

传统维吾尔草药对炎症性肠病作用机制的研究进展

秦惠玉, 马尚智, 于 玮, 龙 飞, 陈海君, 陈 文, 田 星, 韩 博*

石河子大学药学院, 新疆 石河子 832002

摘 要: 炎症性肠病 (IBD) 是一种常见胃肠道疾病, 其发病原因与发病机制不明。通常认为 IBD 是由环境因素、遗传因素、免疫因素引起的, 其相关因素包括免疫系统、氧化应激、胃肠道内微生物菌群和核转录因子- κ B (NF- κ B)、NO、环氧合酶-2 (COX-2)、白三烯 B₄ (LB₄) 等相关因子。传统维吾尔药中有许多对 IBD 有效的植物, 如龙葵、没食子、石榴等, 它们对 IBD 的作用机制可能涉及以上因素的一种或几种的结合。现就 IBD 发病因素在 IBD 中的作用及各种维吾尔药用植物对 IBD 的作用机制的研究进展进行综述。

关键词: 维吾尔药; 炎症性肠病; 天然产物; 作用机制; 龙葵、没食子、石榴

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)11-2327-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.11.029

Advances in mechanisms of traditional Uyghur medicine on inflammatory bowel disease

QIN Hui-yu, MA Shang-zhi, YU Wei, LONG Fei, CHEN Hai-jun, CHEN Wen, TIAN Xing, HAN Bo

School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, China

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a common gastrointestinal disease in which the etiology and pathogenesis are still unclear. Generally speaking, it is caused by environment, inheritance, and immune. The related factors include immune system, oxidative stress, microflora in gastrointestinal tract, NF- κ B, NO, COX-2, LB₄, and the correlation factors. There are many plants that are effective to inflammatory bowel disease in traditional Uyghur medicine, such as *Solanum nigrum*, *Quercus infectoria*, and *Punica granatum*. For some of these plants, only one or two mechanisms of action have been found. Besides, some constituents of them are effective to anti-inflammatory bowel disease. This article reviewed the role of factors in IBD and the mechanism of anti-inflammatory bowel disease of traditional Uyghur medicine.

Key words: traditional Uyghur medicine; inflammatory bowel disease; natural products; mechanism; *Solanum nigrum* L.; *Quercus infectoria* Oliv.; *Punica granatum* L.

炎症性肠病 (inflammation bowel diseases, IBD), 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC), 是一种常见的胃肠道疾病, 临床表现为腹泻、腹痛、血便、贫血及体质量减轻^[1]。据报道, 2013 年中国 IBD 发病率高居亚洲首位, 为 3.44/10 万, 其中, UC 患者约为 CD 患者的 2 倍^[2]。目前, IBD 的病因及发病机制尚不明确, 通常认为是由环境因素、遗传因素、免疫因素^[3]引起的。IBD 的治疗药物包括 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂、环孢霉素及生物制剂单克隆抗体, 但难以治愈 IBD^[1]。IBD 患者通

常需要长期且充分地控制疾病^[4], 研究表明, IBD 病情不易控制, 其风险通常为不可逆的消极后果甚至死亡^[5-7]。此外, IBD 药物治疗会带来不良反应, 而与治疗相关的风险会导致 IBD 病人依从性差^[8]。作为常见多发疾病, 从传统医学中寻找抗 IBD 的药物或有效成分无疑具有重要意义。

维吾尔医学历史悠久, 是继承中国新疆古代人民和后来移居新疆的维吾尔族人民在长期的生产和生活实践中与各类疾病作斗争的过程中形成的科学的积累和总结。维吾尔医学理论认为, 结肠炎是由复杂混合性异常体液在结肠黏膜毛细血管内产生特

收稿日期: 2016-10-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81560699); 广东省省级科技计划项目 (2014A020209026)

作者简介: 秦惠玉, 女, 硕士研究生, 研究方向为民族药学。E-mail: huiyu.5@hotmail.com

*通信作者 韩 博, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为民族药学。E-mail: hanbodexinxiang@163.com

异性的或者非特异性反应引起的,临床常采用以消除异常体液、增强免疫能力、止血、促进溃疡愈合和促进肠黏膜再生、助消化和抗菌为目的的治疗。本文通过文献检索分析和走访维吾尔医临床医师,筛选出了具有抗 IBD 作用的 10 味维药材,对其抗 IBD 的药理作用、作用机制研究进展进行了系统综述,为后续探索维吾尔药抗 IBD 的作用机制提供参考。

1 IBD 发病机制的相关因素

1.1 免疫系统

关于 IBD 的发病机制,有人认为是肠黏膜免疫系统对包括“正常”肠道菌群在内的肠道黏膜抗原的异常调节所致。有研究指出,IBD 患者存在先天性和获得性免疫异常应答^[9],免疫系统的调节因子如嗜中性粒细胞、巨噬细胞、树突细胞和自然杀伤细胞均发生变化。而 IBD 患者的异常黏膜 Th 细胞和细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 β 、IL-12 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 γ 干扰素(IFN- γ)有较高表达^[10]。

