

溃疡性结肠炎-辨治方药功效特征与药理机制研究进展

龚立平¹, 鲜于俊杰¹, 朱晓敏¹, 张天宇², 李荣荣², 陈思祎³, 沈显辉¹, 刘颖³, 张慧杰², 孙蓉^{1,4*}

1. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

3. 天津中医药大学, 天津 301617

4. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是以腹泻、黏液脓血便、腹痛为主要临床表现的反复发作、长期迁延的慢性非特异性肠道炎症性疾病。中医药治疗 UC 疗效整合、确切, 具有多靶点系统调控、不良反应小等优势, 其药理学特征表现为抗炎、调节免疫、改善肠道菌群、保护肠道黏膜屏障等作用。通过对大肠湿热、脾虚湿阻、脾肾阳虚、肝郁脾虚、瘀阻肠络、寒热错杂、热毒炽盛证 7 种临床常见证型, 及清热化湿、调气行血, 健脾益气、化湿止泻, 健脾温肾、温阳化湿, 疏肝理气、健脾和中, 活血化瘀、理肠通络, 温中补虚、清热化湿, 清热解毒、凉血止痢 7 种治法所对应的临床优效 16 首经典名方、8 个中成药品种的药理学特征、作用机制及临床适用范围进行综述, 以期建立中医辨证理论指导下的优效方药治疗 UC 的药理学特征和临床疗效评价的科学体系, 从源头促进中医药在 UC 临床中西医结合治疗领域的科学应用和创新发展。

关键词: 溃疡性结肠炎; 证型; 治法; 功效特征; 药理机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)08-2618-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.029

Research progress on functional characteristics and pharmacological mechanisms of prescriptions in treatment of ulcerative colitis

GONG Li-ping¹, XIANYU Jun-jie¹, ZHU Xiao-min¹, ZHANG Tian-yu², LI Rong-rong², CHEN Si-yi³, SHEN Xian-hui¹, LIU Ying³, ZHANG Hui-jie², SUN Rong^{1,4}

1. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. Advanced Medical Research Institute, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is a recurrent long-term delay chronic non-specific inflammatory bowel disease with the main clinical manifestations of diarrhea, mucous bloody stools, and abdominal pain and tenesmus. Classical prescriptions from traditional Chinese medicine (TCM) is effective in the treatment of UC, and it has the advantages of multi-target regulation and small toxic and side effects. Studies showed that several classical prescriptions from TCM could play a crucial role in the prevention and treatment of UC by regulating anti-inflammation, regulating immunity, regulating intestinal flora, and protecting intestinal mucosal barrier. Based on the systematic review of the common TCM syndrome types and main TCM rules of treatment, seven TCM syndrome types including large intestine damp-heat syndrome, spleen deficiency damp-obstruction syndrome, spleen and kidney yang deficiency syndrome, liver stagnation and spleen deficiency syndrome, blood stasis in the intestinal collateral syndrome, cold and heat mixed syndrome, excessive heat-poison syndrome in the diagnosis and treatment of UC in recent years were reviewed and summarized. From this, seven common rules of treatment were concluded under the guidance of TCM syndrome differentiation thinking, which include clearing away heat and dampness, regulating qi and blood; invigorating spleen and replenishing qi, removing dampness and stopping diarrhea, invigorating

收稿日期: 2022-10-27

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2022YFC3502100); 国家自然科学基金面上项目 (81773997); 山东省重点研发计划 (2016ZDJS07A21); 济南市科技计划项目 (202019132)

作者简介: 龚立平 (1985—), 男, 博士, 主治医师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: gongliping1213@126.com

*通信作者: 孙蓉, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: sunrong107@163.com

spleen and warming kidney, warming *yang* and removing dampness, soothing the liver and regulating *qi*, invigorating the spleen and the middle, promoting blood circulation by removing blood stasis, regulating intestine and dredging collaterals, warming the middle and tonifying deficiency, clearing away heat and eliminating dampness, clearing heat and detoxicating, cooling blood and stopping diarrhea. At the same time, the pharmacological characteristics, mechanisms and clinical application of 16 classical prescriptions and four Chinese patent medicines are summarized, to establish a scientific system of pharmacologic characteristics and clinical efficacy evaluation of classical prescriptions and Chinese patent medicine for the treatment of UC under the guidance of TCM syndrome differentiation theory, and promote the rational application and innovative development of classical prescriptions and Chinese patent medicine in the field of clinical treatment of UC from the source.

Key words: ulcerative colitis; syndrome type; therapeutic method; functional characteristics; pharmacological mechanism

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 属于炎症性肠病, 是一种以黏液脓血便、腹痛、里急后重为主要临床表现, 以结直肠黏膜连续性、弥漫性炎症分布为特点的慢性非特异性肠道炎症性疾病。目前西医治疗 UC 的策略主要是缓解症状、促进黏膜愈合、防止并发症和改善患者的生活质量, 其常用的化学药是氨基水杨酸类制剂, 局部和全身糖皮质激素可用于辅助治疗, 而免疫抑制剂和生物制剂可用于治疗中至重度 UC^[1]。对氨基水杨酸类制剂不敏感的 UC 患者来说, 生物制剂是其可以选择的主要治疗药物, 但是其免疫原性和功效仍是一个令人担忧的问题; 尽管化学药治疗手段逐渐丰富, 但仍有 30% 的 UC 患者需要行结肠切除术^[2]。因此, 寻找并开拓安全有效、预后较好的 UC 治疗手段迫在眉睫。

中药在治疗 UC 临床疗效显著, 具有复发率低、不良反应少和作用温和等优势^[3], 目前对 UC 的病因病机、治则治法、方药选择等已有一些归纳、总结和探讨, 《溃疡性结肠炎中西医诊疗专家共识意见 (2017)》提炼出大肠湿热、脾虚湿阻、脾肾阳虚、肝郁脾虚、瘀阻肠络、寒热错杂、热毒炽盛 7 种证型, 并根据这 7 种证型提出清热化湿、调气行血, 健脾益气、化湿止泻, 健脾温肾、温阳化湿, 疏肝理气、健脾和中, 活血化瘀、理肠通络, 温中补虚、清热化湿, 清热解毒、凉血止痢的 7 种主要治法及相应经典名方和中成药^[4]。本文依据中医理法方药的一致性原则结合现代医学对 UC 发病机制研究前沿, 重点总结上述 7 法治疗 UC 的现代药理学研究进展, 为临床治疗 UC 进一步发挥中西医整合优势提供研究基础。

1 UC 的中医认识

中医理论中并无“溃疡性结肠炎”这一病名, 属于中医的“痢疾病”“泄泻”“肠风”“便血”等, 《伤寒论》记载为“下痢”; 属本虚标实、虚实夹杂症。其活动期多属实证, 主要病机为湿热蕴肠、气血不调;

缓解期以本虚为主, 主要病机为脾肾不足、阴阳失调。《溃疡性结肠炎中西医诊疗专家共识意见 (2017)》将 UC 主要证型分为大肠湿热、脾虚湿阻、脾肾阳虚、肝郁脾虚、瘀阻肠络、寒热错杂、热毒炽盛证^[3]。

1.1 病因病机的认识

UC 多由外感时行邪气、情志失调、饮食不节、素体脏腑虚损引起。石洋等^[5]将胃腑湿热归为 UC 的重要因素, 外感湿热之邪侵袭机体, 邪盛正衰而发病, 湿热阻滞气机, 致湿浊水谷混杂而下产生腹泻; 热盛灼伤肠络, 肠道脂络腐败而化为脓血产生痢下赤白脓血。梁玉杰等^[6]认为情志因素在 UC 发病中具有重要作用, 情志失调能导致肝气郁结, 横逆克犯脾胃, 脾运失司, 传导功能异常, 日久湿浊蕴结、气血凝滞、蕴湿生热、脂络腐败。王红霞等^[7]指出“浊毒”是触发 UC 的关键, 各种因素导致肠道微生态失常、正气衰弱、肠黏膜屏障抵抗外邪能力减弱, 日久可转化为痰湿、湿热、瘀血, 化为浊毒, 搏结于肠道, 损伤肠络。施俊峰等^[8]认为脾胃内伤是导致 UC 的核心, 脾胃内伤后功能失健, 无力纳运, 导致水谷代谢失调, 气血生化不足, 累及肠道; 气机升降失调、气滞血瘀、瘀滞肠络、日久肠腑脂膜受损, 肠腑功能失健、水湿积聚、酿蕴成浊、浊毒内蕴、壅滞成疡。

1.2 治则治法的认识

《杂病源流犀烛》谓: “痢之为病, 由于湿热蕴积, 胶滞于肠胃中而发。”湿热滞留肠道, 气血凝滞, 宜清热化湿、调气行血。脾气亏虚, 运化无力, 水湿内停, 阻碍气机, 若外感邪气、内生湿热、痰湿热瘀相互搏结, 酝酿成毒, 损伤肠络, 应健脾益气、化湿止泻。《医述》云: “痢之为证, 多本脾肾, 脾司仓廩, 土为万物之母, 肾主蛰藏, 水为万物之元”, 二者阳气亏虚, 水湿为患, 脾虚失健, 饮食不调, 日久累及肾阳, 关门不固, 下痢滑脱不禁, 当以温阳健脾补肾。肝失疏泄、气机郁滞、情志抑郁; 肝

气横逆犯脾、脾气虚弱、气机郁结、运化失常，故腹痛则泻，肝郁脾虚者应疏肝理气、健脾和中。《临证指南医案》道：“久病气血推行不利，血络中必有瘀凝”，久病入络，气滞、湿阻等邪客于肠，与肠间气血相搏，致使肠络失和，内成溃疡，血败肉腐，壅滞成脓，瘀阻肠络证者应活血化瘀、理肠通络，否则湿热蕴结，久痢不愈而易伤脾胃之阴阳，胃寒脾虚失健，日久则生寒热错杂之证，此时需温中补虚、清热化湿。湿热蒸壅，气滞毒聚于肠腑，阻遏气机，久而化热，灼伤肠络，腐而成疡，热毒炽盛，下痢脓血，应清熱解毒、凉血止痢。

综上提出“清热化湿、调气行血，健脾益气、化湿止泻，健脾温肾、温阳化湿，疏肝理气、健脾和中，活血化瘀、理肠通络，温中补虚、清热化湿，清熱解毒、凉血止痢”7类治法。

2 7 法经典方药治疗 UC 的现代药理作用

2.1 清热化湿、调气行血类方药

湿热是 UC 发生的重要病理因素，贯穿 UC 病程的始终。对此应治以清热化湿、调气行血类方药，以改善临床上里急后重、便下脓血、肛门灼热等症。

2.1.1 芍药汤 芍药汤出自《素问病机气宜保命集》，由芍药、当归、黄连、槟榔、木香、炙甘草、大黄、黄芩、官桂组成，具有清热燥湿、调气和血的功效，主治湿热痢疾。方中黄芩、黄连性味苦寒，擅清热燥湿、解毒，以除病因，是为君；重用芍药养血和营、缓急止痛，配以当归养血活血，木香、槟榔行气导滞，4药相配，调和气血，是为臣；大黄苦寒沉降、泻下通腑，以少量肉桂，其辛热温通之性，既可助归、芍行血和营，又可防呕逆拒药，属佐助兼反佐之用；炙甘草调和调药，与芍药相配，又能缓急止痛，亦为佐使；诸药合用，清热燥湿、气血调和。现代药理研究发现，芍药汤水煎液 5~20 g/kg 可有效改善 2,4,6-三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)/乙醇诱导的 UC 大鼠模型结肠组织一般状况及病理变化，显著降低血清和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-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 表达，上调血清中抗炎因子 IL-4 水平^[9]。王德龙等^[10]研究发现芍药汤可通过下调结肠组织中硫氧还蛋白结合蛋白、NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 蛋白表达，抑制 NLRP3 炎性小体通路，减轻炎症反应。曹晖等^[11]基于高通量技术发现，芍药汤能够调节肠道

