

中医药调节肠道微生态缓解溃疡性结肠炎的研究进展*

侯伟欣¹ 韩涛涛¹ 徐甜¹ 王静¹ 李景南^{1Δ}

[摘要] 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是肠道慢性迁延性疾病,其发病机制尚未明了,目前大量研究表明肠道微生态失衡是 UC 发病的重要调控因素。中药组方成分复杂,可从多个靶点、多条途径发挥对肠道微生态的调控作用,减轻炎症反应,保护肠黏膜屏障,在治疗 UC 方面疗效显著。本文综述了肠道菌群在 UC 发病机制中的作用,同时对中药通过调节肠道微生态缓解 UC 的研究进展进行总结,以期为 UC 治疗提供新策略,带来新机遇。

[关键词] 溃疡性结肠炎;肠道微生态;中医药治疗

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.12.07

[中图分类号] R574.62 **[文献标志码]** A

Research progress of Traditional Chinese Medicine regulating intestinal microecology to relieve ulcerative colitis

HOU Weixin HAN Taotao XU Tian WANG Jing LI Jingnan

(Department of Gastroenterology, Key Laboratory of Gut Microbiota Translational Medicine Research, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: LI Jingnan, E-mail: lijn2008@126.com

Abstract Ulcerative colitis(UC) is a chronic and persistent disease of the intestine, and its mechanisms remain elusive. Currently, a large number of studies have shown that intestinal microbiota imbalance is an important regulatory factor in the pathogenesis of UC. The composition of Traditional Chinese Medicine(TCM) is complex, and it can regulate the intestinal microbiota from multiple targets and pathways, reduce inflammation, protect the intestinal mucosal barrier, and have significant curative effects in the treatment of UC. This article reviews the role of gut microbiota in the pathogenesis of UC. Meanwhile, the research progress of alleviating UC by regulating intestinal microecology with TCM was summarized, to provide new strategies and bring new opportunities for UC treatment.

Key words ulcerative colitis; intestinal microecology; Traditional Chinese Medicine treatment

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因尚未完全清楚的慢性迁延性肠病,其进展主要与肠道菌群失调、遗传、免疫和环境等因素有关^[1]。UC 发病率呈逐年上升趋势^[2],增加了结直肠癌的患病风险,严重威胁国民健康。目前,UC 西医治疗以糖皮质激素类、氨基水杨酸类、免疫抑制剂和生物制剂等药物治疗为主,但长期维持治疗导致机会性感染、代谢失调及肝肾功能损害等风险增加^[3]。发现有效且不良反应小的药物是亟待解决

的问题。

肠道菌群是人体最大的微生物群,具有调节上皮细胞更新分化、黏液分泌及肠黏膜免疫等功能。肠道菌群紊乱驱动黏膜免疫系统异常激活,释放大量促炎因子,损伤肠黏膜屏障并诱导 UC^[4]。

中医药成分复杂,具有“多靶点、多途径、整体调节”的特点,在调节肠道微生态和免疫方面优势突出,治疗 UC 疗效显著,不良反应小^[5],已成为 UC 治疗领域的研究热点。本文综述了肠道菌群在 UC 发病机制中的作用,并介绍了中药通过调节肠道微生态治疗 UC 的研究进展,旨在为中医药治疗 UC 及药物研发提供新策略。

1 肠道菌群在 UC 发病机制中的作用

肠道菌群失衡是 UC 发病重要调控因素。生理情况下,肠内有益菌与致病菌相互制衡,以维持

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82270567);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(No:2021-I2M-1-003);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(No:2022-PUMCH-B-022,2022-PUMCH-D-022)

¹中国医学科学院北京协和医院消化内科 中国医学科学院肠道微生态临床疾病转化研究重点实验室(北京,100730)

^Δ审校者

通信作者:李景南, E-mail: lijn2008@126.com

菌群-免疫-炎症系统的动态平衡。一旦平衡被打破,有益菌减少,致病菌增多,聚集于黏膜固有层,促发异常免疫及过度炎症,使黏膜通透性增加,损伤肠黏膜屏障,导致 UC^[6]。同时,肠黏膜屏障损伤会改变菌群组成,加剧菌群失调,形成恶性循环^[7]。可见恢复肠道菌群稳态,对遏制 UC 进展至关重要。