1.2 氧化应激

氧化应激因其在炎症过程中活性氧分子(ROM)的损伤作用成为 IBD 的潜在病因和触发因子^[11]。与健康人相比,IBD 患者的分子氧化速度会加快^[12]。研究表明,IBD 患者的抗氧化能力下降而活性氧分子数量增加^[13]。

1.3 微生物

胃肠道内微生物浓度升高是 IBD 发病的机制之一。通常,非致病肠道细菌可以引发慢性肠炎、免疫调节异常、细菌清除或黏膜功能障碍的宿主易感 IBD。IBD 患者的肠道菌丛浓度比正常人的高,并且随疾病严重程度肠道菌丛浓度日益增加^[14-15]。

1.4 核转录因子- κ B (NF- κ B)

NF- κ B 属于结构相关真核转录因子家族,这个家族可促进超过 150 个基因的表达,如细胞因子、酶、细胞黏附分子等的表达,其中大部分在炎症和细胞凋亡上发挥了重要作用。NF- κ B 可以通过协调各种炎症基因之间的活化过程加速炎症进程,是炎症性疾病的一个放大的延续机制^[16]。IBD 患者病变结肠黏膜组织内 NF- κ B 表达水平显著增高,并与其病情活动性和严重性相关^[17]。IL-10 可以通过抑制 NF- κ B 抑制因子 α (IkB α)活性来抑制 NF- κ B 的活性^[18],有研究发现,IL-10 对 IBD 有显著的抗炎作用^[19]。因此,抑制 NF- κ B 活性作用可以作为治疗 IBD 的一个途径^[12]。

1.5 一氧化氮(NO)

NO 是由 NO 合酶(NOS)合成的短寿分子,产生于精氨酸和氧气转化为瓜氨酸和 NO 的过程中。NOS 有 3 种亚型:神经元型 NOS (nNOS)、诱导型 NOS (iNOS)和内皮型 NOS (eNOS)。3 个证据表明 iNOS 在炎症过程中起决定作用。首先,NO 是由 iNOS 相关的 2 种 cNOS 亚型产生,加快 NO 亚硝化、氧化损伤和增加炎症因子会导致炎症^[12];其次,iNOS 的表达模式与炎症相关;第三,抑制 iNOS 会减轻炎症^[20]。有证据表明 IBD 与 iNOS 过度产生 NO 有关^[20]。IBD 患者体内肠道及唾液中的 NO 量均增加^[21]。这表明抑制 iNOS 也可减弱葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎^[22]。

1.6 环氧合酶-2 (COX-2)

COX-2 是由转化的结肠细胞系对包括 IL-1 和 TNF- α 在内的促炎细胞因子的暴露引起的^[14],通常不会响应早期炎症基因表达,但是可以诱导炎症部位响应炎症刺激,这些刺激是由炎症细胞产生的,包括 IL-1 α /b、IFN- γ 和 TNF- α ^[23],因此,它是 IBD 中与炎症相关因子前列腺素合成有关的另外一种因素,COX-2 选择性抑制剂如塞来昔布是一种对 IBD 有效的药物^[24]。

1.7 白三烯 B₄ (LB₄)

LB₄ 是花生四烯酸的代谢物,是一种强效促炎调节因子,在某些炎症疾病如风湿关节炎、哮喘、牛皮癣和 IBD 中扮演着重要角色^[25]。在 IBD 患者体内可观察到 LB₄ 过度产生,因此,抑制 LB₄ 可减轻炎症,改善 IBD^[14]。

2 维吾尔药对 IBD 的作用机制

2.1 黄诃子皮(色日合·艾里勒·破斯提)

黄诃子皮为使君子科植物诃子 *Terminalia chebula* Retz. 的成熟干燥果皮,含有多酚、氨基酸等成分,具有免疫调节、抗菌、抗氧化、抗炎^[26]作用。研究发现,醋酸诱导的小鼠结肠炎模型结肠黏膜损伤,会导致髓过氧化物酶(MPO)水平升高,MPO 可活化嗜中性粒细胞,从而使前炎症因子和活性氧水平升高;此外,结肠黏膜损伤亦会使得 NO 水平升高,从而导致活性氧水平升高,炎症发生^[27]。黄诃子也可显著降低结肠炎小鼠的脂质过氧化物(LPO)和 NO 水平,增加与抗氧化作用相关的超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平;在对肠道微生物的敏感方面,革兰阴性肠道细菌如大肠杆菌、痢疾杆

菌、福氏志贺菌对低浓度的黄河子提取物具有更高的敏感性^[28]。

2.2 龙葵果(依提·欧祖蜜)

龙葵果为茄科植物龙葵 *Solanum nigrum* L. 的近成熟果实。龙葵含有黄酮、多酚、皂苷类物质,具有抗氧化、抗炎、损伤修复作用^[29]。龙葵果实提取物龙葵糖蛋白通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)来减弱 NF- κ B 和 AP-1 的活性,下调 COX-2 和 NO 的表达,从而起到抑制 IBD 的作用,其抑制 IBD 的作用具有剂量依赖性^[30]。

2.3 没食子(莫扎)

