

黄芩及其有效成分治疗溃疡性结肠炎机制研究进展

罗雅琴¹, 黄伟^{2,3*}

(1. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014; 2. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014;
3. 齐鲁工业大学(山东省科学院) 山东省分析测试中心, 山东 济南 250014)

摘要: 溃疡性结肠炎是一种炎症性肠病, 以持续黏膜炎症为特征, 黄芩作为临床常用中药之一, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎的功效, 其组方常用于治疗湿热型溃疡性结肠炎, 如黄芩汤、芍药汤、葛根芩连汤等。研究表明, 黄芩及其有效成分在保护肠黏膜、抗炎、免疫调节中起到重要作用。本文对近年来黄芩及其有效成分(黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、黄芩多糖等)通过保护和修复肠道黏膜屏障、抗炎、调节免疫、抗氧化应激、调节肠道菌群等来治疗溃疡性结肠炎的作用机制进行了综述, 以期对溃疡性结肠炎针对性的临床治疗和创新药研发提供参考。

关键词: 溃疡性结肠炎; 黄芩; 有效成分; 作用机制

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1002-4026(2024)02-0020-09

开放科学(资源服务)标志码(OSID):



Progress in the research on the mechanism of action of *Scutellaria baicalensis* and its active ingredients in treating ulcerative colitis

LUO Yaqin¹, HUANG Wei^{2,3*}

(1. The Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. Shandong Analysis and Test Center, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250014, China)

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease characterized by persistent mucosal inflammation. *Scutellaria baicalensis* (also known as Huangqin), as a common traditional Chinese medicine used in clinical practice, is known for its efficacy at clearing internal heat, eliminating dampness, purging fire, eliminating toxins, stopping bleeding, and calming fetal activity. Its formulations, including Huangqin Decoction, Peony Decoction, and Pueraria, Scutellaria, and Coptis Decoction, are often used to treat damp-heat UC. Studies have shown that *S. baicalensis* and its active ingredients play an important role in protecting the intestinal mucosa, and have anti-inflammatory and immunomodulatory

收稿日期: 2024-01-20

基金项目: 中央本级重大增减支项目(2060302); 国家自然科学基金项目(81704029); 山东省自然科学基金联合基金重点项目(ZR2022LZY007); 山东省中医药高层次人才培育项目(鲁卫人才字[2023]37号); 齐鲁卫生与健康杰出青年人才资助项目(鲁卫人才字[2020]3号); 山东省中医药科技项目(Z-2022098T)

作者简介: 罗雅琴(1985—), 女, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为中药及复方药效物质基础及作用机理研究。

* 通信作者, 黄伟(1986—), 男, 博士, 副研究员, 研究方向为中药药效物质基础及作用机理研究。E-mail: huangwei986@126.com

effects. This study reviews the mechanism of action of *S. baicalensis* and its active ingredients (baicalin, baicalein, oroxindin, wogonin, *Scutellaria baicalensis* polysaccharide, etc.) in the treatment of UC in recent years, including the protection and repair of the intestinal mucosal barrier, the active ingredients anti-inflammatory and immunomodulatory properties, effects against antioxidative stress, and regulation of intestinal flora, to provide a reference for targeted clinical treatment of UC and drug development.

Key words : ulcerative colitis; *Scutellaria baicalensis*; active ingredient; mechanism of action

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的非特异性炎性疾病,病变主要累及结、直肠黏膜和黏膜下层。临床症状主要表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重。该病迁延难愈,并有一定的癌变率,是公认的难治性疾病之一^[1]。UC 发病机制尚不明确,目前西药以美沙拉嗪、糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗为主,由于副作用大或部分患者效果不佳等原因,限制了其临床应用^[2]。国内外研究较多集中于环境、遗传、感染和免疫等方面,其发病关键环节是肠道炎症引起肠黏膜坏死、通透性增加以及肠道黏膜屏障功能降低^[3]。溃疡性结肠炎属中医学“痢疾”“泄泻”“肠癖”等范畴,其发生主要归结于脾、肾两脏,脾肾亏虚,水液代谢失常,水湿内生,水湿与肠中糟粕下注而成泄泻,其病机主要是脾肾亏虚为本,瘀血、湿热、寒湿、积滞、浊毒为标。研究发现,中医药在治疗难治复发性疾病方面具有其独特优势,尤其在改善患者临床症状,减轻西药毒副作用,延缓复发等方面发挥重要作用^[4]。黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,为临床常用中药,具有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎的功效^[5],其组方常用于治疗湿热型 UC,如黄芩汤、芍药汤、葛根芩连汤等^[6]。研究发现,黄芩主要有效成分为黄酮类化合物,如黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、黄芩多糖等,是黄芩发挥药效的主要物质基础;现代药理研究表明,其在抗菌、抗炎、抗病毒、抗过敏、抗氧化、抗肿瘤等方面具有显著作用^[7]。本文对近年来黄芩及其有效成分在保护和修复肠道黏膜屏障、抗炎、调节免疫、抗氧化应激、调节肠道菌群等方面治疗 UC 的作用机制研究进展进行综述,以期为进一步研究提供参考和依据。

