

引用:刘翠翠,崔西,柳芹芹,赵高斯,史树勋.白头翁汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J].中
医药导报,2025,31(5):166-171.

白头翁汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎的 作用机制研究进展^{*}

刘翠翠¹,崔 西¹,柳芹芹¹,赵高斯²,史树勋²

(1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;

2.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 综述白头翁汤及其加减方治疗溃疡性结肠炎(UC)的各种作用机制。白头翁汤可能通过多靶点、多途径和多机制缓解肠道炎症,恢复结肠黏膜正常结构及功能,达到治愈UC的目的。作用机制主要包括调节机体免疫功能、调节细胞因子、调控细胞信号通路、抑制氧化应激反应、调节肠道菌群及修复肠黏膜屏障、调节凝血功能。

[关键词] 溃疡性结肠炎;白头翁汤;作用机制;综述

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)05-0166-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.05.029

Research Progress on the Mechanism of Baitouweng Tang (白头翁汤) and Its Modified Formulas in the Treatment of Ulcerative Colitis

LIU Cuicui¹, CUI Xi¹, LIU Qinjin¹, ZHAO Gaosi², SHI Shuxun²

(1.Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000, China;

2.Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000, China)

[Abstract] This paper reviews various mechanisms of Baitouweng Tang and its modified formulas in treating ulcerative colitis (UC). Baitouweng Tang may relieve intestinal inflammation through multiple targets, multiple pathways, and multiple mechanisms, restore the normal structure and function of the colonic mucosa, and achieve the goal of curing UC. The mechanisms mainly include regulating the immune function of the body, regulating cytokines, regulating cell signaling pathways, inhibiting oxidative stress response, regulating the intestinal flora, repairing the intestinal mucosal barrier, and regulating the coagulation function.

[Keywords] ulcerative colitis; Baitouweng Tang; action mechanism; review

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)为临床常见的肠道炎症性疾病,是一种病变位于大肠黏膜及黏膜下层的慢性非特异性炎症性疾病,以腹痛、腹泻、黏液脓血便、肛门坠胀等为主要临床表现^[1]。其病程较长且易复发,预后较差。目前UC的确切病因尚不明确。其发病机制复杂,涉及多种因素,包括免疫失衡、肠道菌群失衡、肠黏膜屏障功能障碍及凝血功能异常等。UC无特效治疗方法,病情容易反复发作,临床彻底治愈难度大。西医讲究对症治疗,起效迅速,缓解率高,能够减

少并发症的发生,但存在不良反应。近年来,中医药治疗UC展现出了较好的治疗效果,其中包含白头翁汤、芍药汤、葛根芩连汤等,虽效果发挥较西医缓慢,但药效持久稳定,安全性较高。中西医治疗各有优劣。目前其治疗目标是缓解临床症状和促进黏膜愈合。西医治疗手段多依赖于药物,包括氨基水杨酸制剂、激素、免疫抑制剂和生物制剂。这些药物主要针对炎症反应和免疫调节发挥直接作用,能在短时间内显著改善症状,尤其在控制急性发作和重症UC方面成效显著,但停药

*基金项目:甘肃省中医药科研项目(GZKP-2020-33);甘肃省中医药管理局科研项目(GZK-2019-31);甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWSKY2022-87);国家医疗质量循证管理持续改进研究项目(YLZLXZ22G029)

通信作者:史树勋,男,副主任医师,研究方向为中医药治疗溃疡性结肠炎的基础

后容易复发,且存在不同程度的副作用^[2]。研究表明,中药制剂在治疗UC方面具有较好的优势,因其可能通过多靶点调节患者机体功能,促进黏膜修复、缩短治疗周期、增强抗炎活性并减少药物依赖^[3]。

中医学将UC归属于“泄泻”“痢疾”“肠澼”“滞下”等范畴。白头翁汤始见于张仲景《伤寒论》,由白头翁、黄连、黄柏、秦皮组成,具有清热解毒、凉血止痢之功效,是临床治疗UC的经典方剂。其药物单体白头翁皂苷、黄柏碱、小檗碱、秦皮甲素及秦皮乙素等具有抗炎、抗菌、免疫调节等作用。白头翁汤在调节炎症因子水平、平衡肠道微生物群结构、介导相关信号通路、调节机体免疫等方面可取得良好疗效。本文将总结归纳白头翁汤及其加减方治疗UC的作用机制,以期为白头翁汤在临床中合理应用提供参考。

