

· 数据挖掘 ·

基于网络药理学挖掘溃疡性结肠炎“扶正”治则的潜在机制

陈曷仔¹, 刘轲², 葛飞³, 孙志广^{1*}

(1. 南京中医药大学第二附属医院, 南京 210000; 2. 郑州市人民医院, 郑州 450000;
3. 海安市中医院, 江苏海安 226600)

[摘要] **目的:** 通过数据库检索与网络药理学方法探讨溃疡性结肠炎“扶正”治则的潜在机制。**方法:** 从中医 E 百数据库检索溃疡性结肠炎相关方剂, 检索方式为“主治肠癖/久痢/痢疾”, 筛选所检索到的处方并进行药物种类、用药频次统计分析, 选择溃疡性结肠炎治疗的常用扶正药物。将选择后的扶正药物输入中药系统药理学分析平台检索所有化学成分和作用靶点, 构建化合物-靶点相互作用网络图; 通过 Digsee 数据库筛选溃疡性结肠炎相关靶点, 构建疾病-靶点相互作用网络图; 筛选两个网络图的核心靶点, 利用 DAVID 工具对核心靶点进行富集分析。**结果:** 数据库共检索到溃疡性结肠炎相关方剂 731 首, 根据纳入、排除标准筛选后获得处方 304 首, 中药 220 味, 经用药频次统计后, 以甘草、人参、白术为溃疡性结肠炎扶正治则的代表药物。基于药代动力学 ADME 参数对上述药物的化学成分进行筛选和靶标预测, 共得到 136 个蛋白靶点; 将化合物-靶点、疾病-靶点的蛋白质-蛋白质相互作用网络图合并, 以“节点连接度”“节点介度”和“节点紧密度”为评价标准, 筛选共有靶点 129 个; 对入选靶标进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 以 P 值筛选出前 20 条通路在溃疡性结肠炎方面具有作用。**结论:** 扶正药物治疗溃疡性结肠炎作用的发挥是多靶点、多通路的整体效应, 挖掘了溃疡性结肠炎扶正治则的潜在机制, 为进一步实验研究提供了理论基础。

[关键词] 网络药理学; 溃疡性结肠炎; 扶正治则; 机制

[中图分类号] R2-0; R318.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)15-0191-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191541

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190418.1129.011.html>

[网络出版时间] 2019-04-19 10:24

Exploring Potential Mechanism of "Fu Zheng" Rule of Ulcerative Colitis Based on Network Pharmacology

CHEN Bing-yu¹, LIU Ke², GE Fei³, SUN Zhi-guang^{1*}

(1. *The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese
Medicine (TCM), Nanjing 210000, China;*

2. *Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000, China;* 3. *Hai'an Hospital of TCM, Hai'an 226600, China)*

[Abstract] **Objective:** Through database search and network pharmacology to explore the potential mechanism of "Fu Zheng" rule of ulcerative colitis. **Method:** Search for ulcerative colitis related prescriptions from the Chinese medicine E database, Screening the retrieved prescriptions and conducting statistical analysis of the types and frequency of drugs, and selecting the objective drugs for the treatment of ulcerative colitis. Search for the chemical composition and target of drugs on the Digsee platform, then constructing a compound-target interaction network map. Screening for ulcerative colitis related targets through the Digsee database and construct a disease-target interaction network map. Filter the core targets of the two network maps and using the DAVID tool to perform enrichment analysis on the core targets. **Result:** About 731 prescriptions of ulcerative colitis were retrieved from the

[收稿日期] 20190326(009)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673795);江苏省自然科学基金面上项目(BK20181235)

[第一作者] 陈曷仔,在读博士,从事消化系统疾病的中西医结合诊疗研究,E-mail:chydoctor@sina.com

[通信作者] *孙志广,博士,教授,从事消化系统疾病的中西医结合诊疗研究,E-mail:zhiguangsun@sina.com

database, 304 prescriptions and 220 Chinese medicines were received based on the inclusion and exclusion criteria. Representative drugs of "Fu Zheng" Rule of ulcerative colitis is Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Ginseng Radix et Rhizoma, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma. Screening for chemical constituents of the drug based on ADME parameters, and then target prediction, we received a total of 137 protein targets. Merge the compound-target interaction network map and the disease-target interaction network map, with "Degree" "betweenness" and "closeness" as the evaluation criteria, we found 129 common targets. Perform KEGG enrichment analysis on the selected targets, find out the top 20 pathways with P values has an effect on ulcerative colitis. **Conclusion:** The role of FuZheng Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis is the overall effect of multiple targets and multiple pathways, excavating the potential mechanism of "Fu Zheng" rule of ulcerative colitis and provide a theoretical basis for further experimental research.

