

白术及其复方治疗炎症性肠病的研究进展

赵薇, 郝彦伟, 张怡*, 方锐洁, 袁玲玲, 刘娅欣

成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

摘要: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病。IBD 的发病机制尚未明确, 目前西医治疗多使用糖皮质激素、氨基水杨酸及免疫抑制剂等, 但其不良反应较多, 治疗效果不理想, 而中医药治疗具有安全性高且不良反应较少等特点。从中药中寻找治疗 IBD 的药物已成为热点。白术 *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma* 为我国传统中药材, 含有白术内酯、白术多糖等多种活性成分, 具有抗炎、抗氧化、增强免疫、调节胃肠道功能等多种药理作用。白术及其复方治疗 IBD 具有良好的应用前景, 通过查阅国内外相关文献, 对白术及其活性成分、白术药对及相关复方治疗 IBD 的作用机制进行归纳总结, 以期对白术及其复方治疗 IBD 的深入研究和临床应用提供参考。

关键词: 白术; 白术复方; 白术多糖; 炎症性肠病; 抗炎; 抗氧化; 增强免疫; 调节胃肠道功能

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)23-8278-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.032

Research progress on *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma* and its compounds in treatment of inflammatory bowel disease

ZHAO Wei, HAO Yanwei, ZHANG Yi, FANG Ruijie, YUAN Lingling, LIU Yaxin

Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic non-specific inflammatory disease of the intestine. The pathogenesis of IBD has not yet been clarified. Currently, glucocorticosteroids, aminosalicic acid and immunosuppressant drugs are mostly used in western medical treatment, but they have more adverse effects and the therapeutic effect is unsatisfactory, whereas the treatment of traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of high safety and fewer adverse effects. Therefore, it has become a hotspot to find drugs from TCM to treat IBD. Baizhu (*Atractylodes Macrocephalae Rhizoma*) is a traditional Chinese herbal medicine, containing atractylodes lactone, atractylodes polysaccharides and other active ingredients, with anti-inflammatory, antioxidant, immune-enhancing, gastrointestinal function regulation and other pharmacological effects. *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma* and its compound formulas have good application prospects in the treatment of IBD. By referring to relevant literatures at home and abroad, this paper summarized the action mechanism of *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma* and its active ingredients, *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma* medicine pair and related compounds in the treatment of IBD, in order to provide references for further research and clinical application of *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma* and its compounds in the treatment of IBD.

Key words: *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma*; compound prescriptions containing *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma*; atractylodes polysaccharide; inflammatory bowel disease; anti-inflammatory activity; anti-oxidation activity; enhancing immunity effect; regulating gastrointestinal function

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组病因未明的慢性难愈性炎症肠病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD), 以腹痛、腹泻、便血为常见

临床特征^[1]。IBD 患者病情反复, 易发生“炎-癌转化”^[2], 增加结肠癌变的风险^[3], 而维持治疗可以稳定患者病变活动性, 降低其癌变率^[4]。近年来, 全球 IBD 发病率呈快速上升趋势, 已严重影响到患者的

收稿日期: 2024-05-11

基金项目: 成都中医药大学青基进阶人才专项 (QJJ2023003); 成都中医药大学杏林基金项目 (ZRQN2019008)

作者简介: 赵薇, 硕士研究生, 研究方向为中医脾胃病的防治。E-mail: 1179019939@qq.com

*通信作者: 张怡, 教授, 硕士生导师, 从事中医脾胃系疾病的防治。E-mail: zhangyi2288@163.com

生活质量并加重社会的负担。目前西医对于本病的治疗以氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂为主,但其服药周期长、停药易反复、长期使用易产生不良反应^[5],而中医药治疗具有不良反应少、复发率低等特点,在治疗IBD方面有着独特的优势。

白术为菊科多年生草本植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎,始载于《神农本草经》,其味甘、苦,性温,归脾、胃经,为补气健脾第一要药。《医学衷中参西录》云:“白术,性温而燥……善健脾胃,消痰水,止泻污,治脾虚作胀,脾湿作渴,脾弱四肢运动无力甚或作疼。”《医学启源》中言白术“除湿益燥,和中益气。其用有九:温中一也;去脾胃中湿二也;除胃热三也;强脾胃,进饮食四也;和胃,生津液五也;主肌热六也;治四肢困倦,目不欲开,怠惰嗜卧,不思饮食七也;止渴八也;安胎九也。”《中国药典》2020年版归纳白术的功效与主治为“健脾益气,燥湿利水,止汗,安胎。用于脾虚食少,腹胀泄泻,痰饮眩悸,水肿,自汗,胎动不安”。据统计,白术是治疗IBD使用次数最多的中药之一^[6-7]。此外,田明建等^[8]提出白术对于治疗CD的重要性,认为白术可逐风补虚、燥湿,而风邪、湿邪正是CD的常见病因,应使用健脾益气、调和气血之参苓白术散合人参汤治疗CD缓解期。迟丽莉教授在治疗UC时尤其重视脾气的健运,认为脾气亏虚是UC发病的根本,故多使用炒白术、甘草、黄芪等中药起到健脾益气固表的作用^[9]。

近年来,白术及其组方治疗IBD的实验研究及临床研究均取得了较多成果,但其中的具体机制和疗效尚未得到明确认识,因此本文旨在通过对已有文献进行整理总结,探讨白术在治疗IBD中的潜在机制,为IBD的临床治疗提供依据。

1 IBD的发病机制

1.1 中医的认识

《黄帝内经》中最早出现有关IBD临床表现的记载,如“腹痛”“下脓血”“里急后重”等,属中医学“肠癖”“泄泻”“久痢”范畴。中医认为本病病机总属本虚标实,以正气不足、脾肾虚弱为基础,脾虚则水湿内停,久而炼液成痰,加以外邪侵袭及饮食情志内伤等致人体气机不畅,气滞络瘀,痰瘀互结,化为湿、热、瘀毒等,毒邪藏于体内,久病入络,脂膜-血络损伤而成病^[10]。IBD病位主要在大肠,与肝、肺、脾、肾均密切相关,明代张景岳在

《景岳全书》中记载:“凡里急后重者,病在广肠最下端,而其病本不在广肠而在脾肾也”。同时,临床中肝脾不和常常导致胃肠功能紊乱,如《医方考》中云:“泻责之脾,痛责之肝;肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻。”江山^[11]认为脾虚是IBD的重要病机,应以“健脾”作为IBD的辨证论治中基本和最重要的治疗原则,始终贯彻于治疗的全过程。张伯礼院士治疗极早发型IBD的缓解期时以脾肾亏虚为核心病机,强调用药不远温,以平补为宜,补疏相合,常用党参、白术、茯苓等健脾益气、增强脾之运化^[12]。赵敏^[13]对IBD患者临床资料的回顾性分析表明,UC和CD的中医证型中脾虚证均占相当大的比例。因此应重视健脾类中药在治疗IBD中的应用。