1 调节免疫功能

免疫反应在UC的发展过程中起着关键作用,免疫细胞的调节失衡会导致机体异常释放炎症细胞和炎症介质。炎症反应的发生会损伤肠道黏膜,加重UC发展。调节性T细胞(Treg)/辅助性T细胞17(Th17)的平衡是维持肠道免疫稳态的重要保障,Treg和Th17之间的平衡异常也是UC发生和发展的关键因素^[4]。白头翁汤可通过多种途径调节Treg/Th17细胞的平衡来调节UC患者的免疫系统功能。潘思敏等^[5]研究表明,白头翁汤能够上调UC小鼠模型Treg细胞的表达,下调Th1和Th17的水平。免疫细胞水平的改变可抑制促炎性细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (tumornecrosis factor- α ,TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)]的分泌,促进抗炎细胞因子转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,TGF- β)的表达,进而恢复体内T细胞平衡,提高免疫功能,减轻结肠黏膜的病理变化。小檗碱作为白头翁汤的主要成分之一,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用。小檗碱能够抑制小鼠脾脏Th17细胞分化,促进Treg细胞分化和白细胞介素-35(IL-35)表达,使UC小鼠脾脏Th17/Treg细胞达到平衡,从而起到减轻结肠黏膜炎症、保护结肠黏膜的作用^[6]。另有研究表明,小檗碱能够通过降低Th17细胞的比例、增加Treg细胞的比例来调节免疫平衡,改善UC患者的临床症状^[7]。谭朝晖等^[8]研究表明,白头翁汤能够促进Treg细胞分化,抑制Th17细胞的产生,使Th17/Treg的水平达到平衡。宋晓等^[9]研究发现,白头翁汤加减能提高免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM)等水平,调节机体内的黏附因子表达,改善机体免疫功能,减少炎症发生。缪志伟^[10]研究发现,白头翁汤能通过抑制脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)和IFN- γ 导致的TNF- α 、IL-6、白细胞介素-8(IL-8)等细胞因子分泌,降低UC小鼠肠系膜淋巴结中的Th17,并提高Treg占比,恢复Th17/Treg平衡,从而抑制过度的免疫反应。白头翁汤还能够升高CD3 $^+$ CD4 $^+$ %(辅助性T淋巴细胞百分比)和CD4 $^+$ CD8 $^+$ 水平,降低CD3 $^+$ CD8 $^+$ %(细胞毒性T淋巴细胞百分比)水平,从而有效改善免疫功能,降低炎症反应^[11]。范普雨等^[12]研究发现,白头翁汤联合透灸能够显著降低UC湿热证患者血清

IL-6、IL-8、TNF- α 、CD3 $^+$ 、CD8 $^+$ 水平,升高CD4 $^+$ 、CD4/CD8水平,从而减轻肠道炎症反应,提高机体免疫功能。此外,白头翁皂苷B4作为白头翁的主要有效成分之一,可通过抑制M1型巨噬细胞极化,促进M2型巨噬细胞极化,从而提高机体免疫功能,改善肠道炎症环境,缓解UC^[13]。综上,白头翁汤可通过调节机体免疫系统功能,减轻炎症反应的发生,达到治疗UC的效果。

