

本文引用: 纪柯伊, 吴宿慧, 李寒冰, 李根林. 基于中医“祛腐生肌”理论探讨自噬在溃疡性结肠炎中的作用及中药干预的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(5): 955-960.

# 基于中医“祛腐生肌”理论探讨自噬在溃疡性结肠炎中的作用及中药干预的研究进展

纪柯伊<sup>1</sup>, 吴宿慧<sup>1,2</sup>, 李寒冰<sup>1,2\*</sup>, 李根林<sup>1,2\*</sup>

1.河南中医药大学,河南 郑州 450046;2.河南省健康衰老产业工程研究中心,河南 郑州 450046

**[摘要]** 自噬是一种细胞自我保护和自我更新的机制,与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生发展密切相关。中医“祛腐生肌”理论常用于疮疡病的治疗。在一定程度上,UC的自噬机制与中医“祛腐生肌”理论有着相互贯通之处。自噬是机体对于“腐”“生”两者的调控机制,存在双向调节关系,即自噬通过对损伤细胞或组织起到清除(祛腐)的作用,从而对机体肠道细胞起到一定的保护作用,同时为“生肌”提供基础和条件。基于此现状,对UC、自噬、中医“祛腐生肌”理论三者之间的关系进行系统阐述,为此类疾病的治疗及研究提供参考与启发。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎;中医药;祛腐生肌;自噬;作用机制

**[中图分类号]** R266

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.05.030

## Effects of autophagy in ulcerative colitis and research progress of TCM intervention based on theory of "eliminating necrotic tissues and regenerating new tissues"

Ji Keyi<sup>1</sup>, Wu Suhui<sup>1,2</sup>, Li Hanbing<sup>1,2\*</sup>, Li Genlin<sup>1,2\*</sup>

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China;

2. Henan Engineering Research Center of Healthy Aging Industry, Zhengzhou, Henan 450046, China

**[Abstract]** Autophagy is a mechanism of cellular self-protection and self-renewal and is closely related to the onset and development of ulcerative colitis (UC). The TCM theory of "eliminating necrotic tissues and regenerating new tissues" is commonly applied in treating ulcerative diseases. To a certain extent, the autophagy mechanism of UC is interlinked with the TCM theory of "eliminating necrotic tissues and regenerating new tissues". Autophagy is the body's self-regulatory mechanism for both "necrosis" and "regenerating", which manifested as a bidirectional regulation, that is, autophagy can protect the body's intestinal cells by removing damaged cells or tissues (eliminating necrotic tissues), and provides the basis for "regenerating new tissues" simultaneously. Based on this situation, this paper has systematically elaborated the relationship among UC, autophagy, and the theory of "eliminating necrotic tissues and regenerating new tissues", thus providing reference and inspiration for the treatment and research of these diseases.

**[Keywords]** ulcerative colitis; Chinese medicine; eliminating necrotic tissues and regenerating new tissues; autophagy; mechanism of action

**[收稿日期]** 2023-02-06

**[基金项目]** 河南省科技攻关计划(21210230347);河南中医药大学2022年度研究生科研创新类项目(2022KYCX004)。

**[第一作者]** 纪柯伊,女,硕士研究生,研究方向:中药药效与作用机理研究。

**[通信作者]** \*李寒冰,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:llhb8899@163.com;李根林,男,硕士,教授,博士研究生导师,E-mail:lgl88@hactcm.edu.cn。

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种可累及结肠各部位的慢性炎症性肠炎,始于直肠黏膜炎症,并持续向近侧蔓延<sup>[1]</sup>。我国 UC 患病率约为 11.6/10 万,并呈逐年上升的趋势<sup>[2-3]</sup>。UC 按照临床表现分为活动期和缓解期,其中,活动期按其病情轻重分为轻、中、重三度<sup>[4]</sup>,轻、中度 UC 的治疗多用氨基水杨酸制剂,例如 5-氨基水杨酸盐(5-aminosalicylic acid, 5-ASA),重度 UC 的治疗多用糖皮质激素类药物缓解症状,其主要作用机制是抑制炎症细胞趋化因子的合成和释放,达到治疗作用,促进伤口愈合。然而,这些药物显著的副作用和高昂的费用使得西医治疗的总体价值受到限制,因此,UC 被认为是较难治愈的胃肠道疾病之一。

