葛根芩连汤通过 GPR171 通路调控肠固有层 CD4$^+$ T 细胞防治溃疡性结肠炎

孙安琪[1]，杨佳音[1]，袁子雯[1]，杨子宁[1]，孙文广[1]，曹文熙[1]，寇富舜[2]，程　媛[1*]

1. 南京中医药大学中西医结合学院，江苏 南京　210023
2. 南京中医药大学第一临床医学院，江苏 南京　210023

摘　要：目的　明确葛根芩连汤对溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）的治疗作用，并阐明其是否通过靶向 G 蛋白偶联受体 171（G protein-coupled receptor 171，GPR171）调控肠固有层 CD4$^+$ T 细胞功能，从而发挥免疫调节效应。**方法**　在野生型（WT）C57BL/6 小鼠中，采用葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium，DSS）诱导建立 UC 小鼠模型，设置对照组、模型组及葛根芩连汤低、中、高剂量（0.71、1.42、2.84 g/kg）组和美沙拉嗪（100 mg/kg）组，通过疾病活动指数（disease activity index，DAI）、结肠长度、组织病理学评分等评估其药效。进一步通过分子对接模拟葛根芩连汤主要活性成分与 GPR171 蛋白的结合能力。为深入探究分子机制，采用 *GPR171* 基因敲除（*GPR171*$^{-/-}$）小鼠及同背景 WT 小鼠，分别设置模型组与葛根芩连汤（1.42 g/kg）组，对比分析其一般状况、病理损伤、相关炎性因子表达、免疫细胞浸润以及肠固有层 CD4$^+$ T 细胞亚群分化与细胞因子分泌情况。**结果**　在 WT 小鼠中，葛根芩连汤干预后小鼠 DAI 评分降低（P＜0.01、0.001），结肠长度增加（P＜0.05、0.001），组织病理损伤减轻，结肠组织中促炎因子肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，*TNF-α*）、白细胞介素-6（interleukin-6，*IL-6*）、*IL-1β*、*IL-17A* 的 mRNA 表达水平显著下调（P＜0.05、0.01），抗炎因子 *IL-10* 的表达水平显著上调（P＜0.01）。分子对接提示葛根素、甘草苷等成分与 GPR171 具有高亲和力。与 WT 模型组比较，*GPR171*$^{-/-}$模型组小鼠肠道病理损伤更明显，结肠组织中 CD4$^+$ T 细胞浸润及 IL-17A 表达水平显著升高（P＜0.001）。在 *GPR171*$^{-/-}$小鼠中，葛根芩连汤干预后，小鼠的相对初始体质量、结肠长度、DAI 评分与模型组相比均无显著改善，结肠组织中 IL-17A$^+$CD4$^+$ T 细胞比例未见降低，IL-10$^+$CD4$^+$ T 细胞比例未见升高，且上述指标与 WT 葛根芩连汤组相比差异具有统计学意义（P＜0.001），表明葛根芩连汤对 *GPR171*$^{-/-}$小鼠的治疗作用被显著削弱。**结论**　葛根芩连汤对 UC 的治疗作用可能为通过靶向 GPR171，进而抑制 CD4$^+$ T 细胞的促炎性功能极化（以降低 IL-17A 产生为特征），恢复肠道免疫稳态，减轻炎症与黏膜损伤。

关键词：葛根芩连汤；溃疡性结肠炎；GPR171；CD4$^+$ T 细胞；免疫调节；甘草酸；小檗碱；刺芒柄花素；黄芩苷；葛根素

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)21 - 8548 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.21.014

Gegen Qinlian Decoction alleviates ulcerative colitis by regulating intestinal lamina propria CD4$^+$ T cells via GPR171 pathway

SUN Anqi[1], YANG Jiayin[1], YUAN Ziwen[1], YANG Zining[1], SUN Wenguang[1], CAO Wenxi[1], KOU Fushun[2], CHENG Yuan[1]

1. School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective　To investigate the therapeutic effect of Gegen Qinlian Decoction (葛根芩连汤, GQD) on ulcerative colitis (UC) and elucidate whether it exerts immunomodulatory effects by targeting G protein-coupled receptor 171 (GPR171) to regulate the function of CD4$^+$ T cells in the intestinal lamina propria. **Methods**　A UC mouse model was established in wild-type (WT) C57BL/6 mice using dextran sulfate sodium (DSS). The mice were divided into control group, model group, GQD low-, medium- and high-dose (0.71, 1.42, 2.84 g/kg) groups and mesalazine (100 mg/kg) group. The therapeutic efficacy was evaluated by disease activity index

收稿日期：2026-05-27

基金项目：国家自然科学基金青年项目（82305143）；国家自然科学基金青年项目（82505431）；国家自然科学基金青年科学基金经费配套项目（XPT82305143）；南京中医药大学“双百计划”（名老中医药专家学术经验继承项目）第一批（013062024003-22）；2025 年省级大学生创新创业训练计划项目（S202510315007）

作者简介：孙安琪，女，本科生，研究方向为中西医临床医学。E-mail: 026022129@njucm.edu.cn

***通信作者：**程　媛，女，博士，讲师。E-mail: 290535@njucm.edu.cn

(DAI), colon length and histopathological score. Molecular docking was performed to predict the binding affinity of the main active components of GQD to GPR171. To further explore the molecular mechanism, *GPR171* knockout (*GPR171*$^{-/-}$) mice and WT mice of the same background were used. They were divided into model group and GQD (1.42 g/kg) group. General condition, pathological injury, expressions of related inflammatory factors, immune cell infiltration, as well as differentiation and cytokine secretion profiles of CD4$^+$ T cell subsets in the intestinal lamina propria were compared and analyzed. **Results** In WT mice, GQD significantly decreased DAI score ($P < 0.01$, 0.001), increased colon length ($P < 0.05$, 0.001), and alleviated histopathological damage. Meanwhile, the mRNA expression levels of pro-inflammatory factors tumor necrosis factor-α (*TNF-α*), interleukin-6 (*IL-6*), *IL-1β* and *IL-17A* in colon tissue were significantly down-regulated ($P < 0.05$, 0.01), while the expression of anti-inflammatory factor *IL-10* was significantly up-regulated ($P < 0.01$). Molecular docking suggested that components such as puerarin and liquiritin exhibited high affinity for GPR171. Compared with WT model mice, *GPR171*$^{-/-}$ model mice showed more severe intestinal pathological damage, with significantly increased CD4$^+$ T cell infiltration and IL-17A expression in colon tissue ($P < 0.001$). In *GPR171*$^{-/-}$ mice, after GQD intervention, there were no significant improvements in relative initial body weight, colon length, DAI score compared with model group. The proportion of IL-17A$^+$ CD4$^+$ T cells in colon tissue did not decrease, and the proportion of IL-10$^+$ CD4$^+$ T cells did not increase. Moreover, the above indicators were significantly different from those in the WT GQD group ($P < 0.001$), indicating that the therapeutic effect of GQD was largely abolished in *GPR171*$^{-/-}$ mice. **Conclusion** The therapeutic effect of GQD on UC may be achieved by targeting GPR171, thereby inhibiting the pro-inflammatory functional polarization of CD4$^+$ T cells (characterized by reduced IL-17A production), restoring intestinal immune homeostasis, and alleviating inflammation and mucosal damage.

Key words: Gegen Qinlian Decoction; ulcerative colitis; GPR171; CD4$^+$ T cells; immunomodulation; glycyrrhetinic acid; berberine; formononetin; baicalin; puerarin

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）是一种病因不明，以结直肠黏膜与黏膜下层病变为主，呈连续性、弥漫性炎症改变的慢性非特异性炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD），以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要临床表现，具有病程长、难治愈、易复发、易癌变等特点[1]。UC 典型病理特征表现为结肠黏膜损伤及炎性细胞浸润，其中以 T 细胞显著富集为代表，提示免疫功能失调在其发病机制中发挥关键作用[2-3]。G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors，GPCRs）作为细胞表面最大的受体家族，近年来被证实不仅广泛参与将胞外信号转化为关键生理反应的过程，同时对多种免疫细胞具有重要的调控作用，包括 CD4$^+$ T 细胞、CD8$^+$ T 细胞、B 细胞等，是目前药物开发的重要靶点[4-6]。其中特定 GPCR 成员如 G 蛋白偶联受体 171（G protein-coupled receptor 171，GPR171）等在疾病免疫机制中的作用逐渐受到关注。课题组前期研究已证实 GPR171 能够抑制辅助性 T 细胞 17（T helper 17 cell，Th17）分化，调控肠道免疫，减轻肠道炎症，是治疗 UC 的潜在靶点[7]。

