DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.03.029

# 葛根芩连汤调控细胞因子治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展

胡英男[1],唐静仪[1],祝维涵[1],俞点[1],徐文君[1],方锦涛[1],查皓锐[1],王峰勇[2],张威[2]
(1.浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053;2. 浙江中医药大学附属第二医院,浙江 杭州 310005)

**摘要**:葛根芩连汤是记载于《伤寒论》中的经典名方,具有解表清里、升清止利功效,传统上主要应用于治疗由湿热引起的泄泻或痢疾。鉴于其与现代肠道炎症性疾病,尤其是溃疡性结肠炎,在病理机制和主治症状存在诸多共通之处,现代临床实践已广泛运用葛根芩连汤治疗此类疾病。研究表明,葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制涉及多途径多靶点,包括调节免疫反应、保护肠黏膜屏障、抗氧化应激以及抑制炎症反应等。这些机制的实现与细胞因子间精细且复杂的调控网络密不可分。加之,细胞因子在溃疡性结肠炎发病机制中的重要性日益凸显,其中促炎症与抑炎型细胞因子之间的平衡失调导致的免疫异常,被认为是影响溃疡性结肠炎进展和预后的关键因素,并逐渐成为当前研究的热点。基于此,研究从细胞因子的角度出发对葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制进行系统综述,分别从促炎症细胞因子和抑炎型细胞因子两个方面深入探讨,旨为葛根芩连汤在临床合理应用提供进一步理论支持和参考依据。

**关键词**:葛根芩连汤;溃疡性结肠炎;细胞因子;促炎症细胞因子;抑炎型细胞因子
**中图分类号**:R256.39 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)03-0161-05

## Research Progress on Mechanism of Gegen Qinlian Decoction(葛根芩连汤) in Regulating Cytokines in Treatment of Ulcerative Colitis

HU Yingnan[1], TANG Jingyi[1], ZHU Weihan[1], YU Dian[1], XU Wenjun[1], FANG Jintao[1], ZHA Haorui[1], WANG Fengyong[2], ZHANG Wei[2]
(1. The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, Zhejiang, China)

**Abstract**: Gegen Qinlian Decoction(葛根芩连汤, GQD), a classical formula recorded in the *Treatise on Febrile Diseases*, possesses the efficacy of relieving the exterior and clearing the interior, ascending the clear and stopping dysentery. Traditionally, it has been primarily used to treat diarrhea or dysentery caused by damp-heat. Given the similarities in pathological mechanisms and primary symptoms between traditional indications of GQD and modern gastrointestinal inflammatory diseases, particularly ulcerative colitis(UC), GQD has been widely used in modern clinical practice to treat such diseases. The research has shown that the mechanism of GQD treating UC involves multiple pathways and targets, including regulating immune response, protecting intestinal mucosal barrier, antioxidant stress and inhibiting inflammatory response. The realization of these mechanisms is intricately linked to the sophisticated regulatory network among cytokines. Moreover, the significance of cytokines in the pathogenesis of UC has become increasingly prominent. The imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines leading to immune dysregulation is considered a critical factor influencing the progression and prognosis of UC and has become a focal point of current research. Based on this, this study systematically reviewed the mechanism of Gegen Qinlian Decoction in the treatment of UC from the perspective of cytokines, and explored it in depth from pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines, aiming to provide further theoretical support and reference for the rational clinical application of GQD.

**Keywords**: Gegen Qinlian Decoction(葛根芩连汤); ulcerative colitis; cytokines; pro-inflammatory cytokines; anti-inflammatory cytokine

葛根芩连汤,源自于东汉末年医圣张仲景《伤寒杂病论》,为治疗湿热泄泻或痢疾的经典方剂,方以葛根、黄芩、黄连、甘草四味药材配伍组成。其重用葛根“起阴气,解诸毒”“主消渴”,解表升清阳止痢;黄连、黄芩“主恶疮”“主肠澼泄痢”,燥湿祛邪热,解诸毒;甘草“通经脉,利血气”“止渴”,调和诸药。四药合用共奏解表清里、升清止利之功。现市场上已有葛根芩连汤制剂销售,主要用于治疗溃疡性结肠炎、克罗恩病、细菌性痢疾、肠伤寒等肠道疾病[1]。其中,溃疡性结肠炎归属于中医学之“泄泻”“痢疾”“肠澼”“久利”等范畴,是一种结直肠的慢性非特异性炎症性肠病,其临床表现为腹痛、黏液脓血便和里急后重等。近几十年来,溃疡性结肠炎的发病率和患病率呈现持续上升趋势,截至2023年,全球患者数量已攀升至约500万

