

芍药汤改善溃疡性结肠炎肠屏障功能药理机制研究进展

张亚东¹ 彭涛¹ 于卉娟² 崔广智¹ 王跃飞² 庄朋伟¹

(1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617;

2. 省部共建组分中药国家重点实验室, 天津市中药化学与分析重点实验室, 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617)

摘要 溃疡性结肠炎(UC)是一种肠道炎症性疾病,具有高发病率和高患病率的特点。芍药汤是治疗湿热痢疾的要药,其在治疗UC方面具有疗效稳定、安全性高、毒副作用小等优势。现代药理学研究表明,芍药汤主要通过抑制肠上皮细胞凋亡/焦亡、促进紧密连接蛋白表达、减轻氧化应激、缓解内质网应激、促进黏液蛋白分泌、调节炎症介质水平、增强免疫功能、恢复肠道菌群等途径改善肠机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障功能。通过整理芍药汤改善UC肠屏障功能药理机制相关研究文献报道,以期更好地指导临床运用。

关键词 芍药汤;溃疡性结肠炎;药理机制;中医药;综述

基金项目 山东省自然科学基金联合基金项目(ZR2021LZY035)

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是发生于结肠黏膜的慢性非特异性肠道炎症性疾病,该病始于直肠,可延伸至整个结肠^[1],腹泻、腹痛、黏液脓血便等为主要临床表现,该病具有反复发作、迁延难愈、聚集性和地域性等特点^[2],已被世界卫生组织(WHO)列为现代难以治愈的疾病之一。UC的发病无性别差异,发病年龄通常在30~40岁^[3]。目前临床主要以药物、手术切除、灌肠治疗为主,治疗药物主要有免疫抑制剂、皮质类固醇、氨基水杨酸类等,但长期或大剂量使用会导致严重药物不良反应^[2]。

UC可归属于中医学“泄泻”“休息痢”“痢疾”等范畴,核心病机为湿热内生、气血瘀滞。芍药汤源于刘完素《素问病机气宜保命集》^[4],由黄芩、黄连、芍药、当归、木香、槟榔、大黄、肉桂、炙甘草组成,是治疗UC的经典方。方中黄芩、黄连归大肠经,功善清热燥湿,为君药。重用芍药养血和营、缓急止痛,配伍当归增养血活血之功,有“行血则便脓自愈”之意;木香、槟榔行气导滞,“调气则后重自除”。以上四药调和气血,共为臣药。大黄苦寒沉降,通因通用,导湿热积滞从大便而去,肉桂性味辛热,具有温通之性,既可助当归、芍药行血和营,又可防呕逆拒药,共为佐药。炙甘草调和诸药,缓急止痛,为使药。诸药合用,奏清热祛湿、调和气血之效。经药理学机制及临床研究表明,芍药汤单用或联用其他药物均

能显著改善UC症状,尤其是在改善肠屏障方面具有显著疗效,且安全性高、毒副作用小。肠屏障功能是由机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障共同构成,目前UC肠屏障功能障碍主要与机械屏障损伤有关,其他类型损伤亦参与其中^[5]。现将近年来芍药汤改善UC肠屏障功能相关药理作用机制概述如下,以期更好地指导临床应用。

1 抑制肠上皮细胞凋亡/焦亡

正常的肠上皮细胞(intestinal epithelial cells, IECs)凋亡有利于机体形成稳固的防御体系,过度凋亡时则会导致细菌和内毒素(ET)侵入肠腔,进入血液循环,刺激黏膜淋巴组织释放大量的炎症因子,引发炎症风暴,增加大肠上皮的通透性,破坏肠道机械屏障。白细胞介素(IL)-4是机体关键的免疫调节因子,肿瘤坏死因子(TNF)- α 是加速炎症发生发展的一种细胞因子,两者的过度表达会引起炎症细胞浸润,形成肠黏膜水肿,加剧IECs凋亡^[6-7]。陈大光等^[8]研究发现,芍药汤通过降低三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的UC模型大鼠肠组织中TNF- α 、IL-4和ET的水平,减少IECs凋亡,修复肠上皮组织紧密连接。酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/信号转导及转录激活因子3(STAT3)信号通路不仅参与细胞的增殖、分化、凋亡,在免疫系统发育和应答中亦发挥关键作用^[9]。王移飞等^[10]研究发现,芍药汤通过升高湿热型UC模型大鼠结肠

