

中药通过调节肠道微生物-肠免疫轴治疗溃疡性结肠炎研究进展

王 尧, 陈 果[#], 张仕杰, 文媛媛, 蔡维维, 朱雪雪, 侯 豹, 孙海建*, 邱丽颖*

江南大学无锡医学院, 江苏 无锡 214122

摘要: 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种高复发率的炎症性肠病。研究表明微生物生态失调和肠道免疫异常是在 UC 中引发一系列炎症反应的关键因素。调节肠道微生物-肠道免疫环路被认为是缓解 UC 的关键策略之一。已有研究表明中药复方、中药单体、中药提取物及其衍生物通过调节肠道微生物菌群参与肠道免疫的调控, 达到对 UC 的保护作用。临床试验表明部分中药在治疗 UC 方面已取得显著的效果。通过从微生物菌群参与肠道免疫调节和肠道稳态的机制方面, 探讨目前利用中药治疗 UC 的研究进展, 并进一步对现有的中药治疗 UC 的临床试验进行总结, 为促进中药资源的开发利用和 UC 的新药研发提供科学参考。

关键词: 中药; 肠道微生物菌群; 炎症肠病; 肠免疫; 溃疡性结肠炎

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)22-7857-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.028

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of ulcerative colitis by regulating intestinal microbiota-gut immune axis

WANG Yao, CHEN Guo, ZHANG Shijie, WEN Yuanyuan, CAI Weiwei, ZHU Xuexue, HOU Bao, SUN Haijian, QIU Liying

Wuxi Medical College, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease with high recurrence rate. Studies have shown that microbial ecological imbalance and intestinal immune abnormalities is triggered a series of inflammatory response of the key factors in UC. Modulation of gut microbiota-gut immune circuit is considered to be one of the key strategies for alleviating UC. Existing research indicated that traditional Chinese medicine (TCM) compounds, single-body active components of TCM, TCM extracts and their derivatives have a protective effect on UC by regulating intestinal microbial flora and participating in regulation of intestinal immunity. Clinical trials have shown that some TCM have achieved significant effects in treatment of UC. This article discuss the current research progress of TCM in treatment of UC from perspective of mechanism of microbial flora participating in intestinal immune regulation and intestinal homeostasis, and further summarizes the existing clinical trials of TCM in treatment of UC, and provides a scientific reference for promoting the development and utilization of TCM resources and the research and development of new drugs for UC.

Key words: traditional Chinese medicine; gut microbiota; inflammatory bowel disease; intestinal immunity; ulcerative colitis

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 也是一种慢性和非特异性的复发性疾病。UC 的典型症状为腹泻、腹痛, 甚至是血便^[1-2]。在过去几十年里, 由于结肠炎的发展趋势不断上升, UC 引起

了全球的广泛关注, 研究者认为 IBD 是由遗传、环境、免疫功能障碍和肠道微生物群等综合因素引起的^[3-4]。最新研究表明, 肠道菌群失调和肠道免疫异常是影响 IBD 发病机制的关键因素, 因此, 调整肠道微生物菌群和免疫力是一种新的治疗 UC

收稿日期: 2024-04-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82370364); 国家自然科学基金资助项目 (82170424)

作者简介: 王 尧, 本科生, 研究方向为中草药防治结肠炎。E-mail: 15823538251@163.com

[#]共同第一作者: 陈 果, 硕士研究生, 研究方向为炎症性疾病发病机制及药物干预。E-mail: 6232814001@stu.jiangnan.edu.cn

*通信作者: 孙海建, 教授, 博士生导师, 从事代谢性和炎症性疾病靶器官损伤和药物干预研究。E-mail: sunhaijian927@163.com

邱丽颖, 教授, 硕士生导师, 从事中药干预代谢与炎症性疾病药理学研究。E-mail: qiulydoc@sina.com

的策略^[5-6]。目前,临床中有多种用于治疗 UC 的药物,如生物制剂、糖皮质激素和免疫调节剂等,但不良反应和高昂的费用限制了这些药物的使用^[7-9]。因此,寻到更安全、更有效的药物治疗 UC 具有巨大社会价值。中药具有来源广泛、质量可控、成本低廉等优点。在我国,中药治疗 UC 已有数千年历史。多种中药及其成分已显示出抗氧化、抗炎、免疫调节和抗菌的积极作用。此外,其还可以显著减少 UC 结肠损伤、降低疾病活动指数(disease activity index, DAI)、改善黏膜免疫并调节微生物菌群活性。因此,本文将总结中药复方、中药单体活性成分、中药提取物及其衍生物对 UC 的治疗作用。并重点探讨肠道微生物菌群参与肠道免疫调节和肠道稳态的机制。此外,本文还对一些现有的临床试验进行总结,为中药治疗 UC 相关研究提供理论依据和科研思路。

1 结肠炎中涉及微生物菌群和肠道免疫的肠道稳态

人类肠道微生物菌群的种类极为多样化,并与各种因素有关,如基因、年龄、饮食和地理位置^[10]。人类肠道微生物群主要由拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门和疣菌门组成,在这 5 个分支中,拟杆菌门和厚壁菌门占细菌总数的 90%以上^[11]。拟杆菌门主要包括拟杆菌属、普雷沃氏菌属和木霉菌属 3 个属;厚壁菌门下属众多,如乳杆菌属、瘤胃球菌属、梭菌属、真细菌属、铁杆菌属和玫瑰菌属等;埃希氏菌和脱硫弧菌属于变形菌门,而阿克曼菌属属于疣菌门^[12]。肠道微生物菌群的定植物种在不同的肠段中并不完全相同,梭菌、链球菌和乳酸杆菌是小肠中的主要微生物群,而厚壁菌门和拟杆菌门是结肠和直肠中的主要菌群^[13]。这些菌群在健康的成年人结肠中保持平衡,参与合成宿主必需的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)和维生素^[14]。SCFAs 不仅是一种能量物质,而且能够通过连接 G 蛋白偶联受体 43(G protein-coupled receptor 43, GPR43)来调节某些炎症反应^[15]。此外,SCFAs 通过无菌小鼠中促进结肠大小和增强调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的功能,在调节结肠 Treg 细胞稳态中具有重要作用^[16]。因此,肠道菌群对炎症反应具有调节作用,参与维持结肠稳态。

健康的微生物组成在宿主身体健康中发挥关键作用。然而,微生态失调不仅会破坏自然免疫平

衡,还会增加炎症和代谢性疾病的发生率^[17]。免疫系统具有监测、防御和调节的功能,黏膜免疫是肠道免疫防御系统的第 1 道防线,可以通过分泌杀菌物质去除外来成分,抵抗病原微生物。研究表明,结肠炎中最明显的结肠组织学检查是黏膜损伤,直接损害了包括淋巴细胞和巨噬细胞在内的免疫效应细胞的功能。肠上皮中有大量多样的淋巴细胞群,参与肠黏膜免疫系统的功能,它们主要涉及 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)阳性亚群,包括或 TCR $\alpha\beta^+$ 、TCR $\gamma\delta^+$ T 细胞^[18]。定植在黏膜层的细菌被认为通过分泌特定分子和肽参与宿主免疫调节^[19]。如拟杆菌门和变形菌门与促炎因子呈正相关,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),此外,一些病原体主要属于变形菌门^[20]。而厚壁菌门与 IL-10 相关,这是一种抗炎因子,可促进肠上皮细胞的增殖,增强屏障的完整性。研究还表明,肠道微生物群与免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)的反应有关,如梭状芽孢杆菌属^[21]。此外,还需要维持不同类型的 T 细胞池的稳态,其中包括 Treg、辅助性 T 细胞 1(T helper 1, Th1)和 Th17^[22]。如 Treg 是由肠道中的乳杆菌或双歧杆菌属诱导的^[23-25]。因此,认为肠道结构和功能的失衡与 UC 有关^[26-27]。结肠肠道微生物群通过为宿主合成必需的 SCFAs 和维生素,参与维持肠道稳态。SCFAs 不仅可以通过激活肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IEC)中的 GPR43 促进 IL-18(上皮修复细胞因子)的分泌,还可以通过激活 IEC 中的 GPR109a 来提高巨噬细胞和树突状细胞的抗炎功能。然而,巨噬细胞的抗炎功能通常被促炎因子 IL-6 和 IL-17 的产生所抑制,树突状细胞的抗炎反应被抗炎因子 IL-10 所促进,IL-10 进一步附着在 Treg 细胞上。此外,肠黏液层上的分段丝状细菌(segmented filamentous bacteria, SFB)可以影响 Th17 细胞,巨噬细胞产生的促炎因子 IL-1 β 和 IL-23 也可以促进 Th17 细胞的反应。同时,来自肠道微生物群的能量物质可以促进树突状细胞产生 IL-6 和 IL-23,进一步维持 Th17 细胞的稳定性。如图 1 所示,Treg 扩增可以由乳酸杆菌介导通过树突状细胞产生 IL-10。Treg 中的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)可诱导 B 细胞产生 IgA, IgA 对抵抗病原菌具有重要作用,SCFAs 对 B 细胞免疫反应也有影响。

