

· 芍药汤防治溃疡性结肠炎机制研究专题 ·

[编者按] 溃疡性结肠炎(UC)是一种反复发作的慢性非特异性炎症性疾病,以黏液血便、腹痛和腹泻为主要临床表现,现代中医将其归属于“泄泻”“肠癖”“痢疾”范畴,“湿热郁阻”为其基本病机。中药复方具有多靶点、多环节治疗各种慢性疾病的优势,故筛选有效中药复方治疗UC的任务已十分紧迫。芍药汤首见于《素问病机气宜保命集》,是临床治疗UC的代表方之一,具有清热燥湿、调气和血等功效。湖南中医药大学第一附属医院肛肠科负责人曹晖教授研究团队致力于芍药汤防治UC的临床应用及基础研究,该专题从芍药汤调节肠道及粪便代谢产物、调控结肠水液代谢、改善肠上皮通透性、调节免疫轴平衡及调控其相关的信号转导通路进行了深入的机制探讨,显示出该方具有多靶点、多环节防治UC的优势,为UC的研究与临床运用提供新思路和新方法,值得进一步挖掘和开发应用。

芍药汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎的研究进展

李嫣红, 吴东升, 芦易, 刘星赐, 阳玉婷, 谢念佳, 高亚, 曹晖*

(湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

[摘要] 芍药汤由黄连、黄芩、大黄、白芍、当归、木香、槟榔、肉桂、甘草构成。因其具有清热利湿、调气活血功效,后世医家皆推此方为治疗湿热泄痢之主方。现代临床应用,除芍药汤原方,其加减方亦用于溃疡性结肠炎治疗,并可与其他方剂(痛泄要方、白头翁汤、参苓白术散等)、西药(美沙拉嗪、柳氮磺吡啶、英夫利昔单抗等)、中医针刺或艾灸等特色疗法联用。临床疗效结果显示芍药汤及其加减方能明显降低梅奥内镜(Mayo)评分、结肠黏膜病变(Baron)评分、中医证候积分等疾病评分,改善患者肠道症状效果显著且不良反应少。实验药理学研究显示芍药汤可通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)等促炎因子表达,上调白细胞介素-10(IL-10)等抑炎因子来减轻炎症反应;可通过调节炎症信号通路,阻断连环反应,减少细胞凋亡;可通过调节免疫轴平衡、调节免疫蛋白修复异常免疫屏障;可调节肠道菌群平衡、促进肠上皮细胞再生、改善黏膜通透性,从而恢复肠道内环境平衡以达到治疗溃疡性结肠炎的效果;其药物单体黄芩苷、芍药苷、黄连素等可起到抗炎、抗菌、调节代谢等作用。该文就芍药汤治疗溃疡性结肠炎的临床和基础研究进展进行系统综述。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 芍药汤; 细胞因子; 信号通路

[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)09-0037-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222101

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221116.1955.004.html>

[网络出版日期] 2022-11-18 08:52:20

Shaoyaotang and Its Modified Formulas in Treatment of Ulcerative Colitis: A Review

LI Yanhong, WU Dongsheng, LU Yi, LIU Xingci, YANG Yuting, XIE Nianjia, GAO Ya, CAO Hui*

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine,
Changsha 410007, China)

[Abstract] Shaoyaotang is composed of Cptidis Rhizoma, Scutellariae Radix, Rhei Radix et Rhizoma, Paeoniae Radix Alba, Angelicae Sinensis Radix, Aucklandiae Radix, Arecae Semen, Cinnamomi Cortex and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, with the functions of clearing away heat, eliminating dampness, regulating Qi

[收稿日期] 2022-08-17

[基金项目] 湖南省“神农人才”工程第一批中医药学科带头人培养计划项目(2022);湖南省中医药科研计划项目(2021022,B2023030);长沙市自然科学基金项目(kq2014221);湖南省卫生健康委科研课题(202204134275、B202304138985);湖南中医药大学中医学一流学科开放基金项目(2021ZYX26)

[第一作者] 李嫣红, 硕士, 从事肠道慢性疾病合并肛周病变的中医药研究, Tel: 0731-89669129, E-mail: 1119674807@qq.com

[通信作者] * 曹晖, 硕士, 主任医师, 从事中医药防治肠道慢性疾病合并肛周病变的研究, E-mail: Caohui001818@sina.com

and activating blood. Thus, it is proposed as the main formula for the treatment of dampness-heat dysentery by later generations of doctors. In modern clinical application, in addition to original Shaoyaotang, its modified formulas are also used for the treatment of ulcerative colitis, and can be used in combination with other prescriptions (such as Tongxie Yaofang, Pulsatilla Soup, Shenling Baizhu San), western medicine (such as mesalazine, sulfasalazine, Infliximab), traditional Chinese medicine (TCM) acupuncture or moxibustion and other characteristic therapies. Clinical efficacy results indicate that Shaoyaotang and its modified formulas can significantly lower Mayo Endoscopic Score (MES), Baron score, TCM syndrome score and other disease scores, and improve patients' intestinal symptoms, with few side effects. Experimental pharmacological studies reveal that Shaoyaotang can inhibit tumor necrosis factor- α (TNF- α), nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B), interleukin-1 β (IL-1 β) and other pro-inflammatory factors to up regulate the expression of anti-inflammatory factors such as interleukin-10 (IL-10), thereby reducing the inflammatory response. The formula could also reduce apoptosis by regulating inflammatory signaling pathway and blocking the chain reaction, and repair abnormal immune barrier by balancing immune axis and regulating immune proteins. Additionally, it could adjust the balance of intestinal flora, promote intestinal epithelial cell regeneration and improve mucosal permeability, so as to restore the balance of intestinal environment and thus treat ulcerative colitis. Its monomers baicalin, paeoniflorin, and berberine have anti-inflammatory, antibacterial, metabolism-regulating and other effects. This paper systematically reviewed the clinical and basic research progress of Shaoyaotang in the treatment of ulcerative colitis.