组织中细胞因子信号转导抑制因子3 (SOCS3) 水平, 抑制JAK2/STAT3 信号通路的激活, 从而降低JAK2、STAT3 的表达, 减少IECs 凋亡, 从而促进结肠黏膜组织的修复与再生。IL-33/肿瘤抑制素 (ST2) 信号通路参与IECs 生成, 阻碍肠屏障的修复^[11]。曾婷婷等^[12]研究发现, 芍药汤通过抑制UC模型大鼠结肠组织中IL-33/ST2 信号通路, 延缓IECs 凋亡, 促进结肠黏膜的修复。受病原相关模式分子刺激后, 硫氧还蛋白结合蛋白 (TXNIP) 表达增加, 与炎症小体NLR家族Pyrin域蛋白3 (NLRP3) 结合后诱导IL-1 β 和IL-18 等炎症因子产生, 加剧炎症反应, 进而加快IECs 的凋亡^[13-14]。王德龙等^[15]研究发现, 芍药汤通过抑制TNBS诱导的UC模型大鼠结肠组织中TXNIP/ NLRP3 信号通路, 降低TXNIP、NLRP3、半胱氨酸蛋白酶 (caspase-1) 水平, 减少炎症因子产生。细胞焦亡是一种促炎形式的细胞程序性的细胞死亡, 正常的IECs 焦亡对器官组织有保护作用, 过度的激活则会导致炎症性疾病的发生^[16]。WEI Y Y等^[17]研究发现, 在葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的UC模型小鼠结肠组织中, 芍药汤通过抑制丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶1 (MKP1) /核转录因子- κ B (NF- κ B) /NLRP3 信号通路, 减少细胞焦亡, 发挥对肠屏障的保护作用。

2 促进紧密连接蛋白表达

IECs 间的紧密连接 (TJ) 结构是构成肠屏障的关键部分, TJ结构的异常会增大肠黏膜的通透性, 肠腔内细菌和ET等物质透过IECs 进入肠腔和血液循环, 进而导致肠屏障功能受损。研究表明, 带状闭合蛋白-1 (ZO-1) 和闭合蛋白 (Occludin) 相互作用调节细胞内外信号转导以影响TJ蛋白完整性, 从而调节肠黏膜通透性^[18]。CHI H G等^[19]研究发现, 在DSS诱导的UC模型小鼠结肠组织中, 芍药汤通过增加ZO-1 和Occludin 的表达, 调节肠屏障的通透性以保护及修复受损的肠屏障功能。赵辉^[20]研究亦证实, 加味芍药汤通过上调Occludin、ZO-1 表达水平以恢复肠黏膜通透性, 促进肠屏障修复。胡启华^[21]研究发现, 芍药汤通过增加TNBS诱导的UC模型大鼠结肠组织中TJ蛋白-封闭蛋白1 (Claudin-1) 和连接黏附分子-1 (JAM-1) 的表达, 修复肠上皮组织的连接。陈大光^[22]研究亦证实, 芍药汤通过上调UC模型大鼠结肠上皮组织中ZO-1 等紧密连接蛋白的表达, 保护肠黏膜机械屏障。

