

基于转录组学探讨葛根芩连汤对小鼠溃疡性结肠炎的改善作用

陶玮迪, 朱慧玲, 王新宏, 梁琨*, 安 劼*
(上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

摘要: 目的 探讨葛根芩连汤对小鼠溃疡性结肠炎(UC)的改善作用。方法 48只小鼠随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组(600 mg/kg)、葛根芩连汤低、中、高剂量组(2.5、5、10 g/kg), 每组8只。除正常组外, 其余各组小鼠第3天开始给予2.5%葡聚糖硫酸钠(DSS), 持续7 d, 各给药组给予相应剂量药物, 正常组给予普通饮用水, 持续10 d。观察小鼠一般情况, 记录结肠长度, 计算疾病活动指数(DAI); 苏木素-伊红(HE)、阿利新蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染色观察结肠组织病理形态; ELISA法检测血清炎症因子(IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、IL-6)水平; 转录组测序技术(RNA-seq)分析差异基因并进行功能富集分析; RT-qPCR法验证差异基因 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 的表达。结果 与模型组比较, 葛根芩连汤各剂量组 UC 小鼠症状缓解, DAI 评分降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 体质量及结肠长度增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 结肠损伤程度减轻 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 血清炎症因子水平降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。GO 功能富集结果表明, 差异表达基因主要涉及细胞焦亡、细胞质、蛋白结合等; KEGG 分析结果表明, 差异表达基因主要参与 NOD 样受体信号通路、细胞质 DNA 感应通路、Toll 样受体信号传导通路等。与正常组比较, 模型组小鼠结肠组织 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 表达升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 葛根芩连汤各剂量组结肠组织 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 葛根芩连汤对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎具有缓解作用, 其作用机制可能与其调控细胞焦亡途径有关。

关键词: 葛根芩连汤; 溃疡性结肠炎; 转录组学; 细胞焦亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)06-2013-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.06.038

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种炎症肠道疾病, 该病病程较长、易反复发作, 在我国的发病率逐年升高^[1]。目前的流行观点认为, UC 是由基因遗传、免疫功能、生态环境、肠道微生物群失调等多种因素相互作用而引起的^[2-3]。现代医学在 UC 治疗上仍存在疗效不佳、副作用明显等问题^[4]。葛根芩连汤出自《伤寒论》, 主治协热下利, 具有解表清里之功效, 常用于治疗 UC 等胃肠疾病, 疗效良好^[5-6]。课题组前期对葛根芩连汤主要成分含量、配伍规律等展开系统研究^[7-8], 发现其能有效缓解 UC, 然而其作用机制尚未完全明确, 仍需进一步的探索。转录组学在中药研究中被广泛应用, 为深入探讨中药在多成分、多靶点、多途径的药理作用机制提供了新视角。李芳等^[9]通过转录组学发现 PI3K/AKT 信号通路是党参缓解 UC 的作用途径。李晓玲等^[10]通过转录组学发现四神丸通过调控 TRP 通道缓解 UC。Zhang 等^[11]利用转录组学揭示了 VCAM-1 等基因可能是花椒精油缓解 UC 的关键靶点。Han 等^[12]通过转录组学发现中缓溃乐能减少炎症反应从而缓解 UC。本研究利用药效、病理指标结合转录组学技术, 对筛选出

的关键差异靶点进行实验验证, 探索葛根芩连汤缓解溃疡性结肠炎的潜在作用机制。

1 材料

1.1 动物 48只雄性 C57BL/6 品系小鼠, 8 周龄, 体质量(20 \pm 2) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司[实验动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0006], 饲养于上海中医药大学动物实验中心[实验动物使用许可证号 SYXK(沪)2020-0009], 饲养环境为 SPF 级(无特定病原菌), 环境温度(22 \pm 2) $^{\circ}$ C, 相对湿度(50 \pm 10)%, 12 h/12 h 昼夜交替。实验方案经上海中医药大学实验动物伦理委员会批准, 并严格按照动物使用管理条例进行(伦理号 PZSHUTCM2403010006)。

1.2 药物与试剂 葛根、黄芩、黄连、炙甘草(批号 221008、230111、230220、230902)均购自上海康桥中药饮片有限公司, 经上海虹桥中药饮片有限公司主管药师陈燕军鉴定为正品, 符合 2020 年版《中国药典》规定。4%多聚甲醛(货号 G1101, 武汉赛维尔生物科技有限公司); IL-1 β 、IL-18、IL-6、TNF- α ELISA 试剂盒(货号 EK201B、