[**Key words**] network pharmacology; ulcerative colitis; Fuzheng rule; mechanism

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性炎症性疾病,其发病机制不明,现多认为与遗传、感染、环境饮食、免疫、黏膜屏障、微生物、心理应激等有关^[1-3]。病变部位主要累及结直肠,病程往往迁延难愈,导致肠道反复损伤,形成溃疡、息肉,甚至恶变成为结直肠癌。UC 患者较为典型的三大症状为腹痛、腹泻及黏液脓血便,此外,骶髂关节炎、强直性脊柱炎、皮肤红斑、原发性硬化性胆管炎、特发性血小板减少、布加综合征等都是部分 UC 患者常伴的结肠外表现,病人往往苦不堪言,生活质量急剧降低。

无论是传统的 5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等药物治疗,还是新兴的干细胞疗法,目前西医药对 UC 的治疗手段仍以“祛邪”为主,既祛除导致疾病发生发展的可能致病因素。此类药物停药后易复发,且副作用较大,而相对安全的新型生物制剂因其疗程长、价格昂贵等原因,难以在临床广泛推广。因而,寻求最优成本效益的治疗方法和药物,延长患者的缓解期,对降低病死率、提高生活质量、减少医疗消耗有重要意义。

中医药对于 UC 的治疗有自己的特点,不仅因为中医药可以多途径多靶点广泛作用于 UC 的病变器官,更是因为中医中药有自己完整的辨病辨证体系。中医药在改善临床症状,促进溃疡愈合;增强患者体质,预防、延缓 UC 复发^[4];阻碍 UC 的“炎-癌转化”进程等各个方面都有独特优势。中医治病,不止“祛邪”,更意“扶正”。《黄帝内经·素问遗篇·刺法论》有云:“正气存内,邪不可干…真气不正,故有邪干。”何为正? 当其位则为正。不及用补,太过用泻,所谓补泻都是中医扶正的手段,UC 的治疗亦是如此。

中华中医药学会脾胃病分会 2009 年制定的“溃

疡性结肠炎中医诊疗共识意见”^[5] 将本病归属中医“肠澼”“久痢”和“痢疾”等病范畴,并在 2017 年提出^[6] 因 UC 具有病程长、易复发的特点,“久痢”更能准确的描述本病。本病病位在大肠,与脾、胃、肾、肺等各脏腑密切相关。病因病机古今医家则分别有不同的阐述。《诸病源候论》云:“凡痢皆由荣卫不足,肠胃虚弱,冷热之气乘虚入客于肠间,虚则泄,故为痢也”,认为脾胃虚弱是 UC 的致病根源。《临证指南医案》提出:“暑必挟湿,伤在气分,古称滞下…言暑湿内侵,腑中流行阻遏…暑邪无有出路…三焦皆受邪蒸,上下浑如两截,延为休息痢疾”,认为暑湿热缠绵辗转,使得疾病久治不愈。《温病条辨》曰:“湿温内蕴,夹杂饮食停滞,气不得运,血不得行,遂成滞下”,认为湿温夹杂气血不通而致滞下。《血症论》认为:“大肠之病…有肝经血热,渗入肠者…血乃肝所司,肝之血分如无风火,则亦不迫结肛门”,肝主藏血,肝经有热,热极生风,风动则血不藏,血溢脉外则肠风下血,发为黏液脓血便^[7]。徐景藩教授认为^[8], UC 的基本病机为肠道湿热,气血凝滞。程龙艳等^[9] 认为该病的基本病机为脾虚失健,湿热蕴结肠道,瘀阻肠络。中华中医药学会脾胃病分会在诊疗共识意见中集大家之成^[6],一方面将 UC 分期论治,活动期多属湿热蕴肠,气血不调,缓解期则为脾虚湿恋,运化失健;另一方面,根据临床表现区分病机侧重点,如腹痛实证为湿热蕴肠,气血不调;虚证为肝脾失调,肠络失和。泄泻实证为湿热蕴肠,传导失司;虚证为脾虚湿盛,运化失健。脓血便实证为湿热蕴肠,脂膜肠络受损血溢;虚证为阴虚内炽,灼伤肠络或脾气亏虚,不能统血,血溢脉外。