1.2 西医的认识

目前,IBD的具体发病机制尚未明确,多认为其与遗传易感性、环境因素、免疫功能、肠道菌群失调等密切相关,总体来说,是遗传易感性和环境因素对肠道菌群相互作用的结果,通过削弱肠道屏障功能致使肠道免疫应答过度激活^[14]。IBD存在家族聚集性早已得到认可,患者的一级亲属患病风险较正常人群高出5倍以上^[15],且CD的遗传风险高于UC。环境污染、吸烟、高脂高糖的西方化饮食等也可能通过影响肠道微生物群,促进遗传易感人群发生肠道炎症,导致IBD。免疫功能的异常也被认为是IBD的主要发病机制之一,包括氧化应激、肠上皮屏障功能失调、过度激活的炎症细胞、免疫细胞数量和功能的失调等。肠道中过度激活的免疫应答引发的肠黏膜炎症是其较显著的病理特点^[16]。目前已被证明肠道微生物群的变化与IBD的发生发展有关^[17],主要表现为肠道有益菌如乳杆菌和双歧杆菌的减少,促炎细菌如变形杆菌、拟杆菌等的增多,以及菌群多样性的失衡。这些致病菌群可能通过改变肠道微生物群分布、破坏肠道屏障、影响肠道免疫稳态导致肠黏膜易受损伤而引发炎症^[18-19]。肠黏膜屏障功能的完好直接影响着肠道内稳态,黏膜愈合也是近年评价IBD药物疗效的客观指标^[20-21]。IBD的发生发展及药物治疗与机体信号通路调节具有密切的联系,目前已知的IBD涉及的炎症通路有核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷脂肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B

(protein kinase B, Akt)、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3 (Janus kinase/signal transducer and

activator of transcription 3, JAK/STAT3) 等, IBD 相关的炎症通路见图 1。

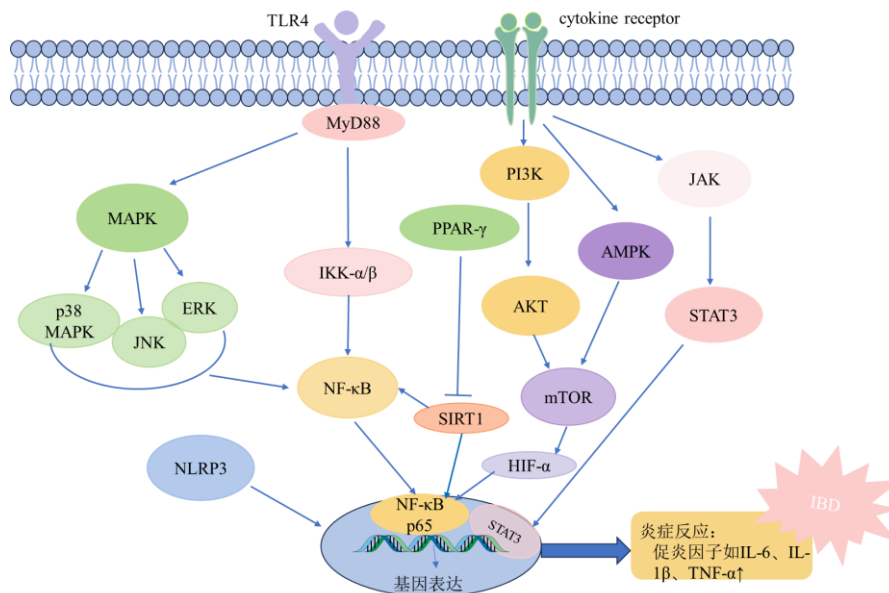


图 1 IBD 的炎症通路机制

Fig. 1 Inflammatory pathway mechanism of IBD

2 白术及其复方治疗 IBD 的研究

白术可以通过抑制炎症^[22]、促进肠黏膜修复^[23]、调节肠道微生物群^[24]等治疗 IBD, 此外, 免疫功能紊乱是 IBD 发病的关键环节^[25], 白术还可以通过调节肠道免疫炎症平衡以缓解 IBD 的症状。本文将综述白术及其复方抗 IBD 的研究进展。

2.1 白术治疗 IBD

相关研究表明, 白术水煎液可通过调节血清中白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、IL-6、IL-17 等辅助性 T 细胞相关因子功能改善 UC 模型大鼠的稀便、血便及肠道黏膜损伤, 其机制为白术水煎液可显著降低血清中 IL-6 和 IL-17 的表达, 升高 IL-10 的表达, 纠正免疫功能的紊乱, 减轻 UC 症状^[26-27]。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是全身炎症反应的强效诱导剂, 可导致肠道屏障功能受损。NF-κB 作为转录调节因子, 在活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和促炎因子等的刺激下可以被激活, 参与调节机体炎症反应、细胞凋亡、氧化应激等过程。Bose 等^[28]通过对白术的未发酵制剂 (RAM) 和 2 种白术发酵制剂 FRAM-1 和 FRAM-2 对肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IECs) 抗 LPS 损伤的体外保护作用进行实验研究, 结果发现 FRAM-1 和 FRAM-2 均表现出显著的抗氧化和抗炎活性, 表明

白术发酵制剂能够有效防止 LPS 诱导的肠道上皮损伤从而起到较强的保护作用, 其机制主要与抑制 LPS 诱导的基因表达、抑制 NF-κB 活性、诱导巨噬细胞产生一些关键的炎症介质和细胞因子、减弱肠道通透性等有关。另有研究表明, 白术挥发油可有效缓解血性腹泻、结肠组织损伤和结肠炎症, 并对肠道微生物群具有一定的调节作用, 从而对 IBD 起到治疗效果^[29]。此外, 不同方式炮制后的白术化学成分因其含量不同, 对 IBD 临床疗效有明显的影响。陈锡培等^[30]通过研究发现经土炒白术炮制入药后的白术饮片治疗脾肺气虚型 UC 的效果显著。

2.2 白术活性成分治疗 IBD

白术的化学成分复杂, 其中挥发油含量较高, 其提取物主要包括倍半萜及内酯类化合物、多糖类、黄酮类化合物、苯丙素类化合物、炔烃及其苷类等。王海霞等^[31]发现, 白术活性成分白术内酯 I~III 及 5-羟基阿魏酸、木犀草素、芹菜素等与 UC 多个核心靶点蛋白如 p53、神经生长因子受体酪氨酸激酶 A (tyrosine kinase A, TrkA)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、微小染色体维持蛋白 2 (microchromosomal maintenance protein 2, MCM2) 等存在稳定结合位点, 说明白术有效成分可对 UC 的相关靶点发挥调节作用, 由此推断白术活性成分