1 保护和修复肠黏膜屏障

1.1 促进紧密连接蛋白表达

肠道细胞间的紧密连接蛋白(tight junction, TJ)在维持肠黏膜屏障完整性方面发挥重要作用。肠道 TJ 一旦发生变异、减少或者缺失,肠道完整性遭到破坏,就会导致黏膜通透性增加,细菌、内毒素及大分子物质可通过黏膜进入体循环,介导 UC 发生。肠道 TJ 主要包括带状闭合蛋白-1(ZO-1)、咬合蛋白(occludin)和闭合蛋白-1(claudin-1),其蛋白表达量可一定程度反映肠黏膜屏障完整性^[8]。研究发现,黄芩苷通过促进 ZO-1 和 β -catenin 表达,减少炎症因子水平,缓解 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid solution, TNBS)诱导的小鼠结肠炎;通过阻断 PI3K/AKT 信号通路,抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 HT-29 细胞炎症因子水平,降低细胞凋亡,保护肠黏膜屏障的功能^[9]。汉黄芩素明显抑制 3% 葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导 UC 模型小鼠结肠组织和 THP-1 来源的巨噬细胞和 Caco-2 细胞 NLRP3 表达,抑制炎症反应,增加 ZO-1 和 occludin 蛋白表达水平,保护肠黏膜屏障功能^[10]。将 Caco-2 细胞暴露于汉黄芩素中持续 24 h,可明显减弱脂多糖(LPS)诱导的 TEER(trans-epithelial electrical resistance)和荧光标记转运的变化,促进 claudin-1 和 ZO-1 表达上调,抑制炎症因子表达水平;其作用机制是通过抑制 TLR4/MyD88/TAK1 通路介导的炎症反应维持肠道屏障功能^[11]。

1.2 促进 AhR/IL-22 通路,降低肠道通透性

芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一种细胞质转录因子,在肠道上皮屏障中高度表达,通过对异源或内源性配体产生反应,参与调节免疫反应、维持肠道屏障稳态和微生物共生等^[12];而 IL-22 表达对于肠上皮修复至关重要,可使肠道上皮再生、重构,其主要由 ILC3s 淋巴细胞产生,而 ILC3s 主要受 AhR 调

节^[13]。因此,调控 AhR/IL-22 信号通路,促进肠上皮再生、重构,是恢复 UC 肠道屏障从而治疗 UC 的重要环节。研究发现,黄芩素通过促进 AhR/IL-22 通路减轻 3% DSS 诱导 UC 小鼠模型肠道炎症,降低肠道通透性,恢复结肠紧密连接;给予 AhR 拮抗剂 CH223191 可部分阻断黄芩素的治疗作用,而 AhR 激动剂 FICZ 可改善 UC 小鼠的症状和肠道屏障功能;体外研究发现,黄芩素剂量依赖性地增加 MNK-3 淋巴细胞 AhR 下游靶蛋白 CYP1A1 表达,并通过促进 AhR 核转位增强 IL-22 产生,降低 FITC-葡聚糖的通透性,促进 Caco-2 细胞 ZO-1 和 occludin 表达。结果表明黄芩素通过促进 ILC3 的 AhR/IL-22 通路改善肠上皮屏障,改善结肠炎^[14]。

1.3 抑制 MLCK/pMLC2 通路激活,促进肠黏膜修复

肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)/肌球蛋白轻链(myosinlight chain 2,MLC2)途径作为调控 TJ 的关键途径之一,当 MLCK 被激活后,在苏氨酸 18 和丝氨酸 19 处磷酸化 MLC2,进一步活化肌球蛋白重链头部的 ATP 酶,导致肌动蛋白-肌球蛋白相互作用和细胞骨架滑动。随后 TJs 周围肌动-肌球蛋白发生向内收缩,促使 occludin、claudins 等跨膜蛋白向细胞内转移,甚至出现降解,从而导致肠上皮通透性增加^[15]。因此,通过抑制 MLCK/pMLC2 通路激活,调节 TJs 是治疗和缓解 UC 的重要手段。Huang 等^[16]发现汉黄芩苷减轻 TNF- α 处理 Caco-2 细胞和 3%DSS 诱导小鼠 UC 模型跨上皮电阻(TER)破坏、FITC-葡聚糖通透性过高、以及 occludin、ZO-1 和 claudin-1 蛋白丢失,降低 MLCK、MLC2 磷酸化蛋白表达。表明汉黄芩苷可通过调节 MLCK/pMLC2 信号通路促进肠道 TJ 表达,抑制细胞骨架 F-肌动蛋白重排,稳定细胞骨架结构,保护肠道屏障功能。

