

• 综述 •

附子理中丸方治疗溃疡性结肠炎的研究进展

李依林¹ 左泽平² 田颖颖¹ 赵新月¹ 刘闯¹ 于尚玥¹ 裴海鸾¹ 田时秋¹ 王志斌^{2Δ}

[摘要] 附子理中丸方是治疗呕吐泄泻等消化道疾病的常用中药,现代药理研究表明其具有抗炎、调节免疫、修复胃肠黏膜屏障、镇痛等作用,在临床上主要用于胃溃疡、溃疡性结肠炎、慢性腹泻等脾肾阳虚所致的消化道疾病的治疗。溃疡性结肠炎是临床常见的消化道疾病之一,且近年来发病率逐渐升高,由于其具有病程长、难治愈、易反复发作的特点,严重影响患者的生命质量,目前并没有特效的治疗药物。临床研究表明,附子理中丸方对溃疡性结肠炎具有一定的疗效,本文将从临床应用、药理作用与活性成分 3 个方面对附子理中丸方治疗溃疡性结肠炎的作用进行综述,为其进一步开发应用提供依据。

[关键词] 附子理中丸方;溃疡性结肠炎;活性成分;作用机制

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.01.15

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

Research progress in the treatment of ulcerative colitis by Fuzi Lizhong Prescription

LI Yilin¹ ZUO Zeping² TIAN Yingying¹ ZHAO Xinyue¹ LIU Chuang¹ YU Shangyue¹
PEI Hailuan¹ TIAN Shiqiu¹ WANG Zhibin²

(¹Beijing University of Chinese Medicine School of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 102401, China; ²Beijing Tong Ren Tang Technology Co., LTD. Pharmaceutical Factory)

Corresponding author: WANG Zhibin, E-mail: wangzhibin4804@126.com

Abstract Traditional Chinese Medicine, such as Fuzi Lizhong Prescription, is frequently used to treat digestive system disorders including vomiting and diarrhea. It possesses anti-inflammatory, immune-regulating, gastrointestinal mucosal barrier repair, analgesic, and other effects, according to contemporary pharmacological investigations. It is primarily utilized in the therapeutic therapy of gastrointestinal tract disorders brought on by chronic diarrhea, ulcerative colitis, gastric ulcers, and various spleen and kidney Yang shortage. One of the frequent gastrointestinal disorders seen in clinics is ulcerative colitis, whose prevalence has progressively risen in recent years. There is no particular medication for therapy since the disease has a protracted course, is difficult to treat, and is prone to recurrence. These factors substantially impair patients' quality of life. Clinical studies have demonstrated that Fuzi Lizhong Prescription can treat ulcerative colitis. In order to establish a foundation for its future research and use, this article investigated the clinical applicability, pharmacological activity, and active components of aconitum rhizome in the treatment of ulcerative colitis.

Key words Fuzi Lizhong Prescription; ulcerative colitis; active ingredients; mechanism of action

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,以结肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特点,病因未明,暂无法治愈^[1]。全球流行病学调查显示,UC 的发病率呈上升趋势,其发病率和患病率在发达国家较高并趋于稳定,在发展中国家较低但呈明显上升趋势。我国流行病学资料显示,近 20 余年来 UC 门诊就诊人数

呈快速上升趋势。目前临床主要使用氨基水杨酸和皮质类固醇药物、生物制剂以及外科手术等治疗手段,但会产生不良反应且难以实现理想的治疗效果^[2-4]。

现代医家根据 UC 黏液脓血便的临床表现和易反复发作、迁延的病情特点,将 UC 归于中医久痢的范畴。附子理中丸起源于汉代张仲景所著《伤寒论》中理中丸加方,最早收载于宋代《太平惠民和剂局方》,由附子(炮,去皮、脐)、人参(去芦)、干姜(炮)、甘草(炙)、白术等组成^[5]。《中华人民共和国药典(2020 年版)》中收载成方制剂附子理中丸,由

¹北京中医药大学中药学院(北京,102401)

