

基于MAPK信号通路探究中药防治溃疡性结肠炎研究进展*

曹琳果¹, 王炎炎¹, 邓珂欣¹, 刘佳庆¹, 席作武^{2**}, 高宗跃², 王 凯²

(1. 河南中医药大学第二临床医学院 郑州 450000; 2. 河南省中医院肛肠科 郑州 450003)

摘要: 溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种临床常见的慢性非特异性肠道炎症性疾病,具有病机复杂,病程较长,临床易反复的特点。近年来,UC发病率有上升趋势,且趋于年轻化,严重影响患者的生活质量,增加社会医疗负担。丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)在UC的发生发展中起到了重要作用,参与炎症反应、氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡、细胞焦亡、肠道屏障的等多个方面的调控,因此MAPK可能是治疗UC的新靶点。中医药治疗UC历史悠久、疗效显著,具有多途径、多靶点、多成分的优势。近年来,许多研究表明单味中药及复方能够介导MAPK信号通路抑制炎症反应及氧化应激、调节细胞自噬、抑制细胞凋亡及细胞焦亡,修复肠道屏障等多方面治疗UC。本文对MAPK信号通路、MAPK信号通路调控UC的机制及中药基于MAPK信号通路治疗UC的研究进展进行综述,以为中医药治疗UC提供理论支持,为相关新药研究提供新思路 and 参考。

关键词: 溃疡性结肠炎 MAPK信号通路 中药 机制 研究进展

DOI: 10.11842/wst.20250208008 CSTR: 32150.14.wst.20250208008 中图分类号: R285.5;R574.62 文献标识码:A

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种发生于结直肠的慢性、非特异性、弥漫性炎症疾病,以腹痛、腹泻和黏液脓血便为主要临床症状,具有反复发作、难以治愈、易于癌变的特点^[1]。UC发病率在我国乃至全球逐年升高,且发病患者趋于年轻化,严重影响了人民生活质量^[2]。该病发病机制复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡、细胞焦亡、肠道屏障等多个方面,是临床研究重点问题之一。目前,西医治疗以氨基水杨酸制剂(柳氮磺吡啶、5-氨基水杨酸)、糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等为主,但是长期服用有较大的副作用,且临床疗效逐渐变差^[3],因此仍需继续探索UC的发病机制和有效防治手段。

丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein

kinase, MAPK)广泛存在于细胞内,能够将细胞表面信号传递到细胞核,参与细胞的分裂、增殖、分化和凋亡,是细胞内信号传导的重要途径^[4]。近年来研究发现,MAPK与UC的发生发展密切相关,可能是治疗UC的新靶点。中医药具有多成分、多途径、多靶点的优势,大量文献研究证实中药能够调控MAPK信号通路改善UC的症状,延缓UC的发展。因此本文从MAPK信号通路调控UC的作用机制和中药通过MAPK信号通路防治UC进行综述,希望为中医药防治UC提供新思路。

1 MAPK信号通路

MAPK信号通路通过三级激酶级联方式传递信

收稿日期:2025-02-08

修回日期:2025-06-21

* 河南中医药大学领军人才项目(豫卫中医函[2021]8号);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科领军人才,负责人:席作武;张仲景传承与创新专项(GZY-KJS-2022-041-1):基于NLRP3炎症小体/IL-1 β 信号通路研究仲景合方调节脾肾阳虚型溃疡性结肠炎机制研究,负责人:席作武;河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY2071):益气温阳方治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的临床研究,负责人:席作武。

** 通讯作者:席作武(ORCID:0009-0007-9855-6865),主任医师,二级教授,主要研究方向:中医药防治肛肠疾病的研究。

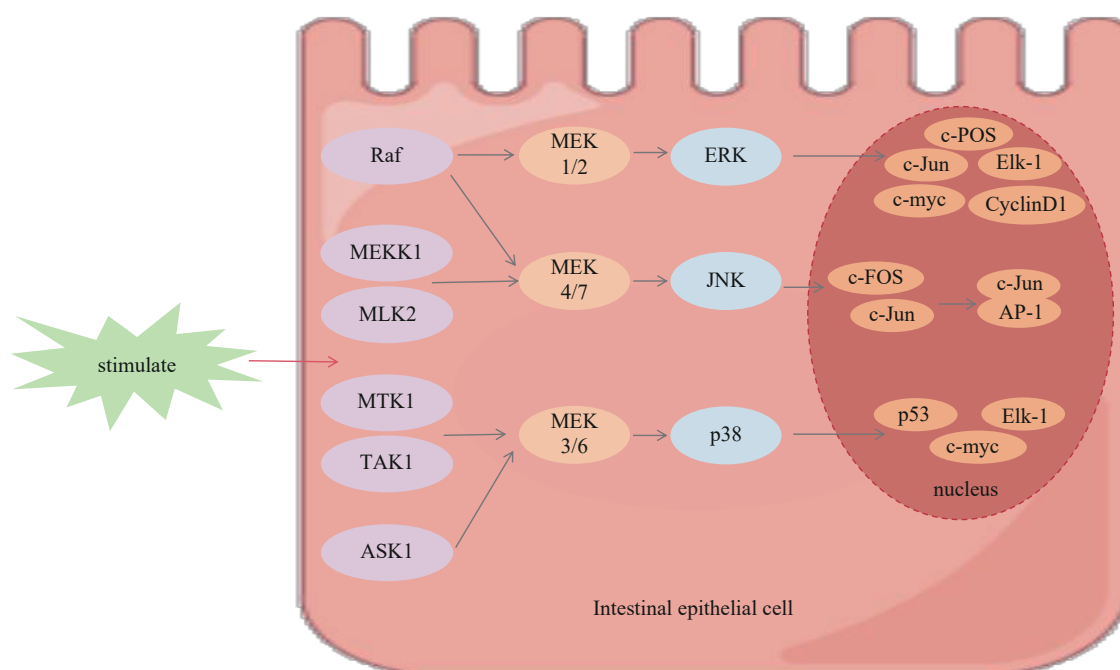


图1 MAPK信号通路机制图

Fig. 1 Mechanism diagram of the MAPK signaling pathway

注:Raf为快速增殖肉瘤激酶(Rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf);MEKK1为丝裂原蛋白激酶激酶激酶1(Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1, MEKK1);MLK2为混合性谱系激酶(Mixed lineage kinase 2, MLK2);MTK1为MAP三激酶1(MAP three kinase 1, MTK1);TAK1为转化生长因子 β 激活激酶1(Transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1);ASK1为凋亡信号调节激酶1(Apoptosis Signal-regulating Kinase 1, ASK1);MEK为丝裂原活化蛋白激酶激酶(Mitogen-activated protein kinase kinase, MEK);ERK为细胞外信号调节激酶(Extracellular regulated protein kinase, ERK);JNK为c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK);c-Fos为c-Fos蛋白(Cellular oncogene Fos, c-Fos);c-Jun为细胞原癌基因Jun(Cellular oncogene Jun, c-Jun);Elk1为含ETS结构域的蛋白质(ETS-domain containing protein 1, Elk1);c-myc表示MYC原癌基因(MYC proto-oncogene, c-myc);Cyclin D1为细胞周期蛋白D1(Cyclin dependent kinase inhibitor 1, Cyclin D1);AP-1为促进激活蛋白-1(Activator protein 1, AP-1)。

