本量小,结论需要进一步的论证。

由此可知,目前关于UC和肠道微环境的中医学认识仍处于初步构建阶段,全方位的归纳总结中医药干预肠道微环境防治UC的研究进展十分必要。

3 中医药对UC肠道微环境的干预

近年来,在中医理论体系的指导下,研究者在中医药改善肠道微环境,保障肠黏膜屏障结构和功能的完整性,修复肠黏膜损伤方面进行了积极探索^[45-46]。中药复方及中药单体可通过调节肠道菌群维护肠道微生物屏障、提高肠道黏液分泌调控肠道化学屏障、修复肠上皮损伤保护肠道机械屏障、抑

制免疫炎症反应调节免疫屏障来纠正肠道微环境失衡,具体总结如下。

3.1 调节肠道菌群,维护肠道微生态 肠道菌群紊乱作为UC肠道微环境失衡的一个至关重要的因素,主要涉及菌群的组成、结构的变化及代谢产物的异常。从调节肠道菌群的角度出发,维护肠道微生态是中医药防治UC的一个重要思路。在中药复方研究中,李红琳等^[47]发现薏苡附子败酱散能够增加急性UC小鼠肠道菌群的物种多样性和丰度,改善菌群组成结构,增加拟杆菌门并减少厚壁菌门和变形菌门,使其趋向正常水平。胡静怡等^[48]发现白头翁汤可使UC小鼠肠道菌群的结构趋于健康小鼠,增加产SCFAs菌另枝菌属、粪球菌属和罗氏菌属的相对丰度,恢复肠道中丁酸和戊酸含量。陈健等^[49]发现葡聚糖硫酸钠(DSS)-UC小鼠模型经半夏泻心汤干预,髌骨细菌门、乳酸杆菌属、梭菌属、肠杆菌属、假丝酵母属、真杆菌属显著减少,而拟杆菌属及双歧杆菌属的丰度则显著增加,半夏泻心汤可通过改善肠道微生态结构的组成治疗UC。杨龙等^[50]认为参苓白术散能够促进UC患者肠道消化球菌、双歧杆菌、乳杆菌生长,抑制内肠杆菌、肠球菌、梭菌、拟杆菌增殖,提高双歧杆菌与肠杆菌的数量比值(B/E),增加肠道微生物定植抗力,维护肠道微生态环境。刘丽等^[51]发现清肠化湿方治疗UC模型小鼠的机制与下调肠道内疣微菌门、变形菌门丰度、上调别样杆菌、臭气杆菌、瘤胃梭菌属及瘤胃菌属,提高肠道内容物中丁酸、异丁酸含量有关。中药单体研究发现,靛玉红作为青黛的主要成分,是一种天然双吡啶类化合物,能够增加UC小鼠肠道菌群的多样性,在门水平恢复拟杆菌门与厚壁菌门比例,属水平上调 *Tyzzarella*、*Lachnospiraceae* *FCS020 group*、*Ruminiclostridium 9*、*Eubacterium brachy group* 等菌属,下调别样棒菌属、链球菌属、*Erysipelotrichaceae* *UCG.003* 等,通过回调这些菌属相对丰度治疗UC^[52];雷公藤可提高UC小鼠肠道菌群的多样性,调节肠道菌群的组成,主要表现在门水平上拟杆菌门比例降低,硬壁菌门比例升高,属水平上毛螺菌属和拟杆菌属均减少,其发挥主要作用的主要活性成分为雷公藤甲素、雷公藤红素^[53]。

3.2 促进肠道黏液分泌调控肠道化学屏障 肠道化学屏障的主要成分黏蛋白2(MUC2)是由杯状细胞分泌的,且可以与杯状细胞分泌的肠三叶因子3(TFF3)特异性结合,增加黏液层的稳定性。在中药复方研究中,丁庞华等^[54]发现虎地肠溶胶囊(朱砂