收稿日期: 2025-03-18

基金项目: 国家自然科学基金(8237152155)

作者简介: 陶玮迪(1999—), 女, 硕士, 从事中药药效物质基础及其作用机制研究。Tel: (021) 51322452, E-mail: twd_jan15th@qq.com

*通信作者: 梁琨(1979—), 女, 博士, 讲师, 从事中药活性成分研究。Tel: (021) 51322184, E-mail: dolphin000000@163.com
安 劼(1973—), 女, 博士, 教授, 从事药物分析及体内过程研究。Tel: (021) 51322183, E-mail: anruimw@126.com

EK218、EK206、EK282, 杭州联科生物技术股份有限公司); 葡聚糖硫酸钠 (美国 MP Biomedicals 公司); TRIzol (批号 15596026, 美国 Thermo 公司)。

1.3 仪器 Donatello 脱水机 (意大利 DIAPATH 公司); JB-P5 包埋机 (武汉俊杰电子有限公司); RM2016 病理切片机 (上海徕卡仪器有限公司); KD-P 组织摊片机 (浙江省金华市科迪仪器设备有限公司); ViiA-7 实时荧光定量 PCR 仪、roFlexPCR 扩增仪 (美国 ABI 公司); HisSeq 2500 测序仪 (美国 Illumina 公司)。

2 方法

2.1 葛根芩连汤制备 按葛根:黄芩:黄连:炙甘草=5:3:3:2 比例取饮片适量, 加入 8 倍量水, 葛根先煎 20 min 后, 与余药共煎 30 min, 煎煮 2 次, 过滤, 合并滤液, 减压浓缩至 1.0 g/mL, 置于 4 °C 冰箱保存备用。

2.2 造模、分组与给药 小鼠适应性喂养 7 d 后, 随机分为正常组、模型组、美沙拉嗪组 (600 mg/kg) 和葛根芩连汤低、中、高剂量组 (2.5、5、10 g/kg)。正常组给予普通饮用水, 其余各组小鼠于第 3 天开始灌胃给予 2.5% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 水溶液, 连续 7 d, 各给药组于第 1 天开始灌胃给予相应剂量药物 (5 g/kg 为根据人体每天用药最大剂量折算的等效剂量), 持续 10 d。

2.3 取材 在末次给药后, 各组小鼠禁食不禁水 12 h, 腹腔注射舒泰-50 麻醉, 采集腹主动脉血, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, 于 -80 °C 保存备用。在距回盲部 2 cm 处迅速切取结肠, 按距离盲肠的相对位置分为近、中、远端, 各部分沿纵轴平均分为 2 份, 一份置于液氮中急冻, 于 -80 °C 保存, 用于生化和转录组学分析; 另一份固定于 4% 多聚甲醛中, 用于组织病理学检查。

2.4 小鼠一般情况观察 从给药第 1 天起, 每天记录小鼠的腹泻、血便和体质量下降情况, 并计算疾病活动指数 (DAI), 体质量下降百分数为初始体质量 (第 0 天为 100%) 与第 n 天体质量之间的差值。DAI 评分标准参考文献 [13] 报道, 具体评分标准见表 1, DAI 计算公式为 $DAI = (\text{体质量下降百分数} + \text{腹泻分数} + \text{血便分数}) / 3 \times 100\%$ 。

表 1 DAI 评分表

体质量下降百分数/%	腹泻	血便	评分/分
0~1	无	无	0
1~5	—	—	1
5~10	稀便	隐血阳性	2
10~18	—	—	3
>18	腹泻	显性出血	4

2.5 HE 染色法观察结肠组织病理形态 结肠在 4% 多聚甲醛中固定 72 h 后, 取远端部分进行脱水, 石蜡包埋, 并切成 4 μm 的切片, HE 染色, 封片, 于显微镜下观察并拍照, 使用 Image J 软件分析图像, 并进行组织病理学评分, 结肠组织病理学评分标准参考文献 [14] 报道。

2.6 AB-PAS 染色观察结肠组织隐窝内杯状细胞数量 取

“2.5”项下切片, 浸入 AB-PAS 染色液中依次染色、酸化、染色、脱水、封片。每张切片随机选取 15 个隐窝, 采用 Image J 软件评估每个隐窝内杯状细胞数量。

