

葛根在治疗炎症性肠病中的作用机制和应用研究进展

李 欢^{1,2}, 张相安^{1,3*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 肛肠科, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学 第一临床医学院, 河南 郑州 450046

3. 河南中医药大学第一附属医院 肛肠病诊疗中心, 河南 郑州 450000

摘 要: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 发病机制复杂, 且在临床上表现出长期性、反复性的特点, 对患者身心健康造成一定程度的不良影响。葛根 *Puerariae Lobatae Radix* 作为传统的药食同源中药, 其化学成分多样, 包括 (异) 黄酮类、有机酸类、萜类、香豆素类、甾体类及其他活性组分, 具有解肌退热、升阳止泻等功效。现代药理学研究证实葛根及其有效成分在抗炎、抗氧化、调节免疫等多方面发挥治疗作用, 对 IBD 的治疗具有多途径、多靶点的优势。新型复合材料的研发, 有助于解决葛根素等活性成分口服生物利用度差等问题, 使葛根在 IBD 的临床应用上获得更多可能。通过对近年来葛根及其有效成分治疗 IBD 的作用机制和应用进行综述, 为葛根在 IBD 的临床使用提供一定参考。

关键词: 葛根; 葛根素; 炎症性肠病; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)04-1428-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.030

Research progress on mechanism and application of *Puerariae Lobatae Radix* in treatment of inflammatory bowel disease

LI Huan^{1,2}, ZHANG Xiang'an^{1,3}

1. Department of Anorectology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Anorectal Disease Diagnosis and Treatment Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Inflammatory bowel disease (IBD) has a complex pathogenesis and often exhibits a long-term, recurrent pattern, which adversely affects patients' physical and mental health. Gegen (*Puerariae Lobatae Radix*), a traditional herb with medicinal and edible properties, has diverse chemical components, including (iso) flavonoids, organic acids, terpenes, coumarins, steroids, and other active components, which have functions such as relieving muscle spasms, reducing fever, promoting yang, and stopping diarrhea. Modern pharmacological studies have confirmed that *Puerariae Lobatae Radix* and its active components exert therapeutic effects in anti-inflammation, antioxidation, and immune regulation, which provide multi-pathway and multi-target therapeutic advantages in the treatment of IBD. The development of novel composite materials can help solve the problem of poor oral bioavailability of active components such as puerarin, which can increase the potential for the clinical application of *Puerariae Lobatae Radix* in IBD. This review summarizes the recent advances in treatment of IBD with *Puerariae Lobatae Radix* and its active components, and discusses their mechanisms of action and applications, with the aim of providing a reference for the clinical use of *Puerariae Lobatae Radix* in IBD.

Key words: *Puerariae Lobatae Radix*; puerarin; inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是目前尚未阐明致病机制的慢性非特异性胃肠道炎症, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)

和克罗恩病 (Crohn's disease, CD)。在关于亚洲地区 IBD 流行病学调查中, 我国 IBD 发病率相对较高, 2013—2016 年我国发病率逐年上升, 这种上升

收稿日期: 2024-09-12

基金项目: 国家中医临床研究基地科研专项 (2021JDZX066); 河南省中医药科学研究专项 (2022ZY1043)

作者简介: 李 欢, 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治肛肠病研究。E-mail: 724359388@qq.com

*通信作者: 张相安, 男, 医学博士, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药防治肛肠病研究。E-mail: zxa2105@163.com

趋势可能与工业化程度相关^[1-2]。随着我国工业化程度的提升,未来 IBD 发病率将持续增高,已然成为对社会健康极具威胁性的一类疾病。现代医学研究认为 IBD 的发病机制与氧化应激、肠道菌群、免疫失调等有关。鉴于其复杂的致病因素,当前只能根据其临床症状给予对症治疗以缓解病情,无法做到彻底治愈,临床上常出现反复发作、迁延难愈的情况。目前西医以氨基水杨酸制剂、硫嘌呤类药物、皮质类固醇、生物制剂、免疫抑制剂等为主治疗 IBD,但对于重度 IBD 效果有限,且长期使用还会产生一定的不良反应。而中药制剂相较于化学药具有不良反应小、用药灵活的特点,且联合化学药使用可以增加治疗效果,减少疾病复发率。因此,结合中医药优势开发治疗 IBD 的药物已成为一项极其重要的研究工作,也是急需解决的一大难题。

葛根作为豆科植物野葛 *Pueraria lobate* (Willd.) Ohwi 的干燥根,具有解肌退热、升阳止泻等功效,主要治疗泄泻、痢疾等疾病。其相关记载最早见于东汉著作《神农本草经》,谓其“主下利,十岁已上。”明代陈嘉谟《名医别录》载其“壳治痢实肠”。《日华子本草》中亦云:“止血痢,通小肠,排脓,破血”,说明葛根在药用方面具有极高的价值。葛根作为阳明经引经药,且属风药,归经与药性相辅相成,通过解肌发表与固肠作用共行止泻之功^[3]。现代药理研究也证实葛根具有抗炎、抗氧化、调节免疫等药理作用,已被开发为葛根芩连片、保济丸、葛根胶囊等药物制剂,常用于改善腹痛、腹泻等胃肠道相

关疾病。近年来,随着对葛根及其化学成分药理作用的不断探索,发现其在治疗 IBD 方面展现出较好疗效,本文将对葛根治疗 IBD 的作用机制和应用进行归纳总结,为葛根在 IBD 的临床使用上提供一定参考。

1 化学成分

葛根作为临床常用中药,其化学成分复杂,迄今为止共从中分离出超过 100 种化合物,主要分为(异)黄酮类、萜类、甾体类、香豆素类、有机酸类等^[4-5]。Shang 等^[6]和 Fu 等^[7]通过超高效液相色谱-串联质谱法(ultra-high performance liquid chromatography-MS/MS, UPLC-MS/MS)对 2 种葛属植物药理成分进行分析比较,结果显示野葛更适合用作药物,其大部分异黄酮和类黄酮成分高于粉葛。本文在统计葛根化学成分的基础上,通过检索 PubMed、Web of Science、中国知网、万方等数据库,对现有文献报道的具有治疗 IBD 潜力的葛根化学成分进行归纳总结,以直观了解葛根治疗 IBD 的研究进展。

1.1 异黄酮类

异黄酮类成分在葛根中作为主要特征成分存在,其含量丰富,基本母核为 3-苯基色原酮,是葛根发挥药理作用的重要物质基础。近些年,研究者从葛根中分离出包括葛根素、大豆苷元、大豆苷、染料木苷、刺芒柄花素等在内的多种异黄酮类化合物,该类成分主要通过抗炎、抗氧化应激、调节肠道菌群等途径治疗 IBD^[8-21],见表 1。