七、虎杖、白花蛇舌草、北败酱、二色补血草、地榆炭、白及和甘草)能够显著增加杯状细胞的数量,改善细胞的形态,促进杯状细胞的生长,从而达到修复肠黏液屏障,治疗UC的目的;朱磊等^[55]发现在静脉移植骨髓间充质干细胞(BMSCs)的基础上联合健脾补肾、清肠化湿方可能通过提高UC大鼠结肠中转录因子果蝇无张力基因的小鼠同源物1(Math1)和Kruppel样因子4(KLF4)的表达促进BMSCs向杯状细胞分化,增加杯状细胞数量,促进MUC2表达;谢晶日等^[56]发现肠愈宁可通过促进UC大鼠结肠黏膜杯状细胞分泌MUC2和TFF3来修复肠黏膜受损屏障,安肠愈疡汤及乌梅丸对MUC2、TFF3的上调进一步说明中药复方可以通过抵抗消化酶、增加黏蛋白合成以稳定肠道化学屏障,促进溃疡愈合^[57-58]。中药单体研究发现,葛根素作为葛根的主要生物活性成分,可以增加2,4,6-三硝基苯磺酸所致的UC大鼠肠道黏液层的厚度,提高杯状细胞密度,促进MUC2和MUC4的分泌^[59];芦荟苷A能显著上调黏蛋白MUC2和MUC5AC的表达以增加黏液层的厚度,进而增强结肠黏液屏障缓解UC,可能是芦荟缓解UC的主要活性成分^[60]。

3.3 修复肠上皮损伤保护肠道机械屏障 肠道上皮细胞及细胞间连接是肠上皮屏障最主要的构成部分,对维持肠上皮屏障的功能和完整性至关重要。在中药复方的研究中,江东等^[61]证明参白解毒方能减少DSS的细胞毒性,促进结肠黏膜上皮细胞(FHC)增殖,上调细胞周期蛋白依赖性激酶1(CDK1)与细胞周期蛋白A₂(Cyclin A₂),进而逆转DSS导致的G₀/G₁期阻滞,增加FHC活力,从而保护UC肠黏膜上皮;绳荣湍等^[62]发现健脾清热活血方可通过下调紧密连接蛋白-2(Claudin-2)、上调Claudin-5的表达来调节患者结肠黏膜上皮的紧密连接蛋白,促进肠黏膜机械屏障的修复愈合;而四君子汤能上调UC小鼠肠上皮细胞紧密连接蛋白Claudin-1及咬合蛋白(Occludin)的表达,进而维持肠黏膜屏障结构和功能正常^[63];参苓白术颗粒能够减少DSS诱导的UC小鼠结肠上皮细胞的凋亡,增加Occludin蛋白表达,降低肠黏膜的通透性,改善UC的肠黏膜屏障^[64]。中药单药研究发现,来源于黄连的黄连粗多糖与小檗碱1联合应用通过促进Claudin-1、Occludin、带状闭合蛋白-1(ZO-1)表达,可有效改善UC小鼠肠黏膜屏障损伤,且效果优于小檗碱单独给药;白及多糖通过上调肠黏膜Occludin蛋白的表达、保护肠上皮屏障来减轻UC小

鼠的结肠炎症反应;甘草的主要活性成分甘草酸能够纠正紧密连接蛋白 Occludin 在结肠上皮细胞的错误定位,抑制 UC 小鼠中紧密连接蛋白 Claudin-4 及 Occludin 下调、Claudin-2 上调,从而发挥肠黏膜保护作用,且其作用机制呈剂量依赖性^[65]。

3.4 抑制免疫炎症反应调节免疫屏障 中医药对 UC 免疫屏障的作用主要表现为抑制炎症信号通路的传递,调节促炎/抑炎细胞因子的平衡等。在中药复方的研究中,葛巍等^[66]发现四神丸可降低脾肾虚型 UC 小鼠 DCs 亚群 CD11c⁺CD103⁺TNF- α ⁺、CD11c⁺CD103⁺INOS⁺的表达使其趋于正常,重塑肠道促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-12 和抑炎因子 IL-10、 γ 干扰素 (IFN- γ) 的平衡,以改善 UC 肠道炎症;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体是一种免疫感受器,高剂量黄葵敛疡汤可显著降低小鼠结肠组织中 NLRP3、凋亡相关微粒蛋白 (ASC) 和胱天蛋白酶-1 (Caspase-1) 的表达,通过抑制炎症小体 NLRP3 活化来缓解 DSS 诱导的小鼠 UC^[67];葛根苓连汤对湿热型 UC 大鼠的作用可能通过调控维甲酸相关孤儿受体 γ t (ROR γ t)、叉状头/翅膀状螺旋转录因子 P3 (FoxP3) 表达,降低外周血中辅助性 T 细胞 17 (Th17),提高调节性 T 细胞 (Treg) 比例,维持 Th17/Treg 平衡,减少结肠组织中 IFN- γ 的表达来实现^[68];黄连解毒汤可显著上调 UC 小鼠血浆中 IL-10 表达,下调 TNF- α 和 IL-1 β 水平,抑制结肠 NF- κ B p65、磷酸化的 NF- κ B 抑制因子激酶 α/β (p-IKK α/β)、酪氨酸磷酸化的胰岛素受体底物 (p-IKB α) 蛋白的表达,且结肠一氧化氮 (NO)、丙二醛 (MDA) 含量显著降低,谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 含量及核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)、阴性调节蛋白 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) 的表达升高,通过调节 NF- κ B 和 Nrf2 信号通路改善小鼠急性溃疡性结肠炎^[69]。中药单体研究发现,人参皂苷 Rg₁ 可调控 Treg/Th9 细胞平衡,同时抑制小鼠结肠组织中促炎因子 IL-1 β 、IL-15、IL-17A 的表达,促进抑炎因子 IL-4 的表达^[70];槐白皮水提物能够明显降低 UC 小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 的含量及结肠组织中 NF- κ B p65 的表达,通过抑制肠道免疫反应来减轻 DSS 诱导的 UC 损伤^[71]。