²北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂

^Δ审校者

通信作者:王志斌,E-mail:wangzhibin4804@126.com

附子(制)、党参、炒白术、干姜和甘草组成,具有温中健脾之效,主治脾胃虚寒,脘腹冷痛,呕吐泄泻,手足不温^[6]。大量临床研究表明,附子理中丸方通过单独或联合用药在 UC 的治疗上具有良好的疗效。本文将从临床应用、药理作用与活性成分 3 个方面对附子理中丸方治疗 UC 的作用进行综述,为更深入的研究提供参考。

1 附子理中丸方治疗 UC 的临床应用

UC 的中医、中西医结合诊疗指南或共识中在西医诊断的基础上根据中医证候进行辨证,通常将 UC 分为大肠湿热证、热毒炽盛证、脾虚湿蕴证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证以及阴血亏虚证。附子理中

丸方作为推荐用药临床多应用于 UC 脾肾阳虚证的治疗^[7-9]。多项临床报道指出附子理中丸方应用于 UC 的治疗有效率显著高于单纯西药治疗,且具有较高的安全性,无明显不良反应(表 1)。

临床报道使用附子理中丸方治疗 UC 采用口服、保留灌肠以及穴位敷贴等多种给药方式。附子理中丸方的加减主要是添加补骨脂、吴茱萸、白芍等辅以温补脾肾、缓急止痛、理气除满以及涩肠止泻的作用。临床上常用中西医结合的方法使用附子理中丸方联用美沙拉嗪、柳氮磺胺吡啶等治疗 UC,这些治法均表现出显著优于单纯西药治疗的效果。

表 1 附子理中丸方治疗 UC 的临床报道

文献	组别	处方	治疗对象 及样本量	治疗方式 及剂量	研究 周期	评价指标	治疗效果	
							有效率/%	不良反应率/%
席作武等 ^[10]	治疗组	美沙拉嗪肠溶片 +加味附子理中 汤灌肠	脾肾阳虚证 UC 患者(58 例)	美沙拉嗪肠溶片 口服 3.0 g/d, 每 晚保留灌肠 1 次	28 d	临床症状, 内镜和病 理检查	98.28	1.72
	对照组	柳氮磺胺吡啶肠溶 片	脾肾阳虚证 UC 患者(20 例)	柳氮磺胺吡啶肠溶 片口服 4.0 g/d	28 d			
胡利群等 ^[11]	治疗组	附子理中丸+五 维他口服液	慢性 UC 患 者(68 例)	附子理中丸口服 8 丸/d, 五维他口服 溶液 15.0 mL/d	8 周	临床症状, 结肠镜检 查	100.00	0(追踪 6 个 月无复发)
	对照组	柳氮磺胺吡啶+ 强的松	慢性 UC 患 者(27 例)	柳氮磺胺吡啶 4.0 g/d, 泼尼松 10 mg/d	8 周			
叶道冰等 ^[12]	治疗组	康复新液+附子 理中散加减	轻、中度活动 期 UC 患者 (32 例)	直肠滴注康复新 液 50.0 mL/d, 附 子理中散穴位敷 贴, 1 次/d	30 d	临床症状, 内镜及病 理检查	93.75	
	对照组	康复新液	轻、中度活动 期 UC 患者 (21 例)	直肠滴注康复新 液 50.0 mL/d	30 d			
张茹等 ^[13]	治疗组	加味附子理中汤 +美沙拉嗪栓	脾肾阳虚 UC 患者(50 例)	美沙拉嗪栓直肠给 药 1.0 g/d, 加味附 子理中汤 1 剂/d	4 周	临床症状, 肠镜检查	98.00	
	对照组	美沙拉嗪栓	脾肾阳虚 UC 患者(50 例)	直肠给药 1.0 g/d	4 周			
肖福香等 ^[14]	治疗组	加味附子理中汤	脾肾阳虚 UC 患者(30 例)	加味附子理中汤 口服 1 剂/d	4 周	自制问卷, 中医证候 积分	96.70	
	对照组	柳氮磺胺吡啶片	脾肾阳虚 UC 患者(30 例)	柳氮磺胺吡啶片 口服 4.0 g/d	4 周			
余沅林 ^[15]	治疗组	附子理中汤+柳 氮磺胺吡啶	UC 患者(30 例)	柳氮磺胺吡啶片 4.0 g/d, 加味附子 理中汤 1 剂/d	4 周	临床症状, 结肠内镜 及病理检 查	90.00	
	对照组	柳氮磺胺吡啶	UC 患者(30 例)	口服 4.0 g/d	4 周			
卢本银等 ^[16]	治疗组	美沙拉嗪+附子 理中丸	脾肾阳虚 UC 患者(60 例)	美沙拉嗪口服 3.0 g/d, 附子理 中丸 18.0 g/d	8 周	临床疗效 与中医证 候积分	96.67	6.70
	对照组	美沙拉嗪	脾肾阳虚 UC 患者(60 例)	美沙拉嗪口服 3.0 g/d	8 周			