表 1 葛根中的异黄酮类成分

Table 1 Chemical constituents of isoflavones from *Puerariae Lobatae Radix*

编号	名称	文献	编号	名称	文献	编号	名称	文献
1	葛根素	8-9	8	毛蕊异黄酮	12,14	15	槐角苷	7,19
2	大豆苷	8,10	9	芒柄花苷	8,14	16	新补骨脂异黄酮	6,20
3	大豆苷元	8,11	10	大豆苷元-4',7-二葡萄糖苷	9,12	17	鹰嘴豆素 A	11
4	染料木素	8,11	11	鸢尾苷元	15-16	18	樱黄素	6,21
5	染料木苷	10,12	12	鸢尾苷	15,17	19	黄豆黄素	11,18
6	刺芒柄花素	8-10	13	葛花苷	15,17	20	3'-甲氧基大豆苷元	9,12
7	补骨脂异黄酮	13	14	3'-羟基葛根素	10,18			

1.2 黄酮类和萜类

黄酮类化合物具有抗炎、抗氧化、调节免疫等药理作用。范淼崑等^[22]采用硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 凝胶柱色谱、制备高效液相色谱等方法进行分离纯化,鉴定出包括甘草素、asphodelin A 等在内的多种黄酮类化合物,其中 asphodelin A 为首次在

葛属植物中发现,见表 2。

葛根的萜类化合物主要包括倍半萜和三萜类,其中三萜类化合物主要有齐墩果烷型、葫芦型、乌苏烷型、羽扇烷型等。乌苏烷型 α -香树脂醇及羽扇烷型羽扇豆醇、羽扇烯酮等五环三萜类化合物(45~47)存在治疗 IBD 相关报道^[5,8,35-37],见表 3。

表 2 葛根中的黄酮类成分

Table 2 Chemical constituents of flavonoids from *Puerariae Lobatae Radix*

编号	名称	文献	编号	名称	文献	编号	名称	文献
21	槲皮素	8,23	39	荭草苷	6,29	37	高良姜素	6,29
22	橙皮苷	7,24	30	桔皮素	7,27	38	香叶木苷	7,30
23	甘草素	10,23	31	芦丁	6,23	39	补骨脂乙素	7,32
24	异甘草素	10,25	32	刺槐素	7,30	40	异甘草黄苷	7,29
25	新甘草黄苷	10	33	夏佛塔苷	6,23	41	川陈皮素	7,32
26	异荭草苷	7,26	34	芹菜素	6,31	42	香叶木素	6,33
27	柚皮素	7,27	35	连翘酯苷 A	22,28	43	忍冬苷	7,14
28	山柰酚-3-O-芸香糖苷	7,28	36	异野漆树苷	7,28	44	槲皮苷	7,34

表 3 葛根中的萜类、有机酸、香豆素、甾体类及其他成分

Table 3 Chemical constituents of terpenoids, organic acids, coumarins steroids and others from *Puerariae Lobatae Radix*

编号	名称	文献	编号	名称	文献	编号	名称	文献
45	羽扇豆醇	8,35	52	6,7-二甲氧基香豆素	41	59	胡芦巴碱	6,46
46	α -香树脂醇	36	53	瑞香素	6,42	60	香草醛	47
47	羽扇烯酮	37	54	莨菪亭	6,42	61	槐定碱	6,48
48	没食子酸	8,22	55	七叶内酯	6,43	62	蝙蝠葛碱	49-50
49	水杨酸	8,38	56	秦皮素	6,42	63	蝙蝠葛苏林碱	49,51
50	丁香酸	24,39	57	α -菠甾醇	44	64	千金藤啶碱	45,49
51	阿魏酸	14,40	58	β -谷甾醇	45	65	青藤碱	45,49

1.3 有机酸类和香豆素类

有机酸广泛存于植物各个部位，葛根中含有多种有机酸成分（48~51），包括没食子酸、水杨酸、茉莉酸等。柳航等^[8]在安徽产的葛根中首次鉴定出 1 种新的有机酸类化合物 4-羟基-3-甲氧基肉桂酸（阿魏酸），见表 3。

香豆素类化合物是一类具有苯骈 α -吡喃酮母核基本骨架的邻羟基桂皮酸内酯类化合物，多以异黄酮类化合物的最高氧化形式存在于葛属植物中，如 6,7-二甲氧基香豆素、葛根酚、香豆雌酚等。据报道，香豆素类化合物主要通过抗炎及抗氧化活性预防 IBD 的发生，目前已从葛根中分离鉴定出 5 种具有相关研究的香豆素类化合物（52~56）^[41-43]，见表 3。

1.4 甾体类及其他成分

除上述成分外，葛根中还存在甾体类（57、58）、葛酚苷类、生物碱类（59~65）、葛根多糖等其他成分。 α -菠甾醇、 β -谷甾醇作为葛根中天然存在的植物类固醇，可以通过转录抑制或选择性抑制环氧合酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）活性等不同途径发挥抗炎作用^[44]。Dai 等^[49]利用色谱技术对 *P. lobata*

根部的化学产物进行分离鉴定，其中蝙蝠葛碱、青藤碱等生物碱可能是治疗 IBD 的有效候选药物。

2 葛根治疗 IBD 的作用机制

2.1 抗氧化应激、抗炎

正常情况下髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）等抗氧化系统能够消除机体内过氧化氢（ H_2O_2 ）、超氧化物（ $O_2^{\cdot-}$ ）、次氯酸（ $HOCl^-$ ）、羟基自由基（ $\cdot HO$ ）等活性氧，使氧化与抗氧化系统处于动态平衡，一旦过量的活性氧无法被抗氧化系统中和时，将损害蛋白质、DNA、脂质等大分子物质，细胞发生氧化应激反应^[52]。Szczeklik 等^[53]报道了活动期 CD 患者血清和唾液中丙二醛水平升高，且与 CD 活动性指数、C-反应蛋白呈正相关，而抗氧化指标血浆铁还原能力、谷胱甘肽及过氧化氢酶（catalase，CAT）水平均降低，证实 CD 患者氧化应激状态与炎症反应程度密切相关。

研究发现葛根多种活性成分均具有很强的抗炎和抗氧化作用，在乙酸诱导的 UC 小鼠模型中，染料木素通过抑制 γ 干扰素/Janus 激酶 1（Janus kinase 1，JAK1）/信号转导与转录激活因子 1（signal

transducer and activator of transcription 1, STAT1) 和 γ 干扰素/Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 调节干扰素调节因子-1 (interferon regulatory factor-1, IRF-1)/诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)/一氧化氮和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)/JAK2/STAT3/COX-2 通路, 减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 释放以达到抗炎目的, 并通过降低 MPO 水平和提高 SOD 活性减少氧化应激的发生^[54]。NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 是肠道稳态的关键调节因子, 被病原相关分子模型和损伤相关分子模式激活后寡聚并激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1), 从而启动促炎因子的加工和释放。Yu 等^[55]验证了没食子酸可抑制 NLRP3 炎症小体的激活而发挥抗炎能力, 降低 UC 小鼠血清和结肠组织中 TNF- α 、IL-33、IL-18、IL-1 β 和 γ 干扰素的水平。此外, Jeon 等^[56]发现葛根素在葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的结肠炎小鼠模型中抑制 NF- κ B 通路的激活, 显著降低促炎症反应酶 iNOS、COX-2 表达及促炎因子浓度, 并抑制丙二醛表达, 升高 CAT、SOD 及谷胱甘肽水平, 从而减少氧化应激、炎症反应造成的损伤。