1.1 肠道菌群失调与 UC 密切相关

1.1.1 肠道菌群与 UC UC 患者活跃的炎症区域内,尽管肠道菌群总数增加,但多样性下降,肠道微生态失衡^[6]。在 UC 患者和葡聚糖硫酸钠盐(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎小鼠中可见乳酸杆菌、双歧杆菌和阿克曼菌等有益菌明显减少,大肠杆菌、链球菌、变形菌和艰难梭菌等致病菌显著富集^[8]。由于肠道菌群失衡,加上肠黏膜免疫协作,巨噬细胞、树突状细胞激活 T 和 B 细胞,树突状细胞将 T 细胞分化为调节性 T 细胞(Treg)或辅助性 T 细胞(Th),参与促炎因子调节,刺激肠道炎症环境,导致肠道屏障受损^[9]。此外,肠道菌群紊乱能够激活 NF- κ B 信号通路,促使炎症细胞与免疫细胞生长,延长炎症反应,加重肠黏膜屏障损伤,促进 UC 进展^[10]。

1.1.2 代谢产物与 UC UC 患者肠道菌群失衡并伴随如胆汁酸(bile acids, BAs)、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)和内毒素等代谢产物改变,进一步促进 UC 进展^[11]。肠道微生态失调诱发 UC 患者次级胆汁酸(secondary bile acids, SBAs)缺乏症,从而促进肠道促炎状态^[12]。补充牛磺猪去氧胆酸(taurohyodeoxycholic acid, THDCA)可通过调节 Th1/Th2 和 Th17/Treg 细胞平衡降低 2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)诱导的结肠炎小鼠血清 TNF- α 和 IL-6 水平^[13]。SCFAs 能抑制单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞,抑制炎症因子、趋化因子产生,减轻肠道炎症,并促使肠上皮细胞增殖分化,促进紧密连接蛋白表达,加速肠黏膜愈合,减轻免疫失衡。而 UC 患者 SCFAs 减少导致肠道和免疫功能障碍^[14]。UC 发病时,致病性革兰阴性菌增多,伴随脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)过度产生,直接破坏上皮屏障,导致炎症因子及趋化因子水平升高。另外,LPS 可激活巨噬细胞 Toll 样受体 4(toll-like receptors 4, TLR4),促使下游 NF- κ B 活化释放炎症因子,损伤肠黏膜屏障,促进 UC 进展^[15]。可见,肠道菌群失调是 UC 重要致病机制之一。

1.2 肠黏膜屏障破坏易引起 UC

肠黏膜屏障由机械屏障、免疫屏障、生物屏障和化学屏障 4 部分组成。肠黏膜屏障受损时,致病微生物及其产生的毒素透过肠黏膜屏障入侵,引起

肠道炎症,促进菌群移位,诱导 UC。

1.2.1 机械屏障和 UC 机械屏障主要由肠上皮细胞和紧密连接构成,是抵挡有害物质入侵和维持细胞选择通透性的结构基础。UC 患者紧密连接蛋白 occludin、claudin-1 和 ZO-1 下调,黏蛋白 Muc1 和 Muc2 减少,机械屏障被破坏^[16]。屏障受损则产生大量炎症因子,诱导上皮细胞凋亡,并激活 PI3K/Akt 信号通路^[17],影响紧密连接蛋白表达,进一步破坏机械屏障,使黏膜通透性增高,肠腔内致病菌富集在固有层,激活免疫细胞,诱导黏膜异常免疫,加剧 UC。

1.2.2 免疫屏障和 UC 免疫屏障主要由肠道相关淋巴组织和分泌性免疫球蛋白 A 构成。肠道菌群紊乱,致病菌增多引起黏膜过度免疫反应,通透性增加,各种细胞因子异常表达。肠黏膜免疫屏障的破坏使炎症反应不断持续和放大,导致 UC 反复发作^[6]。

1.2.3 生物屏障和 UC 生物屏障是由肠道常驻菌群组成的微生态系统,它能产生细菌素和 SCFAs 抑制病原菌生长。若肠道菌群失调,致病菌增多则引发异常免疫反应,这一过程是 UC 发病机制的重要组成部分^[18]。

1.2.4 化学屏障和 UC 化学屏障主要包括黏液、消化液、黏蛋白及抗菌肽等。具有润滑、杀菌、抑制致病菌入侵等特性。UC 患者黏蛋白表达降低,黏液层变薄,清除致病菌能力减弱,破坏肠道微生态的平衡,加剧肠道炎症反应^[19]。可见调节肠道微生态,保护肠黏膜屏障对于缓解 UC 至关重要。