中医典籍中无 UC 病名记载,诸医家多据其典型症状将其纳入“大瘕泻”“痢疾”“肠癖”“便血”等范畴<sup>[5]</sup>。UC 病位在结肠,常伴随黏膜充血水肿和炎症细胞浸润,此病变类似于外科创伤。《医宗金鉴·溃疡主治类方》中记载:“腐肉不去则新肉不生,盖以腐能浸淫好肉也,当速去之。”常用“祛腐生肌”之法,临床取得较好疗效。在“祛腐生肌”理论指导下,深入研究中药干预自噬治疗 UC 的相关机制,以期发掘特异性诊疗措施,现将该理论与 UC 的联系及中药干预自噬治疗 UC 的相关研究进展综述如下。

## 1 自噬与 UC

自噬是一种由细胞内的溶酶体自行吞噬受损细胞、变性的蛋白质、细胞器等的过程<sup>[6]</sup>,它的作用是调节和维持细胞内的稳定性,属于正常生理细胞死亡。哺乳动物的自噬按照代谢产物进入溶酶体的途径分为巨自噬、微自噬和分子伴侣自噬<sup>[7]</sup>。自噬的发生主要由 5 个部分组成,分别是自噬启动、自噬伸长、囊泡成熟、自噬体形成以及最后的衰退循环。自噬的起始受到磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的调控。而近年来研究发现<sup>[8]</sup>,mTOR 对依赖性自噬的机制靶点及其在肠上皮细胞中的炎症损伤有重要作用。在 UC 发展过程中发现<sup>[9]</sup>,机体通过调控 mTOR,从而调节炎症损伤的发展,mTOR 活化后对机体的肠道炎症损伤和氧化应激有着极其重要的作用,而沉默的 mTOR 炎症损伤减弱,

同时抑制自噬相关蛋白 5(autophagy-related protein 5, ATG5)加重脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症损伤。mTOR 依赖性自噬通过其上游 MAPK/ERK 信号传导和下游 NF- $\kappa$ B 通路调节肠道炎症反应<sup>[10]</sup>。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)在自噬发展过程中起着重要的调节作用<sup>[8]</sup>。在机制上,LPS 通过上游 TLR4 信号通路激活 mTOR 并抑制 UC 中的自噬,mTOR 通过依赖性自噬协调其下游的转录因子 NF- $\kappa$ B 激活,从而使机体产生促炎细胞因子,炎症因子的大量产生又会加重炎症损伤<sup>[11]</sup>。

而在自噬伸长到囊泡成核过程中,自噬相关蛋白 ATG 发挥着重要的调控作用,这些蛋白均由一组 ATG 基因编码<sup>[12]</sup>。LC-3 是哺乳动物自噬的标志物,LC3- I/LC3- II 比值的大小可用于估计自噬活性。生理状态下,细胞内 LC3- I 呈常规表达,当各种应激反应激活自噬时,在 ATG7 和 ATG3 的作用下,LC3- I 受到影响转化为 LC3- II,进而对自噬体的形成起到促进作用。在 ATG8 系统工作的同时,ATG12 与 ATG5 的结合对于 LC-3 脂质化和自噬体的形成也是必不可少的。与稳定的 ATG12-ATG5 偶联物形成鲜明对比,游离 ATG12 的积累有助于蛋白酶体抑制剂介导的细胞凋亡,通过 ATG12-ATG5 偶联物的形成,有利于机体游离 ATG12 的减少,对机体肠道细胞起到一定保护作用。