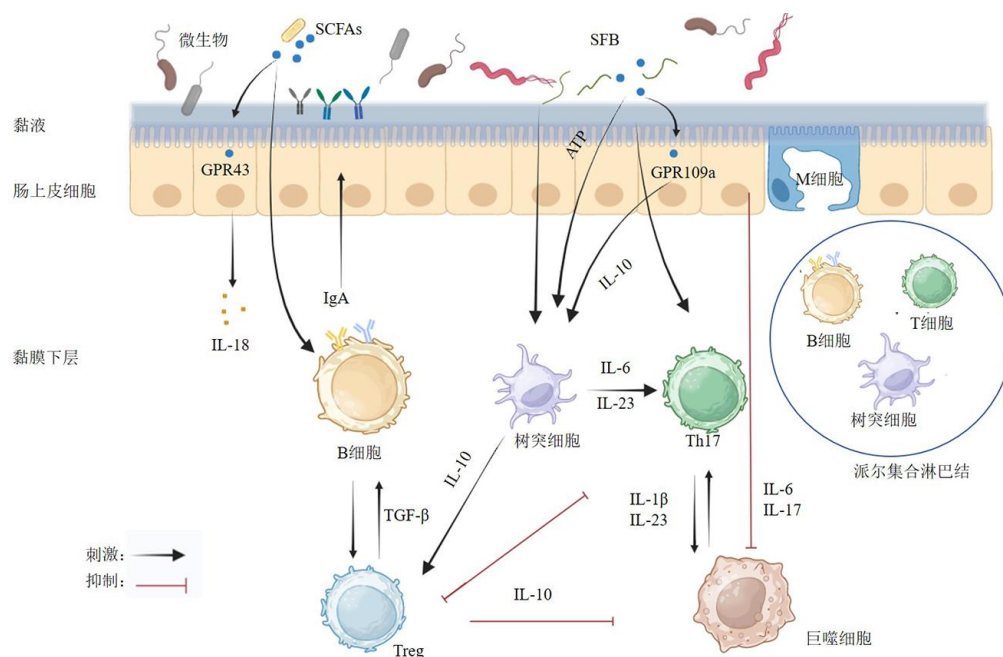


图 1 肠道微生物群与肠黏膜免疫的相互作用

Fig. 1 Interaction between intestinal flora and mucosal immune system

2 中药在结肠炎动物疾病模型中的保护作用

现有研究表明中药复方、中药单体活性成分，中药提取物及其衍生物成分已被报道通过调节肠道微生物组和肠道免疫对结肠炎的动物疾病模型具有保护作用（图 2）。肠道微生物组（生物屏障）和肠上皮（物理屏障）共同保护肠道健康，有益细菌和潜在病原体通过免疫细胞相对保持动态平衡，维持机体稳态，从而使宿主和肠道微生物菌群及其代谢产物在正常条件下共存。然而，一旦宿主受到一些病理因素的影响，就会导致细菌菌群失衡，并破坏

位于上皮细胞中的紧密连接蛋白，因此，致病菌在结肠中定植和入侵的风险极易增加，从而刺激宿主免疫系统并诱导肠道炎症^[28]。同时，UC 以微生物菌群的结构和丰度随着肠道免疫而改变^[29]、肠道功能障碍和异常炎症反应为特征。研究发现，中药及其衍生成成分多糖、生物碱、黄酮和多酚对 UC 具有保护作用，具有抗氧化和抗炎、改善 SCFAs 代谢和纠正肠道微生态失调的特征。目前研究中，啮齿类动物的结肠炎的动物疾病模型多由葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium, DSS）或三硝基苯磺酸（trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS）诱导而成。

2.1 中药复方

2.1.1 槐花散 槐花散由苦参、侧柏、枳壳、荆芥组成，具有清肠止血的功效。传统上用于肠道疾病，包括结肠炎、肠道出血和结肠癌癌症。已有研究报道，槐花散可以明显缓解肠道出血，减弱局部炎症，在 UC 的治疗中得到了有效应用^[30]。槐花散 2.88、5.766 g/kg 还可治疗 DSS 诱导的结肠炎小鼠，具体机制是通过调节结肠屏障功能障碍和预防肠道微生物微生态失调来介导的，在门水平上，拟杆菌门/厚壁菌门的值降低，疣菌门的数量显著增加，变形菌门的增速趋缓，在科水平上，口服槐花散显著抑制了拟杆菌科的增加趋势和水孢杆菌科、毛螺菌科和瘤胃球菌科的过度定植趋势^[31]。推测肠道微生物群的调节作用可能与屏障功能障碍的缓解有关。

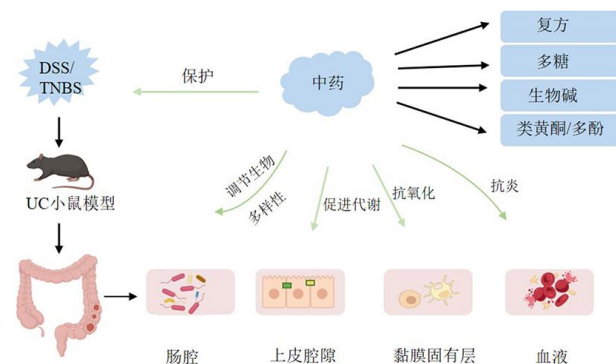


图 2 中药复方、中药提取物及其衍生物成分通过调节肠道微生物组和肠道免疫对实验性结肠炎具有保护作用

Fig. 2 Traditional Chinese medicine compounds, traditional Chinese medicine extracts and their derivatives exert protective effects on experimental colitis by regulating intestinal flora and intestinal immunity

2.1.2 黄芩汤 黄芩汤是张仲景《伤寒论》中记载的具有清热止痛功效的经典方剂。由于其抗炎和抗氧化特性,已被广泛用于治疗 UC^[32-33]。黄芩汤由黄芩、芍药、甘草、大枣组成。既往研究表明,黄芩汤 1、2、4 g/kg 可以显著降低 TNBS 诱导的结肠炎小鼠中的炎症因子水平^[33]。Yang 等^[34]进一步揭示了黄芩汤 9.1 g/kg 对小鼠肠道微生物群的调节作用。结果表明,部分有害的脱硫弧菌和幽门螺杆菌被显著抑制,乳球菌的数量显著增加。此外, TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的水平降低。非靶向代谢组学分析显示,脂肪酸,特别是长链脂肪酸,在黄芩汤对 DSS 诱导的 UC 中起主导作用,调节肠道微环境,同时,黄芩汤激活了游离脂肪酸受体 1 (free fatty acid receptor 1, FFAR1) /FFAR4/腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) /过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 通路,在细胞实验促进了巨噬细胞从 M₁ 向 M₂ 的极化,并与激活的 FFAR4 结合^[35]。