号:MAPK激酶激酶(Mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK)位于最上游,表皮生长因子激活受体络氨酸激酶激活Ras GTP酶,进而激活MAPKKK,构成了MAPK信号连级的第1层^[4]。激活的MAPKKK磷酸化并激活中间层的MAPK激酶(Mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK),激活的MAPKK又会在MAPK激酶结构域的激活环上磷酸化Thr-X-Tyr基序中的苏氨酸和酪氨酸残基,最终实现MAPK的激活^[5]。当细胞内信号达到一定水平,会抑制MAPK信号通路的激活,启动负反馈调节机制,维持细胞平衡状态^[6]。机体受到外界刺激后,活化的MAPK易位到细胞核,介导细胞核细胞外信号调节激酶(Extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)及p38 MAPK信号事件,调节蛋白翻译、基因转录等细胞功能,调控细胞的增殖、分化、炎症等生物学过程,从而导致炎症、氧化应激、凋亡等,最终促进疾病的发生

发展^[7-8],见图1。

2 MAPK信号通路调控UC的机制

2.1 抑制炎症反应

炎症反应参与UC的发生与发展。在促炎状态下,被磷酸化的人核因子 κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)抑制蛋白降解,NF- κ B进入细胞核后,激活促炎因子肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)及白细胞介素(Interleukin, IL)-1 β 的释放,加重UC患者肠道炎症反应的发生^[1]。NF- κ B作为MAPK的下游信号通路,p38 MAPK能够增强组蛋白H3磷酸化,影响NF- κ B信号通路抑制机体炎症反应改善UC。

2.2 抑制氧化应激

氧化应激是指机体在应激状态下体内的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)大量产生,而抗氧化酶降低,机体清除自由基能力不足,从而引起机体损伤的病理过程^[9]。氧化应激既可以加重UC的发展,也可

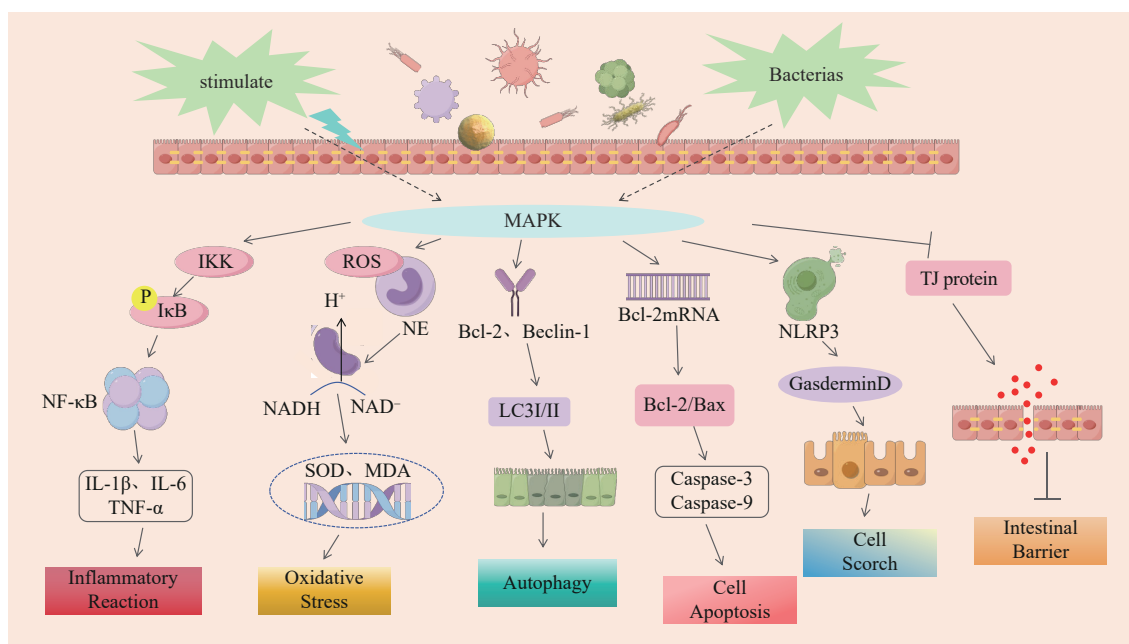


图2 MAPK信号通路调控UC机制图

Fig. 2 Schematic diagram of MAPK signaling pathway regulation in UC

以作为疾病进展的指标,在UC的发生发展中扮演重要角色。ROS是氧化应激反应的分子基础,UC患者肠道功能紊乱使,肠道菌群中的中性粒细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞能够促进ROS的产生,ROS的过度积累,机体氧化-抗氧化系统平衡失调,能够激活MAPK级联通路介导细胞发生氧化应激^[10-11],抑制MAPK通路能够改善机体氧化应激状态,从而改善UC。

2.3 调节细胞自噬

细胞自噬在UC的发生发展中具有重要影响。B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因与自噬调节蛋白1(Beclin-1)结合能够抑制自噬的活性,然而Bcl-2磷酸化后影响二者亲和力,有助于该复合物互相解离,可诱导自噬。调节细胞自噬能够抑制泛素结合蛋白(p62)、闭合蛋白-2(Claudin-2)、Beclin1表达,提高结肠黏膜中咬合蛋白(Occludin)表达水平及低微管相关蛋白轻链(Low microtubule-associated protein light chain, LC)3 II/LC3 I,增加UC模型结肠组织中LC3、自噬相关基因(Autophagy-related genes, Atg)5和Atg7蛋白达水平,改善UC^[12]。MAPK信号通路主要通过抑制mTOR依赖性途径激活调节细胞自噬,还能上调自噬相关蛋白LC3B和P62来诱导自噬的发生^[13]。同时p38 MAPK能够下调Bcl-2磷酸化水平,影响Beclin-1/Bcl-2复合物的稳定性,调节自噬^[14-15]。

2.4 抑制细胞凋亡

在UC的发生发展过程中,肠细胞凋亡显著增加。在UC患者中,促凋亡因子Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)mRNA转录增加,抑凋亡因子Bcl-2的mRNA转录降低。在UC初期,Bax信号分子启动,导致Bcl-2/Bax二者失衡,引起下游基因胱天蛋白酶(Caspase)-3、Caspase-9等相关凋亡蛋白表达升高,促进肠上皮细胞凋亡^[16]。抑制MAPK通路p38及ERK磷酸化表达,能够上调Bcl-2蛋白表达,下调Bax蛋白表达,抑制细胞凋亡^[17]。

2.5 改善细胞焦亡

细胞焦亡被认为是导致UC组织损伤的关键机制之一^[18]。NOD样受体热蛋白结构域3(NOD-like receptor thermal protein domain 3, NLRP3)炎症小体能够激活炎症相关的Caspase,裂解Gasdermin D蛋白形成细胞孔洞,导致细胞肿胀破裂,形成细胞焦亡,并且NLRP3炎症小体能够直接诱导骨髓细胞产生IL-1β,加重肠道炎症反应,破坏肠道内环境稳定,最终形成UC^[19-20]。抑制MAPK信号通路能够抑制NF-κB p65的核移位,下调NF-κB p65的表达,抑制NLRP3炎症因子的转录和生成,减少NLRP3炎症小体的生成,调控细胞焦亡,缓解UC^[21]。

2.6 修复肠道屏障

肠黏膜屏障功能受损是UC致病的关键病理机

制^[22],修复肠道屏障、维持肠道屏障功能被认为是治疗UC的关键之一。肠道菌群失衡,有益菌减少,上皮细胞通透性增加,无法维持细胞间的结构和功能,肠道粘液层变薄,致病菌过度繁殖加重UC。肠道紧密连接(Tight junction, TJ)是构成肠道屏障的基础,能够调节肠上皮细胞的通透性,维持肠道黏膜屏障的功能和完整性,抵御外来物质侵袭,抑制MAPK相关通路蛋白表达,能够调节肠道TJ蛋白表达,加强肠道TJ功能和通透性,恢复肠道屏障功能,改善UC^[23-24]。

