

基于肠道菌群探讨中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展

白圣弘¹, 刘天教², 梁国英^{3*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²三亚市中医院制剂中心, 海南 三亚

³黑龙江中医药大学附属第一医院消化一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年8月10日; 录用日期: 2024年9月2日; 发布日期: 2024年9月11日

摘要

溃疡性结肠炎是一种累及结直肠的慢性复发性炎症性肠病, 其发病机制尚未明确, 现有大量研究表明, 肠道菌群失衡与溃疡性结肠炎发生发展密切相关。目前西医治疗多采用5-氨基水杨酸、激素、免疫抑制剂等药物, 短期内疗效明显, 然而长期使用疗效欠佳, 并伴随多种不良反应, 因此寻求防治溃疡性结肠炎的新方法迫在眉睫。近年来, 随着对传统中医药的深入探索, 众多研究表明, 中药单体及中药复方可以通过多靶点、多环节、全方位调节肠道菌群进而降低肠黏膜炎症反应, 干预溃疡性结肠炎的进展, 未来有望在提高疗效、改善患者生活质量、降低复发率等方面取得更大进展, 成为防治溃疡性结肠炎的新热点。基于此, 本文通过综述肠道菌群与溃疡性结肠炎的相互关系以及中医药调控肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展, 以期为临床治疗该病提供新思路。

关键词

肠道菌群, 溃疡性结肠炎, 中医药

Research Progress in the Treatment of Ulcerative Colitis with Traditional Chinese Medicine Based on Intestinal Flora

Shenghong Bai¹, Tianjiao Liu², Guoying Liang^{3*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Preparation Center of Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sanya Hainan

³Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 白圣弘, 刘天教, 梁国英. 基于肠道菌群探讨中医药治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 573-582. DOI: 10.12677/acm.2024.1492501

Abstract

Ulcerative colitis is a chronic recurrent inflammatory bowel disease involving the colon and rectum. Its pathogenesis is not well understood. A large number of studies have shown that intestinal flora imbalance is closely related to the occurrence and development of ulcerative colitis. At present, Western medicine mainly uses 5-amino-salicylic acid, hormones, immunosuppressants and other drugs. The short-term effect is obvious, but the long-term effect is not good, and accompanied by a variety of adverse reactions. Therefore, it is urgent to seek a new variety of adverse reactions. Therefore, it is urgent to seek a new method to prevent ulcerative colitis. In recent years, with the in-depth exploration of traditional Chinese medicine, many studies have shown that Traditional Chinese Medicine monomer and compound can regulate intestinal flora in a multi-target, multi-link and all-round way, thus reducing intestinal mucosal inflammation and interfering with the progression of ulcerative colitis. In the future, it is expected to make greater progress in improving the curative effect, improving the quality of life of patients, and reducing the recurrence rate, and become a new hot spot in the prevention and treatment of ulcerative colitis. Based on this, this paper reviews the relationship between intestinal flora and ulcerative colitis and the research progress of Traditional Chinese Medicine regulation of intestinal flora in the treatment of ulcerative colitis, in order to provide new ideas for clinical treatment of this disease.

Keywords

Intestinal Flora, Ulcerative Colitis, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因未明的慢性非特异性炎症性肠病,其病变特征多为连续性、弥漫性改变,常累及结、直肠的黏膜及黏膜下层,临床多表现为反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状。近年来,UC的发病呈逐年上升的趋势[1][2],西医治疗多采用5-氨基水杨酸、激素、免疫抑制剂等进行治疗,不仅需要长期用药,且副作用较大,严重影响了人们的生活质量[3]。UC的发病机制,至今仍是医学界亟需解决的难题,但多项研究表明其与肠道菌群的变化关系密切[4][5]。中医以其特有的多靶点、多环节、全方位的治疗,通过改变肠道菌群结构,恢复肠道微生态平衡,从而修复肠道黏膜屏障的损伤,对于UC的改善具有显著疗效[6]。基于此,笔者检索近五年中医药调节肠道菌群治疗UC的相关文献,以期能为UC的治疗提供新思路。

2. 中医学对UC的认识

中医学中无溃疡性结肠炎这一病名,根据其临床表现,可将其归属于“久痢”、“肠癖”、“便血”等范畴。其发病基础多为素体脾虚,多因外邪侵袭、饮食不节、情志不畅等因素诱发[7]。正如《素问》曰:“湿盛则濡泻”,“春伤于风,夏生飧泄”,“暴注下迫,皆属于热”;《杂病源流犀烛·泄泻源流》曰“湿盛则飧泄……是泄虽有风寒热虚之不同,要未有不源于湿者也”[8]。提示风寒湿热皆可致泻,而