2.1.3 理中汤 理中汤由姜、人参、白术、甘草 4 味药材组成^[36],广泛用于治疗脾胃虚寒性胃肠道疾病。理中汤 1.365、4.095、12.285 g/kg 对 DSS 诱导的 UC 小鼠肠道微生物群多样性具有良好的调节作用,在属水平上,可显著改善肠道菌群的水平。相应地,在结肠炎小鼠中口服理中汤后,普雷沃氏菌属 UCG001 和瘤胃杆菌的丰度显著增加,而 γ 丙杆菌和大肠杆菌-志贺氏菌的丰度显著降低。此外,在门水平,理中汤有效扭转了变形杆菌过表达的趋势和拟杆菌门表达不足的趋势^[37]。

2.1.4 清肠化湿方 (Qingchang Huashi Formula, QHF) QHF 是被广泛用于治疗 UC 的一种测试处方,该方可调节肠道环境和免疫因子^[38]。以黄芪、赤芍、黄芩、地榆、白头翁、白芷为原料,用沸水按 3:3:2:3:3:2 的比例提取制得黄芪提取物。Hu 等建立了急性结肠炎小鼠模型 (2.5% DSS, 饮水 7 d) 和慢性结肠炎小鼠模型 (2% DSS, 饮水 14 d, 蒸馏水 14 d, 重复 3 个周期),结果表明, QHF 可通过降低厚壁菌门/拟杆菌门的值,抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) /IL-1 β 通路活化,并减少炎症因子表达,如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 。与 DSS 组相比, QHF 36 g/kg 可增加模型小鼠的体质

量,结肠长度增长, DAI 和组织学评分降低,杯状细胞和 Ki-67 阳性细胞增加, IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 表达降低, UC 症状显著改善^[39]。

2.1.5 大黄牡丹汤 (Rhubarb Peony Decoction, RPD) RPD 是张仲景在《金堂要略》中记载的一种经典方剂,由大黄、牡丹皮、桃仁、硫磺和冬瓜仁组成,长期用于 UC 的临床治疗。Luo 等^[29]通过研究不同剂量 RPD 对 2.5% DSS 诱导急性 UC 小鼠的影响,发现 RPD 处理可以调节肠道微生物群平衡,提高肉霉菌、放线菌和厚壁菌门的水平,并抑制了变形菌和拟杆菌的定植。此外, RPD 通过调节 γ 干扰素、IL-6、IL-10、TNF- α 、IL-17A、IL-21 和 IL-22 的水平,恢复肠道 Th17/Treg 稳态,从而保护肠黏膜^[40]。

综上,中药复方调节肠道微生物菌群主要包括通过增加有益细菌如疣菌门、乳球菌、瘤胃杆菌,减少水孢杆菌科、毛螺菌科、脱硫弧菌、幽门螺杆菌等有害细菌介导的代谢产物,缓解 UC 相关的肠道微生态失调,主要通过分子水平上调节促炎和抗炎因子间的平衡,包括 IL-1 β 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、TNF- α 和 γ 干扰素。中药复方通过调节肠道菌群影响免疫轴的主要信号通路有 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)。TLR4/NF- κ B 通路作用途径如下:肠道微生物菌群的变化影响脂多糖含量, TLR4 响应脂多糖表达的变化,从而阻断 NF- κ B、Akt 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 的磷酸化并减少机体不必要的炎症反应,维持肠道及全身免疫稳态^[41]。PI3K/Akt 通路作用途径如下:幽门螺杆菌在巨噬细胞中发出信号以激活 PI3K 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径,促进 Ser473 上 Akt1 的磷酸化和胱硫醚酶 (cystathionase, CTH) 的产生, CTH 通过产生胱硫醚来抑制炎症和抗微生物反应^[42]。同时, SCFAs 是肠道微生物菌群的代谢产物之一,包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐等,肠道微生物菌群的变化可通过调节 SCFAs 含量影响 Th17/Treg 平衡发挥抗炎作用^[43]。此外,菌群改变可通过微生物信号分子刺激 NLRP3 炎症小体,该炎症小体聚集炎症因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。肠道细菌产生的微生物相关分子模式 (microbial related molecular patterns, MAMP) 通过 MAPK、髓样分化因子 (myeloid

differentiation factor 88, MyD88) 和 TLR4 激活宿主先天免疫, 并进一步刺激 B 细胞上的 NF- κ B 炎症小体参与炎症反应。然而, MAMP 可以通过 TLRs 促进树突状细胞产生抗炎 IL-10, 并进一步作用于 B 细胞的免疫反应^[44]。Th17 细胞和 Treg 的比例保持平衡, 相互抑制, 共同调节免疫环境的平衡。Th17 细胞通过产生 IL-17 和 γ 干扰素参与宿主炎症反应, 而 Treg 的 TGF- β 可以诱导 B 细胞产生 IgA, 进而穿过肠固有层抵抗管腔中的致病菌 (图 3), 达到对 UC 的保护作用。

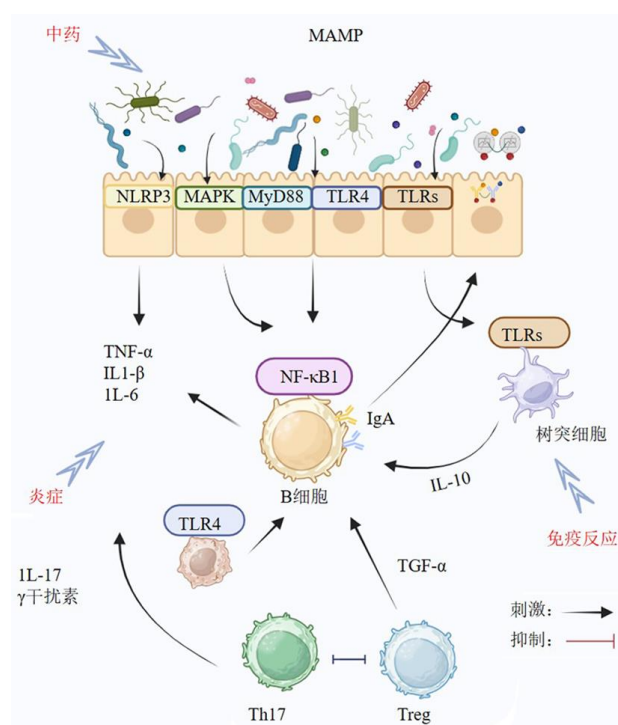


图 3 中药通过调节肠道微生物菌群干扰炎症途径

Fig. 3 Traditional Chinese medicine regulates intestinal microbiome to disrupt inflammation pathways

2.2 单味中药

2.2.1 黄蜀葵 黄蜀葵是锦葵科植物, 对炎症性疾病有良好疗效。研究表明, 黄蜀葵含有丰富的活性成分, 如芦丁、金丝桃苷、异槲皮素和槲皮素^[45-46]。Zhang 等^[47]研究发现, 在 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型中, 黄蜀葵 0.25、0.50、1.00 mg/g 可通过改善 Th17/Treg 平衡和改变肠道微生物群组成和多样性来减轻 UC。在结肠炎小鼠中, 黄蜀葵可增加毛螺菌科、另枝菌、乳杆菌、嗜胆菌和脱硫弧菌的丰度, 降低拟杆菌门的丰度比。