2.2 调节肠道菌群

肠道微生物与 IBD 密切相关, 其主要通过参与碳水化合物、色氨酸和胆汁酸的代谢以产生短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFA)、吲哚衍生物和次级胆汁酸等代谢产物, 从而影响机体的生理和病理进程^[57]。肠菌移植及口服益生菌等多种调节肠道菌群方法被认为是治疗 IBD 的有效手段, 顾家博等^[58]对 14 例临床患者进行肠菌移植, 结果显示 85.71% 的患者可通过重塑肠内菌群, 减轻肠道屏障损伤及炎症反应。研究发现 DSS 诱导的 UC 小鼠肠道菌群丰富度和多样性降低, 染料木素则可以降低拟杆菌门和变形菌门等有害菌丰度, 增加厚壁菌门等有益菌丰度, 改善小鼠肠道细菌群落结构。同时, 肠道菌群代谢产物 SCFA 增加还能影响巨噬细胞极化和肠道屏障完整性, 减轻结肠炎症程度^[59]。另有研究发现葛根提取物不仅可以降低瘤胃球菌、拟杆菌丰度, 增加吲哚衍生物含量, 还能改变利用黏蛋白的肠道菌群组成, 从而增加结肠黏液层厚度、降

低其通透性, 阻断细菌对肠壁的侵蚀, 缓解 IBD 的进展^[60-61]。

2.3 调节免疫

IBD 被视为自身免疫疾病, 活动期患者肠道组织中可见巨噬细胞、淋巴细胞、T 细胞和中性粒细胞浸润, 免疫失调的发生可导致炎症的持续存在, 因此免疫抑制常被作为临床关键治疗之一^[62]。目前, 以调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 疗法和树突状细胞 (dendritic cell, DC) 疗法为代表的免疫细胞疗法在 IBD 等免疫相关疾病治疗领域进展迅速^[63]。Guo 等^[64]研究发现异甘草素和柚皮素能够特异性促进叉头盒 P3 (forkhead box P3, FoxP3⁺) Treg 细胞诱导, 但不促进辅助性 T 细胞 1 (T helper cell 1, Th1) 或 Th17 细胞诱导, 从而恢复结肠炎小鼠模型体内 Th17/Tregs 失衡, 该过程与抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路传导有关。Verna 等^[65]报道槲皮素不仅能够抑制 DC 的激活和成熟, 还能上调分泌型白细胞蛋白酶抑制剂 (secretory leukocyte peptidase inhibitor, *Slpi*) 和血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, *HO-1*) 基因的转录, 有效减少成熟 DC 炎性细胞因子的分泌。此外, 位于肠道固有层的巨噬细胞同样深度参与免疫反应, 其 M₁/M₂ 表型分泌多种细胞因子影响 IBD 进程^[66]。在 DSS 诱导的小鼠结肠中, M₁ 巨噬细胞、T 细胞显著增加, 染料木素可通过使 M₁ 偏向 M₂ 极化并减少 T 细胞来介导结肠炎, 抑制炎症因子释放以改善 IBD 炎症反应^[67]。

2.4 保护肠道屏障

肠道屏障通常分为机械屏障、免疫屏障、生物屏障和化学屏障 4 部分, 其充当肠腔内容物、肠道菌群与胃肠道间的动态界面, 可形成选择性渗透屏障, 将肠道微生物、潜在病原体与黏膜免疫细胞和整体体循环分开, 从而有助于维持黏膜稳态。病原体侵入、黏膜防御能力受损 (如黏液层异常) 或免疫功能失常等因素均可导致上皮组织损伤, 进而出现黏膜糜烂、溃疡, 因此肠道屏障功能受损被认为是 IBD 的危险因素和伴随症状^[68]。在辐射诱导的肠道黏膜损伤大鼠模型中, 葛根素上调空肠隐窝中 Ki-67 和空肠绒毛中血小板内皮细胞黏附分子 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM1) 表达, 使隐窝细胞再生和肠绒毛结构完整性明显改善^[69]。紧密连接由闭锁小带蛋白 (zonula

occludens, ZO_s)、闭合蛋白 (claudins)、咬合蛋白 (occludin) 等组合而成, 是构成肠道机械屏障的重要结构。Xiao 等^[70]发现刺芒柄花素可通过增加 occludin、claudin-1 和 ZO-1 蛋白和 mRNA 表达, 加强机械屏障, 保护肠道黏膜。另有文献报道, 葛根提取物可通过促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 表达, 抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、NF- κ B 介导的炎症通路, 从而降低促炎因子 IL-6、IL-1 β 水平, 升高 IL-4 水平, 发挥对肠黏膜的保护作用^[71]。结合上文葛根及其活性成分在免疫、肠道菌群等方面的调节作用, 说明葛根可对肠道屏障发挥全方位保护作用。

2.5 保护线粒体功能

线粒体损伤在 IBD 发生机制中的重要性被逐渐认识, 其不仅会影响细胞代谢和氧化磷酸化, 还会造成活性氧过量生成, 引起细胞各种异常反应^[72]。氧化应激增加、钙稳态破坏和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成缺陷是导致线粒体功能障碍的常见因素^[73]。Yang 等^[74]筛选出葛根中包括葛根素、大豆苷元、染料木素等 11 种天然线粒体靶向化合物, 并通过体外实验证明葛根素、3'-羟基葛根素可以特异性抑制线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 打开, 维持线粒体膜电位及细胞内外的离子 (如 Ca²⁺) 平衡, 从而防止线粒体功能障碍。陈健等^[75]在 DSS 诱导的 UC 小鼠中观察到线粒体发生肿胀、部分嵴消失的现象, 给予异荛草苷后线粒体形态有一定程度的恢复, 该机制可能与半乳糖凝集素-3 (galectin-3, Gal-3) 抑制线粒体去极化及损伤有关。此外, 线粒体转录因子同样对维持线粒体功能具有重要作用。Feng 等^[41]对 6,7-二甲氧基香豆素预处理的小鼠巨噬细胞进行基因集富集分析, 发现差异表达基因多集中在线粒体活性氧代谢、线粒体翻译及组装过程, 其通过抑制线粒体膜电位去极化引起的线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 积累, 并促进线粒体自噬调节线粒体质量, 从而维持线粒体稳态。

2.6 调节微小核糖核酸 (microRNA, miRNA)

miRNA 是无法进一步转译成蛋白质的内源性单链非编码 RNA, 其通过阻断 mRNA 的转译对 IBD 免疫反应、炎症反应、肠道屏障内稳态和细胞

自噬反应中的信号通路发挥关键作用^[76]。此外, miRNA 还会导致心血管疾病、神经精神疾病及其他并发症^[77]。Galleggiante 等^[78]发现在 DSS 诱导的结肠炎中, 槲皮素通过上调 miR-369-3p 表达靶向抑制 CCAAT/增强子结合蛋白- β (CCAAT enhancer binding protein- β , C/EBP- β) mRNA 转译, 降低其下游 TNF- α 和 IL-6 水平, 从而调节炎症级联反应。张磊等^[79]则报道槲皮素通过上调 miR-124-3p 表达降低 DSS 诱导的小鼠模型结直肠组织中 IL-6 和 p-STAT3 的水平, 缓解肠道炎症反应。研究发现除槲皮素外, 其主要代谢产物异鼠李素同样可以直接或通过激发核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路、抑制 NF- κ B 信号通路活化间接下调 miR-155 水平, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 和 iNOS 的 mRNA 水平^[80-81]。

