

## 中药干预炎症性肠病-肠纤维化作用机制研究进展

杨文文<sup>1</sup>, 高颖<sup>1</sup>, 卢雨蓓<sup>2\*</sup>, 陈琳<sup>1</sup>, 杨建飞<sup>1</sup>, 张早育<sup>1</sup>, 张晶<sup>3</sup>, 张亚娟<sup>1</sup>,  
李小艳<sup>1</sup>, 蔺环环<sup>1</sup>, 石小丽<sup>1</sup>, 孙平<sup>2\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学中医临床学院, 甘肃兰州 730030; 2. 甘肃省中医院脾胃病诊疗中心, 甘肃兰州 730050; 3. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃兰州 730030)

**摘要:** 炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 是一种发病率逐年上升的非特异性肠道炎性疾病, 其病程长、治疗难度大, 多数患者需要终身治疗。肠纤维化作为炎症性肠病发展过程中不可避免的结局, 是由持续炎症导致细胞外基质沉积引起的, 使肠壁硬度增加, 表现为腹痛、便秘等, 现代医学对“炎症-纤维化”级联反应的治疗无特异性药物, 而是通过抗炎及外科手段加以干预。随着疾病治疗模式的改变, 中药干预炎症性肠病-肠纤维化的优势逐渐显现。本文总结现代医学对于“炎症-纤维化”级联过程中上皮-间质转化、上皮及免疫细胞介导的级联反应、TGF- $\beta$ /Smad等信号通路之间的繁杂机制网络, 探讨中药通过调节免疫细胞、抑制炎症及纤维化信号通路、抑制氧化应激等方面来缓解肠道炎症反应, 抑制细胞外基质沉积, 达到抑制“炎症-纤维化”级联的目的, 以期为临床干预炎症性肠病-肠纤维化提供理论依据及新思路。

**关键词:** 中药; 复方; 活性成分; 炎症性肠病; 肠纤维化

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)06-1960-09

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.025

炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 发病率逐年上升<sup>[1]</sup>, 且发生为肠纤维化的几率随着时间增加<sup>[2]</sup>。肠纤维化是在炎症性肠病过程中持续炎症引发的肠上皮细胞向(肌)成纤维细胞转化, 导致胶原(collagen, Col)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积, 最终使肠壁硬度增加, 表现为腹痛、便秘等, 西医以抗炎及外科手术干预为主, 但存在治疗周期长、不良反应多等局限。

中药在干预炎症性肠病-肠纤维化过程中显现出有效多靶点、不良反应少的独特优势。中医将其归为“肠澀”“下利”“积聚”等范畴, 明确发病机制是探讨中药如何发挥疗效的基础, 因此本文从上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、上皮及免疫细胞介导的级联反应等角度出发, 对近年来炎症性肠病-肠纤维化发病机制相关研究进行总结, 揭示中药复方及活性成分通过调节免疫细胞、抑制炎症及纤维化信号通路等途径缓解

肠道炎症, 降低ECM沉积, 从而干预“炎症-纤维化”级联进程, 期待通过多角度为中药防治炎症性肠病-肠纤维化提供理论依据与治疗思路, 并为临床新药研发提供参考。

### 1 炎症性肠病-肠纤维化的发病机制

肠纤维化是炎症性肠病的重要转归, 炎症作为起始动因在整个“炎症-纤维化”级联过程中发挥关键作用, 即炎症性肠病过程中遗传、药物等因素损伤肠黏膜, 导致黏膜屏障破坏, 通透性增加, 细菌释放脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等产物进入肠壁, 诱导肠上皮细胞及免疫细胞释放炎症因子, 当炎症反应持续时会致使上皮细胞转化为间充质细胞, 分化为(肌)成纤维细胞, 产生大量ECM, 最终导致ECM沉积发生肠纤维化。而在整个繁杂的级联调控网络中, EMT、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)及其抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)、核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF-

收稿日期: 2025-07-28

基金项目: 第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]239号); 甘肃省自然科学基金(23JRRA1677, 24JRRA576)

作者简介: 杨文文(1997—), 男, 硕士, 住院医师, 研究方向为消化系统疾病的中医药防治。E-mail: 194691377@qq.com

\*通信作者: 孙平(1980—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为消化系统疾病的中医药防治。E-mail: sunpjinc@sina.com  
卢雨蓓(1971—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为消化系统疾病的中医药防治。E-mail: luyubei0618@126.com

β) /Smad 等信号通路之间错杂影响, 详细机制见 图 1。

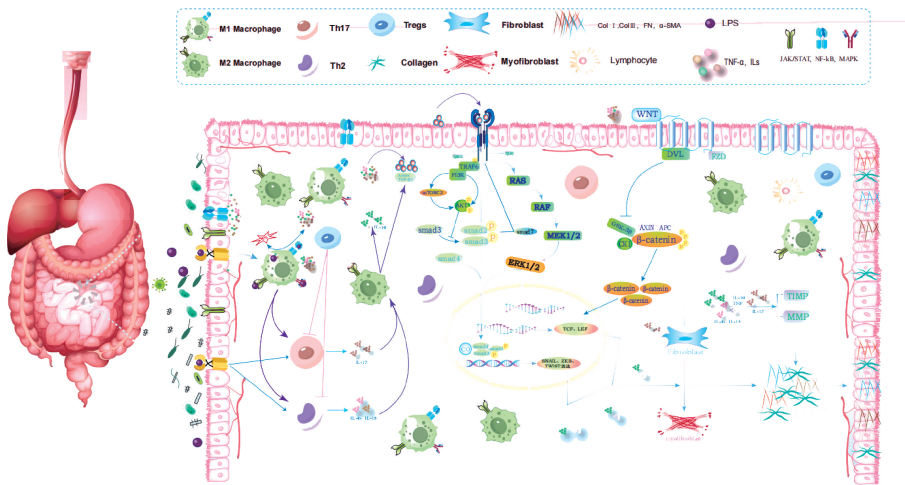


图 1 炎症性肠病-肠纤维化的“炎症-纤维化”级联反应机制图

1.1 EMT EMT 是“炎症-纤维化”级联的核心环节, 即炎症性肠病持续炎症通过 TGF-β 信号介导上皮细胞向间质转化的动态过程, 产生的(肌)成纤维细胞可分泌 Col、α-SMA、纤维连接蛋白(fibronectin, FN) 等 ECM, 组织轻度损伤时 EMT 促进修复, 而持续炎症则会使其异常活化, 导致 ECM 过度沉积发生肠纤维化<sup>[3]</sup>。