2.7 ELISA 法检测血清炎症因子水平 取血清, 严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作, 检测血清炎症因子 IL-1β、IL-18、IL-6、TNF-α 水平。

2.8 转录组分析 取小鼠结肠组织, 用 TRIzol 裂解法提取总 RNA, 利用 Oligo (dT) 磁珠进行 mRNA 靶向富集。建库样本通过 HisSeq 2500 测序平台完成双端测序, 原始数据经 Trimmomatic 进行接头去除及质量过滤获得 Clean reads。通过 HISAT2 比对软件将质控序列映射至参考基因组, 运用 RSeQC 进行对比质量评估。基因表达定量采用 StringTie 软件进行转录本组装, 以 FPKM 标准化方法计算基因表达。借助 DESeq2 软件包筛选显著性差异基因 (筛选标准为 $|\log_2FC| \geq 1$ 且 $P < 0.05$)。通过 Venny 2.1.0 工具获取多组间共表达差异基因, 最终对筛选基因进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析。每组重复实验 3 次, 保障 RNA 总量达标, 并有效控制个体异质性干扰。

2.9 RT-qPCR 法检测结肠组织 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 表达 取小鼠结肠组织, 采用 TRIzol 法提总 RNA 并测定浓度, 反转录合成 cDNA, 对目的基因进行扩增, 反应条件为 95 °C 10 s, 56 °C 30 s, 72 °C 30 s, 40 个循环。以 *Gapdh* 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 mRNA 相对表达量。引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成, 序列见表 2。

表 2 引物序列

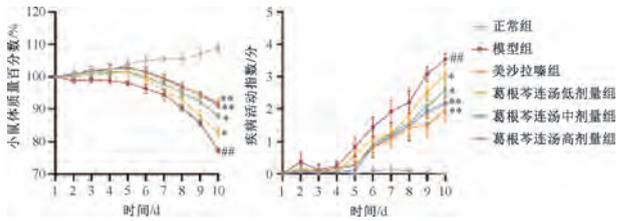
基因	序列 (5'→3')
<i>Nlrp3</i>	正向 ATTACCCGCCCGAGAAAGG
	反向 TCGCAGCAAAGATCCACACAG
<i>Casp1</i>	正向 AATACAACCACTCGTACACGTC
	反向 AGCTCCAACCCCTCGGAGAAA
<i>Gsdmd</i>	正向 CCATCGGCCTTTGAGAAAAGTG
	反向 ACACATGAATAACGGGTTTCC
<i>Gapdh</i>	正向 AGGTCGGTGTGAACGGATTTG
	反向 GGGGTCGTTGATGCCAACA

2.10 统计学分析 通过 SPSS 24.0 软件进行处理, 使用 GraphPad Prism 9.0 软件进行绘图, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 对于参数检验、方差齐性的数据, 多组间比较采用单因素方差分析。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 葛根芩连汤对 UC 小鼠表型的影响

3.1.1 葛根芩连汤对 UC 小鼠一般情况的影响 正常组小鼠健康状况良好, 毛发光亮, 体质量稳定, 粪便形态适中且硬度适中; 模型组小鼠出现严重的结肠炎症症状, 包括体质量下降、腹泻、血便和嗜睡; 与模型组比较, 葛根芩连汤各剂量组以上症状均有改善。由图 1 可知, 与正常组比较, 模型组体质量百分数下降 ($P < 0.01$), DAI 评分升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 葛根芩连汤各剂量组体质量百分数升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), DAI 评分降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

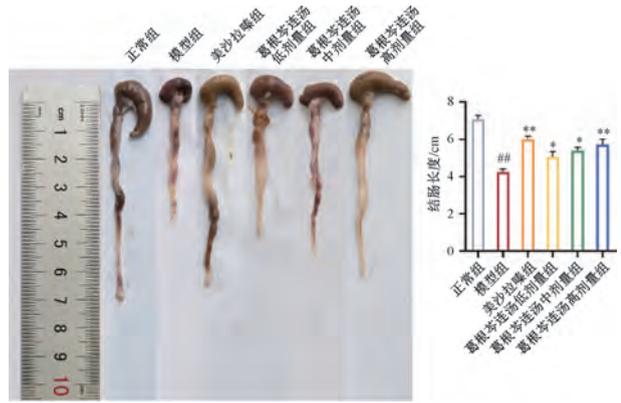


注：与正常组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图1 各组小鼠体质量下降百分数及DAI评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