UC 在中医属“久痢”“泄泻”等范畴，病位在大肠，与脾、肾等功能失调有关[8]。葛根芩连汤出自《伤寒论》：“太阳病，桂枝证，医反下之，利遂不止……葛根黄芩黄连汤主之”，由葛根、黄芩、黄连、炙甘草组成，是治疗痢疾的经典名方。多项研究证明葛根芩连汤可通过调节 T 细胞功能改善 UC 小鼠结肠炎症[9-10]。然而其对肠固有层 CD4$^+$ T 细胞的具体免疫机制尚未完全阐明，且 GPR171 作为中药干预的潜在靶点，在 UC 中的作用仍有待深入探索。为明确葛根芩连汤是否通过 GPR171 发挥治疗作用，本研究首先在 C57BL/6 野生型（WT）小鼠中开展药效学实验，以确定其最佳药效剂量。在此基础上，进一步采用 *GPR171* 基因敲除（*GPR171*$^{-/-}$）小鼠与 WT 小鼠开展分子机制实验，通过葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium，DSS）诱导小鼠 UC 模型并给予葛根芩连汤干预，从免疫调控角度探讨葛根芩连汤是否靶向 GPR171 介导其治疗效应，从而揭示其作用于肠固有层 CD4$^+$ T 细胞的分子机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 36 只，6～8 周龄，体质量（20±2）g；SPF 级 WT 和 *GPR171*$^{-/-}$雄性 C57BL/6 小鼠各 12 只，7 周龄，体质量（20±2）g，均购自上海南方模式生物科技股份有限公司，生产许可证号 SCXK（沪）2019-0002、SCXK（沪）2024-0007，动物质量合格证号 20190002040299、20251217Abzz06000000078。所有动物均饲养于南京中医药大学 SPF 级动物实验中心，环境温度控制在（22±2）℃，相对湿度维持在（45±5）%，室内明暗交替各 12 h。本实验方案经南京中医药大学实

验动物伦理委员会批准，伦理审查编号 202410A094、202601A034。

1.2 药材

葛根芩连汤由葛根 15 g、黄芩 9 g、黄连 9 g、炙甘草 6 g 组成，均为中药配方颗粒，购自华润三九医药股份有限公司，批号分别为 2412008C、2412001C、2411001C、2412003C。将以上中药配方颗粒混匀后加入蒸馏水分别配制成 0.075、0.150、0.300 g/mL 的混悬液，采用 HPLC 法检测葛根芩连汤中甘草酸、小檗碱、刺芒柄花素、黄芩苷、葛根素的质量浓度分别为 5.00、16.19、0.07、28.33、48.00 mg/mL。

1.3 药品与试剂

美沙拉嗪肠溶片（5-amino salicylic acid，5-ASA，批号 L20032A）购自德国 Dr. Falk Pharma GmbH 公司；DSS（相对分子质量 36 000～50 000，批号 G1124001644A）购自美国 MP Biomedicals 公司；苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色液（批号 914N033、2230628002）、AB-PAS 染色液（批号 20210830）购自北京索莱宝科技有限公司；CD4 抗体（GK1.5，批号 L0924）购自美国圣克鲁斯生物技术有限公司；髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）抗体（批号 00157865）购自武汉三鹰生物技术有限公司；F4/80 抗体（批号 00113483）购自武汉赛维尔生物科技有限公司；CD4 抗体（批号 B433864）、白细胞介素-17α（interleukin-17α，IL-17A）抗体（批号 B458532）、γ 干扰素（interferon-γ，IFN-γ）抗体（批号 B458767）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）抗体（批号 B453677）、IL-10 抗体（批号 B450451）购自 Biolegend（北京）生物科技有限公司。

1.4 仪器

HM 340E 型组织切片机（美国 Epredia 公司）；Axio Vert A1 型倒置荧光显微镜（德国 ZEISS 公司）；WX80+型超速离心机、LightCycler96 型荧光定量 PCR 仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；BD LSRFortessa 型流式细胞仪（美国 BD Biosciences 公司）。

2 方法

2.1 葛根芩连汤干预 UC 小鼠的药效学研究

2.1.1 分组、造模与给药 经 1 周适应性喂养后，采用随机数字表法将 36 只 SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠分为对照组、模型组及葛根芩连汤低、中、高剂量（0.71、1.42、2.84 g/kg[11]）组和 5-ASA（100 mg/kg）组，每组 6 只。除对照组外，其余小鼠连续 7 d 自由饮用 2% DSS 溶液诱导 UC 模型。造模结束后，各给药组 ig 相应药物（10 mL/kg），对照组和模型组 ig 等体积的蒸馏水，1 次/d，连续给药 7 d。

2.1.2 检测指标 （1）一般情况、疾病活动指数（disease activity index，DAI）及结肠长度；（2）结肠组织病理学。

2.2 葛根芩连汤干预 UC 小鼠的机制研究

2.2.1 分组、造模与给药 将 12 只 SPF 级雄性 *GPR171*$^{-/-}$小鼠和 12 只同背景 SPF 级雄性 WT 小鼠经 1 周适应性喂养后，分别随机分为模型组和葛根芩连汤（1.42 g/kg）组，即 WT 模型组、WT 给药组、*GPR171*$^{-/-}$模型组、*GPR171*$^{-/-}$给药组。所有小鼠连续 7 d 自由饮用 2% DSS 溶液诱导 UC 模型。造模结束后，给药组 ig 相应药物（10 mL/kg），模型组 ig 等体积的蒸馏水，1 次/d，连续给药 7 d。

2.2.2 检测指标 （1）一般情况及结肠长度；（2）结肠组织病理学；（3）结肠组织炎性细胞因子 mRNA 表达；（4）免疫组织化学检测；（5）流式细胞术检测肠固有层 $CD4^+$ T 细胞亚群。

2.3 取材

末次给药后，禁食不禁水 12 h，小鼠 ip 3%戊巴比妥钠麻醉（5 mL/kg），颈椎脱臼安乐死。开腹观察结肠是否有黏连、狭窄等病变，游离全结肠并截取，在冰生理盐水中沿肠系膜缘剪开肠腔，漂洗肠内容物，取末端 1～2 cm 结肠组织，置于 4%多聚甲醛溶液中固定。

2.4 小鼠一般情况、DAI 及结肠长度测定

每日记录小鼠体质量、便潜血化验并记录便质，以相对初始体质量和 DAI 评分评价 UC 严重程度和葛根芩连汤的药效。DAI 评分标准见表 1。

相对初始体质量＝当前体质量/初始体质量

表 1 DAI 评分标准

Table 1 DAI scoring criteria

评分	体质量下降率（x）/%	大便性状	大便潜血
0	$0 \leqslant x < 1$	正常	无
1	$1 \leqslant x < 5$	—	—
2	$5 \leqslant x < 10$	松散	阳性
3	$10 \leqslant x < 15$	—	—
4	$x \geqslant 15$	腹泻	肉眼血便

DAI＝（体质量下降率＋大便性状＋大便潜血）/3。

DAI = (body weight loss rate + stool consistency + fecal occult blood)/3.

2.5 HE 和 AB-PAS 染色观察结肠组织病理学变化

取于 4%多聚甲醛溶液中固定的结肠组织，石蜡包埋、切片后依次进行 HE、AB-PAS 染色，于显微镜下观察各组小鼠结肠组织病理形态学变化。根据组织病理学评分标准[12-13]（表 2），对各组小鼠的结肠组织损伤指数进行量化评分。

表 2 组织病理学评分标准

Table 2 Histopathological scoring criteria

炎症程度	病变范围	隐窝损伤程度	评分
无	无	无	0
轻度	黏膜下层	基底1/3被破坏	1
中度	肌层	基底2/3被破坏，仅有完整表面上皮	2
重度	质膜层	全部隐窝和上皮被破坏	3

2.6 qRT-PCR 检测结肠组织目的基因表达

取结肠组织，按照试剂盒说明书提取总 RNA 并合成 cDNA，进行 qRT-PCR 分析。引物序列见表 3，将 *GAPDH* 作为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。

2.7 免疫组化检测结肠组织 CD4、MPO、F4/80 的表达

制备厚度为 5 μm 的结肠组织石蜡切片，经烘片、脱蜡水化、Tris-EDTA 抗原修复后，用 3%过氧化氢消除内源性过氧化物酶，用 5%牛血清白蛋白（bovine serum albumin，BSA）于室温封闭 60 min，滴加一抗，4 ℃孵育过夜；用含聚山梨酯-20 的 PBST 清洗，室温孵育二抗，DAB 显色和苏木素复染后，置于共聚焦显微镜下观察并拍照。

表 3 引物序列

Table 3 Primer sequences

基因	上游引物序列 (5’-3’)	下游引物序列 (5’-3’)
GAPDH	GGTTGTCTCCTGCGACTTCA	TGGTCCAGGGTTTCTTACTCC
TNF-α	CAGGCGGTGCCTATGTCTC	CGATCACCCCGAAGTTCAGTAG
IL-17A	TCAGCGTGTCCAAACACTGAG	CGCCAAGGGAGTTAAAGACTT
Rorc	CGCGGAGCAGACACACTTA	CCCTGGACCTCTGTTTTGGC
IFN-γ	ATGAACGCTACACACTGCATC	CCATCCTTTTGCCAGTTCCTC
Tbx21	AGCAAGGACGGCGAATGTT	GTGGACATATAAGCGGTTCCC
IL-1β	GCAACTGTTCCTGAACTCAACT	ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT
IL-6	TAGTCCTTCCTACCCCAATTTCC	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
IL-10	AGCCTTATCGGAAATGATCCAGT	GGCCTTGTAGACACCTTGGT

Rorc-维甲酸相关孤儿受体 C；*Tbx21*-T-box 转录因子 21。

Rorc-RAR-related orphan receptor C; *Tbx21*-T-box transcription factor 21.