对 IBD 具有重要调节作用。

2.2.1 倍半萜及内酯类化合物 萜类成分是白术的主要成分类型,有单萜、倍半萜、三萜、倍半萜内酯、内酰胺等,倍半萜内酯主要有白术内酯 I、II、III、8- β -甲氧基-白术内酯 I 等。现代药理学研究表明,白术中的倍半萜类成分特别是白术内酯 I 可能是其主要抗炎活性物质基础,除抗炎活性之外还具有诸多药理作用,如调节胃肠道、调节泌尿系统、抗肿瘤、增强免疫等^[32]。系统药理学研究表明,中药复方参术胶囊可预防 UC 发展为结直肠癌(colorectal cancer, CRC),而该作用部分归因于白术内酯 I^[33]。Qu 等^[34]以葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的 UC 小鼠为模型,探讨白术内酯 I 治疗 UC 的疗效及其作用机制,结果发现白术内酯 I 组中 UC 小鼠的症状及肠黏膜病理组织学改变显著减轻,同时小鼠肠道菌群的多样性和丰富度均有提高,其机制与调控鞘氨醇激酶 1(sphingosine kinases-1, SPHK1)/PI3K/Akt 轴抑制炎症,同时靶向调节 SPHK1 和 β -1,4-半乳糖基转移酶 2(beta-1,4-galactosyltransferase 2, B4GALT2)抑制 D-果糖和 D-半乳糖的产生来抑制肠道菌群紊乱有关。丙二醛(malonaldehyde, MDA)是机体内脂质过氧化物,能够使组织中细胞膜结构损伤、蛋白质变性和 DNA 损伤,其含量可间接反映细胞损伤程度;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)具有抗氧化作用,参与清除自由基从而抑制炎症,其含量可以反映出机体抗氧化能力的强弱^[35-36]。任燕等^[37]观察发现,白术内酯 III 治疗后的 UC 小鼠中与自噬活化呈正相关的自噬关键调控蛋白复合物(Beclin-1)蛋白表达明显升高,而呈负相关的 p62 蛋白表达明显降低,且可抑制小鼠 MDA 含量的升高,促进 SOD、GSH-Px 的生成,表明白术内酯 III 可调节细胞自噬进而清除过氧化物,防治 UC 肠黏膜损伤。另有研究表明,白术内酯 III 能够通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent information regulator 1, SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-co-activator-1 α , PGC-1 α)信号通路来减弱 DSS 诱导的肠上皮线粒体功能障碍,并减轻肠上皮屏障破坏,抑制炎症和氧化应激,从而改善 UC^[38]。

2.2.2 白术多糖 白术中的主要活性成分白术多糖是目前研究的重点,具有调节胃肠道功能、抗肿瘤、调节免疫系统、改善神经系统、保护肝脏、降血糖等多种药理作用^[39]。E-钙黏蛋白(E-cadherin)是依赖 Ca^{2+} 的强有力黏附分子,负责与临近细胞的黏附,对肠上皮屏障的形成和调控具有重要作用^[40]。从 CD4^+ T 淋巴细胞分化而来的辅助性 T 细胞(Thelper 17, Th17)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)失衡是 UC 的重要发病机制,其中 Th17 可分泌的促炎因子 IL-17 能够诱导 IL-6 和 TNF- α 等多种促炎细胞因子,加剧肠道炎症反应,而 Treg 主要具有负性免疫调节功能,并在维持自身免疫耐受中发挥重要作用^[41]。多项研究发现,白术多糖能够通过下调 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路蛋白的表达、提高小肠上皮细胞 IEC-6 钙离子水平以促进细胞迁移和 E-钙黏蛋白表达,起到增强肠黏膜屏障、改善胃肠功能的作用,此外还可通过调节 Th17/Treg 平衡以减轻炎症反应^[42-43]。髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)是主要存在于中性粒细胞中的一种酶,可产生高水平的活性氧,其活性是中性粒细胞浸润的重要指标,也是结肠炎症严重程度的指标^[44]。杨慧等^[45]采用 DSS 诱导的 UC 模型,基于代谢组学技术研究白术多糖对 UC 的作用机制,结果发现白术多糖能够显著降低 UC 小鼠 MPO 活性,提高 SOD 活性,且能显著抑制 UC 小鼠血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平、提高 IL-10 水平,并可调节类固醇激素和初级胆汁酸生物合成通路以抑制 NF- κ B 途径,调节甘油磷脂和不饱和脂肪酸代谢以稳定细胞结构等,表明白术多糖可以通过调节内源性代谢产物来平衡促炎因子与抗炎因子,增强抗氧化和调控脂质、类固醇等相关代谢通路,从而发挥防治 UC 的作用。短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)是肠道菌群发酵膳食纤维产生的厌氧代谢产物,可以通过调节紧密连接蛋白的表达来维持肠上皮屏障的完整性,还可通过增强黏蛋白 2 的表达,调节免疫反应和氧化应激来保护肠道上皮,在维持肠道屏障结构中发挥着重要作用^[46]。白术多糖可以通过增加丁酸菌和乳杆菌的比例,减少放线菌、阿克曼菌、双歧杆菌、细小杆菌、疣状芽胞杆菌来改变肠道微生物群的组成,从而调节肠道微生物群产生 SCFAs,以起到治疗 UC 的效果^[47]。此外,还有研究表明白术多糖能够调节细胞因子的生成,从而通过调节肠道免疫的方式以起到

抗炎作用^[48]。

2.2.3 黄酮类化合物 黄酮类化合物是一种在植物中含量丰富且具有不同酚类结构的化合物，目前从白术中分离得到的黄酮类化合物主要有木犀草素、芹菜素等，具有抗氧化、抗炎、抑菌和免疫调节等多种药理作用^[49]。

木犀草素是一种天然存在的小分子植物次生代谢产物，属于天然抗氧化剂，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗菌等多种作用^[50-51]。木犀草素能通过调节多种炎症介质，改变参与炎症的各种信号通路、抑制 NF- κ B 活性等起到抗 IBD 的作用。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 是一种配体依赖性核受体蛋白，在维持肠道稳态中发挥了重要作用，并与 IBD 的发生发展密切相关^[52]。Li 等^[53]对 DSS 诱导的 UC 大鼠使用 17.3 mg/mL 的木犀草素混悬液进行治疗，同时采用 16S rDNA 测序技术研究木犀草素处理后 UC 大鼠肠道菌群组成的变化。结果表明木犀草素能明显降低 IL-17 和 IL-23 及 NF- κ B 表达水平，升高 PPAR γ 表达水平，并改善 DSS 诱导的肠道微生物群落的变化，说明木犀草素治疗可显著减轻 UC 大鼠结肠损伤，抑制结肠炎症，同时调节肠道微生物群的多样性和组成对 UC 起到一定的治疗效果。Patricia 等^[54]通过对 DSS 诱导的 UC 大鼠 ip 黄酮类化合物 (芹菜素、木犀草素、黄腐酚)，观察其在 UC 大鼠模型中降低炎症参数和调节肠道微生物群的治疗效果，结果证明 3 种黄酮类化合物均具有降低促炎细胞因子水平的功效，其中木犀草素在缓解相关的物理性 UC 症状方面表现出很强的效用。

芹菜素是一种广泛存在于果蔬中的黄酮类单体化合物，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗衰老等多种功效^[55]。Fu 等^[56]研究发现芹菜素可通过平衡肠道微生物来抑制炎症和保护肠道屏障，从而有效改善 DSS 诱导的 UC，其机制是通过增加杯状细胞数量和黏蛋白分泌，促进抗炎细胞因子 IL-10 表达，抑制促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和结肠组织 MPO 活性的表达，同时增加紧密连接蛋白如闭锁小带蛋白-1 (zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白-1 (claudin-1) 和咬合蛋白 (occludin) 的表达，实现减轻炎症和肠道病理损伤，并恢复肠道屏障的完整性以缓解 UC 症状。此外，芹菜素还可通过调节阿克曼氏菌属 *Akkermansia*、苏黎世杆菌属 *Turicibacter*、克雷伯氏菌属 *Klebsiella*、罗姆布茨菌 *Romboutsia* 等