1.4 抑制肠道上皮细胞凋亡

研究发现,UC 存在肠黏膜上皮细胞凋亡加速的病理特点,肠上皮细胞过度凋亡是导致肠黏膜屏障损伤,引起 UC 发展的重要病理机制^[17]。黄芩苷可抑制 TNF- α 诱导的 IEC-6 细胞凋亡和细胞损伤,抑制 miR-191a,使 ZO-1 表达升高,维持细胞间正常 ZO-1 分布,提高细胞迁移能力,并降低 Claudin-2 表达,保护肠上皮细胞正常通透性^[18]。

2 抗炎作用

2.1 对炎症因子影响

炎症因子在 UC 发病机制中发挥重要作用,肠道大量的炎症细胞浸润并释放炎症因子可引起肠道上皮细胞坏死、脱落、肠黏膜通透性增加,从而导致肠黏膜屏障功能降低。炎症因子主要包括促炎因子(如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等)、抗炎因子(IL-4、IL-10、IL-13 等)和炎症介质(MPO、IL-1 β 等)^[19]。研究发现,黄芩苷可剂量依赖性抑制 UC 模型大鼠 TNF- α 、IL-8、IL-1 炎症因子分泌,降低结肠 COX-2、NF- κ B 表达^[20-21];降低 UC 模型小鼠结肠 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6mRNA 水平,降低 Fascin 表达水平,发挥抗炎效应,减轻结肠损伤^[22]。黄芩素显著降低 UC 模型小鼠血清和结肠组织 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、LPS 水平,提高 sIgA 含量,降低结肠 NF- κ B、NOD2、SPHK1、S1PR1 和 p-STAT3 蛋白表达;提示黄芩素通过抑制 S1P-STAT3 信号通路,减轻炎症反应,缓解结肠黏膜水肿和炎症细胞浸润^[23-24]。徐薇涵等^[25]发现黄芩素通过有效上调 UC 大鼠结肠黏膜组织 HSP70 表达,减轻炎症反应及结肠黏膜组织损伤。黄芩多糖显著降低 UC 模型小鼠血清及结肠组织髓过氧化物酶(MPO)、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-17、IL-18、IL-23 水平,降低结肠 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白比值,表明黄芩多糖通过调节 JAK2/STAT3 信号通路和 IL-23/IL-17 炎性轴抑制炎症反应,修复肠道损伤^[26-27]。

2.2 抑制 NF- κ B 活性

核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)是一个广泛存在于机体细胞,调控多种细胞因子、趋化因子、细胞粘附分子、生长因子、免疫受体等的转录因子,广泛参与炎症反应和细胞凋亡等多种病理生理过程的调控基因,是参与机体炎症反应的快速反应因子。活化的 NF- κ B 促进 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子表达,因此,抑制 NF- κ B 活性是治疗 UC 的重要机制之一。研究发现,黄芩苷显著降低 UC 模型小鼠结肠溃疡面积,减轻水肿和炎症浸润,降低结肠 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-13、MPO、NO 水平,上调 IL-10 水平,抑制 IL-33、

NF- κ B p65、p-NF- κ B p65 和 p-I κ B- α 蛋白表达,增加 I κ B- α 蛋白表达^[28-30];显著降低 UC 模型大鼠结肠 IL-1 β 、MPO、PEG2、TNF- α 含量,降低 NF- κ B p-65、p-IKK β /IKK β 和 p-I κ B α /I κ B α 蛋白表达,提示黄芩苷通过抑制 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路改善结肠炎^[31]。体外研究发现,黄芩苷可显著抑制 HT-29 细胞炎症模型 TNF- α 、IL-6 等炎症因子分泌,降低 PI3K、Akt、NF- κ B 表达,通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路发挥其抗炎效应^[32];显著降低 RAW 264.7 细胞炎症模型 ICAM-1、MCP-1、Cox-2、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平,下调 TLR4、NF- κ B、p-NF- κ B p65、p-I κ B/I κ B 表达,提示其抗炎机制与抑制 TLR4/NF- κ B 通路有关^[33]。研究证实,黄芩素能显著降低 DSS 诱导小鼠 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B p65、TLR4 表达,通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻结肠炎症^[34];明显抑制小鼠结肠 COX-2、iNOS、IKK β 表达,降低 NF- κ B 信号转导分子 p-I κ B α /I κ B α 、p-p65/p65 表达,提示黄芩素对结肠炎的保护作用与抑制 NF- κ B 信号通路有关^[35]。