2.8 流式细胞术检测肠固有层 $CD4^+$ T 细胞因子分泌水平

收集肠固有层细胞，加入 1 mL 流式细胞分选缓冲液（fluorescence-activated cell sorting buffer，FACS buffer）清洗细胞，4 ℃、1 800 r/min 离心 10 min，弃去上清液。加入荧光素偶联标记单抗的反应体系，4 ℃避光孵育 30 min 后，加入 1 mL FACS buffer 混匀终止染色，4 ℃、1 800 r/min 离心 8 min，清洗残余抗体。加入细胞破膜液，4 ℃破膜 30 min，清洗，离心并收集细胞，进行胞内细胞因子染色，4 ℃避光孵育 30 min 后，加入 1 mL FACS buffer 混匀终止染色，清洗沉淀。加入 1%多聚甲醛 300 μL 充分混匀，固定细胞。使用流式细胞仪检测，分析各种细胞表面分子和细胞因子的表达水平。

2.9 分子对接实验

根据口服利用度≥30%、类药性≥0.18，从 TCMSP 数据库（https://www.tcmsp-e.com）和 SwissTargetPrediction 网站（http://www.swisstargetprediction.ch）检索葛根芩连汤中葛根、黄芩、黄连、甘草 4 味药的有效成分与有效成分靶点，结合文献报道[14]选取葛根素、黄芩苷、小檗碱、甘草苷、刺芒柄花素 5 个有效成分进行分子对接。从 UniProt（https://www.uniprot.org）中获取 GPR171（O14626）的结构，从 PubChem 数据库中获取葛根素、黄芩苷、小檗碱、甘草苷、刺芒柄花素（Compound CID 分别为 5281807、2353、64982、503737、5280378）的结构。分别使用 CB-Dock2、Protein Plus 网站进行分子对接和蛋白活性口袋预测，并将结果采用 PyMOL 和 Discovery Studio Visualizer 进行可视化[15-16]。

2.10 统计学分析

采用 IBM SPSS Statistics 31.0 软件和 GraphPad Prism 10.1.2 软件对实验数据进行处理，结果以

$\bar{x} \pm s$ 表示。多组间采用单因素方差分析（One-way ANOVA）比较，组间整体具有统计学意义时，运用 LSD-*t* 检验进行多重比较。

3　结果

3.1　葛根芩连汤干预 UC 小鼠的药效学研究

3.1.1　葛根芩连汤对 UC 小鼠一般情况的影响　对照组小鼠精神状态良好，反应灵敏，毛色光亮，饮食正常，粪便呈颗粒状；模型组小鼠精神萎靡，反应迟钝，毛发暗淡稀疏，体质量显著下降（$P<0.001$，表 4），DAI 评分明显升高（$P<0.001$），结肠长度缩短（$P<0.05$），伴脓血便或稀便；与模型组比较，各给药组小鼠以上情况均得到不同程度改善，体质量恢复（$P<0.05$、0.001），DAI 评分降低（$P<0.01$、0.001），结肠长度增加（$P<0.05$、0.001）。

3.1.2　葛根芩连汤对 UC 小鼠结肠组织病理变化的影响　HE 染色结果（图 1-A、C）显示，对照组黏膜上皮完整，隐窝排列整齐，未见明显炎细胞浸润与溃疡形成；模型组结肠黏膜上皮破损严重，隐窝等肠壁结构破坏，固有层可见大量炎细胞浸润，溃疡形成，组织学评分显著升高（$P<0.001$）。各给药组小鼠结肠病理表现较模型组均有不同程度改善，其中，葛根芩连汤低剂量组小鼠黏膜损伤及炎性细

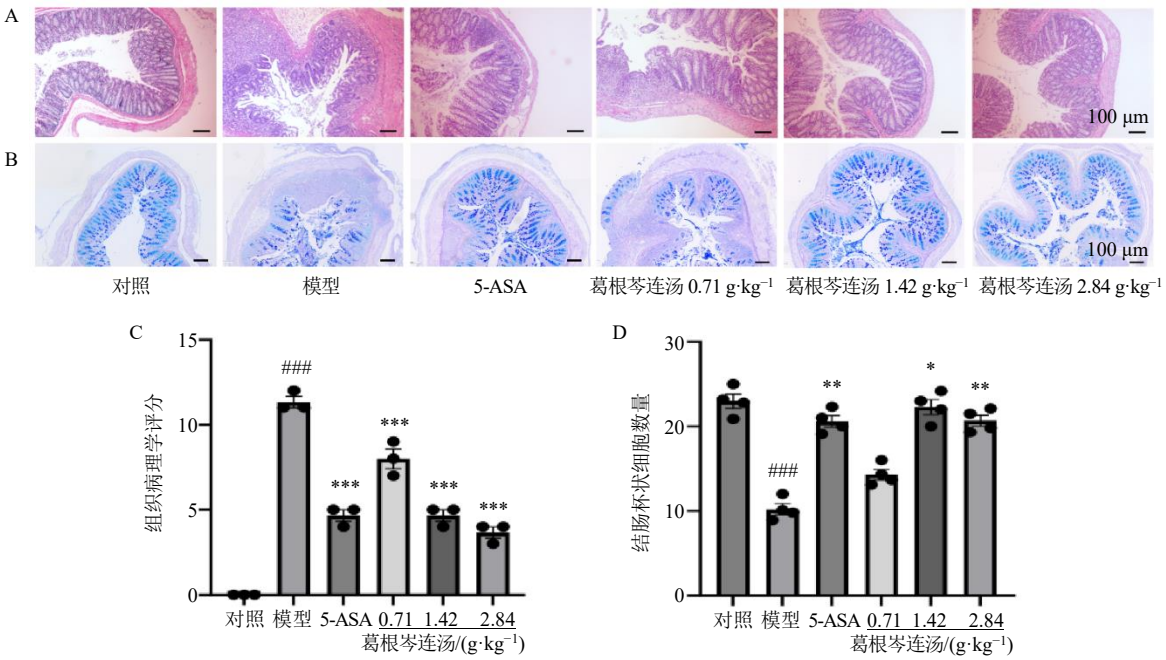
表 4　葛根芩连汤对 UC 小鼠体质量、DAI 评分和结肠长度的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Table 4　Effect of Gegen Qinlian Decoction on body weight, DAI score and colon length of UC mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	末次体质量/g	DAI评分	结肠长度/cm
对照	—	27.58±1.55	0.00±0.00	7.00±0.34
模型	—	18.48±0.95$^{\#\#\#}$	9.00±2.65$^{\#\#\#}$	5.51±0.40$^{\#}$
5-ASA	0.10	22.06±2.04*	3.67±0.58***	6.99±0.67*
葛根芩连汤	0.71	22.65±1.78*	4.67±0.58**	7.08±1.04*
	1.42	23.92±2.18***	4.00±0.82***	7.99±0.52***
	2.84	23.53±3.12***	3.50±0.58***	8.10±0.47***

与对照组比较：$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#\#}P<0.001$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$　$^{***}P<0.001$。

$^{\#}P < 0.05$　$^{\#\#\#}P < 0.001$ *vs* control group; $^{*}P < 0.05$　$^{**}P < 0.01$　$^{***}P < 0.001$ *vs* model group.



A-HE 染色（×100）；B-AB-PAS 染色（×100）；C-结肠组织病理学评分（n=3）；D-结肠杯状细胞数量（n=4）；与对照组比较：$^{\#\#\#}P<0.001$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$　$^{***}P<0.001$。

A-HE staining (× 100); B-AB-PAS staining (× 100); C-histopathological score of colon tissue (n = 3); D-goblet cell count in colon (n = 4); $^{\#\#\#}P < 0.001$ *vs* control group; $^{*}P < 0.05$　$^{**}P < 0.01$　$^{***}P < 0.001$ *vs* model group.

