

基于网络药理学和分子对接探讨白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的主要成分及作用机制*

王钧冬,刘 昱,陆红梅,谢红艳,李 燕,曾进浩,严 然

成都中医药大学附属医院,四川 成都 610075

[摘要] 目的:利用网络药理学和分子对接探讨白头翁汤治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis UC)的活性化合物,研究其治疗 UC 的机制。方法:从中药系统药理学数据库(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)中检索白头翁汤的有效成分及相关靶点,从 OMIM、DrugBank 数据库获得 UC 相关靶点。利用 Cytoscape 构建中药复方目标网络,利用 STRING 数据库构建目标蛋白-蛋白质相互作用网络。基因本体论(gene ontology,GO)和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)富集分析核心基因,获得相关的靶点通路。将白头翁汤的主要活性化合物与白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)和环氧合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2,PTGS2)进行分子对接。结果:目标-靶点网络包括 43 个主要化合物和 66 个靶点,包括 PTGS2、IL-4、IL-17、IL-8、胱天蛋白酶 3(caspase-3,CASP3)、肿瘤蛋白 P53(tumor protein 53,TP53)、丝裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1,MAPK1)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)等,GO 和 KEGG 富集分析结果显示主要富集在 AKT、IL-4、IL-17、RGE-RAGE 等信号通路。对接结果表明槲皮素和黄柏碱是主要成分,分别与 PTGS2 和 IL-4 有较高的亲和力。结论:白头翁汤治疗 UC 的主要机制可能是通过槲皮素和黄柏碱对 PTGS2 和 IL-2 多条信号通路进行调节,如 IL-4、IL-17、AKT 信号通路等。该研究对进一步挖掘白头翁汤治疗 UC 的临床疗效和作用机制奠定了一定的基础。

[关键词] 溃疡性结肠炎;白头翁汤;网络药理;分子对接

[中图分类号] R256.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)04-0059-06

Exploration into the Main Ingredients and Mechanism of *Baitouweng* Decoction in the Treatment of Ulcerative Colitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

WANG Jundong, LIU Yu, LU Hongmei, XIE Hongyan, LI Yan, ZENG Jinhao, YAN Ran

Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China

Abstract Objective: To explore the active compound of *Baitouweng* decoction in the treatment of ulcerative colitis (UC) using network pharmacology and molecular docking, and to study the mechanism of the decoction in treating UC. Methods: The active ingredients and the relevant targets of the decoction were searched from TCMSP, and UC related targets were obtained from OMIM and DrugBank database. Cytoscape was utilized to construct target network of Chinese herbal compound, and STRING was applied to build target protein-protein interaction network. GO and KEGG enrichment analysis of the core genes were conducted to obtain the related target pathways. The main active compounds of the decoction were molecularly docked with IL-4 and PTGS2. Results: Target-target network contained 43 active compounds and 66 targets, including PTGS2, IL-4, IL-17, IL-8, CASP3, TP53, MAPK1, MMP9 and others, the results of GO and KEGG enrichment analysis showed that the main enrichment was in AKT signaling pathway, IL-4 signaling pathway and IL-17 signaling pathway, and RGE-RAGE signaling pathway. The results of molecular docking demonstrated that quercetin and berberine were the main ingredients, showing high affinity for PTGS2 and IL-4 respectively. Conclusion: The main mechanism of the decoction in the treatment of UC might be related to the regulation of multiple signaling pathways such as IL-4, IL-17 and AKT signaling pathway, by quercetin and berberine via PTGS2 and IL-2, and the study has laid a certain foundation for further excavation of clinical effects and the mechanism of the decoction in the treatment of UC.