2 调节细胞因子

在UC的病理过程中,促炎性细胞因子和抗炎细胞因子的动态平衡至关重要,两者之间的失衡是肠黏膜病理损伤的关键因素^[14]。白头翁汤能够通过调节促炎性细胞因子和抗炎细胞因子的表达来控制炎症反应。沈科婷等^[15]研究发现,加味白头翁汤能降低UC大鼠血清中白细胞介素-5(IL-5)水平,升高白细胞介素-10(IL-10)的水平,表明加味白头翁汤能够调节促炎和抗炎因子水平,减轻炎症浸润,促进结肠黏膜的修复。研究证实黄柏内酯可以显著降低DNA依赖的干扰素调控因子(DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors,DAI)和促炎性细胞因子的水平,恢复肠黏膜损伤,减少炎症反应^[16]。此外,加味白头翁汤灌肠能降低UC大肠湿热证患者血清促炎因子水平,增强机体免疫功能^[17-18]。研究^[19-20]发现白头翁汤可降低UC患者血清IL-1 β 、半乳糖凝集素9(Galectin-9, Gal-9)表达水,升高CD4 $^+$ /CD8 $^+$ 比值和自然杀伤细胞(NK)水平,提示白头翁汤能加快患者肠道内营养物质及液体的消化吸收,调节肠道菌群的数量和种类,调节淋巴细胞的生物活性,从而增强患者免疫功能。胡肖丽等^[21]发现白头翁汤可升高小鼠血清和结肠组织中IL-10表达水平,并降低IL-1 β 、IL-17、TNF- α 的表达,进而减轻结肠组织的炎症刺激和局部损伤,修复结肠组织黏膜物理性屏障。王叶青等^[22]研究表明,水罐疗法联合白头翁汤灌肠能降低UC患者辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)相关指标中的白细胞介素-2(IL-2)、IFN- γ 水平,升高白细胞介素-4(IL-4)、IL-10水平,表明白头翁汤可以调节Th1/Th2平衡进而调节促炎/抗炎细胞因子水平,帮助恢复肠道内免疫平衡。卓利雄等^[23]研究表明,白头翁汤加味联合美沙拉秦肠溶片能降低UC湿热证患者血清基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1,MMP-1)、IL-1 β 、二胺氧化酶(diamine oxidase DAO)与D-乳酸(D-lactic acid,D-LA)水平,表明其能够减轻机体炎症反应,保护肠黏膜屏障。综上,白头翁汤及其加减方治疗UC的作用机制可能与调控机体抗炎和促炎性细胞因子的分泌水平有关,如促进抗炎细胞因子IL-4、IL-10等的分泌,抑制促炎性细胞因子TNF- α 、IL-17、IL-1 β 等的分泌来调节体内的炎症反应。

3 调控细胞信号通路

研究表明白头翁汤不仅能通过“多靶点、多途径、多通路”机制调控UC的病理过程,还能通过活性成分与核心靶点的分子对接,抑制或激活有关信号通路来治疗UC^[24]。这些信号通路包括IL-6/Janus激酶2(JAK2)/信号转导及转录激活因子3(STAT3)、Notch受体、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白1(mTORC1)-信号转导及转录激活因子3(STAT3)-环氧化酶-2(COX-2)、

受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)/受体相互作用蛋白激酶3(RIPK3)/混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路^[25]。如XUAN-QING C N等^[26]研究发现,白头翁汤能下调UC小鼠模型IL-6/STAT3通路,降低IL-6、IL-1 β 和TNF- α 表达水平,提示白头翁汤可通过调控IL-6/STAT3通路来抑制炎症反应,改善肠道功能,最终发挥治疗UC的效果。刘伟等^[27]研究发现,白头翁汤能降低UC小鼠Notch受体1(Notch Receptor 1,Notch1)、毛状分裂相关增强子1蛋白(hairy and enhancer of split 1 protein,Hes1)、TNF- α 、IL-6及髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)表达水平,升高IL-10水平,促进Notch信号通路激活,恢复受损的肠道黏膜,保护肠道黏液屏障,减少炎症反应的发生。MAPK信号通路的激活与细胞增殖和炎症反应有关。白头翁汤可干预此通路调控细胞增殖和凋亡,改善肠道黏膜损伤和炎症。张培培等^[28]研究发现,白头翁汤能降低UC大鼠血清内毒素含量,抑制p38 MAPK/MLCK通路过度表达,促进肠黏膜机械屏障的修复,维持肠黏膜紧密连接的完整性,降低肠黏膜通透性,减轻肠道炎症反应。胡建生等^[29]研究发现,白头翁汤能通过抑制RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路激活,降低血清IL-6、TNF- α 含量以及结肠组织中RIPK1 mRNA、RIPK3 mRNA、MLKL mRNA和RIPK1、RIPK3、MLKL蛋白表达水平,从而减少坏死性凋亡发生,减轻UC小鼠肠黏膜损伤。除此之外,mTORC1信号通路与结肠炎症的发生发展具有密切联系。何琼姿等^[30]研究发现,白头翁汤灌胃可降低UC小鼠血清中IL-6及TNF- α 含量,减少结肠组织中磷酸化雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)/mTOR、磷酸化核糖体S6蛋白激酶(p-P70S6K)/核糖体S6蛋白激酶(P70S6K)、磷酸化信号转导及转录激活因子3(p-STAT3)/STAT3和COX-2 mRNA表达。白头翁汤可能通过抑制mTORC1-STAT3-COX-2信号通路预防小鼠结肠炎症。研究表明,小檗碱能通过上调miR-34a-5p表达和抑制IL-6/STAT3信号通路,减轻肠道炎症反应,有效治疗UC^[31]。综上,白头翁汤可通过调控多种信号通路,在不同病理层面发挥抗炎和免疫调节作用,调节机体炎症水平和免疫系统功能,恢复肠道的健康状态。但不同信号通路之间可能相互作用、相互影响,其交叉和协同作用机制有待后续进一步研究。