3 中药基于MAPK信号通路治疗UC的研究进展

3.1 单味中药有效成分

3.1.1 中药提取物

苍术具有燥湿健脾、祛风除湿的功效, Lin等^[25]研究证明苍术提取物能够通过抑制UC模型小鼠MAPK信号通路磷酸化,上调TJs蛋白ZO-1和Occludin的表达,增加杯状细胞丢失,修复肠道屏障,治疗UC。林雄等^[26]研究发现苍术醇提物能够抑制DSS诱导UC模型小鼠p38MAPK、JNK、ERK蛋白表达及其磷酸化,上调ZO-1和Occludin蛋白表达,表明苍术醇提物能够介导MAPK通路修复肠道屏障,改善UC。青黛具有清热凉血、燥湿解毒的作用,王博等^[27]研究发现青黛水提液能够降低湿热内蕴型UC模型大鼠结肠组织ERK、p38MAPK mRNA和相关蛋白表达,升高血清IL-4、IL-10水平,降低TNF- α 水平,表明青黛水提物能够通过调节ERK/p38MAPK/MEK信号通路,降低炎症因子的产生,抑制UC模型大鼠炎症反应,改善UC。

3.1.2 多糖类

海南萝芙木果胶多糖是我国海南岛的药用植物海南萝芙木的有效成分,具有清热解毒、抗炎止痛的作用^[28]。王柳丹等^[29]通过建立UC模型,发现与模型组相比,海南萝芙木果胶多糖能够减轻UC模型小鼠结肠病理损伤,抑制结肠组织p38、JNK、ERK蛋白表达,下调结肠上皮细胞焦亡相关因子Caspase-1、TNF- α 、NLRP3等蛋白表达,表明海南萝芙木果胶多糖可能通过调节MAPK信号通路抑制细胞焦亡,进而改善UC。

3.1.3 萜类化合物

雷公藤多苷是从药用植物雷公藤根部提取的二萜类化合物,具有抗炎、调节免疫、抗凋亡的作用^[30],肖慧荣等^[31]研究发现雷公藤多苷能够降低UC大鼠血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的表达,抑制ERK、

p38 MAPK mRNA表达,下调结肠组织ERK、p38MAPK蛋白表达,提示雷公藤多苷能够抑制MAPK信号通路,降低结肠炎症反应,改善UC。白芍总苷是从白芍中提取的萜类化合物,具有抗炎、止痛、抗肿瘤、抗氧化等多种作用, Gu等^[32]研究发现芍药苷能够抑制UC模型小鼠MAPK磷酸化,下调NF- κ B蛋白表达,降低结肠组织IL-2、IL-6、IL-12表达,抑制结直肠细胞凋亡,表明白芍总苷能够介导MAPK信号通路抑制细胞凋亡改善UC。

3.1.4 黄酮类化合物

黄酮类化合物主要是从黄芩、姜黄、淫羊藿、甘草等中草药提取的中药单体,主要包括姜黄素、 α -山竹黄酮、甘草黄酮B等,研究证明黄酮类化合物具有抑制炎症反应、抗氧化的作用^[33]。Epstein等^[34]研究发现姜黄素能够抑制人体结肠肌成纤维细胞p38 MAPK通路的激活,促进IL-10表达,抑制IL-1 β 表达,表明姜黄素能够抑制MAPK信号通路减轻UC患者肠道炎症,改善UC。Zhang等^[35]研究证实甘草黄酮B能够抑制DSS诱导UC小鼠MAPK信号通路JNK、ERK1/2、p38MAPK相关蛋白表达,上调claudin-1、ZO-1蛋白表达,证明甘草黄酮B能够通过抑制MAPK信号通路,增加TJs表达,修复肠道屏障,进而改善UC。You等^[36]研究发现 α -山竹黄酮能够抑制p38 MAPK的磷酸化,降低ERK1/2蛋白表达,降低结肠组织炎症因子表达,表明 α -山竹黄酮通过抑制MAPK信号通路改善结肠组织炎症反应,治疗UC。林紫薇^[37]研究发现桑叶总黄酮能够抑制DSS诱导UC模型小鼠ERK1/2、p38 MAPK、JNK的蛋白表达,抑制结肠组织中促炎因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达,表明桑叶总黄酮能够抑制MAPK信号通路,抑制UC模型小鼠炎症反应,改善UC。刘超^[38]研究发现毛蕊异黄酮能够抑制UC模型小鼠JNK蛋白表达,下调炎症因子IL-6、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白(Monocyte chemotactic protein, MCP-1)表达,降低大肠组织中超氧化物歧化酶活性和丙二醛的含量,表明毛蕊异黄酮能够通过抑制JNK信号通路抑制结肠组织氧化应激反应,改善UC。

3.1.5 苯丙素类化合物

绿原酸是一种从金银花、山楂、杜仲等中药中提取的一种苯丙素类化合物,具有抗氧化、抗炎、清除自由基的作用, Gao等^[39]研究表明绿原酸能够抑制DSS诱导UC模型小鼠MAPK信号通路ERK1/2、p38、JNK蛋

白表达,减少结肠细胞凋亡,加入 ERK 抑制剂抑制 MAPK 通路表达后逆转了绿原酸对细胞凋亡的抑制作用,表明绿原酸能够抑制 MAPK/ERK/JNK 信号通路减少结肠细胞凋亡改善 UC。连翘苷是从连翘中提取的一种苯丙素类化合物,具有抗炎、抗氧化等多种作用,Xue 等^[40]研究发现连翘苷能够抑制 DSS 诱导 UC 模型小鼠 p38MAPK、JNK 蛋白表达,增加 TJs 表达,表明连翘素能够抑制 MAPK 信号通路修复肠道屏障改善 UC。

3.1.6 多酚类化合物

双去氧基姜黄素是从姜黄中提取的一种多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种功效,吴慧欢^[41]研究发现双去氧基姜黄素能够抑制 DSS 诱导 UC 模型小鼠的磷酸化 p38MAPK 表达,降低结肠组织 IL-1 β 、IL-5、TNF- α 等炎症因子表达,证明双去氧基姜黄素能够抑制 MAPK 信号通路抑制 UC 模型小鼠炎症反应,改善 UC。鞣花酸是一种存在于覆盆子、枸杞中的天然多酚类化合物,具有抗炎、诱导凋亡、抑制增殖和抗氧化的作用,郑志等^[42]研究发现鞣花酸能够抑制 DSS 诱导 UC 模型小鼠结肠组织 p38MAPK、JNK、ERK 磷酸化,降低 NF- κ B 表达,降低 TNF- α 、IL-1 β 的含量,表明鞣花酸能够通过抑制 p38/JNK/ERK 信号通路降低炎症因子表达,从而改善 UC。

3.1.7 异黄酮类化合物

驴食草酚是从一种从甘草中提取的异黄酮类化合物,能够减少肠系膜微循环中白细胞滚动和黏附,具有良好的抗炎作用,有望成为一种新型抗炎药物^[43-44],马沛广等^[45]研究发现驴食草酚能够抑制结肠组织 p38MAPK、ERK1/2 的磷酸化,降低 UC 模型小鼠血清 IL-17A 含量,抑制中性粒细胞迁移,证明驴食草酚能够通过调节 p38MAPK 和 ERK1/2 信号通路抑制炎症反应,从而改善 UC。