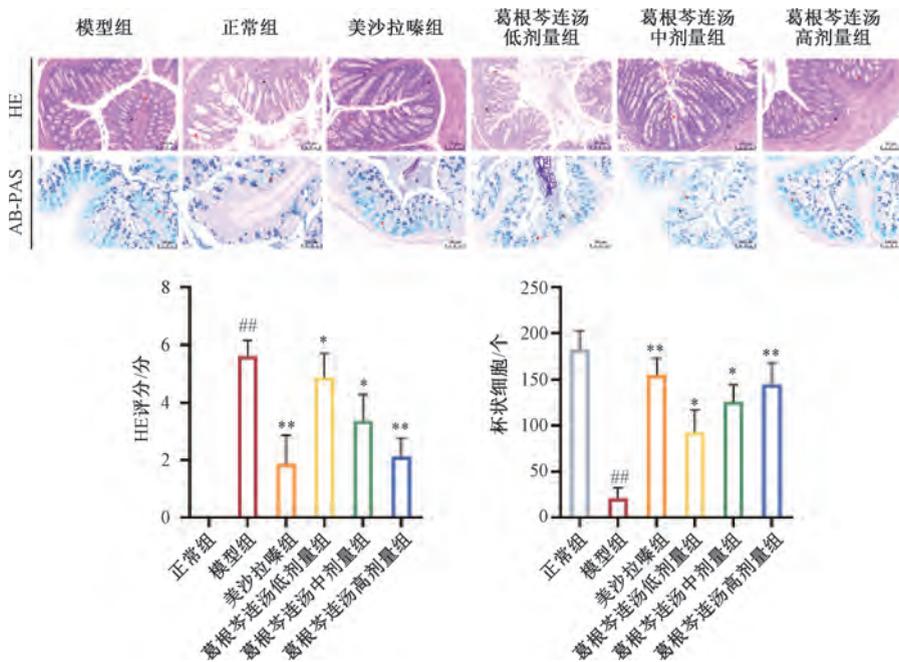
3.1.2 葛根芩连汤对UC小鼠结肠组织病理形态的影响 UC通常会导致结肠缩短。由图2可知，与模型组比较，葛根芩连汤各剂量组小鼠结肠长度增加 ($P < 0.05, P < 0.01$)。由图3可知，HE染色结果显示，正常组小鼠结肠黏膜上皮完整，固有层排列整齐，具有完整的隐窝结构，无炎症浸润；模型组小鼠结肠存明显的上皮损伤、炎症细胞浸润、隐窝变形、黏膜损伤及隐窝数量减少，HE评分升高 ($P <$

0.01)；与模型组比较，葛根芩连汤各剂量组小鼠结肠组织病理损伤有改善，HE评分降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。AB-PAS染色结果显示，模型组小鼠结肠黏液层显著减少，杯状细胞数量减少 ($P < 0.01$)；与模型组比较，葛根芩连汤各剂量组小鼠杯状细胞数量增多 ($P < 0.05, P < 0.01$)。



注：与正常组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图2 各组小鼠结肠长度比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)



注：与正常组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图3 各组小鼠结肠组织病理形态 ($\times 100, \bar{x} \pm s, n = 8$)

3.1.3 葛根芩连汤对UC小鼠血清炎症因子水平的影响 由图4可知，与正常组比较，模型组血清IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、IL-6水平升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，葛根芩连汤各剂量组血清IL-1 β 、IL-18、TNF- α 、IL-6水平降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