TGF-β 是纤维化核心因子, 由肠上皮细胞、巨噬细胞、(肌)成纤维细胞响应 LPS 或炎症因子刺激后分泌, 通过经典及非经典途径驱动肠纤维化<sup>[4]</sup>。TGF-β1、TGF-β2 能激活 Smad 蛋白形成经典 TGF-β/Smad 信号通路, 协同调控 EMT 及成纤维细胞向肌成纤维细胞转化<sup>[5]</sup>。此外, TGF-β 还可激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 等非经典信号通路, 加速 EMT 并增强 ECM 分泌<sup>[6]</sup>, 形成多途径协同促纤维化网络。

### 1.2 肠上皮及免疫细胞介导的级联反应

1.2.1 肠上皮细胞 肠上皮细胞通过紧密连接蛋白 1 (zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白 (Occludin) 等构成物理屏障, 但其被细菌、病毒等破坏后会激活 NF-κB、上皮细胞内丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 等信号通路, 促使白介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等参与炎症性肠病炎症反应<sup>[7]</sup>。研究发现, 克罗恩病患者狭窄肠段 α-SMA 阳性细胞

中 IL-6 水平升高<sup>[8]</sup>, 能促进 Col I 合成, 而中和 IL-6 可逆转 TGF-β1 异常表达<sup>[9]</sup>。IL-1 家族包含 IL-1α 和 IL-1β, IL-1α 除促炎作用外还能释放 TGF-β1 促进 ECM 沉积<sup>[10-11]</sup>, 而 IL-1β 除促炎作用外还能诱导成纤维细胞高表达, 使 ECM 沉积<sup>[12]</sup>, 但亦有研究认为促成纤维细胞活化的是 IL-1α<sup>[13]</sup>。此外, TNF 能诱导小鼠回肠纤维化<sup>[14]</sup>, 使用抗 TNF-α 制剂可预防肽聚糖诱导的克罗恩病样肠纤维化<sup>[15]</sup>, 其机制与调控 TGF-β、MMP-9、TIMP-1 水平等有关<sup>[11, 16]</sup>。

综上所述, 肠物理屏障是阻止有害物质侵入的重要防线, 破坏会导致炎症发生, 而炎症和肠纤维化密切相关, 因此在干预“炎症-纤维化”进程中修复物理屏障、防止炎症发生至关重要。此外, 现有研究对 IL-1β 的促成纤维细胞活化作用仍存争议, 尚需进一步研究。

### 1.2.2 免疫细胞介导

1.2.2.1 辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 抗原提呈细胞 (antigen-presenting cells, APC) 将 LPS、ILs 等因子递呈至 CD4<sup>+</sup>T 细胞, T 细胞通过 T 细胞受体识别 (第一信号) 及 APC 表面共刺激分子与 CD28 结合 (第二信号) 激活, 分化为辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 2、Th17 等亚群, 随后分泌 ILs、TNF-α 等因子, 加剧炎症反应并促进肠纤维化。

Th2 细胞分泌 IL-4、IL-13, IL-4 可增强炎症反应, 但其在肠纤维化中的作用尚不明确, 而 IL-13 会加重克罗恩病患者肠纤维化, 使用抗 IL-13 制剂可缓解其症状<sup>[17]</sup>, 机制与 IL-13 刺激巨噬细胞释放 TGF-β1, 激活 TGF-β/Smad 信号通路有关<sup>[18]</sup>。同样, Th17 细胞分泌的 IL-17 会放大炎症外反应, 促

进肠纤维化<sup>[19]</sup>，在肠纤维化的动物模型中，IL-17水平和Col III表达升高，而使用抗IL-17制剂可抑制Col III表达<sup>[20]</sup>。此外，调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)能抑制Th17、Th2细胞分化，从而拮抗炎症及肠纤维化，但IL-6、TNF- $\alpha$ 等因子会抑制Treg分化<sup>[21]</sup>。

1.2.2.2 巨噬细胞 巨噬细胞分为促炎的M1型巨噬细胞和抗炎、修复的M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞通过NF- $\kappa$ B、MAPK等信号通路释放促炎因子，并作为APC激活Th细胞<sup>[22]</sup>，M2型巨噬细胞由IL-4、IL-13、IL-17诱导活化，经JAK/STAT信号通路分泌IL-10以平衡炎症反应<sup>[23]</sup>，同时响应LPS或IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 刺激后释放TGF- $\beta$ ，生理状态下TGF- $\beta$ 促进修复，但在炎症性肠病的持续炎症过程中，M2型巨噬细胞过度激活导致TGF- $\beta$ 异常分泌，发生肠纤维化。研究表明，克罗恩病患者粪便中M2巨噬细胞数量与成纤维细胞数量、TGF- $\beta$ 表达呈正相关，证实其通过TGF- $\beta$ 信号通路促进肠纤维化<sup>[24]</sup>。

综上所述，免疫细胞在“炎症-纤维化”级联反应过程中扮演重要角色，平衡Treg细胞、Th细胞、巨噬细胞的分泌是干预级联反应的重要靶点，而促炎因子IL-4对于纤维化的作用仍需要进一步探究。

1.3 氧化应激 炎症性肠病持续炎症会导致巨噬细胞向M1型极化，蓄积过多活性氧(reactive oxygen species, ROS)，进而增强TGF- $\beta$ /Smad信号通路的促纤维化作用<sup>[25]</sup>，而抗氧化的核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)可通过清除ROS抑制该通路<sup>[26]</sup>。实验显示，Nrf2激动剂可减轻2, 4, 6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠肠纤维化，抑制Nrf2则会放大TGF- $\beta$ 1/Smad信号级联<sup>[27]</sup>。此外，氧化应激还会降低ZO-1、Occludin表达，并通过MAPK、NF- $\kappa$ B等信号通路加重炎症反应<sup>[28]</sup>。因此，氧化应激作为炎症后效应，与炎症因子之间相互影响，抑制氧化应激既可缓解炎症反应又能保护肠屏障，对于干预“炎症-纤维化”过程至关重要。