没食子为蜂科昆虫没食子蜂幼虫寄生于壳斗科植物没食子树 *Quercus infectoria* Oliv. 幼枝上形成的干燥虫瘿。没食子富含多酚类物质,具有抗氧化、损伤修复、抗炎及抗菌作用^[31]。没食子通过减少 MPO 的分泌和下调 LPO 减轻炎症损伤,并通过清除自由基增强抗氧化酶活性从而增强结肠组织的抗氧化活性^[32]。传统维吾尔药中有一剂药西帕依溃结安,其主要成分为没食子^[33]。研究表明,溃结安可减少结肠黏膜内 NF- κ B、IL-1 β 和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的量,并减弱 Toll 样受体 2(TLR2)的表达。此外,西帕依溃结安还可改善促炎症因子与抑制炎症因子之间的不平衡,恢复结肠上皮细胞,修复损伤部位^[34]。

2.4 肉桂(克林·达日其尼)

肉桂为樟科植物桂树 *Cinnamomum cassia* Presl. 的老树皮。肉桂中主要成分为鞣质,具有抗炎、损伤修复、抗氧化等作用^[35]。肉桂提取物对结肠炎小鼠进行治疗后,可有效改善小鼠结肠组织损伤、免疫细胞浸润及炎症程度,这些作用是通过抑制巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)、TNF、IFN- γ 和趋化因子 CCL2、CCL3、CCL4 及 IL-1 β 、MC-CPA、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和 MCP-4 的表达上调实现的,但是并不能抑制紧密连接蛋白的表达^[36]。

2.5 石榴

石榴来源于石榴科植物石榴 *Punica granatum* L. 的果实,包括酸石榴(曲其曼阿那尔)和甜石榴(塔提里克·阿那尔),其种子(石榴子/阿那尔·欧如合)、果皮(石榴皮/阿那尔·破斯提)、花(石榴花/阿那尔·古丽)、根皮(阿那尔·衣力提孜·破斯提)均可入药。石榴富含花青素及鞣质,鞣质在肠道菌群作用下分解成尿石素 A,尿石素 A 具有诱导线粒体自噬、对抗肌肉退化和抗衰老作用^[37]。

石榴提取物可有效缓解大鼠结肠黏膜下层水肿症状,消除单核细胞炎症浸润^[38]。组胺是肥大细胞产生的血管胺,其释放可导致肥大细胞的衰亡,石榴可稳定肥大细胞并阻止其衰亡,这可能是其抗溃疡的作用机制之一^[39]。石榴及富含鞣花酸的石榴食物均可快速减轻 COX-2 和 iNOS 的超表达,减少 MAPKs 二异丙基蛋白激酶并阻止细胞核内 NF- κ B 转录,使得 MPO 活性和 TNF- α 水平显著降低^[40]。

鞣花酸是石榴中对 IBD 有治疗作用的一种重要的化合物。在 IBD 中,活化的中性粒细胞和巨噬细胞是结肠炎活动性病变的主要因子,可在炎症部位诱导 NOS 产生大量 NO,NO 与氧自由基迅速反应产生各种细胞毒素氮氧化物诱导脂质过氧化和氧化应激反应,通过清除自由基抑制氧化硝酸盐达到治疗结肠炎的目的^[41]。在抗炎方面,鞣花酸可以作用于 NF- κ B 通路并抑制其作用,从而减少炎症因子 COX-2、iNOS、TNF- α 和 IL-6 的表达^[42]。此外,鞣花酸还可以抑制 I κ B α 衰亡,阻止 p38 MAPK 激酶、JNK 和 ERK1/2 MAPKs 磷酸化,上述作用均表明鞣花酸可能会对结肠炎有效^[43]。

石榴酸主要存在于石榴籽中。其作用靶点为过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR),通过 PPAR γ 和 PPAR δ 在黏膜和上皮细胞的表达,抑制 TNF- α 和 MCP-1 的产生,对炎症性肠病起抑制作用^[44]。另外,石榴酸可以靶向 p38 MAPK 激酶/丝氨酸 345-p47 phox-axis 和 MPO 释放抑制 TNF- α 诱导的 NSDPH 氧化酶,产生抗炎活性^[45]。

2.6 相思子(艾努德·地克)

相思子为豆科植物相思子 *Abrus precatorius* L. 的种子,主要含有皂苷、黄酮、萜类及多酚类物质,具有抗氧化、抗炎、抗溃疡作用^[46]。其水提取物可以抑制活性氧的生成,实验结果表明,结肠炎小鼠经相思子提取物处理后,结肠损伤组织学评分(CMDI)下降,丙二醛(MDA)减少,NO、SOD、GSH、CAT 活性升高,从而对结肠起到保护作用^[47]。

2.7 洋橄榄油

洋橄榄油为木犀科植物洋橄榄 *Olea europaea* L. 成熟果实的脂肪油,含有挥发性化合物、多酚等,具有抗炎、抗氧化及抗癌作用^[48-49],多酚成分可显著改善结肠炎小鼠的炎症症状。实验结果表明橄榄油对结肠炎小鼠具有保护作用。通过上调 PPAR γ 和抑制细胞 NF- κ B、p38 MAPK 信号通路,降低 MCP-1、TNF- α 、COX-2 和 iNOS 表达,从而降低