1.3 肠道菌群对免疫系统的影响

肠道菌群可影响免疫系统的发育和成熟。研究表明无菌动物肠黏膜免疫系统发育迟缓,肠系膜淋巴结相对较小,脾脏形成缺陷,免疫细胞数量减少,Treg 功能降低,血清 IgG 和 IgA 产生减少^[20]。另外,肠道菌群的代谢产物氨基酸是免疫发育的关键因素,氨基酸可以通过调节 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞的激活来改变免疫反应^[21]。

肠道菌群可激活肠道免疫系统。肠道致病菌及其代谢产物作为病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs),通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)激活肠道免疫系统。分段的丝状菌黏附在上皮细胞上并诱导 CCR6 活化,增加肠道中 IL-22 分泌,通过激活 STAT3 途径,促进 Th17 细胞分化,促进炎症反应^[22]。此外,肠道菌群亦可激活巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞,以启动先天性和适应性免疫以及炎症反应^[22]。可见,调节菌群失调对免疫系统稳态至关重要。

2 中药调节肠道微生态缓解 UC

中医将 UC 归属于“痢疾”、“肠风”、“泄泻”等范畴。本病以脾虚为本,脾失健运,日久出现湿热痰瘀搏结,肠络瘀滞,蕴腐化脓,肠道菌群失调,有毒物质蕴结肠道。故中医治疗本病实证以清热解毒、活血化瘀,虚证则温补脾肾,有助于调节菌群平衡。

2.1 中药单体

2.1.1 清热解毒药 小檗碱(berberine, BBR)是源自黄连、黄柏的生物碱,可调节肠道细菌丰度和成分,重建损伤的化学和机械屏障。同时,BBR 可显著降低 DSS 诱导结肠炎小鼠 ILC1 和 Th17,增加 Tregs 和 ILC3,并调节免疫因子表达。这可能与 BBR 调节肠道菌群失衡和 Wnt/ β -catenin 通路有关^[23]。靛蓝是从青黛中提取的生物碱,可调节 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道菌群结构,降低厚壁菌/拟杆菌的比例,增加益生菌的丰度,减少炎症细胞浸润,降低血清和结肠组织中 IgA 和 IgG,增加肠黏液分泌,修复肠黏膜,通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平^[24]。氧化苦参碱(oxyamatrine, OMT)是一种从苦参中提取的生物碱。OMT 可降低 DSS 诱导的结肠炎小鼠拟杆菌属、瘤胃球菌属及葡萄球菌属相对丰度,改善肠屏障功能及抑制 TLR4-MyD88-NF- κ B 通路,减轻炎症损伤^[25]。可见,以上清热解毒药中的生物碱成分可通过调节肠道菌群,维持肠道稳态,改善黏膜免疫与炎症反应以恢复肠黏膜屏障功能,遏制 UC 进展。

2.1.2 活血化瘀药 丹酚酸 A(salvianolic acid A, SAA)是丹参的有效成分。研究发现 SAA 可提高 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠道阿克曼菌、乳酸杆菌的相关丰度,而减少拟杆菌属及罗氏菌属相关丰度,缓解 UC^[26]。丹皮酚(paeonol, PAE)是牡丹皮的主要有效成分,可改善肠道微生态失衡,促进 SCFAs 的产生,并证实丁酸梭菌是负责结肠炎小鼠 PAE 肠道屏障修复作用的关键菌^[27]。可见,以上活血化瘀药成分可通过调节肠道菌群,拮抗 UC。

2.1.3 温补脾肾药 人参皂苷 Rg1 能改善肠道菌群多样性并降低毛螺菌科和葡萄球菌在结肠炎小鼠中的水平,减少溃疡形成和炎症细胞浸润,降低 IL-6、IL-33、CCL-2、TNF- α 水平,上调 IL-4 和 IL-10 水平,并显著下调 M1 巨噬细胞,上调 M2 巨噬细胞比例。研究表明,人参皂苷 Rg1 通过调节 M1/M2 巨噬细胞极化和肠道菌群组成来改善 UC,且与 Nogo-B/RhoA 信号通路的抑制有关^[28]。黄芪素是黄芪中所含的黄酮类化合物,能调节菌群失衡,促进紧密连接蛋白表达,保护肠黏膜屏障,发挥抗炎作用^[29]。山柰酚(kaempferol, KAE)是从