2.3 抑制细胞焦亡

细胞焦亡是一种由胱天蛋白酶(caspase)诱导的新型细胞程序性死亡形式,当机体受到内、外源性物质刺激后可诱导形成 NLRP3 炎症小体,活化 Caspase-1,继而促进 IL-1 β 、IL-18 成熟并切割 GSDMD,使细胞膜穿孔,直至细胞肿大破裂,释放促炎因子等细胞内容物,诱发强烈的炎症反应。研究发现,以 NLRP3 炎症小体形成、Caspase-1 激活和 GSDMD 切割为特征的细胞焦亡在 UC 患者结肠组织中高表达,而敲除 NLRP3 后可抑制其介导的炎性反应,证实细胞焦亡与 UC 发病机制密切相关^[36]。研究发现,黄芩素通过降低小鼠结肠 MPO 活性和促炎介质表达,减轻炎症反应,其机制与抑制 TLR4/MyD88 信号通路和 NLRP3 炎症小体有关^[37]。汉黄芩苷可剂量依赖性地降低小鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 水平,显著降低 MPO、iNOS 活性,抑制炎症细胞浸润,其机制与抑制结肠 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体激活有关^[38]。Cui 等^[39]证实黄芩多糖通过抑制 NF- κ B 信号传导和 NLRP3 炎症小体激活,减轻 DSS 诱导的小鼠结肠病理损伤,降低 IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 等炎症因子水平。

2.4 诱导中性粒细胞凋亡

中性粒细胞是机体固有免疫应答的重要组成部分,在 UC 发展过程起双重作用,既能维持肠道功能稳定,过度炎症又会引起机体损伤^[40]。陈静柔等^[41]采用不同浓度汉黄芩素体外干预小鼠骨髓中性粒细胞,结果发现,随着汉黄芩素浓度增高,中性粒细胞凋亡率明显升高,中性粒细胞抗凋亡蛋白髓细胞血病-1(Mcl-1)蛋白、磷酸化的细胞外信号调节激酶(ERK)表达明显减少。提示汉黄芩素可浓度依赖性诱导小鼠中性粒细胞凋亡,减少中性粒细胞浸润,减轻肠道损伤。

3 调节免疫

3.1 对 T 淋巴细胞的影响

T 淋巴细胞各亚群变化在 UC 的发病机制一直是近年来研究热点。T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)在识别抗原后形成 TCR-肽-MHC(major histocompatibility complex)复合物,与辅助受体 CD4 或 CD8 表面抗原提呈细胞结合,从而决定 T 细胞分化^[42]。T 细胞亚群主要包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等。其中 CD4⁺T 淋巴细胞在 UC 中发挥主要作用,活化的 CD4⁺T 细胞可进一步分化为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞。Th1/Th2、Th17/Treg 细胞异常激活和平衡失调,均可通过炎症通路驱动机体产生过度炎症反应^[43]。研究发现,黄芩苷明显促进 UC 患者外周血单个核细胞(PBMCs)CD4⁺CD29⁺细胞增殖,显著提高 IL-4、IL-10、TGF- β 1 水平,降低 IFN- γ 、IL-5、IL-6 水平,显著降低 ROR γ t/Foxp3 和 T-bet/GATA-3 比值。提示黄芩苷通过促进 CD4⁺CD29⁺细胞增殖,调节 Th1/Th2、Th17/Treg 免疫平衡而抑制 UC 炎症反应^[44-48]。体内研究证实,黄芩苷显著下调 UC 大鼠 Th17 细胞数量、IL-17、IL-6、ROR γ t 水平;增加 Treg 细胞数量、TGF- β 、IL-10、Foxp3 水平,其抗炎机制与调节 Th17/Treg 免疫平衡有关^[49]。赵兵等^[50]证实黄芩苷在体内外实验中均降低 Th22 细胞比例与 IL-22 表达,对 Th22 介导的 UC 具有较好的治疗潜力。研究表明,黄芩素通过调节 UC 小鼠 Th17/Treg 细胞平衡,恢复促炎细

胞因子(IL-17、IL-6、TNF- α)和抗炎细胞因子(IL-10、TGF- β)以及上皮保护细胞因子 IL-22 的平衡,发挥治疗作用^[51]。汉黄芩素明显降低 UC 小鼠结肠和脾 CD4⁺CD25⁺CD127⁻和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞数量,促进 CD4⁺和 CD8⁺细胞功能,刺激效应 T 细胞和下调调节性 T 细胞来增强免疫活性^[52]。