3 减少氧化应激

氧化和抗氧化相对平衡状态如被打破, 体内将大量分泌活性氧自由基 (ROS) 或氮自由基 (RNS), 影响IECs 间的结构连接, 从而引起氧化应激失衡, 破

坏肠屏障功能, 加重UC。核因子E2 相关因子2 (Nrf2) 是一种在抗氧化反应中起着关键作用的转录因子, 促进Nrf2 通路活化可有效抑制氧化应激反应, 对肠屏障功能具有保护作用^[23]。WANG X Y等^[24]研究发现, 芍药汤通过激活DSS诱导的UC小鼠结肠组织中Nrf2 通路和上调Nrf2 下游基因的表达, 有效增强抗氧化能力。髓过氧化物酶 (MPO) 是中性粒细胞被激活后释放到细胞外的一种糖蛋白, 可通过促进氧化应激反应加剧肠道炎症^[25]。钟宇等^[26]研究发现, 芍药汤可能通过阻断Toll样受体4 (TLR4) /NF- κ B 通路抑制UC大鼠结肠组织MPO 的活性, 发挥对肠屏障的修复作用。

4 缓解内质网应激

内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 是指由于各种原因引起的错误折叠和未折叠蛋白在内质网中聚集、钙离子调节紊乱以及细胞内氧化还原状态改变的病理过程^[27], 适当的ERS 有利于细胞稳态的维持, 过度的ERS 会引起细胞损伤, 导致肠屏障功能受损, 继而参与UC 的发生发展^[28]。蛋白激酶样内质网激酶 (PERK) 是一种在ERS 期间介导信号转导的跨膜蛋白, 当机体受到刺激产生ERS 时, PERK 可通过抑制真核翻译起始因子2 α (eIF2 α) 的磷酸化抑制蛋白翻译以及细胞生长, 从而减轻ERS^[29]。吴志强等^[30]研究发现, 芍药汤通过抑制PERK 信号通路的激活减少同源蛋白 (CHOP) 蛋白的表达, 抑制杯状细胞凋亡, 从而改善UC 大鼠的ERS 反应。罗敏等^[31]研究发现, 芍药汤通过抑制TNBS诱导的UC模型大鼠结肠ERS 过程中PERK 信号通路的激活, 降低p-PERK 蛋白及其mRNA 表达, 从而发挥对UC 的治疗作用。杜英杰^[32]研究亦证实, 芍药汤通过抑制UC模型大鼠结肠组织中PERK 信号通路的激活, 减少p-PERK 和磷酸化真核翻译起始因子2 α (p-eIF2 α) 蛋白及mRNA 的表达, 缓解ERS 反应。

5 促进黏液蛋白分泌

化学屏障是由肠道杯状细胞 (GC) 及其分泌的黏液蛋白和其他抑菌物质共同构成。黏液层是肠屏障的重要组成部分, 肠道中由GC 产生的黏液基因蛋白 (Muc) 水化后形成的黏液屏障, 通过阻止细菌、ET 等侵入肠腔以发挥保护肠上皮组织的作用^[33]。三叶因子3 (TFF3) 通过刺激血管表皮生长因子的表达, 促进血管生成及肠黏膜的修复^[34]。CHI H G 等^[19]研究结果表明, 芍药汤通过显著上调黏液层基因Muc-1、Muc-2、Muc-4 和TFF3 的表达, 促进黏液蛋白的分泌, 从而起到保护肠屏障的作用。迟宏罡等^[35]研究发现, 芍药汤通过抑制UC模型小鼠结肠

组织中Notch信号通路的激活,减少Notch-1的表达,增加黏液蛋白Muc-2的表达,发挥对肠屏障保护作用。张薇等^[36]研究发现,芍药汤抑制UC模型大鼠结肠组织中TRL4受体介导的信号调节激酶(ERK1/2)、NF- κ B信号通路的活化,抑制NLRP3的表达,促进黏液蛋白Muc-2的表达,改善肠屏障功能。