1.4 成纤维细胞及肌成纤维细胞 成纤维细胞源自间质细胞，通过分泌ECM参与组织修复；肌成纤维细胞可由间质细胞分化或由成纤维细胞转化而来，能特异性表达 $\alpha$ -SMA，是纤维化核心效应分子<sup>[29]</sup>。“炎症-纤维化”过程中，肠道菌群失调及炎症因子、TGF- $\beta$ 水平升高均可激活成纤维细胞增

殖并促使其向肌成纤维细胞转化，导致ECM沉积，同时这些细胞会通过再分泌TGF- $\beta$ ，进一步加速肠纤维化进程<sup>[4]</sup>。因此，抑制(肌)成纤维细胞过度分化是防止肠纤维化发生的另一重要措施，但是两者转化的具体机制尚待探究。

1.5 肠道菌群 炎症性肠病患者肠道中有益菌相对丰度减少，致病菌相对丰度增多，这是导致肠屏障破坏及免疫紊乱的原因之一<sup>[30]</sup>。研究证实，克罗恩病患者肠道内大肠杆菌相对丰度升高，肠黏膜通透性增加，导致上皮细胞及免疫细胞释放炎症因子<sup>[18,31]</sup>，而双歧杆菌能缓解溃疡性结肠炎患者的黏膜炎症反应<sup>[32]</sup>。此外，菌群失调会驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞分化。实验研究表明，粘附侵袭性大肠杆菌LF82可通过激活TGF- $\beta$ 来促进ECM沉积，加剧葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠肠纤维化<sup>[33]</sup>，而临床研究发现益生菌会降低克罗恩病患者肠狭窄手术风险<sup>[34]</sup>。综上所述，肠道菌群对肠屏障及炎症反应、免疫反应、纤维化相关因子水平均有明确影响，因此调节菌群对“炎症-纤维化”具有多途径干预效果。

1.6 MMP及TIMP ECM合成与降解失衡是肠纤维化的本质，由MMP与TIMP动态调控<sup>[35]</sup>，两者皆来自(肌)成纤维细胞<sup>[36]</sup>。MMP因底物选择性靶向切割ECM，活性被TIMP以1:1的比例严格抑制<sup>[37]</sup>。生理状态下MMP受细胞因子调控<sup>[38]</sup>，而炎症反应可使活性升高<sup>[39]</sup>，炎症性肠病初期MMP适度活化能促进ECM清除以修复组织；活动期MMP持续激活回加剧ECM降解及肠壁破坏，同时刺激成纤维细胞活化，使ECM过度沉积；缓解期TIMP水平升高会抑制ECM降解，加重沉积<sup>[35,40]</sup>。研究发现，克罗恩病患者炎症活动期肠组织中Col I/Col III比值升高，而缓解期比值下降，证实MMP/TIMP失衡的关键作用<sup>[41]</sup>。因此，靶向调控MMP/TIMP是维持肠黏膜稳态及干预肠纤维化的重要策略。

### 1.7 重要信号通路

1.7.1 炎症信号通路 LPS等物质通过激活肠上皮细胞及巨噬细胞表面Toll受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)，触发下游信号发生级联反应。TLR4与髓样分化因子88结合后激活I $\kappa$ B激酶，促使NF- $\kappa$ B抑制蛋白磷酸化并降解，释放NF- $\kappa$ B进入细胞核启动TNF- $\alpha$ 等炎症基因转录，这些因子驱动肠道炎症外诱导TGF- $\beta$ ，导致ECM沉积<sup>[7]</sup>。同样，TLR4激活后引发MAPK级联磷酸化，活化

的 MAPK 进入细胞核调控 ILs 等因子水平, 放大炎症反应<sup>[42]</sup>。此外, TLR4 二聚化后诱导 JAK1、JAK2、JAK3 自磷酸化, 进而激活 STAT 蛋白形成二聚体进入细胞核, 启动 IL-6 等因子转录, 促进炎症反应<sup>[43]</sup>。

1.7.2 纤维化信号通路 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路是肠纤维化的核心通路, 炎症性肠病菌群失调、炎症因子水平异常等均能使 TGF- $\beta$  与其受体结合, 激活 Smad2、Smad3 磷酸化, 并与 Smad4 结合形成复合物, 进入细胞核调控转录因子水平, 促进 ECM 表达<sup>[44]</sup>。Li 等<sup>[45]</sup>发现, 抑制该信号通路可降低  $\alpha$ -SMA、Col I 水平, 证实其在肠纤维化中的作用。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路亦参与肠纤维化, 炎症因子或 LPS 能刺激 Wnt 配体, 结合 Frizzled 受体导致  $\beta$ -catenin 积累进入细胞核后激活转录因子, 促进 Col、FN 等表达<sup>[46]</sup>, 研究发现, 克罗恩病患者肠纤维化区域存在大量  $\beta$ -catenin<sup>[47]</sup>, 其积累会升高  $\alpha$ -SMA、Col I 水平<sup>[48]</sup>。此外, TGF- $\beta$  能通过强化 Dishevelled 蛋白 (Dvl) 磷酸化来调整该信号通路, 加速肠纤维化发生<sup>[49]</sup>。

综上所述, NF- $\kappa$ B 等炎症信号通路主要于肠上皮细胞及巨噬细胞内传导, 持续活化导致炎症因子过量释放是形成“炎症-纤维化”级联的始动因素, 而 TGF- $\beta$ /Smad 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在响应因子刺激后会加速肠纤维化发展, 因此靶向抑制 TLR4 及其下游信号通路是干预“炎症-纤维化”的关键策略。

## 2 中药干预炎症性肠病-肠纤维化作用机制

中药凭借其多靶点、多途径优势, 在防治炎症性肠病-肠纤维化方面展现出一定的潜力。传统医学领域并无炎症性肠病病名, 亦无肠纤维化病名, 而是根据临床症状将其归纳为“肠澀”“下利”“肠结”等范畴。对于炎症性肠病-肠纤维化病因的认识, 主要包括素体虚羸、饮食不当、情志失调等因素, 其病位主责大肠, 与脾、肾、肝关系密切。近年来, 针对中药复方及活性成分如何在该疾病过程中发挥疗效的机制受到越来越多学者的关注。本文总结发现, 中药主要通过调节免疫细胞、抑制炎症及纤维化信号通路、抑制氧化应激、平衡 MMP/TIMP、调节肠道菌群等方面来缓解肠道炎症, 降低 ECM 沉积, 从而达到干预“炎症-纤维化”级联反应的目的。