3.2 对 B 淋巴细胞的影响

B 淋巴细胞是机体内重要的免疫细胞,参与炎症过程,抑制过度的炎症反应^[53]。冯锦山等^[54]探讨黄芩苷对 UC 患者外周血 PBMC(peripheral blood mononuclear cell)CD19⁺CD5⁺B 细胞(B1)及 CD19⁺CD5⁺CD1d⁺B 细胞(B10)比例表达的影响,结果发现黄芩苷体外刺激能上调 B10 淋巴细胞的比例,缓解 DSS 诱导的结肠炎症,其机制与下调结肠 TLR4/NF κ B-p65 信号通路有关。

3.3 对巨噬细胞的影响

巨噬细胞是构成肠黏膜主要细胞之一,研究表明肠黏膜巨噬细胞极化在 UC 发病过程中发挥关键调控作用,当巨噬细胞向着促进炎症发展的 M1 型极化时,M1/M2 型巨噬细胞比例增加,可显著促进 UC 形成和发展^[55]。巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)是一种调节巨噬细胞功能的炎症因子(M Φ)。Dai 等^[56]发现黄芩苷通过下调 UC 大鼠 MIF 表达、M Φ s 数量和 M Φ 相关细胞因子水平,包括巨噬细胞趋化因子-1(MCP-1)和巨噬细胞炎性蛋白-3 α (MIP-3 α),改善 UC。黄芩苷通过限制 LPS 诱导的 M1 巨噬细胞极化,抑制 TNF- α 、IL-23 和干扰素调节因子 5(IRF5)表达,增加 IL-10、Arg-1 和 IRF4 表达,其作用机制与上调 IRF4 表达并逆转 LPS 诱导的巨噬细胞亚群重新分布,并调节巨噬细胞极化为 M2 表型来减轻 DSS 诱导的结肠炎^[57]。

3.4 促进骨髓间充质干细胞归巢

骨髓间充质干细胞是一种具备自我更新能力的多潜能干细胞,研究表明,其可通过影响固有免疫细胞及免疫调节细胞,进而发挥免疫调节作用^[58]。陈敬根等^[59]提取大鼠骨髓间充质干细胞,发现黄芩素可促进骨髓间充质干细胞归巢参与 UC 肠黏膜屏障功能的重建。

4 抗氧化应激

氧化应激是机体受到损害时体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,倾向于氧化,由自由基在体内产生的一种负面作用。氧化应激可导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生大量氧化中间产物,从而导致组织损伤^[60]。研究发现,黄芩苷可显著降低 UC 小鼠活性氧(ROS)、MPO、丙二醛(MDA)含量,增加谷胱甘肽(GSH)和超氧化物歧化酶(SOD)含量,减轻肠黏膜损伤,其机制与抗氧化有关^[61-62]。汉黄芩苷显著降低 UC 大鼠 MDA 水平,提高过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD 水平,减轻结肠氧化损伤,促进肠黏膜修复^[63]。

5 调节肠道菌群

肠道菌群失调是指厌氧菌(如杆菌、梭菌等)和兼性厌氧菌(如沙门菌、链球菌等)代谢紊乱,菌群长期失调会破坏肠道内稳态,加重 UC。16S rRNA 测序显示黄芩苷可逆转 TNBS 引起的 UC 大鼠肠道菌群失调,增加丁酸水平,表明黄芩苷可通过调节肠道微生物和短链脂肪酸(SCFA)减轻 UC 肠黏膜损伤^[63]。研究表明,汉黄芩素明显降低 UC 小鼠肠内亚硝酸盐水平,改善肠道菌群结构,激活肠上皮细胞 PPAR γ 信号,改善肠杆菌科细菌扩张引起的肠道炎症^[64]。

6 结语与展望

黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、黄芩多糖等有效成分是中药黄芩治疗 UC 的主要药效物质基础。临床及体内外实验研究证实,黄芩及其有效成分在保护和修复肠道黏膜屏障、抗炎、调节免疫、抗氧化应激、调节肠道菌群等方面对 UC 具有明显的改善作用。虽然黄芩治疗 UC 的作用机制已进行了多方面的阐释,但在其治疗研究过程中还存在很多不足:(1)药理造模方法比较单一,基本都采用 DSS 灌胃和 TNBS 灌肠诱导