**基金项目**:国家自然科学基金面上项目(82274475);浙江省中医药管理局面上项目(2024ZL496);浙江省教育厅一般科研项目(Y202248721);浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)项目(2022R410B048,2023R410015);浙江中医药大学研究生科学研究基金项目(2022YKJ06)
**作者简介**:胡英男(1993-),男,安徽界首人,博士,研究方向:中西医结合防治消化道疾病。
**通讯作者**:张威(1968-),男,浙江仙居人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治消化道疾病。E-mail:zhangweils1968@163.com。

例[2-3]。尽管新型药物如生物制剂、小分子药物抑制剂以及对白细胞介素(interleukin,IL)-23细胞因子的单抗药物等不断涌现,但这些药物主要集中于诱导缓解和维持治疗,且潜在的副作用和复发风险仍是临床面临的难题[4]。因此,研发针对溃疡性结肠炎的特异性药物,以提高疗效和安全性,对于该病的临床诊疗具有重要意义。根据已公开的临床研究数据,葛根芩连汤在治疗溃疡性结肠炎患者的平均总有效率高达92.4%,平均治愈率为47.2%,显示出此方显著地治疗效果和应用前景[5]。研究进一步揭示,葛根芩连汤在治疗溃疡性结肠炎的病因机制涉及较多方面,包括调节免疫反应、维护肠黏膜屏障、对抗氧化应激等关键途径,并且影响多种细胞因子的生成及活性,进而在分子层面有效地抑制炎症反应[6-8]。细胞因子按作用机制可分为促炎症细胞因子和抑炎型细胞因子,两者之间的动态失衡是肠黏膜病理损伤的关键环节。针对这两种细胞因子的调节效果在治疗溃疡性结肠炎的过程中发挥重要作用,为该疾病的治疗提供新的治疗策略[9]。因此,本文围绕细胞因子的视角,重点对葛根芩连汤调控促炎症细胞因子和抑炎型细胞因子治疗溃疡性结肠炎的机制进行归纳、总结,为葛根芩连汤的深入开发利用提供研究基础。

## 1 细胞因子在溃疡性结肠炎中的特异性作用

细胞因子在溃疡性结肠炎的病因机制及其治疗策略中发挥特异性作用,既是该疾病发生的关键影响因素,也是制定治疗方案的重要依据。溃疡性结肠炎的病因机制复杂多样,涵盖遗传易感性、环境因素、免疫反应失调、肠道微生态等,其中细胞因子特异性作用已成为研究关注焦点[10-11]。细胞因子数量变化和功能异常,特别集中于促炎症细胞因子和抑炎型细胞因子的相互抗衡导致免疫紊乱失调,被视为是诱发溃疡性结肠炎发生和炎症持续存在的重要因素[5,12]。具体而言,肠道黏膜受损后,肠壁内固有层中免疫细胞包括T淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等被激活,随之迅速产生并招募大量促炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子-α(tumornecrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-12(IL-12)、IL-1β、IL-6、IL-17及IL-18等,这些衍生地细胞因子串联交互组成复杂网络,促进免疫细胞聚集、过度活化导致促炎症细胞因子进一步释放,加剧炎症并损害肠道黏膜。同时,抑炎型细胞因子如转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)和IL-10的功能受到抑制,致使炎症持续加重。由此,促炎症和抑炎型细胞因子呈现失衡状态,促炎症细胞因子表达相对升高且占具优势,不仅诱发炎症反应加剧,而且使肠道组织的损伤和功能紊乱,最终形成溃疡坏死病变。此外,靶向细胞因子是治疗溃疡性结肠炎常用的临床手段,侧重于通过调节该病发病机制中起核心作用的促炎症和抑炎型细胞因子,或者阻断细胞因子网络的关键环节,以恢复免疫系统的平衡,达到控制溃疡性结肠炎症、维持缓解为目的[12-13]。治疗方法包括阻断促炎症细胞因子(如TNF-α,IL-12和IL-23)或其受体(sIL-6R and IL-36R),采用抑炎型细胞因子衍生的生物制剂(如重组人IL-10细胞因子,抗Smad7反义寡核苷酸药物蒙格森及重组人IL-22二聚体F652),或抑制信号激酶(如JAK激酶)等。联合应用多种抗细胞因子药物在溃疡性结肠炎治疗领域正逐渐成为一种新兴趋势。这一策略的核心是基于促炎症和抑炎型细胞因子的表达及功能进行靶向调节,有望为此病治疗带来新突破,为患者提供更为精准特异性治疗[14]。