湿邪贯穿发病的始终。《诸病源候论》曰：痢由脾弱肠虚，……肠虚不复，故赤白连滞，……血痢者，热毒折于血，入大肠故也。说明该病多因脾胃虚弱，清浊不分，湿热下注大肠所致。综上所述，该病病性为本虚标实，患者平素脾气虚弱，难以抵御外邪侵袭。脾失健运难以运化水湿，加之饮食不节，中焦气机壅塞，或因情志不遂，肝郁乘脾，导致湿热瘀毒蕴积肠道，气血失调而发为本病。

3. 肠道菌群失调与 UC 的关系

3.1. 肠道菌群概述

肠道生态系统是动态的，其中肠道菌群多达 100 万亿个，其编码基因之丰富，百倍于人类，通常被称为“宏基因组”[9]，更被誉为“人类的第二个基因组”[10]。肠道菌群的功能主要包括促进肠道吸收、抵御病菌侵袭、保护肠道上皮等[6]。其作用机制较为复杂，肠道菌群可以通过代谢膳食纤维、蛋白质和多肽等产生短链脂肪酸(SCFAs) [11]，SCFAs 通过激活 G 蛋白偶联受体及抑制组蛋白脱乙酰基酶，进而调控巨噬细胞核转录因子(NF- κ B)介导的促炎因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-12)产生，从而促进结肠上皮修复[12]。肠道菌群还可通过分解代谢色氨酸(TRP)产生多种吲哚衍生物，从而调节多种炎性因子的生成[13]。同时，肠道菌群的变化会影响黏蛋白的分泌，破坏黏液屏障[14]，使更多抗原穿过上皮屏障从而激活免疫细胞中的巨噬细胞(MPs)和树突状细胞(DCs) [15]，并且进一步激活 NF- κ B 等信号通路，导致促炎因子释放增加，MPs 通过分泌针对调节性 T 细胞(Tregs)的 IL-10 和针对辅助性 T 细胞 17(Th17)的 IL-1 β 来调节 T 细胞的活性和功能，DCs 可通过向幼稚 T 细胞呈递抗原并激活 T 细胞，使其分化为多种辅助性 T 细胞或 Treg 等，从而调节促炎细胞因子的形成[16]-[19]。

3.2. UC 影响肠道菌群的变化

研究表明，UC 与肠道菌群紊乱密切相关，张婷等[20]通过收集 113 例 UC 患者的粪便，进而发现 UC 患者肠球菌、酵母菌、拟杆菌等细菌数量显著增加，真杆菌数量明显低于健康受试者。Herrera-deGuise C 等[21]发现 UC 患者的肠道微生物丰富度和多样性较低，潜在有害细菌增加。余今菁等[22]通过对比 UC 患者和健康人群的粪便样本，发现 UC 患者肠道菌群结构和丰度出现显著异常，有益菌群的减少，导致肠道代谢和免疫功能受损，同时条件致病菌的数量显著增加，从而诱导 UC 发生发展。HE XX 等[23]发现 UC 患者与健康患者对比，其拟杆菌门及厚壁菌门的数量增加，变形菌门和志贺菌相对减少。当 UC 发生时，肠道微生态被破坏，肠道菌群的变化影响肠道代谢及免疫功能，从而导致肠黏膜屏障损伤，促进 UC 的发生[24]，同时肠黏膜屏障受损反而加剧肠道菌群的失衡，二者相互影响，使 UC 病情加剧[25]。因此通过调整肠道菌群可以减轻 UC 症状，恢复肠黏膜屏障的完整性，为 UC 的防治提供了新策略。

4. 中医药调节肠道菌群治疗 UC

UC 根据其临床表现，可将其归属于“久痢”、“肠癖”、“便血”等范畴。活动期多属实证，多因湿热蕴肠，气血不调，热毒、痰浊、瘀血互结于肠道所致；缓解期多属虚实夹杂，病机为脾虚湿困，失于运化，迁延日久可导致脾肾两虚[7]。因此该病以脾虚为本，湿热瘀毒互结为标，《类症治裁》中认为此病因胃腑湿蒸热壅所致，治疗时应以清热祛湿为要。《黄帝内经》言：“邪之所凑，其气必虚”，《景岳全书》中提到“百病皆由脾胃衰而生”，因此治疗时应注重健脾温中，扶正祛邪。《素问·五脏别论》中提到“五脏六腑之气味，皆出于胃”，因此治疗 UC 时不能过用苦寒之品，以免伤及胃气。基于此，中医药治疗 UC 应根据患者情况进行辨证施治，着重于健脾，根据不同的症候采用清热、祛湿、疏肝、补肾等治法。研究发现，中医药可能通过调节肠道菌群减少炎症因子的释放进而修复肠黏膜屏障，有望成为防治 UC 的新方法。