2.2.2 枸杞子 枸杞子是一种属于枸杞属植物的果实, 枸杞子具有丰富的花青素, 具有多种生物活

性^[48], 如抗菌、抗炎和抗氧化^[49]。Peng 等^[50]研究表明, 在 DSS 诱导的结肠炎模型中, 枸杞 200 mg/kg 可显著抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、 γ 干扰素的表达, 并显著提高咬合带蛋白-1 的表达, 同时抑制 COX-2。枸杞子增加了拟杆菌门和放线菌门的发展, 并降低了 UC 小鼠门水平厚壁菌门的丰度, 同时, 在科水平上也显著促进了卟啉单胞菌科、普雷沃氏菌科的生长。

2.2.3 金丝桃 金丝桃为藤黄科金丝桃属植物, 是中药的一种, 具有止血、活血、止痛的功效, 可用于治疗吐血和出血。黄酮类化合物被认为是金丝桃的主要生物活性成分, 具有强大的抗炎活性, 可有效缓解炎症。Jin 等^[51]发现在 2.5% DSS 诱导的 UC 小鼠组中, 金丝桃酒精提取物 100、200、300 mg/kg 可使 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路被抑制, 并通过调节肠道微生物群缓解 UC。具体表现为肠杆菌目、志贺氏杆菌和阿克曼氏菌的丰度降低, 而厚壁菌门、梭状芽孢杆菌目、钩吻螺科和瘤胃球菌科的丰度升高。

2.2.4 青黛 青黛是从靛蓝植物的叶子或茎中提取的一种蓝色粉末提取物。在中国, 青黛长期以来被广泛用于缓解结肠炎症状^[52], 并且不良反应低^[53]。Liang 等^[54]通过研究青黛对 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型的影响, 发现青黛 200 mg/kg 具有有益的治疗效果, 具体表现为 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的表达显著降低, 而 IL-10 的表达显著升高, 模型结肠炎中拟杆菌门/厚壁菌门的水平被逆转, 苏黎世杆菌的丰度降低, 而消化球菌属增加。Kawai 等^[55]给予芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 缺陷小鼠口服青黛后, 结肠固有层单核细胞中 IL-10 和 IL-22 的 mRNA 表达水平提高, 产生 IL-10 的 CD4⁺ T 细胞和产生 IL-22 的 CD3⁺ROR γ t⁺ 细胞扩增, 表明青黛可通过激活 AHR 信号缓解小鼠结肠炎。

大多数可用于 UC 治疗的中药通常具有止痛、活血、止血、清热、解毒、消肿的作用, 单味中药提取物可显著改变整体肠道微生物群结构, 富集有益细菌如双歧杆菌、乳酸杆菌、丁酸盐产生菌 (粪杆菌和罗斯拜瑞氏菌), 减少葡萄球菌、沙门氏菌、假单胞菌等条件致病性细菌丰度^[56]。肠道菌群丰度改变介导的代谢产物变化可缓解 UC 相关的肠道微生态失调。SCFAs 的浓度与上述富集的属呈正相关, 与螺杆菌等机会性致病菌呈负相关^[57]。SCFAs 可以

通过细胞表面 GPR41、GPR43 和 GPR109a 等来激活控制免疫功能的信号级联^[58], 促进紧密连接蛋白和黏蛋白的表达来增强肠道屏障^[59], 并通过激活抗炎 Treg 细胞和抑制促炎因子和趋化因子的产生来减轻肠道炎症^[60-61]。除 SCFAs 外, 肠道菌群丰度改变影响色氨酸代谢, AHR 是一种涉及多个细胞过程的胞质配体激活的转录因子, 色氨酸代谢物作为配体, 主要通过激活 AHR 信号, 提高 *IL-10* 和 *IL-22* 的 mRNA 表达, 从而扩增 T 细胞, 调节促炎和抗炎因子之间的平衡, 从而调节机体免疫^[62]。

2.3 中药提取物

2.3.1 多糖

(1) 党参多糖: 多糖和皂苷被认为是党参最具代表性的成分, 具有多种功效, 广泛用于增强免疫系统、改善胃肠道功能、缓解胃溃疡, 改善食欲。Jing 等^[63]发现在 DSS 诱导的急性结肠炎小鼠中, ig 党参多糖 300 mg/kg 可通过抑制 *IL-17A*、*IL-17F*、*IL-6*、*IL-22* 和 *TNF- α* 的表达, 提高 *TGF- β* 和 *IL-10* 的表达, 平衡抗炎和促炎因子的表达。它通过降低厚壁菌门/拟杆菌门的值, 增强双歧杆菌和乳酸杆菌的生长, 同时抑制拟杆菌、脱硫弧菌、阿里斯杆菌和幽门螺杆菌, 显著改善肠道微生物群的丰度。深入研究表明, 党参多糖增强了 SCFAs 的产生, 表明党参多糖通过调节肠道微生物群和炎症对急性结肠炎具有保护和治疗作用。

(2) 菊花多糖: 菊花在日常生活中被广泛用作添加到茶水中的可食用成分, 在临床上被广泛用于治疗流感、肠炎等炎症性疾病^[64]。菊花多糖被认为是一种有效的抗炎成分。Tao 等^[65]证明在 TNBS 诱导的结肠炎大鼠模型中, 菊花多糖 50、100、200 mg/kg 通过拮抗抗炎因子 (*IL-13*、*IL-10* 和 *IL4*) 的表达, 有效保护肠道微生态, 减少促炎因子 (*IL-6*、*TNF- α* 、*IL-17*、*IL23*、*IL- β* 和 γ 干扰素) 的表达。此外, 菊花多糖增加了丁酸芽孢杆菌和梭状芽孢杆菌的丰度, 降低了大肠杆菌、肠球菌和普雷沃氏菌的丰度, 扭转了拟杆菌增加的趋势, 同时降低了毒力因子的表达。结果表明, 菊花多糖对结肠炎相关的微生态失调具有抗炎和缓解作用。

(3) 山药多糖: 山药具有抗菌、抗氧化、改善胃肠功能等多种药理活性^[66], 也是一种食用食品。在最近的一项研究中, 山药多糖与菊粉联用, 能够有效调节肠道微生物群^[67]。Cai 等^[68]通过研究山药多糖和菊粉联用对 TNBS 和乙醇诱导的大鼠结肠炎

模型的影响, 发现二者联用可显著恢复肠道微生物群结构和功能的平衡。特别是在门和科水平上, 瘤胃球菌科、毛螺菌科、乳酸杆菌科和肠球菌科的群落显著增强, 拟杆菌、变形杆菌和脱硫弧菌的丰度显著下降。

(4) 灵芝多糖: 灵芝在广泛用于改善健康、长寿和精神发育^[69]。其主要活性成分是多糖, 具有潜在的抗肿瘤^[70]、抗菌和抗氧化的药理活性。Xie 等^[71]用灵芝多糖代替 10% 的基础饮食配方喂养大鼠 3 周, 然后用含有 DSS 的饮用水诱导结肠炎模型(在 DSS 诱导期间, 连续喂养灵芝多糖饮食)。发现灵芝多糖的摄入可调节与炎症相关基因的表达, 平衡肠道菌群的紊乱以缓解结肠炎。在这项研究中, 变形菌门的丰度降低, 而厚壁菌门增加。此外, 在属水平上, 大肠杆菌-志贺菌、瘤胃球菌科、棒状杆菌 1 和萨特氏菌显著减少。

(5) 枸杞多糖: 枸杞子作为我国数百年来的传统医药和食品补充剂, 以其滋补、保健、提高免疫力^[72]、治疗代谢相关脂肪性肝病^[73]、缓解氧化应激^[74]、保护神经^[75]等功效而闻名。此外, 枸杞多糖已被证明在保护肠道损伤方面具有有效作用^[76]。Kang 等^[77]通过研究添加 1% 枸杞多糖 (10 周) 的饮食对 *IL-10* 缺陷小鼠的影响。发现饮食中的枸杞多糖显著提高了双歧杆菌和丁酸盐产生菌(毛螺菌科-瘤胃球菌科和玫瑰菌属在 XIVa 簇梭状芽孢杆菌下) 的比例, 并抑制了 *TGF- β* 的表达。