UC 模型,与临床 UC 发病机理存在一定差距,且文献中 DSS 灌胃浓度和造模时间存在较大差异,导致造模方法缺乏统一标准;(2)有效单体研究较多、组分配伍研究较少,研究主要集中在黄芩所含有效成分(黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、黄芩多糖等)的药效及作用机制方面,缺乏成分之间的组合或配伍研究;(3)作用机制研究缺乏确证性,大部分研究基本都是选择信号通路上几个指标进行简单的分子生物学检测,缺乏正/反、激动/抑制靶分子双方面的验证,方法学不够丰富,结果可靠性不高;(4)临床转化研究较少,大都采用细胞和动物进行,动物主要是小鼠和大鼠,缺乏其他种属和相关临床转化研究。针对以上不足,提出以下建议:(1)根据 UC 发病机理,不断探索和开发出更加符合 UC 发病机理和进行药效评价的药理实验模型;(2)中药治病具有多成分、多靶点的特点,单一有效成分作用相对较弱,多成分组合或配伍研究更能体现其作用特点,更有利于开发出创新药;(3)结合细胞生物学、分子生物学等新技术新方法,通过体内外实验,采用多种属、多方法学、多方面进行验证,保证数据结果的可靠性和可重复性;(4)针对基础研究结果,要多进行相关临床研究,实现实验室到临床的转化,对临床治病和用药提供科学依据,才能更好地服务于临床。

参考文献:

- [1] BURRI E, MAILLARD M H, SCHOEPPFER A M, et al. Treatment algorithm for mild and moderate-to-severe ulcerative colitis: an update[J]. *Digestion*, 2020, 101(S1): 2-15. DOI: 10.1159/000504092.
- [2] SEHGAL P, COLOMBEL J F, ABOUBAKR A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 47(12): 1597-1609. DOI: 10.1111/apt.14688.
- [3] 石磊, 施丽婕. 溃疡性结肠炎中西医发病机制研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2014, 30(6): 1173-1176. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2014.06.079.
- [4] 王玉婷, 刘建平, 焦红, 等. 中医药治疗溃疡性结肠炎缓解期研究进展[J]. *西部中医药*, 2023, 36(7): 158-161. DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2023.07.39.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 314-315.
- [6] 朱磊, 程成, 刘小娟, 等. 溃疡性结肠炎大肠湿热证研究现状与思考[J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(2): 188-193. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2023.0188.
- [7] 王津燕. 中药黄芩药理作用的研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2020, 39(2): 167-168. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2020.02.098.
- [8] 贾文君, 杜锦辉. 甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展[J]. *环球中医药*, 2022, 15(12): 2495-2500. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2022.12.043.
- [9] ZHU L, SHEN H, GU P Q, et al. Baicalin alleviates TNBS-induced colitis by inhibiting PI3K/AKT pathway activation[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2020, 20(1): 581-590. DOI: 10.3892/etm.2020.8718.
- [10] 陆璐, 刘宇婧, 李瑗, 等. 基于 NLRP3 相关炎症反应和肠道黏膜屏障功能探究汉黄芩素治疗溃疡性结肠炎小鼠的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5992-5999.
- [11] WANG W P, XIA T S, YU X P. Wogonin suppresses inflammatory response and maintains intestinal barrier function via TLR4-MYD88-TAK1-mediated NF- κ B pathway *in vitro*[J]. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*, 2015, 64(6): 423-431. DOI: 10.1007/s00011-015-0822-0.
- [12] MEYNIER M, BAUDU E, ROLHION N, et al. AhR/IL-22 pathway as new target for the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome symptoms[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2022997. DOI: 10.1080/19490976.2021.2022997.
- [13] 王木源, 李军祥, 毛堂友, 等. 清肠温中方对溃疡性结肠炎小鼠 AhR/IL-22 信号通路的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(10): 788-792.
- [14] LI Y Y, WANG X J, SU Y L, et al. Baicalein ameliorates ulcerative colitis by improving intestinal epithelial barrier via AhR/IL-22 pathway in ILC3s[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2022, 43(6): 1495-1507. DOI: 10.1038/s41401-021-00781-7.