4.1. 中药单体

多项研究表明许多中药单体及其有效组分均具有调节肠道菌群的作用,通过减少有害菌的数量,增加有益菌的丰度,进而改善 UC 的症状。

荆芥作为一种药食同源的植物,研究发现其有效成分可显著改善 UC 临床症状。Ye X 等[26]发现荆芥提取物作用于 DSS 诱导的小鼠时可通过减少对 Toll 样受体 4 (TLR4)的刺激及激活细胞炎性因子进而发挥抗炎作用,其通过下调有害菌例如梭菌目和脱硫弧菌的数量并上调有益菌如鼠李科和乳酸杆菌的数量,从而增加 SCFAs 的产量来缓解 UC。

黄连、干姜作为临床治疗 UC 的经典药对,研究表明从黄连中提取的小檗碱和干姜中提取的 6-姜烯酚均可有效抑制肠道炎症,调节肠道微生态进而减少肠道损伤。魏海梁等[27]通过观察小檗碱和 6-姜烯酚作用于葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠模型,可使血清炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等含量显著降低,且改善 UC 小鼠肠道菌群,使疣微菌门、梭菌纲相对丰度减少,芽孢杆菌纲相对丰度增多。甘金刚等[28]发现盐酸小檗碱可有效减轻 UC 患者炎症,有效恢复肠道菌群的多样性。

大黄作为治疗 UC 的常用药物,多项研究表明其对于 UC 具有显著疗效[29],其中从大黄中提取的大黄酸和大黄素,在改善肠道炎症方面展现出显著的治疗潜力。高飞等[30]研究发现大黄酸和大黄素可通过调节 PI3K/AKT 信号通路进而调节细胞炎症、自噬、凋亡等生理活动,大黄酸还可显著提高乳酸杆菌数量,大黄素[31]可通过调节 PPAR γ 信号进而抑制炎症通路,同时可以调节肠道菌群,增加蓝藻细菌的丰度,减少变形菌、肠杆菌等细菌丰度。

龚梦娟等[32]研究发现火麻仁油可通过调节肠道菌群,增加厚壁菌门,减少罗氏菌从而减轻小鼠的肠道炎症反应。袁丽等[33]通过实验证明陈皮酵素抑制有害菌的生长并促进有益菌的繁殖,有利于恢复肠道微生态。卢群等[34]通过对 UC 大鼠的实验得出银杏提取物可降低大鼠结肠组织中炎症因子的表达,改善肠粘膜功能,显著降低肠道中肠球菌、大肠杆菌水平,同时使乳酸杆菌、双歧杆菌水平升高。吴昊等[35]通过观察雷公藤治疗 UC 小鼠模型后的各项指标发现,雷公藤在一定程度上具有恢复肠道菌群、改善菌群组成与结构的作用。吴莘等[36]研究发现鱼腥草多糖可以抑制小鼠血清中促炎因子的表达,增加结肠长度,促进肠道菌群丰度和结构的恢复。范荣珍等[37]研究显示姜黄素可以调节肠道微环境,改善肠道屏障功能,进而改善 UC 症状。周亚妮等[38]通过对 UC 小鼠的实验得出蒲公英多糖显著抑制小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的水平,使肠道中大肠杆菌数量明显下降,乳酸杆菌和双歧杆菌数量显著增加。李丽等[39]研究发现地榆一定程度上能够改善 UC 大鼠肠道菌群多样性,调节紊乱的肠道菌群。宋洁等[40]研究发现木香栓内酯能够改善结肠病理损伤,恢复肠道稳态,进而改善 UC 症状。

综上,多种中药单体及其有效组分可有效调节肠道菌群的多样性、种类及丰度,减轻肠道炎症反应,改善肠道病理损伤,在防治 UC 方面有着巨大潜力。

4.2. 中药复方

根据 UC 不同的临床表现,可将 UC 分为大肠湿热证、热毒炽盛证、浊毒内蕴型、脾虚湿蕴证、寒热错杂证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、气滞血瘀证等不同的证型[2] [7]。中药复方可根据不同证型随症加减,对治疗 UC 有较好的疗效。

4.2.1. 大肠湿热证

葛根芩连汤出自《伤寒论》,用于治疗协热下利。龙鑫月等[41]研究发现葛根芩连汤可显著降低血清中炎症因子水平,调节患者机体免疫功能,上调肠道中如双歧杆菌、乳酸杆菌以及肠球菌等有益菌水平,进而改善 UC 患者不良反应。黄芩汤具有清热止痢,和中止痛的功效,刘雅清等[42]通过 UC 小鼠模型的