Keywords ulcerative colitis; *Baitouweng* decoction; network pharmacology; molecular docking

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)是病因不明的慢性非特异性肠道炎症性疾病,病理

表现为直肠、结肠黏膜的连续溃疡,临床表现以腹痛、腹泻、黏液脓血便为主,是一种反复发作的慢

性病^[1-2]。临床治疗UC时以氨基水杨酸、激素和免疫制剂为主,疗效因人而异,且不良反应明显,已被世界卫生组织列为当代医学难题^[3]。

根据UC的病位和临床表现,UC归于中医的“痢疾”“泄泻”“肠癖”等范畴,其病机以本虚标实为主,本虚以脾胃虚弱为主,标实以湿热、瘀毒为主。白头翁汤出自《伤寒论》,由白头翁、黄连、黄柏、秦皮组成,以苦寒而入血分的白头翁为君药,可清热解毒,凉血止痢。黄连苦寒,可泻火解毒,燥湿厚肠;黄柏可清下焦湿热。两药共助君药清热解毒,尤能燥湿治痢,共为臣药。秦皮苦涩而寒,清热解毒而兼以收涩止痢,为佐使药^[4]。四药相合,共奏清热利湿、凉血解毒、止痢之功效,治疗UC急性期患者疗效显著。临床研究发现,白头翁汤灌肠能有效缓解UC患者症状,有效率优于对照组(柳氮磺吡啶联合地塞米松灌肠治疗),生存治疗评分也高于对照组^[5]。另一研究利用白头翁汤灌肠治疗左半结肠型急性期UC,结果发现白头翁汤灌肠能改善左半结肠型急性期UC患者的临床症状、修复黏膜组织^[6]。虽然目前已有关于白头翁汤治疗UC药效学方面的报道,但白头翁汤治疗UC的分子作用机制尚不完全清楚。

网络药理学和分子对接是在系统生物学和计算机技术基础上发展起来的新兴学科。网络药理学基于现有海量生物信息学数据,通过构建疾病靶点和药物靶点网络和网络分析,可以对药物进行多成分、多靶点的研究^[7]。本研究利用网络药理学筛选白头翁汤的主要作用成分以及治疗UC的主要靶点,构建“药物-靶标-疾病”的复杂关系网络,进而指导新药研发及药理作用研究,阐释白头翁汤多成分、多靶标、多途径治疗UC的作用机制,为研究中药复方治疗复杂疾病的分子机制提供一定的理论依据和参考,为中医药临床应用提供支撑。

1 资料与方法

1.1 白头翁汤活性成分筛选 运用中药系统药理学数据库(traditional Chinese medicine systems pharmacology,TCMSP)筛选白头翁汤活性成分。登录TCMSP数据库,进入检索页面,检索框选项选择Herb name,之后分别输入白头翁、黄连、黄柏、秦皮,点击Search按钮,即可得该中药包含全部化学成分。利用ADME参数口服生物利用度(oral bioavailability,OB)和药物类药性(drug-likeness,DL)进行筛选,OB>30%、DL>0.18^[8]作为筛选值。

1.2 白头翁汤有效成分的潜在作用靶点 白头

翁汤有效成分靶点的筛选同样利用TCMSP数据库。首先进入TCMSP数据库首页,检索框选项选择Chemical name,分别输入白头翁、黄连、黄柏、秦皮,查询白头翁汤每一味中药的每一个化学成分对应的靶点,利用Uniprot(Uniprot:https://www.uniprot.org/)数据库将蛋白靶点名称转换为基因为后续分析做准备。

1.3 挖掘UC相关靶点 分别登录OMIM(http://www.omim.org/),DrugBank(https://www.drug-bank.ca/)数据库,根据Pubmed中MeSH医学主题词表,查找“溃疡性结肠炎”关键词,检索“溃疡性结肠炎”相关靶点。再通过Uniprot数据库,对检索到的“溃疡性结肠炎”相关蛋白靶点名称转换为基因名称。

1.4 白头翁汤治疗UC的核心靶点筛选 利用Cytoscape 3.7.0软件Bisogenet插件分别构建白头翁汤靶点的蛋白质相互关系网络和UC的蛋白互作网络,将2个网络取交集,即可得子网络,并参考Degree二倍中位数的值对核心基金进行筛选。

1.5 靶点的生物过程和核心通路筛选 生物学信息注释数据库STRING提供了一套全面的功能注释工具,包含了基因本体论(gene ontology,GO)数据库和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)富数据库等。可利用STRING进行GO生物学过程富集分析和KEGG通路富集分析,并利用Omicshare(http://www.omicshare.com/tools/)工具数据库高级气泡图工具,对GO和KEGG富集分析数据进行可视化处理。

