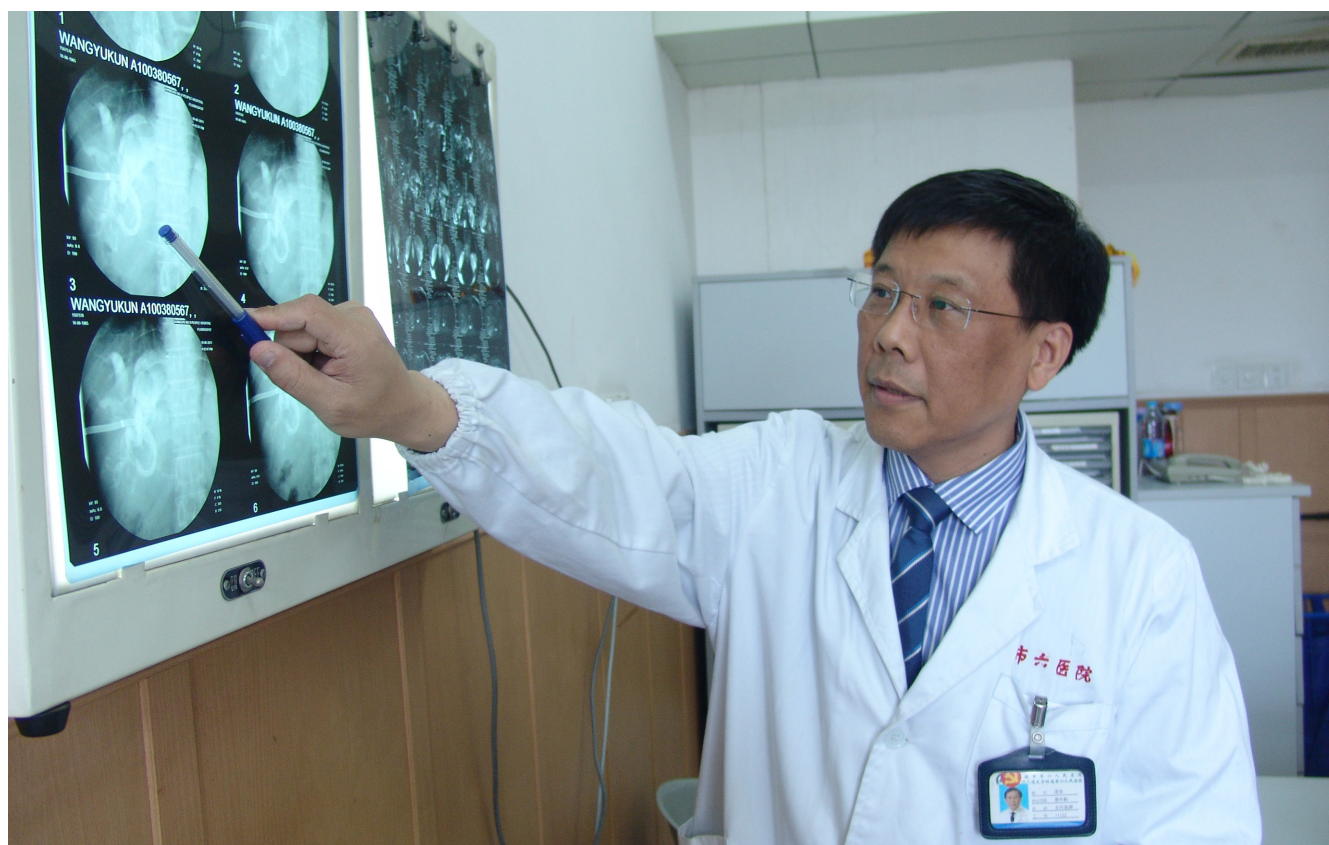


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 8 月 8 日 第 30 卷 第 15 期 (Volume 30 Number 15)