2.7 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是为了维持人体内环境稳态而受基因编程过程执行的调节性细胞死亡, 由 Caspase 家族的 Caspase-8 和 Caspase-9 启动, 刺激激活下游凋亡效应蛋白 Caspase-3 和 Caspase-7 等使细胞发生凋亡^[82]。根据启动阶段的不同, 主要分为死亡受体、线粒体、内质网通路 3 条经典途径, 该过程与相关基因表达、激活、调控有关, 如 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、抑癌基因 p53 等^[83]。研究发现热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 在 IBD 患者中表达升高, 其通过阻断线粒体膜透化和促凋亡因子的释放, 及抑制死亡诱导信号物及死亡受体的形成调控细胞凋亡^[84]。据报道, 槲皮素及橙皮苷可以通过升高 HSP70 水平, 降低 Caspase-3/8/9 蛋白水平对抗辐射引起的肠道组织细胞凋亡^[85]。在 2,4,6-三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid solution, TNBS) 诱导的 IBD 大鼠模型中, 葛根有效成分刺芒柄花素能下调 Caspase-3、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 蛋白表达, 促进 Yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP)、Bcl-2 蛋白表达, 从而抑制肠上皮细胞凋亡^[23]。另外, Topçu-Tarladaçalışır 等^[86]发现槲皮素还可下调 Caspase-12、葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78)、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (p-c-Jun N-terminal kinase, p-JNK) 水平, 抑制内质网应激介导的细胞凋亡。

2.8 调控脉管系统

肠道脉管系统通过调节炎症细胞募集、影响免疫反应及伤口愈合在 IBD 中具有重要作用。微血管内皮功能障碍、舒缩失常、闭塞、水肿及异常血管新生等被视为 IBD 早期改变,此外,炎症期间淋巴管同样会出现异常结构、扩张、增生等表现^[87]。在 CD 患者切除组织中分离出的肠系膜动脉由于缺少内皮对苯肾上腺素收缩反应降低,这种血管内皮功能障碍被证实与一氧化氮过量产生相关,可导致血流量增加、伤口愈合减缓和持续慢性炎症^[88]。Romero 等^[34]证实槲皮素 5 mg/kg 预处理 TNBS 诱导的结肠炎大鼠模型可以减少内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和 iNOS 产生的一氧化氮,避免血流量异常增加和随后的组织充血,从而协同其抗炎作用以预防大部分早期血管改变。Duan 等^[89]发现在 DSS 诱导 UC 小鼠中,

基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1)、MMP2、MMP9、趋化因子配体 2 (CC motif ligand 2, CCL2)、COX-2、细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、分泌型磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1) 等 11 个血管生成介质表达显著增加,介导病理性血管生成并将免疫细胞募集至炎症部位。Sahoo 等^[52]则报道了葛根有效成分槲皮素、染料木素可下调 COX-2、VCAM1、ICAM-1、CCL2 等相关细胞因子水平,从而抑制异常血管改变。

综上,葛根中 (异) 黄酮类、甾体类、香豆素类、萜类化合物及混合提取物等可从以上 8 个方面发挥治疗 IBD 的作用。可见葛根在治疗 IBD 方面具有多途径、多靶点、协同作用的特点,其作用机制见图 1。