实验发现,黄芩汤能够抑制炎症反应,通过增加拟杆菌门、柔壁菌门的相对丰度,减少厚壁菌门等有害菌的丰度,促使紊乱的肠道菌群再平衡,进而修复损伤的肠黏膜。芍药汤作为治疗湿热痢疾的经典方,对于 UC 有较好的疗效,凌霄等[43]研究发现,该方可通过下调炎症因子、改善肠道菌群,进而改善 UC 小鼠的症状。周正华等[44]研究显示青赤散可调节肠道菌群,其可以通过恢复结肠长度、增加短链脂肪酸、抑制 Treg/Th17 免疫失衡来改善 UC 症状。慢溃宁方凝聚了董建华院士治疗 UC 的多年临床经验,姬永宽等[45]研究发现,该方可抑制细胞焦亡进而调节免疫,通过影响炎症因子的释放减轻结肠损伤,同时调整肠道菌群失调,达到改善 UC 的作用。

4.2.2. 热毒炽盛证

白头翁汤作为治痢经典名方,具有清热解毒,凉血止痢之效,胡静怡等[46]通过 UC 小鼠模型的试验发现白头翁汤可显著降低 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的表达,恢复肠道菌群多样性,维持肠道稳态,进而达到治疗 UC 的作用。韩云雨等[47]研究发现,仙方活命饮具有上调抑炎因子、减少促炎因子释放的作用,同时调节肠道菌群,加快 UC 的恢复。王泽惠等[48]研究发现清热愈疡汤通过提高肠道中双歧杆菌水平,降低乳酸杆菌、肠杆菌、肠球菌水平,使肠道微生态恢复平衡,明显改善 UC 患者症状。

4.2.3. 浊毒内蕴型

李雪可等[49]通过对自拟泄浊解毒方研究发现,运用该方治疗 UC 患者后,可使患者肠道中厚壁菌门、拟杆菌门、双歧杆菌属、乳杆菌属等有益菌增多,减少如放线菌门、变形菌门等致病菌。郑敏等[50]研究显示,葛根红藤解毒汤可有效减少细胞炎症因子的释放,调节肠道微生态,从而维持肠道菌群的动态平衡。

4.2.4. 脾虚湿蕴证

参苓白术散作为健脾渗湿止泻的代表方,临床中备受广泛认可与应用。马琪等[51]研究发现该方作用于 UC 小鼠可有效改善小鼠结肠黏膜损伤,降低肠道通透性,调节肠道菌群的组成及丰度,进而达到治疗 UC 的作用。魏秀楠等[52]研究发现安肠愈疡汤可显著降低 NF- κ B 等通路中炎性因子的表达,恢复肠道菌群的多样性及丰度,从而促进肠黏膜屏障修复。杨颖等[53]运用健脾补督汤治疗脾虚湿蕴型 UC 患者,干预后发现该方可显著改善 UC 患者肠道菌群结构及肠黏膜炎症反应,加快 UC 的恢复。

4.2.5. 寒热错杂证

半夏泻心汤出自仲景《伤寒论》,通过寒热平调起到止泻的作用,陈健等[54]研究发现,该方通过调节细胞因子进而恢复 Th1/Th2 免疫平衡,促进益生菌的增殖,抑制条件致病菌的生长,促使肠道炎症改善,达到治疗 UC 的目的。甘草泻心汤作为半夏泻心汤的加减方,同样对于 UC 的治疗具有较好的疗效,沈灵娜等[55]研究显示,该方通过降低小鼠促炎因子及调节肠道菌群从而遏制 UC 进展。乌梅丸源自《伤寒论》,主治久泻久痢,王福英等[56]研究发现,该方使 UC 患者肠道中双歧杆菌和乳酸菌含量升高,大肠杆菌含量降低,有效修复肠道黏膜,改善 UC 患者症状。

4.2.6. 肝郁脾虚证

四逆汤具有温中回阳之效,陈泰宇等[57]通过对 UC 小鼠的实验得出四逆汤可以有效阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路,从而抑制炎症因子的释放,同时改善肠道微生态失调,使肠道中有益菌增多、致病菌减少以达到治疗 UC 的作用。怡情止泻汤是基于肝郁脾虚所创的经验方,付荣华等[58]研究证实怡情止泻汤治疗 UC 患者可显著改善肠道黏膜病变,调节肠道菌群的结构,维持肠道稳态,促使 UC 患者加速恢复。

4.2.7. 脾肾阳虚证

薏苡附子败酱散是《金匮要略》中治疗“肠痈”的经典方,李红琳等[59]通过分析薏苡附子败酱散作

用于 UC 小鼠模型得出, 该方可以改善肠道菌群结构, 提高菌群的多样性及丰度, 保护肠道微生态, 达到治疗 UC 的作用。张慧俭等[60]通过对 UC 患者的治疗证实, 补脾益肾方可通过降低血清中炎症因子及免疫因子水平, 调控肠道菌群使其恢复动态平衡从而阻止 UC 进展。周文等[61]研究发现四神丸可能通过调节 Th1/Th2、Th17/Treg 等细胞平衡以及调节肠道菌群来治疗 UC 相关的炎症和肠道微生态失衡。

