

香连丸治疗溃疡性结肠炎的临床及分子机制研究进展^Δ

李莹^{1*}, 张早育¹, 邓蓉¹, 陈佳乐¹, 李彦龙^{2#} (1. 甘肃中医药大学中西医结合学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院脾胃病诊疗中心, 兰州 730050)

中图分类号 R965; R969; R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)20-2609-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.22



摘要 溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性肠道自身免疫性疾病,以腹痛、腹泻、黏液便和血便等为主要临床表现,发病机制复杂。经典名方香连丸(XLP)近年来被广泛应用于UC的临床治疗,其不良反应较少,患者耐受性好,具有明显临床应用潜力,但其临床研究、分子机制方面的证据尚未得以全面整合。本文通过系统综述XLP在UC治疗中的临床研究及分子机制发现,XLP及其加减方与化学药联用,可显著改善UC患者症状、减轻肠道炎症,效果优于单用化学药。该方改善UC的分子机制涉及调节泛凋亡、免疫反应、相关信号通路(缺氧诱导因子1 α 、核因子 κ B等)、肠道菌群和修复肠黏膜屏障等,其组方药材、单体和活性成分还可通过调节Wnt/ β -联蛋白、Janus激酶/信号转导及转录活化因子等多条信号通路来阻碍辅助性T细胞17分化,恢复M1/M2型细胞平衡,减轻UC肠道损伤。

关键词 香连丸; 溃疡性结肠炎; 临床研究; 分子机制; 研究进展

Research progress on clinical and molecular mechanisms of Xianglian pills in the treatment of ulcerative colitis

LI Ying¹, ZHANG Zaoyu¹, DENG Rong¹, CHEN Jiale¹, LI Yanlong² (1. School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Spleen and Stomach Disease Diagnosis and Treatment Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT Ulcerative colitis (UC) is a chronic intestinal autoimmune disease, with clinical manifestations including abdominal pain, diarrhea, mucus and bloody stools, and its pathogenesis is complex. The classic prescription Xianglian pills (XLP) has been widely used in the clinical treatment of UC in recent years. It has few adverse reactions, good patient tolerance, and shows significant potential for clinical application. However, there is currently no comprehensive integration of evidence on its clinical research and molecular mechanisms. Through a systematic review of the clinical research and molecular mechanisms of XLP in the treatment of UC, it is found that XLP and its modified formulas, when used in combination with chemical drugs, can significantly improve the symptoms of UC patients and reduce intestinal inflammation, with superior efficacy compared to chemical drugs alone. Its mechanism of action involves regulating pan-apoptosis, immune response, signaling pathways (hypoxia-inducible factor-1 α , nuclear factor- κ B, etc.), intestinal flora, and repairing the intestinal mucosal barrier. Its medicinal materials, monomers and active components can also prevent the differentiation of helper T cells 17 and restore the balance of M1/M2 cells through regulating multiple pathways such as Wnt/ β -catenin and Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, thereby reducing intestinal damage in UC.

KEYWORDS Xianglian pills; ulcerative colitis; clinical research; molecular mechanism; research progress

Δ 基金项目 甘肃省自然科学基金项目(No.21JR11RA205); 甘肃省青年科技基金计划项目(No.18JR3RA072); 第二批陇原青年英才项目

* **第一作者** 硕士研究生。研究方向: 中西医结合防治消化道疾病。E-mail: 1794993738@qq.com

通信作者 副主任医师, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 胆胰疾病内镜治疗、消化道疾病的中西医结合诊治。E-mail: 18298470326@163.com

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是炎症性肠病的主要类型之一,是一种局限于黏膜及黏膜下层的慢性肠道自身免疫性疾病,以腹痛、腹泻、黏液便和血便等为常见症状^[1]。尽管UC病因尚不明确,但学界普遍认为其发病机制主要涉及遗传易感性、环境暴露、肠道菌群紊乱、肠上皮损伤和免疫失调等方面^[2]。当前,临床治疗

UC以缓解症状、维持病情缓解状态为目标,常用药物包括5-氨基水杨酸(又称“美沙拉嗪”)、皮质类固醇和免疫调节剂,这些药物可显著减轻肠道炎症,改善患者的生活质量。2023年我国UC临床实践指南推荐轻中度活动期患者使用美沙拉嗪,中重度活动期患者使用糖皮质激素;急性重度UC需早期识别并及时干预,推荐使用糖皮质激素或生物制剂,且长期维持治疗是关键^[3]。同时,《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南》将UC分为8种中医证型,并指出,在化学药治疗的基础上联合相应中药汤剂可提高UC的临床疗效^[4]。