及其代谢物 SCFAs 的丰度来重塑紊乱的肠道菌群，减轻 DSS 诱导的结肠损伤。

2.3 白术药对治疗 IBD

药对也称对药，是中医临床 2 味药物相对固定的配伍形式，是中药配伍的最小单位，也是临床最常见的组方形式及七情配伍规律的发展，可起到增强药效、提高疗效、减轻不良反应的作用^[57]。临床上将白术与白芍、苍术、茯苓及甘草等中药配伍组成药对，并形成复方，在 IBD 的治疗中起到了良好的效果。

2.3.1 白术-白芍 白芍味酸、苦，性微寒，归肝、脾经，《神农本草经》中记载白芍主“邪气腹痛，除血痹，破坚积寒热，疝瘕，止痛，利小便，益气”。白术-白芍为补脾柔肝、祛湿止泻的经典药对，古今医家在治疗属肝脾不和之“腹痛”“泄泻”范畴的疾病，多采用以白术、白芍为核心药对的方药调和肝脾，如《丹溪心法》的痛泻要方、《景岳全书》的五阴煎及《兰室秘藏》中的当归芍药汤等。

张淼等^[58]从中国方剂数据库中检索出含白术与白芍的方剂 1 557 首，其中对于治疗腹痛腹泻、呕吐下痢、食欲不振、肝脾不和等消化系统疾病最为常见且疗效最佳。现代药理研究显示白芍中的芍药苷可提高痛阈^[59]、抑制炎症^[60]，而白术-白芍药对能够纠正肠道菌群紊乱^[61]。相关研究发现^[62]，芍药苷能够改善 2,4,6-三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 诱导的结肠炎 TNF- α 等因子的合成，促进 IL-10 合成，抑制 p38 MAPK 激活，抑制 TNF- α 分泌，从而减轻结肠的炎症。另有研究表明，白芍总苷可通过恢复 Th17/Treg 细胞的平衡，缓解 IBD 症状，减轻组织病理学损伤以改善 IBD^[63]。王艳茹等^[64]通过网络药理学预测和实验验证，发现白术-白芍药对中的甜菊糖、芍药苷、 β -谷甾醇及山柰酚等多种活性成分能通过晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycosylation end products, AGE-RAGE)、PI3K/Akt 等多个信号通路直接或间接作用于 UC 的相关受体靶点，从而起到抗炎止痛、抗溃疡、调节胃肠运动、抗氧化及增强机体免疫力以治标固本的作用。

2.3.2 白术-苍术 苍术味辛、苦，性温，入脾、胃经，属芳香化湿药，苍术因其性味苦烈，能燥湿除水，水湿去则脾气得健；白术性味甘润温和，以甘味健脾、振奋脾气而除内湿，二药一散一补，一烈一缓，互补互用，共奏补脾益气、运脾燥湿之功^[65]，

正如《本草崇原》中言：“凡欲补脾，则用白术；凡欲运脾，则用苍术；欲补运相兼，则相兼而用。”钦丹萍教授在治疗 IBD 时常使用苍术燥湿以缓解 CD 肛周脓肿、肛痿渗液^[66]。现代药理学研究表明，二者的主要活性成分具有抗炎、保护胃黏膜、提高免疫力等药理作用^[67]，戴明明等^[68]利用中药系统药理学数据库和分析平台与中药分子机制的生物信息学分析工具筛选白术、苍术的有效成分及作用靶点，利用 GeneCards 获得 UC 主要靶点，最终结果显示，该药对可通过 16 个共同有效成分作用于与 UC 相关的 31 个靶点，并能够通过调控 PI3K/Akt、NF- κ B、MAPK、人类嗜 T 细胞病毒 1 型 (human T-cell lymphotropic virus-1, HTLV-1) 及 TNF 等多种信号通路对 UC 进行有效干预。

2.3.3 白术-茯苓 茯苓味甘淡，性平，归心、脾、肺、肾经，为健脾渗湿之要药，有利水而不伤正之效。现代药理学研究表明，茯苓具有利尿、抗炎、保肝、镇吐、镇静、抗肿瘤、抗氧化、降血糖等作用^[69-70]。白术与茯苓两药配伍出自《景岳全书》，名为“茯苓汤”，有益气健脾、渗湿止泻之效。党中勤教授认为湿邪是 UC 的主要病理因素，故对于腹泻甚者常加用健脾渗湿、利水之药对“白术-茯苓”，有“自下而上引而去之”之功^[71]。刘兴隆等^[72-73]提出白术茯苓汤可通过调节 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) - NF- κ B 的信号转导以恢复 Th1/Th2 平衡，从而调控肠道炎症以治疗脾虚型 CD。刘莹等^[74]发现白术-茯苓治疗 CD 具有多成分、多靶点、多通路调节的作用特点，其可能的作用机制是通过调节 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路治疗 CD。

2.3.4 白术-甘草 甘草味甘淡，性平，归心、脾、胃经，具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、调和诸药的功效，现代药理学研究发现，甘草可以通过抑制炎症、促进肠黏膜修复、降低氧化应激和调节肠道菌群等治疗 UC^[75]。白术-甘草药对在治疗 IBD 中使用频次十分频繁，两药在治气和治血中起到重要作用，能改善“久痢”所致气血亏虚及气滞络瘀。参苓白术散、四君子汤等运用“白术-甘草”均以其良好的功效在肠道疾病方面取得一定疗效^[76-77]。

由此证实以上含白术药对在现代药理学方面可

通过抑制炎症反应、调节肠道菌群、保护肠道黏膜以及增强机体免疫力等改善 IBD，在传统中医理论方面也表现出缓解 IBD 症状的作用。因此，尽管目前的临床及实验研究较少，但其防治 IBD 的可行性和应用性具有重要的研究价值。

2.4 含白术的复方治疗 IBD

2.4.1 参苓白术散 参苓白术散首载于《太平惠民和剂局方》，由人参、茯苓、白术、白扁豆、陈皮、山药、甘草、莲子、砂仁、薏苡仁、桔梗组成，具有益气健脾、渗湿止泻的功效，在治疗脾虚湿蕴证 UC 方面效果显著^[78]。本方是“培土生金”的代表方，方中白术、人参及茯苓三者共为君药，其中白术甘温而性燥，燥脾气而利肠湿，人参补脾气以助肺气，茯苓利水渗湿、健脾助运；山药、莲子、白扁豆及薏苡仁 4 者合用为臣药，山药平补脾胃，莲子补脾兼涩肠止泻，白扁豆、薏苡仁助白术、茯苓健脾渗湿；佐以砂仁醒脾和胃、行气化湿；桔梗、炒甘草为佐使药，桔梗宣肺利气、通调水道，并载诸药上行；炒甘草益气和中、调和诸药。本方“治脾胃虚弱，饮食不进，多困少力，中满痞噎，心忡气喘，呕吐泄泻及伤寒咳噎”。大量研究显示，参苓白术散对治疗 IBD、肠易激综合征等肠道疾病疗效确切，主要表现在缓解临床症状、减轻肠道炎症反应及提高免疫水平等方面。尹平等^[79]将参苓白术散联合美沙拉嗪治疗 UC 患者，结果显示与单纯西医治疗相比，观察组患者的临床症状缓解率及总有效率高于对照组，复发率低于对照组，在改善改良梅奥评分 (Mayo) 及 Azzolini 内镜评分方面也明显优于对照组，且观察组患者血清炎症指标因子降低幅度明显大于对照组。