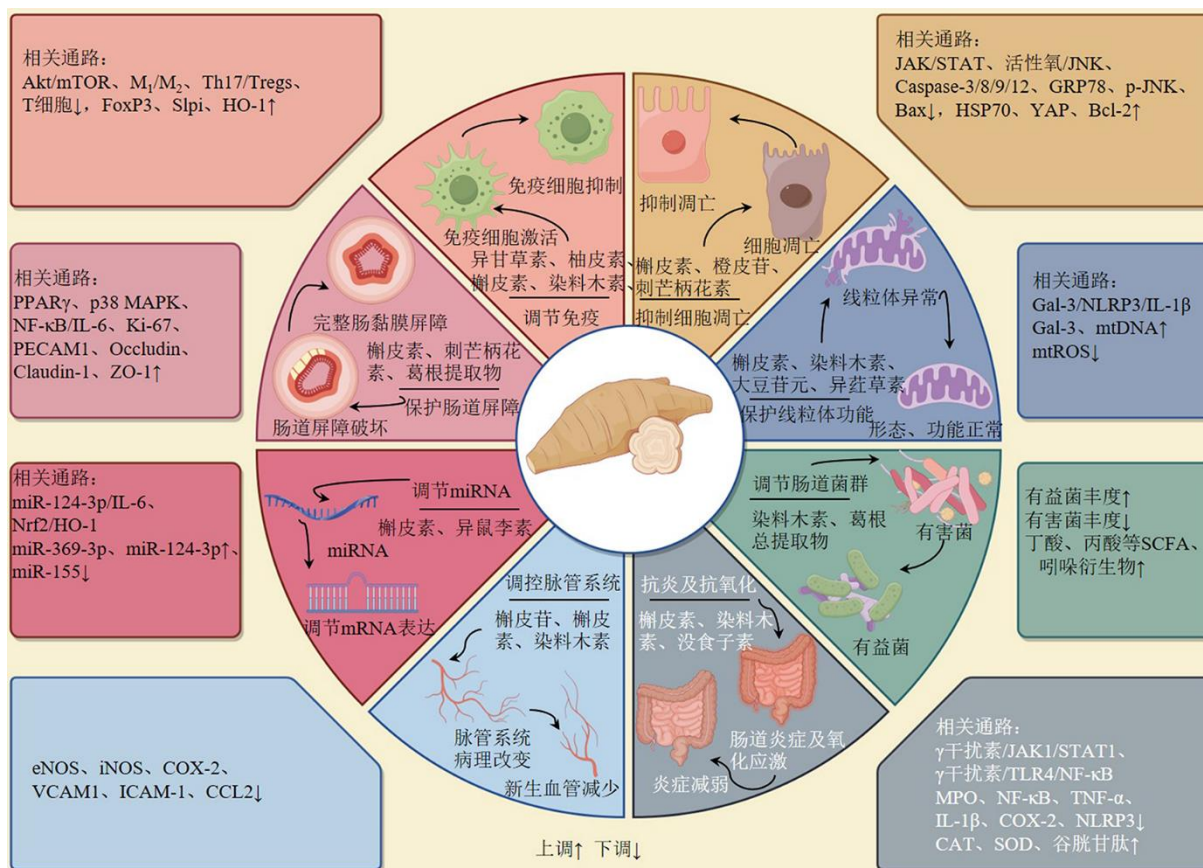


图 1 葛根治疗 IBD 相关作用机制

Fig. 1 Mechanism of *Puerariae Lobatae Radix* in treatment of IBD

3 葛根在 IBD 中的应用

葛根作为痢疾、泄泻用药已有上千年的历史。随着现代药理学和临床应用的发展,葛根的用药形式十分丰富,包括提取物、药对、复方、葛根素相

关新型复合材料等,均在治疗 IBD 方面发挥出重要的作用。

3.1 药对

唐素萍等^[90]基于清末医家雷丰所著《时病论》

中有关“泄”和“痢”的相关用药经验，并结合现代药理学分析，认为葛根-荷叶配伍后助脾升清之力大增，具有调节肠道菌群、缓解肠道炎症等作用。陈仙春等^[91]通过对院内 206 张葛根相关处方配伍及使用情况统计分析，发现治疗胃肠炎相关疾病处方共 16 张，占比 7.8%，位居第 4。在 TNBS/乙醇诱导的 UC 大鼠模型中，给予葛根芩连汤及其拆方连续灌胃 4 周后停药，结果显示全方去葛根黄连组大鼠结肠组织 P 选择素、胃动素、血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide, VIP）高于其他拆方组，说明葛根-黄连配伍具有较好的抗炎、调节免疫、黏膜重建和溃疡修复作用^[92-93]。另外，葛根-柴胡配伍能够降低大鼠血清中 IL-1 β 含量和 MPO 活性，以高于单药的效果发挥抗炎、退热等作用^[94]。葛花-枳椇子药对提取物能抑制 MAPK 信号通路减少氧化应激的发生，并通过增加有益菌（如嗜黏蛋白阿克曼菌）的丰度和减少有害细菌（如变形菌门）的丰度来调节肠道微生物群的组成，以达到治疗 IBD 的目的^[17]。

3.2 复方制剂

葛根提取物及有效成分治疗 IBD 的研究虽取得一定进展，但还未推广应用至临床；目前临床上还是以葛根为君药或与其配伍的中药复方为主。吴宇杰等^[95]基于数据挖掘名医名家治疗 UC 辨证治疗规律，共涉及 187 味中药，总频次为 1 690 次，其中使用频率 $\geq 20\%$ 的中药有 22 味，而葛根的使用频率为 20.87%，说明葛根相关复方制剂在 IBD 的临床治疗上占有重要地位。以葛根为君药的葛根芩连汤是治疗 IBD 的中医验方，由葛根、黄芩、黄连、甘草等多味中药组成。Hu 等^[96]深入研究 TNBS 诱导的 UC 小鼠模型，发现葛根芩连汤通过纠正 Th2/Th1 和 Tregs/Th17 细胞免疫功能的平衡，调节相关细胞因子（IL-2、IL-12、IL-5、IL-13、IL-6、IL-10 和 IL-17A）的分泌，抑制 IL-1 β 、IL-18、T-bet/GATA-3 转录因子的表达，其中 T-bet/GATA3 是调控 Th1/Th2 细胞免疫偏移的关键。同时，葛根芩连汤还能通过抑制 NLRP3 炎性小体下调 Caspase-1 和 IL-1 β 的表达，并调节肠道菌群协调发挥抗炎作用，增强结肠屏障功能。郭爽等^[97]发现在 TNBS/乙醇制备 UC 大鼠模型中，葛根红藤解毒汤能下调 TLR4 蛋白的表达，升高血清 IL-10 水平，减轻炎性反应，并调节免疫反应，该机制可能与抑制 TLR4/髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88, MyD88）/NF- κ B

信号通路有关。

此外，如清热化湿调枢方、泄浊解毒方、九味白术汤、健脾敛疮方、化浊解毒抑溃煎^[98-102]等经验方临床用于治疗 IBD 效果良好，不仅可以有效降低氧化应激水平、减少炎症反应，还能调节肠道菌群、促进肠道黏膜修复，从而在治疗 IBD 方面发挥重要作用。

3.3 葛根素相关复合材料

葛根素作为葛根的主要成分，具有异黄酮类化合物的结构特性，在 7、4'位上的 2 个酚羟基能够形成分子间氢键，且分子堆砌紧密，使葛根素分子间的作用力增强、熔点较高，脂溶性和水溶性均欠佳，生物利用度差，限制了其在临床上的应用。随着一些高生物相容性材料的应用，现已研发出多种葛根素纳米制剂（纳米粒、纳米纤维膜等），使葛根素均匀释放、生物膜透过性增加，相较于传统的缓控释制剂（速释片、固体分散体等）更具优势^[103]。因此葛根素相关新型复合材料的开发将成为其是否能进一步在 IBD 临床治疗上推广的关键。

3.3.1 凝胶制剂 Ou 等^[104]用葛根素/阿魏酸/聚多巴胺 3 种天然抗氧化剂相结合制备出的水凝胶可以较大程度缓解创面氧化应激的程度，防止细胞发生氧化损伤，进而促进伤口愈合和组织再生，其机制与提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化酶的活性，降低活性氧和丙二醛的水平有关。Zhao 等^[105]则用具有结肠黏膜修复作用的白及多糖与壳聚糖和 β -甘油磷酸钠混合制备出热敏性水凝胶，再将玉米醇溶蛋白和葛根素制备成的纳米颗粒与其相融合，提高直肠给药的黏膜通透性和黏附性，显著修复结肠黏膜并抑制结肠炎症。

3.3.2 纳米纤维膜 静电纺丝技术在黏膜给药、缓控释给药与组织修复再生等领域多有应用。有研究表明，通过静电纺丝技术将葛根提取物葛根素与天然蚕丝蛋白（silk fibroin, SF）、合成聚合物聚乙烯吡咯烷酮（polyvinyl pyrrolidone, PVP）混合制备的复合纳米纤维膜有利于细胞黏附和增殖，并增强葛根素的抗氧化性。SF/PVP/葛根素纳米纤维可以有效加速伤口修复，其机制是抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 和磷脂酰肌醇-3-羟激酶/Akt 信号通路激活，从而缓解炎症反应并促进伤口愈合^[106]。芯-壳结构等静电纺丝技术的发展使其能应用于药物的缓控释递送，Zhou 等^[107]通过微溶胶静电纺丝技术制备了一种功能性“内-外”药用核壳电纺纤维膜，“外

层”改性精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽通过促进细胞活力、黏附和增殖发挥促修复作用，而“内部”葛根素通过持续的药物释放来抑制炎症基因的表达，该结构设计针对肠道炎症缓解和溃疡面修复具有良好疗效，为葛根素在临床上的应用提供了新空间。

4 结语与展望

本文主要针对葛根及其活性成分治疗 IBD 的作用机制和应用进行了总结。近些年，葛根化学成分被国内外研究者大量研究，较为全面的揭示了其所含成分的种类、结构特点、药理作用，为葛根药用成分的发现与临床应用研究提供了一定的基础。葛根作为痢疾、泄泻用药，常与黄连、黄芩、白术等其他中药配伍使用，组成了如葛根芩连汤、升阳益胃汤等诸多经典名方，并在临床应用上取得良好疗效。同时，现代药理学研究也表明葛根通过抗氧化应激、抗炎、调节细胞凋亡等多重途径治疗 IBD。本文通过文献检索，证实葛根在 IBD 治疗上具有较好疗效，且分子机制明确，应用前景广阔。