香连丸(Xianglian pills, XLP)源自《太平惠民和剂局方》,由黄连和木香按质量比4:1组成,具有清热燥湿、理气止痛之功效,是治疗湿热泻痢的经典名方^[5]。方中,君药为经吴茱萸炮制的黄连,其毒性及寒性均较黄连明显减弱,并可减少黄连因过于苦寒所致的冰伏湿热;臣药木香则擅行气化滞,可止痢疾腹痛;两药合用,辛开苦降、寒热并行,共奏清热燥湿、调畅气机之效,使热清湿化、积滞得下,则诸症自愈^[6]。现代药理研究表明,XLP具有抗胃溃疡、抗腹泻、抗UC及抗菌等多种作用,被广泛用于治疗大肠湿热所致的痢疾、泄泻、肠炎和胃炎等疾病^[7]。该制剂通过多成分、多靶点、多通路发挥治疗作用,但目前其临床试验、药理机制方面的证据尚未得以全面整合,相关作用通路及潜在靶点亦未得到清晰梳理。基于此,本文针对XLP在UC治疗中的临床研究及分子机制进行系统综述,以期为该药的进一步开发和临床应用提供参考。

1 XLP用于UC的临床研究

因UC临床表现及病理机制的多样性,XLP原方难以全面覆盖其复杂的症状和病因,故直接应用XLP原方治疗的临床研究相对较少。目前,大多研究聚焦于使用XLP及其加减方联合其他药物治疗UC,以期达到更佳的治疗效果。郑强^[8]纳入UC患者86例,结果显示,XLP联合美沙拉嗪方案可降低患者促炎性细胞因子[肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]水平,提高抗炎因子[白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)、IL-10]水平,减轻肠道炎症,疗效优于单用美沙拉嗪。朱怀平等^[9]开展的类似研究进一步证实,与单用美沙拉嗪比较,XLP联合美沙拉嗪能更快缓解UC患者的相关症状,降低不良反应发生率,具有较高的安全性和耐受性。此外,一项为期4周的临床研究显示,与单用美沙拉嗪比较,使用加味XLP联合美沙拉嗪方案的UC患者的有效率更高,中医症状积分及内镜评分降低更明显,且患者的复发率

更低^[10]。杨晓庆等^[11]使用以XLP化裁而成的香连化滞丸联合美沙拉嗪治疗UC 2周后发现,该治疗组患者的总有效率(95.92%)较美沙拉嗪组(81.63%)更高,且症状缓解时间更短;同时,该方案可显著改善患者肠道黏膜屏障功能、氧化应激水平及辅助性T细胞17(helper T cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)失衡。关成冶^[12]评价了香连化滞丸联合抗生素用于UC的临床疗效,结果显示,香连化滞丸联合柳氮磺吡啶(氨基水杨酸和磺胺类抗生素的复合物)具有协同作用,联合用药组在改善症状、减轻炎症方面的效果较抗生素组更佳。以上临床研究表明,与单用化学药比较,XLP及其加减方与化学药联用,在改善UC患者症状、减轻肠道炎症方面具有更显著的优势。

2 XLP用于UC的现代药理研究

明确XLP的物质基础,深入研究其作用机制和临床疗效,能为其临床应用提供更科学的依据。马嘉仪等^[13]采用超高效液相色谱-飞行时间质谱技术从XLP全方中鉴定出75个化学成分。其中,黄连的主要药效成分为生物碱类,包含黄连碱、小檗碱、巴马汀和木兰花碱等成分;此外,吴茱萸中的生物碱类、黄酮苷类、柠檬苦素以及木香中的萜类物质,均与XLP药效的发挥密切相关。刘昌顺等^[14]分析了小鼠口服XLP后其功效成分在体内的分布情况,结果显示,生物碱类在肠道组织内呈高分布,而内酯类则在肺肠组织中呈高分布,这一结果正好印证了XLP的抗炎作用和理气止痛功效。Dicarlo等^[15]通过建立UC小鼠模型发现,黄连的有效活性成分槲皮素可通过下调上皮炎症因子(如重组蛋白脂质运载蛋白2、TNF- α)和转录因子(CCAAT增强子结合蛋白 β)、上调抗炎效应分子(血红素加氧酶1)的表达来协同发挥抗炎作用。由此可见,XLP中黄连、吴茱萸和木香的主要单体及有效成分均可通过抑制炎症介质的产生和释放来减轻炎症反应,从而共同发挥改善UC的作用。