6 调节炎症因子水平

先天免疫细胞通过分子模式识别受体(TLR4)/NF- κ B信号通路的激活可促进促炎基因的转录,加剧肠屏障的炎症损伤。在2,4-二硝基氯苯(DNCB)/乙醇灌肠建立的UC大鼠模型血清和结肠组织中,芍药汤通过抑制TLR4/NF- κ B通路,减少MPO、P-选择素(P-selectin)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)和血栓素B2(TXB2)的表达,发挥对肠屏障的保护作用^[26]。IL-6促炎症因子通过诱导STAT3磷酸化,抑制炎症细胞凋亡,加剧炎症反应^[37]。在TNBS诱导的UC中,邹博^[38]研究发现芍药汤通过抑制UC模型大鼠结肠组织中IL-6/STAT3信号通路以及抑制环氧合酶2(COX-2)的表达来缓解肠道炎症。祖健^[39]研究发现芍药汤通过抑制UC模型大鼠结肠组织中TLR4/NF- κ B信号通路并降低IL-1受体相关激酶1(IRAK-1)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF-6)表达,从而减轻肠道炎症。孙晨安等^[40]研究发现芍药汤通过减少UC大鼠结肠组织中TLR2、磷酸肌醇3激酶的p110 α 催化亚基(PIK3CA)、苏氨酸蛋白激酶(Akt)基因表达,保护肠屏障。宋艳琦^[41]研究发现,芍药汤通过抑制湿热型UC模型大鼠结肠组织中NF- κ B表达,并减少COX-2和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达,抑制炎症反应,促进结肠黏膜修复。高迁移率族蛋白B1(HMGB1)是一种促炎细胞因子,可通过与细胞外不同的受体结合激活相关信号通路,介导下游信号转导,参与炎症性疾病的发生。王移飞等^[42]研究发现,芍药汤通过抑制HMGB1/TLR通路并减少髓样分化因子88(MyD88)、NF- κ B基因的表达,从而减弱湿热型UC的炎症反应。

7 增强免疫功能

UC中存在的免疫状态异常实际为免疫细胞的功能状态、种类比例、数量及分布的失衡,对肠道免疫屏障功能产生直接影响。研究表明,IL-33通过其受体ST2结合,活化NF- κ B和MAPK信号通路,导致免疫功能的破坏^[43]。曹思齐等^[44]研究发现,芍药汤通过减少TNBS诱导的UC模型大鼠结肠组织中白细胞分化抗原14(CD14)、Fas相关死亡结构域蛋白(FADD)及天冬半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase-8)

表达,增强机体免疫能力,修复受损的肠道免疫屏障。IL-6的过度表达导致辅助性T细胞(Th)17和Treg细胞之间的分化失衡,已有研究表明,控制IL-6的表达可调节Th17介导的免疫反应^[45]。吴东升等^[46-47]研究发现,芍药汤通过抑制UC模型大鼠结肠组织中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和IL-6/STAT3通路调节Th17/Treg平衡,改善免疫功能。刘震宇^[48]研究结果表明,芍药汤通过PI3K-Akt-mTOR的稳态调控,减少STAT3蛋白的表达,保护免疫屏障。吴东升等^[49]研究亦发现,芍药汤通过增加UC模型大鼠结肠黏膜中CD4⁺T淋巴细胞数量并促进分泌型免疫球蛋白A(SIgA)的分泌,从而保护肠道免疫屏障功能。

8 恢复肠道菌群水平

肠道微生物群水平失衡会导致菌群代谢物短链脂肪酸(SCFAs)的产生减少,引起致病性细菌肠内定植、肠黏膜通透性增大,最终导致肠屏障受损。曹晖等^[50]研究发现,芍药汤可增加TNBS诱导的UC大鼠粪便中厚壁菌门和乳酸菌门等有益菌的丰度,减少门分类和属分类的拟杆菌门的丰度,通过调节肠道菌群的数量修复肠道生物屏障功能。李令^[51]研究结果表明,与模型组相比,芍药汤组OTUs数量增多、alpha多样性、beta多样性差异显著,在疣微菌、迷踪菌、软壁菌、杆菌、乳杆菌中相对表达含量降低,在厚壁菌、脱硫弧菌、 δ -变形菌、 ϵ -变形菌中相对表达含量升高,表明芍药汤通过恢复肠道菌群的稳态保护肠屏障功能。彭磊^[52]临床研究发现,芍药汤合云南红药直肠滴入在降低UC活动期患者的改良Mayo评分、Baron内镜评分及炎症因子水平、C-反应蛋白的表达的同时,增加了肠道乳酸杆菌等有益菌的数量,有助于维持肠道生物屏障正常功能。陈建林等^[53]研究亦证实,芍药汤通过增加有益菌双歧杆菌、乳酸杆菌的数量,降低大肠杆菌等有害菌的数量,从而保护肠道生物屏障功能。