[Keywords] ulcerative colitis; Shaoyaotang; cytokines; signaling pathway

溃疡性结肠炎(UC)是一种病变主要累及结肠、直肠黏膜和黏膜下层的慢性非特异性炎症。其主要以腹痛、腹泻及黏液脓血便为临床表现^[1]。据统计国外其发病率达(8~14)/10万以上,在我国达2.05/10万,且呈逐年上升趋势;因与UC相关的结直肠癌而死亡的人数占UC患者的9%~10%^[2-3]。目前UC的发病机制尚未完全阐明,多数学者认为免疫系统障碍和肠道微生物失衡、环境变化、基因变异等因素与UC的发生密切相关^[4-5]。现临床治疗UC常用药主要包括氨基水杨酸类(如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪)、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤)、类固醇(如甲泼尼龙)和一些生物制剂(如阿达木单抗、英夫利昔单抗、双歧杆菌活菌和凝结芽孢杆菌活菌)等^[6]。然而临床常用药物存在治疗效果欠佳、药物价格昂贵以及长期服用的不良反应如水杨酸类引起恶心、呕吐;糖皮质激素引起库欣综合征;免疫抑制剂引起骨髓抑制和机会性感染等一系列问题^[7]。

芍药汤出自刘完素《素问病机气宜保命集》,因其具有调气活血、清热利湿功效,后世医家皆推此方为治疗湿热痢疾之主方。其集苦寒清热燥湿药于一方,兼行“通因通用”并兼以健脾、渗湿、导滞、凉血、涩肠,使热清湿化,气行血活,积滞得下,诸症自解。中医将UC归属为“痢疾”“泄泻”等范畴^[8],其

急性发作期病机多以湿热蕴肠,气滞络瘀为主。《溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识(2017)》^[9]已将芍药汤认定为治疗大肠湿热证UC的主方。大量研究证明芍药汤及其加减方可通过调控炎症因子、调节通路蛋白、调节肠道菌群等作用治疗UC^[10-15],且相对于临床治疗UC的药物不良反应较少。

芍药汤治疗UC的系统综述至今仍未完善。本文通过对芍药汤及其加减方治疗UC的临床及实验研究进行综述,述评芍药汤治疗UC的临床及药理实验作用与机制,为UC临床治疗与用药研发提供参考。

1 临床研究

1.1 芍药汤原方应用 由于患者的个体差异性较大,在临床直接运用芍药汤原方的研究并不多。临床观察芍药汤(白芍30g,当归、黄连、黄芩、大黄各9g,木香、槟榔、甘草各6g,肉桂3g,保留灌肠,2次/d,2周为1疗程)保留灌肠治疗UC,以柳氮磺胺吡啶为对照组。研究发现,芍药汤保留灌肠2个疗程后,临床总有效率达94.1%,高于对照组;2个疗程后治疗组患者腹痛、里急后重、黏液脓血便等情况明显好转,且优于对照组,表明芍药汤局部给药可使药物直达病处,减轻肠道炎症反应,促进黏膜修复^[16]。

1.2 加味芍药汤应用 中医遵循因人制宜的重要

理论,因此在临床应用芍药汤时,会根据患者不同的体质、兼症等因素对药物进行加减。如《溃疡性结肠炎诊疗指南(中华中医药学会)》^[17]归纳临床中患者大便脓血多可加槐花、地榆;大便白冻黏液多可加苍术、薏苡仁;腹痛较甚可加乌药、延胡索。

临床试验中,有单纯以临床症状如腹痛、黏液脓血便改善情况为疗效判定的研究^[18],有以结肠镜检黏膜病变恢复情况为疗效评价的研究^[19-20],也有评价黏膜病变评分并设置柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪为对照组的临床研究,结果均显示加味芍药汤治疗UC疗效显著,并可通过抑制血小板活化状态,减少血栓,阻止其与炎性因子恶性循环从而起到治疗作用^[21-23]。芍药汤加减治疗UC还可降低中医证候积分,且优于对照组^[24]。芍药汤也有一定降低肠道炎症因子的作用,从而改善肠道炎症^[25]。此外,UC和

痢疾有相似的临床表现,中医也将其归属于痢疾范畴,因此研究芍药汤对痢疾治疗效果也有一定意义。有研究显示芍药汤治疗细菌性痢疾可改善患者发热、里急后重、黏液脓血便等情况^[26],且对结肠黏膜恢复有一定作用^[27]。根据临床研究,可总结以下用药加减规律:如大便脓血较多,可加白头翁、马齿苋凉血止血,便血多可加槐花、地榆;大便黏液白冻多可加苍术、薏苡仁清燥祛湿;大便夹杂食物残渣可加神曲、山楂健脾消食;大便稀溏可配山药、白术健脾渗湿;久泻气虚下陷可配黄芪、升麻益气升提;大便干结可加火麻仁、麦冬润燥滑肠;大便滑脱不禁可配赤石脂、乌梅固涩止泻;滞下不爽可加制大黄、槟榔行气通滞;腹痛肠鸣者可配木香、木瓜行气止痛;年老腰膝酸软者可加菟丝子、益智仁补益肝肾。见表1。