菌群的丰度和多样性，增加有益菌，减少细菌，改善肠道黏膜免疫系统，减轻肠道炎症。卢爱妮等^[12]利用网络药理学和分子对接技术发现芍药汤可能通过槲皮素、棕榈酸、儿茶素等活性成分作用于 TNF、缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、癌症途径、Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、等信号通路发挥治疗 UC 的作用。芍药汤水煎液 6~24 g/kg 可显著降低 2,4-二硝基氯苯 (2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB) 加乙酸/乙醇复合诱导的 UC 大鼠血清及结肠组织中的 P-选择素、血栓烷 B2 (thromboxane B2, TXB2) 水平，抑制血小板活化，改善血液微循环，同时还能阻断 TLR4/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路，抑制自身免疫反应^[13]。Wei 等^[14]通过研究芍药汤对葡聚糖硫酸钠 (dextran sodium sulphate, DSS) 诱导的 UC 小鼠的影响，发现芍药汤 2.25 g/kg 能够显著降低 NLRP3、NF- κ B p65 和 p38 的表达，并用脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞模型进一步验证，表明芍药汤通过抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1/NF- κ B/NLRP3 通路，发挥抗炎作用。吴东升等^[15]采用病证结合建立湿热内蕴证 UC 大鼠模型，探讨芍药汤对 UC 的治疗作用，发现芍药汤 11.1~44.4 g/kg 能改善复合病因 (高糖高脂饮食+湿热环境+免疫干预+TNBS) 诱导的 UC 湿热内蕴证大鼠病理损伤，下调 IL-17、IL-6、信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 蛋白水平，抑制 IL-6/STAT3 信号通路，促使 Th17/Treg 恢复平衡。

2.1.2 香连丸 香连丸收录于《中国药典》2020 年版，由黄连和木香 2 味药味组成，具有清热化湿、行气止痛之功效，用于大肠湿热所致的痢疾^[16]。方中黄连清热燥湿、泻火解毒；木香辛行苦降，善行大肠之滞气，与黄连相伍加强行气止痛之功。药理研究表明，香连丸混悬液 0.8~6.4 g/kg 可显著减轻 DSS 诱导的急性 UC 小鼠模型的症状；减少结肠组织中丙二醛的表达，提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性，增强组织抗氧化能力；并能上调 Beclin-1、微管相关蛋白轻链 3II (microtubule-associated protein light chain 3II, LC3II)、p62 蛋白表达及 LC3II/LC3I 的值，下调 LC3I 蛋白的表达，诱导细胞发生自噬；抑制促炎因子的分泌，阻断磷脂酰激醇 3-激酶

(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)通路的活化,抑制炎症反应^[17-18]。董艳等^[19-20]研究发现 ig 香连丸混悬液 1.6 g/kg 于 TNBS/乙醇灌肠法诱导的 UC 大鼠模型可以显著降低 IL-6 蛋白表达,抑制肠黏膜 STAT3 的活化,增加 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) mRNA 表达,降低 Bcl-2 关联 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) mRNA 表达,促进炎症细胞的凋亡。

2.1.3 葛根芩连汤 葛根芩连汤源于《伤寒论》,由葛根、炙甘草、黄芩、黄连组成,具有解表清里之功效,主治协热下利。方中葛根为君药,既能解表退热,又能升阳脾胃清阳之气;黄连、黄芩为臣药,具有清热燥湿、厚肠止利之功效;甘草为佐使药,可甘缓和中、调和诸药;诸药合用,可使表解里和、身热下利得愈。葛根芩连汤水煎液 3.0~19.2 g/kg 能有效改善 DNCB 加乙酸/乙醇复合法诱导的 UC 大鼠模型的病理变化,显著升高 miR-542-3p 表达水平,降低 TNF- α 、IL-6、IL-8 表达,抑制 IL-6/Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/STAT3 信号通路,改善结肠黏膜的炎症反应;并降低丙二醛水平及升高 SOD、GSH-Px 水平,减轻氧化应激^[21-22]。林川等^[23]研究发现葛根芩连汤可通过上调核因子 E2 相关因子 2/醌氧化还原酶 [nuclear factor erythroid-2-related factor 2/NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, Nrf2/NQO1] 通路相关蛋白及基因表达,降低细胞内活性氧和丙二醛水平,升高还原型谷胱甘肽水平,以缓解 TNF- α 诱导人克隆结肠腺癌 Caco-2 细胞氧化应激损伤。ig 葛根芩连汤 0.3~7.5 g/kg 于 5% DSS 诱导的 UC 小鼠,能够抑制基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 蛋白和 mRNA 表达,阻止 p38 MAPK 信号通路磷酸化,增加紧密连接蛋白的表达,从而修复肠道黏膜屏障功能;抑制髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性,降低丙二醛、谷胱甘肽水平,减弱结肠中的氧化应激反应;同时减少促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-4、IL-6 的产生,降低 TLR4 和 NF- κ B 的表达,体外实验进一步验证葛根芩连汤能够调节 TLR4/NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用^[24-25]。徐蓓蕾等^[26]基于溃疡性结肠炎相关结肠癌与 NF- κ B 信号通路的网络交互预测关键炎症靶标,并通过氧化偶氮甲烷/DSS 诱导的结肠癌小鼠模型进行验证,显示葛根芩连汤可能通过

NF- κ B 通路干预溃疡性结肠炎。

2.1.4 黄芩汤 黄芩汤来源于《伤寒论》,由黄芩、芍药、甘草(炙)、大枣(擘)组成,具有清热止利、和中止痛的功效,主治太阳与少阳合病、身热口苦、腹痛下利。方中黄芩苦寒,清热止利;芍药味酸,敛阴和营止痛;甘草、大枣益气和中、调和诸药,诸药合用,共奏清热止利、和中止痛之功。黄芩汤水煎液 4.55~18.2 g/kg 可以改善 DSS 诱导的 UC 小鼠的症状,增加叉头蛋白 P3 (fork head box protein 3, FoxP3) 并降低 IL-17A 表达,促进 CD4⁺T 细胞分化,调节 Th17/Treg 和 Th1/Th2 细胞平衡,同时抑制 IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 、 γ 干扰素及升高 IL-4、IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等细胞因子表达,减轻肠道免疫炎症反应^[27-28];升高 UC 小鼠血清中 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽水平,降低 MPO 表达,抑制氧化应激反应,并降低酯酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 蛋白及 p53 mRNA 表达,升高谷 GSH-Px、铁蛋白重链 1 及溶质载体家族 7 成员 11 等铁死亡相关指标的表达,抑制细胞铁死亡的发生^[29];还能够降低结肠组织中乳酸脱氢酶含量及与焦亡相关 NLRP3、凋亡相关点样蛋白、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 等蛋白表达,调控 NLRP3/Caspase-1 通路,抑制细胞焦亡^[30]。在 TNBS 联合乙醇造模法建立 UC 大鼠 UC 模型中,黄芩汤药液 5~20 g/kg 可以调节 Nrf2 下游抗氧化基因,增加血红素氧合酶 1、醌 NADH 脱氢酶 1 等 II 相代谢酶的表达,降低血清中过氧化脂质 (lactoperoxidase, LPO)、MPO 的含量,升高 SOD、CAT、GSH-Px 的活性,增强抗氧化能力;并促进结肠组织中 PTEN 诱导假定激酶 1 和 Parkin 蛋白表达,启动线粒体自噬^[31-32]。此外,有研究显示黄芩汤煎液 9.1 g/kg 能够修复 DSS+高脂饮食+湿热环境诱导的湿热证 UC 小鼠结肠的病理损伤,显著降低模型小鼠血清 γ 干扰素等炎症因子水平,下调结肠组织中 γ 干扰素、JAK1、JAK2、STAT1、内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ETS) 等蛋白,通过 γ 干扰素/JAK/ETS 通路减轻肠道炎症和细胞凋亡;并提高菌群多样性,逆转其肠道菌群的紊乱^[33-35]。左玲等^[35]通过研究黄芩汤水煎液对高脂高糖饮食加 TNBS 诱导法构建湿热型 UC 模型的影响,发现黄芩汤能够显著下调 NF- κ B p65、

细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达, 减少炎症反应, 改善肠道功能。

综上, 清热化湿、调气行血类经典方通过调节

Nrf2、NF- κ B、STAT、MAPK 等通路, 减轻肠道炎症、氧化应激反应; 同时还能恢复免疫细胞、肠道菌群平衡, 改善微循环, 促进肠道黏膜屏障修复, 证实中医清热化湿、调气行血治法的可行性, 见图 1。

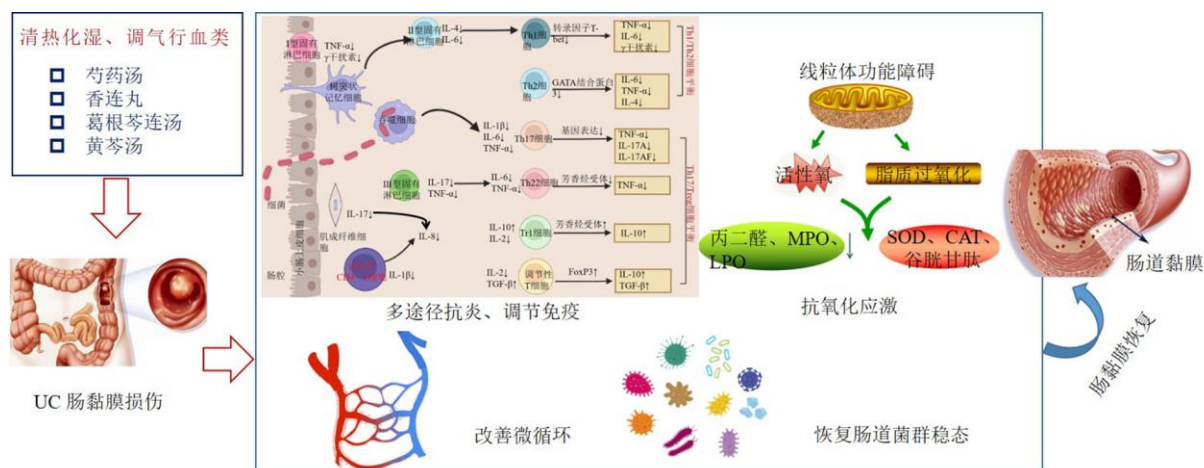


图 1 清热化湿、调气行血类方药治疗 UC 作用机制

Fig. 1 Mechanism diagram of prescription of clearing away heat and dampness, regulating *qi* and blood in treatment of UC

2.2 健脾益气、化湿止泻类方药

脾虚湿阻为 UC 的发病之本, 贯穿病程始终。对此应治以健脾益气、化湿止泻, 以减轻腹泻腹痛、里急后重、黏液脓血便等临床表现。

参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》卷 3, 由药用莲子肉、薏苡仁、缩砂仁、桔梗、白扁豆、白茯苓、人参、甘草、白术、山药等组成。具有健脾益气、理气渗湿的功效, 主治脾胃气虚夹湿、肺气虚夹痰湿证。方中人参甘苦微温, 入脾、肺经, 擅补脾肺之气, 白术甘温而性燥, 可益气补虚、健脾燥湿, 茯苓甘淡, 为利水渗湿、健脾助运之要药, 3 药合用, 益气健脾, 是为君; 山药甘平, 补脾胃而益肺肾, 莲子甘平而涩, 既能补益脾胃, 又可涩肠止泻, 2 药助人参、白术以健脾益气, 兼以厚肠止泻, 扁豆甘平微温, 补脾化湿, 薏苡仁甘淡微寒, 健脾利湿, 2 药助白术、茯苓以健脾助运、渗湿止泻, 是为臣; 砂仁芳香辛温, 化湿醒脾、行气和胃, 桔梗辛苦而平, 可开提肺气、宣肺化痰止咳, 是为佐; 炙甘草益气和中、润肺止咳、调和诸药, 是为使。诸药配伍, 共奏脾胃、益肺气之功。药理研究表明, 参苓白术散 7.0~22.6 g/kg 可提高 TNBS/乙醇法诱导的 UC 模型大鼠骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs), 基质细胞衍生因子-1 (stromal-derived factor-1, SDF-