3.1.8 生物碱类

延胡索总生物碱具有抗溃疡、镇痛、抗炎等多种药理活性^[46],夏慧明等^[47]研究发现延胡索总生物碱能够降低 DSS 诱导 UC 模型小鼠 IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达,抑制 RAW264.7 巨噬细胞 p38MAPK 磷酸化,降低炎症因子表达,表明延胡索总生物碱可能通过介导 MAPK 信号通路抑制炎症反应,从而改善 UC。黄连总生物碱具有降糖、抗菌、抗肿瘤、抗胃溃疡等作用^[48],蒋晓梅等^[49]研究发现黄连总生物碱能够下调 UC 模型大鼠结肠组织 p38MAPK、NF- κ B 蛋白表达,降低

血清 IL-6、IL-10、TNF- α 等炎症因子水平,修复肠黏膜损伤,表明黄连总生物碱能够抑制 p38 MAPK 信号通路抑制肠道炎症反应,从而改善 UC。

3.1.9 醌类化合物

丹参酮 IIA 是一种从中药丹参中提取的有效成分之一,现在药理研究发现具有抗炎、抑制血小板聚集多种药理活性^[50]。刘新红等^[51]研究发现丹参酮 IIA 能够抑制三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 诱导 UC 模型大鼠结肠组织 p38MAPK 蛋白表达及磷酸化,降低血清 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子表达,表明丹参酮 IIA 可能通过抑制 MAPK 信号通路抑制肠道炎症反应,从而改善 UC。

3.2 中药复方

3.2.1 半夏泻心汤

半夏泻心汤是出自张仲景所作《伤寒论》,该方寒热同调、辛开苦降,具有调和脾胃、补益中气的作用,刘蕾蕾等研究发现半夏泻心汤能够改善 DSS 诱导的 UC 模型大鼠病理结构,抑制炎症因子 IL-6、促进 IL-10 的表达,下调 p38 MAPK 下游蛋白 MAPK、NF- κ B 的表达,促进肠道屏障相关蛋白的 ZO-1、Occludin 表达,表明半夏泻心汤可能通过抑制 p38 MAPK 信号通路修复肠道屏障改善 UC^[52]。

3.2.2 复方消滞方

复方消滞方是李国峰教授根据 UC 患者“久病多瘀”和“久病入络”理论创立的自拟方,具有温肾健脾、涩肠止泻的作用。刘焜剑^[53]研究证明,复方消滞方能够抑制 DSS 诱导的 UC 模型小鼠 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK 的磷酸化,降低炎症因子 TNF- α 、IL-6 等的表达,表明复方消滞方能够抑制 MAPK 信号通路抑制结肠组织炎症反应,从而治疗 UC。

3.3.3 乌梅丸

乌梅丸载于汉代张仲景所著《伤寒论》,全方辛开苦降、金木同调,具有清上温下、缓肝调中的作用,杜丽东等^[54]研究发现与 DSS 诱导 UC 模型小鼠相比,乌梅丸能够降低结肠组织 p-p38、p-ERK/ERK、p-JNK/JNK 的表达,上调肠道屏障 TJs 重要组成蛋白 Occludin 1、Claudin 1、ZO-1 的表达,表明乌梅丸能够抑制 MAPK 信号通路激活,修复肠道屏障改善 UC。

3.3.4 四神丸合痛泻要方

四神丸和痛泻要方均为临床常用止泻名方,二方合用,具有补脾泻肝、温肾止泻的作用,刘雅清等^[55]研

表1 单味中药有效成分调控 MAPK 信号通路治疗 UC 的机制

Table 1 Mechanism of single Chinese herbal medicine active ingredients regulating MAPK signaling pathway in the treatment of UC

单味中药有效成分或提取物	中药成分	模型	信号通路	效应指标	作用机制	参考文献
苍术提取物	苍术	UC 小鼠	抑制 MAPK/NF-κB	上调 ZO-1、Occludin 表达	修复肠道屏障	[25]
苍术醇提物	苍术	UC 小鼠	抑制 MAPK/NF-κB 信号通路	下调 IL-1β、IL-6、TNF-α 表达	抑制炎症反应	[26]
青黛提取物	青黛	UC 大鼠	抑制 ERK/p38MAPK/MEK 信号通路	上调 IL-4、IL-10 表达, 下调 TNF-α 表达	抑制炎症反应	[27]
海南罗芙木果胶多糖	多糖类	UC 小鼠	抑制 MAPK/NF-κB 信号通路	下调 Caspase-1、IL-1β、IL-18、NLRP3、Cleaved-GSDMD 表达	抑制细胞焦亡	[29]
雷公藤多苷	萜类化合物	UC 大鼠	抑制 ERK/p38 MAPK 信号通路	下调 IL-1β、IL-6、TNF-α 表达	抑制炎症反应	[31]
白芍总苷	萜类化合物	UC 小鼠	抑制 MAPK/NF-κB 信号通路	下调 TNF-α、干扰素-γ (IFN-γ)	抑制细胞凋亡	[32]
姜黄素	黄酮类化合物	人体结肠肌成纤维细胞	抑制 p38MAPK 信号通路	下调 IL-1β 表达, 上调 IL-10 表达	抑制炎症反应	[34]
甘草黄酮 B	黄酮类化合物	UC 小鼠	抑制 MAPK 信号通路	上调 claudin-1、ZO-1 表达	抑制炎症反应	[35]
α-山竹黄酮	黄酮类化合物	UC 小鼠	抑制 MAPK 信号通路	下调 NF-κB、MPO 表达,	抑制炎症反应	[36]
桑叶总黄酮	黄酮类化合物	UC 小鼠	TLR4/My D88/MAPK/NF-κB 信号通路	下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 表达	抑制炎症反应	[37]
毛蕊异黄酮	黄酮类化合物	UC 小鼠、Raw246.7 细胞	抑制 JNK 信号通路	下调 IL-6、TNF-α、IL-1β、MCP-1 表达	抑制氧化应激	[38]
绿原酸	苯丙素类化合物	UC 小鼠	抑制 MAPK/ERK/JNK 信号通路	下调 Bax、Caspase-3 表达、上调 Bcl-2 表达	抑制细胞凋亡	[39]
连翘苷	苯丙素类化合物	UC 小鼠	抑制 MAPK 信号通路	上调 ZO-1、occludin 表达, 抑制杯状细胞丢失	修复肠道屏障	[40]
双去氧基姜黄素	多酚类化合物	UC 小鼠	抑制 MAPK 信号通路	下调 IL-1β、IL-5、TNF-α 表达	抑制炎症反应	[41]
鞣花酸	多酚类化合物	UC 小鼠	抑制 COX2/p38/JNK/ERK/IκB-α/NF-κB	下调 TNF-α、IL-1β、NO 表达	抑制炎症反应	[42]
驴食草酚	异黄酮类化合物	UC 小鼠	抑制 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路	IL-17A 含量, 抑制中性粒细胞迁移	抑制炎症反应	[45]
延胡索总生物碱	生物碱类化合物	UC 小鼠、RAW264.7 细胞	抑制 MAPK 信号通路	下调 TNF-α、IL-6 表达	抑制炎症反应	[47]
黄连总生物碱	生物碱类化合物	UC 大鼠	抑制 p38MAPK/NF-κB 信号通路	下调 IL-6、TNF-α 表达、上调 IL-10 表达	抑制炎症反应	[49]
丹参酮 IIA	醌类化合物	UC 大鼠	抑制 p38MAPK 信号通路	下调 IL-1β、IL-6 表达	抑制炎症反应	[51]