3 XLP组方药材、单体及有效成分作用于UC的分子机制研究

3.1 调节Wnt/ β -联蛋白信号通路

肠上皮细胞的再生能力是评估结肠健康状态的重要指标,而Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路是促进细胞再生的关键通路。此外,杯状细胞分泌的黏蛋白2(mucin 2, MUC2)对于维持肠道黏膜屏障的完整性至关重要^[16]。Luo等^[17]采用4%葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导构建UC小鼠模型,探讨了黄芩对肠上皮细胞的再生作用。该研究发现,相较于普通

黄连, 黄黄连含有更多的绿原酸和吴茱萸碱; 同时, 黄黄连可通过上调 Wnt/ β -catenin 信号通路来促进 MUC2 蛋白的表达, 提高与结肠上皮细胞增殖和分化相关的标志物——富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白偶联受体 5 和增殖细胞核抗原的表达水平, 降低结肠组织中 TNF- α 和 IL-6 的水平, 从而改善 UC 模型小鼠的结肠黏膜损伤。该研究结果提示, 黄黄连可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制炎症细胞浸润并促进肠上皮再生, 从而改善 UC。

3.2 调节 Janus 激酶/信号转导及转录活化因子信号通路

Janus 激酶 (Janus kinase, JNK)/信号转导及转录活化因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路在维持肠道免疫细胞及基质细胞稳态中具有关键作用, 可通过调控多种细胞因子 [如 IL-6、IL-10、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、IL-12 和 IL-23] 的表达来维持肠道免疫平衡^[18]。Liu 等^[19]基于网络药理学方法解析了 XLP 治疗 UC 的核心作用通路, 并利用 BALB/c 小鼠模型进行了实验验证, 结果显示, XLP 含有多种活性成分, 包括黄连中的黄连碱、小檗碱、木兰花碱, 吴茱萸中的吴茱萸碱, 以及木香中的脱氢木香内酯等 9 种化合物; 这些成分能够显著下调 JAK/STAT 信号通路, 阻碍 Th17 细胞分化, 从而下调 IL-17 的表达, 有效减轻 UC 黏膜炎症反应。

3.3 调节 STAT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 信号通路

M1/M2 型细胞失衡是引发炎症反应的重要因素, 而 STAT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 信号通路是调控该平衡的关键途径, 与 UC 的发病密切相关。在 IFN- γ 刺激下, STAT1 蛋白可发生磷酸化, 而后与干扰素调节因子结合形成复合物并转位至细胞核启动炎症细胞因子的转录, 这一过程是 M1 型细胞极化的标志^[20]; 相对地, M2 型细胞极化则涉及 PPAR γ 的激活^[21]。Zhou 等^[22]在基于 UC 小鼠模型 (以 3%DSS 诱导) 的研究中发现, 黄连的活性成分小檗皮素可同时作用于 STAT1 和 PPAR γ , 通过抑制 M1 型细胞极化并促进 M2 型细胞极化来发挥抗炎作用。上述结果表明, XLP 的活性单体小檗皮素可对 STAT1/PPAR γ 信号通路进行双重调控, 抑制 STAT1 介导的 M1 型细胞极化并促进 PPAR γ 依赖的 M2 型细胞极化, 从而恢复 M1/M2 型细胞平衡, 减轻 UC 肠道炎症。