1), C-X-C 基序趋化因子受体 4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 的水平, 增强 BMSCs 的细胞血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、晚期抗原-4 (very late antigen-4, VLA-4) 的表达, 促进 BMSCs 向肠黏膜组织归巢, 达到治疗 UC 的目的^[36-39]。参苓白术散 6.0~24.0 g/kg 可降低 TNBS/乙醇法构建的 UC 模型大鼠中 NLRP3、NF- κ B、TNF- α 表达, 升高水通道蛋白 4、IL-4 表达, 恢复促炎因子及抗炎因子的平衡, 修复 UC 大鼠结肠黏膜炎症损伤, 减轻 UC 大鼠结肠黏膜充血、坏死等炎症反应^[40-42]。参苓白术散 7.8~31.2 g/kg 可抑制 DSS 诱导的 UC 大鼠模型中肌球蛋白轻链激酶/肌球蛋白轻链通路, 调节 TLR4/NF- κ B 信号通路, 降低 IL-10、磷酸化肌球蛋白轻链 (phosphorylated myosin light chain, PMLC) 水平, 提高 IL-6、TNF- α 、闭锁蛋白 (Occludin) 水平, 调节肠道黏膜组织中细胞因子的功能, 减轻肠道炎症反应, 缓解肠黏膜损伤, 保护 UC 大鼠肠道黏膜屏障^[43-44]。参苓白术散 4.88~19.54 g/kg 可降低通过番泻叶、灌肠肥皂水、从肛门注入冰乙酸诱导的脾虚 UC 大鼠模型中 CD44、CD62 水平, 升高大鼠脾脏和胸腺指数, 降低结肠黏膜充血积分、组织损伤评分、肠重系数评分, 提高大鼠免疫功能, 抑制肠黏膜炎症反应, 达到治疗 UC 的目的^[45]。参

苓白术散 12 g/kg 可恢复脾虚湿盛型 UC 大鼠模型的肠道菌群平衡, 恢复受损的肠道组织, 达到治疗 UC 的目的^[44]。参苓白术散 6~24 g/kg 可提高 DNBS 加乙醇诱导的 UC 大鼠模型中 IL-13 的表达, 抑制 IL-23、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达, 缓解 UC 大鼠结肠黏膜炎症的作用^[42]。

综上, 健脾益气、化湿止泻类方药通过促进骨髓间充质干细胞归巢、维持肠上皮细胞层细胞间的紧密连接、降解细胞外基质、调节免疫系统、调节结肠组织水通道蛋白、调节黏附分子、调节肠道菌群、调节炎症因子等改善大鼠 UC 症状, 从而证实中医健脾化湿治法的可行性, 见图 2。

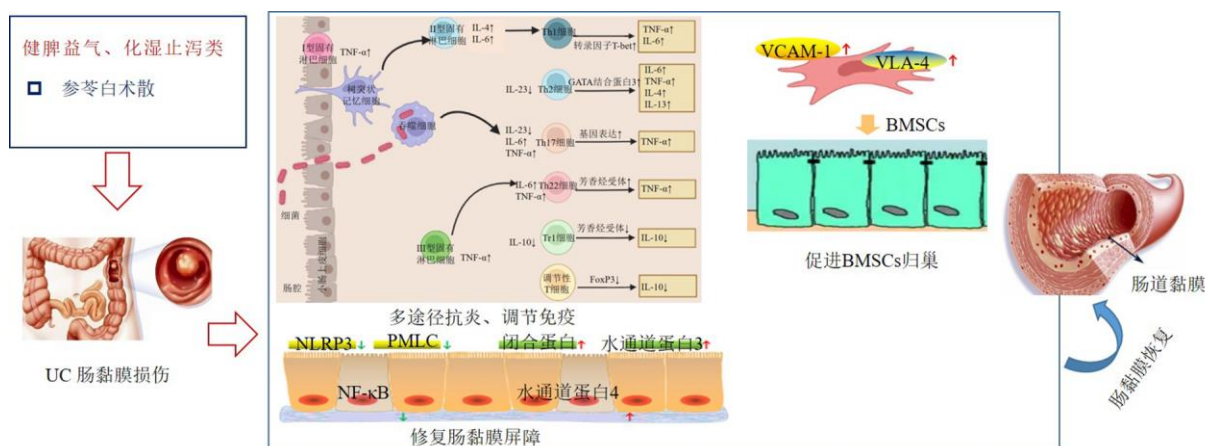


图 2 健脾益气、化湿止泻类方药治疗 UC 作用机制

Fig. 2 Mechanism diagram of prescription of invigorating spleen and replenishing *qi*, removing dampness and stopping diarrhea in treatment of UC

2.3 健脾温肾、温阳化湿类方药

脾肾阳虚常见于 UC 缓解期, 对此基于“脾肾相关”理论, 可采用健脾温肾、温阳化湿之法, 以改善久病不愈、肠鸣即泻、便中夹杂有黏液等症状。

2.3.1 四神丸 四神丸收录于《中国药典》2020 年版, 由肉豆蔻、补骨脂、五味子、吴茱萸、大枣、生姜组成, 具有温肾暖脾、固涩止泻的功效, 用于肾阳不足所致的泄泻。方中补骨脂为君温肾暖脾; 肉豆蔻为臣补肾助阳、温脾止泻, 二者相配, 脾肾兼治; 吴茱萸温中燥湿、五味子酸敛固涩, 共为佐药; 佐使生姜、大枣, 补脾养胃散寒; 诸药合用, 共奏温肾暖脾之功。四神丸药液 1.5~2.5 g/kg 能够促进 DSS 诱导 UC 小鼠模型中 I、III 型干扰素及其受体的表达, 调节结肠黏膜的免疫反应; 抑制 STAT/细胞因子信号转导抑制蛋白信号通路激活来调控滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper T cell, T_{fh}) 分化水平, 调控 T_{fh} 细胞亚群间的平衡, 修复结肠黏膜损伤; 促进 Th17 细胞向可以释放 IL-10 的 Th17 细胞转化, 抑制 Th17 细胞的免疫反应^[46-48]。四神丸混悬液 2.5 g/kg 可显著降低大黄水煎液+氢化可的松+DSS 诱导的脾肾阳虚型 UC 小鼠结肠组织中促炎因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-12 的表达, 升高 IL-

10、γ 干扰素水平; 降低 CD11c⁺、CD103⁺、TNF-α⁺、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)⁺ 细胞水平, 使 UC 小鼠树突状细胞亚群水平趋于正常^[49]。四神丸 0.8~3.2 g/kg 能够改善 DNBS/乙醇溶液+氢化可的松+番泻叶诱导的脾肾阳虚型 UC 大鼠模型的病理变化; 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 缓解炎症反应, 调节机体免疫、自噬^[50]。高建平等^[51]和李能莲等^[52]采用 TNBS/乙醇溶液+氢化可的松+番泻叶诱导的脾肾阳虚型 UC 大鼠模型, 发现四神丸 13~52 g/kg 可显著降低 UC 模型大鼠血清 IL-8、TNF-α 表达, 下调结肠组织 NF-κB p65 蛋白的表达, 抑制促炎因子释放, 调节 Th1/Th2 细胞免疫平衡, 抑制炎症反应。

2.3.2 理中汤合四神丸 理中汤《内科摘要》合四神丸, 由人参、白术、干姜、炙甘草、吴茱萸、补骨脂、肉豆蔻、五味子、生姜、大枣组成, 具有健脾温肾、温阳化湿之效。方中人参、白术、炙甘草大补脾气, 加干姜温中, 取其守而不走, 以复其阳和, 其功效以温补脾阳止泻为主; 补骨脂温肾暖脾, 吴茱萸温中散寒, 肉豆蔻温脾暖胃, 五味子收敛固脱; 诸药相配, 脾肾双补、祛湿利浊、调畅气机。现代药理研究发现, 理中汤合四神丸煎液 3.5~14.0

g/kg 能够降低大黄水煎液+氢化可的松+TNBS 混合乙醇诱导的脾肾阳虚型 UC 大鼠结肠组织 c-Jun 氨基末端激酶 1 (c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1)、Beclin-1、Bcl-2、LC3B 表达及 LC3BII/LC3BI 的值,提示理中汤合四神丸治疗脾肾阳虚型 UC 的机制可能与抑制 JNK/Beclin-1/Bcl-2 信号通路,下调自噬相关蛋白及基因表达,进而抑制结肠黏膜过度自噬有关^[53]。

2.3.3 补脾益肠丸 补脾益肠丸收录于《中国药典》2020 年版,外层由黄芪、米炒党参、砂仁、白芍、土炒当归、土炒白术、肉桂组成;内层由醋延胡索、荔枝核、炮姜、炙甘草、防风、木香、盐补骨脂、煅赤石脂组成,具有益气养血、温阳行气、涩肠止泻的功效,用于脾虚气滞所致的泄泻。方中黄芪、党参、白术能够补中益气、健脾升阳;当归、白芍合用共同补血养血;肉桂、炮姜、补骨脂具有补火

助阳、温暖脾胃、止泻止呕;砂仁、木香、延胡索、荔枝核能够活血化瘀、消瘀散结、行气止痛;防风调和肝脾、除湿止泻;赤石脂能够涩肠止泻、止血;甘草能够调和药性;诸药合用共奏补中益气、健脾和胃、涩肠止泻的功效。现代药理研究发现,补脾益肠丸 1.5~6.0 g/kg 可以调节 DSS 诱导的 UC 小鼠的 Tfh 细胞稳态,改善 UC 症状^[54]。

综上,健脾温肾、温阳化湿类经典方通过调控 JNK/Beclin-1/Bcl-2、PI3K/Akt/mTOR、NF- κ B 等信号通路及 Th 免疫细胞亚群间的平衡发挥调节自噬、抗炎、抗肠道黏膜损伤的作用,对脾肾阳虚型 UC 动物具有良好的治疗作用,证实中医健脾温肾、温阳化湿的可行性,见图 3。

2.4 疏肝理气、健脾和中类方药

肝郁脾虚型 UC 肝气横逆犯脾,致脾气虚弱;可通过疏肝理气、健脾和中,恢复肝之疏泄、脾之

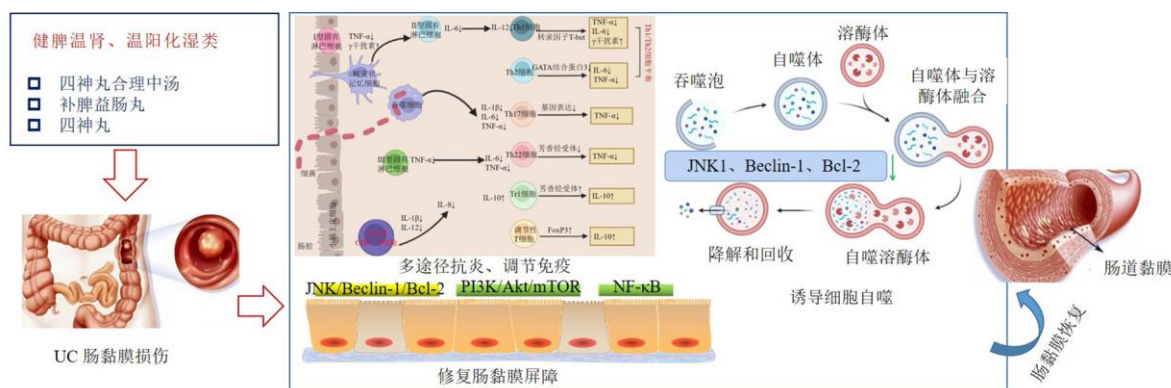


图 3 健脾温肾、温阳化湿类方药治疗 UC 作用机制图

Fig. 3 Mechanism diagram of prescription of invigorating spleen and warming kidney, warming yang and removing dampness in treatment of UC