2.4.2 痛泻要方 痛泻要方最早见于朱震亨的《丹溪心法》：“治痛泻，炒白术三两，炒白芍二两，防风一两，炒陈皮一两半，久泻加升麻六钱，右锉分八贴，水煎或丸服”，具有调和肝脾、补脾柔肝、祛湿止泻之功效。本方是“抑木扶土”之代表方，方中白术补脾燥湿，以治土虚为君药；白芍柔肝缓急止痛为臣药；陈皮理气燥湿、醒脾和胃为佐药；防风燥湿以助止泻，为佐使药，其中白术与白芍配伍体现了中医学“土中泻木”这一治疗方法^[80]。因此，本方对于肝郁脾虚型 IBD 患者尤为适宜。根据药理学研究及荟萃分析发现，痛泻要方可通过调节促炎与抗炎因子水平、减少炎症细胞浸润、抑制 TNF、NF- κ B 等介导的信号通路传导及维持氧化系统平衡

等多种途径治疗 IBD^[81-82]。刘根尚等^[83]发现,用痛泻要方加减方治疗后,UC 患者免疫功能指标及黏膜屏障功能指标的水平均优于对照组,Sutherland 疾病活动指数、Baron 评分、改良 Mayo 评分均低于对照组,表明痛泻要方可有效地改善患者机体免疫功能,调节肠道黏膜屏障,从而起到改善 UC 的作用。

2.4.3 四君子汤 四君子汤源于宋代《太平惠民和剂局方》:“治荣卫气虚,脏腑怯弱,心腹胀满,全不思食,肠鸣泄泻,呕哕吐逆”,由人参、白术、茯苓、炙甘草 4 味药组成,具有健脾益气的功效。方中人参为君,健脾益胃、益气补虚;白术苦温,健脾燥湿,有益气助运之力为臣药;茯苓为佐,渗湿利水、健脾和胃;炙甘草为使,甘温调中。汪昂在《医方集解》中云:“以其皆中和之品,故曰君子也”。彭洪等^[84]在观察四君子汤加减方治疗 UC 临床疗效及对血清炎性细胞因子 IL-33 含量的影响的实验中发现,中药组在改善腹胀、脓血便、发热、腹泻等中医症状积分及降低 UC 患者血清中 IL-33 的表达方面效果优于化学药组,并最终得出四君子汤加减方可能通过抑制 IL-33 的表达提高 UC 的中

医临床疗效的结论。

2.4.4 理中汤 理中汤又名人参汤,最早见于《伤寒杂病论》:“胸痹心中痞,留气结在胸,胸满,胁下逆抢心,枳实薤白桂枝汤主之,人参汤亦主之”,具有温中祛寒、补气健脾的功效。方中干姜为君药,温脾暖胃、助阳祛寒;人参甘温,益气健脾,补虚助阳,为臣药;白术既健脾补虚以助阳,又燥湿运脾以助生化,为佐药;炙甘草为使药,全方辛热甘苦合法,可温中阳,补脾气,助运化,故曰“理中”。于晓东等^[85]通过观察理中汤加味联合美沙拉嗪对轻度活动期 CD 患者的临床疗效发现,治疗后试验组患者的血清炎性因子 IL-6 和 TNF- α 水平以及免疫功能指标 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均低于对照组,由此得出加味理中汤联合美沙拉嗪能减少轻度活动期 CD 患者炎症介质的产生,并改善患者的免疫功能,有效改善患者的临床症状以治疗 CD。

现代研究表明,以上中药复方主要通过调控炎症因子、促进肠道黏膜修复、维持肠道菌群稳态等方式治疗 IBD。上述复方治疗 IBD 的作用机制见表 1。

表 1 含白术的复方治疗炎症性肠病的研究

Table 1 Study on compounds containing *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* in treatment of inflammatory bowel disease

中药复方	研究对象	作用机制	实验结果	文献
参苓白术散	TNBS 致 UC 小鼠	通过提高肠道 Treg 数量和功能发挥肠道黏膜保护作用	与模型组相比,高剂量组能显著增加小鼠结肠长度、降低肠道 IL-1 β 水平和 TNF- α 表达、显著升高肠道 IL-1 和肠系膜 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ T/CD4 ⁺ T 水平	86
	DSS 致 IBD 小鼠	调节肠上皮细胞自噬通路蛋白 PI3K、mTOR, p62 的磷酸化	与模型组相比,参苓白术散中高剂量与美沙拉嗪及雷帕霉素组可以明显升高 LC3-II 表达;低中高剂量参苓白术散组、美沙拉嗪组及雷帕霉素组可以抑制 PI3K、mTOR,降低 p-p62 及 ULK1 蛋白表达,促进 Beclin1 磷酸化及升高 4EBP 蛋白水平	87
	TNBS 致 CD 大鼠	抑制 p38 MAPK 通路从而缓解肠道炎症反应,促进结肠黏膜的修复	与模型组相比,参苓白术散中、高剂量与美沙拉嗪组 TNF- α 、IL-1、IL-6 水平明显下降、p-p38 MAPK、p-NF- κ B p65 蛋白表达量明显降低及 p38 MAPK miRNA 相对表达量显著下降	88
	DSS 致 UC 大鼠	调节肠道黏膜组织中细胞因子的功能,如 IL-10、IL-6 及 TNF- α 等,保护肠道黏膜屏障,从而可以缓解炎症反应	与模型组相比,中、高剂量参苓白术散与柳氮磺吡啶组的 TNF- α 水平明显降低、IL-10 明显升高,且在中、高剂量的参苓白术散组中呈浓度相关性,高剂量参苓白术散和柳氮磺吡啶组的 IL-6 含量均降低;中剂量参苓白术散与模型组比较差异无统计学意义	89
痛泻要方	TNBS 致 UC 大鼠	下调 NF- κ B p65 基因和蛋白的表达量,抑制 NF- κ B 信号通路的激活	与模型组相比,痛泻要方中、高剂量组 NF- κ B p65 基因和蛋白的表达量均降低	90
	TNBS 致 UC 大鼠	下调血清 IL-6 含量、结肠黏膜 STAT3 基因和蛋白的表达,抑制或阻断 IL-6/JAK/STAT3 信号转导途径	与模型组比较,痛泻要方高剂量组与美沙拉嗪组血清 IL-6 含量、STAT3 基因和蛋白的表达量较模型组均明显降低	91
	TNBS 致 UC 大鼠	在炎症早期抑制 Hippo 通路,而在炎症晚期激活 Hippo 通路,减轻炎症并促进黏膜愈合	与模型组相比,痛泻要方组血浆中 IL-6 含量显著降低,在早期 YAP1 表达显著增加, LATS1 显著下降;而在晚期 YAP1 表达显著降低, LATS1 水平显著升高	92
四君子汤	TNBS 致 UC 大鼠	抑制血清中 IL-6、TNF- α 、IL- β 与 IFN- γ 的分泌,上调小肠三叶肽 TFF-3 的表达,抑制促炎因子的释化,增加抑炎因子的表达	与模型组相比,各剂量四君子汤对 IL-6、TNF- α 、IL- β 、IFN- γ 均有抑制作用,其中四君子汤中高剂量组 IL-6 含量明显下调,四君子汤中剂量组 IL- β 的分泌明显下调,并可上调 TFF-3	93