基于本文总结，葛根相关制剂可作为 IBD 辅助用药在临床进一步推广应用，但目前研究仍存在不足之处。（1）葛根作为天然中药材，内含多种活性物质，其生长环境、种属、炮制手法等均会导致所含化学成分含量、种类不同，致使临床疗效受到影响。因此种植、炮制工艺及药物质量标准亟待规范和统一；（2）葛根成分复杂，具有多途径、多靶点优势，因此不同机制之间是否具有关联性及其协同性是未来进一步研究的方向；（3）葛根中含有如葛酚苷类、三萜类、甾体类等多种化合物，但目前尚缺乏相关研究，不利于明确葛根药理作用机制；（4）作为葛根特征性成分，葛根素受其化学性质的影响，在临床使用受到极大限制，如何准确、稳定、有效的利用葛根素是解决问题的关键。目前研究较多的是纳米相关新型复合材料^[103]及植物多糖^[108]对其生物利用度的影响；（5）临床研究多为单中心、小样本研究，缺少严谨性、权威性，后续应开展多中心、大样本的随机对照实验，为临床应用提供有力的数据支撑；（6）相关机制研究不够深入，多数仍局限于常规实验室指标，通路、基因、蛋白等深层面分子研究还需加强。综上所述，葛根在 IBD 临床治疗上具有一定潜力和作用，但其机制和临床研究均需进一步深入探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Park S H, Park S H. Personalized medicine in inflammatory bowel disease: Perspectives on Asia [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(8): 1434-1445.
- [2] Xu L, He B J, Sun Y X, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in urban China: A nationwide population-based study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(13): 3379-3386.
- [3] 朱京, 刘桂荣. 张志远运用葛根经验 [J]. *中医杂志*, 2022, 63(02): 111-114.
- [4] 史晨旭, 杜佳蓉, 吴威, 等. 葛根化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2021, 23(12): 2177-2195.
- [5] 郭丽娜, 王单单, 裴媛, 等. 葛根主要活性成分及作用机制的网络药理学研究 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(9): 1741-1748.
- [6] Shang X H, Huang D, Wang Y, et al. Identification of nutritional ingredients and medicinal components of *Pueraria lobata* and its varieties using UPLC-MS/MS-based metabolomics [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6587.
- [7] Fu M, Jahan M S, Tang K, et al. Comparative analysis of the medicinal and nutritional components of different varieties of *Pueraria thomsonii* and *Pueraria lobata* [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 14: 1115782.
- [8] 柳航, 李占林, 郭婕, 等. 葛根的化学成分 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2009, 26(11): 882-885.
- [9] 尹令迪, 郑雪洁, 宋丹丹, 等. 基于网络药理学和分子对接探究葛根调控溃疡性结肠炎的分子机制 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(3): 474-482.
- [10] 李彤, 刘芬, 张新悦, 等. 基于网络药理学解析葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的配伍机制 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(13): 3619-3628.
- [11] Wu Z Y, Sang L X, Chang B. Isoflavones and inflammatory bowel disease [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(11): 2081-2091.
- [12] 季鹏, 张蕾, 李民. 葛根化学成分研究 [J]. *中国药师*, 2020, 23(6): 1184-1188.
- [13] Wang Z J, Chen L H, Xu J, et al. Corylin ameliorates chronic ulcerative colitis via regulating the gut-brain axis and promoting 5-hydroxytryptophan production in the colon [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154651.
- [14] Liu D M, Yu X, Sun H Y, et al. Flos *loniceræ* flavonoids attenuate experimental ulcerative colitis in rats via suppression of NF- κ B signaling pathway [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(12): 2481-2494.
- [15] 周永刚, 吴思, 毛飞, 等. 葛根中黄酮类化学成分的 UHPLC-Q-TOFMS 分析 [J]. *药学实践杂志*, 2013, 31(2): 116-119.

- [16] Huang H, Tang S H, Zhou Y H, *et al.* Tectorigenin inhibits inflammatory responses in murine inflammatory bowel disease and LPS-stimulated macrophages via inactivating MAPK signaling pathway [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(5): e1077.
- [17] Chen X F, Zhang J H, Li R, *et al.* *Flos Puerariae-Semen Hoveniae* medicinal pair extract ameliorates DSS-induced inflammatory bowel disease through regulating MAPK signaling and modulating gut microbiota composition [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1034031.
- [18] Yang Y, Zhao H, Zhu F R, *et al.* Analysis of isoflavones in *Pueraria* by UHPLC-Q-orbitrap HRMS and study on α -glucosidase inhibitory activity [J]. *Foods*, 2022, 11(21): 3523.
- [19] Li Q Q, Li J, Yin L X, *et al.* Sophoricoside improved Crohn's disease-like colitis by inhibiting intestinal epithelial cell apoptosis through PI3K/Akt signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111886.
- [20] Guo J F, Qiao C X, Zhou J, *et al.* Neobavaisoflavone-mediated TH9 cell differentiation ameliorates bowel inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A): 108191.
- [21] 李静, 孙洋, 熊心雨, 等. 樱黄素抑制 TLR4/MyD88 通路减轻肠上皮炎症反应改善小鼠克罗恩病样结肠炎 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(3): 199-206.
- [22] 范淼崑, 刘荣华, 邵峰, 等. 野葛根化学成分研究 [J]. 中药材, 2022, 45(8): 1877-1885.
- [23] Wahnou H, Hmimid F, Errami A, *et al.* Integrating ADMET, enrichment analysis, and molecular docking approach to elucidate the mechanism of *Artemisia herba alba* for the treatment of inflammatory bowel disease-associated arthritis [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2024, 87(20): 836-854.
- [24] 谢栋, 刘媛媛, 李正翔, 等. 芒柄花素调节 Hippo/YAP 信号通路对炎症性肠病大鼠肠上皮细胞凋亡的影响 [J]. 中国药房, 2024, 35(13): 1564-1569.
- [25] Lin C C, Wu C I, Sheu S J. Determination of 12 pueraria components by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2005, 28(14): 1785-1795.
- [26] Wang Z Z, Yang L Z, Feng Y, *et al.* Isoorientin alleviates DSS-treated acute colitis in mice by regulating intestinal epithelial P-glycoprotein (P-gp) expression [J]. *DNA Cell Biol*, 2024, 43(10): 520-536.
- [27] Chang Y Y, Zhai L X, Peng J, *et al.* Phytochemicals as regulators of Th17/Treg balance in inflammatory bowel diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111931.
- [28] Ruan Y, Zhu X L, Shen J B, *et al.* Mechanism of nicotiflorin in *San-Ye-Qing* rhizome for anti-inflammatory effect in ulcerative colitis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155564.
- [29] Kumar A, Saranathan R, Prashanth K, *et al.* Inhibition of the MurA enzyme in *Fusobacterium nucleatum* by potential inhibitors identified through computational and *in vitro* approaches [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(5): 939-954.
- [30] Gang S H, Bai W H, Yu H, *et al.* *Dracocephalum moldavica* L. extract alleviates experimental colitis in rats by modulating gut microbiome and inflammatory pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(6): 228.
- [31] Al-Khayri J M, Sahana G R, Nagella P, *et al.* Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2901.
- [32] Laurindo L F, Santos A R O D, Carvalho A C A, *et al.* Phytochemicals and regulation of NF- κ B in inflammatory bowel diseases: An overview of *in vitro* and *in vivo* effects [J]. *Metabolites*, 2023, 13(1): 96.
- [33] Li H L, Wei Y Y, Li X H, *et al.* Diosmetin has therapeutic efficacy in colitis regulating gut microbiota, inflammation, and oxidative stress via the circ-Sirt1/Sirt1 axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(4): 919-932.
- [34] Romero M, Vera B, Galisteo M, *et al.* Protective vascular effects of quercitrin in acute TNBS-colitis in rats: The role of nitric oxide [J]. *Food Funct*, 2017, 8(8): 2702-2711.
- [35] Zhu Y S, Li X Q, Chen J Q, *et al.* The pentacyclic triterpene Lupeol switches M₁ macrophages to M₂ and ameliorates experimental inflammatory bowel disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 30: 74-84.
- [36] Oluwagbamila O B, Adeniran A, Adeniran K, *et al.* Morphological, biochemical and molecular docking evaluation of the anti-inflammatory effects of methanolic extract of *Bridelia ferruginea* stem bark on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats [J]. *Niger J Physiol Sci*, 2023, 38(1): 79-89.
- [37] 李鹏帆, 罗月, 顾思臻, 等. 基于网络药理学探讨苦参治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 178-185.
- [38] Drew J E, Arthur J R, Farquharson A J, *et al.* Salicylic acid modulates oxidative stress and glutathione peroxidase activity in the rat colon [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(6): 888-893.
- [39] Luo Q Q, Gong P F, Shi R Y, *et al.* Syringic acid alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by modulating gut microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(22): 8458-8470.
- [40] 迟霁菲, 张国刚, 李萍, 等. 安徽产葛根的化学成分研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(1): 47-49.
- [41] Feng W D, Wang Y, Luo T, *et al.* Scoparone suppresses

- mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome activation in inflammatory diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(6): 1238-1251.
- [42] Witaicenis A, Seito L N, da Silveira Chagas A, *et al.* Antioxidant and intestinal anti-inflammatory effects of plant-derived coumarin derivatives [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3): 240-246.
- [43] Witaicenis A, Seito L N, Di Stasi L C. Intestinal anti-inflammatory activity of esculetin and 4-methylesculetin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 186(2): 211-218.
- [44] 郑秋霞, 陈艳红, 林远茂, 等. 基于网络药理学一分子对接探讨四逆散治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. *江西中医药*, 2022, 53(9): 35-40.
- [45] Oh S R, Kinjo J, Shii Y, *et al.* Effects of triterpenoids from *Pueraria lobata* on immunohemolysis: Beta-D-glucuronic acid plays an active role in anticomplementary activity *in vitro* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(6): 506-510.
- [46] Omid-Ardali H, Lorigooini Z, Soltani A, *et al.* Inflammatory responses bridge comorbid cardiac disorder in experimental model of IBD induced by DSS: Protective effect of the trigonelline [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(6): 1265-1273.
- [47] Wu S L, Chen J C, Li C C, *et al.* Vanillin improves and prevents trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(2): 370-376.
- [48] Zhao W C, Song L J, Deng H Z. Effect of sophoridine on dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6 mice [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(11): 925-933.
- [49] Dai W, Lei M Q, Yin Q X, *et al.* Isolation and characterization of novel pueroside B isomers and other bioactive compounds from *Pueraria lobata* roots: Structure elucidation, α -glucosidase, and α -amylase inhibition studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9602.
- [50] Zhang X, Wang T, Miao Y, *et al.* Dauricine exhibits anti-inflammatory property against acute ulcerative colitis via the regulation of NF- κ B pathway [J]. *Cell Biochem Funct*, 2023, 41(6): 713-721.
- [51] Zhou J T, Wu H, Hou J, *et al.* Daurisoline alleviated experimental colitis *in vivo* and *in vitro*: Involvement of NF- κ B and Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108714.
- [52] Sahoo D K, Heilmann R M, Paital B, *et al.* Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1217165.
- [53] Szczeklik K, Krzyściak W, Cibor D, *et al.* Markers of lipid peroxidation and antioxidant status in the serum and saliva of patients with active Crohn disease [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(6): 362-370.
- [54] Elhefnawy E A, Zaki H F, El Maraghy N N, *et al.* Genistein and/or sulfasalazine ameliorate acetic acid-induced ulcerative colitis in rats via modulating INF- γ /JAK1/STAT1/IRF-1, TLR-4/NF- κ B/IL-6, and JAK2/STAT3/COX-2 crosstalk [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 214: 115673.
- [55] Yu T Y, Feng Y M, Kong W S, *et al.* Gallic acid ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice via inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1095721.
- [56] Jeon Y D, Lee J H, Lee Y M, *et al.* Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109847.
- [57] Hu Y J, Chen Z Z, Xu C C, *et al.* Disturbances of the gut microbiota and microbiota-derived metabolites in inflammatory bowel disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5140.
- [58] 顾家博, 刘建磊, 王俊, 等. 肠菌移植治疗炎症性肠病 14 例临床观察 [J]. *重庆医科大学学报*, 2023, 48(9): 1143-1148.
- [59] Jia Q, Fang S S, Yang R, *et al.* Genistein alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through modulation of intestinal microbiota and macrophage polarization [J]. *Eur J Nutr*, 2024, 63(5): 1877-1888.
- [60] Li J J, Zhang L, Li Y F, *et al.* Puerarin improves intestinal barrier function through enhancing goblet cells and mucus barrier [J]. *J Funct Foods*, 2020, 75: 104246.
- [61] Wu Y, Li Y F, Ruan Z, *et al.* Puerarin rebuilding the mucus layer and regulating mucin-utilizing bacteria to relieve ulcerative colitis [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(41): 11402-11411.
- [62] Cosín-Roger J. Inflammatory bowel disease: Immune function, tissue fibrosis and current therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6416.
- [63] 周建伟, 张哲, 刘霞, 等. 免疫细胞疗法在 IBD 治疗中的研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(6): 1324-1328.
- [64] Guo A, He D M, Xu H B, *et al.* Promotion of regulatory T cell induction by immunomodulatory herbal medicine licorice and its two constituents [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14046.
- [65] Verna G, Liso M, Cavalcanti E, *et al.* Quercetin administration suppresses the cytokine storm in myeloid and plasmacytoid dendritic cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8349.