究发现四神丸联合痛泻要方能够改善 TNBS-乙醇混合溶液诱导的 UC 模型大鼠的病理损伤, 下调 MAPK 信号通路相关蛋白表达, 减轻结肠组织炎症浸润, 降低血清 IL-4、TNF-α 等炎症因子表达, 表明四神丸联合痛泻要方可能通过抑制 MAPK 信号通路, 改善结肠炎症反应, 缓解 UC。

3.3.5 芍药汤

芍药汤首载于《素问病机气宜保命集》, 具有清热燥湿、调气和血的作用, 该方气血并治、寒热共投, 是

临床治疗 UC 的经典方剂^[56]。黄盛琦等^[57]研究发现芍药汤能够调节 UC 模型大鼠 p-p38 MAPK、p-ERK1/2 蛋白表达, 上调 claudin-2、ZO-1 蛋白表达, 修复结肠黏膜损伤, 表明芍药汤可能通过调节 MAPK/ERK 信号通路, 促进肠道紧密连接蛋白表达, 修复肠道屏障, 从而改善 UC。

3.3.6 加减小地榆汤

加减小地榆汤具有清热利湿、涩肠止血、凉血生肌的作用, 陈教华等^[58]研究发现加减小地榆汤灌肠能够下

表2 中药复方调控 MAPK 信号通路治疗 UC 的机制

Table 2 Mechanism of TCM compound regulation through MAPK signaling pathway in the treatment of UC

药物	组方	模型	信号通路	效应指标	作用机制	参考文献
半夏泻心汤	清半夏、黄连、黄芩、生姜、大枣、炙甘草、人参	UC 大鼠	抑制 p38 MAPK/NF-κB/MLCK 信号通路	上调 ZO-1、Occludin 表达	修复肠道屏障	[52]
复方消痢方	补骨脂、肉豆蔻、五味子、吴茱萸、乌药、延胡索、红花、三七、诃子、甘草	UC 小鼠	抑制 MAPK 信号通路	下调 TNF-α、IL-6、IL-1β 表达	抑制炎症反应	[53]
乌梅丸	乌梅、当归、桂枝、人参、干姜、制附子、花椒、细辛、黄连、黄柏	UC 小鼠	抑制 p38MAPK 信号通路	上调 Occludin1、Claudin 1、ZO-1 表达	修复肠道屏障	[54]
四神丸合痛泻要方	补骨脂、煨肉豆蔻、制吴茱萸、醋五味子、生姜、大枣、麸炒白术、炒白芍、陈皮、防风	UC 大鼠	抑制 MAPK 信号通路	上调 IL-4 表达、下调 TNF-α、IFN-γ 表达	抑制炎症反应	[55]
芍药汤	生白芍、当归、黄连、黄芩、大黄、槟榔、木香、肉桂、甘草	UC 大鼠	抑制 MAPK/ERK 信号通路	上调 claudin-2、ZO-1 表达	修复肠道屏障	[57]
加减地榆汤	地榆、丹参、黄连、三七粉、黄柏、白及、乌梅、诃子肉	UC 大鼠	抑制 NOXs-ROS-p38 MAPK 信号通路	下调 IL-1β 表达	抑制炎症反应	[58]
加味白头翁汤	秦皮、黄柏、白头翁、黄连、仙鹤草、三七、紫草、白及	UC 大鼠	抑制 p38 MAPK-MLCK 信号通路	上调 occludin、claudin-1、ZO-1 表达	修复肠道屏障	[59]
参苓白术散	人参、炒白术、白茯苓、甘草、薏苡仁、莲子、砂仁、白扁豆、桔梗、山药、陈皮	UC 小鼠	抑制 ERK/p38MAPK 信号通路	上调 IL-4、AQP3、AQP4 表达，下调 TNF-α 表达	修复肠道屏障	[60]
消痢止痛汤	生黄芪、皂角刺、秦皮、败酱草、马齿苋、生牡蛎、砂仁、茯苓、白豆蔻、炒薏苡仁、白及	UC 大鼠	抑制 MAPK 信号通路	下调 TNF-α、IL-6、IL-1β 表达	抑制炎症反应	[61]
葛根苓连汤	葛根、黄连、炙甘草、黄芩	UC 小鼠	抑制 MMP-9/p38 MARK 信号通路	上调 Occludin、ZO-1 表达	修复肠道屏障	[62]

调结直肠组织 p38 MAPK、p38 MAPK mRNA 表达,降低 IL-1β 表达量,表明加减小地榆汤能够抑制 p38 MAPK 信号通路降低促炎因子 IL-1β 的表达,减轻肠道炎症反应,从而改善 UC。

3.3.7 加味白头翁汤

白头翁汤是治疗湿热下利的基础方,吴门医家在此基础上结合“久病入络”理论创制加味白头翁汤,具有清热燥湿、凉血止痢的作用,张培培等^[59]研究发现加味白头翁汤能够改善结肠黏膜损伤,降低结直肠组织 p38 MAPK、MLCK 蛋白表达,上调 occludin、claudin-1、ZO-1 蛋白表达,表明加味白头翁汤能够抑制 p38 MAPK 信号通路维持紧密蛋白完整性,修复肠道屏障,改善 UC。

3.3.8 参苓白术散

参苓白术散首次记载于《太平惠民合剂局方》,具有健脾益气、渗湿止泻的作用,是临床治疗脾虚泄泻的常用方剂,研究发现参苓白术散能够降低脾虚湿盛型 UC 模型鼠的 ERK、p38 MAPK 蛋白表达,上调抗炎因子 IL-4 表达,降低血清 TNF-α 含量,提高水通道蛋

白 AQP3、AQP4 的表达,表明参苓白术散能够通过介导 ERK/p38 MAPK 信号通路修复肠道黏膜屏障改善 UC^[60]。

3.3.9 消痢止痛汤

消痢止痛汤是全国老中医药专家学术继承指导老师姜树民教授根据 UC 脾虚“毒热生痢”理论创制的,具有健脾祛湿、消痢生肌、解毒排脓的作用,陈晨等^[61]研究发现消痢止痛汤能够抑制 DSS 诱导 UC 模型大鼠结肠组织 p38MAPK、JNK、ERK、NF-κB p65 蛋白表达,降低血清 IL-1β、IL-6 等炎症因子表达,表明消痢止痛汤能够通过抑制 MAPK 信号通路抑制炎症反应改善 UC。

3.3.10 葛根苓连汤

葛根苓连汤是张仲景所著《伤寒杂病论》中治疗 UC 的经典名方,具有清热解毒、利湿止泻的功效,李亚兰等^[62]研究发现葛根苓连汤能够改善 DSS 诱导 UC 模型小鼠结肠组织损伤,抑制 TNF-α、IL-1β 等炎症因子表达,抑制结肠组织 p38MAPK 蛋白表达及其磷酸化,上调 Occludin、ZO-1 蛋白表达,证明葛根苓连汤能