2 附子理中丸方活性成分治疗 UC 的研究现状

附子理中丸方是由附子、党参、干姜、白术和甘草五味药组成。利用 HPLC-ESI/QTOF/MS 的方法对附子理中丸中成分及其入血成分进行检测,从检测结果中鉴定出包括生物碱、黄酮及挥发油等在内的 67 种成分以及 23 种入血成分^[17]。附子作为君药,在研究中也发现附子理中丸的 23 种入血成分中有 10 种来自于附子,其中生物碱是最重要的活性成分。生物碱类成分在治疗 UC 上也表现出较好的抗炎作用。Huang 等^[18]利用 DSS 诱导小鼠 UC 模型对附子总生物碱治疗 UC 的作用及机制进行考察,结果发现附子总生物碱能够抑制 MPO 酶和炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 和 IL-17A)的异常分泌,抑制炎症递质(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) mRNA 的过表达,降低结肠组织中 p38 MAPK、ERK 和 JNK 的磷酸化以及 NF- κ B、I κ B- α 、STAT3 和 JAK2 蛋白的表达,从而缓解 DSS 诱导的小鼠 UC 临床症状。

党参作为方中的臣药,具有补气健脾的功效,其中的多糖与皂苷类成分通过调节免疫、保护结肠黏膜等发挥治疗 UC 的作用。有研究分别利用 TNBS/乙醇诱导大鼠 UC 和 DSS 诱导小鼠急性 UC,给予党参多糖干预治疗,结果发现其能够缓解 UC 模型动物的临床症状,并且进一步研究发现其机制可能与抑制 NF- κ B 信号通路的活化、减少 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的释放,并增强 IL-10 的抗炎作用有关^[19-20]。Tang 等^[21]研究发现党参多糖可能通过调节免疫功能以及作为益生元调节肠道菌群,从而改善结肠炎小鼠的临床症状,重建免疫平衡,减轻结肠黏膜损伤。有研究表明,党参总皂苷能够通过抗脂质过氧化、改善 TNBS/乙醇诱导的 UC 大鼠结肠黏膜损伤,抑制 NF- κ B 的活化从而减少 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的释放,增强抗炎因子 IL-10 的释放来发挥对 UC 大鼠的保护作用^[22]。

方中白术为佐药,发挥健脾燥湿的作用。其多糖和内酯类成分能够通过调节肠道菌群、修复肠黏膜屏障及调节免疫等改善 UC 症状。有研究发现,白术多糖能够抑制 DSS 诱导的 UC 大鼠肠道炎症反应、降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平,白术多糖可调节肠道菌群稳态,促进益生菌乳酸杆菌属生长,抑制致病菌毛螺旋菌属增殖^[23-24]。多项研究利用二硝基氯苯致敏联合醋酸灌肠诱导大鼠 UC、DSS 诱导小鼠 UC 等不同的 UC 动物模型对白术水煎液治疗 UC 的药效及机制进行研究,结果发现其能够抗氧化,上调 IEC-6 细胞绒毛蛋白表达及分布而促进其分化,促进胃肠黏膜的修复;上调血清 IL-2 水平,下调血清 IL-17 水平,改善二硝基氯苯造成的免疫紊乱;还能够调节肠道微生物群产