4.2.8. 气滞血瘀证

汪悦等[62]通过观察益气解毒化瘀方作用于 UC 小鼠模型发现, 该方可调节肠道菌群进而维持肠道稳态, 通过调控 NLR/NF- κ B 信号通路降低炎症因子的释放, 减轻肠黏膜的损伤达到拮抗 UC 的作用。施丽婕等[63]研究发现, 化瘀通阳方可以调节 UC 肠道菌群的丰度变化, 上调乳杆菌等有益菌, 减少致病菌, 改善肠道通透性, 保护肠黏膜屏障, 进而达到缓解 UC 的作用。柳越冬教授总结其治疗 UC 的临床经验, 精心研制出优化溃结方, 李娜等[64]研究发现, UC 小鼠模型经该方治疗后, 肠道中有益菌丰度增多, 产生大量如乳酸、短链脂肪酸等保护肠道的抗菌物质, 使肠道微环境得到优化, 有利于 UC 的恢复。

综上, 中药复方成分复杂, 其有效成分可通过多通路直接或间接的作用于肠道菌群, 增加有益菌, 减少条件致病菌, 使宿主肠道菌群维持稳态, 同时调节抑炎因子与促炎因子的动态平衡, 减轻肠道炎症, 修复肠黏膜屏障, 进而缓解 UC。

4.3. 其他治疗

4.3.1. 针灸治疗

研究表明针灸可以通过调节肠道菌群达到治疗 UC 的作用, 谢林延等[65]研究发现针灸可使肠道菌群恢复稳态, 调节 Th17/Treg 水平, 有效改善 UC 患者症状。周丽等[66]研究证实温针灸可减少致炎因子的释放, 减轻肠黏膜炎症反应, 调节肠道菌群失衡, 改善肠道微生态环境。穆韵浓[67]通过观察艾灸神阙穴后 UC 小鼠肠道菌群的变化, 发现艾灸治疗可有效改善小鼠肠道菌群结构, 恢复菌群多样性及丰度, 减轻结肠炎症以阻止 UC 进展。

4.3.2. 中药灌肠

中药灌肠治疗能够直达病所, 对于 UC 的改善效果显著。周晓丽等[68]研究发现青柏溃结汤灌肠治疗 UC 患者可有效改善其血清炎症因子水平, 调节肠道菌群, 使肠道中有益菌增加、致病菌减少, 有利于患者的好转。敬秀平等[69]研究发现, 相较于西药灌肠, 加味白头翁汤灌肠可显著改善 UC 患者症状, 且不良反应较少, 使紊乱的肠道菌群恢复正常, 促进肠黏膜修复, 治疗 UC 疗效显著。常为伟等[70]运用消溃方治疗 UC 患者, 观察发现消溃方灌肠治疗显著改善患者各项症状, 通过上调 UC 患者肠道中有益菌的相对丰度, 下调有害菌的相对丰度, 改善肠道黏膜屏障功能以减轻 UC。

4.3.3. 穴位贴敷

穴位贴敷疗法最早见于《五十二病方》, 多项研究表明[71]穴位贴敷在治疗 UC 方面疗效显著, 其操作简便, 同时不良反应微乎其微, 临床上可单独使用, 也可联合中药及西药口服治疗。陈凯[72]研究发现, 溃结宁膏穴位贴敷治疗可调节肠道菌群, 降低炎症因子的释放, 修复肠道黏膜, 减轻 UC 炎症。

5. 总结与展望

目前 UC 发病机制尚未明晰, 但现有资料显示, 肠道菌群紊乱与 UC 发病息息相关。大量临床及实验研究表明, 肠道菌群或将成为 UC 防治的新突破点。本文主要针对近五年中药单体、中药复方、针灸、灌肠及穴位贴敷通过调节肠道菌群改善 UC 进行总结与分析, 从目前研究来看, 中医药调节肠道菌群的作用机制主要有以下几点: 一是调节细胞因子的表达, 通过维持促炎因子与抗炎因子的动态平衡, 恢复

肠道的免疫应答,减轻肠道炎症;二是通过上调有益菌、下调致病菌进而调节紊乱的肠道菌群;三是通过调节肠道相关蛋白的表达,保持肠上皮细胞完整性,减轻肠道黏膜损伤。本文研究发现小檗碱、大黄酸、陈皮酵素等中药提取物可显著改善肠道菌群的结构及丰度;治疗 UC 的中药复方,多以清热祛湿、健脾止泻、化瘀止血等为主,这也与 UC 虚实夹杂的病机相吻合。