3.5 多层次、多路径、多靶点综合调控肠道微环境

中药可以通过调控不同环节(微生物屏障、化学屏障、机械屏障及免疫屏障)来影响肠道微环境,从而发挥治疗 UC 的目的。随着对中医药的深入探讨,发现中药对肠道微环境的调控往往不是单一

的、片面的、孤立的,而是对肠道微环境中多环节、多途径、多靶点的整体调控。如在中药复方的研究中,黄钰淇等^[72]发现经慢溃宁方治疗后结肠 IL-10、TGF- β ₁ 升高,IL-1 β 、IL-6、IL-17 α 、TNF- α 降低,肠道菌群丰度及多样性升高,厚壁菌门和阿克曼菌属、杜氏杆菌属、布劳特氏菌属丰度增加,拟杆菌门和鼠杆菌属、梭状芽孢杆菌属 UCG-014、理研杆菌属丰度减少,慢溃宁方可通过改善肠道菌群进而恢复肠道免疫平衡,促使 UC 小鼠结肠黏膜恢复;人参败毒散作为“逆流挽舟法”的代表方,其对 UC 大鼠的作用机制可能与调节免疫、修护肠上皮屏障相关,熊珮宇等^[73]发现人参败毒散可抑制炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的释放以改善机体免疫功能,上调结肠黏膜 Occludin、Claudin-5 与 ZO-1 的表达以维持肠上皮结构稳定性,降低肠黏膜的通透性;刘梦^[74]自拟平肠汤通过上调 Occludin 表达,改善肠黏膜通透性,增强肠黏膜机械屏障,降低促炎细胞因子二胺氧化酶 (DAO)、TNF- α 、IL-6 的表达,抑制炎症反应,促进黏膜愈合,协同发挥治疗 UC 大鼠的作用;LIN 等^[75]发现清白汤可调节肠上皮细胞的凋亡和增殖,上调紧密连接蛋白 ZO-1、Claudin-1、Occludin 和黏液相关蛋白 MUC2 的表达,抑制 NF- κ B 和 Notch 通路,显著降低 IL-1 β 、IL-6、Kc、TNF- α 、Notch 活化片段 (NICD)、发状分裂相关增强子-1 (Hes-1)、细胞外信号调节激酶 (ERK)、p-ERK 的表达,上调果蝇 Atonal 基因的同源物 1 (ATOH1) 表达,从黏液屏障、机械屏障及免疫屏障三方面修复 UC 小鼠的肠黏膜屏障。另外,中药单体研究发现,根皮素可降低 UC 小鼠结肠组织中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量,提高 IL-10 表达,增加 MUC-2 mRNA 相对丰度,抑制 NF- κ B 通路及 NLRP3 炎症小体的活化,调节 Treg/Th17 免疫平衡,且炎症细胞因子、黏液屏障和免疫功能的调控与肠道菌群的结构和组成密切相关^[76];木瓜三萜对 UC 小鼠的治疗作用,与调控 PPAR γ /SIRT1/NF- κ B p65 信号通路、恢复促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 与抑炎因子 IL-4、IL-10 的平衡及上调 ZO-1、Ecadherin、Occludin、MUC2、TFF3 mRNA 表达有关^[77];山姜素来源于姜科植物草豆蔻,为黄酮类化合物,可通过抑制 IL-6/STAT3 通路、激活 Nrf2/HO-1 通路上调 Occludin、ZO-1 蛋白并下调 Claudin-2 蛋白的表达以改善 UC 小鼠肠黏膜屏障,且紧密连接蛋白的表达部分通过 Nrf2/HO-1 调控 IL-6/STAT3 信号通路实现的^[78]。