## 2 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎细胞因子的免疫调节作用

研究表明,葛根芩连汤对溃疡性结肠炎细胞因子的免疫调节作用主要涉及促炎症和抑炎型细胞因子调节。

### 2.1 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎促炎症细胞因子的免疫调节作用

2.1.1 TNF-α TNF-α是一种被公认的经典促炎症细胞因子,它由活化的巨噬细胞和T淋巴细胞等产生的炎症介质,可刺激单核细胞向巨噬细胞的分化、中性粒细胞的募集和肉芽肿的产生[15-16]。

在溃疡性结肠炎中,TNF-α的过度生成导致肠道黏膜炎症、溃疡形成以及免疫调节紊乱,加剧了疾病的病程。TNF-α拮抗剂如阿达木单抗、英夫利昔单抗及戈利木单抗等已在溃疡性结肠炎治疗管理中广为推荐[17]。张理顺等[18]研究表明葛根芩连汤治疗8周后能有效减低溃疡性结肠炎湿热内蓄症患者血清TNF-α、IL-6水平显著降低,减轻患者的炎症反应,而且协同美沙拉嗪治疗效果更佳。陈丽等[19]使用葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS)诱导溃疡性结肠炎模型小鼠,发现葛根芩连汤可减轻结肠炎小鼠病变程度和结肠组织损伤范围,使得TNF-α表达降低,改善肠道炎症反应,促进肠黏膜修复,效果显著。刘文等[20]采用TNF-α作为反映葛根芩连汤对2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid,TNBS)诱导湿热内蕴型溃疡性结肠炎大鼠改善效果的药效指标,为其质量控制与评价、药效物质基础研究提供科学依据。研究结果揭示,TNF-α可能是葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的重要靶点。

2.1.2 IL-6 IL-6是一种重要的促炎症细胞因子,通过激活JAK/STAT信号通路促进抗原呈递、T细胞激活、急性相蛋白合成,并增加炎症细胞迁移,起到促炎作用[12,21]。IL-6的水平升高与溃疡性结肠炎病情严重性呈正相关,其作用包括促进炎症细胞的浸润和活化、增强黏膜免疫反应,以及影响肠道屏障功能和促进纤维化过程[22]。安明伟等[23]研究发现葛根芩连汤能减轻溃疡性结肠炎结肠黏膜损伤,通过IL-6/JAK/STAT信号途径改善代谢,抑制炎性反应。其中,低中高剂量葛根芩连汤均使结肠炎黏膜组织IL-6蛋白含量及mRNA表达量下降,以高剂量葛根芩连汤最为明显,呈现剂量依赖性的特点。许晨等[24]发现加味葛根芩连汤合用美沙拉嗪能有效减轻溃疡性结肠炎患者临床症状,改善结肠黏膜溃疡改变,并明显降低IL-6和TNF-α的水平,较单纯使用美沙拉嗪疗效更优,而且使得患者服药期间不良反应率下降。结果表明,葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎可能通过抑制促炎症细胞因子IL-6和TNF-α表达从而抑制炎症反应,促进溃疡修复。

2.1.3 IL-1β IL-1β是一种关键的促炎症细胞因子,由多种细胞类型(包括巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和上皮细胞)产生,起着推动炎症反应、促进发热、细胞增殖和分化、细胞黏附和迁移以及组织修复和重塑等多重作用[25]。在溃疡性结肠炎的发病机制中,IL-1β的过量产生与肠道的炎症反应、组织损伤及促炎微环境的建立密切相关,通过激活肠道内的免疫细胞及促进炎症介质的释放,进一步加剧了溃疡性结肠炎的病理过程[26-27]。XU等[28]借助网络药理学探究葛根芩连汤对溃疡性结肠炎潜在作用机制,可能与调节免疫系统和炎症相关通路中细胞因子(如IL-6、TNF、IL-1β、IL-10、IL-4、IL-2等)的平衡来实现。此外,分子对接结果进一步表明,此方主要活性成分槲皮素对上述枢纽靶点同样展示出良好的亲和力。曾微微等[29]研究发现葛根芩连汤联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎患者与单纯使用固肠止泻丸治疗,均能够显著降

低血清 IL－1β、IL－6、TNF－α 水平，并且显著改善患者的临床症状，提升患者的免疫功能，有助于改善患者预后。其中，葛根芩连汤联合固肠止泻丸组血清 IL－1β、IL－6、TNF－α 的表达水平较单纯使用固肠止泻丸更低。LI 等[30]实验研究发现葛根芩连汤通过抑制 TLR4/NF－κB 信号通路，增强抗氧化作用，并显著降低 IL－1β、IL－6、TNF－α mRNA 表达水平，从而减轻 DSS 诱导急性溃疡性结肠炎小鼠炎症反应。综上结果提示，葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制可能通过抑制促炎症细胞因子 IL－1β、IL－6、TNF－α 表达有关。