中医药治疗 UC 强调个体化治疗,根据患者的不同情况进行辨证论治,这也正与肠道菌群的个体差异相契合。中医药干预 UC 具有多靶点、多环节、全方位的特色,未来临床前景广阔。然而中药复方成分复杂,其作用机制难以阐明。现有研究大多为 UC 动物模型,难以完全模拟人体肠道微环境,且动物模型较为单一,难以满足不同中医证型的需求。此外,大多实验样本研究量较少,其结果的可靠性或受一定影响。因此,今后还需对中医药治疗 UC 进行大样本、全方位的深入规范研究,补充中医药治疗方法,为 UC 的治疗提供更丰富的理论与实验依据,以期发现更多有效的治疗方法及药物。同时,中医药也应与现代医学相结合,运用宏基因组测序、体内外模型、蛋白质组学及生物信息学等先进检测方法,探索中医药防治 UC 之机理,以期为 UC 的治疗领域注入创新思路与策略。

基金项目

全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目(国中医药人教函(2019)36号);黑龙江中医药大学合作科研项目(22012210013)。

参考文献

- [1] 吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [2] 中国中西医结合学会.溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2023,43(1):5-11.
- [3] 吴开春,阴玥,万健,等.溃疡性结肠炎认识新视角[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(3):163-167+172.
- [4] Du, L. and Ha, C. (2020) Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, **49**, 643-654. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005>
- [5] Kedia, S., Ghosh, T.S., Jain, S., Desigamani, A., Kumar, A., Gupta, V., et al. (2020) Gut Microbiome Diversity in Acute Severe Colitis Is Distinct from Mild to Moderate Ulcerative Colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 731-739. <https://doi.org/10.1111/jgh.15232>
- [6] 糜迪,方明月,李德利,等.中药与肠道微环境相互作用研究进展[J].中国科学:生命科学,2018,48(4):379-389.
- [7] 张声生,沈洪,郑凯,等.溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(8):3585-3589.
- [8] 叶雪珂,单国顺,付郁,等.溃疡性结肠炎发病机制及中西医治疗的研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(9):158-162+281.
- [9] Ley, R.E., Peterson, D.A. and Gordon, J.I. (2006) Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. *Cell*, **124**, 837-848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
- [10] Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K.S., Manichanh, C., et al. (2010) A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. *Nature*, **464**, 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- [11] 高紫云,王震华.短链脂肪酸在炎症性肠病中的研究进展[J].胃肠病学,2021,26(1):48-52.
- [12] 陈文轩,张哲,孙亚星,等.短链脂肪酸在炎症性肠病中的作用研究进展[J].中国免疫学杂志,2023,39(1):185-188.
- [13] 崔灿,李盈,杨豪杰,等.色氨酸代谢与炎性肠病相关研究进展[J].医学综述,2021,27(14):2726-2730.
- [14] van der Post, S., Jabbar, K.S., Birchenough, G., Arike, L., Akhtar, N., Sjøvall, H., et al. (2019) Structural Weakening of the Colonic Mucus Barrier Is an Early Event in Ulcerative Colitis Pathogenesis. *Gut*, **68**, 2142-2151. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317571>
- [15] Danne, C. and Powrie, F. (2018) Helicobacter Hepaticus Polysaccharide Induces an Anti-Inflammatory Response in Intestinal Macrophages. *Microbial Cell*, **5**, 208-211. <https://doi.org/10.15698/mic2018.04.626>