疾病活动指数 (DAI), 减少组织损伤^[50]。

羟基酪醇是橄榄油中一种重要的化学成分, 具有抗微生物、抗氧化、抗炎作用^[48,51]。结肠炎动物实验表明, 羟基酪醇醋酸盐 (HTy-Ac) 对结肠炎小鼠有显著的保护作用, 可下调 JNK 磷酸化及降低 p65 水平, 减少 MPO、COX-2 和 iNOS 的蛋白质表达, 改善组织损伤, 降低 DAI 指数^[52]。另外, 橄榄油、橄榄油与羟基酪醇的混合物 2 组进行对比实验, 发现羟基酪醇与橄榄油的混合物组对结肠炎的保护作用更显著, 通过 p38 MAPK 通路下调细胞因子水平和 COX-2、iNOS 的量^[53]。

2.8 苹果 (阿里嘛)

苹果为蔷薇科植物苹果 *Malus pumila* Mill. 的成熟果实, 富含黄酮类、维生素 C、原花青素等成分, 具有损伤修复、抗炎、抗氧化、免疫调节作用^[54-55]。苹果多酚提取物可显著改善结肠损伤, 降低结肠组织内 COX-2、TNF- α 和钙蛋白酶活性, 加快组织型转谷氨酰胺酶 (tTG) 超表达, 使钙蛋白酶与 tTG 平衡, 并通过抑制钙蛋白酶加快纤维原细胞层的修复^[56]。此外, 还有苹果多酚提取物对 T 细胞作用机制的研究, 苹果低聚物多酚可通过白血球的活化作用使 TCR $\alpha^{-/-}$ 小鼠的炎症得到缓解, 从而使促炎症细胞因子增多; 而这种促炎作用在正常小鼠内可被 T 细胞调节, 通过 TCR $\alpha\beta$ 细胞抑制结肠内 CXCR3 趋化因子受体 3 (CXCR3) 的表达, 因此对结肠炎小鼠产生保护作用^[57]。口服苹果原花青素提取物可增加结肠炎小鼠 TCR $\gamma\delta$ 细胞和上皮淋巴球内 TCR $\alpha\beta$ -CD8 α 的比例, 抑制上皮淋巴球内 IFN- γ 的合成, 从而对结肠炎小鼠起到保护作用^[54]。

2.9 葡萄

葡萄为葡萄科植物葡萄 *Vitis vinifera* L. 的干燥果实, 包括无核葡萄 (欧如合斯孜欧祖蜜)、马奶子葡萄 (萨依瓦·欧祖蜜)、琐琐葡萄 (混切·欧祖蜜) 等多个栽培品种, 葡萄中含有黄酮类、多酚类、原花青素等化合物, 具有抗氧化、抗炎、抗菌作用^[58]。葡萄提取物可显著减少促炎症因子 TNF- α 的增加, 调整 iNOS 表达^[59], 宏观表现为减小结肠炎小鼠的回肠绒毛高度和黏膜厚度并减轻组织损伤程度, 但是对结肠隐窝没有显著的抑制作用^[60]。

白藜芦醇是葡萄抗 IBD 的有效成分之一, 在实验性结肠炎小鼠实验中, 白藜芦醇可抑制细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1), 恢复黏膜 NO 水平, 抑制白细胞的黏

附从而减少白细胞的黏连^[61]; 并可下调与炎症应答和损伤有关的 COX-2 的表达, 而对 COX-1 的表达不会产生影响, 抑制前列腺素 D₂ (PGD₂) 的合成并抑制前列腺素 E₂ (PGE₂); 此外, 白藜芦醇也会加速实验性结肠炎小鼠结肠细胞凋亡^[62]。另外, 白藜芦醇调节 CD3⁺ T 细胞表达 TNF- α 和 IFN- γ , 并下调 p53 和 p53-二氧磷酸-丝氨酸, 对 IBD 表现出显著的保护作用^[59]。

原花青素是一种浓缩鞣质, 可消除肠道炎症应答某些介质如中性粒细胞浸润、氧自由基、IL-1 β 、IL-2 和 IL-4, 促进结肠损伤组织的修复^[63]。另外, 原花青素可以消除自由基产生, 减少内生性抗氧化酶的衰亡, 抵制 GSH 的缺陷^[64]。

2.10 藏红花 (再法尔)

藏红花为鸢尾科植物番红花 *Crocus sativus* L. 花柱的上部及柱头。藏花酸是藏红花中的一种重要成分, 具有抗氧化、抗炎作用^[65]。实验发现, 藏花酸对结肠炎小鼠有显著的保护作用, 其作用机制为下调促炎症因子 Th1 的应答, 导致 iNOS 的抑制和中性粒细胞增殖减少, 减少脂质过氧化和组织损伤^[66]。