4 抑制氧化应激反应

氧化应激反应是UC发病过程中的重要机制之一。自由基的过度产生会导致细胞损伤和炎症加剧,因此,抑制氧化应激反应也是治疗UC的一个重要方向^[32]。研究^[33]表明,白头翁汤能有效减少自由基的产生,抑制机体的氧化应激反应,减轻肠黏膜损伤并促进其修复。秦皮甲素、秦皮乙素能有效抑制UC炎症因子释放,下调COX-2、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)的表达,上调核因子E₂相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)的表达水平,从而有效改善肠黏膜充血、水肿状态,发挥抗炎、抗氧化的作用^[34]。钟宇等^[35]研究发现,白头翁汤可降低UC大鼠血清和结肠组织中MPO活性及巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor,MIF)、血栓素B₂(thromboxane B₂,

TXB₂)、P-选择素(platelet endothelial cell adhesion molecule-1,P-selectin)水平,促进肠道黏膜的修复。此外,白头翁汤能够降低UC小鼠血清MPO和丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平,从而抑制氧化应激相关的炎症反应^[36]。代汝伟等^[37]研究发现,加味白头翁汤能够改善UC小鼠结肠黏膜功能,减轻炎症损伤,机制可能是通过增加结肠上皮线粒体动力相关蛋白1(dynamin-related protein,Drp1)、微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3,LC3)的表达,升高超氧化物歧化酶(superoxide Dismutase,SOD)水平。张亚粉等^[38]研究发现,白头翁合理中汤能升高UC小鼠结肠组织中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)、SOD活性,降低活性氧(reactive oxygen species,ROS)、MDA水平,改善氧化损伤,降低炎症反应,从而缓解UC小鼠结肠黏膜的损伤。综上,氧化应激与UC的慢性炎症密切相关,白头翁汤可通过调节氧化与抗氧化的平衡来改善UC症状。

5 调节肠道菌群及修复肠黏膜屏障

肠道菌群的失衡及肠黏膜屏障的完整性被破坏也被认为是UC发病的重要因素。白头翁为白头翁汤的主要药物成分,可恢复肠道菌群的平衡,调节肠道菌群代谢产物,调控信号通路及肠黏膜屏障相关蛋白表达。研究^[39]表明,白头翁皂苷能够恢复肠道菌群的多样性,促进肠道有益菌生长,抑制有害菌繁殖,改善肠道内环境稳定性。HUA Y L等^[40]研究发现白头翁汤能增加厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、软壁菌门和TM7的相对丰度,调节UC小鼠的肠道微生物群。白头翁汤可提高UC小鼠肠道菌群中厚壁菌门与拟杆菌门相对丰度,促进肠道菌群结构恢复正常,恢复肠道吸收功能,改善肠道紊乱状况^[41]。李敏等^[42]研究表明,白头翁汤灌肠联合美沙拉秦能降低UC患者肠球菌、肠杆菌数量,增加双歧杆菌、乳酸杆菌数量,说明该治疗方法可通过调节肠道菌群来促进肠黏膜恢复,改善UC患者临床症状,提高临床疗效。研究^[43]证实,小檗碱可以通过增加有益菌的数量,减少有害菌的数量,从而纠正肠道菌群紊乱,改善UC大鼠的结肠损伤。NIU C等^[44]的研究表明,白头翁汤可以调节肠道菌群中不同菌门的相对丰度,增加短链脂肪酸的生成,帮助恢复肠道的吸收功能,促进结肠黏膜屏障的修复。此外,PAN S M等^[45]研究发现,白头翁汤能够通过激活5'-腺苷酸活化蛋白激酶(5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)磷酸化,抑制雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin,mTOR)表达,上调UC小鼠紧密连接蛋白1(zonula occludens-1,ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)和闭合小环蛋白1(Claudin-1)蛋白表达,进而促进自噬修复DSS诱导的结肠炎小鼠的肠上皮屏障,改善肠黏膜通透性,以达到治疗UC的目的。蒋晓娟等^[46]研究发现,白头翁汤正丁醇提取物可能通过激活骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein,BMP)信号通路,抑制结肠细胞凋亡并促进结肠细胞增殖,恢复杯状细胞功能和黏蛋白2(Mucin 2,Muc2)的分泌,降低炎症因子的产生,从而修复受损的结肠黏膜屏障。史丽娟等^[47]研究发现,白头翁汤辨证加减能通过降低肠杆菌、大肠埃希菌数量,下调DAO、缺氧诱导因子-1 α (hy-