4 XLP 作用于 UC 的分子机制研究

4.1 调节泛凋亡

泛凋亡是一种新型的炎症细胞程序性死亡形式, 综合了焦亡、凋亡和坏死性凋亡的特征, 由泛凋亡小体调控。细胞感知刺激后, 受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)、RIPK1、胱天蛋白酶 1 (caspase-1) 等相关蛋白可组装成泛凋亡小体复合体, 进而诱导泛凋亡的发生^[23]。何红霞等^[24]采用 3%DSS 诱导构建了 UC 小鼠模型, 揭示了高剂量 XLP 可通过上调 caspase-8 蛋白的表达, 下调磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白受体、磷酸化 RIPK3 (phosphorylated RIPK3, p-RIPK3)、caspase-1、消皮素 D、IL-1 β 蛋白的表达和 B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白 (B cell lymphoma 2-associated X protein, Bax) 与 B 淋巴细胞瘤 2 (B cell lymphoma 2, Bcl-2) 的比值来显著降低小鼠血清中炎症因子 (IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 水平, 从而从凋亡、坏死性凋亡、焦亡三方面综合调控泛凋亡途径, 减轻 UC 小鼠肠道黏膜的炎症性损伤。

4.2 调节免疫反应

肠道巨噬细胞在调节肠道免疫反应中扮演关键角色, 其中 M1 表型的极化在炎症反应中具有核心作用。肠道黏膜屏障受损后, 病原体易侵入并诱导肠道巨噬细胞 (尤其是促炎性 M1 表型细胞) 浸润, 从而过度激活 M1 表型细胞, 打破免疫平衡, 促进 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎性细胞因子的释放, 引发病理性肠道损伤, 最终诱发 UC^[25]。同时, 有研究表明, 为满足细胞活化的能量需求, 肠道巨噬细胞会发生代谢重编程, 即从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解, 从而显著促进 M1 表型细胞的极化^[26]。Zhang 等^[27]以 DSS 诱导的 UC 小鼠模型为对象, 探讨了 M1 表型肠道巨噬细胞在 XLP 抗 UC 中的潜在作用机制, 结果显示, XLP 可改变结肠组织的代谢特征, 提高能量代谢物衣康酸水平, 逆转柠檬酸循环、氧化磷酸化和糖酵解等代谢重编程过程, 从而抑制 M1 表型肠道巨噬细胞极化, 并缓解结肠黏膜炎症; 此外, 衣康酸也可直接抑制 M1 表型肠道巨噬细胞极化, 降低促炎性细胞因子的表达水平。该研究初步证实, XLP 与衣康酸可通过协同调节代谢和免疫过程来共同发挥抗 UC 的作用。

4.3 调节相关信号通路

4.3.1 缺氧诱导因子 1 α 信号通路

有研究者发现, 活动期 UC 患者体内缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的表达显著高于正常人, 而缓解期 UC 患者体内该指标的表达则与正

常人无显著差异,提示HIF-1 α 表达水平与UC活动性密切相关^[28]。杨乐等^[29]采用超高效液相色谱-飞行时间质谱技术和网络药理学方法,并结合动物实验证实,XLP中的多个活性成分可通过抑制HIF-1 α 蛋白表达及肠道炎症反应来显著降低血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,改善UC模型小鼠的结肠组织病理损伤,从而发挥改善UC的作用。

4.3.2 核因子 κ B信号通路

髓系分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路在UC的发病机制中具有关键作用。由外部刺激触发的肠道先天免疫反应可上调其关键上游因子Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)的表达,进而通过MyD88依赖性信号通路激活NF- κ B,最终引发炎症反应^[30]。Dai等^[31]基于TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路开展的研究发现,XLP可改善UC模型小鼠症状,减轻肠组织病理损伤,降低血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18的含量以及结肠组织中消皮素D、TLR4、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3、caspase-1、MyD88蛋白的表达水平和NF- κ B蛋白的磷酸化水平;此外,该研究还指出,敲除TLR4基因会逆转XLP对UC的改善作用。由此证实,XLP可通过抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路来发挥抗UC作用。

4.3.3 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路

细胞自噬通过调节紧密连接的溶酶体降解途径,在维持肠道稳态、上皮屏障完整性、抗菌防御和黏膜免疫反应中发挥重要作用^[32]。磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, 又称“Akt”)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是自噬的主要上游调控途径,同时也是促炎性细胞因子过量产生的关键调节通路,在炎症反应中具有关键作用^[33]。已有研究将小鼠分为对照组、DSS组、美沙拉嗪组和XLP低、中、高剂量组,并使用3%DSS诱导C57BL/6小鼠建立UC模型,结果显示,在DSS诱导的UC模型小鼠中,PI3K蛋白的表达上调,Akt、mTOR蛋白的磷酸化水平升高;而XLP可有效抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎性细胞因子分泌,诱导细胞自噬并维持肠上皮屏障完整性,缓解UC病理症状,且XLP对上述定量指标的改善作用呈剂量依赖性^[34]。