生短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA),消化食物营养物质,代谢氨基酸和胆汁酸^[25-27]。有研究利用 LPS 诱导 RAW264.7 细胞炎症反应模型,发现白术内酯能够改变 CD4⁺T 细胞的免疫状态,促进 Th2 反应;抑制 TNF- α 和 NO 的过度产生;通过抑制 Akt/I κ B- α /NF- κ B 信号通路抑制 NO 和 PGE₂ 的水平;通过多胺介导的 Ca²⁺ 信号通路促进肠上皮细胞的迁移和增殖^[28-30]。

对附子和干姜配伍治疗 UC 的研究结果显示,附子干姜配伍不仅能够降低附子中有毒生物碱的含量,还能通过抑制慢性 UC 模型小鼠结肠组织 MAPK、NF- κ B 和 STAT3 信号通路的激活发挥抗炎作用,并改善肠黏膜循环障碍,促进肠黏膜的修复,且效果优于单独使用附子或干姜^[31-34]。干姜的醇提取物、多糖以及 6-姜烯酚都被发现能够通过调节代谢和修复受损肠黏膜缓解 UC 症状。研究发现干姜醇提取物和干姜粗多糖提取物能够通过调节胆汁酸异常来干预 UC 的发病过程,其作用机制可能与对 FXR、TGR5 和 VDR 3 种核受体信号通路的调节有关^[35]。对于干姜中 6-姜烯酚的研究结果显示,其能够调节 DSS 所诱导的 UC 模型小鼠肠道上皮组织 Notch 信号通路的过度活化,即抑制 Notch-1 受体的表达,从而抑制 Hes-1 蛋白的表达,此过程最终作用于位于通路下游的 olfml4 靶蛋白,使小鼠结肠上皮细胞的过度增殖得到抑制;同时,6-姜烯酚还能够促进 Math-1 的表达,从而促进增殖的肠道上皮细胞向杯状细胞分化,使杯状细胞增多、受损的结肠黏膜修复,同时杯状细胞分泌的 MUC2 黏蛋白也随之增多,使肠道黏膜屏障中的黏液屏障得到恢复,最终实现对受损黏膜的修复作用。抑制在 DSS 诱导的结肠炎中特征性上调表达的几种促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β)以及诱导型一氧化氮合酶,可促进核因子样蛋白 2 和血红素加氧酶 1 的表达^[36-38]。

甘草作为方中使药具有减毒增效的作用,与附子配伍促进了有效生物碱成分的溶出与吸收,也能够降低附子生物碱的毒性作用。同时甘草中的甘草酸、甘草多糖、甘草甲醇提取物(含有甘草素、异甘草苷、甘草苷等)、甘草酸苷等成分也被研究证实具有改善 UC 模型动物临床症状的作用^[39-40]。甘草酸苷具有类似于皮质激素的化学结构,因而具有抗炎、抗过敏、免疫调节等多种药理活性作用。研究发现甘草酸苷不仅能够缓解组织病变的程度,组织的脂质过氧化得到减轻或阻断,从而减少氧自由基对结肠黏膜上皮细胞的损伤,调节机体的免疫反应,还能够通过抑制 PERK-eIF2 α -NF- κ B 信号通路的激活,抑制结肠上皮细胞的应激损伤和过度凋亡,降低上皮的通透性,进而对 UC 模型动物受损的结肠上皮组织和肠黏膜屏障发挥保护作用^[41-43]。