4 小结

综上所述,UC是一种慢性复发性肠道炎症性疾病,在改善临床症状的基础上,如何修复肠黏膜屏障、促进黏膜愈合是其治疗的主要目标,而肠道微环境失衡可导致肠黏膜损伤,是UC发生发展的重要机制,已成为疾病治疗的主要着力点和出发点。中医药对防治UC具有独特的优势,在中医学理论体系的指导下,中医药可通过干预肠道微生物群、肠道黏液层、肠道上皮结构、肠道免疫及炎症反应对肠道微环境进行综合调控,且其调控往往是多层次、多路径、多靶点的,具有多重效应。但需要指出的是,中医药对UC的研究仍有许多不足之处:在理论认识上,中医基础理论对肠道微环境的全面认识尚缺乏深入探讨,UC证候分型与UC肠道微环境中生物指标的量化关系需要进一步挖掘;在临床及实验研究方面,需要进一步探索中医药干预下肠道微环境各屏障间的相互作用机制,尚缺乏不同中药复方和中药单体干预肠道微环境的差异性研究,需要积极开展体内外研究以便筛选出中医药防治UC的最佳治疗方案;最后,需要进一步结合现代技术手段,通过宏基因组测序、蛋白质组学、代谢组学及转录组学等技术深入探索肠道微环境下中医药防治UC的机制,以实现中医药现代化。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(9): 796-813.

[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] WEI S C, SOLLANO J, HUI Y T, et al. Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(3): 275-289.

[4] 周正华. 肠道微环境与溃疡性结肠炎[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(11): 1695-1700.

[5] PORTER R J, KALLA R, HO G T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis [J]. *F1000Res*, 2020, 9: 294.

[6] 刘天浩, 张晨阳, 韩思思, 等. 基于肠道微环境探讨“从肠治肺”的新内涵[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5350-5352.

[7] 刘兴艳, 马舒伟, 李雄伟, 等. 白芍总苷对干燥综合征小鼠肠道微环境的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 50-57.

[8] 苏晓兰, 国嵩, 张涛, 等. 炎症性肠病诊治现状及中医药治疗特色与优势[J]. 北京中医药, 2020, 39(3): 211-215.

[9] 糜迪, 方明月, 李德利, 等. 中药与肠道微环境相互作用研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(4): 379-389.

[10] 沈丽娟, 周永华, 关云艳, 等. 脓毒症肠道微环境变化的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 13(6): 655-663.

[11] HUANG Z, WENG Y, SHEN Q, et al. Microplastic: A potential threat to human and animal health by interfering with the intestinal barrier function and changing the intestinal microenvironment [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 785: 147365.

[12] LIN L, ZHANG J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases [J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 2.

[13] YOO J Y, GROER M, DUTRA S, et al. Gut microbiota and immune system interactions [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(10): 1587.

[14] PAONE P, CANI P D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners? [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2232-2243.

[15] ALLAIRE J M, CROWLEY S M, LAW H T, et al. The intestinal epithelium: Central coordinator of mucosal immunity: (Trends in immunology 39, 677-696, 2018)[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(2): 174.

[16] MUCIDA D, ESTERHAZY D. SnapShot: Gut Immune Niches [J]. *Cell*, 2018, 174(6): 1600.

[17] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, et al. Ulcerative colitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 74.

[18] GUO X Y, LIU X J, HAO J Y. Gut microbiota in ulcerative colitis: Insights on pathogenesis and treatment [J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(3): 147-159.

[19] VAN DER POST S, JABBAR K S, BIRCHENOUGH G, et al. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis [J]. *Gut*, 2019, 68(12): 2142-2151.

[20] LUISSINT A C, PARKOS C A, NUSRAT A. Inflammation and the intestinal barrier: Leukocyte-epithelial cell interactions, cell junction remodeling, and mucosal repair [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4): 616-632.