够抑制 p38MAPK 信号通路增加紧密连接蛋白表达,修复肠道屏障,从而改善 UC。

4 总结与展望

UC 是临床常见慢性消化系统疾病,长时间患病可能会诱发继发性感染、穿孔、狭窄、癌变以及心脑血管疾病等,导致患者身心加重,经济负担增大,WHO 将其列为现代难治病^[63-64],其发病机制复杂,目前临床治疗 UC 以氨基水杨酸制剂美沙拉嗪肠溶片口服为主,但其长远的治疗效果和副作用难以满足患者的需求^[65],因此寻找有效治疗 UC 的临床方案亟待进行。研究发现 MAPK 信号通路在 UC 的发生发展中具有重要作用,通过介导炎症反应、氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡等过程,影响肠道屏障,进而参与 UC 的发生发展。中医药治疗 UC 的疗效显著,探究中医药治疗 UC 的具体作用机制尤为重要。近年来,中药介导 MAPK 信号通路治疗 UC 取得了一定的研究成果,本文研究发现单味中药有效成分及中药复方能够抑制 MAPK 信号通路过度激活,降低炎症反应和氧化应激,改善细胞自噬及细胞焦亡,修复肠道屏障,从而对 UC 的发

生发展产生多重干预作用,因此 MAPK 通路可能成为未来中医药改善 UC 的关键靶点。

基于前期研究,本文认为目前研究仍存在一些局限。①单味中药的有效成分提取、制备尚无严格标准化,难以进行多次重复验证,未来研究可参考具有大数据支持的制备方法 & 质量评价方法。②目前多数研究集中于动物实验及体外细胞实验的初期研究阶段,缺乏临床大样本、多中心、随机对照的研究及安全性评价。③中药治疗以辨证论治、整体观念为原则,对于要求快速改善临床症状的患者,由于依从性及个体差异可能影响药物有效率的评价,未来仍需进一步探索中药方剂的最优配比,进行大样本、多中心临床研究,为中医药介导 MAPK 治疗 UC 提供更加可靠的依据,有望实现中医药治疗 UC 的个性化及精准化发展。

综上所述,中药调节 MAPK 信号通路治疗 UC 具有广阔的应用前景,尽管目前研究仍存在不足,但随着机制研究和临床研究的进一步完善,中医药可能为 UC 的精准治疗提供新思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- Shang K J, Zhao Z H, Chen H, et al. Anti-inflammatory potential of wampee (*Clausena lansium* (Lour.) Skeels) polyphenol extract in ulcerative colitis: Gut microbiota and TLR4-p38 MAPK/NF-κB signaling axis regulation[J]. *Foods*, 2025, 14(4):619-624.
- Long D, Mao C H, Zhang W, et al. Natural products for the treatment of ulcerative colitis: Focus on the JAK/STAT pathway[J]. *Front Immunol*, 2025, 26(16):1538302.
- 卢汉字. 凉粉草多糖对硫酸葡聚糖钠诱导的 Caco-2 细胞损伤及小鼠溃疡性结肠炎的缓解作用机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
Lu H Y. Mechanisms of the alleviating effects of polysaccharide from *Mesonachinensis benth* on dextran sulfate sodium induced Caco-2 cell injury and ulcerative colitis in mice[D]. Nanchang: Nanchang University, 2023.
- Saleem S. Targeting MAPK signaling: A promising approach for treating inflammatory lung disease[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 5(254): 155122.
- Wang Y, Huang L, Cen X, et al. Canonical MAPK signaling in auditory neuropathy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(3): 167619.
- Xu C, Cheng Y, Han M, et al. The agonist of adenosine A1 receptor induced desensitization of delta opioid receptor-mediated raf-1/mek/erk signaling by feedback phosphorylation of raf-1-Ser289/296/301[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5):1531-1542.
- Martin-Vega A, Cobb M H. Navigating the ERK1/2 MAPK cascade[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10):1555.
- Iglesias-Romero A B, Soto T, Flor-Parra I, et al. MAPK-dependent control of mitotic progression in *S. pombe*[J]. *BMC Biol*, 2024, 22(1): 71-75.
- Chang C Q, Liu H, Li X, et al. Combined ROS responsive polydopamine-coated berberine nanoparticles effective against ulcerative colitis in mouse model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 1205-1224.
- Kulhari U, Rajanan A, Ambujakshan A, et al. Biochanin A mitigates ulcerative colitis and intestinal inflammation in mice by inhibiting MAPK/NF-κB (p65) axis[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(6): e23738.
- Liu L L, Zhao L Y, Liu Y, et al. Rutin ameliorates cadmium-induced necroptosis in the chicken liver via inhibiting oxidative stress and MAPK/NF-κB pathway[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(4): 1799-1810.
- 黄茂光, 谢胜, 王金鑫, 等. 自噬在溃疡性结肠炎中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(4):281-289.
Huang M G, Xie S, Wang J X, et al. Role of autophagy in ulcerative colitis and Chinese medicine intervention: A review[J]. *Chinese Journal*