笔者总结古今医家对 UC 病因病机的认识,结合南京中医药大学孙志广教授多年临床经验认为,疾病的辨证施治,应遵循天人合一的整体观。UC

的病变部位在大肠,但脾虚才是发病基础,虽然有湿、热、瘀、痰、毒等诸多致病因素,但“祛邪”之后如若正气不行,仍会正不胜邪,病邪渐还。对于 UC 的治疗不能仅仅停留于祛邪、清热、逐瘀、化痰、驱毒,不能仅仅停留在临床症状的缓解上,而是正气的恢复、营卫之气的畅通、脾气的健运,是在此基础上病邪的无处遁形,是患者身体正当防御机能的调动,进而达到长远的预防复发,提高生存质量的目的。鉴于此,本研究采用数据库挖掘和网络药理的相关方法,对 UC 扶正治则的相关药物进行总结,并分析其作用于 UC 的潜在分子机制,希望进一步论证扶正治则的重要性。

1 UC 治疗相关扶正药物的数据库挖掘

1.1 数据库 中医 E 百平台(www.tcm100.com)是中医古籍全文数据库,其内容涵盖建国前中医各项学术成就,如医经、本草、方论、医案、针灸、妇儿、诊断、养生、杂著等,截至 2018 年 12 月收录方剂 8 万余首。本研究通过中医 E 百数据库检索历代与 UC 相关的经典名方,探索其用药规律,挖掘相关扶正药物。

1.2 方法 根据研究目标在中医 E 百网站检索 UC 相关方剂,检索关键词参考 2017 年中华中医药学会脾胃病分会制定的“溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见^[41]”,检索方式为“主治:肠癖 OR 久痢 OR 痢疾”,共检索到相关方剂 731 首。将方剂主治中明确有“痢疾”“肠癖”“久痢”病症名称,且主要症状符合共识意见中的诊断要点描述(腹泻、腹痛、黏液脓血便、里急后重等)的处方纳入。对无典型性症状,且有妊娠产后、麻疹、小儿、疳积、痘疮、疫疔等明确病因的组方进行排除。共筛选出治疗 UC 的处方 304 首,中药 220 味,采用双人复核输入的方式录入 EXCLE,建立方剂数据库,随后进行药物种类、用药频次统计分析。

1.3 结果

1.3.1 药物种类 对在中药 E 百中筛选出的治疗 UC 的相关方剂进行药物种类分析,结果显示 UC 的治疗用药主要属于补虚药(37 味)、收涩药(21 味)、清热药(17 味)、解表药(16 味)、理气药(14 味)、活血化瘀药(14 味)这 6 大类,其中补虚药味数最多。这说明虽然古代没有“溃疡性结肠炎”这一病名,但在相似症状的治疗中,古人已经认识到“扶正”这一治则的重要性。补虚药中,补气药(18 味)数量最多,其次为补阴、补阳药(各 7 味)及补血药(5 味),这与 UC 的病机基本相符,既脾虚为本。治疗上应

注重益气健脾,脾气健运,运统有职,才是疾病向愈的基本条件。

1.3.2 用药频次统计 对在中药 E 百中筛选出的治疗 UC 的相关方剂进行用药频次统计,其中频次高于 20 的有 25 味药(见表 1)。补虚药频次较高的药物是甘草、白芍、当归、人参、白术,其中甘草、人参、白术为补气药,这 3 味药均归脾经,功能益气健脾。故笔者选取甘草、人参、白术作为 UC 扶正治疗的代表药物。

表 1 使用频次 20 次以上的药物情况

Table 1 Analysis of frequency of Chinese materia medica (CMM) (>20)