2.1 调节免疫细胞 当受到 LPS、IL、TNF- $\alpha$  等刺激时, Th 细胞及巨噬细胞会分泌大量炎症因子,

进一步放大炎症反应, 导致“炎症-纤维化”级联增强, 中药活性成分及复方通过平衡 T 细胞及诱导巨噬细胞极化, 从而抑制炎症性肠病-肠纤维化的进程。

2.1.1 平衡 T 细胞 Th 细胞在受到有害刺激时会分泌大量炎症因子参与炎症反应, 而 Treg 细胞能抑制 Th 细胞的功能, 使其分泌炎症因子的能力降低, 因此平衡 Th17/Treg 是对抗炎症反应的重要措施。研究发现, 清肠温中汤可抑制 Th17 上游合成蛋白表达, 进而减少 Th17 分泌, 并提高 Treg 细胞比例, 使 Th17/Treg 比值恢复正常水平, 并能减轻肠道氧化应激反应, 促进肠上皮细胞 ZO-1、Occludin 等蛋白的合成<sup>[50]</sup>。此外, Lai 等<sup>[51]</sup>发现乌药提取物可通过抑制上皮细胞内 JAK2/SATA3 信号通路活化来抑制小鼠体内 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 细胞分化, 恢复 Th17/Treg 平衡, 减少炎症因子释放。

因此, 中药复方与活性成分既能抑制 Th17 分化及炎症因子释放, 调节 Th17/Treg 平衡, 又能修复肠屏障, 体现出“免疫-屏障”的协同调控优势, 但现有研究多聚焦 Th17/Treg 比值变化, 而其具体机制尚需进一步明确。

2.1.2 诱导巨噬细胞极化 巨噬细胞在炎症性肠病-肠纤维化过程中具有双重作用, 即 M1 型巨噬细胞能分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子, 加剧炎症反应, M2 型巨噬细胞则能释放 IL-10、TGF- $\beta$  等抗炎因子并促进修复, 但是其过度极化又是加剧纤维化的危险因素。炎症性肠病长期炎症环境会导致 M1/M2 极化失衡, 免疫反应过度活化, 加重炎症反应, 激活 TGF- $\beta$ /Smad 等促纤维化信号通路, 导致 ECM 大量沉积<sup>[52]</sup>, 因此平衡巨噬细胞极化是抑制“炎症-纤维化”级联反应进程的关键。研究发现, 薏苡附子败酱汤通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制巨噬细胞向 M1 型极化, 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等水平, 同时促进其向 M2 型极化, 从而改善溃疡性结肠炎模型小鼠的炎症反应及黏膜损伤<sup>[53]</sup>。青蒿琥酯能抑制 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 从而抑制巨噬细胞向 M1 型极化, 且能促进 STAT6 磷酸化, 使巨噬细胞向 M2 型极化, 释放 IL-10, 减轻炎症反应, 修复肠黏膜<sup>[54]</sup>。

综上所述, 中药通过诱导 M1 型、M2 型巨噬细胞极化来干预“炎症-纤维化”进程, 但是 M2 型巨噬细胞在释放抗炎因子 IL-10 的同时亦能释放 TGF- $\beta$ , 而 TGF- $\beta$  作为 EMT 过程的重要因子能促

进肠纤维化，两者对抗“炎症-纤维化”进程的机理显然是矛盾的，因此中药通过诱导M2型干预该进程的具体机制仍待进一步探究。

2.2 抑制氧化应激 炎症性肠病过程中持续的炎症反应会导致M1型巨噬细胞释放大量ROS，它们不仅会破坏肠上皮细胞的紧密连接蛋白，作用于炎症信号通路加重炎症反应，还会激活纤维化相关信号通路加速ECM沉积，导致纤维化发生。针对这种氧化应激所牵涉的级联反应，中药活性成分及复方能通过多靶点作用展现出多维度调控特性。

Nrf2是清除ROS的核心分子，连翘苷能促进Nrf2核转位，升高血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性，清除自由基，降低IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平，减轻炎症反应，并抑制Col I、FN等ECM沉积<sup>[55]</sup>。黄芩苷能激活Nrf2信号通路，升高SOD、HO-1活性，减少IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等因子释放<sup>[56]</sup>，且能增强Claudin-3、Occludin等蛋白表达，从而缓解肠道炎症，修复肠黏膜；此外，其亦能抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，降低 $\alpha$ -SMA表达，从而干预肠纤维化<sup>[57]</sup>。姜黄素则通过激活Nrf2信号通路升高过氧化氢酶(catalase, CAT)、SOD活性，降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)、ROS水平，且其低、中剂量的抗氧化作用优于高剂量，亦能防止肠上皮细胞凋亡<sup>[58]</sup>。

因此，相较于现代医学药物的单一抗氧化作用，中药能通过抑制氧化应激而展现出对于炎症性肠病-肠纤维化过程调控的多靶点、多途径的独特优势，同时中药在发挥药用价值过程中的剂量选择是关键难题。

### 2.3 抑制相关信号通路传导

2.3.1 抑制炎症信号通路 炎症性肠病的持续炎症是肠纤维化发生发展的主要动因，长期炎症刺激导致免疫失衡，进一步放大炎症反应的同时会启动纤维化过程，激活成纤维细胞及其向肌成纤维细胞转化，使ECM大量沉积发生纤维化。中药复方及活性成分能通过靶向调控NF- $\kappa$ B、MAPK、JAK/STAT等多种炎症信号通路来降低TNF、ILs等因子水平，从源头抑制“炎症-纤维化”级联反应的进程。研究发现，葛根芩连汤能通过抑制NF- $\kappa$ B、MAPK信号通路，降低促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平并升高抗炎因子IL-10水平<sup>[59]</sup>。6-姜酚能抑制NF- $\kappa$ B蛋白的磷酸化，从而抑制NF- $\kappa$ B信号通路的过度活化，减少TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等炎症因子