- of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(4):281-289.
- 13 Ge J, Liu Y, Li Q, et al. Resveratrol induces apoptosis and autophagy in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells by inhibiting Akt/mTOR and activating p38-MAPK[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(11): 902-911.
 - 14 王虎平, 胡韵韵, 吕育洁, 等. 黑逍遥散调控 p38MAPK/Beclin-1/Bcl-2 通路对阿尔茨海默病模型大鼠自噬水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12):3348-3355.
Wang H P, Hu Y Y, Lyu Y J, et al. Effect of Hei Xiaoyaosan regulating p38MAPK/Beclin-1/Bcl-2 pathway on autophagy level in Alzheimer's disease model rats[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49(12):3348-3355.
 - 15 李雨君, 曾春晖, 李森华, 等. 基于 P38 MAPK/ERK 自噬通路探讨五眼果水提物对草酸钙晶体致 HKC 细胞损伤的抑制作用[J]. 中成药, 2024, 46(3):982-986.
 - 16 柳娜, 王嘉鸣, 徐婕, 等. 基于 Bcl-2/Bax 信号通路探讨湿生扁蕾乙酸乙酯提取物治疗溃疡性结肠炎作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19):116-125.
Liu N, Wang J M, Xu J, et al. Mechanism of ethyl acetate extract of *Gentianopsis paludosa* in treatment of ulcerative colitis based on Bcl-2/Bax signaling pathway[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2023, 29(19):116-125.
 - 17 张诗捷, 田瑞琦, 丁银川, 等. 基于 ERK/p38 MAPK 信号通路探讨芍药苷对顺铂诱导大鼠心功能障碍及心肌细胞损伤的影响[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(11):1476-1483.
Zhang S J, Tian R Q, Ding Y C, et al. Effects of paeoniflorin on cardiac dysfunction and myocardial cell injury induced by cisplatin in rats based on ERK/p38 MAPK signaling pathway[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2024, 41(11):1476-1483.
 - 18 Chen B, Dong X, Zhang J, et al. Natural compounds target programmed cell death (PCD) signaling mechanism to treat ulcerative colitis: A review[J]. Front Pharmacol, 2024, 9(15):1333657.
 - 19 Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(4):219-237.
 - 20 Han L, Hao Y, Wu X, et al. PSMB5 alleviates ulcerative colitis by inhibiting ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. Dis Markers, 2022, 21(8):2329904-2329907.
 - 21 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.
 - 22 Li M X, Li M Y, Lei J X, et al. Huangqin decoction ameliorates DSS-induced ulcerative colitis: Role of gut microbiota and amino acid metabolism, mTOR pathway and intestinal epithelial barrier[J]. Phytomedicine, 2022, 100:154052.
 - 23 Yu F Z, Wang X X, Ren H L, et al. *Lactobacillus paracasei* Jlus66 relieves DSS-induced ulcerative colitis in a murine model by maintaining intestinal barrier integrity, inhibiting inflammation, and improving intestinal microbiota structure[J]. Eur J Nutr, 2024, 63(6): 2185-2197.
 - 24 Qiu L, Yan C Q, Yang Y, et al. Morin alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice via inhibition of inflammation and modulation of intestinal microbiota[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 25(140): 112846.
 - 25 Lin X, Guo X L, Qu L H, et al. Preventive effect of *Atractylodes rhizoma* extract on DSS-induced acute ulcerative colitis through the regulation of the MAPK/NF- κ B signals *in vivo* and *in vitro*[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 292:115211.
 - 26 林雄. 基于 MAPK/NF- κ B 信号通路研究苍术对小鼠溃疡性结肠炎的药效及机制[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
Lin X. Study on the effect and mechanism of *Atractylodes* on DSS-induced UC in mice based on MAPK/NF- κ B signaling pathway[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2022.
 - 27 王博, 丁晓坤, 权沛沛, 等. 青黛通过 ERK/p38 MAPK/MEK 信号通路对湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠抗炎修复和免疫功能的影响[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(6):1297-1303.
Wang B, Ding X K, Quan P P, et al. Effect of indigo naturalis on anti-inflammatory repair and immune function in rats with damp-heat ulcerative colitis by ERK/p38 MAPK/MEK signaling pathway[J]. Drugs & Clinic, 2023, 38(6):1297-1303.
 - 28 李思琼, 崔路佳, 苗新普. 海南萝芙木提取物对 DSS 小鼠结肠炎 MAPK 信号通路的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(10):721-725.
Li S Q, Cui L J, Miao X P. Extractive from *Rauwolfia verticillata* (Lour.) Baill. var. *hainanensis* Tsiang ameliorate ulcerative colitis in dextran sodium sulfate-induced mice via regulating the MAPK pathway[J]. Journal of Hainan Medical University, 2019, 25(10):721-725.
 - 29 王柳丹, 陈旭永, 吴海东, 等. 海南萝芙木果胶多糖通过 MAPK/NF- κ B 信号通路调控小鼠溃疡性结肠炎的焦亡机制研究[J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(10):721-731.
Wang L D, Chen X Y, Wu H D, et al. The pyroptosis mechanism of pectic polysaccharides of *Rauwolfia erticillata* (Lour.) Baill. var. *hainanensis* Tsiang in regulating ulcerative colitis mice through MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. Journal of Hainan Medical University, 2025, 31(10):721-731.
 - 30 步楠, 王辉, 王瑞, 等. 雷公藤多苷通过 JAK2/STAT3 信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜细胞凋亡及炎症的实验研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(5):466.
Bu N, Wang Y, Wang R, et al. Tripterygium glycosides attenuate intestinal mucosal apoptosis and inflammation in rats with ulcerative colitis through JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Modern Interventional Diagnosis and Treatment in Gastroenterology, 2019, 24(5):466.
 - 31 肖慧荣, 马慧群, 吴成成. 基于 ERK/p38 MAPK 信号通路探讨雷公藤多苷对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(19):5281-5287.
Xiao H R, Ma H Q, Wu C C. Protective effect of *Tripterygium glycosides* on ulcerative colitis rats based on ERK/p38 MAPK signaling pathway[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49(19): 5281-5287.

- 32 Gu P Q, Zhu L, Liu Y J, et al. Protective effects of paeoniflorin on TNBS-induced ulcerative colitis through inhibiting NF- κ B pathway and apoptosis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 152-160.
- 33 Lee S M, Ryu H W, Kim H G, et al. Anti-inflammatory dimeric and trimeric flavonoids from the roots of *Pistacia weinmannifolia*[J]. *J Nat Prod*, 2025, 88(2):314-321.
- 34 Epstein J, Docena G, MacDonald T T, et al. Curcumin suppresses p38 mitogen-activated protein kinase activation, reduces IL-1 β and matrix metalloproteinase-3 and enhances IL-10 in the mucosa of children and adults with inflammatory bowel disease[J]. *Brit J Nutr*, 2010, 103(6):824-832.
- 35 Zhang J, Xu X Q, Li N, et al. Licoflavone B, an isoprene flavonoid derived from licorice residue, relieves dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis by rebuilding the gut barrier and regulating intestinal microflora[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 5(916):174730.
- 36 You B H, Chae H S, Song J, et al. α -Mangostin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through inhibition of NF κ B and MAPK pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 8(49):212-221.
- 37 林紫薇. 桑叶总黄酮对小鼠溃疡性结肠炎的影响及其机制[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2022.
Lin Z W. The effects and mechanism of Mulberry leaf flavonoids on ulcerative colitis[D]. Yangling: Northwest A & F University, 2022.
- 38 刘超. 毛蕊异黄酮对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及其机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
Liu C. Therapeutic intervention and potential mechanisms of Calycosin in the mouse models with ulcerative colitis[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2022.
- 39 Gao W, Wang C, Yu L, et al. Chlorogenic acid attenuates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 4(18):6769789.
- 40 Xue H H, Li J J, Li S F, et al. Phillygenin attenuated colon inflammation and improved intestinal mucosal barrier in dss-induced colitis mice via TLR4/src mediated MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2238.
- 41 吴慧欢. 基于网络药理学探讨双去甲氧基姜黄素治疗溃疡性结肠炎的作用及机制研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2023.
Wu H. Investigating the role and mechanism of bisdemethoxycurcumin in the treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2023.
- 42 郑志, 姜林娟, 朱瑜, 等. 鞣花酸对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠的改善及对 COX2/p38/JNK/ERK/I κ B- α /NF- κ B 和 iNOS/3-NT/CYP2E1 信号通路的作用[J]. *食品与药品*, 2022, 24(4):295-300.
Zheng Z, Jiang L J, Zhu Y, et al. Ameliorating effect of ellagic acid on ulcerative colitis in mice induced by DSS and its effect on COX2/p38/JNK/ERK/I κ B- α /NF- κ B and iNOS/3-NT/CYP2E1 signal pathways[J]. *Food and Drug*, 2022, 24(4):295-300.
- 43 Bueno-Silva B, Rosalen P L, Alencar S M, et al. Vestitol drives LPS-activated macrophages into M2 phenotype through modulation of NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 27(82):106329.
- 44 Whitfield-Cargile C M, Chung H C, Coleman M C, et al. Integrated analysis of gut metabolome, microbiome, and exfoliome data in an equine model of intestinal injury[J]. *Microbiome*, 2024, 12(1):74-79.
- 45 马沛广, 李秋逸, 刘佳静, 等. 驴食草酚调控 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路防治溃疡性结肠炎的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(20):2803-2807, 2889.
Ma P G, Liu Q Y, Liu J J, et al. Vestitol prevents and treats for ulcerative colitis through regulating ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathway[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2022, 31(20):2803-2807, 2889.
- 46 Jin S Y, Li Y, Luo C, et al. *Corydalis tomentella* Franch. Exerts anti-inflammatory and analgesic effects by regulating the calcium signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 321:117499.
- 47 夏慧明, 李响, 李影影. 延胡索总生物碱对溃疡性结肠炎小鼠的作用及机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(6):777-785.
Xia H M, Li Y, Li Y Y. Study on the pharmacodynamic effect and mechanism of total alkaloids of *Rhizoma corydalis* on mice with DSS-induced ulcerative colitis[J]. *Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology*, 2022, 33(6):777-785.
- 48 Li J C, Shen X F, Shao J N, et al. The total alkaloids from *Coptis chinensis* Franch improve cognitive deficits in type 2 diabetic rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12(8):2695-2706.
- 49 蒋晓梅, 刘翀, 朱延焱. 黄连总生物碱对溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜损伤及 p38-PPAR γ /NF- κ B 通路的影响[J]. *中国药师*, 2019, 22(12):2188-2193.
Jiang X M, Liu C, Zhu Y Y. Effects of the total alkaloids of *Coptis chinensis* on intestinal mucosal injury and p38-PPAR γ /NF- κ B pathway in rats with ulcerative colitis[J]. *Chinese Pharmacists*, 2019, 22(12):2188-2193.
- 50 Luo N, Zhang K J, Li X, et al. Tanshinone IIA destabilizes SLC7A11 by regulating PIAS4-mediated SUMOylation of SLC7A11 through KDM1A, and promotes ferroptosis in breast cancer[J]. *J Adv Res*, 2025, 5(69):313-327.
- 51 刘新红, 张磊昌, 葛巍. 丹参酮 II A 对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(16):2422-2424.
Liu X H, Zhang L C, Ge W. Therapeutic effect of tanshinone II A on ulcerative colitis in rats[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 36(16):2422-2424.
- 52 刘蕾蕾, 梁书志, 刘西建. 基于 p38 MAPK/NF- κ B/MLCK 信号通路探讨半夏泻心汤修复肠黏膜屏障的作用机制[J]. *中医药信息*, 2024, 41(9):1-6, 17.
Liu L L, Liang S Z, Liu X J. Exploring the mechanism of Banxia Xiexin decoction in repairing intestinal mucosal barrier based on p38 MAPK/NF- κ B/MLCK signaling pathway[J]. *Information on Traditional Chinese Medicine*, 2024, 41(9):1-6, 17.
- 53 刘焜剑. 复方消滯方治疗溃疡性结肠炎的临床观察及其作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
Liu K J. Clinical observation and mechanism of *Fufangxiaopi*