山柰中提取的黄酮类化合物,研究表明 KAE 能通过调节肠道菌群和 TLR4 信号通路对结肠炎小鼠发挥保护作用。KAE 能提高结肠炎小鼠普雷沃氏菌属和瘤胃球菌属相对丰度,降低变形杆菌丰度和炎症因子水平,改善肠道通透性,增加 ZO-1、occludin 和 claudin-1 水平以保护肠道屏障,下调血清 LPS 水平和抑制下游 TLR4-NF- κ B 信号传导,缓解 UC^[30]。可见,以上温补脾肾药中的皂苷类及黄酮类活性成分通过调节肠道菌群,维持肠黏膜免疫-炎症动态平衡,修复受损肠黏膜屏障以拮抗 UC 进展。

综上,清热解毒、活血化瘀和温补脾肾类中药单体成分可有效调节肠道菌群,改善肠黏膜免疫、降低炎症损伤,保护肠黏膜屏障,拮抗 UC 进展。

2.2 中药复方

2.2.1 清热解毒剂 黄连解毒汤是“苦寒直折”法代表方,由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成,研究表明,黄连解毒汤可缓解结肠炎小鼠症状,改善结肠组织病理损伤,通过抑制肠道病原体生长和防止有益菌减少恢复肠道菌群稳态。同时,还可以显著纠正结肠炎小鼠肠道菌群功能障碍,减轻肠黏膜炎症损伤,遏制 UC 进展^[31]。黄芩汤是清热止痢的经典方,方中组成包括黄芩、炙甘草、芍药和大枣,能减轻 DSS 诱导的结肠炎小鼠症状及组织损伤,调节肠道菌群,通过上调肠道菌群相关氨基酸代谢激活 mTOR 信号通路,缓解 UC^[32]。葛根芩连汤是治疗协热下利的经典方,由葛根、黄芩、黄连、甘草组成,可显著缓解结肠炎小鼠症状及病理损伤,提升疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分,减轻促炎因子水平,显著增加结肠杯状细胞数量,修复上皮紧密连接结构,保护黏膜屏障。此外,葛根芩连汤可恢复色氨酸代谢产生的吲哚衍生物的含量,调节肠道菌群多样性,显著增加色氨酸代谢相关基因丰度^[33]。芍药汤由芍药、槟榔、大黄、黄芩、黄连、当归、官桂、甘草、木香组成,是治疗湿热痢疾代表方,运用芍药汤保留灌肠治疗湿热型 UC 患者,可有效调节肠道菌群,上调有益菌丰度,下调致病菌丰度,抑制促炎因子释放,保护肠黏膜屏障,拮抗 UC。

2.2.2 活血化瘀剂 解毒活血方是临床治疗 UC 的经验方,组成包括黄连、黄柏、苦参、五倍子、三七、白及,研究表明解毒活血方灌肠 DSS 诱导的结肠炎小鼠能显著减轻结肠炎症,提高肠道菌群多样性,增加肠道益生菌相对丰度,抑制病原菌及机会致病菌生长,并调整菌群代谢功能^[34]。益气解毒化瘀方也是临床治疗 UC 经验方,通过调节肠道菌群,下调 UC 模型大鼠肠黏膜中 NOD1、NOD2 水平,抑制 NLRs/NF- κ B 信号通路,减轻炎症反应,保护黏膜屏障,缓解 UC^[35]。

2.2.3 健脾温阳剂 薏苡附子败酱散是治疗肠痈的代表方,由薏苡仁、附子、败酱草组成,能有效改善结肠炎大鼠症状和肠道病理,调节肠道菌群,抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路,修复肠上皮屏障,下调 IL-1 β 和 TNF- α 水平,缓解 UC^[36]。参苓白术散是健脾止泻的经典方,由白扁豆、白术、茯苓、甘草、桔梗、莲子、人参、砂仁、山药、薏苡仁组成,可使结肠炎伴脾虚湿盛大鼠肠道菌群多样性增加,双歧杆菌丰度增加,厚壁菌丰度降低,减少 TNF- α 释放^[37]。理中汤是温阳健脾的基础方,由人参、干姜、炙甘草、白术组成,可以塑造肠道菌群结构并改变代谢产物,减少肠杆菌和志贺杆菌等机会致病菌相对丰度,降低炎症水平,保护结肠炎小鼠肠黏膜屏障^[38]。