图 1　葛根芩连汤对 UC 小鼠结肠组织病理变化的影响

Fig. 1　Effect of Gegen Qinlian Decoction on pathological changes of colon tissue in UC mice

胞浸润略有减轻，但隐窝结构仍欠完整；中剂量组小鼠黏膜结构修复明显，隐窝排列较规则，炎细胞浸润显著减少；高剂量组小鼠结肠的部分区域黏膜已接近正常，但总体疗效略次于中剂量组；5-ASA 组小鼠黏膜损伤减轻，隐窝结构恢复，其效果优于葛根芩连汤低剂量组，与葛根芩连汤高剂量组相当，略次于葛根芩连汤中剂量组。以上结果表明，葛根芩连汤对 DSS 诱导的 UC 小鼠结肠黏膜损伤具有剂量相关性的修复作用，其中以中、高剂量组效果最佳。

AB-PAS 染色结果（图 1-B、D）显示，对照组结肠黏膜结构完整，杯状细胞排列紧密；模型组可见黏膜结构严重受损，杯状细胞数量显著减少（$P<0.001$），形态萎缩，AB-PAS 阳性区着色浅淡，连续性中断；各给药组均显示出不同程度的修复作用，5-ASA 组杯状细胞数量回升（$P<0.01$），黏液屏障得到改善，葛根芩连汤中、高剂量组杯状细胞数量显著增加（$P<0.05$、0.01），表明葛根芩连汤能修复 UC 小鼠结肠黏膜屏障，减轻病理损伤。

3.2 分子对接结果

为评估葛根芩连汤中关键活性成分与 GPR171 蛋白的结合能力，进行分子对接模拟。基于 TCMSP 数据库筛查与文献分析[14]，筛选出葛根芩连汤 5 种核心活性成分进行分子对接，分别是葛根（葛根素、刺芒柄花素）、黄芩（黄芩苷）、黄连（小檗碱）和甘草（甘草苷）的代表性化合物[17]。分子对接模拟见图 2，5 种活性成分均能成功嵌合于 GPR171 的结合口袋，其结合能均低于−7 kcal/mol（1 kcal/mol＝4.184 kJ/mol），其中葛根素与甘草苷结合能低于−10 kcal/mol，显示与 GPR171 具有较强的结合能力。

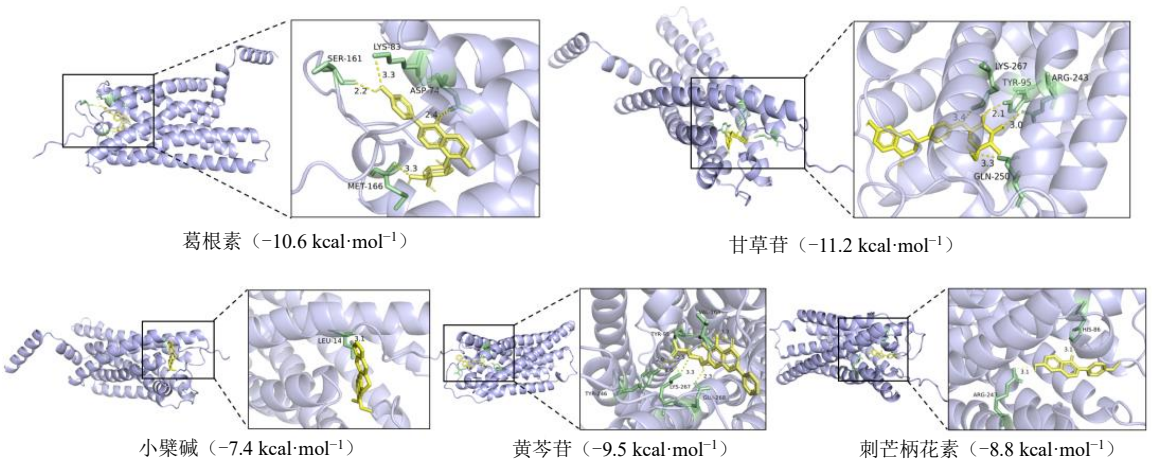


图 2 葛根芩连汤关键活性成分与 GPR171 的分子对接示意图

Fig. 2 Schematic diagram of molecular docking between key active ingredients of Gegen Qinlian Decoction and GPR171

进一步由 Protein Plus 预测的蛋白活性口袋分析揭示，GPR171 蛋白表面存在多个潜在的结合区域。所有 5 种小分子配体均主要占据所预测的最大口袋 Pocket-0 中，表明该区域可能是 GPR171 结合配体的核心位点。此外，葛根素与甘草苷除位于 Pocket-0 外，其部分结构域还延伸并稳定结合于另 1 个独立的活性口袋 Pocket-4，呈现出独特的双口袋结合模式，提示葛根素与甘草苷可能通过与 Pocket-0 和 Pocket-4 中不同氨基酸残基的协同作用，与 GPR171 形成更为复杂和稳定的结合构象。

从分子相互作用分析，所有活性成分均通过范德华力与 GPR171 结合，5 种成分均可形成常规氢键。结合构象分析（图 3）显示，部分关键残基在结合中具有重要作用。如 TYR246 和 CYS165 分别为 GPR171 与多个配体（葛根素/黄芩苷/刺芒柄花素、葛根素/黄芩苷/小檗碱/甘草苷）的共同作用位点，其中 TYR246、TYR295 和 LYS267 参与 GPR171 与黄芩苷、甘草苷的氢键形成。此外，5 个配体还通过范德华力、疏水作用及 π 相关作用等多种方式与 GPR171 稳定结合，表现出一定的结构结合特异性。上述结构差异为小分子与 GPR171 蛋白不同的结合模式及调控 GPR171 通路进而影响 UC 提供了重要的结构基础。

3.3 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠的影响

3.3.1 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠一般情况的影响 课题组前期研究证实，在基础状态下，*GPR171*$^{-/-}$小鼠与 WT 小鼠相比，其肠道组织形

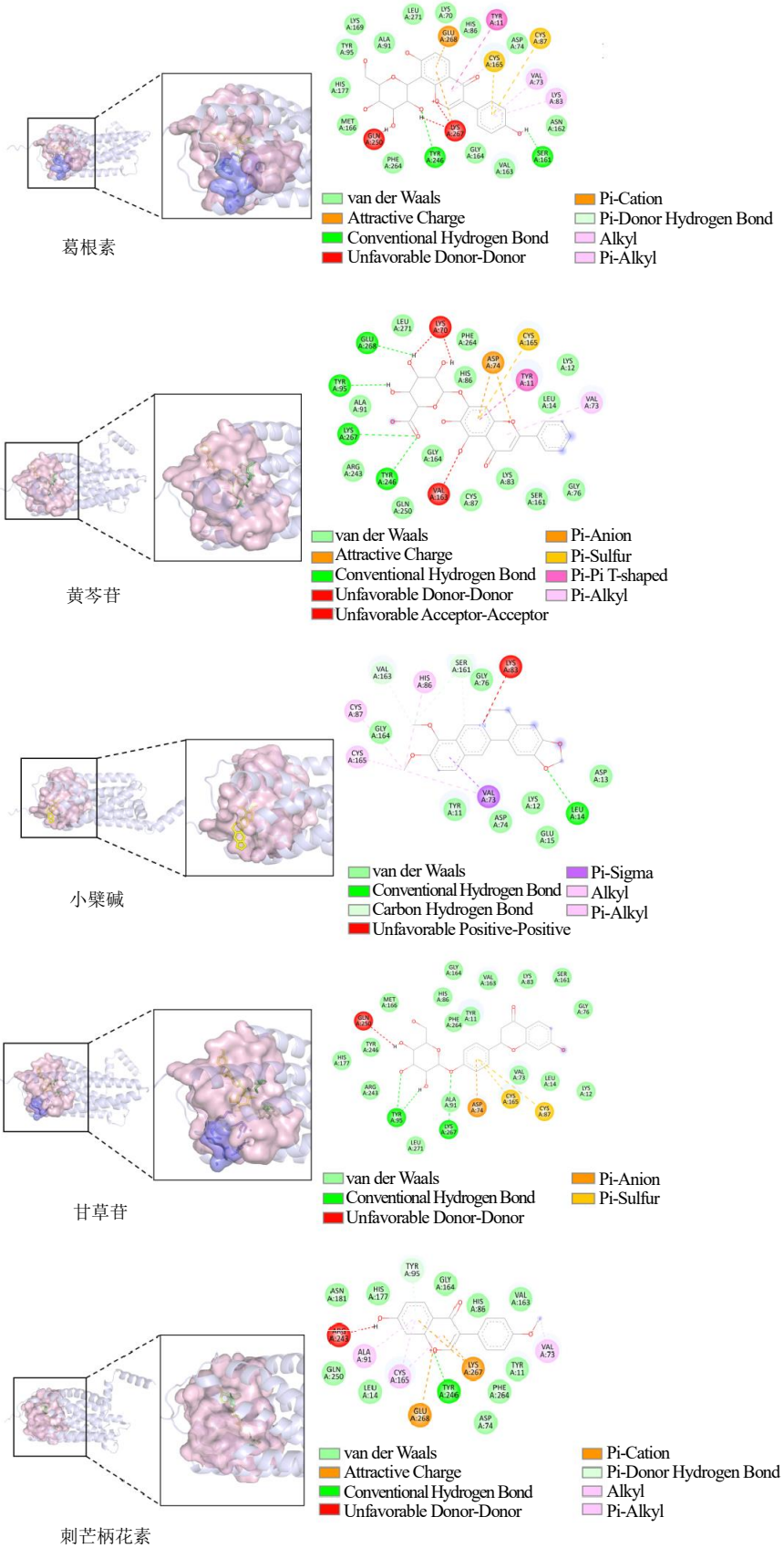


图 3　分子对接构象 (表面和二维相互作用)