名称	频次	名称	频次
甘草	133	人参	34
黄连	128	白术	34
木香	111	罂粟壳	33
白芍	99	乌梅	30
当归	92	山楂	28
陈皮	71	肉豆蔻	27
枳壳	70	诃子	27
槟榔	63	地榆	27
厚朴	53	苍术	24
茯苓	48	吴茱萸	24
黄芩	46	车前子	23
干姜	42	青皮	21
大黄	41		

2 基于网络药理学分析扶正药物作用于 UC 的潜在机制

2.1 软件与数据库 中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmssp.php>), Digsee (<http://210.107.182.61/geneSearch/>) 数据库, DAVID (<https://david.ncicrf.gov/>) 在线工具, OmicsShare (<http://www.omicsshare.com/tools/index.php/>) 平台, Cytoscape 3.6.1 软件等。

2.2 方法及结果

2.2.1 药物有效成分筛选、成分靶标预测及网络拓扑分析 将上述 UC 扶正治疗的代表药物甘草、人参、白术输入 TCMSP 数据库进行有效成分检索,根据药代动力学 ADME 参数对上述化学成分进行筛选。筛选条件为半衰期(HL)≥4 h,口服生物利用度(OB)≥30%,药物相似性(DL)≥0.18, Caco-2 渗透性(Caco-2)≥-0.4。对筛选的化学成分进行靶点预测,共得到 136 个蛋白靶点(见图 1)。