运化功能,改善腹痛、腹泻、腹胀、里急后重、精神抑郁等证。

2.4.1 痛泻要方 痛泻要方出自《丹溪心法》卷 2,由炒白术、白芍、陈皮、防风组成,具有补脾泻肝的功效,主治肝旺脾虚、肠鸣腹痛、大便泄泻。方中白术苦甘而温,补脾燥湿以治土虚,是为君;白芍酸寒,柔肝缓急止痛,与白术相配,于土中泻木,是为臣;陈皮辛苦而温,理气燥湿、醒脾和胃,是为佐;配伍少量防风,具升散之性,与术、芍相伍,辛能散肝郁、香能舒脾气,且有燥湿以助止泻之功,又为脾经引经之药,故兼具佐使之用;4 药相合,可以补脾胜湿而止泻、柔肝理气而止痛、使脾健肝柔、痛泻自止。药理研究表明,痛泻要方 2.75~44

g/kg 可降低 TNBS/乙醇法诱导的肝郁脾虚型 UC 大鼠模型的 IL-2、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 水平,升高 IL-4、IL-10、TGF- β 抗炎因子水平来发挥减轻炎症反应、促进黏膜恢复的作用^[55-57]。痛泻要方 2.75~44 g/kg 可降低 TNBS/乙醇法诱导的肝郁脾虚型 UC 大鼠模型的 IL-6R、gp130、 γ 干扰素、TLR-4 水平,抑制 NF- κ B 信号通路,上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达量,下调 NF- κ B p65 表达,改善结肠组织病理形态,减轻炎症反应,促进黏膜恢复进而防治 UC^[58-63]。翟艳会等^[64]研究发现痛泻要方 1.4~5.6 g/kg 可抑制肝郁脾虚型 UC 大鼠模型的 JAK/STAT 信号通路,降低 IL-6、STAT3 水平,从而发挥

治疗 UC 的作用。痛泻要方 11~44 g/kg 可通过上调肝郁脾虚型 UC 大鼠结肠黏膜 *ERK1/2*、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2、*p38/MAPK* mRNA 表达, 激活 MAPK 信号通路, 起到治疗 UC 的作用^[65-66]。痛泻要方 7.8 g/kg 可增加骨髓来源间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)、减少外周血来源 MSCs, 提高 SDF-1、CXCR4、VCAM-1 和 VLA-4 的表达, 增强 BMSCs 的迁移能力, 改善 UC 大鼠结肠组织病理状态, 修复肠黏膜, 达到治疗 UC 的目的^[37-38, 67]。罗运凤等^[68]研究发现痛泻要方 2.5~11.0 g/kg 可上调 TNBS 诱导的大鼠结肠 5-羟色胺 (5-hydroxy tryptamine, 5-HT) 转运蛋白和 VIP 的表达, 降低 5-HT 和神经肽 Y 的水平, 调节肠道动力, 从而治疗 UC。痛泻要方 2.5~25.0 g/kg 能下调肝郁脾虚型 UC 模型大鼠结肠黏膜 COX-2、CD44、CD62p、C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, Chop)、Caspase-3、丙二醛、iNOS 和一氧化氮的表达, 抑制内质网应激诱导的细胞凋亡, 提高 SOD、MPO 和总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC) 水平, 促进溃疡的愈合从而治疗 UC^[63, 68-73]。朱向东等^[72]研究发现痛泻要方 11~44 g/kg 能下调肝郁脾虚型 UC 模型大鼠 ICAM-1 水平, 阻止并减轻结肠组织损伤, 起到治疗 UC 的作用。

2.4.2 痛泻要方合四逆散 痛泻要方合四逆散《伤寒论》, 由白术、白芍、陈皮、防风、炙甘草、枳实、柴胡、芍药组成, 具有调和肝脾、补脾柔肝、祛湿止泻、透邪解郁、疏肝理脾之功效。主治肠鸣腹痛、大便泄泻、泻必腹痛。方中白术补脾燥湿、止泻; 白芍柔肝缓急止痛; 陈皮醒脾和胃、燥湿理气; 柴胡疏肝解郁、调节气机; 枳实理气导滞, 又可助柴胡解郁; 木香行气止痛、健脾和胃; 延胡索活血散瘀、行气止痛; 加少量防风辛散而解肝郁, 与白术和陈皮合用, 又可燥湿止泻; 甘草调和诸药。诸药配伍, 疏肝理气、健脾和中、补脾胜湿而止泻、柔肝理气而止痛, 使脾健肝柔、痛泻自止。文云波等^[74]发现, 痛泻要方合四逆散加味可有效改善肝郁脾虚型 UC 患者的临床症状和焦虑抑郁情绪, 其作用机制可能与调节 Th1/Th2 细胞平衡、激活免疫功能, 抑制单核细胞趋化蛋白-1、TGF- β 、5-HT 及二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO) 的分泌有关。

2.4.3 四逆散 四逆散出自《伤寒论》, 由甘草、枳实、柴胡、芍药组成, 具有疏肝和胃、透达郁阳的功效, 主治阳郁厥逆、肝脾气郁。方中柴胡苦辛微

寒而性升, 入肝胆经, 和利枢机、疏肝解郁、透达郁阳; 枳实苦泻辛散而性降, 归脾胃经, 行气破滞、以运中土, 与柴胡相配, 一升一散, 疏肝调胃, 则气机调畅; 芍药养阴柔肝, 入血分行血滞, 与柴胡相配一散一收, 疏肝而不伤阴, 与枳实相配, 行气和血; 炙甘草甘缓和中、补益脾胃, 与芍药相配则酸甘化阴、缓急止痛; 4 药合用, 调肝胃 (脾)、和气血、通阳气、除厥逆。易文等^[75]研究发现四逆散 1.0~2.0 g/kg 可降低 TNBS 法复制的 UC 小鼠模型的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、巨噬细胞游走抑制因子、CD74、磷酸化核因子- κ B 抑制蛋白 α (phospho-inhibitory subunit of NF- κ B α , p I κ B α) 和 NF- κ B p65 表达水平, 升高 IL-4、IL-10 表达, 减轻促炎因子对结肠黏膜造成损伤。四逆散 1.75 g/kg 可降低免疫法制备的 UC 小鼠模型 IL-6、IL-1 β 、NF- κ B、ICAM-1、VCAM-1 表达, 提高 IL-13 表达^[76-78]。

2.4.4 固肠止泻丸 (结肠炎丸) 固肠止泻丸收载于《中国药典》2015 年版, 由乌梅或乌梅肉、黄连、干姜、木香、罂粟壳、延胡索组成。具有散寒行气、涩肠止泻、温中止痛的功效, 主治肝脾不和、泻痢腹痛、慢性非特异性 UC。方中乌梅酸涩, 涩肠止泻, 用于久泻久痢, 是为君; 黄连苦寒, 清热燥湿止泻, 罂粟壳涩肠止泻止痛, 2 药祛邪与固涩兼顾, 是为臣; 干姜辛热, 温暖脾胃, 佐制黄连苦寒之性; 木香、延胡索合用, 行气导滞散痞止痛, 是为佐。诸药合用, 共奏调和肝脾、涩肠止痛之功。王惟浩^[79]研究发现采用束缚应激+间断禁食+4% DSS 溶液自由饮用诱导的肝郁脾虚型 UC 大鼠模型, 固肠止泻丸 1.5~4.5 g/kg 可以通过阻断 NF- κ B 信号通路减少 UC 大鼠细胞因子的释放, 并调节抗凋亡蛋白 Bcl-2, 减少细胞坏死, 愈合溃疡, 从而改善肝郁脾虚证。固肠止泻丸 2.4~9.6 g/kg 可降低 TNBS 诱导的 UC 大鼠模型炎症因子的水平, 减少结肠中内皮细胞及色氨酸羟化酶表达量, 改变结肠中 TNF- α 及 IL-10 的含量从而调节 Th1/Th2 平衡、降低 MPO 活性及 5-HT 含量^[80-82]。固肠止泻丸 1~4 g/kg 可改善 DNCB 免疫加乙酸局部灌肠法诱导的 UC 大鼠模型的症状, 肠内溃疡数目减少, 溃疡面积减小^[82]。基于网络药理学和分子对接技术结果表明固肠止泻丸可能通过 TNF、NF- κ B、细胞凋亡、MAPK 等信号通路, 发挥抗炎、促进炎性细胞凋亡、修复受损黏膜的作用, 以达到治疗 UC 目的^[83]。徐小平等^[84]通过动物腹泻模型、体内外抗菌及镇痛实验, 证实固肠止泻

丸具有止泻、抗菌、镇痛等作用。

综上,疏肝理气、健脾和中类方药通过调节免疫、抗炎、抗氧化、调节肠道平滑肌、调控细胞凋亡等途径发挥治疗 UC 的作用,见图 4。

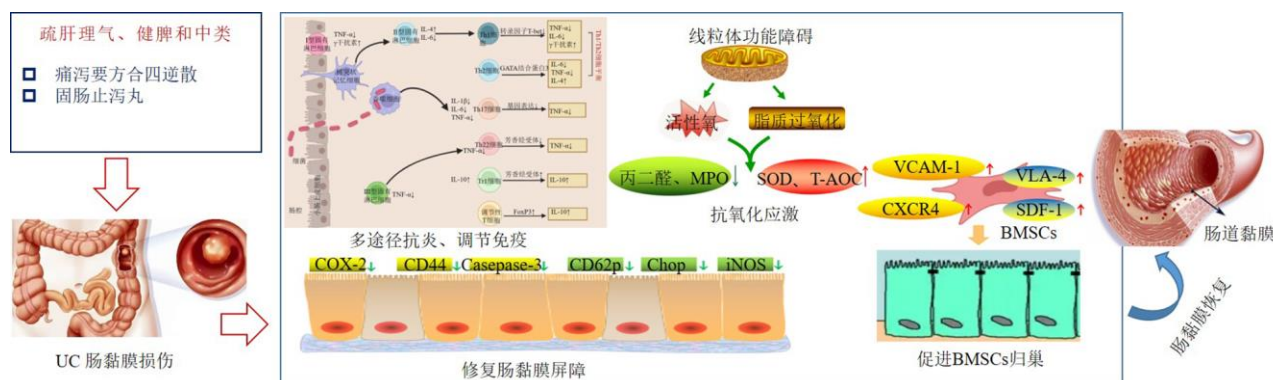


图 4 疏肝理气、健脾和中类方药治疗 UC 作用机制

Fig. 4 Mechanism diagram of prescription of soothing liver and regulating qi, invigorating spleen and harmonizing middle in treatment of UC

2.5.1 少腹逐瘀汤加减 少腹逐瘀汤出自《医林改错》卷下。由小茴香(炒)、干姜(炒)、元胡、没药(研)、当归、川芎、官桂、赤芍、蒲黄(生)、五灵脂(炒)组成,水煎服。具有活血祛瘀、温经止痛的功效,主治少腹寒凝血瘀等证。方中当归、赤芍、川芎入肝经,行气活血化瘀,共为君药;蒲黄、五灵脂活血理气、化瘀止痛,元胡理气止痛,没药散瘀定痛、消肿生肌,共为臣药;小茴香、干姜、官桂味辛而性温热,入肝肾而归脾经,温通经脉、理气活血,共为佐药;诸药合用,共奏活血化瘀、通络止痛之功。药理研究表明,当归多糖通过抑制 IL-6、一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 等炎症介质的释放,阻断 NF- κ B 和 MAPK 等信号通路的表达,从而起到抗炎作用^[86]。同时川芎中蒿苯内酯通过抑制组织因子蛋白的表达起到抗血栓的作用^[87]。因此,少腹逐瘀汤通过抗血栓、抑制炎症介质的释放从而抑制炎症信号通路的表达,达到治疗 UC 的目的。目前对少腹逐瘀汤的临床研究较为深入,通过灌肠法治疗 UC 疗效显著^[88],但病证模型下系统的药理学机制研究目前尚未报道。

2.5.2 结肠宁灌肠剂 结肠宁灌肠剂收载于《新药转正标准》第 10 册,由蒲黄和丁香蓼组成,具有活血化瘀、清肠止泻之功,常用于治疗慢性结肠炎性腹泻(慢性菌痢、慢性结肠炎、UC)。蒲黄能活血

2.5 活血化瘀、理肠通络类方药

瘀血既是 UC 的病理产物,也是 UC 的致病因素^[85],对此,采用活血化瘀、理肠通络之法,可改善肠中瘀血不除、溃疡不愈等证。

化瘀、凉血止血,丁香蓼可清热解毒、化瘀止血,二者相须,共奏活血化瘀、清肠止泻之功。药理研究发现,在 DSS 诱导的大鼠 UC 模型中,结肠宁灌肠剂可通过上调血清和肠黏膜组织 IL-10、下调 γ 干扰素水平维持 Th1/Th2 细胞平衡,提高免疫力,从而改善由 DSS 诱导的 UC 大鼠模型炎症^[89]。蒲黄通过改善局部微循环达到抗肿胀的目的。丁香蓼中分离得到的结晶次诃子酸、没食子酸均有抑菌效果^[90]。因此,结肠宁灌肠剂可通过改善微循环、抑菌、调节 IL-10、 γ 干扰素水平,维持 Th1/Th2 细胞平衡,提升免疫力,起到治疗 UC 的作用。