Fig. 3　Molecular docking conformations (surface and 2D interaction diagrams)

态、上皮屏障结构及主要免疫细胞群的比例和分布均未观察到显著差异[7]。如表 5 所示，经 DSS 诱导造模后，*GPR171*$^{-/-}$模型组小鼠的相对初始体质量和结肠长度均明显低于 WT 模型组（P＜0.05、0.001），DAI 评分显著高于 WT 模型组（P＜0.01），表明 *GPR171* 基因缺失会加剧 UC 的炎症表型。在 WT 小鼠中，葛根芩连汤干预能够显著改善相对初始体质量和结肠长度（P＜0.001），并降低 DAI 评分。而在 *GPR171*$^{-/-}$小鼠中，*GPR171*$^{-/-}$葛根芩连汤组上述指标与 *GPR171*$^{-/-}$模型组相比均无显著改善，且与 WT 葛根芩连汤组相比存在明显差异（P＜0.001），提示 GPR171 可能是葛根芩连汤发挥治疗作用的关键潜在靶点。

3.3.2 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠结肠组织病理学改变的影响 如图 4 所示，*GPR171*$^{-/-}$模型组的病理评分显著高于 WT 模型组（P＜0.01），且杯状细胞数量明显减少，黏膜屏障严重损伤，表明 GPR171 的缺失加剧了结肠黏膜的炎症损伤与病理变化。WT 葛根芩连汤组的病理评分显著低于 WT 模型组（P＜0.001），提示葛根芩连汤能有效缓解 WT 模型小鼠的结肠组织病理损伤。*GPR171*$^{-/-}$葛根芩连汤组的病理评分虽较 *GPR171*$^{-/-}$模型组有所下降（P＜0.05），但仍显著高于 WT 葛根芩连汤组（P＜0.001），表明在 *GPR171*$^{-/-}$小鼠中，葛根芩连汤修复黏膜屏障的作用明显减弱。

3.3.3 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠结肠组织炎性细胞因子表达的影响 如表 6 所示，与 WT 模型组比较，*GPR171*$^{-/-}$模型组小鼠结肠组织 *IL-17A* 及其关键转录因子 *Rorc* 的表达水平显著上调（P＜0.05、0.001），表明 *GPR171* 基因缺失可加剧 UC 小鼠的 Th17 型免疫反应。在 WT 模型小鼠中，葛根芩连汤有效抑制了 *TNF-α*、*IL-1β*、*IL-6* 等促炎因子表达，下调 Th17 通路核心因子（*IL-17A*、*Rorc*）及辅助性 T 细胞 1 型（Type 1 T helper cell，Th1）通路关键转录因子 *Tbx21* 的表达，促进抗炎因子 *IL-10* 的表达（P＜0.01），表明葛根芩连汤能够通过抑制过度活化的 Th1 及 Th17 免疫应答来增强抗炎作用。与 WT 葛根芩连汤组比较，*GPR171*$^{-/-}$葛根芩连

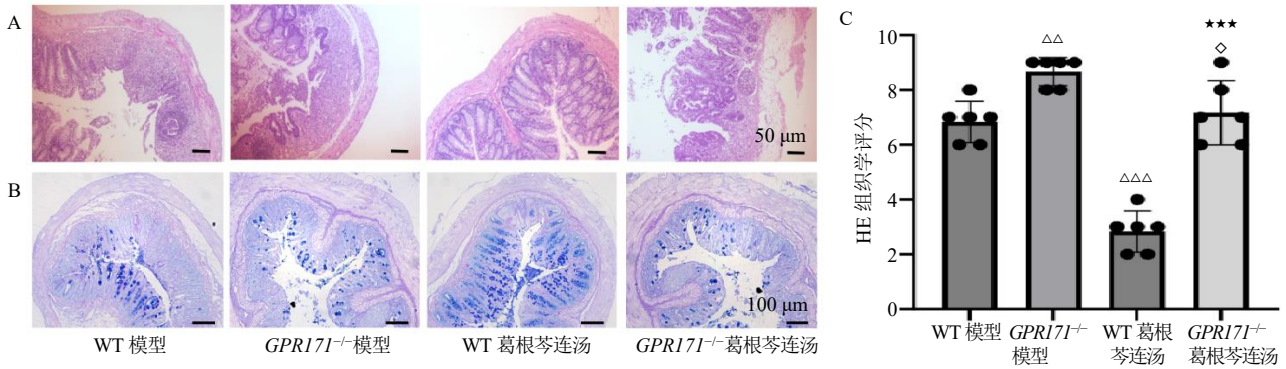
表 5 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠相对初始体质量、DAI 评分和结肠长度的影响（$\bar{x} \pm s$，n = 6）

Table 5 Effect of Gegen Qinlian Decoction on relative initial body weight, DAI score and colon length of DSS-induced *GPR171*$^{-/-}$ mice ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	相对初始体质量/%	DAI评分	结肠长度/cm
WT模型	—	91.09±2.62	2.06±0.44	6.43±0.49
GPR171$^{-/-}$模型	—	82.93±3.24△△△	2.89±0.34△△	5.52±0.44△
WT葛根芩连汤	1.42	103.48±1.75△△△	1.44±0.40	8.03±0.31△△△
GPR171$^{-/-}$葛根芩连汤	1.42	82.24±3.49★★★	2.50±0.55★★★	5.93±0.59★★★

与 WT 模型组比较：△P＜0.05 △△P＜0.01 △△△P＜0.001；与 WT 葛根芩连汤组比较：★P＜0.05 ★★P＜0.01 ★★★P＜0.001，表 6、7 同。

△P < 0.05 △△P < 0.01 △△△P < 0.001 *vs* WT model group; ★P < 0.05 ★★P < 0.01 ★★★P < 0.001 *vs* WT Gegen Qinlian Decoction group, same as tables 6, 7.



A-HE 染色（×100）；B-AB-PAS 染色（×100）；C-结肠组织病理学评分（n=6）；与 WT 模型组比较：△P＜0.05 △△P＜0.01 △△△P＜0.001；与 *GPR171*$^{-/-}$模型组比较：◇P＜0.05 ◇◇P＜0.01；与 WT 葛根芩连汤组比较：★★★P＜0.001，图 5 同。

A-HE staining (× 100); B-AB-PAS staining (× 100); C-histopathological score of colon tissue (n = 6); △P < 0.05 △△P < 0.01 △△△P < 0.001 *vs* WT model group; ◇P < 0.05 ◇◇P < 0.01 *vs* *GPR171*$^{-/-}$ model group; ★★★P < 0.001 *vs* WT Gegen Qinlian Decoction group, same as fig. 5.

图 4 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠结肠组织病理学改变的影响

Fig. 4 Effect of Gegen Qinlian Decoction on colonic histopathological changes in DSS-induced *GPR171*$^{-/-}$ mice

表 6 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠结肠组织炎性细胞因子表达的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Table 6 Effect of Gegen Qinlian Decoction on expressions of in inflammatory cytokines in colon of DSS-induced *GPR171*$^{-/-}$ mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	基因相对表达量			
		TNF-α	*IL-17A*	*Rorc*	*IFN-γ*
WT模型	—	1.64±0.75	2.53±0.79	2.32±0.68	1.88±0.39
GPR171$^{-/-}$模型	—	4.52±2.76	4.87±1.07△△△	4.96±1.81△	2.35±0.77
WT葛根芩连汤	1.42	1.04±0.32	1.06±0.41△	1.02±0.23	1.00±0.31
GPR171$^{-/-}$葛根芩连汤	1.42	3.39±2.29	4.70±0.80★★★	4.54±1.97★★	2.36±1.00★

组别	剂量/(g·kg^{-1})	基因相对表达量			
		Tbx21	*IL-1β*	*IL-6*	*IL-10*
WT模型	—	2.39±0.73	2.13±0.80	2.88±0.98	0.98±0.34
GPR171$^{-/-}$模型	—	2.63±0.76	3.25±0.86	3.20±1.00	0.82±0.19
WT葛根芩连汤	1.42	1.06±0.40△	1.03±0.30	1.05±0.34△△	1.59±0.24△△
GPR171$^{-/-}$葛根芩连汤	1.42	2.26±0.72★★	2.96±1.05★★	2.74±0.84★	0.79±0.27★★★

汤组小鼠结肠组织中促炎因子（*IL-1β*、*IL-6*）及 Th17 通路相关因子（*IL-17A*、*Rorc*）水平均显著升高（$P<0.05$、0.01、0.001），而抗炎因子 *IL-10* 的表达水平显著降低（$P<0.001$），提示葛根芩连汤对 UC 小鼠的治疗作用，特别是对 Th17 与 Th1 免疫轴的抑制及对抗炎的促进作用主要由 GPR171 介导。