2.3.2 生物碱

(1) 小檗碱: 小檗碱是一种主要来源于黄连和黄柏的季异喹啉生物碱。因其具有抗炎、抗结肠炎、低毒等药理活性, 被广泛用作治疗肠胃炎、结肠炎等的广谱抗生素^[78-79]。Liao 等^[80]证明在 DSS 诱导的结肠炎大鼠中, 小檗碱 100 mg/kg 可以增加乳酸菌的丰度和减少条件致病菌(颤螺菌属、均匀拟杆菌等)。另一项研究表明, 小檗碱(饮食中 0.35%) 通过调节 γ 干扰素和 *IL-17A* 产生的固有层 $CD4^{+}$ T 细胞, 及调节肠道微生物群组成, 改善小鼠的慢性结肠炎, 此外, 在 DSS 诱导的结肠炎小鼠中, 小檗碱具有保护作用, 这是通过恢复 DSS 诱导的肠道微生态失调和恢复微生物色氨酸分解代谢产物来实现的。肠道微生物群相关的色氨酸代谢产物能够激活芳烃受体并改善肠道屏障^[81]。

(2) 氧化小檗碱 (oxyberberine, OBB): OBB 是黄连和黄柏中的一种微量成分, 表现出优于小檗

碱的抗炎和安全性^[82]。Li 等^[83]通过研究 OBB 对 DSS 诱导的结肠炎小鼠的影响,发现 OBB 不仅可调节肠道微生物群,而且可抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,显著改善 UC 症状。此外,与阳性药物硫唑嘌呤相比,OBB 50 mg/kg 显示出比其他剂量更强的有效功能。

(3) 苦参碱:苦参碱是一种主要从苦参属植物根部提取的生物碱,已被证明具有抗炎、抗感染、抗氧化应激等多种生物活性^[84-85]。Li 等^[83]研究发现,在 TNBS 诱导的慢性结肠炎中,苦参碱 1、5、10 mg/kg 可显著降低 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,并抑制结肠 TLR4 的激活和 MyD88 的表达。同时,可显著调节肠道微生物菌群失调。杆菌和毛菌的群落得到明显改善,而 β -变形菌和拟杆菌在类水平上受到抑制。在支原体科减少的同时,消化链球菌科、双歧杆菌科和甲基杆菌科的丰度也明显增加。目前,该研究尚且缺乏对治疗周期的完整描述。

(4) 黄藤素:黄藤素是黄藤的一种生物活性成分,具有多种生物活性,包括抗菌和胃肠道保护作用^[79,86]。研究表明,在 DSS 诱导的结肠炎小鼠模型中,TNF- α 、 γ 干扰素、IL-1 β 、IL-6 等表达显著升高,拟杆菌门和厚壁菌门的比例降低,而梭状芽孢杆菌和变形杆菌与之相反。而黄藤素 50、100 mg/kg 可显著调节其炎症因子及菌群表达^[87]。

2.3.3 黄酮类和多酚类

(1) 根皮素:根皮素是一种天然的二氢查耳酮类化合物,存在于许多中药中,具有良好的抗炎和抗菌特性^[88-89]。实验证明根皮素能有效保护 DSS 诱导的 UC 小鼠,调节肠道微生物群^[90]。通过研究根皮素 60 mg/kg 对 DSS 诱导结肠炎模型的影响,发现根皮素通过降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 促炎症因子的表达和增加 IL-10 的抗炎因子水平,进而抑制 UC 小鼠的炎症,而且通过促进闭锁小带蛋白-1、紧密连接蛋白-1 和黏蛋白-2 的表达来影响肠道屏障的完整性,以减轻结肠损伤。此外,根皮素可以通过调节肠道微生物群来维持 Treg/Th17 细胞的平衡。显然,UC 小鼠的肠道微生物群组成发生了变化,如乳酸杆菌和阿克曼菌的丰度增加,颤螺菌属减少。

(2) 高良姜素:高良姜素是一种广泛存在于高良姜或蜂胶中的植物黄酮醇,已显示出良好的抗炎作用。Xuan 等^[91]发现高良姜素可显著调节 DSS 诱导的结肠炎小鼠结肠促炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性的

增加,高良姜素治疗还通过增加拟杆菌门与厚壁菌门的比例和恢复肠道微生物群的多样性来调节肠道微生物群,如增加乳杆菌属、丁酸杆菌属和黏孢子菌属的丰度,减少志贺氏杆菌的致病菌。肠道微生物群的调节伴随着 SCFAs 水平的增加。

(3) 姜黄素:姜黄素是一种多酚,是姜黄的主要有效成分,具有抗癌、抗纤维化、抗炎、抗氧化和抗菌作用^[92]。Ohno 等^[93]研究表明,膳食纳米颗粒姜黄素(动物每日饮食中含有 0.2% 的姜黄素)可通过抑制 BALB/c 小鼠结肠黏膜中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、趋化因子 CXCL1 和 2 的表达,显著缓解 UC 症状,提高粪便丁酸盐的水平,改变肠道微生物组成,如通过上调梭菌(梭菌簇 IV 和梭菌亚簇 XIV)、乳酸杆菌和拟杆菌,下调普雷沃氏菌。Kang 等^[94]发现姜黄素通过调节 M1/M2 巨噬细胞极化的平衡来减轻结肠炎。

(4) 黄芩苷:黄芩苷来源于一种名为黄芩的中药的根,具有很强的抗炎作用^[95]。Zhu 等^[6]发现黄芩苷 25、50、100 mg/kg 可以通过调节 Th17/Treg 平衡缓解 TNBS 诱导的大鼠 UC 症状,并改善 SCFAs 和肠道菌群。此外,厚壁菌门/拟杆菌门的值明显降低,变形菌门、放线菌门和迷踪菌门的丰度受到显著抑制。特别是,产丁酸菌(如丁酸弧菌属、罗斯氏菌属、罕见小球菌属和真杆菌属)显著提高。

综上,中药提取物导致的肠道微生物菌群的改变主要包括通过增加有益细菌如双歧杆菌、乳酸杆菌、阿克曼菌、丁酸盐产生菌,减少大肠杆菌、肠球菌、变形杆菌、脱硫弧菌等有害细菌介导的代谢产物来缓解 UC 相关的肠道微生态失调。肠道微生物菌群的改变可通过下调血清促炎症因子(IL-4、IL-10、IL-13 和 TGF- β) 的浓度和关键免疫相关基因(*Nfkb1*、*Stat1*、*Ifngr1*) 的表达,从而减轻肠道炎症反应^[96]。部分中药提取物如党参多糖、枸杞多糖、苦参碱可增加双歧杆菌丰度,从而通过增强树突状细胞成熟和增加肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞的启动和积累来恢复细胞程序性死亡-配体 1 阻断的抗肿瘤功效^[97]。部分中药提取物具有调节 Th17/Treg 平衡的能力。Th17 是一种促炎细胞,在 UC 的进展中起着关键作用。另一方面,Treg 来源于 TGF- β 诱导的初始 CD4⁺ T 细胞的分化,其可以介导免疫耐受,并具有广泛的免疫抑制和抗炎功能。Zhu 等^[6]发现 ig 黄芩苷可以减弱 TNBS 诱导的结肠炎小鼠 Th17/Treg 上调,有助于上调 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ 细

胞的百分比,下调 CD4⁺Th17⁺细胞的百分比。此外,中药提取物能增强肠道完整性及促进 M₂ 巨噬细胞抗炎活性,从而下调促炎因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达水平,缓解 UC 产生的损伤^[98]。巨噬细胞极化相关信号通路的调控巨噬细胞的极化和功能调控是在多种因素的共同作用下完成的,涉及多个信号通路转导和转录网络的调控。目前公认的 NF- κ B、PPAR γ 、PI3K/Akt、JAK/STAT、Wnt/ β -catenin、MAPK、AMPK 等信号通路是巨噬细胞极化的关键信号通路,共同调控巨噬细胞的表型转化^[99]。