[21] SAMOILA I, DINESCU S, COSTACHE M. Interplay between cellular and molecular mechanisms

- underlying inflammatory bowel diseases development-A focus on ulcerative colitis[J]. *Cells*, 2020,9(7): 1647.
- [22] ROTHSCHILD D, WEISSBROD O, BARKAN E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota[J]. *Nature*, 2018, 555(7695): 210-215.
- [23] PIOVANI D, DANESE S, PEYRIN-BIROULET L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: An umbrella review of Meta-analyses [J]. *Gastroenterology*, 2019,157(3): 647-659.
- [24] DESAI M S, SEEKATZ A M, KOROPATKIN N M, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility[J]. *Cell*, 2016,167(5): 1339-1353.
- [25] KESHTELI A H, MADSEN K L, DIELEMAN L A. Diet in the pathogenesis and management of ulcerative colitis, a review of randomized controlled dietary interventions[J]. *Nutrients*, 2019,11(7):1498.
- [26] ZMORA N, SUEZ J, ELINAV E. You are what you eat: Diet, health and the gut microbiota[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019,16(1): 35-56.
- [27] SCOTT N A, ANDRUSAITE A, ANDERSEN P, et al. Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(464): eaa04755.
- [28] ÖRTQVIST A K, LUNDHOLM C, HALFVARSON J, et al. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: A population-based study[J]. *Gut*, 2019,68(2):218-225.
- [29] NGUYEN L H, ÖRTQVIST A K, CAO Y, et al. Antibiotic use and the development of inflammatory bowel disease: A national case-control study in Sweden [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(11):986-995.
- [30] PARK S, CHUN J, HAN K D, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ulcerative colitis: A nationwide population-based study [J]. *J Gastroenterol*, 2019,54(10): 881-890.
- [31] PAPOUTSOPOULOU S, SATSANGI J, CAMPBELL B J, et al. Review article: Impact of cigarette smoking on intestinal inflammation-direct and indirect mechanisms [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(12): 1268-1285.
- [32] HIRAOKA S, FUJIWARA A, TOYOKAWA T, et al. Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021,36(1): 137-143.
- [33] SALICE M, RIZZELLO F, CALABRESE C, et al. A current overview of corticosteroid use in active ulcerative colitis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019,13(6): 557-561.
- [34] SANDBORN W J, PANES J, SANDS B E, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019,50(10): 1068-1076.
- [35] D'AMICO F, PARIGI T L, BONOVAS S, et al. Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020,19(7): 807-816.
- [36] BERMEJO F, AGUAS M, CHAPARRO M, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Hepatol*,2018,41(3):205-221.
- [37] 中华中医药学会脾胃病分会,沈洪,唐志鹏,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.
- [38] 安冬,梁永林,李璐,等. 从形气神谈溃疡性结肠炎的中西医认识[J]. *新中医*, 2021,53(6): 192-194.
- [39] 赵志敏. 溃疡性结肠炎常见中医证型调查及其与肠道菌群的相关性研究[J]. *四川中医*, 2021,39(8): 52-55.
- [40] 毛慧芳,安冬,李璐,等. 不同中医证型溃疡性结肠炎肠道菌群特征性变化研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020,27(10): 141-144.
- [41] 曹蛟,刘文奇,李舒,等. 不同中医证型中溃疡性结肠炎患者外周血清IL-6和IL-23表达研究[J]. *吉林中医药*, 2018,38(2): 170-173.
- [42] 贾子君. 溃疡性结肠炎血清炎症因子及肠镜下表现与中医证型的关系研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [43] 卢继福,权建东,李洪. 不同中医证型溃疡性结肠炎患者免疫水平研究[J]. *江西医药*, 2017,52(5): 455-456.
- [44] 吴毅娟,郭海霞,孙兴红,等. 溃疡性结肠炎中医证候及其生物标记物研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022,24(2): 136-140.
- [45] 沈春艳,朱叶珊. 中医药对溃疡性结肠炎患者黏膜屏障影响的研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2019,35(9): 163-165.
- [46] 陈继超. 中医药对溃疡性结肠炎肠黏膜屏障调控作用的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2020,28(15): 725-729.
- [47] 李红琳,薛怡,陈江,等. 基于16S rDNA测序技术分析薏苡附子败酱散对急性溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2021,33(12): 1365-1373.
- [48] 胡静怡,朱磊,连紫宇,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎模型小鼠肠道菌群及短链脂肪酸的影响[J]. *南京*