4.4 调节肠道菌群

肠道菌群失调是UC发病的始动因素之一。菌群失调可使菌落与宿主肠黏膜之间的相互作用失调、肠黏膜屏障受损,进而导致UC^[35]。Liu等^[36]使用5%DSS诱导构建UC大鼠模型,以16S rRNA测序技术检测其肠道菌群结构变化,同时通过流式细胞术测定其肠系膜淋巴结中Tregs的水平,结果显示,XLP可通过增加肠道微生物群的物种丰富度、恢复肠道微生态平衡、减少有害菌增殖、增加有益菌数量来使微生物结构恢复到正常状态;同时,XLP还可逆转UC病程中Tregs分化的减少,恢复肠道菌群稳态,从而缓解UC症状。

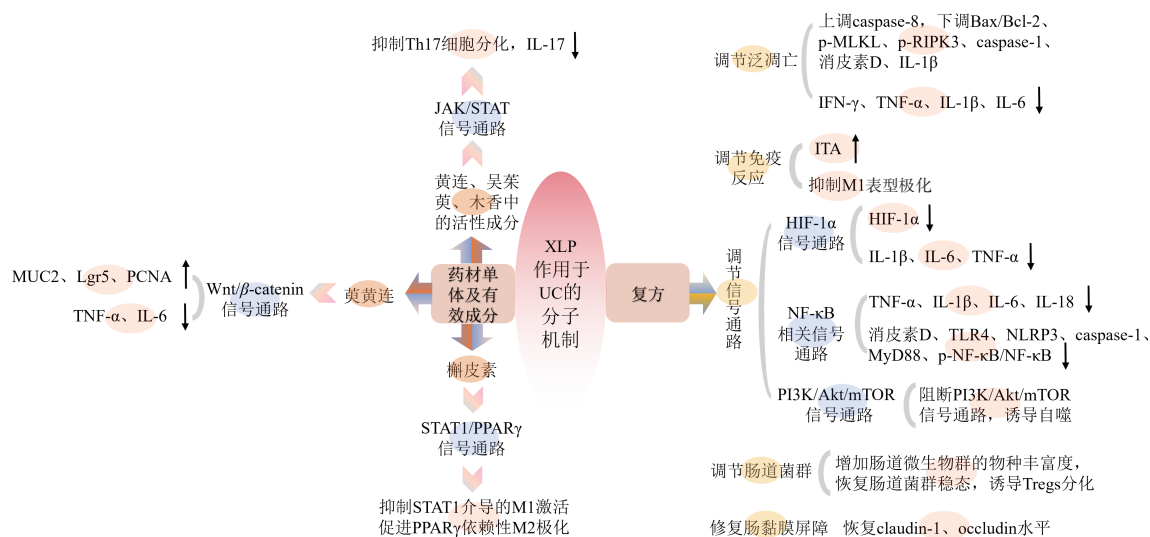
4.5 修复肠黏膜屏障

肠上皮屏障由隐窝基部干细胞产生的具有不同功能的特殊细胞组成,是机体抵抗外界环境的首道防线。该屏障中的紧密连接由密封蛋白(claudin)、闭合蛋白(occludin)和闭锁小带等组成,可有效防止病原体和有害抗原在上皮细胞上的传播。肠上皮屏障功能障碍与UC的发生发展密切相关:肠道黏膜炎症会破坏肠上皮屏障完整性,增加肠道通透性,并进一步诱发异常免疫反应^[37]。Yang等^[38]使用头孢呋辛和左氧氟沙星的混合物诱导构建小鼠抗生素相关性腹泻模型,然后分别给予低、中、高剂量(500、1 000、2 000 mg/kg)的XLP进行干预。结果显示,给予抗生素后,模型小鼠体内claudin-1、occludin蛋白的表达均明显下调;而XLP可有效恢复这两种蛋白的表达水平,且中剂量XLP即可使occludin蛋白的表达恢复至正常水平。这提示XLP可保护肠道屏障结构、维持其完整性并促进黏膜修复,从而减轻炎症性肠病的病理损伤。