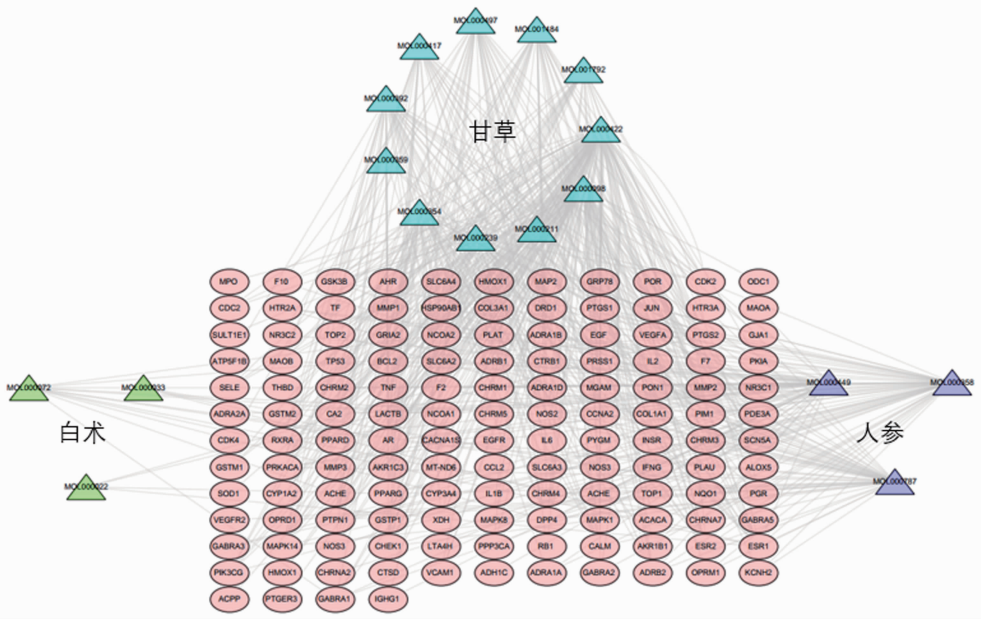


图 1 扶正药物有效成分靶标预测

Fig. 1 Target prediction of active ingredients

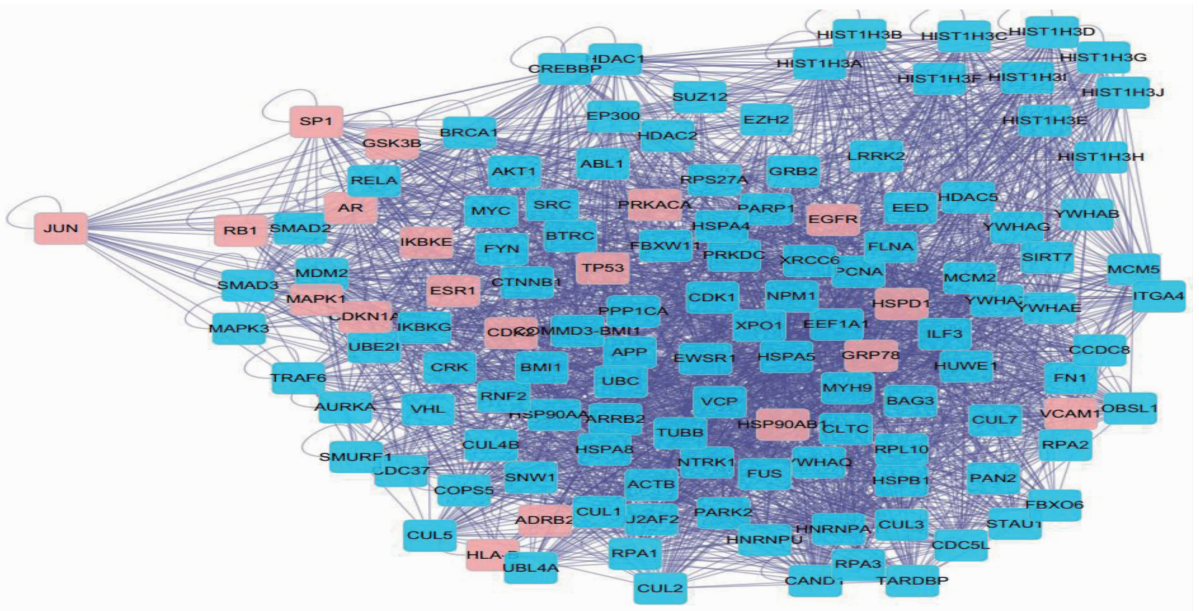


图 2 核心节点的互作网络图

Fig. 2 Core network interaction network diagram

2.2.2 成分靶点、疾病靶点的蛋白质—蛋白质相互作用及网络拓扑分析、核心靶点选择 并利用 Cytoscape 软件的 Bisogenet 插件绘制成分靶点的蛋白质—蛋白质相互作用 (PPI) 网络图,其中包含 4 674 个蛋白质节点和 117 474 条边。在 Digsee 数据库检索 UC 相关靶点,同上述方法绘制疾病靶点的 PPI 网络图,其中包含 5 997 个蛋白质节点和 130 199 条边。利用 Cytoscape 软件的 Merge, NCA 插件对两个网络进行分析并取交集,以“节点连接度

(degree)”的 2 倍中位数为卡值选取核心节点 (hubs),在构建关键节点子网的基础上,以“degree”“节点介度 (betweenness)”和“节点紧密度 (closeness)”的中位数为卡值,选取同时满足 3 个卡值的节点候选靶点,得到核心节点 129 个。见图 2。**2.2.3** 用 DAVID 在线工具对核心节点进行 KEGG 富集分析 结果显示富集分析中前 20 条通路包括 4 条疾病通路,5 条信号传导相关通路,11 条生物系统相关通路,具体为细胞周期通路、病毒致癌通路、

前列腺癌通路、癌症通路、癌症中的转录失调通路、乙型肝炎通路、慢性粒细胞白血病通路、卵母细胞减数分裂通路、甲状腺激素信号通路、泛素介导的蛋白水解通路、磷脂酰肌酶-3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路, EB 病毒感染通路、酗酒相关通路、雌激素信号通路、人类嗜 T 细胞病毒 I 型感染通路、癌症中的蛋白多糖通路, ErbB 信号通路、黏合链接相关通路、膀胱癌通路、神经营养因子信号通路, 见表 2。

表 2 扶正药物治疗 UC 核心节点的 KEGG 富集分析(前 20)
Table 2 KEGG enrichment analysis of UC core nodes with Chinese meteria medica(TOP 20)