2.1.4 IL－17 IL－17 主要是由辅助性 T 细胞（Helper T cells，Th 细胞）亚型 Th17 细胞产生的促炎症细胞因子，具有促进炎症和强化宿主防御的作用[31]。研究报道[30]，IL－17 的水平显著升高见于活动期溃疡性结肠炎外周血和肠道黏膜固有层内，且与病情严重程度密切相关[32-33]。IL－23 通过激活 Th17 细胞产生 IL－17，靶向 IL－23/IL－17 轴是治疗溃疡性结肠炎的一种很有前景的新方法[33-34]。宋妍等[35]研究发现葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎是多靶点、多个信号通路共同调节的复杂过程，其中信号通路包括 NF－κB、IL－17、Toll 样受体、MAPK、PI3K－AKT、Jak/STAT、TNF 等。ZHAO 等[36]实验显示，葛根芩连汤减轻 DSS 诱导的溃疡性结肠炎模型小鼠的异常症状，作用机制可能通过抑制 IL－6/JAK2/STAT3 信号通路，恢复结肠组织中调节性 T 细胞（Regulatory T cell，Treg）和 Th17 细胞的稳态，降低 IL－17、IL－1β、TNF－α、IL－6 和 TGF－β1 等炎症因子的表达。以上表明，葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制涉及对多种促炎症细胞因子的抑制作用，包括 IL－17、IL－1β、TNF－α 和 IL－6 等。

2.1.5 IL－18 IL－18 是一种典型的促炎症细胞因子，由巨噬细胞和树突状细胞产生，具有调节先天和获得性免疫反应，并参与宿主防御感染作用[37]。IL－18 在溃疡性结肠炎中发挥双重作用：一方面通过促炎途径破坏肠道上皮屏障，另一方面调节 Th1/Th2 平衡影响免疫反应[37-38]。IL－18 的分泌增加与溃疡性结肠炎的严重程度相关[39]。赵益等[40]学者研究发现葛根芩连汤对 TNBS 诱导溃疡性结肠炎大鼠的结肠组织损伤具有明显的治疗作用，可能通过增加机体抗氧化作用，降低促炎症细胞因子 IL－18 的表达，从而达到治疗目的。方娴等[41]研究发现较于单用美沙拉嗪肠溶片口服，针灸配合葛根芩连汤加减保留灌肠治疗溃疡性结肠炎患者能显著减轻患者肠道症状和临床表现，显示出更优的临床疗效，其作用机制可能与调节相关炎症因子如 IL－18、IL－6，以及自身免疫性抗体有关。其中两种治疗方法治疗后结肠炎患者 IL－18，IL－6 较治疗前均发生显著降低，而针灸配合葛根芩连汤加减则降低更为明显。这些研究结果显示，IL－18 也是葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的重要靶点。

2.2 *葛根芩连汤对溃疡性结肠炎抑炎型细胞因子免疫调节作用*

2.2.1 TGF－β TGF－β 是一种高效的抑炎型细胞因子，包括 TGF－β1、TGF－β2 和 TGF－β3 等亚型。TGF－β 通过抑制免疫细胞（如 T 细胞和巨噬细胞）的活化和增殖，阻止细胞因子与趋化因子的生成，同时促成调节性 T 细胞的生成，以达到抑制炎症反应的作用。TGF－β 的这些特性对于溃疡性结肠炎的管理和预后尤为关键，但其过量反而会诱致肠道纤维化。王浩等[42]运用免疫诱导法，通过向大鼠双侧足趾、双侧腹股沟及背部皮下注射抗原乳化液，成功构建了溃疡性结肠炎大鼠模型。研究观察到，葛根芩连汤治疗明显减轻结肠炎大鼠结肠黏膜损伤程度，显著提升血清 TGF－β1 和细胞凋亡因子 B 淋巴细胞瘤－2（Bcl－2）水平。结果表明，葛根芩连汤可能通过提升 TGF－β1 的抑炎作用，促进 Bcl－2 相关抗细胞凋亡因子的作用趋势，减缓细胞凋亡速率，从而起到保护结肠黏膜的作用。WANG 等[43]实验研究发现加味葛根芩连汤可下调溃疡性结肠炎小鼠白细胞介素（IL）－1β 和丙二醛（MDA）的表达，减轻杯状细胞的损失和肠上皮超微结构的破坏，显著改善结肠炎小鼠的症状和病理损伤。此外，在体外 TNF－α－诱导的 caco2 细胞单层肠屏障模型中，葛根芩连汤含药血清可能够显著提升 TGF－β、IL－4、IL－10 的表达水平，抑制促炎症细胞因子 IL－21、IL－17A 以及氧化应激指标丙二醛等的表达。这些结果进一步证实，葛根芩连汤保护作用与其抑制炎症、减轻氧化应激、修复肠屏障损伤密切相关。综上所述，葛根芩连汤能通过提升 TGF－β 的表达水平，实现对溃疡性结肠炎的有效治疗。