表1 芍药汤加减方治疗UC的临床应用

Table 1 Clinical application of Shaoyao tang in treatment of ulcerative colitis

芍药汤加减方及剂量	例数	对照组	治疗时间	评价指标	疗效	参考文献
白芍20g、当归15g、黄连10g、槟榔15g、木香10g、炙甘草10g、大黄5g、黄芩15g、肉桂10g	112	柳氮磺胺吡啶片	-	总有效率	治疗组总有效率显著优于对照组	[18]
白芍15g、黄连10g、黄芩10g、木香6g、当归10g、肉桂6g、生地榆15g、白头翁10g、赤石脂15g、干姜10g、薏苡仁15g、大黄6g	58	-	15 d/疗程,共2个疗程	临床症状、肠镜及纤维结肠镜检查情况	临床症状减轻,肠镜及纤维结肠镜检查肠黏膜病变恢复正常	[19]
芍药20g、白术10g、山药15g、大黄、黄芩各10g、黄连、当归各15g、木香6g、槟榔10g、炙甘草4g	36	-	4周/疗程,连续治疗2疗程	临床症状和电子肠镜检查情况	腹泻、腹痛、脓血便等主症消失,腹胀、里急后重、纳呆等次症减轻,电子肠镜检查无异常	[20]
黄连15g、黄芩15g、木香6g、炒当归15g、炒白芍30g、肉桂5g、炒白芍30g、生地榆10g、白芍10g、炙甘草6g	18	柳氮磺胺吡啶肠溶片	2周/疗程,共2个疗程	Mayo评分	治疗组Mayo评分下降较对照组明显	[21]
白芍15g、赤芍10g、黄芩10g、黄连10g、大黄6g、槟榔6g、当归10g、木香6g、肉桂6g、黄芪20g、甘草6g	57	柳氮磺胺吡啶	30 d/疗程,共1个疗程	改善高凝状态及痊愈率	抑制血小板活化,减少血栓形成;治疗组痊愈率显著优于对照组	[22]
白芍30g、当归12g、黄芩、败酱草、丹参、白头翁各15g、槟榔、黄连、木香、大黄各10g、肉桂、甘草各5g	59	美沙拉嗪片	8周	症状积分、结肠镜检查黏膜疗效评定	治疗组在症状积分及肠镜下黏膜的改善优于对照组	[23]
白芍30g、黄芩、当归15g、川连、广木香、蜀大黄、槟榔各12g、肉桂、甘草6g	73	美沙拉嗪	2个月	显效率、中医症状积分	观察组总疗效优于对照组;且中医症状积分明显低于对照组	[24]
黄芩15g、黄连15g、苦参15g、白芍20g、当归12g、木香12g、槟榔10g、大黄9g、肉桂5g、马齿苋12g、败酱草12g、甘草6g	98	美沙拉嗪肠溶片	2个月	血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-8水平	观察组血清TNF- α 、IL-8水平低于对照组	[25]
白芍30g、当归15g、黄连15g、黄芩15g、槟榔6g、木香6g、葛根12g、肉桂5g、炙甘草6g	40	黄连素片+痢特灵	3天	总有效率、不良反应	治疗组总有效率显著优于对照组,且不良反应发生较少	[26]
白芍20g、黄芩10g、黄连3g、当归10g、甘草6g、木香10g、槟榔6g、大黄10g、官桂5g	65	-	1~2周	临床症状及体征、血常规、大便常规、肠镜肠黏膜情况	临床症状及体征消失;1周复查血常规、粪便常规正常;1月肠镜正常	[27]

1.3 芍药汤联合用药 由于疾病发生发展的复杂性及患者体质的差异,芍药汤在临床治疗UC中往往会配合其他药物进行治疗。

1.3.1 芍药汤联合其他方剂 芍药汤联合其他方剂如白头翁汤、参苓白术散、补脾益肠丸、痛泄要方治疗UC,其联用效果通常优于单用或西药。60例

UC患者研究显示,芍药汤联合白头翁汤与美沙拉嗪治疗效果相似,且均未见严重不良反应,可作为UC临床替换治疗方案^[28]。芍药汤与参苓白术散联合治疗UC其疗效与美沙拉嗪类似且复发率低于对照组^[29]。通过中医证候积分及血清D-乳酸、降钙素原(PCT)水平观察芍药汤联合补脾益肠丸治疗UC效果,发现其合用后中医证候积分明显降低且优于对照组;肠黏膜修复程度较单用补脾益肠丸更显著^[30]。此外,芍药汤与痛泄要方联用,其炎症因子评分显著优于对照组,中医证候积分及内镜活动指数改善明显,生活质量量表(SF-36)评分明显升高,

提示可有效提高患者生活质量,且不良反应较少^[31-32]。临床中芍药汤和白头翁汤皆可用于治疗大肠湿热型UC,但白头翁汤有凉血解毒功效,可在患者出现高热、烦躁、口渴等热毒壅盛症状时使用;参苓白术散主治脾虚湿困型,如临床多见便溏、食少纳差、齿痕舌、苔白腻等症状;痛泄要方主治肝郁脾虚证,临床症状多与情绪变化有关。然而在本病发生发展过程中,无论何种证型,皆与脾胃气机阻滞,肠腑壅滞引起血液瘀滞,微循环出现障碍有关,从而导致疾病反复发作,缠绵难愈。因此在临床用方中,清除瘀血都是重点。见表2。

表2 芍药汤联合其他方剂治疗UC的临床应用

Table 2 Clinical application of Shaoyatong combined with other prescriptions in treatment of ulcerative colitis

芍药汤原方及剂量	联合方剂	例数	对照组	治疗时间	评价指标	疗效	参考文献
白芍、槟榔、黄芩各15g,黄连10g,木香12g,甘草6g	白头翁汤	30	美沙拉嗪	6周	总有效率	治疗组与对照组总有效率及临床疗效相当	[28]
白芍15g,当归、黄连、黄芩各9g,槟榔、木香、甘草各5g,大黄6g,官桂4g	参苓白术散	74	美沙拉嗪	24周	总有效率、复发率	治疗组与对照组总有效率相当,且复发率较低	[29]
大黄6g,当归15g,槟榔6g,白芍30g,肉桂6g,黄连15g,黄芩6g,炙甘草6g	补脾益肠丸	34	补脾益肠丸	2个月	中医证候积分、黏膜屏障功能	与对照组比较,观察组中医证候积分下降;血清D-乳酸、PCT水平降低	[30]
白芍30g,当归、黄连、黄芩各15g,槟榔、木香、炙甘草各6g,大黄9g,肉桂5g	痛泄要方	40	柳氮磺胺吡啶+西药灌肠	10d/疗程,共3疗程	中医证候积分、病理积分和炎症因子	研究组的治疗中医症状评分、病理积分和IL-8、TNF-α水平皆优于对照组	[31]
白芍25g,黄芩15g,炙甘草10g,木香6g,黄连6g	痛泄要方	82	柳氮磺胺吡啶+西药灌肠	4周	炎症指标水平、生活质量评分	与对照组比较,观察组TNF-α、IL-8水平下降;且IL-10水平升高;SF-36生活质量评分升高	[32]