3 附子理中丸方治疗 UC 的主要药理作用

3.1 抗炎

UC 是炎症性肠病的一种,主要临床诊断标准之一即为连续、表浅、弥漫、融合、分界清晰的结肠炎症^[7],因此,抗炎作用是改善 UC 患者临床症状的主要手段之一。多项研究显示附子理中丸方能够通过不同的机制发挥抗炎作用。附子理中丸可能通过抑制顺铂所致的周围神经病变模型小鼠 MAPK 信号通路,降低 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子的表达^[44]。陈微等^[45]研究发现附子理中汤可以通过抑制慢加急性肝衰竭大鼠的 TLR4/NF- κ B 通路减轻炎症反应,改善其肝损伤。郝彦伟等^[46]研究发现加味附子理中汤可能通过抑制 mTOR 信号通路,下调 mTOR、p-S6K1 的过度表达,减轻结肠炎症反应。杨家耀等^[47]研究发现附子理中汤可能作为 MAPK 信号通路的激活剂,可激活 MAPK 同时作为 NF- κ B 信号通路的抑制剂,有效降低肝脏中 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平,显著改善非酒精性脂肪肝大鼠的症状。

3.2 调节免疫

UC 的发病原因和发病机制尚不完全清楚,普遍认为其是由遗传、免疫、环境、精神心理等多因素相互作用导致的免疫系统失调,进而导致慢性肠道炎症,是一种自身免疫性疾病,因此调节免疫系统平衡是治疗 UC 的重要手段之一^[48-49]。滕磊等^[50]在附子理中汤治疗变应性鼻炎的研究中发现其能够促进骨髓 MSCs 和 EPCs 的归巢,免疫细胞的功能得到调节,从而使机体的免疫达到平衡状态。研究发现附子理中汤能够升高腹泻型肠易激综合征(diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)大鼠血清 CD4⁺T 细胞数量和 CD4⁺/CD8⁺ 比值,在细胞免疫和体液免疫的角度去调整机体的免疫功能,提高机体的免疫耐受,肠道的免疫应答得到调节,免疫环境的失衡状态得到缓解,可改善大鼠症状^[51-52]。有研究显示,附子理中汤能够调节肠道黏膜肥大细胞数量,还能够调节 NALP-3 炎性小体和 CD4⁺/CD8⁺ 比例,减少 IBS-D 大鼠肠道炎症物质的释放,使模型动物机体过度增强的免疫应答得到降低,改善肠道免疫功能、保持免疫稳态,进而实现对 IBS-D 的有效治疗^[53]。

3.3 调节肠道菌群

研究表明,肠道菌群在 UC 的发病中至关重要,因此,调节肠道菌群平衡有利于 UC 的治疗。黄家望等^[54]研究发现附子理中汤能够通过调节肠道菌群,维持胃肠道微生物环境稳定,抑制肠道菌群过度繁殖,维持肠道内环境稳态平衡,促进大鼠胃溃疡愈合,改善其预后。陈威妮等^[55]通过临床研究发现附子理中丸在治疗 II 型糖尿病时患者的肠道菌群也受到影响,肠道菌群中双歧杆菌菌群数

量显著上升且粪肠球菌菌群数量显著下降。影响和调控肠道菌群是附子理中丸治疗 IBS-D 的重要机制之一。研究发现其能够增加乳杆菌和拟杆菌的相对丰度,同时降低苏黎世杆菌和布劳特菌的相对丰度,肠道微生态的失衡状态得到改善,从而发挥降低机体的低度炎症以及减少免疫的过度激活等,进而实现治疗 IBS-D 的作用^[56]。

3.4 修复结肠黏膜屏障

结肠黏膜损伤是 UC 的主要发病机制之一,结肠黏膜损伤导致其通透性增加,肠腔内病原微生物与抗原进入黏膜下层导致组织损伤,因此,修复结肠黏膜损伤对于 UC 的治疗至关重要。有研究发现附子理中汤能够提高 AQP1 和下调 AQP3、AQP4 的表达,调节水液代谢平衡,介导水液跨膜运输,进而起到保护黏膜的作用,有效改善胃溃疡大鼠胃组织溃疡和水肿^[42,57]。张艳晓^[58]通过制备脾肾阳虚型 UC 模型大鼠进行附子理中汤灌肠治疗,发现其能够改善 UC 大鼠结肠的病理组织形态,修复损伤的结肠组织黏膜。