poxia inducible factor-1 α (HIF-1 α)、D-LA等肠屏障功能指标以及Gal-9、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-1 β 等水平来改善患者肠道菌群结构,提高肠屏障功能,缓解肠道炎症反应。综上,白头翁汤可能通过抑制有害菌生长、增加有益菌数量来调节肠道菌群的平衡,同时白头翁汤还能调节肠道菌群代谢产物,保护肠黏膜屏障的完整性,减少炎症因子的渗透和损伤,从而治疗UC。

6 调节凝血功能

凝血功能的异常也是UC发生的关键因素。UC患者血液常处于高凝状态,易并发血栓栓塞性疾病^[48]。赵旭^[49]研究发现,UC患者D-二聚体(D-dimer, D-D)水平明显升高,部分凝血活酶时间明显缩短,且这两种指标与UC患者疾病严重程度密切相关,说明UC的发病与凝血功能指标的异常关系紧密。因此,通过中医药调节凝血功能来治疗UC可为该病的治疗提供新思路。鲍炳州^[50]研究发现,白头翁汤可以改善机体血小板的异常聚集,降低UC大鼠血中TXB₂浓度,升高6-酮-前列腺素F1 α (6-keto-prostaglandin F1 α , 6-keto-PGF1 α)浓度,减少血管内血栓形成和炎症反应激活,改善血液高凝状态,从而缓解肠道黏膜病理状态。除此之外,白头翁汤保留灌肠可降低UC湿热证患者外周血血清IgG、IgA、补体成分3(complement component 3, C3)、补体成分4(complement component 4, C4)、IL-8水平,升高IL-13水平,下调纤维蛋白原(fibrinogen, FBG)、凝血酶原时间(prothrombin Time, PT)、D-D等凝血指标水平,改善患者的免疫功能、凝血功能及临床症状,修复受损肠黏膜^[51]。UC患者血液通常处于高凝状态,易形成血栓。白头翁汤中的有效成分可能通过抑制机体血小板的聚集和活化,改善高凝状态,减轻肠道的微循环障碍来治疗UC。炎症与凝血功能异常密切相关,白头翁汤的抗炎作用也有助于间接改善凝血功能紊乱。白头翁汤可通过抑制炎症反应,减少血栓形成的风险,进而促进UC患者的肠道功能恢复。这种多途径的作用机制进一步说明了白头翁汤能通过多种途径和多种机制之间的相互作用来治疗UC。白头翁汤及其加减方治疗UC作用机制见图1。