## 2 “祛腐生肌”理论与 UC 的治疗

在中医学中,UC 的发病由先天不足(肾气不足)和后天失养(脾胃虚弱)共同导致<sup>[13]</sup>。UC 造成五脏六腑的正气不足,阴阳失衡,气血不畅,邪气滞留于肠,造成大肠的传导功能下降,气血不能归经,血液外泄,血脉受损。以中医基础理论和现代医学的前沿和临床经验为基础,对其进行初步总结:瘀血阻滞、脏腑功能紊乱为 UC 的主要病因,并且这种病因贯穿于疾病的全过程。王建东<sup>[14]</sup>通过临床实验证明,中医祛腐生肌法对肛周脓肿和肛瘘患者的伤口有较好的促进恢复作用。

自噬是机体自我对于“腐”“生”两者的调控机制,是一种双向调节关系,即自噬通过对损伤细胞或组织的清除(祛腐),在一定程度上对机体肠道细胞起到保护作用,同时为“生肌”(也叫“生新”)提供基础和条件。医家总结“祛腐生肌”主要有以下几个作

用:(1)“祛腐”即清除自身受损的组织;(2)自我调节使内外环境达到平衡协调,保持机体健康;(3)“生肌”为病后自我修复,使机体恢复健康<sup>[5]</sup>。人体发病的根本原因是先天不足或后天失养。而自噬在体内的具体功能主要有以下几点:(1)自噬对细胞内环境的稳定有着调控作用,可调节溶酶体和蛋白质等物质的更新。(2)自噬会对外界刺激(如缺乏营养、应激等)进行适应性调节,同时可降解小分子,为机体提供能量。(3)自噬有双向调节作用,既可以清除细胞内受伤的细胞器等物质,又可以促进新物质的生成<sup>[6]</sup>。当疾病日久不愈,自噬被不断激活,使得坏死细胞和由疾病而产生的其他有害物质,不断被清除的同时产生新的细胞,从而达到“生肌”的目的。以机体整体来看,“腐”是阻碍创口愈合的病理性产物,“肌”则是促进创口愈合的状态或新生产物<sup>[7]</sup>。通过实验研究发现,自噬这一生物发展过程与中医的“祛腐生肌”理论密切相关。自噬通过自噬体吞噬其他代谢物,对应中医“祛腐”,在吞噬的同时机体根据自身需求进行新物质的生成,此过程对应中医“生肌”。

### 3 中医药通过自噬途径干预 UC 发展的研究进展

近年来,中医药在 UC 治疗上具有多成分、多效

应、多靶点等优点,而且具有明显的临床应用价值。其中,通过中药干预自噬治疗 UC 已成为治疗的新靶点。

#### 3.1 中药复方调控自噬治疗 UC

脾虚为 UC 发病之本,起居失常,饮食不节或劳倦过度导致脾气亏虚,加之感受湿邪,瘀血壅滞肠络,湿热内生,肉腐热盛,故发此病。临床上古今医家根据“祛腐生肌”理论,常将黄芪、黄芩、甘草、当归、冰片、木香、地榆等“祛腐生肌”中药临证配伍用于肠痈等证。作用机制如下:(1)调节 AMPK/ULK1 信号通路,如人参败毒散<sup>[18]</sup>、生肌红粉膏<sup>[19]</sup>、化腐生肌方<sup>[20]</sup>的作用机制与 AMPK 通过协同 ULK1 磷酸化以调控机体自噬水平有关,进而加速 LC3- I 向 LC3- II 转化,促进 p62 降解,从而改善紧密连接蛋白 Occludin、Claudin-2 功能,修复肠道机械屏障损伤。(2)调节 JNK/Beclin-1/Bcl-2 信号通路,如理中汤合四神丸<sup>[21]</sup>、健脾清肠汤<sup>[22]</sup>、香连丸<sup>[23]</sup>等,可通过激活 JNK/Beclin-1/Bcl-2 信号通路,从而修复脾肾阳虚型 UC 大鼠结肠黏膜。(3)调节 INK1/Parkin 信号通路,如黄芩汤<sup>[24]</sup>、地马煎剂<sup>[25-26]</sup>、复方蜥蜴散<sup>[27]</sup>的作用机制可能与促进 PINK1 与 Parkin 蛋白的表达,激活线粒体自噬,调节机体的炎症反应,维持细胞内部稳定,进而改善 UC 大鼠的行为体征与病理评分有关。具体方剂及药物的作用研究见表 1。