- [16] Samoilă, I., Dinescu, S. and Costache, M. (2020) Interplay between Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Inflammatory Bowel Diseases Development—A Focus on Ulcerative Colitis. *Cells*, **9**, Article 1647. <https://doi.org/10.3390/cells9071647>
- [17] Zou, J., Liu, C., Jiang, S., Qian, D. and Duan, J. (2021) Cross Talk between Gut Microbiota and Intestinal Mucosal Immunity in the Development of Ulcerative Colitis. *Infection and Immunity*, **89**, e0001421. <https://doi.org/10.1128/iai.00014-21>
- [18] Llorente, C., Rungratanawanich, W. and Liangpunsakul, S. (2023) Intestinal Dendritic Cells, Gatekeepers Preventing Ethanol-Induced Liver Disease. *Hepatology*, **78**, 697-701. <https://doi.org/10.1097/hep.000000000000236>
- [19] Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Gomez-Bris, R., Sánchez-Martinez, H. and Gonzalez-Granado, J.M. (2023) Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1526. <https://doi.org/10.3390/ijms24021526>
- [20] 张婷, 陈焯, 王中秋, 等. 炎症性肠病患者肠道菌群结构的变化及其与炎性指标的关系[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(10): 1474-1477+1498.
- [21] Herrera-deGuise, C., Varela, E., Sarrabayrouse, G., Pozuelo del Río, M., Alonso, V.R., Sainz, N.B., et al. (2023) Gut Microbiota Composition in Long-Remission Ulcerative Colitis Is Close to a Healthy Gut Microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases*, **29**, 1362-1369. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad058>
- [22] 余今菁, 李欢, 胡邱宇, 等. 基于高通量测序技术的溃疡性结肠炎患者肠道菌群多样性研究[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(4): 460-465.
- [23] He, X., Li, Y., Yan, P., Meng, X., Chen, C., Li, K., et al. (2021) Relationship between Clinical Features and Intestinal Microbiota in Chinese Patients with Ulcerative Colitis. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 4722-4737. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4722>
- [24] 俚颖, 邱智东, 王野谏, 等. 半夏泻心汤通过调节肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6): 1446-1450.
- [25] Ni, J., Wu, G.D., Albenberg, L. and Tomov, V.T. (2017) Gut Microbiota and IBD: Causation or Correlation? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 573-584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
- [26] Ye, X., Cen, Y., Wu, K., Xu, L., Ni, J., Zheng, W., et al. (2023) Gas-mediated Intestinal Microbiome Regulation Prompts the Methanol Extract of *Schizonepetae Spica* to Relieve Colitis. *Nutrients*, **15**, Article 519. <https://doi.org/10.3390/nu15030519>
- [27] 魏海梁, 李京涛, 陈志国, 等. 小檗碱与 6-姜烯酚配伍对溃疡性结肠炎小鼠肠道炎症和菌群影响的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4418-4427.
- [28] 甘金刚, 樊海南, 张志强, 等. 盐酸小檗碱对溃疡性结肠炎患者肠道菌群及免疫状态的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(12): 949-953.
- [29] 郭子霞, 张丹参, 李炜, 等. 大黄对溃疡性结肠炎治疗作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(9): 655.
- [30] 高飞, 钟辉云, 陈可禧, 等. 大黄有效组分“大黄酸-大黄素”联合治疗溃疡性结肠炎作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4148-4155.
- [31] 罗爽. 大黄素通过 PPAR γ 信号调节肠道菌群与炎症治疗溃疡性结肠炎的研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
- [32] 龚梦鹃, 高心悦, 简晓敏, 等. 火麻仁油改善 UC 模型大鼠的症状及对肠道菌群的影响[J]. 中国药房, 2023, 34(6): 693-698.
- [33] 袁丽, 练卓诗, 罗柳婷, 等. 陈皮酵素调节肠菌稳态及 Nrf2/NLRP3 通路修复肠黏膜改善小鼠急性溃疡性结肠炎[J]. 药学报, 2022, 57(12): 3513-3523.
- [34] 卢群, 吴云峰, 吴旭, 等. 银杏提取物对 UC 大鼠肠黏膜屏障功能的改善作用及对 Th17/Treg 细胞免疫稳态的影响[J]. 中药材, 2024(2): 465-469.
- [35] 吴昊, 于小红, 王焕君, 等. 雷公藤对右旋葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2020, 51(2): 387-396.
- [36] 吴苹, 刘晋倩, 董晶, 等. 鱼腥草多糖对 DSS 诱导小鼠结肠炎的改善作用[J]. 食品工业科技, 2021, 42(23): 362-369.
- [37] 范荣珍, 景永帅, 张丹参, 等. 姜黄素治疗溃疡性结肠炎的作用及其机制研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 550-551.
- [38] 周亚妮, 郭耀东, 刘成飞, 等. 蒲公英多糖对溃疡性结肠炎合并菌群失调小鼠肠道菌群调节及抗炎作用研究[J].