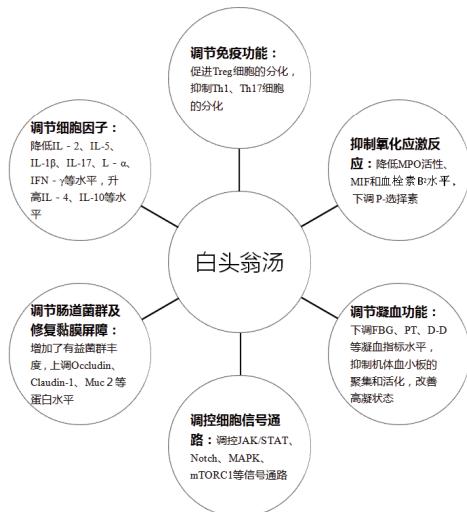


图1 白头翁汤治疗UC的作用机制

7 总结与展望

白头翁汤及其加减方主要通过维持自身免疫平衡,控制炎症水平和抑制氧化应激反应,调节细胞信号通路,调节肠道菌群及修复黏膜屏障,调节凝血功能等多种机制来治疗UC。白头翁汤及其加减方可通过这些作用机制缓解肠道炎症反应,恢复肠黏膜屏障结构及功能,且不良反应明显降低。尽管大量研究表明白头翁汤及其加减方可通过多途径治疗UC,展现了其在UC治疗中的广泛前景和应用,但仍存在以下问题与挑战。(1)作用机制尚不明确。尽管有研究探讨了白头翁汤治疗UC的可能机制,但仍不够全面和深入,其具体的作用靶点和通路仍有待进一步研究。(2)白头翁汤及其加减方药味较多,具体药物及药物有效成分对应的作用机制研究较少,有待进一步加强验证。(3)信号通路是UC研究发展的新兴领域,引起了医学界广泛关注。目前研究主要集中于某条信号通路与某个关联靶蛋白之间的关系,缺乏相关基因和通路及各通路之间相互干扰的研究。(4)目前UC证型主要分为热毒炽盛证、大肠湿热证、寒热错杂证、脾肾阳虚证、肝郁脾虚证等。当前UC动物模型类型造模单一且不足,多数研究并未明确辨证。(5)白头翁汤及其加减方通过调节凝血功能治疗UC的研究相对较少,缺乏实验研究及临床研究的数据支撑。因此针对以上问题,在今后的研究应从微观角度,观察组织、细胞、分子等层面,进一步研究其作用机制和治疗规律;运用现代药物分析学、网络药理学等方法研究其具体活性成分,进一步明确其作用机制;构建信号通路网络模型,模拟不同信号通路之间的相互作用,以揭示不同信号通路之间的关系;建立不同证型的UC动物模型,将中医药与临床辨证理念紧密结合,探索白头翁汤及其加减方干预不同证型UC动物模型的作用机制,为临床不同证型的用药提供指导;开展多中心、大样本、随机、双盲的临床研究及实验研究,深入探究凝血功能在治疗UC中的作用机制。

参考文献

- [1] YU Y R, RUBEN RODRIGUEZ J. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes[J]. Semin Pediatr Surg, 2017, 26(6):349-355.
- [2] 史瑞,李军祥,沈洪,等.溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识(2023)[J].中华中医药杂志,2024,39(1):288-296.
- [3] SHEN H, ZHANG S S, ZHAO W X, et al. Randomised clinical trial: Efficacy and safety of Qing-Chang-Hua-Shi granules in a multicenter, randomized, and double-blind clinical trial of patients with moderately active ulcerative colitis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139:111580.
- [4] 赵继亭,黄迪,闫华,等.Treg/Th17细胞在溃疡性结肠炎中的作用[J].中医学报,2024,39(2):343-348.
- [5] 潘思敏,黄梦芬,王春丽,等.白头翁汤通过调节T淋巴细胞平衡治疗溃疡性结肠炎小鼠的机制研究[J].中药新药与临床药理,2023,34(4):433-442.