ID	KEGG 信号通路	基因 个数	占比 /%	P
hsa04110	cell cycle	25	19.53	7.78×10^{-20}
hsa05203	viral carcinogenesis	26	20.31	1.31×10^{-15}
hsa05215	prostate cancer	19	14.84	1.79×10^{-15}
hsa05200	pathways in cancer	33	25.78	9.96×10^{-15}
hsa05202	transcriptional misregulation in cancer	23	17.96	1.65×10^{-14}
hsa05161	hepatitis B	20	15.62	1.36×10^{-12}
hsa05220	chronic myeloid leukemia	15	11.71	6.20×10^{-12}
hsa04114	oocyte meiosis	16	12.50	2.44×10^{-10}
hsa04919	thyroid hormone signaling pathway	16	12.50	4.07×10^{-10}
hsa04120	ubiquitin mediated proteolysis	16	12.50	4.89×10^{-9}
hsa04151	PI3K/Akt signaling pathway	24	18.75	5.72×10^{-9}
hsa05169	epstein-Barr virus infection	15	11.71	8.97×10^{-9}
hsa05034	alcoholism	17	13.28	2.36×10^{-8}
hsa04915	estrogen signaling pathway	13	10.15	5.98×10^{-8}
hsa05166	HTLV-I infection	19	14.84	1.30×10^{-7}
hsa05205	proteoglycans in cancer	17	13.28	1.32×10^{-7}
hsa04012	ErbB signaling pathway	12	9.37	1.41×10^{-7}
hsa04520	adherens junction	11	8.59	1.91×10^{-7}
hsa05219	bladder cancer	9	7.03	2.51×10^{-7}
hsa04722	neurotrophin signaling pathway	13	10.15	5.11×10^{-7}

3 讨论与展望

本研究分析了人参、白术、甘草 3 味 UC 治疗中常用扶正药物的有效成分, 构建了化合物-靶点、疾病-靶点的 PPI 网络, 并对共有靶点进行了富集分析, 为扶正药物-UC 的治疗机制提供了分子层面的参考。

研究表明, 甘草有强大的抗炎、镇痛、抗肿瘤、调

节机体免疫等功能^[10-11]。甘草查尔酮 A 可以有效缓解二甲苯所导致的小鼠耳廓肿胀^[12]; 甘草甜素能够改善硫酸葡聚糖钠 (DSS) 诱导的结肠炎, 显著降低促炎因子的表达, 降低结肠组织髓过氧化物酶 (MPO) 的活性, 减少器官损伤^[13]; 甘草多糖可以提高 NK 细胞的活性, 可选择性增强淋巴细胞的增殖力和活性, 调节多种细胞因子的生成和分泌^[14]。人参具有很好的抗肿瘤、抗疲劳、调节免疫力等作用^[15], 人参皂苷 Rd 可以明显改善 UC 大鼠腹泻、脓血便等症状, 还可以降低大鼠结肠大体损伤评分和组织学评分^[16]。白术可以抗肿瘤、抗炎、镇痛、修复胃肠黏膜、免疫调节等。白术可以升高大鼠结肠组织中 c-Kit 的含量, 促进肠蠕动^[17]; 白术多糖能够调节肠道黏膜修复因子 EGFR 和 TGF- β_1 , 进而起到保护肠上皮细胞的微绒毛、内质网等, 促进肠道黏膜的修复的作用^[18]; 白术内酯 I 可以显著抑制一氧化氮、巨噬细胞的合成, 从而起到抗炎的作用^[19-20]。

KEGG 通路富集分析结果主要包括细胞周期、癌症相关通路、泛素介导的蛋白水解, PI3K/Akt 信号通路、酗酒、雌激素信号通路, ErbB 信号通路、黏合链接等各个通路, 这说明扶正药物对 UC 的治疗可能通过细胞代谢、抗炎、抗肿瘤、激素等方面实现。目前关于 UC 研究较多的有 PI3K/Akt 信号通路, PI3K 是在炎症、肿瘤、代谢等疾病发生中有重要作用的一类第二信使。Akt 是由原癌基因 c-akt 编码的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 为 PI3K 的直接靶蛋白。PI3K/Akt 信号通路的过度活化可使 UC 模型鼠结肠黏膜 p110, p85, Mtor 蛋白表达上调, 引起肠道炎症和肠黏膜的损伤^[21], 这也说明了网络药理学的分析结果与现代药理研究结果是相互论证的。此外, 富集结果中多条通路与癌症相关, 笔者猜想一方面是因为 UC 的发展进程与肠癌有较大关系, 另一方面也与现阶段癌症的相关研究比较全面深入, 涉及的靶点较多有关。