1.6 构建分子对接 通过pubchem网站(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)检索获取化合物的SDF结构文件,并转化为PDB文件,从Protein Data Bank(http://www.rcsb.org/pdb)数据库中检索获得受体蛋白白细胞介素4(interleukin-4,IL-4)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK),利用PYMOL 2.3.4软件对受体蛋白进行去水、去配体等操作,采用AutoDockTools软件对3个受体蛋白进行加氢、平衡电荷等修饰。利用AutoDock Vina 1.1.2对受体蛋白与配体小分子分别进行分子对接。通过计算受体-配体复合物的空间效果、排斥作用、氢键、疏水相互作用以及分子的灵活性等值综合打分,评估其亲和力,最终给出亲和能打分,能值越低,二者的结合效果越好^[9]。

2 结果

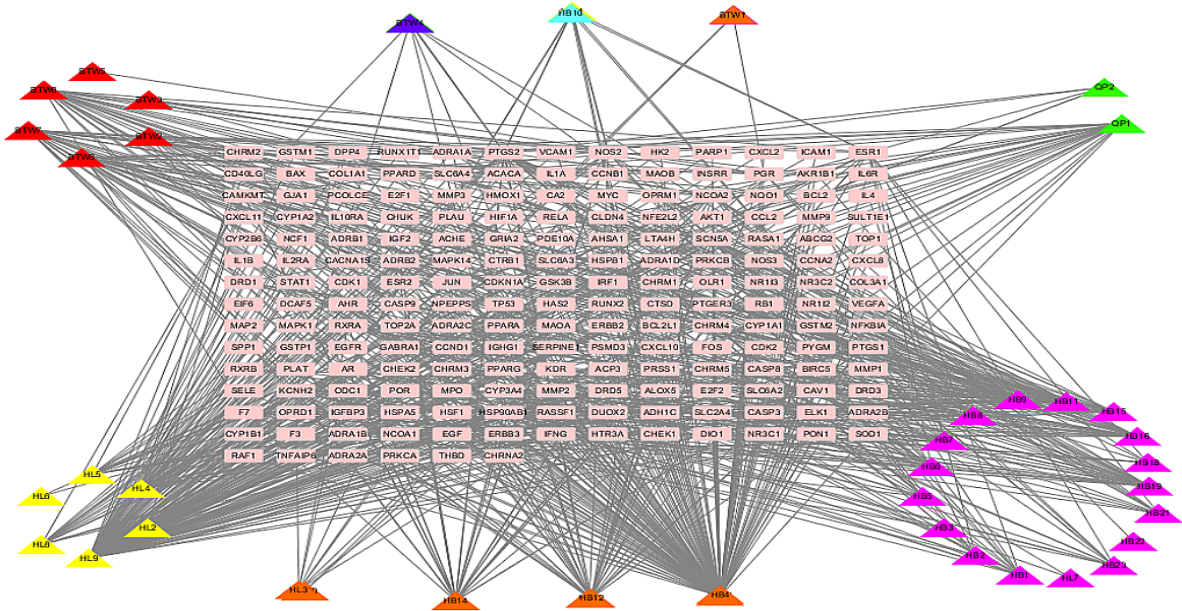
2.1 白头翁主要活性成分 通过检索TCMSP数据库,符合OB值和DL值的有效成分,获取白头翁汤有效成分65种,其中白头翁11种、黄连14种、黄柏3种、秦皮37种,除去重复项最终获得符合条件的有效成分58个。根据DL值排名进行筛选,前

30位的有效成分见表1。

2.2 白头翁汤活性成分目标网络构建 利用Cytoscape 3.7.2对白头翁汤相关的190个核心靶点构建活性成分-靶点的网络,存在多个互作关系,体现了中药复方多成分、多靶点、多效应的特点。见图1。

表1 白头翁汤活性成分(DL值排名前30位)