3.5 抗氧化应激

氧化应激是指机体氧化程度超过对氧化物的清除能力,造成抗氧化系统失衡从而导致氧化损伤。左铮云等^[44]研究表明附子理中丸不仅能够降低 H₂O₂、MDA 和 NO 的含量,抑制脂质过氧化,还能够提高 SOD 和 GPX-3 的含量,从而减轻机体的氧化应激反应。

3.6 其他

有研究利用醋酸扭体实验发现附子理中汤能够显著减少小鼠扭体次数,具有较好的镇痛作用。此外,附子理中丸还具有抑制肠道痉挛、抗溃疡等药理作用,有助于 UC 的治疗。

4 结束语

对治疗 UC 的中医用药规律进行分析,发现甘草、白术和党参出现的频率位居前列,干姜与附子也常被用于 UC 的临床治疗^[59]。历代本草皆言附子“有毒”或“大毒”,附子理中丸方使用炮制后的附子、炼蜜以及干姜、甘草的组方配伍降低了附子的毒性作用^[60]。临床研究表明,附子理中丸方对于 UC 具有良好的治疗作用。附子理中丸方中的黄酮、多糖、挥发油等多种成分均具有治疗 UC 的活性,药理学研究表明附子理中丸方具有抗炎、调节免疫系统紊乱、调节肠道菌群、修复胃肠黏膜屏障等药理作用,由此,附子理中丸方可能多途径、多靶点对 UC 起到治疗作用。但目前缺乏对于附子理中丸方治疗 UC 作用机制的系统研究,进一步开展附子理中丸方治疗 UC 的作用机制研究能够更好地推动其用于临床治疗,从而改善 UC 患者的生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2016, 389(10080):1756-1770.
- [2] 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.
- [3] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. *Lancet*, 2017, 390(10114):2769-2778.
- [4] Park J, Cheon JH. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across Asia[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(2):99.
- [5] 甘嘉荷. 不同剂型附子理中丸化学成分与入血成分对比研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部: 2020年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:1086-1086.
- [7] 傅智浩, 韩啸, 石磊, 等. 《中成药治疗溃疡性结肠炎临床应用指南》解读[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(9):659-664.
- [8] 沈洪, 唐志鹏. 消化系统常见病溃疡性结肠炎中医诊疗指南(基层医生版)[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9):4155-4160.
- [9] 沈洪, 张露, 朱磊. 经方治疗溃疡性结肠炎的临证思路与经验[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(4):250-254.
- [10] 席作武, 刘文清, 王凯. 惠迪口服联合加味附子理中汤保留灌肠治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎临床研究[J]. *中医学报*, 2011, 26(9):1114-1115.
- [11] 胡利群, 张莲香, 张连凤. 附子理中丸联合五维他口服溶液治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效观察与分析[J]. *中国医学创新*, 2012, 9(3):123-124.
- [12] 叶道冰, 宋红旗, 牛明了. 康复新液联合附子理中散治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. *新中医*, 2013, 45(8):50-51.
- [13] 张茹, 李春耕. 中西医结合治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 50 例[J]. *河南中医*, 2015, 35(6):1399-1400.
- [14] 肖福香, 万莉华, 陈舞燕. 加味附子理中汤应用于脾肾阳虚型溃疡性结肠炎治疗的有效性分析[J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29(6):874-875.
- [15] 余沅林. 附子理中汤加味联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的效果观察[J]. *当代医学*, 2016, 22(35):192-193.
- [16] 卢本银, 史仁杰. 美沙拉嗪联合附子理中丸治疗脾肾阳虚证溃疡性结肠炎的效果及对血清 HIF-1 α 、SOCS-3 水平的影响[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(16):30-33.
- [17] Zhang Z, Jiang MY, Wei XY, et al. Rapid discovery of chemical constituents and absorbed components in rat serum after oral administration of Fuzi-Lizhong pill based on high-throughput HPLC-Q-TOF/MS analysis[J]. *Chin Med*, 2019, 14:6.