表 1 (续)

中药复方	研究对象	作用机制	实验结果	文献
四君子汤	TNBS 致 UC 大鼠	有效调节肠道菌群	与模型组相比, 四君子汤组及常乐康组双歧杆菌、乳酸杆菌的数量上升, 而肠杆菌及肠球菌数量下降, 但四君子汤组较常乐康组作用更明显, 且二者比较有统计学差异	94
理中汤	DSS 致 UC 小鼠	重塑肠道菌群结构并改变代谢特征	与模型组相比, 各剂量理中汤组微生物群落丰富度增加, 具有抗炎作用的肠道细菌显著增加, 而促炎细菌显著减少	95
	DNBS/乙醇致 UC 大鼠	降低自噬相关基因表达, 进而抑制过度自噬, 并减轻细胞凋亡	各给药组大鼠结肠组织中 <i>ATG5</i> 、 <i>ATG12</i> 、 <i>DRAM1</i> mRNA 表达均降低, <i>p62</i> mRNA 表达升高, 其中以理中汤合四神丸中高剂量组及美沙拉嗪组效果最为明显	96
	DSS 致 UC 小鼠	调节 Nrf2/SLC7A11/GPX4 通路抑制 ROS 积累, 从而抑制肠上皮细胞铁死亡	与模型组相比, 理中汤组中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平及铁负荷、MDA 的含量下调, occludin、claudin-1 和 SLC7A11 和 GPX4 的水平升高	97

此外, 目前临床用于治疗 IBD 含白术的中药汤剂还包括黄土汤^[98-99]、补中益气汤^[100-101]、七味白术散^[102]及九味白术汤^[103]等。

综合上述实验研究发现, 白术有效成分及复方治疗 IBD 多呈剂量相关性, 然而多数实验仅将治疗组分为高、中、低剂量组, 并未深入探究最低活性剂量及最佳治疗剂量, 且实验方案中存在对照组数目少、缺乏给药浓度的依据、给药持续时间不明确等问题, 因此在未来的实验研究中应采用更多的对照组、明确给药浓度的依据及持续时间。同时, 因体外培养相较于体内培养缺少了机体内环境, 故体外模型如何模拟肠道微生物环境、实验中的细胞模型能否替代动物模型也有待深入研究。

3 结语与展望

白术作为治疗 IBD 常用中药之一, 得到了国内外许多学者的广泛关注, 并进行了临床和药理学等方面的研究。目前暂未发现白术及其复方的不良反应及安全性问题。本文通过汇总白术治疗 IBD 的相关文献后发现, 白术及其有效成分、白术药对及其复方具有多成分、多靶点、多途径、多功效的特点, 可以通过平衡促炎因子与抗炎因子、减轻肠上皮屏障破坏、抑制炎症反应和氧化应激、调节自噬水平、纠正肠道菌群紊乱、改善免疫功能及调控 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、mTOR、MAPK、NF- κ B 等不同信号通路发挥抗 IBD 作用。

目前, 白术及其复方治疗 IBD 的研究已取得不错的成效, 但仍存在以下问题需进一步探究: (1) 白术的活性物质较多, 然而目前国内外对其活性成分防治 IBD 的研究较少, 且其在体内的药动学机制亦尚未完全明确, 应在今后的研究中增加对白术单味药及其有效成分如白术多糖、木犀草素、芹菜素

等抗 IBD 的实验研究, 并进一步挖掘白术活性成分发挥治疗作用的靶点及信号通路, 以深入明确白术治疗 IBD 的机制, 为白术治疗 IBD 提供更加科学的依据。(2) 虽然现有的动物模型能较准确地代表 IBD 的主要状态, 但因 IBD 的中医临床证型较为复杂多样, 目前无法实现完全模拟人体 IBD 的病理, 不利于对治疗 IBD 的疗效评价, 因此, 如何在中医理论指导下使动物模型实现仿真最大化以设计出更加合理的实验研究方案值得深入探索。(3) 目前缺乏对于白术活性成分间是否存在拮抗或协同作用的研究, 故应加强对此方面的实验研究进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 雷露, 吕沛然, 张宁, 等. 中医治疗炎症性肠病机制的研究进展 [J]. 中医学报, 2024, 52(2): 116-121.
- [2] 刘洋, 曹赛雅, 冯月娇, 等. 应用机器学习和神经网络模型识别结肠癌“炎癌转化”过程的关键基因及防治中药预测 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6386-6399.
- [3] Ng S C, Shi H Y, Hamidi N, *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [4] 张天涵, 沈洪. 炎症性肠病的中医辨治思路 [J]. 中医杂志, 2019, 60(14): 1191-1193.
- [5] Seyedian S S, Nokhostin F, Malamir M D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease [J]. *J Med Life*, 2019, 12(2): 113-122.
- [6] 林志宾, 郑明岚. 基于数据挖掘中药治疗克罗恩病的用药规律分析 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(21): 7-11.
- [7] 杨俊, 吴东升, 邹博, 等. 基于数据挖掘分析中医药治疗溃疡性结肠炎的用药规律 [J]. 湖南中医杂志, 2023,