2.2.2 IL－4 IL－4 是由 Th2 细胞和肥大细胞等产生的一种多效的抑炎型细胞因子，同时兼具一定的促炎特性[44-45]。其抑炎作用主要是通过抑制 Th1 细胞介导的促炎反应，促进 Th2 细胞活化以增加抗体产生，从而帮助机体有效地清除病原体。然而，在特定情境下，IL－4 亦可促进炎症反应，例如致使 Th2 细胞过度分化、增强免疫球蛋白类别转换和调节炎症因子产生等途径[10]。研究指出，IL－4 表达可作为评估溃疡性结肠炎的炎性反应程度的评判指标。随着溃疡性结肠炎临床疾病活动度加重，IL－4 在肠黏膜局部表达水平增加，呈现正相关[46]。杨柳等[47]研究发现针对于中度湿热蕴结型溃疡性结肠炎患者，在美沙拉嗪肠溶片治疗基础上给予加味葛根芩连汤临床疗效显著优于单纯使用加味葛根芩连汤，具体表现在中医证候积分、Mayo 评分、电子结肠镜评分等。此外，两种药物合用后患者外周血 IL－4、IL－10 较治疗前上调，IL－6 和 TNF－α 蛋白水平较治疗前降低，而且上述指标较单纯使用美沙拉嗪效果更为明显。这说明葛根芩连汤可上调抑炎型细胞因子 IL－4、IL－10 的水平，降低促炎症细胞因子 IL－6、TNF－α 表达来缓解溃疡性结肠炎的症状。张宁等[48]观察了加味葛根芩连汤联合常规治疗（如美沙拉嗪、氢化可的松琥珀酸钠）对重度湿热型溃疡性结肠炎患者的临床疗效。结果发现相较于常规治疗，加用加味葛根芩连汤更有效地缓解重度湿热型溃疡性结肠炎患者的临床症状，使临床疗效更为显著，不良反应得以减少。进一步分析显示，患者治疗后血清中抑炎型细胞因子 IL－4、IL－10、IL－13 的浓度显著上升，而促炎型细胞因子 IL－2、IL－6、TNF－α 的浓度则明显降低。高威等[49]实验发现葛根芩连汤干预后，DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠的血清 IL－4 水平显著升高，而 IFN－γ、TNF－α 的表达水平显著降低。上述结果提示，葛根芩连汤发挥保护作用机制可能与调控抑炎型和促炎症细胞因子的分泌密切相关，如促进抑炎型细胞因子 IL－4 的分泌，抑制促炎症细胞因子 TNF－α 的表达等，从而调节体内的炎症反应，达到治疗溃疡性结肠炎的效果。

2.2.3 IL－10 IL－10 是一种重要的抑炎型细胞因子，由 T 细胞、B 细胞以及巨噬细胞等多种细胞共同分泌。其主要作用机制在于通过抑制炎症介质的生成来调节炎症反应[50]。研究表明，IL－10 与炎症性肠病存在高度相关，IL－10 表达缺陷的小鼠模型会伴有自发性结肠炎[51-52]。此外，IL－10 还能有效地降低 Th1 和 Th17 细胞的活性，进而减少这些细胞分泌的促炎症细胞因子如 IFN－γ 和 IL－17 的水平，从而发挥保护肠道

屏障,减轻肠道炎症的作用[53]。崔茜等[54]对溃疡性结肠炎大肠湿热证患者进行临床研究,采用内服葛根芩连汤联合白头翁汤加减保留灌肠治疗,结果发现两者联用可有效地减轻患者的异常症状,临床疗效显著,而且血清中抑炎型细胞因子 IL-10 显著升高,促炎症细胞因子 TNF-α、IL-8 明显降低,提示两者抑炎效应可能与调节炎性因子 IL-10、TNF-α、IL-8 的产生及释放有关。杨涛等[55]、李佩武等[56]和王传颂等[57]分别开展了葛根芩连汤联合益生菌、葛根芩连加减汤联合酪酸梭菌、葛根芩连汤联合柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究。这些研究均证实,葛根芩连汤与益生菌、酪酸梭菌或柳氮磺胺吡啶的协同应用,均能显示良好的临床疗效,有效地提升了患者的生存质量,而且3个临床试验中患者血清 IL-10 的表达水平都得以显著提高。此外,张玉洁等[58]和郑晨曦等[59]均利用 DSS 诱导溃疡性结肠炎模型小鼠进行研究,发现(加味)葛根芩连汤对溃疡性结肠炎的治疗方面具有有益的作用,显著提高小鼠体内 IL-10 水平,并降低 TGF-β 水平,进而促进结肠炎小鼠肠屏障功能的恢复。上述提示,IL-10 在葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎作用机制中可能扮演核心角色。