序号	MOLID	化合物名称	OB(%)	DL	序号	MOLID	化合物名称	OB(%)	DL
1	MOL001985	乙酰基表鬼臼毒素	56.38	0.87	16	MOL002897	表小檗碱	43.09	0.78
2	MOL002668	甲基黄连碱	45.83	0.87	17	MOL002907	黄麻武	104.95	0.78
3	MOL001458	黄连碱	30.67	0.86	18	MOL002666	白屈菜红碱	34.18	0.78
4	MOL001973	谷甾醇乙酸酯	40.39	0.85	19	MOL006401	苦楝子酮	40.53	0.78
5	MOL002673	槲毛酮	36.18	0.83	20	MOL013352	黄柏酮	43.29	0.77
6	MOL000787	原阿片碱	59.26	0.83	21	MOL002903	二氢小檗碱	55.37	0.77
7	MOL002904	小檗浸碱	36.68	0.82	22	MOL001455	氢化小檗碱	53.83	0.77
8	MOL002636	基哈达内酯A	34.21	0.82	23	MOL001971	白头翁皂苷C	37.79	0.76
9	MOL002660	尼罗霉素	41.41	0.82	24	MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
10	MOL006392	二氢尼古丁	36.43	0.82	25	MOL001979	羊毛甾醇	42.12	0.75
11	MOL006413	黄柏呈	35.41	0.82	26	MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
12	MOL002670	消旋卡文定碱	35.64	0.81	27	MOL000358	谷固醇	36.91	0.75
13	MOL001984	白头翁皂苷D	37.59	0.79	28	MOL002643	豆甾烯醇	37.42	0.75
14	MOL000211	白桦脂酸	55.38	0.78	29	MOL001771	麦角甾-5-烯-3 β -醇	36.91	0.75
15	MOL001454	小檗碱	36.86	0.78	30	MOL002894	小檗红碱	35.74	0.73



注:红色为白头翁有效成分;绿色为秦皮有效成分;黄色为黄连有效成分;紫色为黄柏有效成分;橙色为黄连与黄柏共同成分;绿色为秦皮与白头翁的共同成分;蓝色为黄连与白头翁共同成分;中间长方形为相关作用靶点

图1 白头翁汤有效成分-靶点网络图

根据程度分析,前10种化合物分别为MOL000098(槲皮素)、MOL000785(黄藤素)、MOL001454(小檗碱)、MOL000449(豆甾醇)、MOL000358(谷固醇)等,包括雌激素受体1(estrogen receptor 1,ESR1)、前列腺素内过氧化物合酶2(环氧合酶2)(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, MAPK1)、

PTGS2、雄激素受体(androgen receptor, AR)等。见图2。

2.3 白头翁汤治疗UC的相关靶点筛选 利用Cytoscape 3.7.2软件中bisogenet插件筛选核心靶点,共获得UC相关靶点1754个,白头翁汤相关靶点1274个,2个互作网络取交集结果有447

个共同作用靶点,参考“degree、Closeness、Betweenness”的概念,共获得44个主要的核心靶点,结果显示靶点之间相互作用,是一个协同的关系网络。44个核心靶点的互作网络,其中紫色代表重要的基因。对44个核心基因构建PPI网络,结果发现该网络包含多个节点,其中重要的有PTGS2(43)、TP53(43)、IL-2(42)、MAPK1(41)、CXCL8(41)等,被认为是核心基因。见图3。