的释放，达到控制炎症的作用<sup>[60]</sup>。黄连素亦能通过抑制NF- $\kappa$ B、JAK/STAT3信号通路，减少炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的释放<sup>[61]</sup>，同时还能增强ZO-1、Occludin等蛋白表达，修复肠黏膜屏障<sup>[62]</sup>。

抑制炎症反应是目前现代医学干预炎症性肠病-肠纤维化过程的主要内科手段，但单纯抑制炎症并不能降低肠纤维化发生的风险，而中药在干预炎症过程中亦可从其他方面抑制进展，因此挖掘中药除抗炎之外的多靶点途径对于干预该疾病的发生发展极为重要。

2.3.2 抑制纤维化信号通路 TGF- $\beta$ /Smad与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的异常激活是“炎症-纤维化”级联反应中的核心信号通路，两者均能加速炎症性肠病-肠纤维化进程，中药活性成分及复方能靶向抑制这2条通路延缓其进展。

在抑制TGF- $\beta$ /Smad信号通路方面，大建中汤通过抑制TGF- $\beta$ 1诱导的Smad2磷酸化，降低Col I、 $\alpha$ -SMA水平，达到干预肠纤维化的目的<sup>[63]</sup>。芍药汤与白头翁汤能协同作用发挥价值，它们除了通过抑制该信号通路活化减少 $\alpha$ -SMA、Col I生成之外<sup>[64-65]</sup>，还能抑制NF- $\kappa$ B信号通路，降低IL-6水平，从而缓解炎症<sup>[66]</sup>，达到多靶点干预、有效切断“炎症-纤维化”病理级联状态的目的。6-姜烯酚通过抑制Smad2磷酸化，降低 $\alpha$ -SMA mRNA表达，从而阻断TGF- $\beta$ 1/Smad2信号通路活化，减少Col、 $\alpha$ -SMA的合成<sup>[63]</sup>。

针对Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的干预策略更凸显中药的系统性优势。Wu等<sup>[67]</sup>发现，乌梅丸通过抑制该信号通路信号传导，从而降低 $\alpha$ -SMA、Col I、FN表达，并能同步抑制NF- $\kappa$ B、JAK/STAT信号通路，降低IL-6等因子水平，从而实现炎症与纤维化的协同干预。白藜芦醇则聚焦 $\beta$ -catenin蛋白稳定性调控，通过抑制其异常聚集维持Wnt信号动态平衡，达到降低 $\alpha$ -SMA、Col I水平、抑制纤维化进程的目的<sup>[68]</sup>。

以上研究共同明确中药通过TGF- $\beta$ /Smad、Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路来阻断炎症性肠病-肠纤维化进程，同时对炎症信号通路亦有影响，凸显出多通路协作特点，实现“抗炎-抗纤维化”的双重效应，但是目前缺乏中药活性成分与通路靶点的直接互作验证，将中药用于抗纤维化的临床转化方面尚存困难。

2.4 平衡MMP/TIMP MMP/TIMP失衡是导致

ECM沉积的核心环节，中药活性成分及复方能通过调控MMP/TIMP平衡以抑制纤维化发生，而其调控过程是通过不同靶点来完成。如黄芪汤通过调节PI3K/Akt信号通路及激活自噬来降低MMP-2、MMP-9表达，加快 $\alpha$ -SMA及Col I分解，防止其沉积<sup>[69]</sup>。杜仲多糖能升高MMP-1表达并降低TIMP-1、TGF- $\beta$ 1水平，在促进Col I、Col III降解的同时阻断促纤维化信号级联反应，两者协同以减少ECM的过度沉积<sup>[70]</sup>。佛手柑内酯则直接平衡TIMP-1/MMP-13比值<sup>[71]</sup>，既能抑制 $\alpha$ -SMA、Col I等ECM堆积，又能避免单一调控MMP或TIMP带来的组织修复障碍，从而防止纤维化。

综上所述，中药在通过MMP/TIMP途径干预纤维化过程中具有关键作用，而目前现代医学对于MMP/TIMP的特异性调控药物尚存空缺，因此中药在发挥关键调控作用的同时能为将来新药研发提供一定的参考价值。

2.5 调节肠道菌群 肠道菌群失调是炎症性肠病-肠纤维化的关键驱动因素，其不仅通过破坏黏膜屏障、增加黏膜通透性导致有害物质进入肠壁，从而引发炎症性肠病炎症，还能介导（肌）成纤维细

胞激活，使Col等ECM增加而加速肠纤维化。近年来研究发现，中药活性成分及复方能通过调节菌群结构干预炎症性肠病-肠纤维化，如四君子汤能通过增加双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌相对丰度并抑制大肠杆菌等致病菌增殖<sup>[72]</sup>，升高Occludin蛋白表达的同时抑制NF- $\kappa$ B信号通路，降低IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平，修复肠屏障功能，形成“菌群-黏膜屏障-免疫”的协同调控网络<sup>[73]</sup>，实现黏膜屏障重建与免疫稳态的双重调节。败酱草提取物亦能通过增加革兰氏阴性杆菌相对丰度，减少革兰氏阳性杆菌相对丰度，降低促炎抗菌肽 $\beta$ 防御素-2（human beta-defensin, HBD-2）水平，降低 $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$ 蛋白的异常高表达，并降低促炎因子IL-13水平，升高抗炎因子IL-10水平，有效阻断“炎症-纤维化”级联反应，延缓炎症性肠病-肠纤维化进程<sup>[74]</sup>。

综上所述，中药通过调节特定肠道菌群丰度影响TGF- $\beta$ /NF- $\kappa$ B等信号通路，干预“炎症-纤维化”级联反应的多维调控优势，研究汇总见表1~2。其多靶点特性为炎症性肠病-肠纤维化治疗提供了新思路，但是具体分子机制尚未完全阐明，中药活性成分的靶向作用路径尚需深入探析。