3.3.4 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠结肠上皮细胞中 CD4、MPO、F4/80 表达的影响 如图 5 所示，与 WT 模型组比较，*GPR171*$^{-/-}$模型组 CD4 细胞、MPO（中性粒细胞标志物）及 F4/80（巨

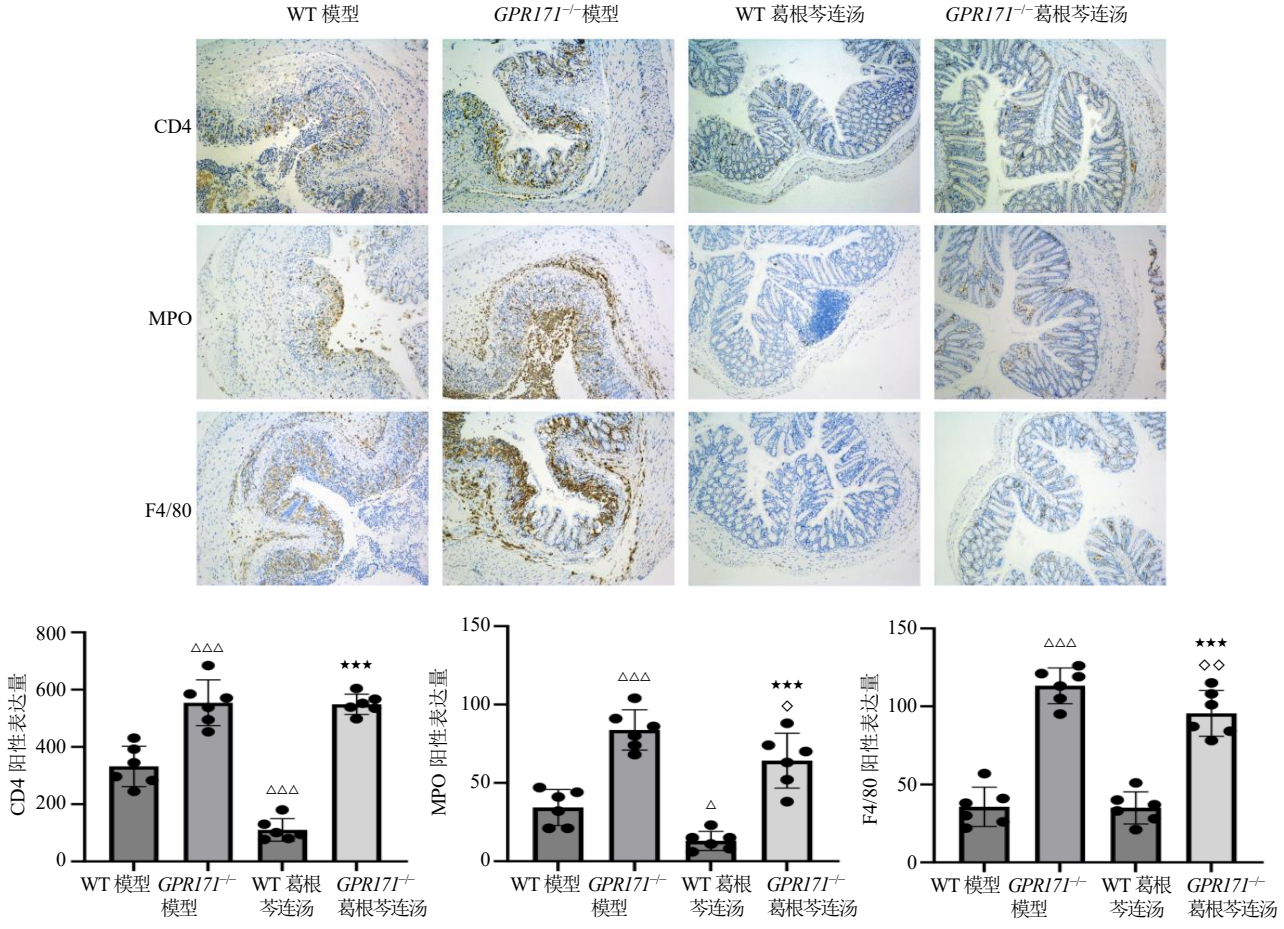


图 5 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠结肠上皮细胞中 CD4、MPO、F4/80 表达的影响（×100；$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Fig. 5 Effect of Gegen Qinlian Decoction on expression levels of CD4, MPO and F4/80 in colonic epithelial cells of DSS-induced *GPR171*$^{-/-}$ mice (× 100; $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

噬细胞标志物）的表达水平均显著升高（$P<0.001$），提示 *GPR171* 基因缺失显著加剧了 UC 小鼠结肠组织的免疫细胞浸润。*GPR171*$^{-/-}$葛根芩连汤组和 *GPR171*$^{-/-}$模型组 CD4、MPO、F4/80 表达无显著差异，葛根芩连汤干预效果被严重削弱，对 CD4$^+$ T 细胞影响尤为明显。表明葛根芩连汤的免疫调节作用靶向 GPR171，该靶向作用的核心效应在于深度抑制结肠固有层免疫细胞（尤其是 CD4$^+$ T 细胞）的募集与活化。

3.3.5 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠肠固有层 CD4$^+$ T 细胞亚群分化的影响 为阐明葛根芩连汤对肠固有层 CD4$^+$ T 细胞功能极化的影响，通过流式细胞术分析分泌关键促炎因子（TNF-α、IL-17A、IFN-γ）的 CD4$^+$ T 细胞比例与分泌抑炎因子（IL-10）的 CD4$^+$ T 细胞比例。如图 6 和表 7 所示，在 WT 小鼠中，与 WT 模型组比较，WT 葛根芩连汤组肠固有层中分泌 TNF-α、IL-17A 及 IFN-γ 的 CD4$^+$ T 细胞比例均显著降低（$P<0.01$、0.001），

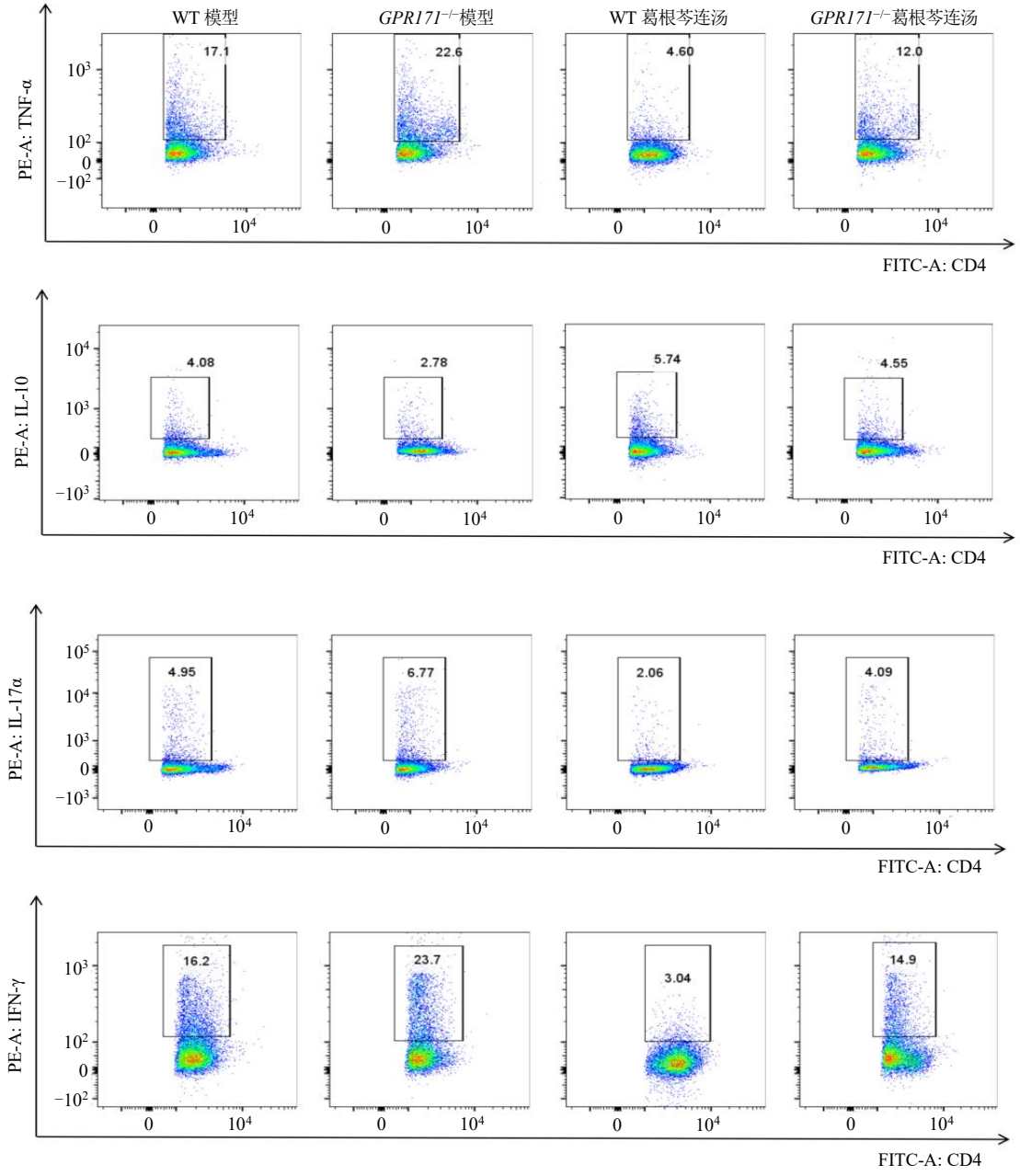


图 6 葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠肠固有层 CD4$^+$ T 细胞亚群分化的影响