3 中药治疗结肠炎的临床研究

目前用于 UC 治疗的化学药主要是免疫抑制剂、肾上腺糖皮质激素、氨基水杨酸制剂和抗炎抗体^[100]。现有研究表明中药对 UC 有积极的防治作用。随着中药在临床中的广泛应用,期待越来越多的中药疗效检测临床试验能进一步论证此观点。

Kou 等^[97]对中国 6 家临床试验中心招募的 240 例 MAUC 患者进行了临床随机试验,以评估虎地肠溶胶囊(Hudi Enteric-coated Capsules, HEC)对活动性 UC 的疗效。结果表明,HEC 有利于改善轻中度 UC 患者的症状,且疗效优于美沙拉嗪。此外,Gong 等^[101]在 320 例活动性 UC 患者的试验中发现,复方苦参结肠溶胶囊比美沙拉嗪肠溶片具有显著的适用效果,不仅可显著降低梅奥评分,并且显著促进黏膜愈合。此外还发现,青黛虽然是一种有效的抗炎药,在清除 UC 患者的羟基自由基方面具有重要作用。但是,当青黛胶囊用于 UC 治疗时,部分患者出现了轻度肝功能障碍^[102]。

临床试验研究了中药提取物如小檗碱和姜黄素对 UC 的缓解作用。一项针对中国 UC 患者小檗碱的 I 期随机双盲研究表明,连续 3 个月服用小檗碱 900 mg/d 显著降低了结肠组织中的 Geboes 分级,并且与美沙拉嗪联合使用具有良好的耐受性^[103]。在一项研究中,89 例患者参与了临床试验,姜黄素与柳氮磺胺吡啶或美沙拉嗪联合使用对 UC 具有显著的预防作用,并且未观察到显著的不良反应^[104]。值得注意的是,最近对 UC 随机对照临床试验的系统综述表明,当姜黄素作为补充疗法与美沙拉嗪联合使用时,高敏 C 反应蛋白浓度显著降低,总体健康状况改善^[105]。鉴于许多中药已在临床前研究中证明其对 UC 的疗效,因此需要进行更深入的临床试验。

4 结语与展望

目前的研究表明,UC 的发病机制与肠道微环

境密切相关。肠道微生物菌群不仅可以参与免疫途径调节,还可以参与宿主提供营养和能量代谢途径的调节。肠道微生态失调会导致 UC 肠道结构和功能的改变,甚至导致炎症和出血。肠道微生物与肠道免疫系统之间的相互作用在 UC 的发病和发展中起着关键作用。中药作为一种传统治疗方法,通过调节肠道微生物-肠免疫轴可能具有治疗 UC 的潜力。

在目前研究中,一些中药被发现具有调节肠道微生物组的能力,可以促进有益菌群的增加,抑制有害菌群的生长,从而改善肠道微生物的平衡。中药还可以调节肠道免疫系统的功能,抑制炎症反应的发生。一些中药含有具有抗炎和免疫调节作用的活性成分,可以减轻肠道黏膜的炎症和损伤,促进肠道免疫系统的平衡和调节。

然而,尽管许多中药已在临床前研究中表现出对 UC 的疗效,但真正进入临床试验并得到广泛应用的中药仍然有限。这主要是由于中药的药理机制复杂,研究难度较大,以及缺乏足够的临床试验数据支持。因此,未来研究应以进一步加强中药在 UC 治疗中的作用为导向,通过更深入的临床试验来验证其疗效和安全性。同时,中药与其他治疗方法的联合应用也值得关注。如中药与免疫疗法、生物疗法等现代治疗手段的结合。此外,还可以利用现代科技手段,如大数据、人工智能等,对中药的疗效进行更精准的评估和预测,为临床治疗提供更科学的依据。综合来看,中药通过调节肠道微生物-肠免疫轴可能是治疗 UC 的一种有效途径。未来的研究应该进一步探索中药在调节肠道微生物组和肠道免疫系统中的作用机制,及中药在临床治疗 UC 中的具体应用方法和疗效评估。为开发新型中药治疗 UC 的策略提供重要的参考和启示。

然而,中药投入临床治疗 UC 尚有一些局限性。首先,大多数研究并没有证明对 UC 的保护作用是肠道微生物菌群或免疫调节依赖性的。理想情况下,抗生素治疗、粪便运输和无菌动物等方法可用于探索涉及肠道微生物群调节的潜在机制,其保护作用与提高乳酸杆菌、双歧杆菌和尿酸杆菌的丰度并减少脱硫弧菌而改善肠道菌群失调相关^[106]。其次,大多数研究都没有调查中药配方的质量控制,这可能会导致不可复制的结果。大多数使用的动物模型包括 DSS、TNBS 或其他化学物质诱导的结肠炎或基因敲除动物。有限的研究结合使用不同的模型来评

估药物的效果。此外,虽然多糖、生物碱、黄酮和多酚已被证明在 UC 中具有保护作用,但其潜在机制仍需在未来深入研究。目前,基于随机对照和双盲设计,使用中药治疗 UC 的临床试验数量有限。青黛和一些化学物质如小檗碱和姜黄素可能是很有前途的治疗 UC 的药物。高质量的试验在很大程度上被提倡将中药与当前的疗法进行比较^[107]。中药用于治疗 UC 已有很长的历史。通过肠道微生物菌群和免疫的调节可能是其潜在靶点。未来大力提倡进行大规模循证研究,以支持 UC 患者使用中药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bojesen R D, Riis L B, Høgdall E, *et al.* Inflammatory bowel disease and small bowel cancer risk, clinical characteristics, and histopathology: A Population-based study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(12): 1900-1907.
- [2] 龚立平, 鲜于俊杰, 朱晓敏, 等. 溃疡性结肠炎-辨治方药功效特征与药理机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2618-2635.
- [3] Ananthakrishnan A N. Epidemiology and risk factors for IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(4): 205-217.
- [4] Zhang Y Z, Li Y Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(1): 91-99.
- [5] Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani I P, *et al.* Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Science*, 2016, 352(6289): 1116-1120.
- [6] Zhu W H, Winter M G, Byndloss M X, *et al.* Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis [J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 208-211.
- [7] Shafran I, Burgunder P, Wei D, *et al.* Management of inflammatory bowel disease with oral serum-derived bovine immunoglobulin [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015, 8(6): 331-339.
- [8] Triantafyllidis J K, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2011, 5: 185-210.
- [9] Troncone E, Monteleone G. The safety of non-biological treatments in ulcerative colitis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(7): 779-789.
- [10] Bäckhed F, Fraser C M, Ringel Y, *et al.* Defining a healthy human gut microbiome: Current concepts, future directions, and clinical applications [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(5): 611-622.
- [11] Lagier J C, Khelaifia S, Alou M T, *et al.* Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1: 16203.
- [12] Schroeder B O, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease [J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1079-1089.
- [13] Rajilić-Stojanović M, Smidt H, de Vos W M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited [J]. *Environ Microbiol*, 2007, 9(9): 2125-2136.
- [14] Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, *et al.* Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes [J]. *Front Genet*, 2015, 6: 148.
- [15] Maslowski K M, Vieira A T, Ng A, *et al.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 [J]. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282-1286.
- [16] Smith P M, Howitt M R, Panikov N, *et al.* The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573.
- [17] Levy M, Kolodziejczyk A A, Thaiss C A, *et al.* Dysbiosis and the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 219-232.
- [18] Shi N, Li N, Duan X W, *et al.* Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system [J]. *Mil Med Res*, 2017, 4: 14.
- [19] Pereira F C, Berry D. Microbial nutrient niches in the gut [J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19(4): 1366-1378.
- [20] Maynard C, Weinkove D. The gut microbiota and ageing [J]. *Subcell Biochem*, 2018, 90: 351-371.
- [21] Talham G L, Jiang H Q, Bos N A, *et al.* Segmented filamentous bacteria are potent stimuli of a physiologically normal state of the murine gut mucosal immune system [J]. *Infect Immun*, 1999, 67(4): 1992-2000.
- [22] Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, *et al.* The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses [J]. *Immunity*, 2009, 31(4): 677-689.
- [23] Karimi K, Inman M D, Bienenstock J, *et al.* *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airway response in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(3): 186-193.
- [24] Livingston M, Loach D, Wilson M, *et al.* Gut commensal *Lactobacillus reuteri* 100-23 stimulates an immunoregulatory response [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(1): 99-102.
- [25] Zhang L L, Chen X, Zheng P Y, *et al.* Oral *Bifidobacterium*