表1 中药活性成分及提取物干预炎症性肠病-肠纤维化机制汇总

分类	中药活性成分及提取物	来源	实验对象	药理作用	文献
—	乌药提取物	乌药	雄性 C57BL/6 小鼠	抑制炎症反应,调节免疫,抗炎	[51]
酯类	青蒿琥酯	青蒿	雄性 BALB/c 小鼠	抑制炎症反应	[54]
单萜类	连翘苷	连翘	雄性 C57BL/6J 小鼠	抑制氧化应激和炎症反应,减少胶原等合成	[55]
黄酮类	黄芩苷	黄芩	雄性 C57BL/6 小鼠	抑制炎症反应和氧化应激;减少成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,修复肠黏膜	[56-57]
多酚类	姜黄素	姜黄	RAW264.7 细胞	抑制氧化应激,抑制肠上皮细胞凋亡	[58]
酚类	6-姜酚	干姜	雄性 BALB/c 小鼠 TRPA1 敲除小鼠	抑制炎症反应和胶原等合成	[60,63]
生物碱类	黄连素	黄连	雄性 Wistar 大鼠,雄性 C57BL/6J 小鼠	抑制炎症反应,修复肠黏膜	[61-62]
多酚类	白藜芦醇	虎杖	雄性 C57BL/6 小鼠	抑制胶原等合成	[68]
多糖类	杜仲多糖	杜仲	SD 大鼠	抑制胶原合成和炎症反应	[70]
香豆素类	佛手柑内酯	补骨脂	雄性 C57BL/6 小鼠	抑制胶原等合成和炎症反应	[71]
—	败酱草提取物	败酱草	雄性 SD 大鼠	调节肠道菌群,抗炎	[74]

表2 中药复方干预炎症性肠病-肠纤维化机制汇总

中药复方	功效	实验对象	药理作用	文献
清肠温中汤	清肠化湿、健脾温中	雄性 C57BL/6 小鼠	调节免疫,抑制炎症反应,修复肠黏膜	[50]
薏苡附子败酱散	清热解毒、化脓消痈	雄性昆明小鼠	抑制炎症反应	[53]
葛根芩连汤	解表清里	雄性 C57BL/6 小鼠	抑制炎症反应,抗炎	[59]
大建中汤	温中补虚、降逆止痛	瞬时受体电位电锚蛋白1敲除小鼠	抑制胶原等合成	[63]
芍药汤	清热燥湿、调气和血	雄性 SD 大鼠	抑制胶原等合成和炎症反应	[64]
白头翁汤	清热解毒、凉血止痢	雌性 SD 大鼠,雄性 C57BL/6 小鼠	抑制胶原等合成和炎症反应;促进成纤维细胞凋亡,抑制氧化应激	[65-66]
乌梅丸	温脏安蛔	雄性 BALB/c 小鼠	抑制胶原等合成和炎症反应	[67]
黄芪汤	补气升阳、健脾利水	雄性 SD 大鼠	平衡 MMP/TIMP,抑制胶原等合成	[69]
四君子汤	益气健脾	雌雄各半 Wistar 大鼠	调节肠道菌群;抑制炎症反应,修复肠黏膜	[72-73]

### 3 结语与展望

肠纤维化作为炎症性肠病的典型并发症及不可避免地转归,目前临床治疗有限。本文通过回顾国内外文献,归纳炎症性肠病-肠纤维化的发生主要与EMT、上皮及免疫细胞介导的级联反应、氧化应激等有关。中药能通过调节免疫细胞、抑制炎症及纤维化信号通路、抑制氧化应激等方面来缓解肠道炎症反应,降低ECM沉积,达到抑制“炎症-纤维化”级联反应的目的,体现出传统医学独特优势的同时为干预炎症性肠病-肠纤维化提供理论依据及临床参考。

尽管中药在干预炎症性肠病-肠纤维化过程中取得一定成果,但仍存在不足。①目前研究主要集中于细胞及动物实验,且样本量普遍较少,缺乏大规模实验,亦缺乏临床研究验证疗效。②中药成分多样,药效发挥过程中涉及多个途径,而目前研究较为局限,对于多靶点、多机制的研究较少,未能充分揭示多机制优势。因此,未来研究可以利用网络药理学、基因组学等手段探索中医药的整体作用机制,同时争取在细胞及动物实验可靠的情况下将其尽早应用于临床实践,并为新药研发开拓基础。此外,微小RNA、长链非编码RNA在肠纤维化过程中的重要作用已被揭示<sup>[75-76]</sup>,但其病理尚需深入,因此本课题组着眼于此,旨在探讨中药通过调控RNA以干预炎症性肠病-肠纤维化的多靶点、多途径机制,为防治提供新思路。

#### 参考文献:

[1] 包云丽,汪哲,唐海茹,等. 1990-2019年中国炎症性肠病疾病负担及变化趋势分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(36): 4581-4586.

[2] Liu Z S, Huang Z Y, Wang Y, et al. Intestinal strictures in Crohn's disease: An update from 2023[J]. *United European Gastroenterol J*, 2024, 12(6): 802-813.

[3] Jiang H, Shen J, Ran Z. Epithelial-mesenchymal transition in Crohn's disease[J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(2): 294-303.

[4] Zhang Y, Zhuang H M, Chen K, et al. Intestinal fibrosis associated with inflammatory bowel disease: Known and unknown[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 138(8): 883-893.

[5] Frangogiannis N G. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20190103.

[6] Voelker J, Berg P, Sheetz M, et al. Anti-TGF- $\beta$ 1 antibody therapy in patients with diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 953-962.

[7] Cai X X, Huang Y H, Lin D C Y, et al. A comprehensive review of small molecules, targets, and pathways in ulcerative

colitis treatment[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 291: 117645.

[8] Poulsen A, Alexdóttir M S, Riis L B, et al. Serum biomarkers of collagen remodeling are associated with intestinal fibrosis and differentiates stenotic from luminal Crohn's disease patients: A pre- and post-resection longitudinal study[J]. *J Crohns Colitis*, 2025, 20(5): e40391838.

[9] Li C, Iness A, Yoon J, et al. Noncanonical STAT3 activation regulates excess TGF- $\beta$ 1 and collagen I expression in muscle of stricturing Crohn's disease[J]. *J Immunol*, 2015, 194(7): 3422-3431.

[10] Rudolph S, Roh T T, Longo B, et al. Perfused *in vitro* intestine tissue model to evaluate the role of stromal and immune cells in epithelial response to inflammatory cues and drug therapies[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2024, 7(9): 6078-6088.

[11] Lu Q, Yang M F, Liang Y J, et al. Immunology of inflammatory bowel disease: Molecular mechanisms and therapeutics[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1825-1844.