- 39(6): 38-44.
- [8] 田明健, 肖瑞崇, 李东书. 基于经典理论和文献资料探讨克罗恩病中医诊疗 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(9): 156-158.
- [9] 王帅, 刘佳卉. 基于中医传承辅助平台的迟莉丽教授治疗溃疡性结肠炎用药规律研究 [J]. 中医临床研究, 2023, 15(34): 75-81.
- [10] 刘镇亚, 王晓鸽, 姚翠琴, 等. 基于中医“脂膜-血络”理论的炎症性肠病防治策略探究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 403-406.
- [11] 江山. 炎症性肠病与中医健脾治则 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(2): 84-86.
- [12] 秦广宁, 刘耀远, 高宁, 等. 张伯礼基于“湿浊痰饮类病”学说分期论治极早发型炎症性肠病经验 [J]. 中医杂志, 2023, 64(22): 2282-2286.
- [13] 赵敏. 炎症性肠病患者临床资料回顾性分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [14] Mravec B. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(14): 1377-1378.
- [15] Khor B, Gardet A, Xavier R J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 307-317.
- [16] 黄蕴, 陈雅澜, 刘洪杜, 等. 炎症性肠病的发生发展关键环节及其干预药物 [J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(10): 1467-1478.
- [17] Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4): 223-237.
- [18] Marteau P, Lepage P, Mangin I, et al. Review article: Gut flora and inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(Suppl 4): 18-23.
- [19] 岑秋宇, 庞日朝, 崔艳如, 等. 鼠李糖乳杆菌对炎症性肠病的影响机制研究进展 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(36): 4595-4600.
- [20] Yuan S, Wang Q, Li J, et al. Inflammatory bowel disease: An overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 74.
- [21] 廖瑶玎, 刘青松, 李春梦, 等. 中西医调控 circRNA 治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(6): 861-865.
- [22] Li C Q, He L C, Jin J Q. Atractylenolide I and atractylenolide III inhibit Lipopolysaccharide-induced TNF-alpha and NO production in macrophages [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(4): 347-353.
- [23] 曹艳霞, 白光斌. 白术多糖对运动应激性溃疡大鼠抗氧化作用和胃黏膜 Bcl-2, Bax 表达影响的实验研究 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2016, 46(4): 553-557.
- [24] Feng W W, Liu J, Tan Y Z, et al. Polysaccharides from *Atractylodes macrocephala* Koidz. ameliorate ulcerative colitis via extensive modification of gut microbiota and host metabolism [J]. *Food Res Int*, 2020, 138(Pt B): 109777.
- [25] Plichta D R, Graham D B, Subramanian S, et al. Therapeutic opportunities in inflammatory bowel disease: Mechanistic dissection of host-microbiome relationships [J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1041-1056.
- [26] 朱杭溢, 裘生梁, 陈武, 等. 白术水煎液对溃疡性结肠炎大鼠 Th 细胞相关因子的影响 [J]. 中国中医药科技, 2014, 21(2): 151-153.
- [27] 叶涵婷, 陈超, 朱曙东. 白术水煎液对溃疡性结肠炎大鼠模型及血清 IL-6、IL-17 的影响 [J]. 陕西中医学院学报, 2014, 37(1): 69-71.
- [28] Bose S, Kim H. Evaluation of *in vitro* anti-inflammatory activities and protective effect of fermented preparations of rhizoma *atractylodis macrocephalae* on intestinal barrier function against lipopolysaccharide insult [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 363076.
- [29] Cheng H, Zhang D D, Wu J, et al. *Atractylodes macrocephala* Koidz. volatile oil relieves acute ulcerative colitis via regulating gut microbiota and gut microbiota metabolism [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1127785.
- [30] 陈锡培, 柯颖川. 白术饮片经不同方式炮制后的化学成分变化及其对溃疡性结肠炎患者的临床疗效研究 [J]. 中国处方药, 2022, 20(12): 149-150.
- [31] 王海霞, 康显杰, 朱燕, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨白术治疗溃疡性结肠炎的潜在分子机制 [J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(9): 916-923.
- [32] 张楠, 陶源, 李春燕, 等. 白术的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(6): 579-586.
- [33] Feng W W, Ao H, Yue S J, et al. Systems pharmacology reveals the unique mechanism features of Shen-zhu Capsule for treatment of ulcerative colitis in comparison with synthetic drugs [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16160.
- [34] Qu L H, Shi K, Xu J, et al. Atractylenolide-1 targets SPHK1 and B4GALT2 to regulate intestinal metabolism and flora composition to improve inflammation in mice with colitis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153945.
- [35] 王兴红, 常陆林, 王丽菲. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏氧化应激和血清炎症相关因子的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(4): 39-42.

- [36] 郑知强. 氧化苦参碱介导细胞自噬减轻溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜氧化性损伤的作用机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(16): 2014-2019.
- [37] 任燕, 黄明进, 蒋雯文, 等. 白术内酯 III 通过调节自噬水平清除过氧化物减轻小鼠溃疡性结肠炎 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(8): 3219-3225.
- [38] Han J R, Li W H, Shi G Y, *et al.* Atractylenolide III improves mitochondrial function and protects against ulcerative colitis by activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 9129984.
- [39] 杨颖, 魏梦昕, 伍耀业, 等. 白术多糖提取分离、化学组成和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 578-584.
- [40] 栗虹, 韩云雪, 佐妍. CD103 和 E-钙黏蛋白在结肠癌组织中表达及作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(24): 2999-3002.
- [41] 郭春雨, 董红敬, 郭兰萍, 等. 基于 Th17/Treg 免疫平衡研究黄芩醇提物治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(4): 390-399.
- [42] 陈泰宇, 唐学贵, 蒋小东, 等. 白术多糖基于 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗溃疡性结肠炎小鼠的实验研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(8): 24-30.
- [43] 伍婷婷, 李茹柳, 曾丹, 等. 白术多糖调控钙离子以促进细胞迁移及 E-钙黏蛋白表达的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2): 145-150.
- [44] 王玉婷, 秦亚娟, 厉廷有. 髓过氧化物酶抑制剂的研究进展 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2023, 43(12): 1756-1763.
- [45] 杨慧, 蒋且英, 刘璇, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术白术多糖干预溃疡性结肠炎的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 4895-4904.
- [46] 张书琳, 叶兰, 杨光, 等. 脂肪酸在结直肠癌发生发展中的作用及机制研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(8): 513-520.
- [47] 孟欢, 侯晓婷, 张华敏, 等. 中药天然产物治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3349-3369.
- [48] Son Y O, Kook S H, Lee J C. Glycoproteins and polysaccharides are the main class of active constituents required for lymphocyte stimulation and antigen-specific immune response induction by traditional medicinal herbal plants [J]. *J Med Food*, 2017, 20(10): 1011-1021.
- [49] 李明, 卢慧, 徐振江. 黄酮类天然产物调控肠道微生物改善炎症性肠病的研究进展 [J]. 河南工业大学学报: 自然科学版, 2020, 41(3): 118-129.
- [50] 冯爽, 姜亚玲, 刘金海, 等. 木犀草素衍生物研究进展 [J]. 化学通报, 2024, 87(3): 300-309.
- [51] Pandurangan A K, Esa N M. Luteolin, a bioflavonoid inhibits colorectal cancer through modulation of multiple signaling pathways: A review [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14): 5501-5508.
- [52] 龚卓之, 曹增, 姚梦茜, 等. 从铁死亡探讨溃疡性结肠炎不同时期的发病机制及相关天然药物筛选 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2187-2196.
- [53] Li B L, Du P L, Du Y, *et al.* Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119008.
- [54] Magadán-Corpas P, Pérez-Valero Á, Ye S H, *et al.* Gut microbiota and inflammation modulation in a rat model for ulcerative colitis after the intraperitoneal administration of apigenin, luteolin, and xanthohumol [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3236.
- [55] 杨全伟, 黄文涛, 陈一璇, 等. 芹菜素对 SH-SY5Y 细胞内质网应激诱导凋亡的影响 [J]. 医药导报, 2023, 42(11): 1600-1605.
- [56] Fu R R, Wang L C, Meng Y, *et al.* Apigenin remodels the gut microbiota to ameliorate ulcerative colitis [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1062961.
- [57] 咎树杰, 王凯, 李霖, 等. 药对配伍理论疏义 [J]. 中医杂志, 2023, 64(17): 1729-1733.
- [58] 张淼, 秦昆明, 郑礼娟, 等. 白术-白芍药对不同配比的中医应用数据分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18): 216-219.
- [59] 李祥鸿, 徐平湘, 葛贝康, 等. 芍药苷对肠易激综合征的作用及肠上皮细胞屏障功能的影响 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(10): 958-964.
- [60] 冯文林, 伍海涛. “白术-白芍”药对与 5-HT 信号系统相关性的研究思路探讨 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 990-991.
- [61] 周雅, 汪琪, 孙庆珠, 等. 白术-白芍药对的抗肝纤维化作用及对肠道微生物群的调控 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 1919-1923.
- [62] 袁红昌, 逯中民, 陈颖, 等. 基于网络药理学分析痛泻要方治疗克罗恩病的作用机制 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(3): 29-34.
- [63] Lin H H, Zhang W Y, Jiang X P, *et al.* Total glucosides of paeony ameliorates TNBS-induced colitis by modulating differentiation of Th17/Treg cells and the secretion of cytokines [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8265-8276.
- [64] 王艳茹, 安明伟, 唐勇, 等. 基于网络药理学探讨“白术-白芍”药对治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 江西