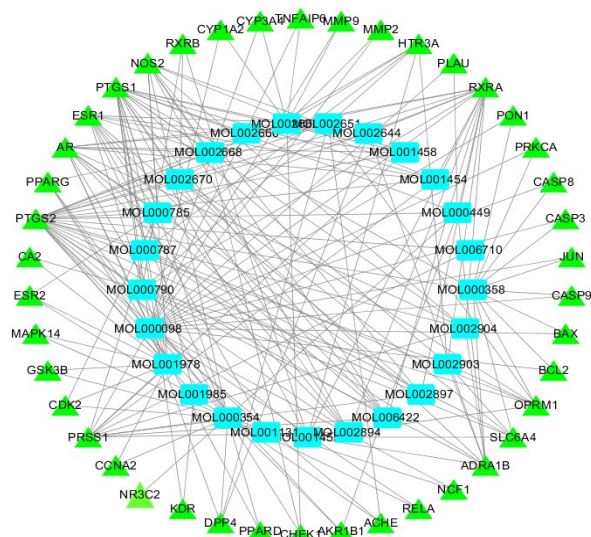


图2 白头翁汤主要有效成分及相关靶点的互作网络

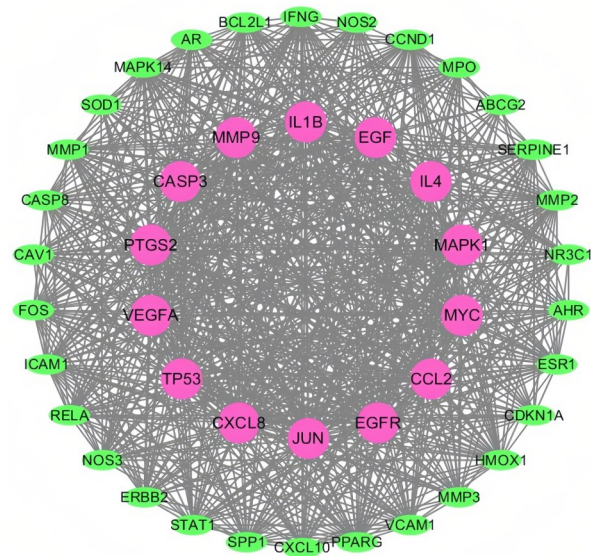


图3 44个白头翁汤治疗UC的核心靶标的互作关系

2.4 富集分析 利用STRING数据库对BT-UC的44个核心靶点进行GO和KEGG信号通路富集信息。1)生物过程(biological process, BP)分析主要集中在对氧化应激的反应(response to oxidative stress)、对细菌起源分子的反应(response to molecular of bacterial origin)、对化学应激的细胞反应(cellular re-

sponse to chemical stress)等方面。2)细胞成分(cell component, CC)主要包括转录因子复合物(transcription regulator complex)、membrane raft、膜区(membrane region)、核染色(nuclear chromatin)等。3)分子功能(molecular function, MF)主要包括DNA结合转录因子(DNA-binding transcription factor binding)、核受体结合(nuclear receptor binding)、细胞因子结合(cytokine binding)等。KEGG分析44个核心靶点富集程度最高的4个信号通路分别为P13K-AKT1、IL-4及IL-17信号通路,提示白头翁汤主要通过调控P13K-AKT1、IL-4、IL-17信号通路治疗UC。见图4—5。

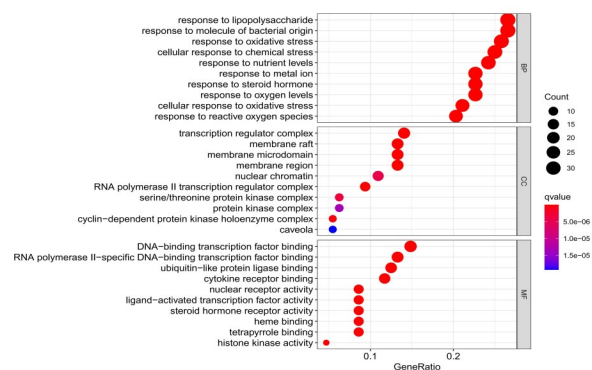


图4 BT-UC 44个核心靶点的GO富集分析

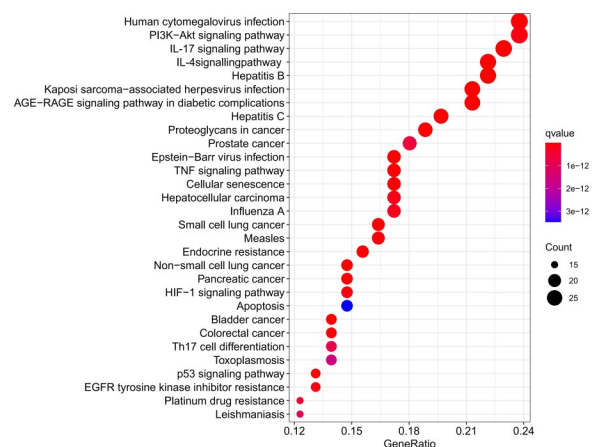


图5 BT-UC 44个核心靶点KEGG富集分析

2.5 分子对接结果 将每种中药的主要活性成分分别与核心靶点PTGS2和IL-4进行分子对接,亲和能打分反应(docking score)是评价能否与受体分子有效结合的重要指标,能值越低,二者的结合效果越好,结果显示MOL000098(槲皮素)与PTGS2,以及MOL001454(小檗碱)与IL-4的亲和力较强,见表2。受体蛋白PTGS2与MOL000098配体小分子之间的结合模式见图6,氨基酸残基Cys47、