[12] Zhang Y, Wang J X, Sun H X, et al. TWIST1<sup>+</sup> FAP<sup>+</sup> fibroblasts in the pathogenesis of intestinal fibrosis in Crohn's disease[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(18): e179472.

[13] Takada M, Pinnawala U C, Hirano S, et al. The interleukin-1 $\alpha$  stimulated expression of the wrinkle-inducing elastase neprilysin in adult human dermal fibroblasts is mediated *via* the intracellular signaling axis of ERK/JNK/c-Jun/c-Fos/AP-1[J]. *J Dermatol*, 2025, 52(1): 24-34.

[14] Kwak M S, Cha J M, Jeon J W, et al. Uncovering novel pre-treatment molecular biomarkers for anti-TNF therapeutic response in patients with Crohn's disease[J]. *J Funct Biomater*, 2022, 13(2): 36.

[15] Steiner C A, Koch S D, Evanoff T, et al. The TNF<sup>ΔARE</sup> mouse as a model of intestinal fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(8): 1013-1028.

[16] Vebr M, Pomahacova R, Sykora J, et al. A narrative review of cytokine networks: Pathophysiological and therapeutic implications for inflammatory bowel disease pathogenesis[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3229.

[17] Curciarello R, Docena G H, Macdonald T T. The role of cytokines in the fibrotic responses in Crohn's disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 126.

[18] Yoo J H, Holubar S, Rieder F. Fibrostenotic strictures in Crohn's disease[J]. *Intest Res*, 2020, 18(4): 379-401.

[19] Liang J, Dai W G, Liu C H, et al. Gingerenone A attenuates ulcerative colitis *via* targeting IL-17RA to inhibit inflammation and restore intestinal barrier function[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(28): e2400206.

[20] Li J, Liu L, Zhao Q, et al. Role of interleukin-17 in pathogenesis of intestinal fibrosis in mice[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(7): 1971-1979.

[21] Bamias G, Pizarro T T, Cominelli F. Immunological regulation of in-testinal fibrosis in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(3): 337-349.

[22] Ebihara S, Urashima T, Amano W, et al. Macrophage

- polarization toward M1 phenotype in T cell transfer colitis model[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 411.
- [23] Lis L L, Buset C, Seco C M, *et al.* Is the macrophage phenotype determinant for fibrosis development? [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1747.
- [24] Gorreja F, Bendix M, Rush S T A, *et al.* Fecal supernatants from patients with Crohn's disease induce inflammatory alterations in M2 macrophages and fibroblasts[J]. *Cells*, 2023, 13(1): 60.
- [25] Peng S, Shen L, Yu X Y, *et al.* The role of Nrf2 in the pathogenesis and treatment of ulcerative colitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1200111.
- [26] Sahoo D K, Heilmann R M, Paital B, *et al.* Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1217165.
- [27] Wang Y F, Huang B, Jin T, *et al.* Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease and the prospects of mesenchymal stem cell therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 835005.
- [28] Li X, Wang C C, Zhu J, *et al.* Sodium butyrate ameliorates oxidative stress-induced intestinal epithelium barrier injury and mitochondrial damage through AMPK-mitophagy pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3745135.
- [29] Younesi F S, Miller A E, Barker T H, *et al.* Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(8): 617-638.
- [30] Rieder F, Mukherjee P K, Massey W J, *et al.* Fibrosis in IBD: from pathogenesis to therapeutic targets[J]. *Gut*, 2024, 73(5): 854-866.
- [31] Seekata A M, Safdar N, Khanna S. The role of the gut microbiome in colonization resistance and recurrent *Clostridioides difficile* infection[J]. *Ther Adv Gastroenterol*, 2022, 15: 17562848221134396.
- [32] 韩丹, 孙宏文. 双歧杆菌治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(20): 2268-2271.
- [33] Chokr D, Cornu M, Neut C, *et al.* Adherent invasive *Escherichia coli* (AIEC) strain LF82, but not *Candida albicans*, plays a profibrogenic role in the intestine[J]. *Gut Pathog*, 2021, 13(1): 5.
- [34] Iheozor E Z, Gordon M, Clegg A, *et al.* Interventions for maintenance of surgically induced remission in Crohn's disease: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9(9): CD013210.
- [35] Lin S N, Wang J, Mukherjee P K, *et al.* The functional role of the extracellular matrix in inflammatory bowel disease associated gut fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2025, 139: 29-48.
- [36] Wei W, Zhang Y S, Qian Y, *et al.* Wound treatment with curcumin prevents hypertrophic scarring and promotes remodeling by inhibiting fibroblast activation and regulating collagen deposition[J]. *Arch Dermatol Res*, 2025, 317(1): 767.
- [37] Sagi I, Talmi F D, Arkadash V, *et al.* Matrix metalloproteinase protein inhibitors: highlighting a new beginning for metalloproteinases in medicine[J]. *Met Med*, 2016, 3: 31-47.
- [38] Sosna B, Aebischer D, Mysliwiec A, *et al.* Selected cytokines and metalloproteinases in inflammatory bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 202.
- [39] Alexdottir M S, Pehrsson M, Domislovic V, *et al.* Neutrophil-mediated type IV collagen degradation is elevated in patients with mild endoscopic ulcerative colitis reflecting early mucosal destruction[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 1641.
- [40] Biel C, Faber K N, Bank R A, *et al.* Matrix metalloproteinases in intestinal fibrosis[J]. *J Crohns Colitis*, 2024, 8(3): 462-478.
- [41] Lenti M V, Santacroce G, Broglio G, *et al.* Recent advances in intestinal fibrosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2024, 96: 101251.
- [42] Zheng S, Xue T, Wang B, *et al.* Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: The mechanisms of signaling pathway regulations[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1781-1798.
- [43] Sawoo R, Bishayi B. TLR4/TNFR1 blockade suppresses STAT1/STAT3 expression and increases SOCS3 expression in modulation of LPS-induced macrophage responses[J]. *Immunobiology*, 2024, 229(5): 152840.
- [44] Ling F M, Chen Y D, Li J R, *et al.* Estrogen receptor  $\beta$  activation mitigates colitis-associated intestinal fibrosis via inhibition of TGF- $\beta$ /Smad and TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2025, 31(1): 11-27.
- [45] Li X Z, Chen J G, Xie M H, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stromal cells alleviate intestinal fibrosis: The role of tumor necrosis factor-stimulated gene 6 protein[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112693.
- [46] Guan X Y, He Y N, Wei Z C, *et al.* Crosstalk between Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and NF- $\kappa$ B signaling contributes to apical periodontitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107843.
- [47] Lewis A, Sánchez S, Berti G, *et al.* Small-molecule Wnt inhibitors are a potential novel therapy for intestinal fibrosis in Crohns disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(19): 1405-1423.
- [48] Li N S, Ooyang Y B, Xu X B, *et al.* MiR-155 promotes colitis-associated intestinal fibrosis by targeting HBP1/Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(10): 4765-4775.
- [49] Bernatik O, Paclikova P, Srganji R, *et al.* Activity of Smurf2 ubiquitin ligase is regulated by the Wnt pathway protein Dishevelled[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1147.
- [50] Xia S W, Chen L, Li Z H, *et al.* Qingchang Wenzhong decoction reduce ulcerative colitis in mice by inhibiting Th17 lymphocyte differentiation[J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154460.
- [51] Lai H M, Yang Z B, Lou Z H, *et al.* Root extract of *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. modulates the Th17/Treg balance to attenuate DSS-induced colitis in mice by IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 615506.