1.3.2 芍药汤联合西药 临床中芍药汤与西药联用也十分常见,如芍药汤与美沙拉嗪、奥沙拉秦钠、英夫利昔单抗、柳氮磺吡啶联合治疗UC。研究显示,通过检测血清D-乳酸、PCT及内镜黏膜评分提示芍药汤联合美沙拉嗪可以改善黏膜病变,保护黏膜屏障,促进黏膜修复^[33];芍药汤联合美沙拉嗪疗效显著且中医证候积分降低程度优于对照组^[34];并可通过降低炎症因子,改善肠道炎症反应以及调整肠道菌群来治疗UC^[35]。40例UC患者研究显示,应用芍药汤联合奥沙拉秦钠治疗后患者腹痛、腹泻、黏液脓血便症状比单用奥沙拉秦钠改善更明显^[36]。芍药汤联合英夫利昔单抗治疗UC,患者临床症状明显缓解;反应疾病严重程度的Mayo评分及反应黏膜病变程度的结肠黏膜病变(Baron)评分均下降,并可调整炎症因子平衡,恢复屏障功能;可恢复紊乱的凝血机制,抑制高凝状态,减少微血栓,改善肠道微循环^[37]。芍药汤联合常规西药治疗后患者脓性分泌物消失时间、浅表溃疡愈合时间均短于单用

西药,且可有效改善患者焦虑状况^[38]。见表3。

1.3.3 芍药汤联合中药+西药 临床中根据具体情况还会将芍药汤与其他中药及西药联合运用,以达到最佳疗效。如加减芍药汤合云南红药联合美沙拉嗪治疗UC可减少炎症反应,促进黏膜恢复及改善肠道菌群,且疗效优于单用美沙拉嗪^[39]。芍药汤合白竭散联合美沙拉嗪治疗4周后腹泻、里急后重、黏液脓血便等症状明显改善,中医证候积分明显降低,总有效率高于单用美沙拉嗪^[40]。

1.4 芍药汤联合其他疗法 临床中,芍药汤还可与其他疗法如针刺、艾灸等联合进行治疗。如芍药汤加减联合针刺治疗UC研究显示,治疗2个月后治疗组总有效率高于对照组;内镜Baron评分显著降低;中医证候积分降低且低于对照组^[41]。芍药汤加味联合臭氧直肠灌注治疗UC,患者症状明显缓解,中医证候积分降低;黏膜病变疗效高于对照组;疾病活动指数降低,且低于对照组^[42]。芍药汤加减联合艾灸治疗UC可使促炎因子IL-1β、TNF-α降低,抑

表3 芍药汤联合西药治疗UC的临床应用

Table 3 Clinical application of Shaoyatong combined with western medicine in treatment of ulcerative colitis

芍药汤原方及剂量	联合西药	例数	对照组	治疗时间	评价指标	疗效	参考文献
白芍 30 g, 当归 15 g, 炙甘草、黄芩、槟榔、肉桂、大黄各 6 g	美沙拉嗪	70	美沙拉嗪	8周	黏膜通透性、镜下肠黏膜评分	与对照组比较, 观察组血清D-乳酸、PCT指标及肠镜下肠黏膜评分明显下降	[33]
白芍 25 g, 当归 15 g, 大黄、木香、肉桂、黄芩、和炙甘草各 6 g	美沙拉嗪	76	美沙拉嗪	8周	总有效率、中医证候评分	观察组总有效率高于对照组; 且观察组中医证候评分降低明显	[34]
白芍 30 g, 黄芩 15 g, 槟榔 15 g, 黄连 15 g, 当归 10 g, 木香 10 g, 大黄 10 g, 肉桂 5 g, 生甘草 10 g	美沙拉嗪	72	美沙拉嗪	21 d	血清炎症因子水平、肠道菌群水平	与对照组相比, 治疗组血清TNF- α 、IL-6、CRP降低; 肠道双歧杆菌、乳酸菌明显升高, 大肠埃希菌显著降低	[35]
白芍 20 g, 黄芩 15 g, 黄连 9 g, 大黄 3 g, 槟榔 9 g, 当归 12 g, 木香 12 g, 肉桂 3 g, 甘草 6 g	奥沙拉秦钠	40	奥沙拉秦钠	6周	总有效率、临床症状、结肠镜检查情况	单用奥沙拉秦钠总有效率低于合用芍药汤加味; 联合用药后临床症状消失, 结肠镜检查黏膜大致正常	[36]
白芍 30 g, 当归 15 g, 黄芩、黄连各 12 g, 槟榔、木香、肉桂各 9 g, 大黄、炙甘草各 6 g	英夫利昔单抗	68	英夫利昔单抗	3个月	Baron评分、Mayo评分、炎症因子、凝血指标	相比对照组, 治疗组Mayo评分及Baron评分明显降低; TNF- α 、IL-6明显降低, IL-10水平升高; PLT、D-二聚体降低, PT升高	[37]
白芍 30 g, 黄连 15 g, 炙甘草 6 g, 黄芩 15 g, 大黄 9 g, 当归 15 g, 木香 6 g, 肉桂 5 g	柳氮磺吡啶+常规西药	46	柳氮磺吡啶+常规西药	4周	脓性分泌物消失时间、浅表溃疡愈合时间、焦虑症状	相比对照组, 治疗组脓性分泌物消失时间、浅表溃疡愈合时间均较短; 焦虑情况改善明显	[38]