2.5.3 血府逐瘀汤 血府逐瘀汤出自《医林改错》卷上。由当归、生地黄、桃仁、红花、枳壳、赤芍、柴胡、甘草、桔梗、川芎、牛膝组成,具有活血化瘀、行气止痛之功,主治血瘀证。方中桔梗开宣肺气,枳壳、柴胡、甘草调气疏肝,治气分郁结、瘀去瘀疏、气血调和则诸病可愈;当归、地黄补血滋阴,活血而无耗血之虑,理气而无伤阴之弊;方中牛膝、枳壳之降,桔梗、柴胡之升,可调理气血升降;诸药合用,共奏活血化瘀、行气止痛之功。药理研究发现,血府逐瘀汤可有效降低 TNBS 诱导 UC 大鼠模型的结肠损伤指数、降低血清中 TXB2、血管性假血友病因子抗原(vWF:Ag)、ICAM-1 含量^[91]。因此,血府逐瘀汤通过抗血小板聚集,改善微循环,调节血管内皮细胞功能等作用,促进炎症的吸收和

组织的修复，达到治疗 UC 的目的^[92]。

2.5.4 膈下逐瘀汤 膈下逐瘀汤出自《医林改错》卷上。由五灵脂（炒）、当归、川芎、桃仁（研泥）、丹皮、赤芍、乌药、元胡、甘草、香附、红花、枳壳组成。水煎服，具有活血化瘀、行气止痛之功，主治积聚痞块、血瘀气滞等症。方中当归、川芎、赤芍活血养血，去瘀而不伤阴血，共为君药；丹皮、红花、桃仁、五灵脂破血逐瘀，共为臣药；香附、乌药、枳壳、元胡行气止痛，共为佐药；甘草调和诸药为使药；诸药配合，共奏活血祛瘀、散结消痞之功。当归多糖可通过抑制 IL-6、一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 、PGE₂ 等炎症介质的释放，阻断 NF- κ B 和 MAPK 等炎症信号通路表达，从而起到抗炎作用^[84]。桃仁中的甘油三油酸酯可发挥抗凝作用，改善血液循环。桃仁蛋白能促进 IL-2、IL-4 重组蛋白的分泌，提升免疫力^[93]。赤芍中芍药苷、芍药内酯苷等可降低凝血因子活性和血小板聚集，起到抗凝血作用^[94]。因此，膈下逐瘀汤通过抑制炎症介质释放、改善血液循环、提升免疫力达到治疗 UC 的目的。已有研究表明，膈下逐瘀汤可以降低患者体内 D-二聚体水平，改善活动期 UC 肠壁微循环^[95]。但病证模型下的系统药理学机制研究尚未报道。

2.5.5 失笑散 失笑散出自《太平惠民和剂局方》，全方由蒲黄（炒香）、五灵脂（酒研，淘去沙土）2 味药组成，具有活血祛瘀、散结止痛之功。方中五灵脂苦咸甘温，入肝经血分，有通利血脉、散瘀止痛之功；蒲黄甘平，行血消瘀，炒后能止血，二者相须为用，可活血化瘀、散结止痛。与米醋、黄酒调制使用，可增强其活血化瘀通络之力。蒲黄中的黄酮苷可有效延长家兔体外血浆活化凝血活酶时

间，具有抗凝血作用^[96]。五灵脂水提取物可明显抑制由二磷酸腺苷、胶原诱导的家兔血小板聚集，发挥抗凝作用；同时提高正常 NIH 小鼠 T 淋巴细胞向淋巴母细胞的转化的功能，提升小鼠免疫力。五灵脂的醋酸乙酯提取物可降低 PGE 的含量，起到抗炎作用^[97]。虽然失笑散在临床方面和药理研究方面虽尚无较深入的研究，但通过对单独药味的药理研究，可以推测失笑散主要通过抗凝、抗炎、提升免疫力发挥治疗 UC 的作用。

综上，活血化瘀、理肠通络类方药主要通过抑制凝血因子活性和血小板聚集，加速血液循环，促进肠黏膜溃疡恢复；通过抑制 IL-6、一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 、PGE₂、IL-10 等炎症介质的释放发挥抗炎作用；同时通过维持 Th1/Th2 细胞平衡、提升 T 淋巴细胞向淋巴母细胞的转化功能和免疫力，证实中医活血化瘀、理肠通络的可行性，见图 5。

2.6 温中补虚、清热化湿类方药

UC 多为寒热错杂、本虚标实之证。胃寒脾虚失健是发病之根本，大肠湿热是发病之标。因此，温补脾肾、清利大肠湿热可实现标本兼治、寒热并调之功^[98]。

2.6.1 乌梅丸 乌梅丸源自张仲景《伤寒论》厥阴篇中“蛔厥者，乌梅丸主之。又主久利”。由乌梅、细辛、干姜、黄连、当归、附子、蜀椒、桂枝、人参、黄柏组成。具有缓肝调中、清上温下的功效，主治蛔厥和久痢。方中乌梅为君，其味酸入肝，缓肝之急，以防克脾，又酸涩收敛以止泻，兼能生津；臣以当归、桂枝以养血补肝、温阳通脉、疏木达郁；佐使人参、干姜、附子、蜀椒、细辛温煦脾肾、益气和胃；反佐黄连、黄柏味苦性寒以上清郁热、寓

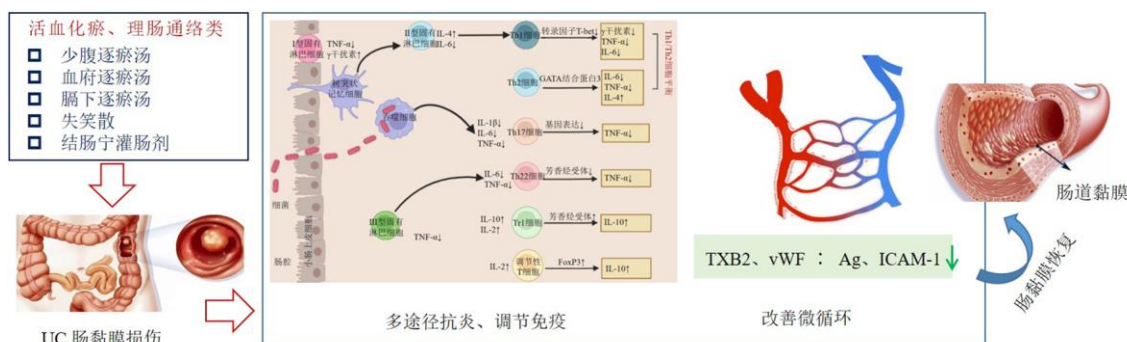


图 5 活血化瘀、理肠通络类方药治疗 UC 作用机制

Fig. 5 Mechanism diagram of prescriptions of promoting blood circulation by removing blood stasis, regulating intestine and dredging collaterals in treatment of UC

泄于补^[99]。药理研究表明,纠正促炎因子与抗炎因子失衡是治疗 UC 的有效途径^[100]。乌梅丸水提液 7.2~28.8 g/kg 可抑制 TNBS / 乙醇灌肠法诱导 UC 模型大鼠结肠 IL-6、TNF- α 和 COX-2 表达,减少 UC 促炎因子的分泌,进而减轻炎症损伤,遏止炎症进程^[101],此外,乌梅丸水提液可通过抑制大鼠结肠上皮细胞 *Fas*、*FasL* mRNA、Caspase-3 表达,改善大鼠结肠上皮细胞的过度凋亡^[102],通过抑制 IL-6/JAK/STAT3 信号通路的异常活化,改善结肠黏膜炎症浸润^[103]。乌梅丸水煎剂 13.3~53.2 g/kg 可修复 UC 大鼠结肠黏膜屏障的作用,且呈剂量相关性,其机制可能与促进 UC 大鼠结肠上皮组织黏蛋白 2、三叶因子 3 表达有关^[104]。SOD 与丙二醛作为检测结肠黏膜脂质过氧化反应强度的指标,乌梅丸及其拆方的抗氧化实验表明,乌梅丸及辛开苦降配伍方药可通过升高大鼠结肠黏膜组织 SOD 水平,降低丙二醛水平减轻结肠黏膜脂质过氧化反应以治疗 UC^[105]。

2.6.2 半夏泻心汤 半夏泻心汤出自《伤寒论》第 149 条:“但满而不痛者,此为痞,柴胡不中与之,宜半夏泻心汤”。由半夏、干姜、黄芩、黄连、人参、炙甘草、大枣组成。全方辛开苦降,有寒热平调、消痞散结的功效,用于治疗中气不足、寒热错杂、气机升降出入失常、气机壅滞所致的心下痞。方中半夏辛热为君,降逆止呕、散结除痞;臣以干姜辛热助半夏温中散寒,黄芩、黄连清热燥湿开痞;佐以人参、大枣甘温,以补脾虚;甘草和中,调和诸药为使。临床研究及 Meta 分析发现半夏泻心汤可有效调节 UC 患者血清炎症因子水平,改善 UC 患者临床症状,具有安全性高,不良反应少等优点^[106-107]。赵卓等^[108]研究发现夏泻心汤 6.3 g/kg 可以抑制 2.5% DSS 溶液 2 mL/d 诱导的 UC 模型大鼠细胞焦亡,其作用机制可能为调控 NLRP3/Caspase-1 通路,缓解 UC 大鼠的炎症反应。半夏泻心汤 3.9~11.7 g/kg 通过升高闭锁小带蛋白-1 (zonula occluden-1, ZO-1) 和 Occludin 的表达,改善 TNBS / 乙醇灌肠法诱导的小鼠 UC 模型中肠道黏膜屏障功能的作用机制,抑制 TLR4 的表达,减少 I κ B- α 的磷酸化降解,促使 NF- κ B 与 I κ B- α 结合,抑制 NF- κ B 的活化,进而减轻大鼠结肠炎症反应^[109-110]。另有研究显示,半夏泻心汤及其拆方能有效缓解 UC 大鼠模型的症状,其作用机制可能与抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 和 PGE₂ 有关^[111]。

2.6.3 甘草泻心汤 甘草泻心汤源自于《伤寒论》第 158 条“伤寒中风,医反下之,其人下利,日数十行,谷不化,腹中雷鸣,心下痞硬满,干呕心烦不得安。医见心下痞,谓病不尽,复下之,其痞益甚,此非结热,但以胃中虚,客气上逆,故使硬也。甘草泻心汤主之。”由甘草、黄芩、干姜、半夏、大枣、黄连组成,有益气和胃、消痞止呕的功效,用以治疗脾胃虚弱、心下痞硬而满、腹中雷鸣、下利频作、水谷不化等症。方中重用炙甘草为君,甘温健脾和中;臣以炒党参、大枣补脾气之虚,并可降干姜、半夏之辛热而防止伤阴;制半夏、干姜辛开散脾气之寒,黄连、黄芩苦降清胃肠之热,共为本方佐使。现代药理研究表明,甘草泻心汤 8 g/kg 可显著改善 DSS 诱导的 UC 小鼠模型的症状,其机制可能为通过抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) / 真核细胞起始因子-2 α (eukaryotic initiation factor-2 α , eIF-2 α) / Chop 凋亡信号通路,减少肠上皮细胞凋亡、降低肠上皮通透性,从而保护肠黏膜屏障稳态^[112]。甘草泻心汤 11.72 g/kg 在二硝基氯苯-乙酸复合法诱导的 UC 大鼠模型中,可显著降低 UC 大鼠结肠组织中的 TLR4、NF- κ B p65 阳性表达,降低促炎因子 IL-6、IL-8 水平,上调抗炎因子 IL-10 的水平,其机制可能是通过调节 TLR4/NF- κ B 为核心的炎症信号通路,参与免疫调节而实现^[113]。甘草泻心汤 6 g/kg 联合血竭 375 mg/kg 治疗可显著降低 UC 大鼠结肠疾病活动指数 (disease activity index, DAI)、结肠黏膜损伤指数及病理组织学评分,抑制 UC 大鼠血清 IL-6、TNF- α 的表达,改善 DSS 诱导的 UC 模型大鼠症状^[114]。Meta 分析结果表明甘草泻心汤加减联合西医常规疗法治疗 UC 在提高总有效率及痊愈率,改善血清炎症因子水平,减少不良反应方面均优于西医常规疗法,安全性较高,且该方能有效减轻 UC 的临床症状和肠镜下评分,与美沙拉嗪等药物联用能进一步提高临床疗效^[115-117]。