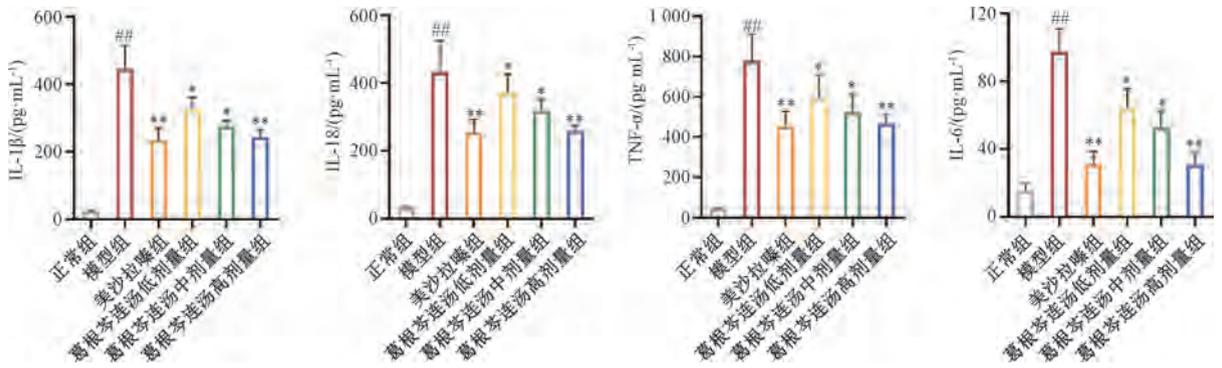
3.2 转录组测序结果

3.2.1 差异表达基因筛选 由图5可知，与正常组比较，模型组差异表达基因有2 697个，上调2 462个，下调235个；与模型组比较，葛根芩连汤高剂量组差异表达基因有981个，上调161个，下调820个。由图6可知，葛根芩连

汤高剂量组回调了425个基因，其中下调406个，上调19个。

3.2.2 差异表达基因GO功能富集分析 由图7可知，生物学过程 (BP) 主要涉及细胞焦亡、抗病毒防御反应、免疫系统过程；细胞组分 (CC) 主要为细胞质、细胞质膜、典型炎性小体复合物；分子功能 (MF) 以蛋白结合、转移酶活性等为主。

3.2.3 差异表达基因KEGG通路富集分析 一般情况下，当 $P < 0.05$ 时，认为该通路存在富集情况，富集分数排名前20条富集通路见图8。由此可知，差异基因主要富集于



注:与正常组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

图4 各组小鼠血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

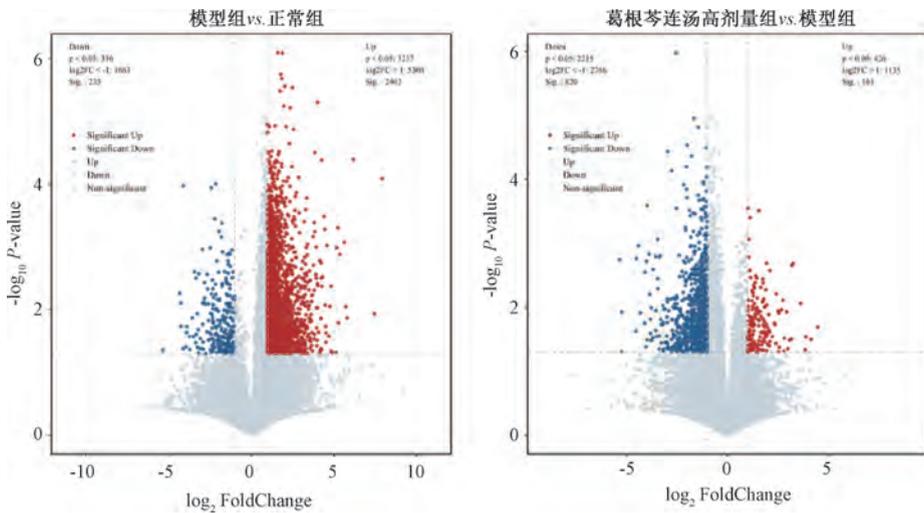


图5 各组小鼠结肠组织差异表达基因火山图

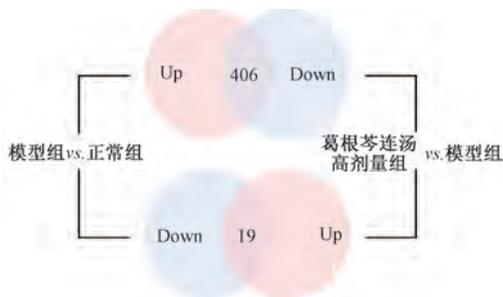


图6 各组小鼠结肠组织差异表达基因 Venn 图

NOD 样受体信号通路、细胞质 DNA 感应通路、Toll 样受体信号传导通路等。

3.2.4 细胞焦亡中差异基因表达聚类分析 对 GO 富集分析中富集分数最高的条目细胞焦亡中的基因表达量进行聚类分析,结果见图 9。由此可知,细胞焦亡中的差异基因 *Nlrp3*、*Casp1* 和 *Gsdmd* 在模型组小鼠结肠组织中表达升高,在葛根芩连汤高剂量组小鼠结肠组织中表达降低,而这些基因属于细胞焦亡机制中的关键靶点,提示葛根芩连汤可能通过抑制 *Nlrp3*、*Casp1* 和 *Gsdmd* mRNA 的表达,减少细胞焦亡的发生,最终改善 UC,发挥药效。