- 生物医学工程与临床, 2022, 26(4): 414-419.
- [39] 李丽, 冯壮壮, 王慧, 等. 地榆对急性溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(8): 1274-1281.
- [40] 宋洁, 郭瑞芳, 聂虹, 等. 木香羟内酯对溃疡性结肠炎小鼠肠道免疫炎症的影响及其机制[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(12): 2300-2305.
- [41] 龙鑫月, 弓艳霞, 唐艳萍, 等. 葛根芩连汤加减联合美沙拉嗪治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎临床效果及其对肠道菌群、免疫功能和炎症水平的调节[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(1): 118-121.
- [42] 刘雅清, 徐航宇, 王敦方, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响及肠黏膜屏障的保护作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7): 11-19.
- [43] 凌霄, 李伟霞, 李春晓, 等. 芍药汤对湿热泄泻大鼠的炎性细胞因子与肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 16-24.
- [44] 周正华, 冀建斌, 康洪昌, 等. 青赤散对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群及 Treg/Th17 免疫平衡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4438-4442.
- [45] 姬永宽, 倪睿凡, 梁宴霖, 等. 慢溃宁方对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 细胞焦亡通路和肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 68-78.
- [46] 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.
- [47] 韩云雨, 孙江勇, 柴仲秋, 等. 仙方活命饮在溃疡性结肠炎中的应用研究进展[J]. 中国医药导报, 2021, 18(21): 46-49.
- [48] 王泽惠, 陈天, 彭云花, 等. 清热愈疡汤治疗溃疡性结肠炎对患者肠道菌群紊乱和改善炎症效果的组方分析[J]. 吉林中医药, 2024, 44(4): 448-452.
- [49] 李雪可, 康欣, 赵源, 等. 自拟泄浊解毒方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎患者临床疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(10): 1040-1046.
- [50] 郑敏, 赵琰, 李彤, 等. 葛根红藤解毒汤对毒蕴内蕴型溃疡性结肠炎患者血清 NLRP3 炎症小体、IL-18、IL-1 β 及对肠道菌群、黏膜屏障的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(1): 30-34+41.
- [51] 马琪, 董婧, 翁与竞, 等. 基于 16S rDNA 测序技术探究参苓白术散对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国兽医学报, 2022, 42(6): 1230-1240.
- [52] 魏秀楠, 王晗璐, 孙大娟, 等. 基于肠道菌群探讨安肠愈疡汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 136-140.
- [53] 杨颖, 王昊, 黄清, 等. 健脾补督汤联合美沙拉嗪对缓解期溃疡性结肠炎患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(11): 3023-3027.
- [54] 陈健, 张梁坤, 谷文超, 等. 半夏泻心汤对右旋葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2871-2880.
- [55] 沈灵娜, 刘军, 钱赟达, 等. 甘草泻心汤联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者疗效及肠道菌群和血清炎症因子水平的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(7): 474-478.
- [56] 王福英, 王静敏, 丁震环, 等. 中西医结合治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎 54 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(17): 110-112.
- [57] 陈泰宇, 唐学贵, 蒋小东, 等. 四逆汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路相关因子及肠道菌群的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 83-87.
- [58] 付荣华, 郑勇, 郑春菊, 等. 怡情止泻汤联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎临床效果观察[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 244-247.
- [59] 李红琳, 薛怡, 陈江, 等. 基于 16S rDNA 测序技术分析薏苡附子败酱散对急性溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(12): 1365-1373.
- [60] 张慧俭, 刘世举. 补脾益肾方联合艾灸对溃疡性结肠炎的改善作用及机制研究[J]. 中医学报, 2023, 38(8): 1771-1777.
- [61] 周文, 张哲言, 黄莉, 等. 四神丸治疗溃疡性结肠炎的临床运用及免疫药理学研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 128-132.
- [62] 汪悦, 查安生. 益气解毒化瘀方对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群——肠上皮 NLRs/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 时

- 珍国医国药, 2022, 33(10): 2359-2361.
- [63] 施丽婕, 刘苏仪, 于潇, 等. 化癥通阳方对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道菌群和氨基酸代谢的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(19): 1731-1737.
- [64] 李娜, 沈江立, 柳越冬, 等. 基于 16S rDNA 测序技术探索优化溃结方治疗溃疡性结肠炎的机制[J]. 河北医药, 2023, 45(23): 3529-3534.
- [65] 谢林延, 卢家庆. 针灸联合中药内服治疗慢性溃疡性结肠炎临床观察[J]. 中医临床研究, 2022, 14(16): 39-41.
- [66] 周丽, 曾玲玲, 季小健. 温针灸联合参苓白术散治疗溃疡性结肠炎脾虚湿阻证的疗效及对脑-肠互动和炎症因子的影响[J]. 河北中医, 2021, 43(9): 1483-1487+1524.
- [67] 穆韵浓. 艾灸神阙穴对溃疡性结肠炎模型小鼠肠道菌群影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [68] 周晓丽, 高宗跃, 刘一帆, 等. 青柏溃结汤灌肠治疗溃疡性结肠炎的优势研究[J]. 吉林中医药, 2024, 44(2): 192-196.
- [69] 敬秀平, 宋小平, 刘珊. 加味白头翁汤灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 1060-1063.
- [70] 常为伟, 姚宏健, 潘慧, 等. 消溃方灌肠治疗溃疡性结肠炎临床研究及对肠道菌群的影响[J]. 新中医, 2021, 53(23): 111-116.
- [71] 何婉婷, 戴高中. 穴位贴敷治疗溃疡性结肠炎的临床研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11(32): 142-145.
- [72] 陈凯. 基于 IL-6/miR-155 轴探讨溃结宁膏穴位敷贴对溃疡性结肠炎的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.