- [18] Huang CQ, Dong JL, Cheng L, et al. Alkaloids from *Aconitum carmichaelii* alleviates DSS-induced ulcerative colitis in mice via MAPK/NF- κ B/STAT3 signaling inhibition[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2022, 2022:1-17.
- [19] 刘雪枫, 乔婧, 高建德, 等. 党参多糖对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮 NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(6):1445-1450.
- [20] 陈新君. 复方四君子汤及党参多糖调节溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的作用研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [21] Tang S, Liu W, Zhao Q, et al. Combination of polysaccharides from *Astragalus membranaceus* and *Codonopsis pilosula* ameliorated mice colitis and underlying mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264:113280.
- [22] 刘雪枫, 乔婧, 高建德, 等. 党参总皂苷对 TNBS 诱导的大鼠溃疡性结肠炎的保护作用及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37(4):397-401, 406.
- [23] 何燕珊. 白术炮制前后的质量分析及对溃疡性结肠炎大鼠的作用研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- [24] Kwak TK, Jang HS, Lee MG, et al. Effect of orally Administered *Atractylodes macrocephala* Koidz water extract on macrophage and T cell inflammatory response in mice[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2018, 2018:1-12.
- [25] 盛天骄, 闫思蒙, 兰威儒, 等. 中药对溃疡性结肠炎肠道微生物代谢产物的作用研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(11):903-908.
- [26] 叶涵婷, 陈超, 朱曙东. 白术水煎液对溃疡性结肠炎大鼠模型及血清 IL-6、IL-17 的影响[J]. *陕西中医学院学报*, 2014, 37(1):69-71.
- [27] 王懿, 王惠娟. 活血化瘀法治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(1):72-76.
- [28] Yang L, Luo H, Tan D. A recent update on the use of Chinese medicine in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Phytomedicine*, 2021, 92:153709.
- [29] Ji GQ, Chen RQ, Zheng JX. Atractylenolide I inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses via mitogen-activated protein kinase pathways in RAW cells [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2014, 36(6):420-425.
- [30] Song HP, Hou XQ, Li RY, et al. Atractylenolide I stimulates intestinal epithelial repair through polyamine-mediated Ca²⁺ signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2017, 28:27-35.
- [31] 翟勇聪, 夏顺利, 王雪, 等. 附子-干姜药对慢性溃疡性结肠炎小鼠抗炎作用机制的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4):1914-1918.
- [32] 翟勇聪, 夏顺利, 王雪, 等. 附子-干姜对慢性溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜微循环障碍的改善作用[J]. *中草药*, 2021, 52(7):1987-1993.
- [33] Huang C, Dong J, Jin X. Intestinal anti-inflammatory effects of Fuzi-Ganjiang herb pair against DSS-induced ulcerative colitis in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261:112951.