9 结语

目前对于芍药汤治疗UC的作用机制研究仍存在一定的局限性,诸多机制尚未在基础实验研究或临床试验研究中得到证实,因此关于芍药汤治疗UC的作用机制仍有待进一步研究。可从以下几点加以改进:(一)完善基础实验研究造模方法。目前已有文献中UC的造模方法多为让动物自由饮不同浓度的DSS或TNBS溶液灌肠,并未考虑到处理后得到的模型动物是否为芍药汤所对应的湿热证候模型,故可针对湿热证UC模型动物进行基础实验以验证芍药汤的干预作用。(二)明确芍药汤治疗UC具体药理作用机制。由于芍药汤药物组成较复杂,涉及中药成分

较多,并未明确治疗UC的关键的作用靶点,可将基因组学、蛋白组学、代谢组学、网络药理学等研究方法相结合,以探究芍药汤治疗UC的多成分、多靶点、多途径的作用机制。(三)增加临床研究的样本量。现有临床研究多为小样本试验,且大多都是在常规西药的基础上使用芍药汤加减方或和其他药物联用,导致结论的不确定性,今后可进行大样本、多中心随机、双盲对照实验进行疗效验证。(四)完善药物的使用剂量。现有文献中芍药汤所使用的药物剂量存在差异,今后可对药物剂量进行规范。