- modulates intestinal immune inflammation in mice with food allergy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(5): 928-934.
- [26] Nagao-Kitamoto H, Shreiner A B, Gilliland M G 3rd, *et al*. Functional characterization of inflammatory bowel disease-associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(4): 468-481.
- [27] Shin N R, Whon T W, Bae J W. Proteobacteria: Microbial signature of dysbiosis in gut microbiota [J]. *Trends Biotechnol*, 2015, 33(9): 496-503.
- [28] Chelakkot C, Ghim J, Ryu S H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50: 1-9.
- [29] Luo H M, Li M X, Wang F, *et al*. The role of intestinal stem cell within gut homeostasis: Focusing on its interplay with gut microbiota and the regulating pathways [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(13): 5185-5206.
- [30] Donald L, Xue H S. A case study: Acupuncture combined with oriental medicine for lower gastro-intestinal bleeding [J]. *World J Acupunct Moxibustion*, 2015, 25(1): 62-65.
- [31] Liu P, Bian Y F, Liu T L, *et al*. Huai Hua San alleviates dextran sulphate sodium-induced colitis and modulates colonic microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112944.
- [32] 马旭冉, 王敦方, 冯雪, 等. 基于 Wnt 信号通路研究黄芩汤干预炎症微环境下结肠癌细胞上皮间质转化与细胞周期进程的作用机制 [J]. *中草药*, 2023, 54(7): 2155-2162.
- [33] Chen P D, Zhou X, Zhang L, *et al*. Anti-inflammatory effects of Huangqin Tang extract in mice on ulcerative colitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 162: 207-214.
- [34] Yang Y, Chen G, Yang Q, *et al*. Gut microbiota drives the attenuation of dextran sulphate sodium-induced colitis by Huangqin Decoction [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 48863-48874.
- [35] Li M Y, Wu Y Z, Qiu J G, *et al*. Huangqin Decoction ameliorates ulcerative colitis by regulating fatty acid metabolism to mediate macrophage polarization via activating FFAR4-AMPK-PPAR α pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116430.
- [36] 章从恩, 陈熹, 张学强, 等. 理中汤改善抗生素相关性腹泻及对肠道菌群的干预作用研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(5): 513-519.
- [37] Zou J F, Shen Y M, Chen M J, *et al*. Lizhong Decoction ameliorates ulcerative colitis in mice via modulating gut microbiota and its metabolites [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(13): 5999-6012.
- [38] 贺海辉, 沈洪, 郑凯, 等. 清肠化湿方治疗溃疡性结肠炎活动期湿热内蕴证的疗效观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(12): 1598-1601.
- [39] Hu J Y, Huang H, Che Y, *et al*. Qingchang Huashi Formula attenuates DSS-induced colitis in mice by restoring gut microbiota-metabolism homeostasis and goblet cell function [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113394.
- [40] Luo S, Wen R Y, Wang Q, *et al*. Rhubarb Peony Decoction ameliorates ulcerative colitis in mice by regulating gut microbiota to restoring Th17/Treg balance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 39-49.
- [41] Yang Y, Xiao G, Cheng P, *et al*. Protective application of Chinese herbal compounds and formulae in intestinal inflammation in humans and animals [J]. *Molecules*, 2023, 28(19): 6811.
- [42] Gobert A P, Latour Y L, Asim M, *et al*. Bacterial pathogens hijack the innate immune response by activation of the reverse transsulfuration pathway [J]. *mBio*, 2019, 10(5): e02174-e02119.
- [43] Zhou L X, Zhang M M, Wang Y M, *et al*. *Faecalibacterium prausnitzii* produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(9): 1926-1940.
- [44] Shao S Y, Jia R, Zhao L, *et al*. Xiao-Chai-Hu-Tang ameliorates tumor growth in cancer comorbid depressive symptoms via modulating gut microbiota-mediated TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153606.
- [45] Cai H D, Su S L, Qian D W, *et al*. Renal protective effect and action mechanism of Huangkui Capsule and its main five flavonoids [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 152-159.
- [46] Wu W, Hu W, Han W B, *et al*. Inhibition of Akt/mTOR/p70S6K signaling activity with Huangkui Capsule alleviates the early glomerular pathological changes in diabetic nephropathy [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 443.
- [47] Zhang W, Cheng C, Han Q, *et al*. *Flos Abelmoschus manihot* extract attenuates DSS-induced colitis by regulating gut microbiota and Th17/Treg balance [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 117: 109162.
- [48] 张芳, 吴昌键, 张霞, 等. 基于 Web of Science 文献计量分析的宁夏枸杞研究现状和发展态势 [J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5128-5141.
- [49] 魏燕, 童丽梅, 王熙玮, 等. 枸杞多糖类物质研究现状及发展动态的文献计量学分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(24): 7843-7854.
- [50] Peng Y J, Yan Y M, Wan P, *et al*. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of