Gly45、Arg44与MOL000098配体小分子形成氢键相互作用,氨基酸残基Cys41、Val46、Cys36、His39、Pro136、Pro153、Leu152、Gln461、Glu465、Lys468、Arg469与MOL000098配体小分子形成疏水相互作用。IL-4与MOL001454配体小分子之间的结合模式见图7。氨基酸残基Glu60、Lys84、Ile80、Arg81、Lys77、Phe73、His76、Leu76与MOL001454配体小分子形成疏水相互作用,都展现了稳定的小分子配体结构。

表2 主要活性单体与PTSG2和IL-4对接的亲能和分值(kcal/mol)

Molecule ID	名称	PTGS2	IL-4
MOL000098	槲皮素	-9.8	-5.6
MOL001454	小檗碱	-6.2	-7.8
MOL000449	豆甾醇	-4.9	-5.2
MOL000358	谷固醇	-6.4	-7.0
MOL000785	黄藤素	-6.0	-6.4
MOL006710	秦皮苷	-5.8	-6.6

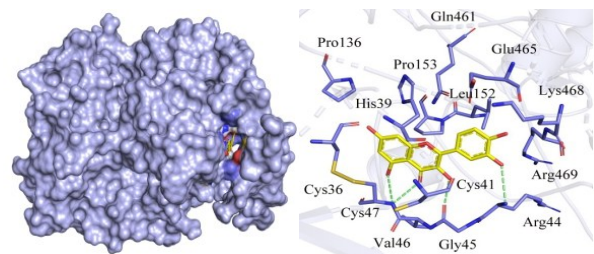


图6 MOL000098(槲皮素)与PTGS2的分子对接结果

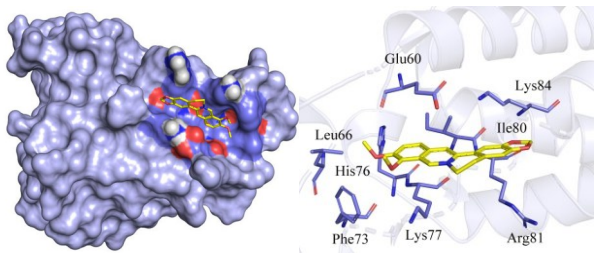


图7 MOL001454(小檗碱)与IL-4的分子对接结果

3 讨论

中医药治疗UC的机制研究一直是热点问题,但因中药复方治疗UC多成分、多靶点的特性使深入研究受限制。既往研究利用网络药理学对白头翁汤治疗UC的机制进行了探讨,得出了白头翁汤治疗UC的相关机制,但对白头翁汤治疗UC的主要活性成分及主要活性成分作用靶点未进行筛选。本研究在利用网络药理学对白头翁汤治疗UC的相关靶点进行了筛选基础上,进一步利用分子对接技术对白头翁汤的主要活性成分和关键靶点进行了分子对接,更全面和具体地揭示了白头汤治疗UC的相关机制。

本研究筛选出了15种白头翁汤的主要有效

成分,如槲皮素、谷甾醇、豆甾醇、小檗碱等。利用Cytoscape筛选出BT治疗UC的44个主要靶点,其中PTGS2、TP53^[10]、IL-4、CASP3等是重要核心靶点。GO和KEGG富集分析结果显示氧化应激反应、IL-4、IL-17、AKT信号通路是白头翁汤治疗UC的主要机制。将主要药物的活性成分分别与主要靶点PTGS2和IL-4进行分子对接,结果显示槲皮素与PTGS2,小檗碱与IL-4亲和力强,有稳定的结合结构,可能是白头翁汤治疗UC的主要结合位点^[11]。