## 3 讨论

中医药在防治溃疡性结肠炎方面疗效显著,其中葛根芩连汤作为代表性方剂,已在现代医学研究中展示出对溃疡性结肠炎的治疗潜力。尽管如此,其确切的作用机制亟待进一步揭示和剖析。细胞因子在溃疡性结肠炎的发病和治疗发挥着特异性作用,而促炎症和抑炎型两种细胞因子的平衡调控尤为关键。据研究,葛根芩连汤治疗的机制可能涉及降低促炎症细胞因子(如 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-17 和 IL-18)的活性,并提升抑炎型细胞因子(如 TGF-β、IL-4、IL-10)的表达,进而重塑免疫的稳态。葛根芩连汤对细胞因子的免疫调节作用,不仅为传统中医药治疗溃疡性结肠炎提供了理论依据,也为现代医学研究拓展了新的治疗靶点。尽管如此,鉴于溃疡性结肠炎的复杂性,目前关于葛根芩连汤防治该病的临床研究多采取联合用药或在常规西医治疗基础上附加用药,这一定程度上限制了对葛根芩连汤单独疗效的真实评价及其作用机制的深入研究,且缺乏严格规范的循证医学支持。此外,动物实验、细胞实验等基础研究虽对葛根芩连汤对细胞因子调控作用给予单向、正向的评估,但在反向、逆向验证方面,如使用抑制剂或阻断剂的研究尚显不足。

因此,为了更全面、深入地理解葛根芩连汤在治疗溃疡性结肠炎中细胞因子所发挥的关键作用,未来的研究应当聚焦于其单独应用的临床和基础研究。这包括但不限于对治疗效果的系统性评价、对作用机制的深入探究,以及正反向验证。此外,为了制定更为精准和个体化的诊疗方案,必须进一步探索细胞因子的特异性作用,并将传统中医理论与现代医学治疗策略相结合。同时,葛根芩连汤中主要活性成分对细胞因子的调节效果亦值得深入研究,这不仅有助于建立严谨的质控标准,优化治疗效果,才能确保葛根芩连汤在临床应用中的有效性和安全性,为其广泛的应用提供更为坚实的循证医学证据支持。

## 参考文献

[1] 路立峰,张媛媛,李振兴,等. 葛根芩连汤药效物质基础及质量控制研究进展[J]. 中成药,2022,44(10):3239-3243.
[2] 中国中西医结合学会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志,2023,43(10):5-11.
[3] LE BERRE C,HONAP S,PEYRIN-BIROULET L. Ulcerative colitis[J]. Lancet,2023,402(10401):51-58.
[4] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组,中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心. 中国溃疡性结肠炎诊治指南(2023年·西安)[J]. 中华炎性肠病杂志(中英文),2024,8(1):33-58.
[5] 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]. Journal of Ethnopharmacology[J]. J Ethnopharmacol,2022,302(PB):115919.
[6] LI Q,CUI Y,XU B,et al. Main active components of Jiawei Gegen Qinlian decoction protects against ulcerative colitis under different dietary environments in a gut microbiota-dependent manner[J]. Pharmacological Research,2021,170:105694.
[7] MA J,ZHANG J,WANG Y,et al. Modified Gegen Qinlian decoction ameliorates DSS-induced chronic colitis in mice by restoring the intestinal mucus barrier and inhibiting the activation of γδT17 cells[J]. Phytomedicine,2023,111:154660
[8] HU J,TONG Y,SHEN Z,et al. Gegen Qinlian decoction ameliorates murine colitis by inhibiting the expansion of Enterobacteriaceae through activating PPAR-γ signaling[J]. Biomed Pharmacother,2022,154:113571.
[9] NAKASE H,SATO N,MIZUNO N,et al. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis[J]. Autoimmun Rev,2022,21(3):103017.
[10] FRIEDRICH M,POHIN M,POWRIE F. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. Immunity,2019,50(4):992-1006.
[11] LIU J,DI B,XU L L. Recent advances in the treatment of IBD: Targets,mechanisms and related therapies[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2023,71-72:1-12.
[12] NEURATH M F. Targeting cytokines in inflammatory bowel disease[J]. Sci Transl Med,2022,14(675):eabq4473.
[13] 凌方梅,李俊蓉,陈翌东,等. 细胞因子衍生的生物制剂在炎症性肠病中的应用进展[J]. 中华炎性肠病杂志,2021,5(4):5.
[14] 李莹,李彦龙. 中医药通过调节 IL-6/STAT3 信号通路治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(11):91-95.
[15] TARGOWNIK L E,BERNSTEIN C N. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD[J]. Am J Gastroenterol.,2013,108(12):1835-1843.
[16] WANG J,MACORITTO M,GUAY H,et al. The clinical response of upadacitinib and risankizumab is associated with reduced inflammatory bowel disease anti-TNF-α inadequate response mechanisms[J]. Inflamm Bowel Dis,2023,29(5):771-782.
[17] RUBIN D T,ANANTHAKRISHNAN A N,SIEGEL C A,et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults[J]. Am J Gastroenterol,2019,114(3):384-413.
[18] 张理顺,李心茹,鲁海燕. 葛根芩连汤合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎湿热内蓄证患者血清 IL-6、TNF-α 的影响[J]. 湖南中医杂志,2014,30(7):64-65.
[19] 陈丽. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠模型肠黏膜内 NF-κB、TNF-α、MFG-E8 及 occludin 表达的影响[J]. 实用医院临床杂志,2018,15(6):12-16.
[20] 刘文,王钰乐,卿勇军,等. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎谱效关系研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(9):4093-4097.
[21] TANIGUCHI K,KARIN M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer[J]. Semin Immunol,2014,26(1):54-74.
[22] SCHREIBER S,ADEN K,BERNARDES J P,et al. Therapeutic in-