- [6] 唐庆,范恒,张丽娟,等.小檗碱对结肠炎小鼠Th17/Treg细胞分化及IL-35的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(1):1-5.
- [7] DONG Y L, FAN H, ZHANG Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/β-catenin pathway[J]. Int J BiolSci, 2022, 18(4):1381-1397.
- [8] 谭朝晖,张斯汉,刘荣火,等.白头翁汤对溃疡性结肠炎患者Th17/Treg细胞失衡调节作用[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(7):191-194.
- [9] 宋晓,令狐庆.白头翁汤加减治疗轻度溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清炎症因子、免疫指标的影响分析[J].中国实用医药,2023,18(24):123-126.
- [10] 缪志伟.白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的机制探讨以及新加白头翁汤的临床疗效评价[D].南京:南京中医药大学,2020.
- [11] 申文静,姚蕊,聂珍静.改良白头翁汤结合麦滋林-S灌肠调节溃疡性结肠炎患者机体炎症反应及免疫功能的作用研究[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(10):702-706.
- [12] 范普雨,王宁.白头翁汤联合透灸对湿热型溃疡性结肠炎患者炎症细胞因子和免疫功能的影响[J].中医学报,2021,36(6):1335-1338.
- [13] 孙洁,史肖华,李彩云,等.白头翁皂苷B4基于调节巨噬细胞极化对小鼠溃疡性结肠炎的影响[J].中国医药导报,2023,20(7):27-31.
- [14] NAKASE H, SATO N, MIZUNO N, et al. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(3):103017.
- [15] 沈科婷,胡波,陈新胜.加味白头翁汤对溃疡性结肠炎模型大鼠血清IL-5、IL-10影响[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(5):43-46.
- [16] LIU S J, ZHANG S F, LV X Y, et al. Limonin ameliorates ulcerative colitis by regulating STAT3/miR-214 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105768.
- [17] 武莹.加味白头翁汤灌肠治疗对大肠湿热型溃疡性结肠炎患者细胞因子的影响[J].临床研究,2023,31(9):93-96.
- [18] 孙怡,张泽旗,彭作英.加味白头翁汤灌肠治疗湿热型溃疡性结肠炎的疗效观察及对血清IL-17、TNF-α的影响[J].中国中医药科技,2022,29(1):71-73.
- [19] 陈超锋,林小燕.白头翁汤加减对溃疡性结肠炎患者疗效及半乳糖凝集素9和白细胞介素1β表达水平的影响[J].广州中医药大学学报,2021,38(9):1815-1820.
- [20] 马乾章,李云,丁原全.白头翁汤加味联合美沙拉嗪缓释片治疗热毒炽盛型溃疡性结肠炎的临床疗效观察[J].海南医学院学报,2019,25(12):918-922.
- [21] 胡肖丽,华永丽,纪鹏,等.白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠的作用及对炎性细胞因子的影响[J].中成药,2023,45(1):246-250.
- [22] 王叶青,曹晖,余艳兰,等.水罐疗法联合白头翁汤灌肠对溃疡性结肠炎患者Th1/Th2免疫平衡及肠黏膜屏障功能的影响[J].现代生物医学进展,2023,23(11):2098-2101,2077.
- [23] 卓利雄,曾微微,羊章凯,等.白头翁汤加味联合美沙拉嗪肠溶片用于治疗湿热型溃疡性结肠炎的疗效观察[J].四川中医,2024,42(1):114-117.
- [24] 缪志伟,徐艳,宁丽琴,等.白头翁汤治疗溃疡性结肠炎分子机制的网络药理学分析及初步验证[J].中国中药杂志,2020,45(8):1808-1815.
- [25] ZHENG S H, XUE T Y, WANG B, et al. Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: The mechanisms of signaling pathway regulations[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(7): 1781-1798.
- [26] XUAN-QING C N, XIANG-YU L V, SHI-JIA L U. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating intestinal microbiota and the IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113357.
- [27] 刘伟,刘又前,蒋翠花,等.基于Notch信号通路研究白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠黏液屏障的保护作用[J].中草药,2023,54(16):5257-5266.
- [28] 张培培,杨欣,梁国强,等.加味白头翁汤通过p38 MAPK-MLCK信号通路影响溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜紧密连接蛋白[J].中国中药杂志,2021,46(21):5719-5726.
- [29] 胡建生,王雯,杨雪亮,等.基于RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路探讨白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜愈合的影响[J].中国中医药信息杂志,2024,31(7):106-112.
- [30] 何琼姿,韦鹏,刘欢欢,等.白头翁汤对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠组织mTORC1-STAT3-COX-2信号通路的影响[J].南京中医药大学学报,2023,39(1):50-56.
- [31] 陈琴,张志云,石西南,等.基于IL-6/STAT3信号通路探讨miR-34a-5p过表达对溃疡性结肠炎的影响及小檗碱的干预作用[J].山东医药,2024,64(1):1-5.
- [32] ELMAKSOUD H A A, MOTAWEA M H, DESOKY A A, et al. Hydroxytyrosol alleviate intestinal inflammation, oxidative stress and apoptosis resulted in ulcerative colitis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142: 112073.
- [33] ANSARI M N, REHMAN N U, KARIM A, et al. Role of oxidative stress and inflammatory cytokines (TNF-α and IL-6) in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats: Ameliorated by *Ostostegiafruticosa*[J]. Life (Basel), 2021, 11(3): 195.
- [34] 陈韵之,田蕾.秦皮甲素对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜的改善作用[J].中成药,2020,42(5):1324-1328.
- [35] 钟宇,郑学宝,叶华,等.白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠的