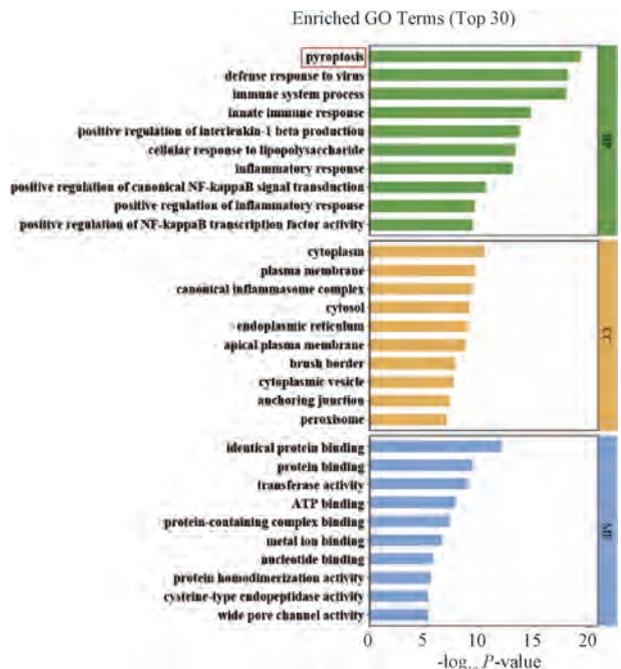


图7 各组小鼠结肠组织回调差异表达基因 GO 富集分析

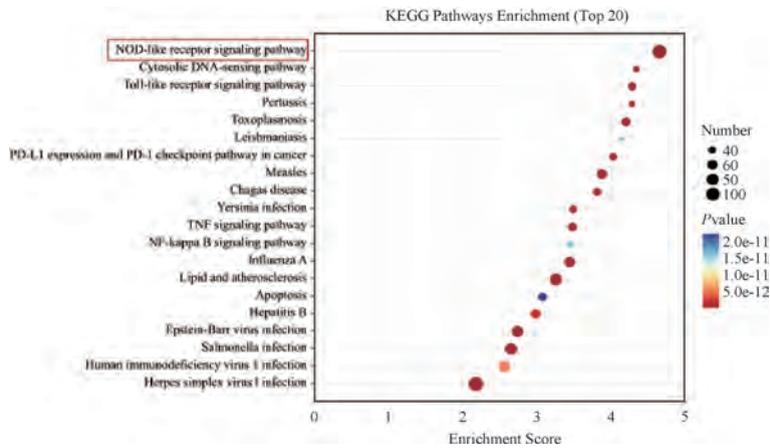


图8 各组小鼠结肠组织回调差异表达基因 KEGG 通路富集分析

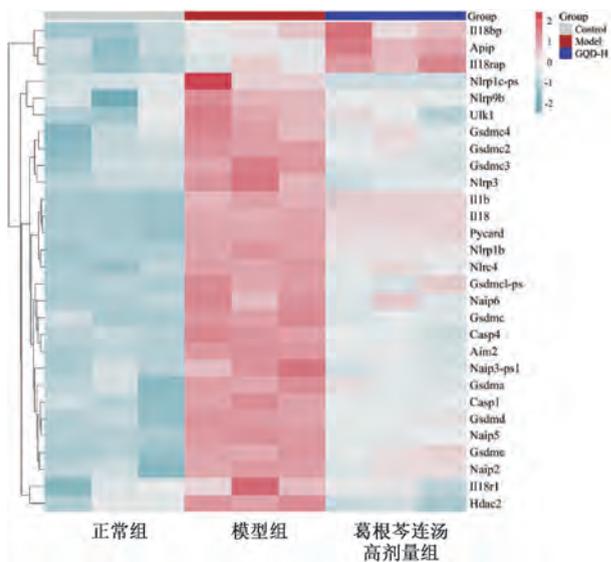
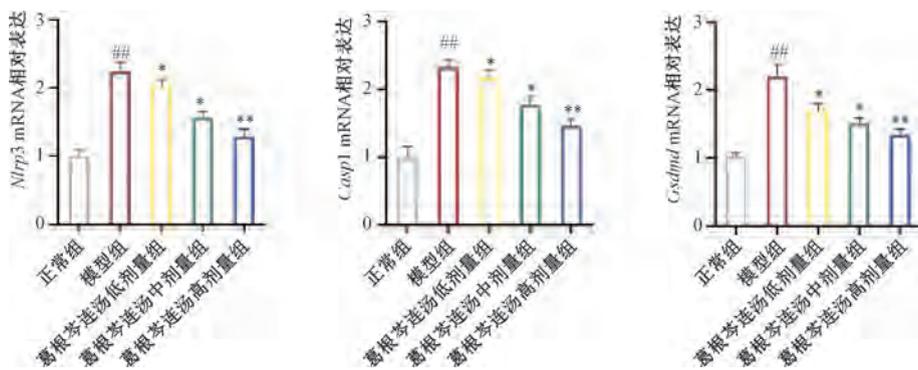


图9 细胞焦亡中差异基因表达聚类分析热图

3.3 葛根芩连汤对 UC 小鼠结肠组织差异基因 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 表达的影响 由图 10 可知，与正常组比较，模型组小鼠结肠组织 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，葛根芩连汤高剂量组 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 表达降低 ($P < 0.01$)，这表明葛根芩连汤可回调 UC 小鼠结肠组织差异基因的表达，与转录组学结果一致。

4 讨论

本研究基于《伤寒论》经典方剂葛根芩连汤的临床疗效，结合转录组学技术探究其缓解 UC 的作用机制。葛根芩连汤以葛根为君药，黄芩、黄连为臣药，佐以甘草调和诸药，形成表里双解之剂，现代研究证实其具有改善 UC 的作用^[15]。目前已有众多学者从不同方面对葛根芩连汤作用机制展开研究，发现其可通过降低炎症反应^[16]、调节肠道菌群^[17]、恢复肠道屏障^[18]、调控 PCD^[19]等途径治疗 UC。本研究期望发现复方中药的作用靶点，建立中医理论和现代分子生物学之间的桥梁，为 UC 的靶向治疗提供新思路。



注：与正常组比较， $\# P < 0.01$ ；与模型组比较， $* P < 0.05$ ， $** P < 0.01$ 。