- [15] LAUKOETTER M G, BRUEWER M, NUSRAT A. Regulation of the intestinal epithelial barrier by the apical junctional complex[J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2006, 22(2): 85-89. DOI: 10.1097/01.mog.0000203864.48255.4f.
- [16] HUANG S W, FU Y J, XU B, et al. Wogonoside alleviates colitis by improving intestinal epithelial barrier function via the MLCK/pMLC2 pathway[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2020, 68: 153179. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153179.
- [17] 陈思羽, 黄会云, 陈玉, 等. 肠屏障功能障碍及 cingulin、claudin-2 表达变化在溃疡性结肠炎中的作用[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(1): 43-46. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2016.01.010.
- [18] 王莉. 黄芩苷通过 microRNA 对 TNF- α 诱导的肠上皮细胞通透性的保护机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [19] DUBINSKY M. Targeting cytokines in inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology & Hepatology*, 2023, 19(9): 550-552.
- [20] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠 NF- κ B 表达的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(5): 447-450. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2016.0447.
- [21] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症反应、凋亡的影响及与 PI3K/AKT 通路的关系[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9): 4001-4004.
- [22] 李天如, 张颖, 谈宁. 黄芩苷减轻小鼠结肠炎损伤的机制研究[J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(5): 577-580. DOI: 10.16695/j.cnki.1006-2947.2022.05.017.
- [23] 成宁宁, 郑晨曦, 代鑫, 等. 黄芩素对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠的改善作用[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(3): 276-282. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2023.03.010.
- [24] YAO J, LIU T, CHEN R J, et al. Sphingosine-1-phosphate signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway contributes to baicalein-mediated inhibition of dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice[J]. *Chinese Medical Journal*, 2020, 133(3): 292-300. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000627.
- [25] 徐薇涵, 张立泽, 李欣, 等. 黄芩素调控热休克蛋白 70 表达对溃疡性结肠炎大鼠的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(1): 36-38. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.01.010.
- [26] 崔莉, 宁青, 张润桐, 等. 黄芩多糖提取条件优化方法及其对溃疡性结肠炎小鼠的疗效研究[J]. *山东中医杂志*, 2020, 39(9): 993-1000. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2020.09.021.
- [27] 马杰, 陈韵之, 田蕾. 黄芩多糖通过调节 JAK2/STAT3 通路和 IL-23/IL-17 炎性轴改善 DSS 诱导的 UC 模型小鼠的炎症[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2023, 44(3): 423-429. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0308.
- [28] ZHANG C L, ZHANG S, HE W X, et al. Baicalin may alleviate inflammatory infiltration in dextran sodium sulfate-induced chronic ulcerative colitis via inhibiting IL-33 expression[J]. *Life Sciences*, 2017, 186: 125-132. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.08.010.
- [29] FENG J S, GUO C C, ZHU Y Z, et al. Baicalin down regulates the expression of TLR4 and NF κ B-p65 in colon tissue in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2014, 7(11): 4063-4072.
- [30] 邹颖, 迟宏罡, 欧阳霖芮, 等. 黄芩苷对实验性结肠炎小鼠 TLRs/MyD88 通路的作用研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(6): 952-956. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2014.06.030.
- [31] SHEN J, CHENG J Z, ZHU S G, et al. Regulating effect of baicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis[J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 73: 193-200. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.04.052.
- [32] 蒋寅, 刘军楼, 朱磊, 等. 黄芩苷对 HT-29 细胞炎症模型 PI3K/NF- κ B 信号通路的影响及机制探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(12): 118-122. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2016120118.
- [33] CUI L, FENG L, ZHANG Z H, et al. The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway activation[J]. *International Immunopharmacology*, 2014, 23(1): 294-303. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.09.005.
- [34] 邵晓晓, 王伟中, 马国龙, 等. 黄芩素通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对小鼠结肠炎的干预作用[J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52(11): 861-867. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2022.11.001.