综上,中药复方含有多种有效成分,可以多靶点多途径的调节肠道微生态,通过调节肠黏膜免疫及改善炎症损伤,修复肠黏膜屏障,缓解 UC。

3 总结与展望

肠道菌群紊乱是 UC 发病重要调控因素,调节肠道微生态已成为防治 UC 重要靶标。中医药治疗 UC 已有千年历史且疗效显著,中药单体及复方在调节肠道菌群、修复肠黏膜屏障和提高免疫力方面优势突出。本文主要完成了近 3 年文献中中药单体及复方对 UC 肠道菌群调控的分析总结,以期为临床防治 UC 提供新策略。通过研究发现生物碱、皂苷类及黄酮类化合物等中药有效成分对于调节 UC 肠道菌群紊乱作用显著,中药复方干预 UC 则多以清热解暑、补益脾胃类为主,与本病本虚标实的病机相对应。

然而,目前的大多数研究主要集中在中药对肠道菌群多样性、结构和丰度的调节,且中药成分复杂,其治疗 UC 潜在机制尚未完全阐明;目前尚无不同中医证型的标准动物模型;肠道菌群类型与 UC 证型之间的关系仍不清楚。由此,对于中药治疗 UC 的机制研究仍需要多中心大样本的临床研究,采用多组学联和分析探讨中药调节肠道微生态的具体机制,利用动物和细胞实验进行进一步验证。并利用药理学分析,应加强对有效抗 UC 药物活性成分的预测和提取,并探索中药复方调节 UC 肠道微生物群的关键靶点和机制,以期得到更全面、准确的数据。另外,未来的研究仍需要基于中医证候类型及临床表现,建立中医证型的标准动物模型,并探讨肠道菌群类型与 UC 证型之间的相关性,为不同证型 UC 的治疗提供理论及临床依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Imdad A, Pandit NG, Zaman M, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4 (4): CD012774.
- [2] Burisch J, Zhao M, Odes S, et al. The cost of inflammatory bowel disease in high-income settings; a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(5): 458-492.
- [3] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- [4] Federici S, Kviatcovsky D, Valdés-Mas R, et al. Microbiome-phage interactions in inflammatory bowel disease [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29 (6): 682-688.
- [5] Wang M, Fu R, Xu D, et al. Traditional Chinese Medicine: A promising strategy to regulate the imbalance of bacterial flora, impaired intestinal barrier and immune function attributed to ulcerative colitis through intestinal microecology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116879.
- [6] Saez A, Gomez-Bris R, Herrero-Fernandez B, et al. Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7618.
- [7] Yang X, Wan J, Li N, et al. MiR155 Disrupts the Intestinal Barrier by Inducing Intestinal Inflammation and Altering the Intestinal Microecology in Severe Acute Pancreatitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67 (6): 2209-2219.
- [8] Mendler A, Geier F, Haange SB, et al. Mucosal-associated invariant T-Cell (MAIT) activation is altered by chlorpyrifos- and glyphosate-treated commensal gut bacteria [J]. *J Immunotoxicol*, 2020, 17(1): 10-20.
- [9] Akagbosu B, Tayyebi Z, Shibu G, et al. Novel antigen-presenting cell imparts Treg-dependent tolerance to gut microbiota [J]. *Nature*, 2022, 610(7933): 752-760.
- [10] Tang J, Xu L, Zeng Y, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107272.
- [11] Nabavi-Rad A, Sadeghi A, Asadzadeh Aghdaei H, et al. The double-edged sword of probiotic supplementation on gut microbiota structure in *Helicobacter pylori* management [J]. *Gut Microbes*, 2022, 14 (1): 2108655.
- [12] Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, et al. Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(4): 659-670. e5.
- [13] Lv L, Chen Z, Bai W, et al. Taurohyodeoxycholic acid alleviates trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis via regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cells balance [J]. *Life Sci*, 2023, 318: 121501.
- [14] Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277.
- [15] Ghasemi-Dehnoo M, Amini-Khoei H, Lorigooini Z, et