表 1 通过调控自噬治疗 UC 的中药复方及制剂

复方制剂及成分	主治功效	药物组成	剂量/(g/kg)	作用靶点	参考文献
人参败毒散	抗炎、解热、镇痛、护肝	人参、前胡、桔梗、羌活、独活、茯苓、枳壳、生甘草、柴胡、川芎、薄荷、生姜	7.8、15.6、31.2	UNK1	[18]
健脾益气、清热化腐生肌方	化腐生肌	三七粉、白及、黄连、黄柏、白头翁、海螵蛸、五倍子、苦参、地榆	—	IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$	[28]
健脾清肠汤	化腐生肌	黄芪、黄连、党参、马齿苋、地榆、三七、白及、板栗、甘草	17	LC3-II、Beclin-1、NF- $\kappa$ B、p65	[22]
肠宁汤加减方	祛腐生肌	黄连、黄芩、蒲公英、陈皮、木香、白及、三七粉、丹参、桃仁、当归、地榆、槐花、生甘草	18.3	MCPI、IL-6、E-selectin	[29]
健脾清热活血方	化腐生肌	救必应、三七、白芍、马齿苋、冰片、白术、水蛭、炙甘草	—	NLRP-6、Caspase-1、IL-18	[30]
香连丸	清热化湿、行气止痛	黄连、木香	1.6、3.2、6.4	Beclin-1、LC3-II、p62	[23]
地马煎剂	止血、化腐生肌	马齿苋、地锦草、生黄芪、炒白术、赤芍、槟榔、木香、黄连、黄柏	1.7	BNIP3、Beclin-1、LC-3	[25]

续表 1

复方制剂及成分	主治功效	药物组成	剂量/(g/kg)	作用靶点	参考文献
四神丸	温肾散寒、 涩肠止泻	党参、白术、茯苓、炙甘草、广藿香、木香、葛根、防风、陈皮、炒白芍、白及、黄连、六月霜、炒枳壳、炒麦芽、炒谷芽	—	IL-2、IL-6、IL-17	[31]
黄芩汤	清热止血	黄芩、白芍、炙甘草、大枣	0.5	PINK1、Parkin、p62、LC-3	[24]
复方蜥蜴散	化腐生肌、 止血	蜥蜴、黄芪、党参、山药、白术、延胡索、枳壳、砂仁、旋覆花、佛手、白芍、乌梅、半夏	1.5	LC-3、p62	[27]
葵洁元汤	温补肾阳	黄芪、白花蛇舌草、云杉、白头翁、夏枯草、黄连、虎杖	1、2、10	TLR4、p-PI3K、p-Akt、p-NF-κB	[32]
复方苦参汤	清热除湿、 杀菌止痒	苦参、地榆(炒炭)、白及、甘草、三七	3.64、7.28、14.56	Caspase-3	[33]
参苓白术散	补脾胃、益 肺气	人参、茯苓、白术、陈皮、莲子肉、白扁豆(姜汁浸,去皮)、薏苡仁、缩砂仁、山药、桔梗、甘草(炒)	12	AQP、AQP4	[34]

上述复方干预治疗 UC 疗效确切,通过调控自噬信号通路和自噬相关蛋白来发挥抑制 UC 进展的作用。通过上述文献研究,结合“祛腐生肌”理论研究发现,复方中药功能主治多以利尿托毒、排脓、敛疮生肌等功用为主。综上所述,中药复方通过调控自噬治疗 UC,具体可表现为减缓炎症损伤、缓解氧化应激、促进坏死细胞焦亡等,从而减缓 UC 的发展进程。