- [35]ZHONG X C, SURH Y J, DO S G, et al. Baicalein inhibits dextran sulfate sodium-induced mouse colitis[J]. Journal of Cancer Prevention, 2019, 24(2): 129-138. DOI: 10.15430/JCP.2019.24.2.129.
- [36]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]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(4): 3207-3221. DOI: 10.1002/jcp.29268.
- [37]LUO X P, YU Z L, DENG C, et al. Baicalein ameliorates TNBS-induced colitis by suppressing TLR4/MyD88 signaling cascade and NLRP3 inflammasome activation in mice[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 16374. DOI: 10.1038/s41598-017-12562-6.
- [38]SUN Y, ZHAO Y, YAO J, et al. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation[J]. Biochemical Pharmacology, 2015, 94(2): 142-154. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.02.002.
- [39]CUI L, WANG W, LUO Y, et al. Polysaccharide from *Scutellaria baicalensis* Georgi ameliorates colitis via suppressing NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome activation[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 132: 393-405. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.230.
- [40]BUTIN-ISRAELI V, BUI T M, WIESOLEK H L, et al. Neutrophil-induced genomic instability impedes resolution of inflammation and wound healing[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2019, 129(2): 712-726. DOI: 10.1172/JCI122085.
- [41]陈静柔,张宗军,吴绮丽,等.汉黄芩素通过诱导中性粒细胞凋亡治疗小鼠结肠炎[J].中华炎性肠病杂志,2021,5(2): 162-168.
- [42]GASCOIGNE N R J, RYBAKIN V, ACUTO O, et al. TCR signal strength and T cell development[J]. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2016, 32: 327-348. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-111315-125324.
- [43]CRONKITE D A, STRUTT T M. The regulation of inflammation by innate and adaptive lymphocytes[J]. Journal of Immunology Research, 2018, 2018: 1467538. DOI: 10.1155/2018/1467538.
- [44]于丰彦,黄绍刚,张海燕,等.黄芩苷对溃疡性结肠炎 CD4⁺CD29⁺抑制作用随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志, 2014, 28(12): 113-115. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.2014.12.54.
- [45]于丰彦,黄绍刚,张海燕,等.溃疡性结肠炎外周血 RORC 和 Foxp3 mRNA 表达水平的变化及黄芩苷的干预作用[J].辽宁中医杂志, 2014, 41(2): 225-229. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2014.02.012.
- [46]于丰彦,黄绍刚,张海燕,等.CD4⁺CD29⁺T 细胞亚群与溃疡性结肠炎的相关性及黄芩苷的干预作用[J].世界华人消化杂志, 2014, 22(24): 3710-3717.
- [47]YU F Y, HUANG S G, ZHANG H Y, et al. Effects of baicalin in CD4⁺CD29⁺T cell subsets of ulcerative colitis patients[J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(41): 15299-15309. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15299.
- [48]于丰彦,黄绍刚,张海燕,等.黄芩苷对溃疡性结肠炎患者信号转导和转录激活因子表达的影响[J].中国中西医结合杂志, 2015, 35(4): 419-424. DOI: 10.7661/CJIM.2015.04.0419.
- [49]ZOU Y, DAI S X, CHI H G, et al. Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm[J]. Archives of Pharmacal Research, 2015, 38(10): 1873-1887. DOI: 10.1007/s12272-014-0486-2.
- [50]赵兵,邹颖,郑学宝,等.黄芩苷对 DSS 诱导结肠炎小鼠 Th22 细胞及 IL-22 的影响[J].世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(6): 1254-1261.
- [51]LIU C, LI Y Y, CHEN Y P, et al. Baicalein restores the balance of Th17/treg cells via aryl hydrocarbon receptor to attenuate colitis[J]. Mediators of Inflammation, 2020, 2020: 5918587. DOI: 10.1155/2020/5918587.
- [52]XIAO W M, YIN M, WU K Y, et al. High-dose wogonin exacerbates DSS-induced colitis by up-regulating effector T cell function and inhibiting Treg cell[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2017, 21(2): 286-298. DOI: 10.1111/jcmm.12964.
- [53]冯锦山,王士群,叶营,等. B1 和 B10 细胞在溃疡性结肠炎患者外周血中的表达及黄芩苷对其体外表达的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 245-248. DOI: 10.11653/syjf2013100245.
- [54]冯锦山. CD19⁺CD5⁺CD1d⁺B 淋巴细胞与溃疡性结肠炎的相关性及黄芩苷的干预作用研究[D]. 广州:南方医科大学, 2014.
- [55]WU M M, WANG Q M, HUANG B Y, et al. Dioscin ameliorates murine ulcerative colitis by regulating macrophage polarization[J]. Pharmacological Research, 2021, 172: 105796. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105796.

- [56] DAI S X, ZOU Y, FENG Y L, et al. Baicalin down-regulates the expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) effectively for rats with ulcerative colitis[J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2012, 26(4): 498-504. DOI: 10.1002/ptr.3581.
- [57] ZHU W, JIN Z S, YU J B, et al. Baicalin ameliorates experimental inflammatory bowel disease through polarization of macrophages to an M2 phenotype[J]. *International Immunopharmacology*, 2016, 35: 119-126. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.030.
- [58] LI C Y, WU X Y, TONG J B, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2015, 6(1): 55. DOI: 10.1186/s13287-015-0066-5.
- [59] 陈敬根, 周凌, 汪渝, 等. 黄芩素促进骨髓间充质干细胞归巢参与溃疡性结肠炎治疗的研究[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(8): 871-875. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201808006.
- [60] 石磊, 孙中美, 原文静, 等. 基于分子机制的溃疡性结肠炎中医治疗研究进展[J]. *中医药导报*, 2019, 25(4): 125-129. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.04.036.
- [61] FENG Y, GUO M. Effect of baicalin on TNBS-induced colonic inflammatory injury in rats[J]. *Health*, 2023, 15(9): 938-943. DOI: 10.4236/health.2023.159062.
- [62] ZHU L, XU L Z, ZHAO S, et al. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2020, 104(12): 5449-5460. DOI: 10.1007/s00253-020-10527-w.
- [63] 张霞, 杜文泽, 赵汉清, 等. 汉黄芩苷对溃疡性结肠炎大鼠促炎因子、氧化应激标志物水平的影响及黏膜修复作用[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(12): 2994-2998. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.12.041.
- [64] SU Y L, LIANG J J, ZHANG M L, et al. Wogonin regulates colonocyte metabolism via PPAR γ to inhibit Enterobacteriaceae against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2023, 37(3): 872-884. DOI: 10.1002/ptr.7677.