综上,XLP可凭借多成分协同、多靶点作用、多通路调控的综合效应,发挥抗炎、调节免疫和保护肠道屏障等多种作用,从而减轻UC症状。具体分子机制见图1。

5 结语与展望

XLP可通过多重机制缓解UC结肠炎症反应,其作用机制涉及调节泛凋亡、免疫反应、相关信号通路(HIF-1 α 、NF- κ B、PI3K/Akt/mTOR等)、肠道菌群和修复肠黏膜屏障等多个方面;此外,XLP中的黄黄连可通过调节Wnt/ β -catenin信号通路来促进肠上皮再生,修复UC肠道黏膜;XLP的活性成分可通过调控JAK/STAT、STAT1/PPAR γ 信号通路而阻碍Th17细胞分化,恢复M1/M2型细胞平衡,减轻UC肠道损伤。上述机制的深入阐释可为XLP在UC临床治疗中的广泛应用奠定坚实的理论基础。



Lgr5:富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5;PCNA:增殖细胞核抗原;p-MLKL:磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白受体;ITA:衣康酸;NLRP3:核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3;p-NF-κB:磷酸化NF-κB;↓:降低;↑:升高。

图1 XLP用于UC的分子机制

目前已有大量研究表明,XLP在治疗UC中展现出了良好的疗效,但其相关临床研究仍存在一些不足:(1)虽然现有研究显示XLP在治疗UC方面具有一定疗效,但长期使用的安全性和疗效仍需要进一步评估。未来需要开展大规模、长期的临床研究,观察其对UC患者的长期影响(包括是否会引起相关不良反应等),从而为其在临床的广泛应用提供更可靠的依据。(2)单用组方XLP药效单一,而UC证型多样。未来可积极探索XLP联合更多药物(如免疫系统调节药物、益生菌等)或联合其他中医疗法(如针灸、推拿等)的应用效果,从多个角度对UC进行治疗,以提高治疗的有效性和全面性。(3)现有研究主要集中在动物模型,未来需要更多的临床试验来验证XLP在UC患者中的疗效和安全性,以促进其在临床上的广泛应用。在未来的临床实践中,XLP有望成为治疗UC的有效药物之一,从而为UC患者提供更多的治疗选择。

参考文献

- [1] YU Y R, RODRIGUEZ J R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes[J]. Semin Pediatr Surg, 2017, 26(6): 349-355.
- [2] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, et al. Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 74.
- [3] Inflammatory Bowel Disease Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association, Inflammatory Bowel Disease Quality Control Center of China. 2023 Chinese national clinical practice guideline on diagnosis and management of ulcerative colitis[J]. Chin Med J

(Engl), 2024, 137(14): 1642-1646.

- [4] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(9): 1029-1035.
- [5] 卢敏,熊山,牟艳玲. 香连丸的化学成分和药理作用研究进展[J]. 化学工程师, 2018, 32(12): 68-71.
- [6] 蔡薇. 中药黄连毒性及其影响因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(17): 84-85.
- [7] 宋德琴,黄雪婷,杜冉,等. 基于网络药理学和分子对接探讨香连丸治疗腹泻作用机制[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2025, 49(1): 38-43.
- [8] 郑强. 美沙拉嗪联合香连丸对溃疡性结肠炎患者细胞因子及免疫细胞的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(6): 148-150.
- [9] 朱怀平,谢彬. 联用美沙拉嗪与香连丸治疗溃疡性结肠炎的效果研讨[J]. 当代医药论坛, 2017, 15(23): 127-128.
- [10] GUO H M, ZHANG J Z, GAO W Y, et al. Gastrointestinal effect of methanol extract of Radix Aucklandiae and selected active substances on the transit activity of rat isolated intestinal strips[J]. Pharm Biol, 2014, 52(9): 1141-1149.
- [11] 杨晓庆,张俊,黄振,等. 香连化滞丸联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2044-2048.
- [12] 关成治. 香连化滞丸联合抗生素治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2017, 16(4): 50-51.
- [13] 马嘉仪,杨琰,张竞研,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS技术分析香连丸的化学成分与小鼠体内的入血成分及代谢产物[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(5): 510-520.