### 3.2 中药有效成分干预自噬抗 UC

自噬治疗 UC 保护肠道功能的中药单体及成分见表 2。连翘酯苷 A 可能通过促进 IL-4 的分泌,抑制炎症反应,提高机体的免疫平衡,从而延缓炎症反应的发生<sup>[43]</sup>;刘琦琦等<sup>[44]</sup>通过研究发现,姜黄中的姜黄素可通过下调自噬蛋白(Beclin-1、LC3- II / I)表达抑制炎症反应,促进 UC 肠道黏膜修复。虎杖则有排脓散瘀、止痛等功效。《日华子本草》记载虎杖能

表 2 通过调控自噬抗 UC 的中药提取物/活性成分

中药	中药功效	中药提取物/ 活性成分	剂量/ (mg/kg)	作用靶点	临床应用	参考文献
雷公藤	祛风除湿、活血通络、 消肿止痛、杀虫解毒	雷公藤多苷	20	LC- II、LC- I	改善患者生活质量	[35]
红景天	补气清肺、益智养心、 收涩止血、散瘀消肿	红景天苷	15	IL-1β、TNF-α、 IL-10、p38、p65	治疗大肠湿热型 UC 疗效 确定	[36]
虎杖	祛风利湿、散瘀定痛、 止咳化痰	白藜芦醇	80	ATG12、Beclin-1、LC3-II	改善热毒炽盛型急性 UC 临 床症状,并且促进睡眠,改善 焦虑,提高生活质量	[37]
姜黄	破血、行气、通经、止痛	姜黄素	50	ATG12、Beclin-1 和 LC3-II	—	[38]
苦参	温胃止呕、散寒止痛	氧化苦参碱	50	Beclin-1、ATG5	减轻患者症状、促进病情缓 解及改善生活质量	[39]
翻白草	止血、清热解毒、消肿	—	72、36、18	p62	改善患者生活质量	[40]
菟丝子	滋补肝肾、固精缩尿、 安胎、明目、止泻	金丝桃苷	25、50、100	Beclin-1、LC3- II、p62	改善临床症状,减轻炎症反 应,并能降低复发率	[41]
金银花	清热解毒、宣散风热	忍冬苷	3、10、30	Cleaved-Caspase-1、IL-1β、 IL-18	降低炎症因子水平、改善高 氧化应激状态	[42]
连翘	清热解毒、消肿散结、 消炎	连翘酯苷 A	5、20、80	IgG、IgA 和 IgM、IL-4	白头翁汤联合西药治疗 UC 时可起到明显的增效作用	[43]

“排脓,主疮疖痈毒”。PAN等<sup>[45]</sup>研究虎杖中的白藜芦醇发现,白藜芦醇可增加自噬相关蛋白LC-3和Beclin-1的水平和自噬体的数量,提示白藜芦醇可通过增强自噬来缓解葡聚糖硫酸钠诱导的UC小鼠的肠黏膜屏障功能障碍。《本草纲目·菜部·第二十七卷·菜之二》记载翻白草能“去瘀生新,散郁止血。”《侣山堂类辩·卷下·药性形名论》记载:吴茱萸“主心腹疾……冷食不消,利大肠痛气”。综上所述,连翘、姜黄、虎杖等中药在临床治疗UC中,均具有减轻患者症状、促进病情缓解及改善患者生活质量等作用。

#### 4 结语与展望

本文基于中医学“祛腐生肌”理论梳理了自噬在UC发展中的作用,并总结了中医药通过自噬途径干预UC进展的作用机制。自噬与UC发展关系密切,对UC的增殖、侵袭及转移起着重要的作用,中医药在临床辅助治疗UC方面疗效确切,在缓解临床症状、改善生存质量及改善化疗耐药等方面具有独特优势。然而目前的研究还存在以下问题:(1)对于UC的研究主要以巨自噬为主,对其他类别的自噬(如微自噬)的作用机制研究尚浅,未来可深入研究以明确其他自噬形式在UC发生发展中的作用机制。(2)迄今为止,对UC的研究主要涉及AMPK/ULK1、JNK/Beclin-1/Bcl-2以及INK1/Parkin信号通路,对其他信号通路和自噬相关因子的研究较少,未来可在研究其他自噬信号通路的同时进一步研究自噬相关蛋白对UC的影响。(3)UC自噬的相关中药复方研究相对较少,未来还需要根据中医药古籍及现代临床研究对治疗UC的处方进行深度挖掘。

#### 参考文献

[1] FEUERSTEIN J D, MOSS A C, FARRAYE F A. Ulcerative colitis[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2019, 94(7): 1357-1373.