3 结语

3.1 10 种维药主要通过抗炎和抗氧化作用抗 IBD

维吾尔医学中有各种用于治疗 IBD 的药物, 研究均表明它们或其所含的某种成分可减轻啮齿动物模型的结肠炎症状。目前, 维药抗 IBD 的作用研究主要集中在抗炎和抗氧化。抗炎作用方面, 石榴等维药可抑制 TNF、NF- κ B 通路, 苹果等维药也可抑制炎症因子、催产素通路表达, 橄榄油等维药也可抑制 PPAR γ 、MAPK 通路在免疫反应中的应答实现抗 IBD 作用。抗氧化作用方面, 黄诃子等维药主要是通过抑制 NO、MPO 以及减少自由基产生实现抗 IBD 作用 (表 1、2)。维药通过上述机制实现促进溃疡愈合和肠黏膜再生、消除异常体液、增强免疫能力、止血、助消化和抗微生物的目的。

3.2 维药的毒性作用鲜有报道

目前的研究中, 仅有文献表明 ip 苹果多酚 ≥ 3 mg/kg 时会有毒性作用产生且对 DSS 诱导的 IBD 小鼠无保护作用, 小鼠表现为体质量快速减轻, 体温下降^[57]。而口服苹果多酚对 IBD 小鼠无毒性作用, 可能是由于肠道调节口服苹果多酚的摄入量, 防止血药浓度达到毒性水平^[67]。其他植物对 IBD 的毒性作用未见报道。

表 1 维吾尔药对 IBD 的治疗作用

Table 1 Mechanisms and treatment of Uygur medicine in IBD

药用植物	有效成分	动物模型诱导物	作用机制	药理作用	参考文献
黄诃子		醋酸	降低 MPO、NO 水平, 减少活性氧及前炎症因子	减轻结肠黏膜损伤、黏血便、腹泻症状, 减少排便频率, 增加体质量	27
		TNBS	抗菌活性和抗氧化活性	减少自由基和 MPO 活性	28
石榴	鞣花酸	TNBS	减少 COX-2 和 iNOS, 抑制 MAPKs 和 NF-κB	减轻结肠炎症症状, 缓解体质量减轻和黏连	40
	醋酸		减少 TNF-α	减轻黏膜下层水肿症状, 抑制单核细胞炎症浸润	37
	鞣花酸	DSS	消除组胺、MPO 和氧化应激反应	稳定肥大细胞并阻止其衰亡	38
	石榴酸	DSS	抑制 PPARγ 和 δ 在免疫细胞中的表达, 抑制 TNF-α 和 MCP-1 产生	下调黏膜免疫和上皮细胞的炎症表达从而消除 IBD	44-45
相思子		DNBS	降低 CMDI 指数, 减少 MDA、NO, 增强 SOD、GSH、CAT 活性	体质量减轻下降, 水和食物摄取增加	47
苹果	原花青素	DSS 或恶唑酮	增加 TCRγδ 和上皮淋巴球内 TCRαβ-CD8α 的比例, 抑制上皮淋巴球内 IFN-γ 的合成	体质量减轻下降, 改善 DSS 诱导结肠炎小鼠的死亡率	54
	苹果多酚	TNBS	降低结肠组织内 COX-2、TNF-α 和钙蛋白酶活性	减轻微观组织损伤、减少炎症浸润、表面损伤及恢复受损组织	56
	苹果多酚	DSS	通过 TCRαβ 细胞抑制结肠内 CXCR3 的表达	体质量减轻下降, 结肠炎症减轻, 结肠缩短减轻	57
橄榄油	多酚	DSS	上调 PPARγ 和抑制 NF-κB、MAPK 信号通路, 降低 MCP-1、TNF-α、COX-2 和 iNOS 表达	降低 DAI 指数, 细胞增殖减弱	50
	羟基酪醇	DSS	下调 JNK 磷酸化及降低 p65 水平, 减少 MPO、COX-2 和 iNOS 的蛋白质表达	减少体质量损失, 减小 DAI 指数	52
龙葵	糖蛋白	DSS	抑制 NF-κB 和 AP-1 活性, 以及 iNOS 和 COX-2 蛋白表达	DAI 指数下降, 结肠缩短程度降低	30
没食子		TNBS	减少 MPO 的分泌和下调 LPO; 减少结肠黏膜内 NF-κB、IL-1β 和 TGF-β1, 并减弱 TLR2 的表达	减轻结肠上皮细胞层损伤、黏膜上皮细胞损伤, 溃疡、充血及水肿症状得到改善	32
		DNCB 和醋酸	抑制 TLR2、IL-1β、TGF-β1 和 NF-κB 表达	提高肠上皮细胞修复, 显著改善腹泻、血便、减少炎症细胞浸润, 改善溃疡	34
肉桂		未写明	抑制 MIP-2、TNF、IFN-γ、CCL2、CCL3、CCL4 和 IL-1β、MC-CPA、MCP-1 和 MCP-4 的上调	减轻免疫细胞浸润、组织损伤, 肠壁厚度变薄	36
葡萄		TNBS	减少促炎症因子 TNF-α, 调整 iNOS 表达	减轻结肠损伤炎症程度	62
		DSS	未研究	显著减小回肠绒毛高度和黏膜厚度, 减轻组织损伤严重程度	60
	白藜芦醇	TNBS	通过减少结肠和血清中 ICAM-1 和 VCAM-1 水平, 降低 MPO 活性	减少溃疡面积和结肠弥散程度	61
		TNBS	下调与炎症应答和损伤有关的 COX-2 的表达, 抑制 PGD ₂ 的合成并抑制 PGE ₂ 增加	减少体质量减轻及相邻细胞黏连, 减少结肠长度增加	62
	原花青素	TNBS	消除肠道炎症应答的某些调节者如中性粒细胞浸润、氧自由基、IL-1β、IL-2 和 IL-4	促进结肠损伤组织的修复	63
		TNBS	减少中性粒细胞浸润及炎症调节因子如自由基和 NO 产生	消除自由基产生, 减少内生性抗氧化酶的衰亡, 抵制 GSH 的缺陷	64
藏红花	藏花酸	TNBS	通过下调 NF-κB 的表达减少 iNOS 表达	消除腹泻和结肠结构损伤, 减少中性粒细胞浸润和脂质过氧化, 减少 NO 水平	66