- formulain the treatment of ulcerative colitis*[J]. Changchun: University of Chinese Medicine, 2024.
- 54 杜丽东, 王颖, 赵冠宇, 等. 基于P38 MAPK信号通路探讨乌梅丸对溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜屏障修复的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(9):11-15.
Du L D, Wang Y, Zhao G Y, et al. Mechanism of Wumei (乌梅) pills in restoring intestinal mucosal barrier in mice with ulcerative colitis based on P38MAPK signaling pathway[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2024, 40(9):11-15.
 - 55 刘雅清, 刘海帆, 刘滨, 等. 四神丸合痛泻要方治疗脾肾阳虚兼肝郁型溃疡性结肠炎的药效及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7):40-48.
Liu Y Q, Liu H F, Liu B, et al. Sishenwan combined with Tongxie Yaofang treats ulcerative colitis with spleen-kidney Yang deficiency and liver depression[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2024, 30(7):40-48.
 - 56 Wang S Y, Cai L K, Ma Y Y, et al. Shaoyao decoction alleviates DSS-induced colitis by inhibiting IL-17a-mediated polarization of M1 macrophages[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337:118941.
 - 57 黄盛琦, 卢爱妮, 王德龙, 等. 基于MAPK/ERK通路研究芍药汤对溃疡性结肠炎黏膜损伤修复作用机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(12):1301-1309, 1319.
Huang S Q, Lu A N, Wang D L, et al. Study on the repair mechanism of Shaoyao decoction on mucosal barrier in ulcerative colitis based on MAPK/ERK pathway[J]. Journal of Zhejiang Chinese Medical University, 2022, 46(12):1301-1309, 1319.
 - 58 陈教华, 彭迎迎, 张全辉, 等. 基于NOXs-ROS-P38MAPK信号通路探讨加味地榆汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(09):2104-2107.
 - 59 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.
 - Zhang P P, Yang X, Liang G Q, et al. Jiawei Baitouweng decoction affects intestinal mucosal tight junction proteins in rats with ulcerative colitis through p38 MAPK-MLCK signaling pathway[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2021, 46(21):5719-5726.
 - 60 陈双兰, 刘青松, 张怡, 等. 基于细胞信号通路探讨中药复方治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1):107-111.
Chen S L, Liu Q S, Zhang Y, et al. Research progress on treatment of ulcerative colitis with traditional Chinese medicine compounds based on cell signal pathway[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese, 2023, 41(1):107-111.
 - 61 陈晨, 姜树民, 石宇, 等. 基于MAPK通路探讨消痢止痢汤对溃疡性结肠炎大鼠的抗炎机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7):1540-1545.
Chen C, Jiang S M, Shi Y, et al. Exploration on the anti-inflammatory mechanism of Xiaoyongzhili decoction on ulcerative colitis rats based on MAPK pathway[J]. Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine, 2022, 33(7):1540-1545.
 - 62 李亚兰, 刘佳静, 马沛广, 等. 葛根芩连汤调控MMP-9/p38 MARK途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4):8-15.
Li Y L, Liu J J, Ma P G, et al. Gegen Qinliantang regulates MMP-9/p38 MARK pathway to repair intestinal mucosal barrier function in mice with ulcerative colitis[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2021, 27(4):8-15.
 - 63 Gros B, Kaplan G G. Ulcerative colitis in adults: A review[J]. JAMA, 2023, 330(10):951-965.
 - 64 Buie M J, Quan J, Windsor J W, et al. Global hospitalization trends for Crohn's disease and ulcerative colitis in the 21st century: A systematic review with temporal analyses[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(9):2211-2221.
 - 65 Luo Y T, Fu S, Liu Y L, et al. Banxia Xiexin decoction modulates gut microbiota and gut microbiota metabolism to alleviate DSS-induced ulcerative colitis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 23(326):117990.

Research Progress on the Prevention and Treatment of Ulcerative Colitis by Traditional Chinese Medicine Based on the MAPK Signaling Pathway

CAO Linguo¹, WANG Yanyan¹, DENG Kexin¹, LIU Jiaqing¹, XI Zuowu², GAO Zongyue², WANG Kai²
(1. Henan University of Chinese Medicine, The Second Clinical Medical College, Zhengzhou 450000, China;
2. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Proctology Department,
Zhengzhou 450003, China)

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is a common chronic non-specific intestinal inflammatory disease clinically. Its pathogenesis is complex, prolonged the disease course, and it is frequent clinical recurrence. In recent years, the incidence of UC has shown an upward trend and tends to younger onset, which seriously affects the quality of life of patients and increases the social medical burden. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) plays an important role in

the occurrence and development of UC, participating in inflammatory response, oxidative stress, autophagy, apoptosis, pyroptosis, and intestinal barrier. MAPK may be a new target for the treatment of UC. Traditional Chinese medicine has a long history and remarkable curative effect in treating UC, with the advantages of multiple pathways, multiple targets, and multiple components. In recent years, many studies have shown that single Chinese herbal medicines and compound prescriptions can mediate MAPK signaling pathway to inhibit inflammatory response and oxidative stress, regulate autophagy, inhibit apoptosis and pyroptosis, repair the intestinal barrier, and treat UC in many aspects. This article reviews the MAPK signaling pathway, the mechanism by which the MAPK signaling pathway regulates UC, and the research progress of traditional Chinese medicine in treating UC based on the MAPK signaling pathway, hoping to provide theoretical support for the treatment of UC by traditional Chinese medicine and new ideas and references for the research of related new drugs.

Keywords: Ulcerative colitis, MAPK signaling pathway, Traditional Chinese medicine, Mechanism, Research progress

(责任编辑: 李青)