参考文献

- [1] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN P B, et al. Ulcerative colitis[J]. Lancet, 2017, 389 (10080): 1756.
- [2] SANDS B E, SANDBORN W J, PANACCIONE R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2019, 381 (13): 1201.
- [3] DANESE S, FIOCCHI C. Ulcerative colitis[J]. N Engl J Med, 2011, 365 (18): 1713.
- [4] 刘完素. 素问病机气宜保命集[M]. 王全利, 王尉, 郭强, 校注. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2014: 394.
- [5] LI H, YE X F, SU Y S, et al. Mechanism of acupuncture and moxibustion on promoting mucosal healing in ulcerative colitis[J/OL]. Chin J Integr Med: 1 (2022-04-12) [2022-08-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35412218>.
- [6] MITOMA H, HORIUCHI T, TSUKAMOTO H, et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents—Comparison among therapeutic TNF- α antagonists[J]. Cytokine, 2018, 101: 56.
- [7] WANG F J, GRAHAM W V, WANG Y M, et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression[J]. Am J Pathol, 2005, 166 (2): 409.
- [8] 陈大光, 曹晖, 李令, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织机械屏障及细胞因子的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38 (4): 67.
- [9] JATIANI S S, BAKER S J, SILVERMAN L R, et al. Jak/STAT pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: approaches for targeted therapies[J]. Genes Cancer, 2010, 1 (10): 979.
- [10] 王移飞, 赵党生, 王凤仪, 等. 芍药汤调节湿热型溃疡性结肠炎大鼠JAK2/STAT3和SOCS3的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (23): 97.
- [11] 陈明森, 包永欣. IL-33/ST2轴介导炎性肠病肠纤维化机制探究与中医论治[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22 (1): 181.
- [12] 曾婷婷, 朱卫. 基于IL33/ST2信号通路探究芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠的干预效果[J]. 吉林中医药, 2022, 42 (7): 817.
- [13] ZHOU R B, TARDIVEL A, THORENS B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. Nat Immunol, 2010, 11 (2): 136.
- [14] TAKAHASHI Y, MASUDA H, ISHII Y, et al. Decreased expression of thioredoxin interacting protein mRNA in inflamed colonic mucosa in patients with ulcerative colitis[J]. Oncol Rep, 2007, 18 (3): 531.
- [15] 王德龙, 卢爱妮, 郑红斌, 等. 芍药汤调控TXNIP/NLRP3通路改善溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (6): 3240.
- [16] LU F F, LAN Z X, XIN Z Q, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases[J]. J Cell Physiol, 2020, 235 (4): 3207.
- [17] WEI Y Y, FAN Y M, GA Y, et al. Shaoyao Decoction attenuates DSS-induced ulcerative colitis, macrophage and NLRP3 inflammasome activation through the MKP1/NF- κ B pathway[J]. Phytomedicine, 2021, 92: 153743. doi:10.1016/j.phymed.2021.153743.
- [18] 马秀兰, 王佳林, 张兴艳, 等. 复方蜥蜴散凝胶对溃疡性结肠炎模型大鼠Cingulin、Occludin、ZO-1蛋白的表达影响[J/OL]. 实用中医内科杂志: 1 (2022-06-25) [2022-10-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20220624.1348.006.html>.
- [19] CHI H G, WANG D, CHEN M T, et al. Shaoyao Decoction inhibits inflammation and improves intestinal barrier function in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 524287. doi:10.3389/fphar.2021.524287.
- [20] 赵辉. 基于圆运动理论加味芍药汤对大肠湿热型溃疡性结肠炎的疗效及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [21] 胡启华. 基于肠黏膜机械屏障和紧密连接蛋白表达探究芍药汤对湿热内蕴证UC大鼠的治疗机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [22] 陈大光. 基于肠黏膜机械屏障与炎症因子变化, 探讨芍药汤对TNBS/乙醇诱导的UC模型大鼠的治疗作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [23] 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 等. 黄芩汤调控Nrf2通路对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激作用的影响[J]. 药科学报, 2019, 54 (4): 653.
- [24] WANG X Y, SAUD S M, WANF F, et al. Protective effect of ShaoYao Decoction on colitis-associated colorectal cancer by inducing Nrf2 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 252: 112600. doi:10.1016/j.jep.2020.112600.