[2] 张巧,曾健,周金秋,等. 中国炎症性肠病生物制剂使用现状的系统回顾和Meta分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 281-286.

[3] SELVARATNAM S, GULLINO S, SHIM L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(47): 6866-6875.

[4] 杨娅娟,王凯,席作武,等. 结肠清热丸联合西医常规法治

疗溃疡性结肠炎活动期大肠湿热证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 112-117.

[5] 安玉秋,王惠娟. 溃疡性结肠炎中医证型分布及与肠镜象相关性研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(5): 373-376.

[6] 张洪,陆皓,朱伟嵘. 中药复方调控自噬的作用与机制研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(1): 152-158.

[7] 张明烁,王均琪,白颖璐,等. 中药调控细胞自噬治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 951-954.

[8] 杨阳,薛沾枚,陈昭,等. 炎症肠病中菌群与肠道免疫关系的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(11): 1396-1399, 1403.

[9] 何琼姿,韦鹏,刘欢欢,等. 白头翁汤对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠结肠组织mTORC1-STAT3-COX-2信号通路的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(1): 50-56.

[10] ZHOU M X, XU W M, WANG J Z, et al. Boosting mTOR-dependent autophagy via upstream TLR4-MyD88-MAPK signalling and downstream NF- $\kappa$ B pathway quenches intestinal inflammation and oxidative stress injury[J]. EBioMedicine, 2018, 35: 345-360.

[11] 王爱华,何兰娟,朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织Toll样受体4及其负性调控因子IRAK-M表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 70-76.

[12] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective[J]. Cell, 2019, 176(1/2): 11-42.

[13] 张声生,沈洪,郑凯,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.

[14] 王建东. 中医祛腐生肌法促进肛周脓肿及肛瘘术后创面愈合的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(81): 170, 178.

[15] 丁晓杰,蒯仉,李斌,等. 从祛腐生肌到“清、化、补”动态序贯疗法辨治创面修复理论溯源及经验采撷[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2578-2580.

[16] 周鹏飞,颜帅,刘佃温,等. 中医药治疗肛周慢性创面的研究进展[J]. 四川中医, 2019, 37(3): 212-214.

[17] 卢旭亚,徐强,李品川,等. 慢性疮面之“去腐生肌”的再认识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 222-224.

[18] 熊珮宇,钟春,张培旭,等. 基于AMPK/ULK1自噬通路探讨人参败毒散对溃疡性结肠炎黏膜屏障的干预机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-9[2022-12-19]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20222142>.

[19] 李曙光. 中医祛腐生肌法促进肛周脓肿、肛瘘术后创面愈合的临床与实验研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(26): 125.

[20] 贾天贵. 托毒生肌法治疗溃疡性结肠炎[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(18): 43.

[21] 郝民琦,罗蓉,王瑞琼,等. 理中汤合四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠JNK/Beclin 1/Bcl-2信号通路相关蛋白及基因表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(1): 65-72.

[22] DAI Y C, ZHENG L, ZHANG Y L, et al. Jianpi Qingchang Decoction regulates intestinal motility of dextran sulfate sodium-