炎因子IL-10、IL-4升高, 恢复肠道炎症平衡, 阻止疾病进展^[43]; 治疗后内镜Baron评分显著降低, 组织病理学改善明显且均优于对照组^[44]。

上述研究提示, 芍药汤及其加减方, 芍药汤联合其他中药、西药或联合其他疗法治疗UC疗效较显著。芍药汤及其加减方可明显降低内镜下黏膜评分(Mayo、Baron)、中医证候积分等疾病评分, 改善患者肠道症状效果显著且不良反应少。但临床应用对芍药汤治疗UC的作用机制仍缺乏深入研究。

2 实验研究

实验研究发现, 芍药汤有治疗UC的作用, 其主要机制包括调控炎症因子、抑制炎症反应, 调控相关通路蛋白表达; 改善免疫功能; 调节肠道菌群、修复肠黏膜屏障、改善黏膜通透性等方面。

2.1 干预炎症反应及相关信号通路蛋白表达 研究显示促炎因子与抑炎因子失衡后出现严重炎症反应并产生一系列免疫、黏膜屏障功能受损是UC主要病机之一。大鼠实验发现经芍药汤干预后, 可通过抑制促炎因子白细胞分化抗原(CD14)表达并干预Toll样受体4(TLR4)下游死亡域蛋白(FADD)从而减轻肠道炎症反应; 并可下调细胞凋亡关键酶胱天蛋白酶-8(Caspase-8)从而延缓肠上皮细胞凋亡, 促进黏膜屏障修复^[45]。曹晖等^[46]研究发现芍药汤干预后大鼠血清及结肠组织中促炎因子IL-1 β 及炎症递质TNF- α 蛋白表达明显降低, 抑炎因子IL-4明显升高, 提示芍药汤可减轻肠道炎症损伤, 促进

内环境恢复稳定。此外, 芍药汤可以显著降低调控促炎因子基因转录的核因子, 减少核转录因子- κ B(NF- κ B)诱导活化因素, 阻断NF- κ B激活^[47]; 降低调控白细胞介素的激活蛋白-1(AP-1)及刺激促炎因子产和诱导黏膜上皮死亡的TNF- α , 从而减轻炎症反应, 改善黏膜屏障功能^[48]。上述研究表明芍药汤可通过直接抑制促炎因子表达, 调节炎症因子平衡, 减轻炎症反应, 减少细胞损伤。此外研究表明芍药汤可通过“多分组-多靶点-多通路”机制发挥作用, 通过相应药物活性成分作用于关键靶点, 抑制或激活相关通路, 从而起到治疗效果^[49]。现已证实的与UC相关的信号通路数量可观, 如在肠道炎症反应中调节细胞因子分泌的Toll样受体2(TLR2)/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路。研究显示芍药汤对异常升高的TLR2、磷脂酰肌醇3-激酶催化亚单位 α (PI3KCA)、Akt的mRNA及蛋白表达均有不同程度降低, 且与剂量有关^[50]; 芍药汤可上调信号转导抑制蛋白3(SOCS3), 使其对非受体酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)产生拮抗作用, 阻止信号转导激活因子3(STAT3)与靶基因结合, 使JAK2/STAT3信号通路受到限制, 从而改善炎症反应^[51]。黄芩是芍药汤的君药之一, 而黄芩苷是其主要成分。朱磊等^[52]研究显示黄芩苷可通过调节PI3K/Akt信号通路, 发挥抗炎及减轻细胞凋亡的作用; 可下调氧化因子从而减轻氧化损伤, 促进黏膜修复^[53]; 黄连素可调节相关信号通路, 抑制炎症因子, 改善炎症反应^[54]。此外,

研究显示硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)/炎性小体(NLRP3)信号通路激活是导致UC肠道炎症的原因之一,芍药汤可通过下调TXNIP表达,抑制NLRP3介导的炎症反应,减少肠黏膜损伤^[55]。内质网应激(ERS)中的内质网激酶(PERK)信号通路在UC发病过程中可调控炎症因子表达并诱导细胞凋亡、自噬,芍药汤可抑制其磷酸化活化内质网激酶(p-PERK)表达,从而调控ERS,减少细胞凋亡破坏^[56]。上述研究表明芍药汤或可通过作用于相关通路靶点,影响其上下游通路连接表达,抑制相应连环反应,减少相关炎症因子分泌,从而整体减轻肠道炎症反应,保护肠道黏膜屏障。

2.2 调节免疫功能 肠道免疫功能在维持内环境稳定中有重要作用,免疫功能受损、免疫异常是UC发病重要原因之一。在免疫系统中,辅助性T细胞(Th17)介导免疫应答,调节性T细胞(Treg)介导免疫抑制,二者失衡与UC发病密切相关。吴东升等^[57]研究显示芍药汤可抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)激活,调节炎症因子平衡以及T细胞Th17/Treg平衡,从而抑制炎症免疫反应,促进免疫功能修复。芍药苷是白芍主要提取物,可减轻炎症反应,调节免疫平衡,改善免疫功能^[58];黄芩苷可调节免疫细胞平衡,改善免疫功能^[59]。此外芍药汤可调节参与免疫反应的黏附分子-1(ICAM-1),减轻炎症细胞分泌,从而抑制其与炎症因子的恶性循环^[60]。免疫T细胞不适当活化已被认为是UC发病的关键因素之一,芍药汤或可通过调节T细胞免疫轴平衡和相关免疫细胞表达来调节肠道免疫功能,抑制炎症反应,改善免疫功能。

2.3 调节肠道菌群 肠道菌群紊乱与炎症反应的发生、微循环出现障碍,肠道屏障破坏密切相关。凌霄等^[61]研究显示芍药汤中大黄能促使致病菌如拟杆菌的排出,可直接调节肠道菌群。此外,芍药汤能促进乳酸杆菌等有益菌定殖,改善肠道菌群紊乱,恢复菌群的多样性及丰度值^[62]。芍药苷可减少革兰氏阳性菌;黄连素可促进紊乱菌群恢复正常,增加乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌数量,恢复菌群多样性;黄芩苷药物单体可减少变异菌门,调节菌群,抑制致病菌定殖^[63-64]。上述研究表明芍药汤或可通过调节肠道菌群,改善菌群紊乱,恢复肠道内环境稳态。