图10 各组小鼠结肠组织 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 相对表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

GO 功能富集分析发现，差异表达基因最显著富集于细胞焦亡这一生物学过程。而 KEGG 通路富集分析显示，NOD 样受体信号通路的富集得分最高。NOD 样受体信号通路主要涉及炎症反应、免疫激活及细胞死亡调控。NLRP3 是 NLR 家族中与炎症反应密切相关的成员，也是经典细胞

焦亡途径中的关键靶点。以上结果都表明调控细胞焦亡可能是葛根芩连汤改善小鼠 UC 的潜在机制。

细胞焦亡可分为经典炎症小体和非经典途径。经典炎症小体途径依赖于活化的 NLRP3 组成炎症小体，促进 Caspase-1 的激活，进而切割细胞质中的 GSDMD，导致细胞膜破损，

发生焦亡^[20]。研究表明,细胞焦亡在UC的发生发展中具有重要作用,抑制细胞焦亡可以有效缓解UC^[21-22]。

本研究结果显示,UC小鼠结肠组织中 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 表达升高,而葛根芩连汤给药后 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* mRNA 表达均下降,经典炎症小体介导的焦亡途径在UC中被激活,葛根芩连汤能够通过调控细胞焦亡相关基因的表达,从而改善UC小鼠的病理表现。

促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18与细胞焦亡密切相关,活化的Caspase-1会将IL-1 β 和IL-18转化为活性形式,并通过受损的细胞膜释放到细胞外基质中,引发炎症反应。IL-1 β 还会诱导其他炎症因子如TNF- α 、IL-6等的表达,进而加重炎症^[23]。本研究结果显示,UC小鼠血清IL-1 β 、IL-18、IL-6、TNF- α 水平升高,而葛根芩连汤给药后小鼠血清IL-1 β 、IL-18、IL-6、TNF- α 水平降低。这些结果进一步表明,葛根芩连汤通过抑制细胞焦亡相关基因的表达,降低炎症因子水平,从而缓解UC。