- [66] 孙晓睿, 张津铭, 方智芸, 等. 巨噬细胞极化在炎症性肠病中作用的研究进展 [J]. 重庆医学, 2024, 53(12): 1889-1895.
- [67] Abron J D, Singh N P, Price R L, *et al.* Genistein induces macrophage polarization and systemic cytokine to ameliorate experimental colitis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0199631.
- [68] Chen Y Y, Cui W W, Li X, *et al.* Interaction between commensal bacteria, immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 761981.
- [69] 左振魁, 韩佳瑞, 计树灵, 等. 葛根素减轻辐射诱发的大鼠急性肠黏膜损伤的实验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 41-47.
- [70] Xiao Q P, Huang J Q, Zhu X Y, *et al.* Formononetin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis via enhancing antioxidant capacity, promoting tight junction protein expression and reshaping M1/M2 macrophage polarization balance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt B): 113174.
- [71] 石海杰, 文萍. 葛根提取物对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜损伤影响及机制 [J]. 中国公共卫生, 2019, 35(8): 1038-1042.
- [72] 路晓培, 丁康, 谭妍妍. 基于线粒体功能障碍探讨中医药防治炎症性肠病的研究进展 [J]. 中医药信息, 2024, 41(3): 77-84.
- [73] Smith R A J, Hartley R C, Cochemé H M, *et al.* Mitochondrial pharmacology [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(6): 341-352.
- [74] Yang X X, Zhou Y Z, Xu F, *et al.* Screening potential mitochondria-targeting compounds from traditional Chinese medicines using a mitochondria-based centrifugal ultrafiltration/liquid chromatography/mass spectrometry method [J]. *J Pharm Anal*, 2018, 8(4): 240-249.
- [75] 陈健, 高雅, 李丹彤, 等. 基于 Gal-3/NLRP3/IL-1 β 信号通路探讨异荭草苷治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(8): 1123-1131.
- [76] Sibia C F, Quaglio A E V, Oliveira E C S, *et al.* MicroRNA-mRNA networks linked to inflammation and immune system regulation in inflammatory bowel disease [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(2): 422.
- [77] Krishnachaitanya S S, Liu M, Fujise K, *et al.* MicroRNAs in inflammatory bowel disease and its complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8751.
- [78] Galleggiante V, de Santis S, Liso M, *et al.* Quercetin-induced miR-369-3p suppresses chronic inflammatory response targeting C/EBP-B [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(19): e1801390.
- [79] 张磊, 罗霄, 刘明靓, 等. 基于 miR-124-3p/IL-6 信号通路的槲皮素和表儿茶素协同调节炎症相关性结肠癌研究 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1471-1477.
- [80] Boesch-Saadatmandi C, Loboda A, Wagner A E, *et al.* Effect of quercetin and its metabolites isorhamnetin and quercetin-3-glucuronide on inflammatory gene expression: Role of miR-155 [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(3): 293-299.
- [81] 刘佳丽, 孙平良, 肖团有, 等. miRNA 调控 NF- κ B 通路干预溃疡性结肠炎相关癌变及中医药作用研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(5): 1895-1901.
- [82] Vitale I, Pietrocola F, Guilbaud E, *et al.* Apoptotic cell death in disease-Current understanding of the NCCD 2023 [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5): 1097-1154.
- [83] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, *et al.* Cell death [J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- [84] Hoter A, Naim H Y. The functions and therapeutic potential of heat shock proteins in inflammatory bowel disease-an update [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5331.
- [85] Guven B, Can M, Piskin O, *et al.* Flavonoids protect colon against radiation induced colitis [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 104: 128-132.
- [86] Topçu-Tarladaçalışır Y, Sapmaz-Metin M, Mercan Z, *et al.* Quercetin attenuates endoplasmic reticulum stress and apoptosis in TNBS-induced colitis by inhibiting the glucose regulatory protein 78 activation [J]. *Balkan Med J*, 2024, 41(1): 30-37.
- [87] Britzen-Laurent N, Weidinger C, Stürzl M. Contribution of blood vessel activation, remodeling and barrier function to inflammatory bowel diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5517.
- [88] Lebuffe G, Haddad E, Desreumaux P, *et al.* Impaired contractile response of mesenteric arteries in Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(10): 1279-1285.
- [89] Duan Z L, Wang Y J, Lu Z H, *et al.* Wumei Wan attenuates angiogenesis and inflammation by modulating RAGE signaling pathway in IBD: Network pharmacology analysis and experimental evidence [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154658.
- [90] 唐素萍, 徐寅, 喻斌. 《时病论》论治“泄”和“痢”常用药对浅析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(5): 825-829.
- [91] 陈仙春, 何昱, 陆瑜. 葛根药对临床应用分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(8): 712-713.
- [92] 文颖娟, 苗海东. 葛根芩连汤及其拆方对 UC 大鼠 P 选择素及结肠黏膜超微结构的影响 [J]. 时珍国医国药,

- 2012, 23(3): 635-636.
- [93] 文颖娟, 苗海东, 张喜德, 等. 葛根芩连汤及其拆方对 UC 大鼠 MTL、VIP 的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(6): 637-639.
- [94] 陈聪. 柴胡葛根配伍退热机理的实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.
- [95] 吴宇杰, 王停, 朱佩轩, 等. 基于数据挖掘的名医名家治疗溃疡性结肠炎辨证治疗规律研究 [J]. 中医杂志, 2023, 64(21): 2241-2247.
- [96] Hu Y N, Tang J Y, Xie Y F, *et al.* Gegen Qinlian Decoction ameliorates TNBS-induced ulcerative colitis by regulating Th2/Th1 and Tregs/Th17 cells balance, inhibiting NLRP3 inflammasome activation and reshaping gut microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 117956.
- [97] 郭爽, 王石红, 毛若楠, 等. 葛根红藤解毒汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中 TLR4 及血清白细胞介素-10 的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 2050-2052.
- [98] 钟卓泰, 杨晨, 张涛, 等. 基于 VIP 信号改变的清热化湿调枢方对预防结肠炎小鼠肠黏膜屏障损伤的作用 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(6): 1289-1294.
- [99] 李雪可. 泄浊解毒方联合美沙拉秦治疗 UC 患者临床疗效观察及对肠道菌群的影响 [D]. 石家庄: 河北中医药大学, 2021.
- [100] 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.
- [101] 张雪侠, 钟鑫, 刘方洲, 等. 健脾敛疮方对溃疡性结肠炎小鼠保护作用的机制研究 [J]. 中医研究, 2022, 35(5): 78-82.
- [102] 丁晓坤, 郭喜军, 张晓艳. 化浊解毒抑溃煎对溃疡性结肠炎大鼠 Th1/Th2 平衡、应激反应及肠黏膜的影响 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(10): 1905-1911.
- [103] 巫朝银, 陈桐楷, 王奇. 葛根素制剂的研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(14): 2188-2192.
- [104] Ou Q M, Zhang S H, Fu C Q, *et al.* More natural more better: Triple natural anti-oxidant puerarin/ferulic acid/polydopamine incorporated hydrogel for wound healing [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 237.
- [105] Zhao S Y, Zhang J B, Qiu M Y, *et al.* Mucoadhesive and thermosensitive *Bletilla striata* polysaccharide/chitosan hydrogel loaded nanoparticles for rectal drug delivery in ulcerative colitis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 1): 127761.
- [106] Sun S W, Ding C B, Liu X L, *et al.* Silk protein/polyvinylpyrrolidone nanofiber membranes loaded with puerarin accelerate wound healing in mice by reducing the inflammatory response [J]. *Biomater Adv*, 2022, 135: 212734.
- [107] Zhou X, Saiding Q, Wang X J, *et al.* Regulated exogenous/endogenous inflammation via “inner-outer” medicated electrospun fibers for promoting tissue reconstruction [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(10): e2102534.
- [108] 何佳莹, 袁芳英, 刘湾, 等. 中药多糖对葛根素口服生物利用度及其跨膜转运机制的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4738-4745.

[责任编辑 赵慧亮]