环氧合酶2(cyclooxygenase-2,COX-2)在炎症细胞中的表达高出正常水平20倍左右^[12],诱导炎症部位炎症因子增加,导致组织损伤,已有研究证实COX2对AKT信号通路有调节作用^[13]。本研究结果表明白头翁汤治疗UC的靶点挖掘与P13K-AKT1信号通路密切相关,PTGS2(COX-2)是白头翁汤调节AKT信号通路的一个重要作用靶点。马西等^[14]研究发现COX2通过调节P13K-AKT信号通路参与结肠炎症、结肠癌的转移等过程。宋波^[15-16]发现COX2可能是通过激活PI3K/Akt通路,促进NF- κ B的产生,实现对组织炎症、细胞增殖和凋亡的调控,参与多种疾病的发生,包括UC。本研究发现白头翁汤的活性成分槲皮素主要通过作用于PTGS2(COX2)来实现对P13K-AKT信号通路的调节,以抑制组织炎症损伤。吴红赤等^[17]研究发现槲皮素能够作用于COX2,减轻急性炎症。孟德胜等^[18]研究表明,槲皮素有可能通过调节大鼠肠黏膜COX1和COX2酶活性比例,降低PGE2降解速率,维持适当水平的PGE2,从而发挥对肠道黏膜的保护作用。

IL作为一类重要的细胞因子,参与肠道免疫稳态破坏、炎症反应、黏膜损伤等^[19-21]。IL-4主要由激活的淋巴细胞分泌,能有效抑制其他免疫因子如IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)等的产生^[22-23]。KEGG富集分析显示白头翁汤可能是通过提高IL-4表达,抑制淋巴细胞和巨噬细胞产生和移动,抑制免疫状态。现代药理研究表明,黄柏主要通过调节IL-4表达抑制机体免疫炎症^[24-25]。有研究对黄柏的主要4种生物碱(小檗碱、黄柏碱等)对热应激后小鼠脾淋巴细胞体外增殖以及 γ 干扰素(interferon gamma,IFN- γ)和IL-4水平的影响进行研究,结果表明黄柏生物碱下调IFN- γ 的分泌量、上调IL-4的分泌量,使二者的含量均恢复到正常水平。本研究发现白头翁汤的主要活性成分小檗碱主要通过作用于IL-4信号通路,调节UC的免疫损伤,促进组织修复。IL-17是17型辅助性T细胞(T helper 17 cells,Th17)

细胞分泌的最重要的细胞因子可增强细胞的渗透性,促进其他前炎性细胞因子及趋化因子产生的作用,诱导中性粒细胞向炎症局部迁移,引发炎症反应^[26-28]。白头翁汤通过减少 IL-17 的产生抑制肠道免疫炎症状态,调节免疫紊乱。已有研究证实白头翁汤能够抑制 UC 大鼠的免疫炎症状态,主要通过抑制 IL-17 表达有关^[29]。

本研究结果发现白头翁汤治疗 UC 的机制主要是抑制氧化应激和调节免疫稳态,其主要通过干预 PI3K-AKT1 信号通路抑制氧化应激,通过影响 IL-4 和 IL-17 的表达调节免疫稳态,为白头翁汤的临床应用及开发提供了理论基础。