2.4 修复肠黏膜屏障 肠黏膜屏障在维持肠道环境稳定中发挥着重要作用,其中较为重要的是机械和免疫屏障。膜蛋白(Notch)信号通路与肠上皮细

胞更新、分化密切相关,在维持肠道黏膜稳态中起重要作用,芍药汤可调控Notch信号通路,抑制膜蛋白受体-1(Notch-1)过度活化,抑制其靶基因,促进肠道分化干细胞蛋白-1(Math-1)表达,调节其二者平衡,进而促进肠黏膜屏障再生修复^[65]。药物单体芍药苷可修复肠道黏膜,促进肠道屏障恢复^[66]。祖健等^[67]研究表明芍药汤可上调闭合蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)表达,恢复紧密连接结构,使肠黏膜通透性恢复正常。黄连素可改善免疫功能,促进损伤黏膜修复^[68]。芍药汤还可增加免疫T淋巴细胞(CD4T⁺)细胞和分泌型免疫球蛋白(SIgA)减轻炎症细胞浸润,保护肠道免疫屏障^[69]。此外药物单体黄连素还可调节氨基酸、嘌呤等代谢,改善能量供应,提高抗氧化能力^[70],从而改善整体肠道内环境。修复受损的肠黏膜屏障是治疗UC的重要环节,芍药汤或可通过促进肠上皮细胞再生、更新,改善黏膜通透性,恢复免疫屏障等途径来修复受损黏膜,恢复肠道稳态。芍药汤作用机制见图1、芍药汤单体药物作用机制见图2。

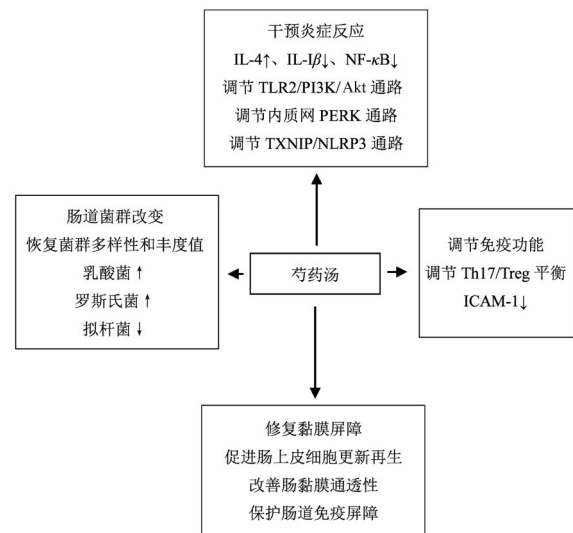


图1 芍药汤治疗UC作用机制

Fig. 1 Mechanism of Shaoyao Tang in treating ulcerative colitis

上述研究表明芍药汤或可通过直接抑制CD14、TNF- α 等促炎因子表达,调节炎症因子平衡,减轻炎症反应,减少细胞损伤;通过作用于相关通路靶点,调节TLR2/PI3K/Akt等信号通路表达,影响其上下游通路连接,抑制相应连环反应,减少相关炎症因子分泌,从而减轻肠道炎症反应,保护肠道黏膜屏障;调节T细胞免疫轴平衡和相关免疫细胞表达来调节肠道免疫功能,抑制炎症反应,修复免疫屏障;可调节肠道菌群平衡,改

善内环境,促进肠上皮细胞再生更新,改善黏膜通透性及微循环,修复黏膜屏障。综上所述,减轻炎症反应是芍药汤治疗UC的核心作用机制,可通过直接抑制炎症因子分泌、调节相关通路蛋