表 2 维吾尔药治疗 IBD 的作用机制

Table 2 Mechanisms of action of the plants used for treatment of inflammatory bowel

植物	活性作用									参考文献
	免疫调节	抗氧化	抗菌	抗炎	损伤修复	NF-κB↓	NO↓	COX-2↓	LB4↓	
黄诃子	*	*	*	*			*	*		26
龙葵		*		*	*	*	*	*		29
没食子		*	*	*	*	*				31
石榴		*	*	*		*	*	*		39
苹果	*	*		*	*					54-55
橄榄油		*	*	*		*	*	*		48-49
相思子		*		*			*			46
葡萄	*	*	*	*		*		*		58
肉桂		*		*	*	*				35
藏红花		*		*			*			65

*表示该植物所具有的作用机制

*represent that mechanisms of this plant treating IBD

3.3 部分药材的部分通路值得研究, LB4 的研究工作尚待开展

维吾尔草药抗 IBD 作用中, 10 种植物的研究均涉及抗炎和抗氧化作用, 其余活性如损伤修复、免疫调节等仅部分植物有所涉及。尚未研究维药通过抑制 LB4 实现抗 IBD 作用 (表 2), 现有研究表明, 在 IBD 患者体内可观察到 LB4 过度产生, 抑制 LB4 可减轻炎症改善 IBD。

参考文献

- [1] Martin D A, Bolling B W. A review of the efficacy of dietary polyphenols in experimental models of inflammatory bowel diseases [J]. *Food Funct*, 2015, 6(6): 1773-1786.
- [2] Ng S C, Tang W, Ching J Y, *et al.* Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and Colitis epidemiology study [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 158-165.
- [3] Mayer L. Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(1): 9-16.
- [4] Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, Colombel J F, *et al.* Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn's disease in population-based cohorts [J]. *Inflamm Bowel Diseases*, 2011, 17(1): 471-478.
- [5] Bernstein C N, Blanchard J F, Houston D S, *et al.* The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study [J]. *Thrombosis Haemostasis*, 2001, 85(3): 430-434.
- [6] Bernstein C N, Wajda A, Blanchard J F. The incidence of

arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(1): 41-45.

- [7] Farraye F A, Odze R D, Eaden J, *et al.* AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(2): 746-774.
- [8] Wheat C L. Risk communication for patients with Chronic disease utilizing inflammatory bowel disease (IBD) as a model [D]. Washington: University of Washington Bothell, 2015.
- [9] Brown S J, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9): 2058-2069.
- [10] Scaldaferrì F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis [J]. *J Digest Dis*, 2007, 8(4): 171-178.
- [11] Rezaie A, Parker R D, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: An epiphenomenon or the cause? [J]. *Digest Dis Sci*, 2007, 52(9): 2015-2021.
- [12] Rahimi R, Shams-Ardekani M R, Abdollahi M. A review of the efficacy of traditional Iranian medicine for inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(36): 4504-4514.
- [13] Jahanshahi G, Motavasel V, Rezaie A, *et al.* Alterations in antioxidant power and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in saliva of patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Digest Diseases Sci*, 2004, 49(11/12): 1752-1757.
- [14] Rahimi R, Mozaffari S, Abdollahi M. On the use of herbal medicines in management of inflammatory bowel diseases: A systematic review of animal and human studies [J]. *Digest Diseases Sci*, 2009, 54(3): 471-480.