2.6.4 生姜泻心汤 生姜泻心汤出自《伤寒论·辨太阳病脉证并治法下》157 条:“伤寒,汗出解之后,胃中不和,心下痞硬,干噎食臭,胁下有水气,腹中雷鸣下利者,生姜泻心汤主之。”由生姜、甘草、人参、干姜、黄芩、半夏、黄连、大枣组成。全方寒而不凝,共奏温通气机、补益脾胃、散痞清心的功效,主要用于治疗水热互结、胃中不和、心下痞硬、干噎食臭、腹中雷鸣下利之证。方中生姜可辟

秽化浊、宣散水气，佐以黄连和黄芩苦寒，不但能够祛肠内湿热，还能够联合生姜消痞散结、调节中焦气机，半夏可降逆化饮，甘草、大枣及党参助脾化湿、补虚扶中。现代药理研究表明，生姜泻心汤 0.7 g/kg 可显著降低 TNBS 及 50%乙醇溶液诱导的 UC 模型大鼠血清和结肠组织内炎症因子表达，促进抗炎因子 IL-10 表达以及抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 及 IL-6 等的表达，并且抑制 NF- κ B、TLR4 的表达^[118]。生姜泻心汤可降低寒热错杂型功

能性消化不良患者血清 D-乳酸、DAO 水平，改善患者临床症状，提高患者胃动力，增强患者胃肠功能，并修复肠道损伤^[119]。

综上，温中补虚、清热化湿类方药可通过调控 NLRP3/Caspase-1、IL-6/JAK/STAT3 等信号通路，影响 COX-2、IL-10、TNF- α 表达及抑制结肠上皮细胞凋亡，修复肠道黏膜屏障、抗氧化损伤等发挥治疗 UC 的作用，证实中医温中补虚、清热化湿治法的可行性，见图 6。

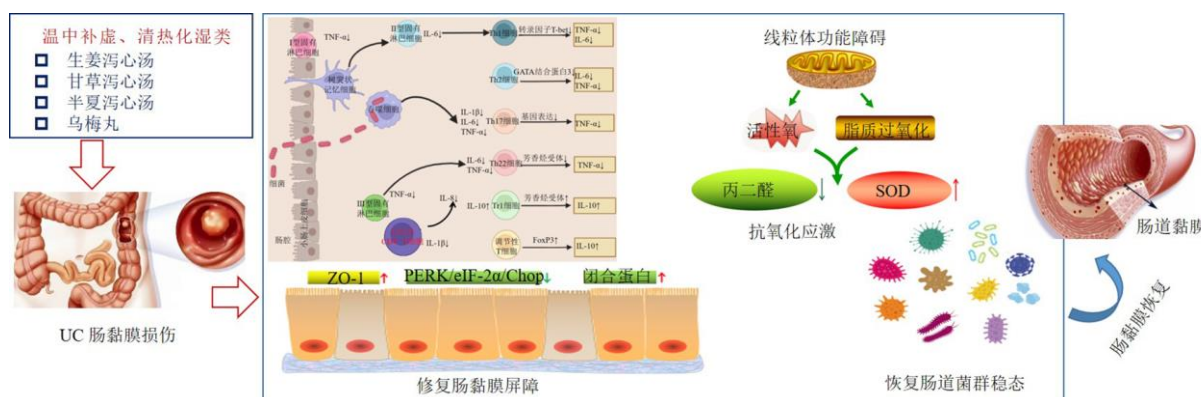


图 6 温中补虚、清热化湿类方药治疗 UC 作用机制

Fig. 6 Mechanism of prescription of warming middle and tonifying deficiency, clearing away heat and eliminating dampness in treatment of UC

2.7 清热解毒、凉血止痢类方药

UC 活动期以湿热毒邪蕴结为主要病机，故清热解毒是治疗本病的基础，治疗应采用清热解毒、凉血止痢之法，以改善免疫功能及肠黏膜屏障。

2.7.1 白头翁汤 白头翁汤出自《伤寒论》，由白头翁、黄柏、黄连、秦皮组成，具有清热解毒、凉血止痢的功效。方中白头翁入大肠经，乃治热毒血痢之要药，为君；黄连苦寒，泻火解毒、燥湿厚肠，为治痢要药；黄柏善清下焦湿热而止痢，2 药共助白头翁清热解毒燥湿，为臣；秦皮苦寒而涩，既清热解毒、又兼以涩肠止痢，为佐；4 药清热解毒止痢药合用，为治热毒血痢之良方。白头翁汤 0.3 mL/20 g 可显著降低 TNBS/乙醇混合液灌肠法诱导的 UC 模型小鼠血清中 IL-6 水平^[120]。此外，针对 UC 患者采用给予柳氮磺吡啶结肠溶胶囊结合白头翁汤临床治疗，发现联合用药可抑制患者体内促炎因子 IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 的产生与释放，促进抗炎因子 IL-10 的分泌，修复肠道黏膜，缓解 UC 症状^[121]。白头翁汤醇提物 200 μ L/只治疗噁唑酮结肠炎模型持续 7 d，可显著降低 UC 模型小鼠中自然杀伤 T

细胞中 IL-13 的表达，提高结肠上皮组织细胞连接蛋白的表达^[122]。白头翁汤可显著降低 DSS 诱导的 UC 小鼠模型结肠组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-17 水平，抑制炎症因子的表达，增加 UC 小鼠肠道拟杆菌的相对丰度，降低厚壁菌门、变形菌门的相对丰度，维持肠道菌群的稳态和多样性，增加肠道菌群和肠道短链脂肪酸的含量，修复结肠黏膜屏障^[123]。王亚东等^[124]研究发现白头翁汤正丁醇提取物可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的过度活化，阻断 IL-1 β 与 IL-18 产生，进而发挥抗 UC 作用。Bian 等^[125]和周鹏志等^[126]研究发现 miR-19a 在 UC 中表达显著下调，ig 小鼠 1.125 g/mL 白头翁汤 170 μ L miR-19a 水平显著回调，提示白头翁汤可以通过增加 miR-19a 表达减轻炎症的作用，从而对小鼠实验性 UC 产生一定的疗效。另有研究表明，白头翁汤可调节 UC 患者机体 Th17/Treg 平衡，改善免疫紊乱，抑制 UC 模型小鼠肠道炎症^[127]。此外，采用加味白头翁汤（白头翁汤加三七、秦皮、槐花、黄芪、虎杖、金银花、青蒿、甘草）可进一步降低 UC 患者低氧应激时血清中 HIF-1 α 和 DAO 水平，维护其

肠道黏膜屏障的功能,促进患者肠黏膜营养功能的恢复^[128]。

2.7.2 锡类散 锡类散出自《金匱翼》卷 5,由西牛黄、冰片、珍珠、人指甲(男病用女、女病用男)、象牙屑(焙)、壁钱(焙,土壁砖上者可用,木板上者不可用)、青黛(去灰脚净)组成,具有清热解毒、化腐生肌的功效^[3]。Zhang 等^[129]采用双盲随机临床试验,对比研究中药锡类散与地塞米松治疗轻/中度溃疡性,发现锡类散灌肠剂与地塞米松灌肠剂效果相当,提示锡类散可能成为治疗轻中度活动性 UC 的替代药物。此外,采用愈溃汤加锡类散灌肠治疗 126 例 UC 患者,发现锡类散对结肠溃疡糜烂有较好的作用^[130]。同样,对比研究是否采用加入锡类散灌肠治疗 UC 患者,发现加入锡类散治疗后疗效可显著提高^[131]。

2.7.3 槐花散 槐花散出自《普济本事方·肠风泻血痔漏脏毒》。由槐花(炒)、柏叶(烂杵,焙)、荆芥穗、枳壳(麸炒)各等分组成,具有清肠凉血、疏风行气的功效,主治于风热湿毒、壅遏肠道、损伤血络证^[132]。方中槐花苦微寒,善清大肠湿热、凉血止血,为君;侧柏叶味苦微寒,清热止血,可增

强槐花凉血止血之力,为臣;荆芥穗辛散疏风、微温不燥,炒用入血分而止血,用枳壳行气宽肠,共为佐;诸药合用,既能凉血止血,又能清肠疏风,俟风热、湿热邪毒得清,则便血自止。现代药理研究发现,槐花散 0.07~0.14 g/mL 可以改善 DSS 诱导的 UC 小鼠 DAI 评分,下调促炎因子 IL-6、IL-17 的表达,从而减轻结肠组织病理损伤^[133]。Zdravkovic 等^[134]发现花散可升高 UC 小鼠血清中 IL-10 水平,降低 IL-17 水平,提高 Treg 细胞的比例,从而起到改善肠道炎症的作用,对维持肠道稳态有着积极的影响。此外,利用槐花散合煎液、醋酸乙酯及水层部位 0.43 g/mL 的 UC 大鼠模型,可显著降低血清中 TNF- α 、MPO 炎症因子水平和 DAI 值;缓解炎症细胞浸润^[135]。Chen 等^[136]研究发现槐花散在体外 RAW264.7 细胞模型中,能有效抑制炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的释放,主要是通过抑制表皮生长因子受体/PI3K/Akt/HIF-1/血管内皮生长因子信号通路发挥治疗作用。

综上,清热解毒、凉血止痢类方药可通过抗炎、调节肠道菌群,改善免疫及肠黏膜屏障等功能治疗本病,见图 7。

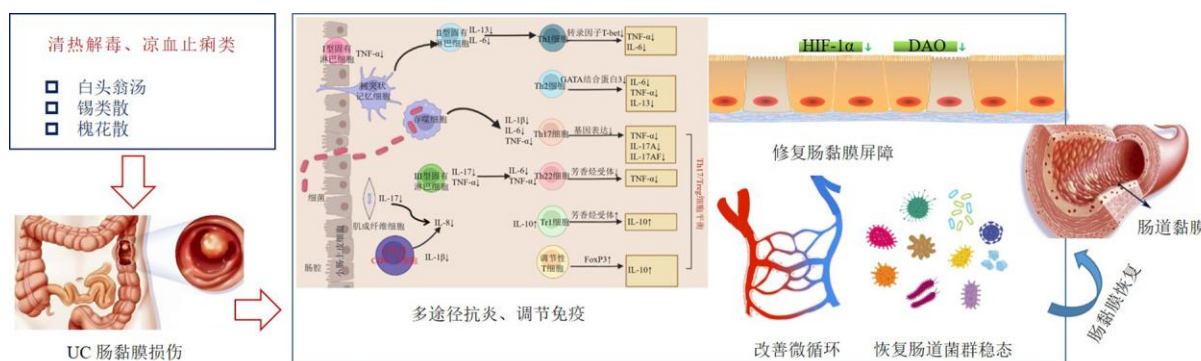


图 7 清热解毒、凉血止痢类方药治疗 UC 作用机制

Fig. 7 Mechanism of prescription of clearing heat and detoxicating, cooling blood and stopping diarrhea in treatment of UC

3 结语与展望

本文系统总结了 UC 中医认识、辨治方药和 7 种中医治法经典方药的药理学特征和作用机制研究进展。7 法方药可以减轻氧化应激、改善免疫细胞平衡、抑制免疫炎症、诱导细胞自噬、促进炎症细胞的凋亡、调节肠道菌群,最终实现肠黏膜修复,改善 UC 的临床症状。清热化湿、调气行血类方药适用于湿蒸热壅者,具有调节炎症通路,清除活性氧的过量生成以减轻肠道炎症、氧化应激反应的作用;健脾益气、化湿止泻类方药适用于脾虚湿阻者,

具有提高机体免疫功能、促进干细胞归巢、维持肠上皮细胞紧密连接、调节黏附分子、从而促进受损肠道组织的恢复的作用;健脾温肾、温阳化湿类方药适用于脾虚失健、肾阳亏虚者,可抑制结肠黏膜自噬,调节免疫细胞的分化与平衡,修复肠道黏膜损伤;疏肝理气、健脾和中类方药适用于肝郁脾虚者,具有调节肠道平滑肌、调控细胞凋亡、抗氧化、调节细胞黏附分子、炎症因子水平的作用;活血化瘀、理肠通络类方药适用于肠络失和、瘀血阻者,具有抑菌、抗凝、提高血管通透性、改善肠壁循环、