- al. Ferulic acid ameliorates ulcerative colitis in a rat model via the inhibition of two LPS-TLR4-NF- κ B and NF- κ B-INOS-NO signaling pathways and thus alleviating the inflammatory, oxidative and apoptotic conditions in the colon tissue[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(5):2587-2597.
- [16] Fu Y, Yuan H, Xu Y, et al. Protective effects of *Ligularia fischeri* root extracts against ulcerative colitis in mice through activation of Bcl-2/Bax signalings[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99:154006.
- [17] Li C, Gong L, Jiang Y, et al. *Sanguisorba officinalis* ethyl acetate extract attenuates ulcerative colitis through inhibiting PI3K-AKT/NF- κ B/STAT3 pathway uncovered by single-cell RNA sequencing[J]. *Phytomedicine*, 2023, 120:155052.
- [18] Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2019, 567(7746):49-55.
- [19] Kuo W, Shen L, Zuo L, et al. Inflammation-induced Occludin Downregulation Limits Epithelial Apoptosis by Suppressing Caspase-3 Expression[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5):1323-1337.
- [20] Shirakashi M, Maruya M, Hirota K, et al. Effect of Impaired T Cell Receptor Signaling on the Gut Microbiota in a Mouse Model of Systemic Autoimmunity[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4):641-653.
- [21] Jassem J, Marek-Trzonkowska NM, Smiatacz T, et al. Successful Treatment of Persistent SARS-CoV-2 Infection in a B-Cell Depleted Patient with Activated Cytotoxic T and NK Cells: A Case Report[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):10934.
- [22] Mao K, Baptista AP, Tamoutounour S, et al. Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism[J]. *Nature*, 2018, 554(7691):255-259.
- [23] Dong Y, 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 Biol Sci*, 2022, 18(4):1381-1397.
- [24] Yang Q, Ma L, Zhang C, et al. Exploring the Mechanism of Indigo Naturalis in the Treatment of Ulcerative Colitis Based on TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway and Gut Microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:674416.
- [25] Lu M, Zhang Q, Chen K, et al. The regulatory effect of oxymatrine on the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced MS1 cells[J]. *Phytomedicine*, 2017, 36:153-159.
- [26] Wang K, Yang Q, Ma Q, et al. Protective Effects of Salvianolic Acid A against Dextran Sodium Sulfate-Induced Acute Colitis in Rats[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6):791.
- [27] Zhao M, Xie X, Xu B, et al. Paeonol alleviates ulcerative colitis in mice by increasing short-chain fatty acids derived from *Clostridium butyricum*[J]. *Phyto-medicine*, 2023, 120:155056.
- [28] Long J, Liu X, Kang Z, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorated experimental colitis by regulating the balance of M1/M2 macrophage polarization and the homeostasis of intestinal flora[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 917:174742.
- [29] Peng L, Gao X, Nie L, et al. Astragaline Attenuates Dextran Sulfate Sodium(DSS)-Induced Acute Experimental Colitis by Alleviating Gut Microbiota Dysbiosis and Inhibiting NF- κ B Activation in Mice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:2058.
- [30] Qu Y, Li X, Xu F, et al. Kaempferol Alleviates Murine Experimental Colitis by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting the LPS-TLR4-NF- κ B Axis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:679897.
- [31] Yuan Z, Yang L, Zhang X, et al. Therapeutic effect of n-butanol fraction of Huang-lian-Jie-du Decoction on ulcerative colitis and its regulation on intestinal flora in colitis mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109638.
- [32] Li M, Li M, Lei J, 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.
- [33] Wang X, Huang S, Zhang M, et al. Gegen Qinlian decoction activates AhR/IL-22 to repair intestinal barrier by modulating gut microbiota-related tryptophan metabolism in ulcerative colitis mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt B):115919.
- [34] 胡蓝烁, 杨先照, 王建云, 等. 解毒活血方灌肠对溃疡性结肠炎小鼠结肠炎症及肠道菌群的影响[J]. *环球中医药*, 2023, 16(6):1057-1066.
- [35] 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.
- [36] Yang J, Miao L, Xue Y, et al. Yiyi Fuzi Baijiang Powder Alleviates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Rats via Inhibiting the TLR4/NF- κ B/NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway to Repair the Intestinal Epithelial Barrier, and Modulating Intestinal Microbiota[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023:3071610.
- [37] Luo Y, Zhu F, Wu J, et al. Effect of Shenling Baizhu San on Intestinal Flora in a Rat Model of Ulcerative Colitis with Spleen Deficiency and Dampness[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:9985147.
- [38] Zou J, Shen Y, Chen M, et al. Lihong decoction ameliorates ulcerative colitis in mice via modulating gut microbiota and its metabolites[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104(13):5999-6012.

(收稿日期:2023-10-03)