terleukin－6 trans－signaling inhibition by olamkicept (sgp130Fc) in patients with active inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology,2021,160(7):23542366.

[23] 安明伟,王艳茹,汤卢伟,等. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎大鼠 IL－6/JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(9):2081－2084.

[24] 许晨,宇永军,张轶,等. 葛根芩连五炭汤对溃疡性结肠炎患者炎症因子和氧化应激的影响[J]. 中医学报,2017,32(6):1067－1071.

[25] BULEK K,ZHAO J,LIAO Y,et al. Epithelial－derived gasdermin D mediates nonlytic IL－1β release during experimental colitis[J]. Journal of Clinical Investigation,2020,130(8):4218－4234.

[26] BAUER C,DUEWELL P,MAYER C,et al. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome[J]. Gut,2010 ,59(9):1192－1199.

[27] MAO L,KITANI A,STROBER W,et al. The role of NLRP3 and IL－1β in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol,2018,9:2566.

[28] XU L,ZHANG J,WANG Y,et al. Uncovering the mechanism of Ge－Gen－Qin－Lian decoction for treating ulcerative colitis based on network pharmacology and molecular docking verification[J]. Bioscience reports,2020,41(2):BSR20203565

[29] 曾微微,麦联任,张玲. 葛根芩连汤联合固肠止泻丸治疗溃疡性结肠炎的疗效及对血清 IL－1β、IL－6、TNF－α 水平影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(9):212－215.

[30] LI R,CHEN Y,SHI M,et al. Gegen Qinlian decoction alleviates experimental colitis via suppressing TLR4/NF－κB signaling and enhancing antioxidant effect[J]. Phytomedicine, 2016, 23(10):1012－1020.

[31] FITZPATRICK L R. Inhibition of IL－17 as a pharmacological approach for IBD[J]. Int Rev Immunol,2013,32(5－6):544－55.

[32] JIANG P,ZHENG C,XIANG Y,et al. The involvement of TH17 cells in the pathogenesis of IBD[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023,69:28－42.

[33] SARRA M,PALLONE F,MACDONALD T T,et al. IL－23/IL－17 axis in IBD[J]. Inflamm Bowel Dis,2010,16(10):1808－1813.

[34] NOVIELLO D,MAGER R,RODA G,et al. The IL23－IL17 immune axis in the treatment of ulcerative colitis: successes, defeats, and ongoing challenges[J]. Front Immunol,2021,12:611256.

[35] 宋妍,徐坠成,蔡梦玲,等. 基于网络药理学探讨葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎潜在作用机制[J]. 中医学报,2020,35(10):2221－2226.

[36] ZHAO Y,LUAN H,JIANG H,et al. Gegen Qinlian decoction relieved DSS－induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL－6/JAK2/STAT3 signaling[J]. Phytomedicine,2021(11):153519.