Fig. 6 Effect of Gegen Qinlian Decoction on differentiation of CD4$^+$ T cell subsets in intestinal lamina propria of DSS-induced *GPR171*$^{-/-}$ mice

表 7　葛根芩连汤对 DSS 诱导的 *GPR171*$^{-/-}$小鼠肠固有层 CD4$^+$ T 细胞因子分泌的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 6$）

Table 7　Effect of Gegen Qinlian Decoction on secretion of CD4$^+$ T cytokines in intestinal lamina propria of DSS-induced *GPR171*$^{-/-}$ mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	细胞比例/%			
		TNF-α$^+$ CD4$^+$	IL-17A$^+$ CD4$^+$	IFN-γ$^+$ CD4$^+$	IL-10$^+$ CD4$^+$
WT模型	—	8.76±1.05	6.33±0.92	5.14±0.88	1.82±0.41
GPR171$^{-/-}$模型	—	11.95±1.37△△	9.41±1.25△△△	7.62±1.06△△	0.95±0.28△
WT葛根芩连汤	1.42	4.23±0.91△△	2.68±0.74△△△	2.87±0.65△△	3.95±0.69△△
GPR171$^{-/-}$葛根芩连汤	1.42	11.02±1.56★★★	8.97±1.31★★★	7.18±0.97★★★	1.08±0.32★★★

分泌抑炎因子 IL-10 的 CD4$^+$ T 细胞比例显著升高（$P<0.01$），表明葛根芩连汤能够有效抑制 CD4$^+$ T 细胞向促炎的 Th17 亚型分化，并促进其抗炎功能。*GPR171*$^{-/-}$模型组 TNF-α$^+$ CD4$^+$ T 细胞、IL-17A$^+$ CD4$^+$ T 细胞及 IFN-γ$^+$ CD4$^+$ T 细胞的比例较 WT 模型小鼠显著升高（$P<0.01$、0.001），提示促炎性 CD4$^+$ T 细胞反应增强，表明 GPR171 缺失会加重 DSS 诱导的结肠炎。*GPR171*$^{-/-}$葛根芩连汤组细胞因子阳性比例与 *GPR171*$^{-/-}$模型组差异无统计学意义，表明 GPR171 是葛根芩连汤调控肠固有层 CD4$^+$ T 细胞由促炎状态向抗炎状态转变的核心分子靶点。

4　讨论

UC 作为一种慢性、复发性炎症性肠病，其发病机制复杂，与遗传、环境、肠道菌群及免疫因素的复杂交互作用密切相关，其中肠道免疫紊乱被视为核心环节[18-20]。GPCRs 作为人类基因组中最大的受体家族，广泛参与生理与病理过程的调控，一直是药物研发的关注焦点[21]。在免疫系统中，特定 GPCR 成员是调节 T 细胞功能的关键分子，特别是在 CD4$^+$ T 细胞亚群的分化、迁移和效应功能中发挥重要作用。活动期 IBD 患者 CD4$^+$ T 细胞中 GPR65 表达显著上调，通过下调 NUAK2 促进肠黏膜 Th1、Th17 细胞分化及炎症反应[22]；GPR15 则作为调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）的归巢受体，调控 Treg 细胞在 UC 患者外周血和结肠非炎症部位的差异表达，并与菌群代谢物减少相关联，可作为潜在治疗靶点[23]。此外，部分 GPCRs 在多种细胞中均有表达，如肠上皮细胞中 GPR35 通过感应犬尿酸维持上皮屏障功能和肠道菌群稳态，其缺失可加剧 DSS 诱导的结肠炎[24]；GPR4 通过赖氨酰氧化酶样蛋白 2（lysyl oxidase like protein 2，LOXL2）介导的细胞外基质重塑促进免疫排斥[25]；GPR68 则介导促炎反应，加剧结肠炎症[26]。其中，GPR171 作为近年来备受关注的新兴 GPCR 成员和潜在治疗靶点，在调控多种生理及病理过程中的重要作用日益明确，其研究价值也随之凸显。GPR171 能够通过 Gi/o 偶联[27]，并借助小分子配体 MS15203 调节疼痛信号[28]；还作为下丘脑中的功能性受体被神经肽 BigLEN 特异性激活[29]、被小分子激动剂 MS0015203 选择性激活[30]，参与体质量与代谢的调控；通过介导内源性配体 BigLEN 的信号减轻焦虑与恐惧[31]；还在免疫系统中发挥关键作用——既能抑制 T 细胞活化并限制抗肿瘤免疫[32]，也可介导肥大细胞分泌 C-C 基序趋化因子配体 2 促进胃部炎症[33]。课题组前期研究明确 GPR171 可通过抑制脂肪酸结合蛋白 5（fatty acid binding protein 5，FABP5）介导的 Th17 细胞分化及脂质代谢来减轻肠道炎症[7]，提示其作为 IBD 治疗新靶点的潜力。

葛根芩连汤是临床治疗大肠湿热型泄泻、痢疾的经典名方，对 UC 症状具有明确改善作用。现代药理学研究表明，该方及其主要活性成分（如葛根素、小檗碱、黄芩苷等）具有抗炎、抗氧化、调节肠道菌群和保护肠黏膜屏障等多重作用[34-36]。目前，其治疗 UC 的免疫机制研究多集中于对 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor pyrin domain containing 3，NLRP3）、信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）/核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）等炎症通路的调控，以恢复 Th17/Treg 平衡[37-40]；或通过抑制 γδT17 细胞活化修复肠道黏液屏障[9]；亦或通过减轻炎症与氧化应激以增强肠道屏障功能[41]。然而，该方是否通过特定 GPCR 靶点（如 GPR171）调控肠黏膜免疫细胞（尤其是 CD4$^+$ T 细胞）从而发挥治疗作用，尚缺乏直接证据。

本研究聚焦于肠固有层 CD4$^+$ T 细胞，探讨葛根芩连汤是否通过 GPR171 调控肠道局部免疫以治疗 UC。结果表明，*GPR171* 基因缺失加剧了 DSS 诱导的小鼠 UC 炎症表型，并阻断葛根芩连汤的治疗效应，提示 GPR171 是该方发挥抗炎及黏膜保护作

用的关键分子靶点。GPR171 的缺失导致结肠组织中 $CD4^+$ T 细胞浸润显著增加，其向分泌 IL-17A、TNF-α 等关键促炎细胞因子方向的分化增强，同时产生抗炎细胞因子 IL-10 的能力下降，都表明 GPR171 在 UC 病理过程中可抑制 $CD4^+$ T 细胞的促炎功能，从而维持肠道免疫稳态。在 WT 模型小鼠中，葛根芩连汤的治疗有效逆转了上述免疫失衡状态，表现为结肠 $CD4^+$ T 细胞浸润减少、促炎细胞因子表达下调及抗炎因子表达上调。然而在 *GPR171*$^{-/-}$小鼠中，葛根芩连汤无法纠正 $CD4^+$ T 细胞的异常活化与分化状态。因此，葛根芩连汤通过靶向 GPR171 信号通路，调控肠固有层 $CD4^+$ T 细胞的免疫应答，进而促进 $CD4^+$ T 细胞从促炎状态向抗炎功能转化。

本研究初步证实了 GPR171 是葛根芩连汤调控肠固有层 $CD4^+$ T 细胞功能的关键靶点，但仍存在一定局限性。GPR171 作为 GPCR 家族成员，或可通过环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）/蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）或丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等经典通路调控 $CD4^+$ T 细胞分化，葛根芩连汤是否通过激活或抑制这些下游通路发挥作用，以及如何产生影响，有待后续实验验证。分子对接结果虽已证实葛根素、甘草苷等主要成分能够稳定结合于 GPR171 的活性口袋，表明其有作用于该受体的潜力，然而基因表达调控涉及的复杂细胞内信号转导网络无法只通过物理结合特性反映。根据中药复方“多成分-单靶点叠加作用”及“君臣佐使”协同理论，复方产生的药理效应往往是多种成分共同作用的结果，单一成分在单独使用时可能不足以产生复方的显著影响。因此，上述单体成分的具体表达调控机制，仍需在未来的研究中通过体外实验进一步验证，以更全面地揭示葛根芩连汤治疗 UC 的物质基础。

综上，本研究不仅证实了葛根芩连汤对 UC 小鼠的药效作用，还从分子层面提出葛根芩连汤对 UC 的治疗作用靶向 GPR171。*GPR171*$^{-/-}$小鼠在 DSS 诱导的急性 UC 模型中表现出更严重的结肠炎，其特征是 Th17 细胞免疫反应增强，结肠黏膜中 $CD4^+$ T 细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的浸润增加。本研究将 GPR171 确立为葛根芩连汤发挥免疫调节作用的核心分子靶点，为阐释该经典方剂的现代药理学机制提供了全新视角。然而，本研究主要聚焦于 GPR171 在 $CD4^+$ T 细胞介导的免疫调节中的作用，该信号通路是否也影响肠道上皮细胞、巨噬细胞等其他固有免疫细胞的功能，仍有待进一步探索，这也为未来的作用机制研究提供了思路与方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Gros B, Kaplan G G. Ulcerative colitis in adults: A review [J]. *JAMA*, 2023, 330(10): 951.