- induced colitis through reducing autophagy of interstitial cells of Cajal[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(26): 4724-4734.
- [23] 韩莹, 蔡庆宇, 张岩. 香连丸对急性溃疡性结肠炎小鼠氧化应激介导的细胞自噬的影响研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(5): 851-853, 862.
- [24] 苗金雪. 通过 PINK1/Parkin 线粒体自噬通路探究黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- [25] 李一芳, 王睿, 查安生, 等. 地马煎剂对溃疡性结肠炎大鼠肠上皮细胞 BNIP3 蛋白与 mRNA 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(11): 107-112.
- [26] 王睿, 王键, 查安生, 等. 地马煎剂对溃疡性结肠炎大鼠 HIF-1 $\alpha$ /BNIP3/Beclin-1 通路相关蛋白及线粒体自噬水平的调节作用[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 3956-3959.
- [27] 王艺臻, 王佳林, 朱西杰. 基于细胞自噬蛋白 LC3、p62 研究不同微粒的复方蜥蜴散对大鼠溃疡性结肠炎的作用[J]. *中医学报*, 2021, 36(6): 1246-1250.
- [28] 李亚, 刘岩, 秦燕鸿, 等. 健脾益气、清热化腐生肌方联合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎患者肠黏膜屏障功能的影响[J]. *中西医结合消化杂志*, 2021, 29(7): 455-459, 463.
- [29] 刘晴. 肠宁汤加减方治疗活动期溃疡性结肠炎的临床应用及其作用机制探究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [30] 陈良荣, 绳荣湍, 邱燕婷, 等. 健脾清热活血方对溃疡性结肠炎患者疗效及 NLRP-6、Caspase-1、IL-8 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(12): 5731-5734.
- [31] 王海燕. 四神丸干预 AMPK-TSC 信号调控免疫记忆性 T 细胞分化治疗溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [32] LIU B H, PIAO X H, NIU W, et al. Kuijieyuan Decoction improved intestinal barrier injury of ulcerative colitis by affecting TLR4-dependent PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B oxidative and inflammatory signaling and gut microbiota[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 1036.
- [33] WU H, CHEN Q Y, WANG W Z, et al. Compound sophorae decoction enhances intestinal barrier function of dextran sodium sulfate induced colitis via regulating Notch signaling pathway in mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2021, 133: 110937.
- [34] 李姿慧, 王键, 蔡荣林, 等. 参苓白术散通过 ERK/p38 MAPK 信号通路干预溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 AQP3、AQP4 的表达[J]. *中成药*, 2015, 37(9): 1883-1888.
- [35] 钦丹萍, 周毅骏, 孙佩娜, 等. 雷公藤多苷对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/MyD88 非依赖信号通路的作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(6): 1093-1099.
- [36] LIU J X, CAI J P, FAN P, et al. The abilities of salidroside on ameliorating inflammation, skewing the imbalanced nucleotide oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3/autophagy, and maintaining intestinal barrier are profitable in colitis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 1385.
- [37] 陈二华, 朱慧芳, 谭东明, 等. 白藜芦醇对脂多糖诱导的 BV2 细胞炎症与凋亡反应的保护机制[J]. *中成药*, 2022, 44(11): 3663-3667.
- [38] 朱天翔, 胡白飞, 左刚, 等. 姜黄素对溃疡性结肠炎小鼠肠道损伤和免疫功能影响的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(7): 1593-1596.
- [39] 郑知强. 氧化苦参碱介导细胞自噬减轻溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜氧化性损伤的作用机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(16): 2014-2019.
- [40] 刘宇, 付赛卉, 史梦妮, 等. 翻白草调控线粒体自噬途径治疗 UC 的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(15): 3907-3914.
- [41] 于晓萍, 蔡永青, 周舒好, 等. 金丝桃苷对溃疡性结肠炎大鼠的保护作用及机制研究[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(5): 417-424.
- [42] LV Q, XING Y, LIU J, et al. Lonicerin targets EZH2 to alleviate ulcerative colitis by autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, 11(9): 2880-2899.
- [43] 余亮, 江惠丽, 刘豪杰. 连翘酯苷 A 对溃疡性结肠炎模型大鼠免疫功能的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(6): 1128-1132, 1139.
- [44] 刘琦琦. 姜黄素调控自噬蛋白促进溃疡性结肠炎粘膜修复的机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [45] PAN H H, ZHOU X X, MA Y Y, et al. Resveratrol alleviates intestinal mucosal barrier dysfunction in dextran sulfate sodium-induced colitis mice by enhancing autophagy[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, 26(33): 4945-4959.

(本文编辑 周旦)