促进溃疡愈合等方面作用；温中补虚、清热化湿类方药适用于脾虚胃热、寒热错杂者，通过有效抑制胃肠道收缩，保护胃黏膜，实现缓解腹痛、腹泻的症状；清热解毒、凉血止痢类方药适用于热毒炽盛者，通过调节肠道免疫反应，维持肠道菌群稳态和

多样性，防治溃疡组织恶变来达到治疗目的，见图 8。尽管在中医思想指导下临床上涌现了众多治疗 UC 的经典方和中成药，临床使用时，应在辨证患者不同病症类型、结合方药各自药理学特征和作用机制，精准施治，以发挥中医药辨证论治的特色和

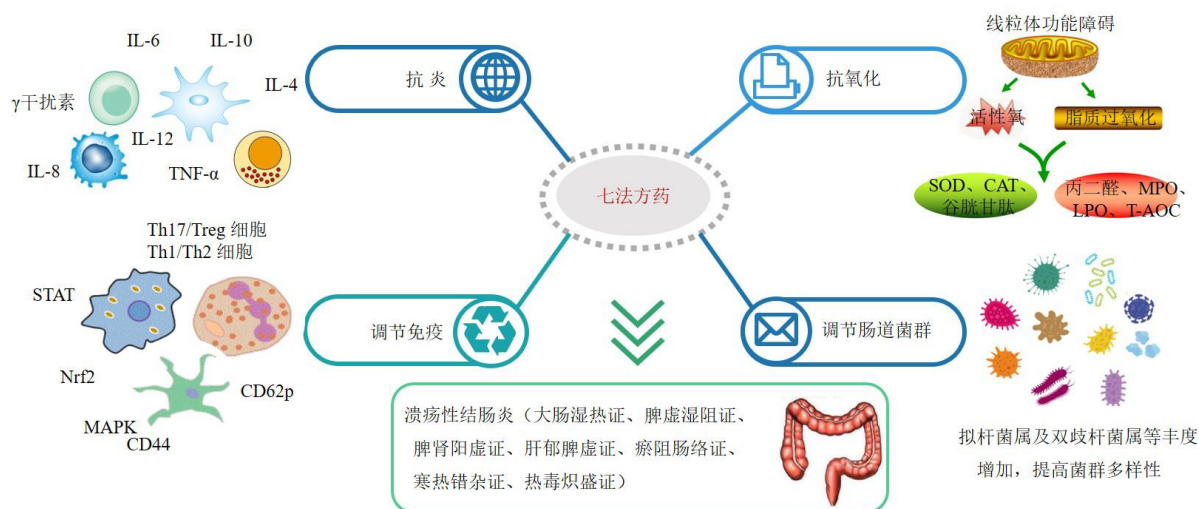


图 8 7 法方药治疗 UC 作用机制

Fig. 8 Mechanism of seven classical prescriptions in treatment of UC

精准治疗作用。

因此，归纳总结 7 法辨治方药的药理作用和机制，有助于厘清中医药治疗 UC 的功效作用途径，为精准发现、系统整合中医药治疗 UC 的靶点与机制，建立符合中医药理论和现代临床药理学特征的中药治疗 UC 的疗效评价体系，为中医药治疗 UC 提供现代科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾立伟, 孙辉, 李欣, 等. 溃疡性结肠炎药物治疗的研究进展 [J]. 北京医学, 2018, 40(1): 63-65.
- [2] Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Inflamm bowel dis*, 2013, 19(10): 2098-2110.
- [3] 申睿, 刘苗, 朱向东, 等. 中医药治疗溃疡性结肠炎实验研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1721-1725.
- [4] 李军祥, 陈詒. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见 (2017 年) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 105-111.
- [5] 石洋, 白光. 从六淫致病之“湿热为患”谈溃疡性结肠炎 [J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(9): 1399-1401.

- [6] 梁玉杰, 张元澧, 朱立鸣. 从肝郁脾虚论治溃疡性结肠炎 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1768-1769.
- [7] 王红霞, 王威, 冀建斌, 等. 从“浊毒-微生态”理论探讨溃疡性结肠炎的病机及治疗 [J]. 天津中医药, 2022, 39(6): 734-737.
- [8] 施俊峰, 张怡, 程敬, 等. 从“脾胃内伤, 百病由生”探讨溃疡性结肠炎病机观 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 48-50.
- [9] 曹晖, 吴东升, 张戣, 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.
- [10] 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.
- [11] 曹晖, 吴东升, 张戣, 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.
- [12] 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.
- [13] 钟宇, 郑学宝, 叶华, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/NF-κB 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] 吴东升, 曹晖, 张彧, 等. 基于 IL-6/STAT3 通路探讨芍药汤对溃疡性结肠炎 Th17/Treg 平衡的调节机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 46-52.
- [16] 赵振营, 李亚卓, 于飞, 等. 溃疡性结肠炎中药组方规律及整合药理学分子机制探索 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3042-3050.
- [17] Wang B Y, Gong Z Q, Zhan J Y, *et al.* Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS induced ulcerative colitis mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 594847.
- [18] 韩莹, 蔡庆宇, 张岩. 香连丸对急性溃疡性结肠炎小鼠氧化应激介导的细胞自噬的影响研究 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(5): 851-853.
- [19] 董艳, 曹永清, 陆金根. IL-6/STAT3 信号通路在溃疡性结肠炎发病中的机制及香连丸对其的干预作用 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(6): 75-79.
- [20] 董艳, 陆金根. 香连丸对溃疡性结肠炎大鼠细胞凋亡及 *Bcl-2*、*Bax* mRNA 表达的影响 [J]. 华西医学, 2016, 31(6): 1046-1051.
- [21] 龚竹韵, 杨晓丹, 程序, 等. 葛根芩连汤调控微 RNA-542-3p 对溃疡性结肠炎的保护机制 [J]. 世界中医药, 2022, 17(16): 2317-2321.
- [22] 安明伟, 王艳茹, 汤卢伟, 等. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎大鼠 IL-6/JAK/STAT 信号通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(9): 2081-2084.
- [23] 林川, 董文敏, 张倩芸, 等. 葛根芩连汤抑制 TNF- α 诱导的 Caco-2 细胞氧化损伤配伍规律研究 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6492-6499.
- [24] 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.
- [25] Li R Y, Chen Y Y, Shi M J, *et al.* Gegen Qinlian Decoction alleviates experimental colitis via suppressing TLR4/NF- κ B signaling and enhancing antioxidant effect [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(10): 1012-1020.
- [26] 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.
- [27] 刘滨, 刘雅清, 宋红新, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠 Th17/Treg、Th1/Th2 细胞平衡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 7-15.
- [28] 王继森, 苟缙, 杨丁雨, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用及其影响 NF- κ B p65 蛋白和相关炎症因子表达的机制研究 [J]. 中药与临床, 2021, 12(2): 21-25.
- [29] 吴娜, 万治平, 曾娟, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠氧化应激及铁死亡相关指标 GSH-Px4, P53, SLC7A11 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(8): 17-24.
- [30] 吴娜, 万治平, 韩玲, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1191-1196.
- [31] 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 等. 黄芩汤调控 Nrf2 通路对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激作用的影响 [J]. 药学报, 2019, 54(4): 653-659.
- [32] 苗金雪, 马旭冉, 冯雪, 等. 黄芩汤对 UC 模型大鼠 PINK1/Parkin 通路的作用研究 [J]. 中医药学报, 2021, 49(4): 8-13.
- [33] Mo X W, Tang K R, Deng L J, *et al.* Prevention of ulcerative colitis by Huangqin Decoction: Reducing the intestinal epithelial cell apoptosis rate through the IFN- γ /JAK/ETS signalling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1116-1125.
- [34] 莫晓玮, 唐凯锐, 王静. 黄芩汤对溃疡性结肠炎湿热证小鼠肠道菌群的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(6): 917-922.
- [35] 左玲, 刘宏伟, 朱宇珍. 黄芩汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中 NF- κ B p65 和 ICAM-1 表达的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(8): 79-83.
- [36] 刘喜平, 崔国宁, 李沛清, 等. 参苓白术散和痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠骨髓与外周血来源骨髓间充质干细胞生长及增殖的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 368-372.
- [37] 崔树婷, 刘喜平, 崔国宁, 等. 参苓白术散与痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠 BMSCs 向结肠黏膜组织归巢作用的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(2): 480-484.
- [38] 陈嘉慧, 刘喜平, 崔国宁, 等. 参苓白术散和痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠外周血来源 BMSCs 黏附及迁移特性干预作用的比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2068-2071.
- [39] 石科, 李艳淋, 邓田军, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 ICAM-1 和 VCAM-1 表达的影响 [J]. 解放军药学报, 2018, 34(5): 390-393.
- [40] 王佳佳, 迟莉, 王文娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3、NF- κ B、MUC2、TFF3 基因表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(12): 1638-1641.
- [41] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散通过 ERK/p38 MAPK 信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 的表达 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 1883-1888.
- [42] 丁凌辉. 参苓白术散对脾虚湿困型 UC 大鼠血清 IL-13、IL-23 及结肠组织 COX-2 基因和蛋白表达的影响 [D]. 甘肃: 甘肃中医药大学, 2018.
- [43] 刘翠英, 施家希, 黄娟, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠

- 炎小鼠紧密连接及 MLCK/MLC 通路的影响 [J]. 中药材, 2018, 41(9): 2180-2184.
- [44] 孙娟, 王键, 胡建鹏, 等. 参苓白术散对脾虚湿困证溃疡性结肠炎大鼠结肠菌群的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2013, 36(4): 1-4.
- [45] 刘喜平, 贾育新, 刘勃, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎脾虚型模型大鼠 CD44、CD54 及 CD62p 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2671-2673.
- [46] 董佳敏, 卢涛, 李珂, 等. 四神丸对急性溃疡性结肠炎小鼠模型中 I 型、III 型干扰素表达的影响 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(11): 801-808.
- [47] 康增平, 金晶, 蒋青青, 等. 四神丸及其拆方对结肠炎小鼠 Tfr/Tfh9/Tfh17 细胞水平的影响 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1300-1306.
- [48] Li K, Dong J M, Ge D Y, *et al.* The effects of Sishen Wan on T cell responses in mice models of ulcerative colitis induced by dextran sodium sulfate [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9957709.
- [49] 葛巍, 刘素萍, 赵海梅, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎小鼠炎性树突状细胞的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 66-70.
- [50] 王燕, 柳荣, 朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的免疫组化影响 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 42-48.
- [51] 高建平, 李能莲, 刘延青, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠血清炎症因子及结肠组织核因子 κ B p65 的影响 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(6): 7-11.
- [52] 李能莲, 高建平, 李兰珍, 等. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠 Th1/Th2 免疫平衡的影响 [J]. 河南中医, 2018, 38(10): 1501-1505.
- [53] 郝民琦, 罗蓉, 王瑞琼, 等. 理中汤合四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠 JNK/Beclin 1/Bcl-2 信号通路相关蛋白及基因表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(1): 65-72.
- [54] Zhong Y B, Xiao Q P, Li S S, *et al.* Bupi Yichang Pill alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating the homeostasis of follicular helper T cells [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154091.
- [55] 朱向东, 王燕, 段永强, 等. 痛泻要方对大鼠结肠组织病理形态及抗炎机制研究 [J]. 中医药学报, 2012, 40(6): 8-11.
- [56] 朱向东, 李兰珍, 段永强, 等. 痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织病理形态及血清中相关因子含量的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(4): 41-43.
- [57] 胡政. 痛泻要方对肝郁脾虚型 UC 模型大鼠 VIP、TGF- β 含量的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [58] 朱亚珍, 厉启芳, 李鹤, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠炎性因子表达量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1053-1057.
- [59] 李婷, 朱向东, 杨意, 等. 痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠下丘脑中 IL-6、IL-6R 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 103-108.
- [60] 杨意, 朱向东, 翟艳会, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中 gp130、SOCS3 表达的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57(34): 20-23.
- [61] 郭军雄, 马丽, 汪斌, 等. 基于“痛泻要方”探讨防风对 TNBS 诱导大鼠 UC 结肠 TLR-4 及外周血中 TNF- α 、IL-1 β 的影响 [J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 58-61.
- [62] 时军, 李昕, 张小灵, 等. 痛泻要方加减防风对实验性 UC 大鼠结肠黏膜的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 161-165.
- [63] 朱向东, 曹燕飞, 汪斌, 等. 痛泻要方治疗溃疡性结肠炎模型大鼠的药效学机制 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(3): 705-707.
- [64] 翟艳会, 朱向东, 杨意, 等. 痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 STAT3 基因和蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2710-2713.
- [65] 朱向东, 段永强, 王燕, 等. 痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 ERK1/ERK2 基因表达的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(4): 347-350.
- [66] 曹燕飞. 疏肝健脾法对溃疡性结肠炎大鼠血清 IL-6、IL-10 水平及结肠组织 Mek1/2 基因表达影响的研究 [D]. 甘肃: 甘肃中医学院, 2014.
- [67] 刘喜平, 崔国宁, 董俊刚, 等. 参苓白术散与痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠内源性间充质干细胞动员的比较研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(11): 41-45.
- [68] 罗运凤, 高洁, 柴艺汇, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠 SERT, 肝脏 5-HT $_{2A}$ R 蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 15-21.
- [69] 刘苗, 申睿, 朱向东, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎模型大鼠 TNF- α 、Casepase3、Chop 的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(7): 1436-1441.
- [70] 郭军雄, 马丽, 王小莲. 风药对兔结肠黏膜蛋白与乙酸诱发大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用 [J]. 西部中医药, 2012, 25(3): 21-23.
- [71] 刘喜平, 贾育新, 吴建军. 痛泻要方对溃疡性结肠炎肝郁脾虚证大鼠模型 CD44、CD54 及 CD62p 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(6): 10-12.
- [72] 朱向东, 梅晓云, 吴红彦, 等. 痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜细胞间黏附分子-1 mRNA 和蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 174-178.
- [73] 郭军雄, 闫立国. 痛泻要方及防风对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 COX-2 及外周血中 IL-6 的影响 [J]. 中医研究, 2017, 30(11): 73-77.