- [34] 翟勇聪,夏顺利,刘景楠,等. 基于网络药理学分析附子-干姜药对治疗溃疡性结肠炎作用机制[J]. 甘肃中医药大学学报,2021,38(2):74-81.
- [35] 陈琛. 基于代谢组学方法的干姜和炮姜活性组分对溃疡性结肠炎干预作用的研究[D]. 广州:广东药科大学,2020.
- [36] 惠毅,闫曙光,李京涛,等. 小檗碱与6-姜烯酚配伍对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮细胞 Notch 信号通路的影响[J]. 中草药,2019,50(13):3147-3154.
- [37] 惠毅,闫曙光,王倩,等. 6-姜烯酚对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮细胞 Notch 信号通路的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2020,36(1):90-94.
- [38] Zhang MZ, Xu CL, Liu DD, et al. Oral delivery of nanoparticles loaded with ginger active compound, 6-shogaol, attenuates ulcerative colitis and promotes wound healing in a murine model of ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(2):217-229.
- [39] 罗霄琪. 甘草多糖对肠黏膜屏障的保护作用及其机制研究[D]. 西安:陕西师范大学,2021.
- [40] 衡宇. 甘草酸调节紧密连接蛋白修复溃疡性结肠炎肠黏膜屏障损伤的药理作用研究[D]. 西安:第四军医大学,2021.
- [41] 沈雁,吕宾. 甘草酸苷调控内质网应激 caspase-12 凋亡信号通路缓解溃疡性结肠炎结肠炎性反应的研究[J]. 中华中医药杂志,2020,35(8):3872-3877.
- [42] 沈雁,王章流,钟继红,等. 基于 PERK-eIF2 α -NF- κ B 信号通路研究甘草酸苷对小鼠肠上皮细胞内质网应激的保护作用[J]. 中国现代应用药学,2022,39(11):1389-1394.
- [43] 莫达瑜,刘英超,江向红,等. 甘草酸苷调节内质网应激 PERK-eIF2 α -NF- κ B 信号通路治疗溃疡性结肠炎的机制研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(8):1860-1864.
- [44] 左铮云,黄艳美,崔言坤,等. 附子理中丸通过调节 MAPK 信号通路改善顺铂诱导 CIPN 模型小鼠损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(5):1-7.
- [45] 陈薇,孙克伟,叶锡勇. 附子理中汤对慢急性肝衰竭大鼠肝损伤的影响及其作用机制[J]. 山西医科大学学报,2021,52(7):862-867.
- [46] 郝彦伟,张怡,周雪雷,等. 基于 mTOR/p-S6K1 探讨加味附子理中汤干预 UC 大鼠肠黏膜炎症反应的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(13):59-65.
- [47] 杨家耀,时昭红,马威,等. 附子理中汤通过激活 AMPK 通路及抑制 NF- κ Bp65 通路降低非酒精性脂肪肝大鼠肝脏损伤[J]. 中国中药杂志,2018,43(15):3176-3183.
- [48] Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2012, 491(7422):119-124.
- [49] Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2011, 474(7351):307-317.
- [50] 滕磊,董雪林,张弢,等. 附子理中汤对变应性鼻炎大鼠骨髓干细胞鼻腔归巢的影响[J]. 中华中医药学刊,2023,41(3):30-33.
- [51] 谭玮璐,武志娟,张大鹏,等. 附子理中汤对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠黏膜 NALP-3 炎性等免疫指标的调节作用[J]. 中药材,2018,41(4):970-974.
- [52] 武志娟,李建华,郭海萍,等. 附子理中汤对腹泻型肠易激大鼠模型免疫调节机制的研究[J]. 中华中医药学刊,2018,36(12):2921-2924.
- [53] 谭玮璐. 附子理中汤干预 IBS-D 大鼠数字基因表达谱和免疫功能研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.
- [54] 黄家望,袁娉,谢希,等. 探讨附子理中汤治疗胃胃溃疡的药效机制和对胃肠道微生态的影响[J]. 数字中医药(英文),2019,2(3):147-156.
- [55] 陈威妮,段素静,谭薇,等. 附子理中丸对脾虚型 2 型糖尿病患者肠道菌群的影响[J]. 包头医学院学报,2020,36(5):64-66,70.
- [56] 林夏,黄友,杨莎莎,等. 高通量测序技术研究附子理中丸对脾阳虚 IBS-D 大鼠肠道菌群的影响[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(3):388-395.
- [57] 黄家望,谢希,陈平安,等. 附子理中汤治疗胃溃疡的药效机制探讨[J]. 中医药学报,2019,47(6):36-40.
- [58] 张艳晓. 附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型 UC 模型大鼠结肠组织 ICAM-1 的影响[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
- [59] 彭卓翥,陶丽芬,蓝斯莹,等. 基于数据挖掘对溃疡性结肠炎中医用药规律的分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(7):2269-2275.
- [60] 高天慧,张臻,章津铭,等. 附子理中丸研究现状及“毒-效”关系探析[J]. 中药与临床,2017,8(2):74-77.

(收稿日期:2023-07-15)