综上所述,葛根芩连汤通过调控细胞焦亡通路中的关键基因 *Nlrp3*、*Casp1*、*Gsdmd* 的表达,从而改善UC小鼠体质量下降及肠道损伤,降低血清中炎症因子水平,发挥缓解UC的药效作用。后续将对细胞焦亡相关靶蛋白进行进一步研究,以期对葛根芩连汤临床治疗UC提供更多理论依据。

参考文献:

[1] Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4): 643-654.

[2] Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 74.

[3] Annese V. Genetics and epigenetics of IBD[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104892.

[4] Baumgart D C, Le Berre C. Newer biologic and small-molecule therapies for inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14): 1302-1315.

[5] 李 红, 李 妍. 葛根芩连汤对湿热下注型溃疡性结肠炎患者TLR4/MyD88信号通路的影响[J]. *中医学报*, 2024, 52(4): 71-75.

[6] 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.

[7] 林 川, 王 菲, 王鸿卿, 等. 葛根芩连汤及配伍调控Nrf2/NQO1信号通路抑制溃疡性结肠炎大鼠氧化应激损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 19-27.

[8] 王婷婷, 安 靓, 梁 琨, 等. 基于UPLC-LTQ-Orbitrap高分辨质谱的葛根芩连汤的化学成分分析[J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1498-1507.

[9] 李 芳, 陈正君, 葛俊李, 等. PI3K/AKT信号通路在党参干预溃疡性结肠炎中的差异基因表达[J]. *中药药理与临*

床, 2024, 40(1): 61-69.

[10] 李晓玲, 吴玉泓, 柳 春, 等. 基于转录组学探讨四神丸治疗慢性溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(5): 2504-2509.

[11] Zhang H, Guo Z P, Wang X, et al. Protective mechanisms of *Zanthoxylum bungeanum* essential oil on DSS-induced ulcerative colitis in mice based on a colonic mucosal transcriptomic approach[J]. *Food Funct*, 2022, 13(18): 9324-9339.

[12] Han Z L, Wang H Y, Guo D M, et al. Integrative transcriptomic and metabonomic profiling analyses reveal the molecular mechanism of Chinese traditional medicine huankuile suspension on TNBS-induced ulcerative colitis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5087-5103.

[13] Alex P, Zachos N C, Nguyen T, et al. Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS-induced colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(3): 341-352.

[14] Ma C, Sedano R, Almradi A, et al. An international consensus to standardize integration of histopathology in ulcerative colitis clinical trials[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7): 2291-2302.

[15] 邢潇潇. 经典名方治疗溃疡性结肠炎湿热证患者的循证医学分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[16] 李 静, 王思晗, 邹新丽, 等. 葛根芩连汤降低TNF- α 水平改善小鼠溃疡性结肠炎机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022, 32(12): 1101-1105.

[17] Wang X J, Huang S W, Zhang M L, 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]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt B): 115919.

[18] Ma J, Zhang J Q, Wang Y F, et al. Modified Gegen Qinlian Decoction ameliorates DSS-induced chronic colitis in mice by restoring the intestinal mucus barrier and inhibiting the activation of $\gamma\delta$ T17 cells[J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154660.

[19] Wang X, Quan J Y, Xiu C K, et al. Gegen Qinlian Decoction (GQD) inhibits ulcerative colitis by modulating ferroptosis-dependent pathway in mice and organoids[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 110.

[20] Burdette B E, Esparza A N, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2768-2782.

[21] Li W Y, Chen D, Zhu Y M, et al. Alleviating pyroptosis of intestinal epithelial cells to restore mucosal integrity in ulcerative colitis by targeting delivery of 4-octyl-itaconate[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(26): 16658-16673.

[22] Sun S Y, Xu X X, Liang L, et al. Lactic acid-producing probiotic *Saccharomyces cerevisiae* attenuates ulcerative colitis via suppressing macrophage pyroptosis and modulating gut microbiota[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 777665.

[23] Apte R N, Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? [J]. *Immunol Rev*, 2008, 222(1): 222-241.