参考文献

- [1] 张娇娇,张帆,余星星,等. 溃疡性结肠炎发病机制及中西医结合治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,201(1):76-80.
- [2] KOBAYASHI T, SIEGMUND B, LE BERRE C, et al. Ulcerative colitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):74-79.
- [3] DE OLIVEIRA SANTOS R, SILVA CARDOSO GDA, COSTA LIMA LDA, et al. L-glutamine and physical exercise prevent intestinal inflammation and oxidative stress without improving gastric dysmotility in rats with ulcerative colitis[J]. Inflammation, 2021, 44(2):617-632.
- [4] 王凡一,张祺,刘璐璐,等. 白头翁汤处方组成药物品种的本草考证[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(17):85-88.
- [5] 李成菊. 白头翁汤合理中汤灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(82):174-176.
- [6] 戴高中,陈晨,范先靖,等. 白头翁汤加减灌肠方治疗左半结肠型急性期溃疡性结肠炎 17 例临床观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(21):1862-1866.
- [7] 苑婕,胡静,贺虹,等. 网络药理学在中医药现代化研究中的进展[J]. 海南医学, 2020, 31(20):2688-2691.
- [8] 王颖,张愿,袁海波,等. 黄精干预 2 型糖尿病的网络药理学研究[J]. 河南中医, 2021, 41(1):127-130.
- [9] TAO QDU J, LI X, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2020, 46(8):1345-1353.
- [10] SARAGGI D, FASSAN M, MESCOLI C, et al. The molecular landscape of colitis-associated carcinogenesis[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(4):326-330.
- [11] LI H, FAN C, LU H, et al. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(3):447-461.
- [12] ABDALLAH H M I, AMMAR N M, ABDELHAMEED M F, et al. Protective mechanism of *Acacia saligna* butanol extract and its nano-formulations against ulcerative colitis in rats as revealed via biochemical and metabolomic assays[J]. Biology(Basel), 2020, 9(8):195.
- [13] SETIA S, NEHRU B, SANYAL S N. The PI3K/Akt pathway in colitis associated colon cancer and its chemoprevention with celecoxib, a Cox-2 selective inhibitor[J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68(6):721-727.
- [14] 马西,杜鹏程,宁登,等. IL-13、COX2 和 PI3K/Akt 信号通路及结肠癌侵袭转移的关系[J]. 广东医学, 2020, 41(16):1637-1641.
- [15] 宋波. COX-2 通过 Akt、NF- κ B 调控胃癌细胞 E-cadherin 的分子机制[D]. 兰州:兰州大学, 2011.
- [16] DAI C, ZHENG C Q, MENG F J, et al. VSL#3 probiotics exerts the anti-inflammatory activity via PI3k/Akt and NF- κ B pathway in rat model of DSS-induced colitis[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 374(1/2):1-11.
- [17] 吴红赤,杨谦,孟逾冰,等. 环氧合酶-2 的表达与槲皮素保护作用的研究[J]. 湖南科技大学学报(自然科学版), 2008, 23(1):94-96.
- [18] 孟德胜,汪仕良. 槲皮素对烫伤大鼠肠黏膜 PGE2 代谢的影响[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(10):1202-1204.
- [19] 张良宇,陆为民. 中医药治疗炎症性肠病免疫生物学机制研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(11):2469-2473.
- [20] 左玲,郑学宝. 溃疡性结肠炎的免疫学机制及中医药对其影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(7):815-817.
- [21] 李睿,邹开芳. 白细胞介素在溃疡性结肠炎发病机制中的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2004, 16(2):88-91.
- [22] 林巧嫦,廖博贤,黄飞娜. 白细胞介素 IL-4、IL-17 在溃疡性结肠炎中的表达[J]. 中国医药科学, 2012, 2(16):44-45.
- [23] LONG Y, XIA C, XU L, et al. The imbalance of circulating follicular helper T cells and follicular regulatory T cells is associated with disease activity in patients with ulcerative colitis [J]. Front Immunol, 2020, 11(6):104-109.
- [24] 陈韩英,刘丽梅,许剑琴,等. 四种黄柏生物碱对热应激后小鼠脾淋巴细胞体外增殖以及 IFN- γ 和 IL-4 水平的影响[J]. 中国兽医科学, 2007, 37(7):602-605.
- [25] 赵向忠,董群. 不同剂量黄柏组方大补阴丸(汤)对 C57 小鼠 IL-2/IL-4 免疫调节作用的初步研究[J]. 皖南医学院学报, 2005, 24(3):164-166.
- [26] 叶海潇,胡孙宽. 溃疡性结肠炎患者外周血 Th22 和 Th17 细胞及其细胞因子的水平变化及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(17):2130-2132.
- [27] 毕文秋. 白头翁汤结合针灸治疗溃疡性结肠炎对患者免疫功能及 IL-1 β 、IL-17 的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(10):96-98.
- [28] FAUNY M, MOULIN D, D'AMICO F, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(9):1132-1138.
- [29] 李峰华. 溃疡性结肠炎患者血清 IL-23 和 IL-17 水平及临床意义[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(13):134-135.

收稿日期:2024-10-19

*基金项目:国家自然科学基金青年基金(81803994);四川省中医药管理局科学技术研究专项(2021MS019);成都中医药大学附属医院科技发展基金(19ZX28)。

作者简介:王钧冬(1984—),男,副主任医师。研究方向:中医脾胃病学。Email:12007574@qq.com。