- [74] 文云波, 杨勇, 何开强, 等. 痛泻要方合四逆散加味治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及作用机制 [J]. 中药材, 2022, 45(1): 220-224.
- [75] 易文, 覃慧林, 石孟琼, 等. 四逆散对溃疡性结肠炎小鼠 NF- κ B 激活及 MIF 和细胞因子表达的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(7): 1476-1480.
- [76] 卢健. 四逆散不同配伍干预防实验性溃疡性结肠炎的效用和机制研究 [D]. 辽宁: 辽宁中医药大学, 2011.
- [77] 卢健, 王凌志, 马骥, 等. 四逆散对溃疡性结肠炎大鼠 ICAM-1 和 VCAM-1 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 208-211.
- [78] 卢健, 马骥, 范颖. 四逆散及其不同配伍对实验性溃疡性结肠炎大鼠结肠 NF- κ B 和 IL-1 β mRNA 表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1): 167-169.
- [79] 王惟浩. 固肠止泻丸治疗“肝郁脾虚证”溃疡性结肠炎的作用机制研究 [D]. 江西: 宜春学院, 2022.
- [80] 杨勇, 朱先伟, 关建军, 等. 固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的作用机理研究 [J]. 西部中医药, 2019, 32(9): 9-13.
- [81] 杨勇, 周源, 赵娟, 等. 固肠止泻丸干预溃疡性结肠炎模型大鼠的实验研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(65): 3-5.
- [82] 张小丽, 范引科, 姜姗姗, 等. 固肠止泻丸治疗免疫及醋酸致豚鼠溃疡性结肠炎的实验研究 [J]. 西北药学杂志, 2010, 25(3): 198-199.
- [83] 王惟浩, 宋旭娇, 马浩. 网络药理学联合分子对接技术探究固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制 12 [J]. 井冈山大学学报 (自然科学版), 2022, 43(3): 86-93.
- [84] 徐小平, 刘世军, 李新莉. 固肠止泻丸的药效学研究 [J]. 西北药学杂志, 2001, 16(6): 258-260.
- [85] 朱立, 王新月. 溃疡性结肠炎病因病机理论探讨 [J]. 吉林中医药, 2010, 30(1): 10-11.
- [86] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2022, 50(1): 111-114.
- [87] 何绪华. 基于网络药理学研究川芎抗血栓的分子机制 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2021.
- [88] 胡元奎, 王兴娟, 王建斌. 少腹逐瘀汤治疗慢性溃疡性结肠炎 38 例 [J]. 陕西中医, 1994, 15(8): 357.
- [89] 彭小青, 李夏雨, 王伟, 等. Th1/Th2 细胞炎性因子在大鼠溃疡性结肠炎治疗模型中的表达 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(10): 1020-1028.
- [90] 曾巧军. 治疗慢性结肠炎性腹泻的新药——结肠宁灌肠剂 [J]. 中国药房, 1992(4): 30.
- [91] 王炳芳, 姜文霞, 王晓蕾, 等. 血府逐瘀汤对大鼠溃疡性结肠炎模型的治疗作用及其机制研究 [A] // 中国中西医结合学会第十六次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编 [C]. 大连: 中国中西医结合学会, 2004: 203.
- [92] 陆川, 黎兆宏, 邵丽川. 血府逐瘀汤加味治疗慢性溃疡性结肠炎 40 例 [J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 858-859.
- [93] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890.
- [94] 陆小华, 马骥, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.
- [95] 何振芝. 膈下逐瘀汤加减内服联合四黄散外敷治疗溃疡性结肠炎的临床疗效 [J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(1): 147-148.
- [96] 胡立宏, 房士明, 刘虹, 等. 蒲黄的化学成分和药理活性研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 136-140.
- [97] 唐绪刚, 黄文权. 五灵脂药理及临床应用概述 [J]. 中国中医急症, 2008(1): 101-102.
- [98] 张旭东, 刘宏岩. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠 TLRs/NF- κ B/MyD88 信号通路影响的研究进展 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(3): 410-413.
- [99] 马清林, 臧凯宏, 杜丽东, 等. 乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的网络药理学研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 11-16.
- [100] 张学兰. 溃疡性结肠炎患者血清促炎因子与抗炎因子的表达及其关系 [J]. 山东医药, 2014, 54(5): 54-55.
- [101] 马清林, 任远, 吴国泰, 等. 乌梅丸对 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13): 1688-1691.
- [102] 闫曙光, 惠毅, 李京涛. 乌梅丸方对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞凋亡的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(6): 771-773.
- [103] 李斌, 蒋宁, 谷松. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠 IL-6/JAK/STAT3 信号通路及结肠粘膜病理变化的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 14-17.
- [104] 惠毅, 闫曙光, 李京涛. 乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮组织 MUC2 和 TFF3 的影响 [J]. 陕西中医, 2015, 36(9): 1268-1269.
- [105] 李斌, 谷松. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织 IL-10 与 TNF- α 的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(6): 20-22.
- [106] 朱建斌, 杜锦辉, 关敬之, 等. 以半夏泻心汤为基础方随证加减治疗溃疡性结肠炎临床随机对照试验 Meta 分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 104-108.
- [107] 周嘉培, 王小平, 曹志群, 等. 半夏泻心汤治疗功能性消化不良的网络药理学研究 [J]. 世界中医药, 2021, 16(17): 2576-2581.
- [108] 赵卓, 刘林, 宋囡, 等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 29-34.
- [109] 徐凤, 毛艺纯, 周淑芬, 等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道黏膜屏障功能保护作用及 ZO-1 和 Occludin 表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 44-47.

- [110] 赵增强. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中 TLRs/NF- κ B 通路相关因子表达的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(22): 3095-3098.
- [111] 时丹丹, 王乾, 谢培, 等. 半夏泻心汤及其拆方对 TNBS 致溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织细胞因子的影响 [J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(5): 114-118.
- [112] 沈雁, 倪思忆, 郑华君, 等. 甘草泻心汤调控 PERK-eIF2 α -CHOP 信号通路保护溃疡性结肠炎肠黏膜屏障的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2657-2663.
- [113] 张建伟, 陈桥英, 陈仪. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路研究甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎大鼠的机制 [J]. 福建中医药, 2021, 52(5): 22-24.
- [114] 李敏, 刘肖, 徐小波, 等. 甘草泻心汤联合血竭对 DSS 诱导的 UC 模型大鼠的抗炎作用 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(1): 77-83.
- [115] 蔡慧勇, 韩晓音, 李合国. 甘草泻心汤加减联合西医常规疗法治疗溃疡性结肠炎的 Meta 分析 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(2): 133-136.
- [116] 戴亦娴, 张晓鸣, 蒋婷. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42(5): 41-43.
- [117] 沈灵娜, 刘军, 钱赟达, 等. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者疗效及肠道菌群和血清炎症因子水平的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(7): 474-478.
- [118] 王俊丽, 王帅. 生姜泻心汤对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症细胞因子及血小板活化功能影响 [J]. 四川中医, 2019, 37(5): 60-63.
- [119] 吴兵锋. 生姜泻心汤治疗寒热错杂型功能性消化不良的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2022, 30(15): 70-73.
- [120] 王彤, 王骁, 范焕芳, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎模型小鼠结肠黏膜及血清 TNF- α 、IL-6 影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2): 32-35.
- [121] 叶益平. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎症因子水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1627-1629.
- [122] 王学伟, 徐丽君, 曹勤, 等. 白头翁汤调控溃疡性结肠炎 NKT 细胞表达转录因子 IL-13 的信号通路的作用研究 [J]. 甘肃科学学报, 2022, 34(1): 62-67.
- [123] Niu C, Hu X L, Yuan Z W, *et al.* Pulsatilla decoction improves DSS-induced colitis via modulation of fecal-bacteria-related short-chain fatty acids and intestinal barrier integrity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115741.
- [124] 王亚东, 徐志庆, 夏丹, 等. 基于 NLRP3 炎症小体研究白头翁汤正丁醇提取物对白念珠菌定植下小鼠溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 3997-4006.
- [125] Bian Z, Li L M, Cui J L, *et al.* Role of miR-150-targeting c-Myb in colonic epithelial disruption during dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis and human ulcerative colitis [J]. *J Pathol*, 2011, 225(4): 544-553.
- [126] 周鹏志, 刘凤斌, 罗琦, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道 miR-19a 表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(11): 1597-1599.
- [127] 谭朝晖, 张斯汉, 刘荣火, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎患者 Th17/Treg 细胞失衡调节作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 191-194.
- [128] 代汝伟, 高志远, 刘秀丽, 等. 加味白头翁汤治疗热毒炽盛型溃疡性结肠炎的疗效 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(4): 157-161.
- [129] Zhang F B, Li Y, Xu F, *et al.* Comparison of Xilei-San, a Chinese herbal medicine, and dexamethasone in mild/moderate ulcerative proctitis: A double-blind randomized clinical trial [J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(10): 838-842.
- [130] 钱亚军, 李克芳, 郑刚. 愈溃汤加锡类散灌肠治疗溃疡性结肠炎 126 例 [J]. 中医外治杂志, 2020, 29(6): 22-23.
- [131] 侯新颖, 李岩. 结肠镜下观察锡类散灌肠治疗溃疡性结肠炎的疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(46): 138.
- [132] 许叔微. 普济本事方 (十卷) [M]. 新 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 52.
- [133] 黄澜, 闵丽, 张少军. 基于网络药理学和分子对接技术探究槐花散治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(11): 4133-4145.
- [134] Zdravkovic N D, Jovanovic I P, Radosavljevic G D, *et al.* Potential dual immunomodulatory role of VEGF in ulcerative colitis and colorectal carcinoma [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(9): 936-947.
- [135] 郭建平, 夏勤, 顿文亮, 等. 槐花散治疗溃疡性结肠炎肠风下血证作用机制研究 [J]. 现代中医药, 2020, 40(5): 9-14.
- [136] Chen P Y, Yuan C, Hong Z C, *et al.* Revealing the mechanism of “Huai Hua San” in the treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology and experimental study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114321.

[责任编辑 赵慧亮]