[2] Guo Y L, Zhu Y R, Zhang J, *et al*. Facilitation of mucosal healing by estrogen receptor β in ulcerative colitis through suppression of branched-chain amino acid transport and subsequent triggering of autophagy in colonic epithelial cells [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(1): 168-187.

[3] Mitsialis V, Wall S, Liu P, *et al*. Single-cell analyses of colon and blood reveal distinct immune cell signatures of ulcerative colitis and Crohn’s disease [J]. *Gastroenterol*, 2020, 159(2): 591-608.

[4] Lu E, Cyster J G. G-protein coupled receptors and ligands that organize humoral immune responses [J]. *Immunol Rev*, 2019, 289(1): 158-172.

[5] Argyriou A, Wadsworth M H 2nd, Lendvai A, *et al*. Single cell sequencing identifies clonally expanded synovial $CD4^+$ T(PH) cells expressing GPR56 in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4046.

[6] Liu J Y, Liu J Y, Qin G H, *et al*. MDSCs-derived GPR84 induces $CD8^+$ T-cell senescence via p53 activation to suppress the antitumor response [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(11): e007802.

[7] Kou F S, Li X Y, Feng Z S, *et al*. GPR171 restrains intestinal inflammation by suppressing FABP5-mediated Th17 cell differentiation and lipid metabolism [J]. *Gut*, 2025, 74(8): 1279-1292.

[8] 史瑞, 李军祥, 沈洪, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识（2023）[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 288-296.

[9] Ma J, Zhang J Q, Wang Y F, *et al*. Modified Gegen Qinlian Decoction ameliorates DSS-induced chronic colitis in mice by restoring the intestinal mucus barrier and inhibiting the activation of γδT17 cells [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154660.

[10] Zhao Y X, Luan H F, Jiang H, *et al*. Gegen Qinlian Decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2021, 84:

153519.

[11] 李亚兰, 刘佳静, 马沛广, 等. 葛根芩连汤调控 MMP-9/p38 MARK 途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 8-15.

[12] 马琳, 范荣珍, 李炜, 等. 溃疡性结肠炎动物模型及评价指标 [J]. 神经药理学报, 2025, 15(4): 8-16.

[13] Kihara N, de la Fuente S G, Fujino K, *et al*. Vanilloid receptor-1 containing primary sensory neurones mediate dextran sulphate sodium induced colitis in rats [J]. *Gut*, 2003, 52(5): 713-719.

[14] 谢娟, 唐琪, 张盼, 等. 基于 UHPLC 指纹图谱和多成分定量的葛根芩连汤质量评价研究 [J]. 药学学报, 2024, 59(8): 2365-2371.

[15] Liu Y, Yang X C, Gan J H, *et al*. CB-Dock2: Improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W159-W164.

[16] Schöning-Stierand K, Diedrich K, Ehrt C, *et al*. ProteinsPlus: A comprehensive collection of web-based molecular modeling tools [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W611-W615.

[17] Ding Z H, Zhong R X, Yang Y N, *et al*. Systems pharmacology reveals the mechanism of activity of Ge-Gen-Qin-Lian Decoction against LPS-induced acute lung injury: A novel strategy for exploring active components and effective mechanism of TCM formulae [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104759.

[18] Uzzan M, Martin J C, Mesin L, *et al*. Ulcerative colitis is characterized by a plasmablast-skewed humoral response associated with disease activity [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 766-779.

[19] Li Y C, Ramírez-Suástegui C, Harris R, *et al*. Stem-like T cells are associated with the pathogenesis of ulcerative colitis in humans [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(7): 1231-1244.

[20] Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, *et al*. Ulcerative colitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 74.

[21] Conflitti P, Lyman E, Sansom M S P, *et al*. Functional dynamics of G protein-coupled receptors reveal new routes for drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(4): 251-275.

[22] Lin R T, Wu W, Chen H M, *et al*. GPR65 promotes intestinal mucosal Th1 and Th17 cell differentiation and gut inflammation through downregulating NUAK2 [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(3): e771.

[23] Adamczyk A, Gageik D, Frede A, *et al*. Differential expression of GPR15 on T cells during ulcerative colitis [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(8): e90585.

[24] Xie B, Wang M M, Xiao Y P, *et al*. Tryptophan metabolic gatekeeping in epithelial repair: GPR35-KLF5 circuitry decodes mucosal damage signals for repair programming [J]. *Cell Death Dis*, 2026, 17(1): 25.

[25] Bai S H, Chen M, Wang X, *et al*. GPR4 promotes immune exclusion in colon cancer through LOXL2-mediated extracellular matrix remodeling [J]. *Nat Commun*, 2025, 17(1): 1196.

[26] de Vallière C, Cosin-Roger J, Simmen S, *et al*. Hypoxia positively regulates the expression of pH-sensing G-protein-coupled receptor OGR1 (GPR68) [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(6): 796-810.

[27] Cho P S, Lee H K, Choi Y I, *et al*. GPR171 activation modulates nociceptor functions, alleviating pathologic pain [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 256.

[28] McDermott M V, Ram A, Mattoon M T, *et al*. A small molecule ligand for the novel pain target, GPR171, produces minimal reward in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2023, 224: 173543.

[29] Gomes I, Aryal D K, Wardman J H, *et al*. GPR171 is a hypothalamic G protein-coupled receptor for BigLEN, a neuropeptide involved in feeding [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(40): 16211-16216.

[30] Wardman J H, Gomes I, Bobeck E N, *et al*. Identification of a small-molecule ligand that activates the neuropeptide receptor GPR171 and increases food intake [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(430): ra55.

[31] Bobeck E N, Gomes I, Pena D, *et al*. The BigLEN-GPR171 peptide receptor system within the basolateral amygdala regulates anxiety-like behavior and contextual fear conditioning [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(13): 2527-2536.

[32] Fujiwara Y, Torphy R J, Sun Y, *et al*. The GPR171 pathway suppresses T cell activation and limits antitumor immunity [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5857.

[33] Yuan H M, Li Y T, Wu H, *et al*. HIF-1α-induced GPR171 expression mediates CCL2 secretion by mast cells to promote gastric inflammation during *Helicobacter pylori* infection [J]. *Helicobacter*, 2025, 30(3): e70042.

[34] 徐蓓蕾, 吴迪, 杨娜娜, 等. 基于“通路-疾病”交互网络的葛根芩连汤及其指标成分组合物干预小鼠溃疡性结肠炎相关结肠癌的作用 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4991-4998.

[35] Cui H T, Cai Y Z, Wang L, *et al*. Berberine regulates Treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through

modulating the gut microbiota in the colon [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 571.

[36] Shi G X, Kong J R, Wang Y L, *et al*. *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through inhibiting of NF-κB signaling pathways and modulating intestinal microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115640.

[37] Hu Y N, Tang J Y, Xie Y F, *et al*. Gegen Qinlian Decoction ameliorates TNBS-induced ulcerative colitis by regulating Th2/Th1 and Tregs/Th17 cells balance, inhibiting NLRP3 inflammasome activation and reshaping gut microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 117956.

[38] 周春雨, 代月优, 王白燕, 等. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 179-184.

[39] 黄文娟, 卢学嘉, 房其军, 等. 葛根芩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.

[40] Huang B, An H L, Gui M X, *et al*. Qingjie Fuzheng Granule prevents colitis-associated colorectal cancer by inhibiting abnormal activation of NOD2/NF-κB signaling pathway mediated by gut microbiota disorder [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(3): 500-512

[41] Wang Y F, Zhang J Q, Zhang B H, *et al*. Modified Gegen Qinlian Decoction ameliorated ulcerative colitis by attenuating inflammation and oxidative stress and enhancing intestinal barrier function *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116538.

[责任编辑 李亚楠]