白表达抑制其相应炎症反应、调节免疫屏障减轻炎症损伤、促进肠上皮细胞再生、修复损伤黏膜、维护内环境稳定等途径来缓解肠道炎症从而达到治疗目的。

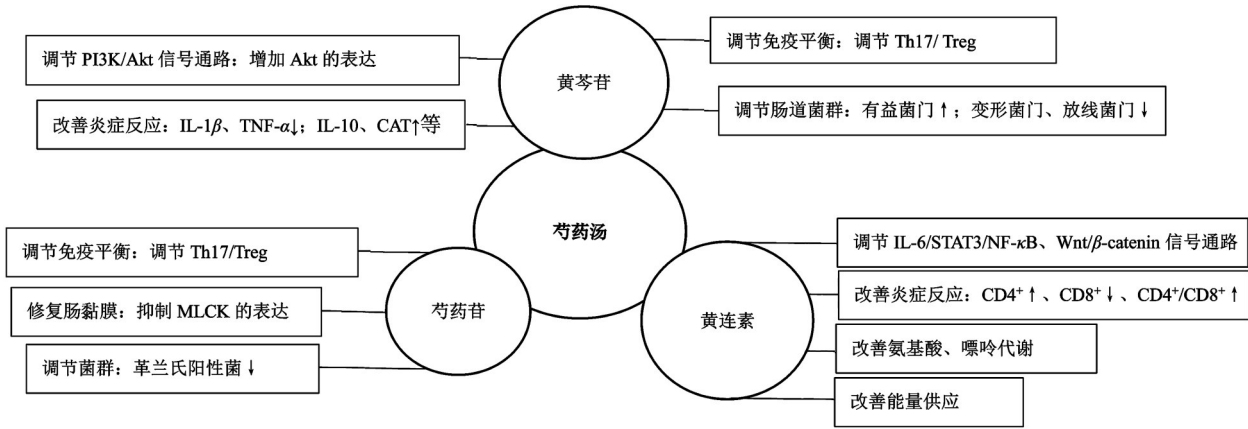


图2 芍药汤单体药物作用机制

Fig. 2 Mechanism of Shaoyao Tang monomer in treating ulcerative colitis

3 展望

芍药汤以黄连、黄芩为君药,用其清热燥湿之功,入大肠除病因,并配以大黄,清中有泄,泄中有清;重用白芍养血和营,缓急止痛,配伍当归养血活血,以达“行血则便脓自愈”之效;木香、槟榔行气导滞,“调气则后重自除”,四药相配,调和气血,是为臣药;加少量肉桂,一用其辛热温通之性遏制黄连、黄芩、大黄之苦寒,二助当归、白芍行血和营,为佐助兼反佐之药,甘草和中缓急,调和诸药。芍药汤及其加减方治疗UC效果显著,芍药汤联合其他方剂、西药、中医特色疗法等疗效显著,芍药汤可作为临床治疗方向进行更深入研究。实验研究从直接干预炎症反应,减少细胞凋亡;干预炎症相关信号蛋白通路;调节免疫功能;调节肠道菌群;修复肠黏膜屏障、改善肠黏膜通透性等角度论证了芍药汤及其加减方治疗UC的药理生物基础。目前在干预炎症反应、调节通路蛋白、调节免疫功能的方面研究较多,在细胞凋亡、细胞自噬、脑肠轴等方面研究较少,未来可进行更深入研究,以提供更多实验证据。此外,由于芍药汤及其复方的药物浓度、分量等因素难以标准化,明确的临床药物量效关系还需考证,未来还可从代谢组学、生物信息学等新方向探讨芍药汤治疗UC的作用。

[参考文献]

[1] ZHANG B, LIU K, YANG H, et al. Gut microbiota: The potential key target of TCM's therapeutic effect of

treating different diseases using the same method-UC and T2DM as examples [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 855075.

[2] KOU F S, SHI L, LI J X, et al. Clinical evaluation of traditional Chinese medicine on mild active ulcerative colitis: A multi-center, randomized, double-blind, controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (35): e21903.

[3] WANG X, SAUD S M, ZHANG X, et al. Protective effect of Shaoyao decoction against colorectal cancer via the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 241: 111981.

[4] 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]. 中国中药杂志, 2022, 47(21): 5797-5805.

[5] XU L, ZHANG J, WANG Y, et al. Uncovering the mechanism of Ge-Gen-Qin-Lian decoction for treating ulcerative colitis based on network pharmacology and molecular docking verification [J]. Biosci Rep, 2021, doi:10.1042/BSR20203565.

[6] CAO S Y, YE S J, WANG W W, et al. Progress in active compounds effective on ulcerative colitis from Chinese medicines [J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(2): 81-102.

[7] 严子兴,张晓彬,郑立升,等. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(2): 260-262.

[8] 李毅,刘艳,刘力,等. 溃疡性结肠炎症状学聚类研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(10): 1027-1029, 1043.

[9] 张声生,沈洪,郑凯,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家

- 共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.
- [10] 周一多, 易浩然, 贾明艳, 等. 清热燥湿类经典方剂治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(4): 126-128.
- [11] 张泽丹, 王凤云, 张佳琪, 等. 基于肠道菌群探讨中药复方治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3468-3471.
- [12] 薛会才, 徐艳. 加味芍药汤治疗溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(1): 35-36.
- [13] 钟宇, 郑学宝, 叶华, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠TLR4/NF- κ B通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1450-1456.
- [14] 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.
- [15] CHI H, WANG D, CHEN M, et al. Shaoyao Decoction inhibits inflammation and improves intestinal barrier function in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 524287.
- [16] 梁志明, 张国良, 蔡雍敏. 芍药汤保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 吉林中医药, 2005, 25(11): 30-31.
- [17] 陈治水. 溃疡性结肠炎诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(10): 126-128.
- [18] 曹丹, 周建华. 芍药汤加减治疗溃疡性结肠炎 60 例[J]. 吉林中医药, 2005, 25(4): 23-24.
- [19] 任爱民. 芍药汤加减治疗溃疡性结肠炎 58 例疗效观察[C]//甘肃省中医药学会. 甘肃省中医药学会 2010 年会员代表大会暨学术年会论文集. [出版者不详], 2010: 2.
- [20] 陈晓杨. 芍药汤治疗溃疡性结肠炎 36 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(5): 39-40.
- [21] 王文远, 吴燕敏. 芍药汤加减治疗活动性溃疡性结肠炎 18 例[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(26): 127-129.
- [22] 陈伟. 加味芍药汤对湿热内蕴型慢性溃疡性结肠炎患者血浆 TXB₂ 与 6-Keto-PGF1 α 的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(7): 10-11.
- [23] 徐建军, 季峰, 陈建永, 等. 芍药汤加减治疗慢性溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(6): 323-324.
- [24] 田国栋. 芍药汤加减治疗溃疡性结肠炎的临床效果探究[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(17): 3-4.
- [25] 张广茹. 芍药汤加味治疗溃疡性结肠炎患者的疗效和作用机制[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(11): 100-103.
- [26] 迟丹. 芍药汤加减治疗细菌性痢疾临床分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(5): 23-24.
- [27] 周莉. 芍药汤加减治疗细菌性痢疾 65 例[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(4): 233-233.
- [28] 陈锦锋, 陈建林, 韩宇斌, 等. 芍药汤合白头翁汤治疗轻中度溃疡性结肠炎(湿热内蕴型) 30 例疗效观察[J]. 新中医, 2008, 40(7): 47-48.
- [29] 罗蕾蕾, 邵建国, 孙源源. 芍药汤合参苓白术散加味治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 山西中医, 2014, 30(10): 39-40, 60.
- [30] 黄海丽. 芍药汤联合补脾益肠丸治疗溃疡性结肠炎 34 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(9): 100-102.
- [31] 刘信才. 联用芍药汤与痛泻要方加减治疗慢性溃疡性结肠炎的临床效果观察[J]. 中医临床研究, 2021, 13(8): 55-57.
- [32] 邱晓年, 吴露. 芍药汤合痛泻要方治疗慢性溃疡性结肠炎的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(10): 73-76.
- [33] 韩丰, 冀子中. 观察美沙拉嗪肠溶片联合加味芍药汤对溃疡性结肠炎患者肠黏膜修复作用[J]. 新中医, 2016, 48(4): 56-58.
- [34] 丁洪汇. 芍药汤变方配合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎湿热内蕴型的疗效分析[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(5): 744-745.
- [35] 陈建林, 陈锦锋, 韩宇斌, 等. 芍药汤保留灌肠对湿热型溃疡性结肠炎患者炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(11): 938-940.
- [36] 李朱明. 芍药汤加味联合奥沙拉秦钠治疗湿热内蕴型活动期溃疡性结肠炎对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(5): 74-75.
- [37] 谭高展, 孙俊, 屈银宗, 等. 芍药汤联合英夫利昔单抗治疗中重度溃疡性结肠炎临床观察[J]. 山西中医, 2020, 36(7): 23-26.
- [38] 张峰. 芍药汤配合西药治疗溃疡性结肠炎 46 例临床观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2018, 38(10): 24-25.
- [39] 周娟, 许志辉, 周京怡. 加减芍药汤合云南红药直肠滴入对溃疡性结肠炎活动期临床效果分析[J]. 中国当代医药, 2022, 29(12): 117-120.
- [40] 马俊洲, 毛细云. 中药灌肠联合美沙拉嗪栓塞肛治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(6): 46-48.
- [41] 白鹏飞. 芍药汤加减结合针刺治疗溃疡性结肠炎湿热蕴结证活动期临床效果分析[J]. 系统医学, 2020, 5(8): 111-113.
- [42] 廖衡, 石立鹏, 张金龙, 等. 芍药汤加味联合臭氧直肠灌注治疗溃疡性结肠炎大肠湿热证临床研究[J]. 新