传统医学历史悠久, 有自己独特的辨病辨证体系, 但因配伍复杂、作用机制不明、无公认标准化规范化指标而难以紧跟医学现代化的脚步, 如何实现中医药的精准定位是目前研究者们广泛关注的问题。网络药理学通过虚拟计算机技术, 可预测中药多成分的作用靶点, 总结目前可能的疾病靶点, 基于计算机的动态整合分析, 从分子层面确定中药发挥疗效的相关生物学基础和潜在分子机制, 成为目前中药复方研究的重要方法。不可否认, 由于机体的生物过程是具有连续性和整体性的过程, 加上每个

靶点可能参与多条信号传导、多个生理进程,网络药理学分析存在一定的局限性,但计算机大数据分析已经成为科研发展不可回避的趋势。

上述基于网络药理学对 UC 扶正治则的研究表明,扶正药物治疗 UC 是多选择、多通路的复杂机制过程。目前对于 UC 的治疗关注点主要在于缓解临床症状上,忽视了提高患者生存质量、延长复发周期等问题,使得中医药的研究仅仅停留在简单的疗效观察上。应用中医扶正理念,关注患者临床症状之外的健康管理,真正发挥中医药治疗的优势,是 UC 临床治疗的突破点。

[参考文献]

[1] 弓艳霞,唐艳萍,牛薇,等. 溃疡性结肠炎发病机制及治疗研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志,2018,24(4):512-516.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 黄晓燕,陈广文,陈然,等. 中医药治疗溃疡性结肠炎的机制及进展[J]. 广西中医药,2018,41(5):73-76.

[5] 张声生,李乾乾,沈洪,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009)[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(5):527-532.

[6] 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.

[7] 黎琮毅,林才志,胡乃强,等. 基于“五脏相关性”探讨溃疡性结肠炎的发病机制[J]. 辽宁中医杂志,2019,doi: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20181121.1005.002.html>.

[8] 张良宇,陆为民. 徐景藩治疗溃疡性结肠炎经验[J]. 中医杂志,2018,59(23):1993-1995.

[9] 程龙艳,查安生. 查安生运用益气解毒化瘀方治疗溃疡性结肠炎经验撷拾[J]. 国医论坛,2018,33(5):

27-28.

[10] WEI M Y, MA Y H, LIU Y Y, et al. Urinary metabolomics study on the anti-inflammation effects of flavonoids obtained from Glycyrrhiza[J]. J Chromatogr B, 2018,1086: 1-10.

[11] 姜雪,孙森凤,王悦,等. 甘草药理作用研究进展[J]. 化工时刊,2017,31(7): 25-28.

[12] 崔永明. 甘草黄酮的分离鉴定、药效及其指纹图谱研究[D]. 武汉:华中科技大学,2008.

[13] Kudo T, Okamura S, ZHANG Y J, et al. Topical application of glycyrrhizin preparation ameliorates experimentally induced colitis in rats [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(17): 2223-2228.

[14] 刘三侠,吴俊伟,林永乐. 甘草多糖药理作用研究进展[J]. 中国兽药杂志,2013,47(1): 64-67.

[15] 于雪妮,冯小刚,张建民,等. 人参化学成分与药理作用研究新进展[J]. 人参研究,2019,1(1): 47-51.

[16] 黄艳辉,陈二林,王玉洁,等. 人参皂苷 Rd 治疗大鼠溃疡性结肠炎给药途径的研究[J]. 甘肃医药,2015,34(7):481-484.

[17] 景岚,石欣,张波,等. 白术对“泻剂结肠”大鼠结肠 c-Kit 含量的影响[J]. 江苏医药,2016,42(14): 1544-1546.

[18] 尚秋辰. 白术多糖对大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜修复机理研究[D]. 扬州:扬州大学,2017.

[19] WANG C, DUAN H, HE L. Inhibitory effect of atractylenolide I on angiogenesis in chronic inflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. Eur J Pharmacol, 2009,612(1/3): 143.

[20] 陈琴华,余飞,王红梅,等. 白术内酯 I、II、III 对炎性巨噬细胞细胞因子表达的影响[J]. 中国药师,2017,20(12):2112-2116.

[21] FANG P Z, HUANG H Y, ZHANG T, et al. Experimental study on PI3K/Akt-mTOR signal pathway mediated ulcerative colitis associated carcinogenesis [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2015, 24(7): 802-826.

[责任编辑 孙丛丛]