- [52] 陈潭, 陈艳. 巨噬细胞极化调控纤维化机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(5): 1465-1473.
- [53] 孙璐瑶. 薏苡附子败酱汤抑制 M1 型巨噬细胞改善溃疡性结肠炎[D]. 开封: 河南大学, 2024.
- [54] 陶娅. 青蒿琥酯纳米乳通过促进巨噬细胞 M2 极化缓解溃疡性结肠炎[D]. 扬州: 扬州大学, 2024.
- [55] Xue H H, Li P J, Guo J, et al. Phillygenin ameliorates tight junction proteins reduction, fibrosis, and apoptosis in mice with chronic colitis via TGR5-mediated PERK-eIF2 $\alpha$ -Ca<sup>2+</sup> pathway[J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(1): 101042.
- [56] 鲍明隆, 孙心怡, 梁梅, 等. 黄芩苷通过抑制核因子- $\kappa$ B 和激活核因子-E2 相关因子 2 信号通路缓解脂多糖诱导的小鼠空肠炎症和氧化应激[J]. 动物营养学报, 2022, 34(2): 1217-1229.
- [57] 周双容, 张容. 黄芩苷减轻放射诱导的大鼠肠纤维化[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2020, 29(3): 237-244.
- [58] Lin X Y, Bai D P, Wei Z X, et al. Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216711.
- [59] 许瑶瑶, 蔡巧燕, 赵春雨, 等. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨葛根黄连黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 福建中医药, 2023, 54(9): 27-33.
- [60] Guo S S, Geug W Y, Chen S, et al. Ginger alleviates DSS-induced ulcerative colitis severity by improving the diversity and function of gut microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 632569.
- [61] Yu Z C, Cen Y X, Wu B H, et al. Berberine prevents stress-induced gut inflammation and visceral hypersensitivity and reduces intestinal motility in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(29): 3956-3971.
- [62] Zhang L C, Wang Y, Tong L C, et al. Berberine alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis by improving intestinal barrier function and reducing inflammation and oxidative stress[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3374-3382.
- [63] Hiraishi K, Kurahara L H, Sumiyoshi M, et al. Daikenchuto (Da-Jian-Zhong-Tang) ameliorates intestinal fibrosis by activating myofibroblast transient receptor potential ankyrin 1 channel[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(35): 4036-4053.
- [64] 吴东升, 李嫣红, 阳玉婷, 等. 芍药汤通过 PPAR $\gamma$  调控 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路对溃疡性结肠炎湿热内蕴证肠纤维化上皮间质转化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(11): 94-99.
- [65] 蒋伟冬, 陆金根, 董艳, 等. 白头翁汤对放射性肠炎大鼠一般情况及纤维化因子的影响[J]. 西部中医药, 2020, 33(6): 7-12.
- [66] 高颖, 王遥, 安佰平, 等. 白头翁汤对放射性肠炎小鼠的抗炎和抗凋亡作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 827-830.
- [67] Wu F, Shao Q Q, Hu M L, et al. Wu-Mei-Wan ameliorates chronic colitis-associated intestinal fibrosis through inhibiting fibroblast activation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112580.
- [68] 刘鑫, 吴亚刚, 刘凯丽, 等. 白藜芦醇对小鼠溃疡性结肠炎的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(5): 447-453.
- [69] Mai J, Hou T, Shi J, et al. Huangqi Decoction reduces liver fibrosis in rats by modulating PI3K/Akt/mTOR signaling and promoting autophagy[J]. *Biomol Biomed*, 2025, 25(6): 1369-1376.
- [70] 王乾宇, 王文佳, 奚锦, 等. 杜仲多糖对肝纤维化模型大鼠 I, III 型胶原蛋白, MMP-1, TIMP-1 及 TGF- $\beta$ <sub>1</sub> mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 153-158.
- [71] Gao C, Hu Z H, Cui Z Y, et al. Angelica dahurica extract and its effective component bergapten alleviated hepatic fibrosis by activating FXR signaling pathway[J]. *J Nat Med*, 2024, 78(2): 427-438.
- [72] 曹静, 查安生. 四君子汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群调节作用研究[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(1): 102-104.
- [73] 杨维肖, 李毅, 李荣荣, 等. 四君子汤治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(2): 92-96; 100.
- [74] 赵慧巧, 卢年华, 苏雅迪, 等. 基于“肠道菌群调控  $\beta$ -防御素 2”探究败酱草对 IBD 肠纤维化大鼠的作用机制[J]. 神经药理学报, 2023, 13(1): 8-15; 29.
- [75] Chen W, Xu Z Y, Jiang J J, et al. LncRNA MSC-AS1 regulates SNIP1 SUMOylation-mediated EMT by binding to SENP1 to promote intestinal fibrosis in Crohn's disease[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 1): 129921.
- [76] Cao Y L, Li J J, Qiu S J, et al. LncRNA XIST facilitates hypertrophy of ligamentum flavum by activating VEGFA-mediated autophagy through sponging miR-302b-3p[J]. *Biol Direct*, 2023, 18(1): 25.