- anthocyanins from the fruits of *Lycium ruthenicum* Murray in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136: 96-108.
- [51] Jin D X, He J F, Zhang K Q, *et al.* EtOAc extract of *H. attenuatum* Choisy inhibits inflammation by suppressing the NF- κ B and MAPK pathways and modulating the gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 292-304.
- [52] Sugimoto S, Naganuma M, Kanai T. Indole compounds may be promising medicines for ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(9): 853-861.
- [53] Yoshimatsu Y, Naganuma M, Sugimoto S, *et al.* Development of an indigo naturalis suppository for topical induction therapy in patients with ulcerative colitis [J]. *Digestion*, 2020, 101(4): 492-498.
- [54] Liang Y N, Yu J G, Zhang D B, *et al.* Indigo Naturalis ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by modulating the intestinal microbiota community [J]. *Molecules*, 2019, 24(22): 4086.
- [55] Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, *et al.* Indigo Naturalis ameliorates murine dextran sodium sulfate-induced colitis via aryl hydrocarbon receptor activation [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(8): 904-919.
- [56] Zhang X, Zhao Y F, Zhang M H, *et al.* Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42529.
- [57] Xu J, Lian F M, Zhao L H, *et al.* Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 552-562.
- [58] Parada Venegas D, De la Fuente M K, Landskron G, *et al.* Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
- [59] Jung T H, Park J H, Jeon W M, *et al.* Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway [J]. *Nutr Res Pract*, 2015, 9(4): 343-349.
- [60] Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, *et al.* Activation of GPR109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis [J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128-139.
- [61] Bhatt B, Zeng P, Zhu H B, *et al.* GPR109a limits microbiota-induced IL-23 production to constrain ILC3-mediated colonic inflammation [J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2905-2914.
- [62] Liu J R, Miao H, Deng D Q, *et al.* Gut microbiota-derived tryptophan metabolism mediates renal fibrosis by aryl hydrocarbon receptor signaling activation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(3): 909-922.
- [63] Jing Y P, Li A P, Liu Z R, *et al.* Absorption of *Codonopsis pilosula* saponins by coexisting polysaccharides alleviates gut microbial dysbiosis with dextran sulfate sodium-induced colitis in model mice [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1781036.
- [64] Luyen B T, Tai B H, Thao N P, *et al.* Anti-inflammatory components of *Chrysanthemum indicum* flowers [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(2): 266-269.
- [65] Tao J H, Duan J A, Jiang S, *et al.* Polysaccharides from *Chrysanthemum morifolium* Ramat ameliorate colitis rats by modulating the intestinal microbiota community [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80790-80803.
- [66] Kelmanson J E, Jäger A K, van Staden J. Zulu medicinal plants with antibacterial activity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 69(3): 241-246.
- [67] Kleessen B, Sykura B, Zunft H J, *et al.* Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(5): 1397-1402.
- [68] Cai Y, Liu W, Lin Y X, *et al.* Compound polysaccharides ameliorate experimental colitis by modulating gut microbiota composition and function [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(9): 1554-1562.
- [69] Yuen J W M, Gohel M D I. Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: A review of scientific evidence [J]. *Nutr Cancer*, 2005, 53(1): 11-17.
- [70] 潘云霞, 焦卓亚, 彭灿, 等. 灵芝多糖调控抗氧化因子表达抑制乳腺癌恶性表型研究 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7440-7448.
- [71] Xie J L, Liu Y, Chen B H, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide improves rat DSS-induced colitis by altering cecal microbiota and gene expression of colonic epithelial cells [J]. *Food Nutr Res*, 2019, 63: 63.
- [72] Ren Z H, Na L X, Xu Y M, *et al.* Dietary supplementation with lacto-wolfberry enhances the immune response and reduces pathogenesis to influenza infection in mice [J]. *J Nutr*, 2012, 142(8): 1596-1602.
- [73] 王尧, 宋正己. 枸杞子治疗代谢相关脂肪性肝病机制的网络药理学研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 652-662.
- [74] 张敏, 岳坤, 姜交华, 等. 枸杞子及其有效成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(7): 1611-1619.
- [75] Ho Y S, Yu M S, Yik S Y, *et al.* Polysaccharides from wolfberry antagonizes glutamate excitotoxicity in rat cortical neurons [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(8): 1233-1244.

- [76] Yang X K, Bai H, Cai W X, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides reduce intestinal ischemia/reperfusion injuries in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 204(3): 166-172.
- [77] Kang Y F, Yang G, Zhang S M, *et al.* Goji berry modulates gut microbiota and alleviates colitis in IL-10-deficient mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(22): e1800535.
- [78] 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.
- [79] Wang L, Wang X, Zhang S L, *et al.* Gastroprotective effect of palmatine against acetic acid-induced gastric ulcers in rats [J]. *J Nat Med*, 2017, 71(1): 257-264.
- [80] Liao Z Q, Xie Y Z, Zhou B J, *et al.* Berberine ameliorates colonic damage accompanied with the modulation of dysfunctional bacteria and functions in ulcerative colitis rats [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(4): 1737-1749.
- [81] Jing W H, Dong S J, Luo X L, *et al.* Berberine improves colitis by triggering AhR activation by microbial tryptophan catabolites [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105358.
- [82] Liu C S, Zheng Y R, Zhang Y F, *et al.* Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability [J]. *Fitoterapia*, 2016, 109: 274-282.
- [83] Li P Y, Lei J J, Hu G S, *et al.* Matrine mediates inflammatory response via gut microbiota in TNBS-induced murine colitis [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 28.
- [84] Cordero-Herrera I, Martín M A, Goya L, *et al.* Cocoa flavonoids protect hepatic cells against high-glucose-induced oxidative stress: Relevance of MAPKs [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(4): 597-609.
- [85] 曹建, 魏润杰, 邓茹芸, 等. 苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望 [J]. *中草药*, 2019, 50(3): 753-760.
- [86] Zhou J T, Li C L, Tan L H, *et al.* Inhibition of *Helicobacter pylori* and its associated urease by palmatine: Investigation on the potential mechanism [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168944.
- [87] Zhang X J, Yuan Z W, Qu C, *et al.* Palmatine ameliorated murine colitis by suppressing tryptophan metabolism and regulating gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 137: 34-46.
- [88] 夏琛, 刘建华, 崔心禹, 等. 根皮素的生理功能及增溶方法研究进展 [J]. *食品科学*, 2022, 43(9): 383-390.
- [89] Wang G Z, Gao Y W, Wang H S, *et al.* Correction to: Phloretin reduces cell injury and inflammation mediated by *Staphylococcus aureus* via targeting sortase B and the molecular mechanism [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(14): 5925-5927.
- [90] Wu M N, Li P Z, An Y Y, *et al.* Phloretin ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating the gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104489.
- [91] Xuan H Z, Ou A Q, Hao S Y, *et al.* Galangin protects against symptoms of dextran sodium sulfate-induced acute colitis by activating autophagy and modulating the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 347.
- [92] 杨慧, 童雨, 廖正根. 姜黄素治疗溃疡性结肠炎及其微纳米粒传递系统研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(11): 3696-3705.
- [93] Ohno M, Nishida A, Sugitani Y, *et al.* Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185999.
- [94] Kang Z P, Wang M X, Wu T T, *et al.* Curcumin alleviated dextran sulfate sodium-induced colitis by regulating M₁/M₂ macrophage polarization and TLRs signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3334994.
- [95] 龙宇, 向燕, 谭裕君, 等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(24): 6142-6148.
- [96] Xu X Z, Gao Z Z, Yang F Q, *et al.* Antidiabetic effects of Gegen Qinlian Decoction via the gut microbiota are attributable to its key ingredient berberine [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2020, 18(6): 721-736.
- [97] Kou F S, Shi L, Li J X, *et al.* Clinical evaluation of traditional Chinese medicine on mild active ulcerative colitis: A multi-center, randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Medicine*, 2020, 99(35): e21903.
- [98] Fan X Q, Mai C T, Zuo L, *et al.* Herbal formula BaWei Bai Du San alleviates polymicrobial sepsis-induced liver injury via increasing the gut microbiota *Lactobacillus johnsonii* and regulating macrophage anti-inflammatory activity in mice [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(3): 1164-1179.
- [99] Yang Z H, Lin S S, Feng W Y, *et al.* A potential therapeutic target in traditional Chinese medicine for ulcerative colitis: Macrophage polarization [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 999179.
- [100] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. part 2: Current management [J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(7): 769-784.
- [101] Gong Y, Zha Q L, Li L, *et al.* Efficacy and safety of

- Fufangkushen colon-coated capsule in the treatment of ulcerative colitis compared with mesalazine: A double-blinded and randomized study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2): 592-598.
- [102] Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, *et al.* Efficacy of indigo naturalis in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4): 935-947.
- [103] Xu L, Zhang Y J, Xue X M, *et al.* A phase I trial of berberine in Chinese with ulcerative colitis [J]. *Cancer Prev Res*, 2020, 13(1): 117-126.
- [104] Lang A, Salomon N, Wu J C Y, *et al.* Curcumin in combination with mesalamine induces remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(8): 1444-1449.
- [105] Coelho M R, Romi M D, Ferreira D M T P, *et al.* The use of curcumin as a complementary therapy in ulcerative colitis: A systematic review of randomized controlled clinical trials [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2296.
- [106] Yang Y F, Li M X, Liu Q S, *et al.* Starch from *Pueraria lobata* and the amylose fraction alleviates dextran sodium sulfate induced colitis in mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 302: 120329.
- [107] Yang Y F, Wang Y, Zhao L, *et al.* Chinese herbal medicines for treating ulcerative colitis via regulating gut microbiota-intestinal immunity axis [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(2): 181-200.

[责任编辑 赵慧亮]