- 中医药大学学报, 2021, 33(6): 78-86.
- [65] 宋宝宏, 唐雪梅, 马晏新, 等. 基于 GC-MS 技术分析共煎煮对苍术-白术药对挥发油成分的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(11): 3585-3591.
- [66] 郑思慧, 谢二帅, 张雨森, 等. 钦丹萍内外合治炎症性肠病经验 [J]. 中医杂志, 2023, 64(11): 1095-1099.
- [67] Cai H, Xu Y Y, Xie L, *et al.* Investigation on spectrum-effect correlation between constituents absorbed into blood and bioactivities of Baizhu Shaoyao San before and after processing on ulcerative colitis rats by UHPLC/Q-TOF-MS/MS coupled with gray correlation analysis [J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 940.
- [68] 戴明明, 廖丹, 程伟玲, 等. 白术-苍术药对干预溃疡性结肠炎作用机制的网络药理学研究 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(20): 4-9.
- [69] 崔鹤蓉, 王睿林, 郭文博, 等. 茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 694-700.
- [70] 张士伟, 程慎令, 邢启峰. 茯苓酸通过抑制 cGAS-STING 信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞损伤 [J]. 免疫学杂志, 2023, 39(8): 672-680.
- [71] 张鑫丽, 郑璐璐, 李梦阁, 等. 党中勤教授治疗溃疡性结肠炎常用药对配伍探析 [J]. 辽宁中医杂志 2024, 51(4): 39-42.
- [72] 刘兴隆, 贾波, 李晓红, 等. 白术茯苓汤不同配比在脾气虚克罗恩病大鼠模型 Th1/Th2 类细胞因子免疫失衡中的作用 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1319-1321.
- [73] 刘兴隆, 贾波, 闫华, 等. 基于肠“神经-免疫”网络的白术茯苓汤不同配比干预脾气虚型克罗恩病机制研究的探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(9): 2060-2064.
- [74] 刘莹, 王真权, 贺荔枝. 基于网络药理学和分子对接分析白术-茯苓治疗克罗恩病的作用机制 [J]. 中医临床研究, 2023, 15(14): 1-9.
- [75] Shi G X, Kong J R, Wang Y L, *et al.* *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through inhibiting of NF- κ B signaling pathways and modulating intestinal microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115640.
- [76] 边煜东. 基于数据挖掘中医药治疗溃疡性结肠炎的现代文献用药规律及网络药理学研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [77] 颜帅, 钱海华, 曾莉. 内托法在肛肠疾病中的应用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(1): 96-97.
- [78] 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.
- [79] 尹平, 郭朋璐, 宋君宇. 美沙拉嗪联合参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的效果观察 [J]. 河北医药, 2021, 43(24): 3741-3744.
- [80] 代巧妹, 吕梦婷, 历凯, 等. 基于“土中泻木”论痛泻要方组方配伍之内涵 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 4852-4855.
- [81] 索光喜, 胡倘潇, 肖天保. 基于网络药理学预测痛泻要方治疗炎症性肠病的作用机制 [J]. 大理大学学报, 2021, 6(2): 46-50.
- [82] 李玉洁, 邓娜, 藺晓源, 等. 痛泻要方治疗溃疡性结肠炎的 Meta 分析 [J]. 中国中医急症, 2022, 31(1): 7-10.
- [83] 刘根尚, 王忻, 张帆. 痛泻要方加减对溃疡性结肠炎患者免疫功能及肠道黏膜屏障的调节作用分析 [J]. 名医, 2023(11): 165-167.
- [84] 彭洪, 林中超, 祝秀华. 四君子汤加减方治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察及对血清 IL-33 含量的影响 [J]. 中医药学报, 2016, 44(4): 37-41.
- [85] 于晓东, 李德华, 高山, 等. 理中汤加味联合美沙拉嗪治疗轻度活动期克罗恩病的临床观察 [J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2023, 13(4): 199-202.
- [86] 李晓冰, 崔利宏, 陈玉龙, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠肠道调节性 T 细胞免疫调节作用 [J]. 中成药, 2014, 36(6): 1295-1297.
- [87] 游宇, 刘玉晖, 廖旺娣. 参苓白术散抗炎症性肠病作用与调节肠上皮细胞自噬的关系探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 51-56.
- [88] 尹园缘, 宾东华, 程扬, 等. 基于 p38 MAPK 通路探究参苓白术散对克罗恩病大鼠肠道炎症反应的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 9-17.
- [89] 周华, 张敏, 吴芳, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎的抗炎作用及机制研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(19): 1455-1460.
- [90] 朱向东, 曹燕飞, 王燕, 等. 痛泻要方对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织中 NF- κ Bp65 基因和蛋白表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 1288-1291.
- [91] 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.
- [92] You W L, Xu Z T, Di A T, *et al.* Mechanism by which Tong Xie Yao Fang heals the intestinal mucosa of rats with ulcerative colitis through the hippo pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5533914.
- [93] 林汉杰. 四君子汤对 TNBS 诱导的 UC 大鼠结肠紧密

- 连接蛋白表达的影响研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [94] 曹静, 查安生. 四君子汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群调节作用研究 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(1): 102-104.
- [95] 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.
- [96] 吴玉泓, 郝民琦, 李海龙, 等. 基于自噬及凋亡探讨理中汤合四神丸对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用 [J]. 中成药, 2022, 44(10): 3301-3306.
- [97] Li W W, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Lizhong decoction ameliorates ulcerative colitis by inhibiting ferroptosis of enterocytes via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117966.
- [98] 田颖, 王中良. 黄土汤加减治疗慢性溃疡性结肠炎 100 例 [J]. 陕西中医, 2004, 25(1): 15-16.
- [99] 胡丽霞, 张磊昌, 刘巧. 黄土汤灌肠对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1829-1832.
- [100] 徐艺. 单兆伟论治缓解期溃疡性结肠炎的经验总结 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12): 2311-2312.
- [101] 刘新茹, 张怡, 马学, 等. 从升清降浊论治溃疡性结肠炎 [J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1181-1184.
- [102] 周英, 刘卫东, 孙必强, 等. 七味白术散及提取物对肠道菌群失调小鼠小肠黏膜上皮 IFN- α , IL-4, IL-10 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 112-117.
- [103] 杨万荷, 崔路佳, 张东艳, 等. 九味白术汤对急性溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜免疫屏障及 miR-155/SOCS-1 轴的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(7): 2393-2397.

[责任编辑 潘明佳]