- [15] Reiff C, Kelly D. Inflammatory bowel disease, gut bacteria and probiotic therapy [J]. *Int J Med Microbiol*, 2010, 300(1): 25-33.
- [16] Barnes P J, Karin M. Nuclear factor- κ B—a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases [J]. *New Engl J Med*, 1997, 336(15): 1066-1071.
- [17] 王鹏程, 赵 珊, 冯 健, 等. 基于 NF- κ B 信号通路的中药抗溃疡性结肠炎研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(10): 1556-1561.
- [18] Wang P, Wu P, Siegel M I, *et al.* Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor B (NFB) activation in human monocytes IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(16): 9558-9563.
- [19] Schreiber S, Heinig T, Thiele H G, *et al.* Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 1995, 108(5): 1434-1444.
- [20] Mart N M C, Martinez A, Mendoza J L, *et al.* Influence of the inducible nitric oxide synthase gene (NOS2A) on inflammatory bowel disease susceptibility [J]. *Immunogenetics*, 2007, 59(11): 833-837.
- [21] Rezaie A, Khalaj S, Shabihkhani M, *et al.* Study on the correlations among disease activity index and salivary transforming growth factor- β 1 and nitric oxide in ulcerative colitis patients [J]. *Annals New York Acad Sci*, 2007, 1095(1): 305-314.
- [22] Naito Y, Takagi T, Ishikawa T, *et al.* The inducible nitric oxide synthase inhibitor ONO-1714 blunts dextran sulfate sodium colitis in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 412(1): 91-99.
- [23] Wang D, Dubois R N. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29(6): 781-788.
- [24] El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, *et al.* The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(2): 311-317.
- [25] Piper P J, Council B. *The Leukotrienes: Their Biological Significance: A Biological Council Symposium* [M]. New York: Raven Press, 1986.
- [26] Tasaduq S, Singh K, Sethi S, *et al.* Hepatocurative and antioxidant profile of HP-1, a polyherbal phytomedicine [J]. *Human Experim Toxicol*, 2003, 22(12): 639-645.
- [27] Gautam M, Goel S, Ghatule R, *et al.* Curative effect of *Terminalia chebula* extract on acetic acid-induced experimental colitis: role of antioxidants, free radicals and acute inflammatory marker [J]. *Inflammopharmacology*, 2013, 21(5): 377-383.
- [28] Gautam M K, Ghatule R R, Singh A, *et al.* Healing effect of *Terminalia chebula* fruit extract on trinitrobenzene sulfonic acid induced colitis in rat [J]. *India J Physiol Pharmacol*, 2013, 57(3): 325-336.
- [29] Atanu F, Ebiloma U, Ajayi E. A review of the pharmacological aspects of *Solanum nigrum* Linn [J]. *Biotechnol Mol Biol Rev*, 2011, 6(1): 1-8.
- [30] Joo H Y, Lim K, Lim K T. Phytyglycoprotein (150 kDa) isolated from *Solanum nigrum* Linne has a preventive effect on dextran sodium sulfate-induced colitis in A/J mouse [J]. *J Applied Toxicol*, 2009, 29(3): 207-213.
- [31] Hussein A O, Mohammed G J, Hadi M Y, *et al.* Phytochemical screening of methanolic dried galls extract of *Quercus infectoria* using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and fourier transform-infrared (FT-IR) [J]. *J Pharmacognosy Phytother*, 2016, 8(3): 49-59.
- [32] Nimri L F, Meqdam M, Alkofahi A. Antibacterial activity of Jordanian medicinal plants [J]. *Pharm Biol*, 1999, 37(3): 196-201.
- [33] 中华人民共和国卫生部药品标准·维吾尔药分册 [S]. 1999.
- [34] Yunusi K, Zhang J, Zhong L, *et al.* Uygur medicine Xipayi Kui Jie'an affects gene expression profiles in intestinal tissue lesions in a rat model of ulcerative colitis [J]. *BMC Complem Alternative Med*, 2015, 15(1): 152-160.
- [35] Bansode V. A review on pharmacological activities of *Cinnamomum cassia* Blume [J]. *Int J Green Pharm*, 2012, 6(2): 102-108.
- [36] Hagenlocher Y, Sel A H, Bischoff S C, *et al.* Cinnamon extract reduces symptoms, inflammatory mediators and mast cell markers in murine IL-10^{-/-} colitis [J]. *J Nutrit Biochem*, 2016, 30(4): 85-92.
- [37] Ryu D, Mouchiroud L, Andreux P A, *et al.* Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents [J]. *Nature Med*, 2016, doi: 10.1038/nm.4132.
- [38] Zafari-Zangeneh F, Naghizadeh M M, Amini F. The effect of pomegranate juice, date palm and fig fruit in treatment and prevention of experimental acute colitis model on rat: Immunopathogenesis aspect [J]. *J Biol Today's World*, 2015, 4(4): 95-102.
- [39] Singh K, Jaggi A S, Singh N. Exploring the ameliorative potential of *Punica granatum* in dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(11): 1565-1574.
- [40] Rosillo M A, Nchez-Hidalgo M S, Rdeno A C, *et al.* Dietary supplementation of an ellagic acid-enriched pomegranate extract attenuates chronic colonic inflammation in rats [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66(3): 235-242.
- [41] Ogawa Y, Kanatsu K, Iino T, *et al.* Protection against dextran sulfate sodium-induced colitis by microspheres of ellagic acid in rats [J]. *Life Sci*, 2002, 71(7): 827-839.
- [42] Umesalma S, Sudhandiran G. Differential inhibitory effects of the polyphenol ellagic acid on inflammatory mediators NF- κ B, iNOS, COX-2, TNF- α , and IL-6 in 1, 2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis [J]. *Basic Clin Pharm Toxicol*, 2010, 107(2): 650-655.