- 疗效及免疫机制的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(12):15-21.
- [36] WEI P, HE Q Z, LIU T T, et al. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by suppressing leucine-related mTORC1 signaling and reducing oxidative stress[J]. J Ethnopharmacol,2023,304:116095.
- [37] 代汝伟,高志远,王欣,等.自拟加味白头翁汤通过调节Drp1/LC3改善急性UC小鼠结肠上皮细胞线粒体功能的研究[J].中国中医急症,2023,32(9):1534-1539,1559.
- [38] 张亚粉,左振魁,菅洪磊,等.白头翁合理中汤加减通过调控AMPK/mTOR/p70S6K信号通路介导的自噬对小鼠溃疡性结肠炎的改善作用[J/OL].中成药,1-7[2024-10-25]<http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20240628.1710.004.html>.
- [39] LIU Y L, ZHOU M Y, YANG M, et al. Pulsatillachinenissaponins ameliorate inflammation and DSS-induced ulcerative colitis in rats by regulating the composition and diversity of intestinal flora[J]. Front Cell Infect Microbiol,2021,11:728929.
- [40] HUA Y L, JIA Y Q, ZHANG X S, et al. Baitouweng Tang ameliorates DSS-induced ulcerative colitis through the regulation of the gut microbiota and bile acids via pathways involving FXR and TGR5[J]. Biomed Pharmacother,2021,137:111320.
- [41] 胡静怡,朱磊,连紫宇,等.白头翁汤对溃疡性结肠炎模型小鼠肠道菌群及短链脂肪酸的影响[J].南京中医药大学学报,2021,37(6):817-822.
- [42] 李敏,屈银宗.白头翁汤灌肠联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎44例临床观察[J].湖南中医杂志,2022,38(7):8-11,15.
- [43] 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.
- [44] NIU C, HU X L, YUAN Z W, et al. Pulsatilla decoction improves DSS-induced colitis via modulation of fecal-bacteria-related short-chain fatty acids and intestinal barrier integrity[J]. J Ethnopharmacol,2023,300:115741.
- [45] PAN S M, WANG C L, HU Z F, et al. Baitouweng decoction repairs the intestinal barrier in DSS-induced colitis mice via regulation of AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. J Ethnopharmacol,2024,318(Pt A):116888.
- [46] 蒋晓娟,王亚东,孙娟,等.白头翁汤正丁醇提取物通过激活BMP信号通路治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究[J].中国中药杂志,2024,49(7):1762-1773.
- [47] 史丽娟,鲁海,徐慧,等.白头翁汤辨证加减对溃疡性结肠炎(热毒炽盛证)患者的疗效及炎症因子、肠道菌群的影响[J].四川中医,2024,42(10):124-127.
- [48] GALA D, NEWSOME T, ROBERSON N, et al. Thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: A comprehensive overview[J]. Diseases,2022,10(4):73.
- [49] 赵旭.D-二聚体、部分凝血活酶时间与溃疡性结肠炎患者疾病严重程度的关系[J].中国肛肠病杂志,2023,43(4):45-47.
- [50] 鲍炳州.白头翁汤治疗溃疡性结肠炎(湿热型)患者凝血状态及对大鼠TXB2、6-keto-PGF1 α 表达的影响[D].合肥:安徽中医药大学,2020.
- [51] 张鑫龙.白头翁汤保留灌肠对湿热型溃疡性结肠炎(直肠型)、免疫、凝血功能影响的临床观察[D].合肥:安徽中医药大学,2019.

(收稿日期:2024-10-30 编辑:蒋凯彪)