- [14] 刘昌顺,胡艳楠,夏婷,等. 香连丸中8种功效成分在小鼠体内的组织分布[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021,23(3):686-692.
- [15] DICARLO M, TETI G, VERNA G, et al. Quercetin exposure suppresses the inflammatory pathway in intestinal organoids from Winnie mice[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22):5771.
- [16] MOPARTHI L, KOCH S. Wnt signaling in intestinal inflammation[J]. Differentiation, 2019, 108:24-32.
- [17] LUO Z Y, HU Y X, QIU C W, et al. Coptidis Rhizoma processed with *Evodia rutaecarpa* improves the effect on ulcerative colitis by increasing intestinal energy metabolites alpha-ketoglutarate and *Lactobacillus reuteri*[J]. Phytomedicine, 2023, 121:155115.
- [18] HARRIS C, FRASER CUMMINGS J R. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(Suppl. 2):ii45-ii51.
- [19] LIU C S, XIA T, LUO Z Y, et al. Network pharmacology and pharmacokinetics integrated strategy to investigate the pharmacological mechanism of Xianglian pill on ulcerative colitis[J]. Phytomedicine, 2021, 82:153458.
- [20] LI J Y, XIAO J, GAO M, et al. IRF/type I IFN signaling serves as a valuable therapeutic target in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 92:107350.
- [21] TIAN Y, YANG C M, YAO Q Y, et al. Procyanidin B2 activates PPAR γ to induce M2 polarization in mouse macrophages[J]. Front Immunol, 2019, 10:1895.
- [22] ZHOU H F, YANG C, LI J Y, et al. Quercetin serves as the major component of Xianglian pill to ameliorate ulcerative colitis via tipping the balance of STAT1/PPAR γ and dictating the alternative activation of macrophage[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 313:116557.
- [23] LEE S, KARKI R, WANG Y Q, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence[J]. Nature, 2021, 597(7876):415-419.
- [24] 何红霞,范恒,杨佳. 香连丸对溃疡性结肠炎小鼠泛凋亡途径的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2024, 53(6):717-722.
- [25] YANG Z H, LIN S S, FENG W Y, et al. A potential therapeutic target in traditional Chinese medicine for ulcerative colitis: macrophage polarization[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:999179.
- [26] WANG S L, LIU G H, LI Y R, et al. Metabolic reprogramming induces macrophage polarization in the tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2022, 13:840029.
- [27] ZHANG J X, HU Y X, LIU Y, et al. Xianglian pill alleviates ulcerative colitis by inhibiting M1 macrophage polarization via modulation of energy metabolite itaconate[J]. Phytomedicine, 2024, 135:156179.
- [28] WU D S, CAO H, ZHANG Y, et al. Shaoyao tang treats ulcerative colitis by inhibiting HIF-1 α and regulating Th17/Treg balance[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(16).
- [29] 杨乐,徐梦婷,蔡琳玲,等. UHPLC-TOF-MS结合网络药理学与实验验证探讨香连丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(12):1084-1092.
- [30] WANG J Q, JEELALL Y S, FERGUSON L L, et al. Toll-like receptors and cancer: MyD88 mutation and inflammation[J]. Front Immunol, 2014, 5:367.
- [31] DAI Y X, LU Q L, LI P Y, et al. Xianglian pill attenuates ulcerative colitis through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 300:115690.
- [32] NIGHOT P K, HU C A, MA T Y. Autophagy enhances intestinal epithelial tight junction barrier function by targeting claudin-2 protein degradation[J]. J Biol Chem, 2015, 290(11):7234-7246.
- [33] BENTO C F, RENNA M, GHISLAT G, et al. Mammalian autophagy: how does it work? [J]. Annu Rev Biochem, 2016, 85:685-713.
- [34] Frontiers Editorial Office. Retracted: Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS induced ulcerative colitis mice[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1289227.
- [35] GUO X Y, LIU X J, HAO J Y. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment[J]. J Dig Dis, 2020, 21(3):147-159.
- [36] LIU C S, HU Y X, LUO Z Y, et al. Xianglian pill modulates gut microbial production of succinate and induces regulatory T cells to alleviate ulcerative colitis in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303:116007.
- [37] CHANG J, LEONG R W, WASINGER V C, et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing[J]. Gastroenterology, 2017, 153(3):723-731.e1.
- [38] YANG L J, ZHANG Q, HUANG J Y, et al. Xianglian pill ameliorates antibiotic-associated diarrhea by restoring intestinal microbiota and attenuating mucosal damage[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 264:113377.

(收稿日期:2025-05-30 修回日期:2025-09-23)

(编辑:邹丽娟)