- [43] Rosillo M, Sanchez-Hidalgo M, C Rdeno A, *et al.* Protective effect of ellagic acid, a natural polyphenolic compound, in a murine model of Crohn's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(7): 737-745.
- [44] Bassaganya-Riera J, Diguardo M, Climent M, *et al.* Activation of PPAR γ and δ by dietary punicic acid ameliorates intestinal inflammation in mice [J]. *British J Nutrit*, 2011, 106(6): 878-886.
- [45] Boussetta T, Raad H, Lett Ron P, *et al.* Punicic acid a conjugated linolenic acid inhibits TNF α -induced neutrophil hyperactivation and protects from experimental colon inflammation in rats [J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6458.
- [46] Garaniya N, Bapodra A. Ethno botanical and Phytopharmacological potential of *Abrus precatorius* L. : A review [J]. *Asian Pacific J Tropical Biomed*, 2014, 4: S27-S34.
- [47] Solanki A, Zaveri M. Effect of aqueous extract of *Abrus precatorius* leaf on DNBS-induced inflammatory bowel disease (IBD) [J]. *Int J Pharmacol Res*, 2012, 16(8): 35-39.
- [48] Servili M, Esposto S, Fabiani R, *et al.* Phenolic compounds in olive oil: Antioxidant, health and organoleptic activities according to their chemical structure [J]. *Inflammopharmacology*, 2009, 17(2): 76-84.
- [49] Nchez-Fidalgo S S, Villegas I, Rdeno A C, *et al.* Extra-virgin olive oil-enriched diet modulates DSS-colitis-associated colon carcinogenesis in mice [J]. *Clin Nutrit*, 2010, 29(5): 663-673.
- [50] Nchez-Fidalgo S S, Rdeno A C, Nchez-Hidalgo M S, *et al.* Dietary extra virgin olive oil polyphenols supplementation modulates DSS-induced chronic colitis in mice [J]. *J Nutrit Biochem*, 2013, 24(7): 1401-1413.
- [51] Visioli F, Galli C. Biological properties of olive oil phytochemicals [J]. *Critical Rev Food Sci Nutrit*, 2002, 42(3): 209-221.
- [52] Nchez-Fidalgo S S, Villegas I, Aparicio-Soto M, *et al.* Effects of dietary virgin olive oil polyphenols: hydroxytyrosyl acetate and 3, 4-dihydroxyphenylglycol on DSS-induced acute colitis in mice [J]. *J Nutritional Biochem*, 2015, 26(5): 513-520.
- [53] Nchez-Fidalgo S S, De Ibarra En L S, Cardeno A, *et al.* Influence of extra virgin olive oil diet enriched with hydroxytyrosol in a chronic DSS colitis model [J]. *Eur J Nutrition*, 2012, 51(4): 497-506.
- [54] Yoshioka Y, Akiyama H, Nakano M, *et al.* Orally administered apple procyanidins protect against experimental inflammatory bowel disease in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(13): 1802-1807.
- [55] Hyson D A. A comprehensive review of apples and apple components and their relationship to human health [J]. *Adv Nutrition: An Int Rev J*, 2011, 2(5): 408-420.
- [56] D'Argenio G, Mazzone G, Tuccillo C, *et al.* Apple polyphenols extract (APE) improves colon damage in a rat model of colitis [J]. *Digest Liver Dis*, 2012, 44(7): 555-562.
- [57] Skyberg J A, Robison A, Golden S, *et al.* Apple polyphenols require T cells to ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis and dampen proinflammatory cytokine expression [J]. *J Leukocyte Biol*, 2011, 90(6): 1043-1054.
- [58] Nijveldt R J, Van Nood E, Van Hoorn D E, *et al.* Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(4): 418-425.
- [59] Paiotti A P R, Neto R A, Marchi P, *et al.* The anti-inflammatory potential of phenolic compounds in grape juice concentrate (G8000TM) on 2, 4, 6-trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis [J]. *Brit J Nutr*, 2013, 110(6): 973-980.
- [60] Cheah K Y, Bastian S E, Acott T M, *et al.* Grape seed extract reduces the severity of selected disease markers in the proximal colon of dextran sulphate sodium-induced colitis in rats [J]. *Digest Dis Sci*, 2013, 58(4): 970-977.
- [61] Abdallah D M, Ismael N R. Resveratrol abrogates adhesion molecules and protects against TNBS-induced ulcerative colitis in rats [J]. *Canadian J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(11): 811-818.
- [62] Martí A R, Villegas I, La Casa C, *et al.* Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(7): 1399-1410.
- [63] Li X L, Cai Y Q, Qin H, *et al.* Therapeutic effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds in rats with TNBS-induced ulcerative colitis [J]. *Canadian J Physiol Pharmacol*, 2008, 86(12): 841-849.
- [64] Wang Y H, Yang X L, Wang L, *et al.* Effects of proanthocyanidins from grape seed on treatment of recurrent ulcerative colitis in rats [J]. *Canadian J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(9): 888-898.
- [65] Hosseinzadeh H, Younesi H M. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice [J]. *BMC Pharmacol*, 2002, 2: 7-15.
- [66] Kazi H A, Qian Z. Crocetin reduces TNBS-induced experimental colitis in mice by downregulation of NF- κ B [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2009, 15(3): 181-187.
- [67] Holderness J, Jackiw L, Kimmel E, *et al.* Select plant tannins induce IL-2R α up-regulation and augment cell division in $\gamma\delta$ T cells [J]. *J Immunol*, 2007, 179(10): 6468-6478.