- [25] ROMERO R, MELE L S, IAMS J, et al. Umbilical cord serum interleukin-6, C-reactive protein, and myeloperoxidase concentrations at birth and association with neonatal morbidities and long-term neurodevelopmental outcomes[J]. *Amer J Perinatol*, 2013, 31 (8): 717.
- [26] 钟宇, 郑学宝, 叶华, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠TLR4/NF- κ B通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44 (7): 1450.
- [27] HASNAIN S Z, LOURIE R, DAS I, et al. The interplay between endoplasmic Reticulum stress and inflammation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90 (3): 260.
- [28] 梁君, 崔梅花. 内质网应激与溃疡性结肠炎[J]. *国际消化病杂志*, 2016, 36 (3): 133.
- [29] 吴阳阳, 刘明江, 殷韶杰, 等. 针刺对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激和内质网应激的影响[J]. *针刺研究*, 2020, 45 (1): 8.
- [30] 吴志强, 肖玉娇, 谷丽瑶, 等. 基于PERK信号通路介导的细胞凋亡及杯状细胞破坏探讨芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠的作用机制[J]. *陕西中医*, 2022, 43 (11): 1511.
- [31] 罗敏, 杜英杰, 姜燕诗, 等. 基于内质网应激PERK信号通路探讨芍药汤对UC大鼠的作用机制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41 (11): 1663.
- [32] 杜英杰. 基于内质网应激PERK信号通路探讨芍药汤干预UC的机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [33] 李济阳, 李芸, 王志旺, 等. 蓉参通便口服液对便秘模型小鼠结肠Muc2表达的影响[J]. *山西中医药大学学报*, 2022, 23 (2): 102.
- [34] 薛翔, 聂时南. 肠三叶因子对胃肠道保护作用的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27 (4): 439.
- [35] 迟宏罡, 于丰彦, 张轶, 等. 芍药汤对实验性结肠炎小鼠Notch信号通路的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2017, 19 (4): 694.
- [36] 张薇, 王晓戎, 徐婧熙, 等. 芍药汤联合美沙拉嗪调控TRL4-ERK1/2-NF- κ B信号通路改善溃疡性结肠炎的作用机制研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2022, 43 (8): 701.
- [37] 董艳, 曹永清, 陆金根. IL-6/STAT3信号通路在溃疡性结肠炎发病中的机制及香连丸对其的干预作用[J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50 (6): 75.
- [38] 邹博. IL-6/STAT3信号通路在湿热内蕴证UC大鼠肠黏膜免疫屏障中的作用及芍药汤的干预机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [39] 祖健. 芍药汤经TLR4/NF- κ B调控湿热蕴结型溃疡性结肠炎大鼠IRAK1、TRAF6及IL8的机制研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2019.
- [40] 孙晨安, 王凤仪, 李淑霞, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织TLR2、PIK3CA、AKT信号通路表达的影响[J]. *江苏中医药*, 2019, 51 (11): 83.
- [41] 宋艳琦. 芍药汤联合美沙拉嗪对湿热型溃疡性结肠炎大鼠NF- κ B、COX-2、MCP-1的影响研究[D]. 石家庄: 河北中医学院, 2020.
- [42] 王移飞, 王凤仪, 徐兰萍, 等. 芍药汤经HMGB1调节湿热型溃疡性结肠炎大鼠MyD88和NF- κ B的分子机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (12): 86.
- [43] 纪桂贤, 程瑶, 高福来, 等. IL-33/ST2系统在溃疡性结肠炎中的免疫调节[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22 (12): 1663.
- [44] 曹思齐, 王凤仪, 汤胜男, 等. 芍药汤对大肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠组织中CD14, FADD, Caspase-8表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (5): 1.
- [45] 陈光华, 陈教华, 张磊昌. 姜黄素通过IL-6/STAT3信号通路调控Th17/Treg平衡治疗溃疡性结肠炎[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35 (11): 2092.
- [46] 吴东升, 曹晖, 张彧, 等. 基于IL-6/STAT3通路探讨芍药汤对溃疡性结肠炎Th17/Treg平衡的调节机制[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*: 1 (2022-08-03) [2022-09-04]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=ZSFX20220802001&uniplatform=NZKPT&v=CBx30I9aYtRwNBuFVDQUOefRsizAVvRiNHIGetOHtYdWxl4bNtCiIHGEYO2XmJMO>.
- [47] 吴东升, 曹晖, 张彧, 等. 芍药汤通过抑制HIF-1 α 调节Th17/Treg平衡治疗溃疡性结肠炎[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (16): 9.
- [48] 刘震宇. 芍药汤对UC大鼠免疫屏障的调节机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [49] 吴东升, 曹晖, 张彧, 等. 芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜免疫屏障的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (9): 6.
- [50] 曹晖, 吴东升, 张彧, 等. 基于高通量测序技术研究芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28 (1): 61.
- [51] 李令. 基于16srDNA高通量测序技术探究芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群多样性的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [52] 彭磊. 芍药汤联合美沙拉嗪肠溶片治疗湿热型溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. *中国实用医药*, 2022, 17 (10): 132.
- [53] 陈建林, 陈锦锋, 韩宇斌, 等. 芍药汤保留灌肠对湿热型溃疡性结肠炎患者炎性因子的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26 (11): 938.

第一作者: 张亚东 (1998—), 男, 硕士研究生在读, 研究方向: 中药药理学研究。

通讯作者: 于卉娟, 中药学博士, 助理研究员。
huijuanyu@tjutcm.edu.cn

修回日期: 2022-09-28

编辑: 傅如海 蔡强