[37] IHIM S A,ABUBAKAR S D,ZIAN Z,et al. Interleukin－18 cytokine in immunity,inflammation,and autoimmunity: Biological role in induction,regulation,and treatment[J]. Front Immunol,2022, 13:919973.

[38] LEACH S T,MESSINA I,LEMBERG D A,et al. Local and systemic interleukin－18 and interleukin－18－binding protein in children with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis,2008,14(1):68－74.

[39] WILLIAMS M A,O'CALLAGHAN A,CORR S C. IL－33 and IL－18 in inflammatory bowel disease etiology and microbial interactions[J]. Front Immunol,2019,10:1091.

[40] 赵益,赖小东,叶争荣,等. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎模型大鼠抗氧化及抗炎的作用机制[J]. 中华中医药杂志,2016,31(5):1741－1745.

[41] 方娴,邱宇洁,施言. 温针灸配合葛根芩连汤加减保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 现代实用医学,2019,31(11):1440－1442.

[42] 王浩,徐明,王思程. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎模型大鼠血清 Bcl－2、TGF－β1 的影响[J]. 四川中医,2011,29(11):12－14.

[43] WANG Y,ZHANG J,ZHANG B,et al. Modified Gegen Qinlian decoction ameliorated ulcerative colitis by attenuating inflammation and oxidative stress and enhancing intestinal barrier function in vivo and in vitro[J]. J Ethnopharmacol,2023,313:116538.

[44] GE X,HU J,PENG Y,et al. Atmosphere－inspired multilayered nanoarmor with modulable protection and delivery of Interleukin－4 for inflammatory microenvironment modulation[J]. Biomaterials, 2023,301:122254.

[45] ELHAG D A,KUMAR M,SAADAOUI M,et al. Inflammatory bowel disease treatments and predictive biomarkers of therapeutic response[J]. Int J Mol Sci,2022,23(13):6966.

[46] 岳文杰,刘懿,徐薇,等. 溃疡性结肠炎(UC)肠黏膜中 IL－2、IL－4、IL－17 和 IL－10 的表达特点及其与疾病活动度的关系[J]. 复旦学报(医学版),2012,39(5):454－459.

[47] 杨柳,王秀娟,金铭,等. 加味葛根芩连汤对轻中度湿热蕴结型溃疡性结肠炎的疗效及部分机制研究[J]. 中国处方药,2021,19(10):140－142.

[48] 张宁,周晓丽,刘帅. 加味葛根芩连汤联合常规治疗对重度湿热型溃疡性结肠炎患者的临床疗效[J]. 中成药,2020,42(2):351－355.

[49] 高威,李杰,任延明,等. 葛根芩连汤干预 DSS 模型小鼠血清炎症因子的实验研究[J]. 中国高原医学与生物学杂志,2018,39(4):263－266.

[50] WEI H X,WANG B,LI B. IL－10 and IL－22 in Mucosal immunity: driving protection and pathology[J]. Front Immuno, 2020, 11:1315.

[51] KÜHN R,LÖHLER J,RENNICK D,et al. Interleukin－10－deficient mice develop chronic enterocolitis[J]. Cell,1993,75(2):263－274.

[52] KIM S C,TONKONOGY S L,ALBRIGHT C A,et al. Variable phenotypes of enterocolitis in interleukin 10－deficient mice monoassociated with two different commensal bacteria[J]. Gastroenterology, 2005,128(4):891－906.

[53] KOELINK P J,BLOEMENDAAL F M,LI B,et al. Anti－TNF therapy in IBD exerts its therapeutic effect through macrophage IL－10 signalling[J]. Gut,2020 ,69(6):1053－1063.

[54] 崔茜,田振国,隋楠. 葛根芩连汤内服联合白头翁汤加减保留灌肠治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎患者疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(2):202－205.

[55] 李佩武,高俊泽,郑镇森,等. 酪酸梭菌联合葛根芩连加减汤治疗溃疡性结肠炎临床效果观察[J]. 岭南急诊医学杂志,2018,23(5):434－436,440.

[56] 杨涛,孙宁. 葛根芩连汤联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的效果观察[J]. 医师在线,2023,13(7):28－30.

[57] 王传颂. 葛根芩连汤联合柳氮磺胺吡啶对溃疡性结肠炎患者炎症反应的影响[J]. 光明中医,2018,33(10):1465－1467.

[58] 张玉洁,刘兴山. 溃疡性结肠炎的发病机制及中医药干预进展[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(6):136－138.

[59] 郑晨曦,冯嘉轩,陈昭彤,等. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道屏障的保护作用机制[J]. 中国兽医学报,2023,43(3):571－576.