- 中医, 2018, 50(1): 53-56.
- [43] 杨记康. 芍药汤加减保留灌肠联合艾灸治疗溃疡性结肠炎30例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(3): 106-108.
- [44] 周莉, 刘刚, 熊国卫, 等. 芍药汤加减联合艾灸对溃疡性结肠炎患者结肠黏膜修复的影响[J]. 中国处方药, 2017, 15(5): 93-94.
- [45] 曹思齐, 王凤仪, 汤胜男, 等. 芍药汤对大肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中CD14, FADD, Caspase-8表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5): 1-7.
- [46] 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.
- [47] 罗敏, 李帅军, 胡响当, 等. 芍药汤对胃肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜核因子- κ B DNA结合活性的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(3): 4-6.
- [48] 王凤仪, 赵党生, 蒲晓薇, 等. 芍药汤对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠模型结肠组织中AP-1, TNF- α 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 7-11.
- [49] 卢爱妮, 王德龙, 赵芳, 等. 基于网络药理学和分子对接探究芍药汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中草药, 2020, 51(23): 6035-6044.
- [50] 孙晨安, 王凤仪, 李淑霞, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织TLR2、PIK3CA、Akt信号通路表达的影响[J]. 江苏中医药, 2019, 51(11): 83-86.
- [51] 王移飞, 赵党生, 王凤仪, 等. 芍药汤调节湿热型溃疡性结肠炎大鼠JAK2/STAT3和SOCS3的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 97-102.
- [52] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症反应、凋亡的影响及与PI3K/Akt通路的关系[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4001-4004.
- [53] 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.
- [54] ZHU L, GU P, SHEN H. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 242-251.
- [55] 王德龙, 卢爱妮, 郑红斌, 等. 芍药汤调控TXNIP/NLRP3通路改善溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3240-3245.
- [56] 罗敏, 杜英杰, 姜燕诗, 等. 基于内质网应激PERK信号通路探讨芍药汤对UC大鼠的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(11): 1663-1668.
- [57] 吴东升, 曹晖, 张彧, 等. 芍药汤通过抑制HIF-1 α 调节Th17/Treg平衡治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 9-15.
- [58] 宗伟, 闫春英, 张蓉. 芍药苷在溃疡性结肠炎中通过靶向NF- κ B信号通路调控Th17/Treg平衡[J]. 山西医科大学学报, 2022, 53(2): 192-201.
- [59] ZHU L, XU L, ZHAO S, et al. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis [J]. *Appl Microbiol Biot*, 2020, 104(12): 5449-5460.
- [60] 罗敏, 杜英杰, 吴强, 等. 基于结肠黏膜ICAM-1探讨芍药汤对溃疡性结肠炎(胃肠湿热证)大鼠的作用机制[J]. 中国中医急症, 2017, 26(6): 959-962.
- [61] 凌霄, 李伟霞, 李春晓, 等. 芍药汤对湿热泄泻大鼠的炎性细胞因子与肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 16-24.
- [62] 曹晖, 吴东升, 张彧, 等. 基于高通量测序技术研究芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(1): 61-66.
- [63] LUO X, WANG X, HUANG S, et al. Paeoniflorin ameliorates experimental colitis by inhibiting gram-positive bacteria-dependent MDP-NOD2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107224.
- [64] 甘金刚, 樊海南, 张志强. 盐酸小檗碱对溃疡性结肠炎患者肠道菌群及免疫状态的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(12): 949-953.
- [65] 迟宏罡, 于丰彦, 张轶, 等. 芍药汤对实验性结肠炎小鼠Notch信号通路的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(4): 694-700.
- [66] 王亮, 杨芳, 回斯美, 等. 芍药苷抑制肌球蛋白轻链激酶缓解肠上皮细胞屏障功能紊乱[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(11): 1541-1545.
- [67] 祖健, 孙晨安, 赵党生, 等. 芍药汤对湿热蕴结型溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜通透性相关蛋白表达的影响[J]. 新中医, 2019, 51(3): 64-67.
- [68] DONG Y, FAN H, ZHANG Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1381-1397.
- [69] 吴东升, 曹晖, 张彧, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜免疫屏障的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 6-11.
- [70] LIAO Z, ZHANG S, LIU W, et al. LC-MS-based metabolomics analysis of Berberine treatment in ulcerative colitis rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1133: 121848.

[责任编辑 周冰冰]