- 中医药大学学报, 2021, 37(6): 817-822.
- [49] 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.
- [50] 杨龙, 宋媛媛, 牛静虎. 参苓白术散对溃疡性结肠炎患者肠道菌群的影响[J]. 河南中医, 2021, 41(9): 1357-1361.
- [51] 刘丽, 康安, 刘春样, 等. 清肠化湿方对溃疡性结肠炎小鼠炎症及肠道菌群的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 47-53.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 丁庞华, 史利卿, 石磊, 等. 虎地肠溶胶囊对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠黏液屏障损伤修复的作用研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30(8): 1336-1339, 1381.
- [55] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 健脾补肾、清肠化湿方联合BMSCs对溃疡性结肠炎模型大鼠肠屏障的修复作用[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(7): 1017-1023.
- [56] 谢晶日, 孙涛, 张冰. “肠愈宁”对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜MUC2和TFF3基因表达的影响[J]. 江苏中医药, 2016, 48(7): 80-83.
- [57] 惠毅, 闫曙光, 李京涛. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮组织MUC2和TFF3的影响[J]. 陕西中医, 2015, 36(9): 1268-1269.
- [58] 张晶晶. 安肠愈疡汤治疗溃疡性结肠炎的临床再评价及对大鼠结肠组织中TFF3、MUC2、TLR4基因表达的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [59] 李娇娇. 异黄酮调节肠道屏障功能与蠕动功能的作用机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [60] 石高峰. 天天胶囊和芦荟缓解溃疡性结肠炎的药效及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [61] 江东, 徐长亮, 沈卫星, 等. 参白解毒方对溃疡性结肠炎肠黏膜上皮细胞保护作用机制研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(1): 23-27.
- [62] 绳荣湍, 陈良荣, 方健松, 等. 从结肠黏膜超微结构变化及Claudin-2、5表达探讨健脾清热活血方干预溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(9): 688-692.
- [63] 黄晓燕, 郑超伟, 罗莉川, 等. 四君子汤对溃疡性结肠炎小鼠模型Occludin和Claudin-1表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(5): 829-833.
- [64] 姜旭光, 王成文, 梁新婧, 等. 参苓白术颗粒对溃疡性结肠炎模型小鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23): 144-148.
- [65] 衡宇. 甘草酸调节紧密连接蛋白修复溃疡性结肠炎肠黏膜屏障损伤的药理作用研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [66] 葛巍, 刘素萍, 赵海梅, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎小鼠炎性树突状细胞的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 66-70, 后插6-6, 后插7.
- [67] 刘慧泽, 吴本升, 王包晟, 等. 黄葵敛疡汤通过抑制炎症小体NLRP3改善葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 146-151.
- [68] 黄文娟, 卢学嘉, 房其军, 等. 葛根苓连汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠病理损伤及Th17/Treg的影响[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3497-3501.
- [69] 袁子文. 黄连解毒汤治疗小鼠急性溃疡性结肠炎疗效的评价及其作用机制研究[D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2020.
- [70] 龙健, 康增平, 钟友宝, 等. 人参皂苷Rg₁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.
- [71] 徐兴华, 郭汶慧, 刘伟宇, 等. 基于HPLC-Q-Orbitrap-MS槐白皮水提物的化学成分测定及其对溃疡性结肠炎的治疗作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(22): 2826-2831.
- [72] 黄钰淇, 姬永宽, 陈国森, 等. 慢溃宁方对溃疡性结肠炎小鼠炎症因子表达及肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 86-95.
- [73] 熊佩宇, 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.
- [74] 刘梦. 自拟“平肠汤”对溃疡性结肠炎(UC)模型大鼠的疗效及作用机制初探[D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- [75] LIN J C, WU J Q, WANG F, et al. QingBai decoction regulates intestinal permeability of dextran sulphate sodium-induced colitis through the modulation of notch and NF- κ B signalling[J]. Cell Prolif, 2019, 52(2): e12547.
- [76] 李璞泽. 根皮素缓解小鼠溃疡性结肠炎的肠道微生态机理研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2020.
- [77] 张继红, 李小妹, 石孟琼, 等. 木瓜三萜联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎临床疗效、炎症因子及肠黏膜屏障保护因子的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(10): 1165-1173.
- [78] 谭悦. 山姜素对溃疡性结肠炎肠上皮屏障作用的影响[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.

[责任编辑 张丰丰]