15 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 665 重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值
封波, 郑佳睿
- 661 葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展
舒雁, 惠华英, 谭周进

文献综述

- 668 紧密连接蛋白Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展
许祖知, 费书珂
- 674 STING信号通路在肝脏疾病中的作用及研究进展
魏霞, 张定棋, 张霖璋, 刘伟, 刘平, 徐莹

临床实践

- 680 牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤中的应用
许捷鸿, 陈志新
- 686 酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响
王凌, 林霞, 戚国勇

消 息

- 660 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
679 《世界华人消化杂志》修回稿须知
692 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

汪昱, 教授, 硕士研究生导师, 上海交通大学附属第六人民医院普外科主任医师, 致力于胃肠道肿瘤的临床诊治及研究30余年, 擅长胃肠道肿瘤的腹腔镜微创手术、开腹手术及手术前后的综合治疗. 主要从事胃肠道肿瘤转移及术后复发的分子机制研究. 主持并完成多项治疗大肠癌的药物临床试验. 主编或参编《胃肠肿瘤治疗学》、《胃肠肿瘤手术学》、《肠屏障功能基础与临床》等著作, 主持或参与完成国家自然科学基金课题2项、上海市科委课题3项. 累计发表SCI及核心期刊论文20余篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 655 Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B
Feng B, Zheng JR
- 661 Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction
Shu Y, Hui Y, Tan ZJ

REVIEW

- 668 Progress in research of tight junction protein claudin-3 in hepatobiliary systemic diseases
Xu ZZ, Fei SK
- 674 Role of STING signaling pathway in liver diseases
Wei X, Zhang DQ, Zhang LZ, Liu W, Liu P, Xu Y

CLINICAL PRACTICE

- 680 Application of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in treatment of gastric submucosal tumors
Xu JH, Cheng ZX
- 686 Effect of live *Clostridium typhimurium* tablets on nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones
Wang L, Lin X, Qi Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 15 August 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu Wang, Chief Physician, Department of Surgery, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, No. 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. wangyu11122@sina.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
Proof Editor: *Xiang Li*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date August 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展

舒雁, 惠华英, 谭周进

舒雁, 惠华英, 谭周进, 湖南中医药大学, 湖南省长沙市 410208

舒雁, 硕士研究生, 研究方向为方剂配伍疗效的微生物学机理研究。

基金项目: 国家自然科学基金项目, No. 81874460.

作者贡献分布: 本文综述由舒雁完成; 谭周进和惠华英审校。

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市岳麓区学士路300号, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

收稿日期: 2022-05-09

修回日期: 2022-05-28

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-08-08

Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction

Yan Shu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan

Yan Shu, Hua-Ying Hui, Zhou-Jin Tan, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81874460.

Corresponding author: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, No. 300 Xueshi Road, Yuelu District, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2022-05-09

Revised: 2022-05-28

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-08-08

Abstract

Gegen Qinlian decoction is a classical compound prescription of traditional Chinese medicine, and modern research shows that it has many pharmacological effects, such as anti-oxidative, anti-inflammatory, immunity-enhancing, intestinal mucosal barrier-protecting, and intestinal flora-regulating

effects. Gegen Qinlian decoction has been used to treat various intestinal diseases, which embodies the dialectical treatment feature of "treating the same disease with different therapies" in traditional Chinese medicine; its mechanism of "treating the same disease" may be related to regulating the intestinal flora, anti-inflammation, regulating immunity, and maintaining intestinal barrier function. This article reviews the pathogenic factors and pathogenesis of infectious diarrhea, irritable bowel syndrome-diarrhea, ulcerative colitis, and colorectal cancer, as well as the therapeutic mechanism and clinical research of Gegen Qinlian decoction in treating these intestinal diseases, and explores the effect of Gegen Qinlian decoction on intestinal diseases, with an aim to provide a theoretical basis for treating intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gegen Qinlian decoction; Intestinal diseases; Research progress

Citation: Shu Y, Hui Y, Tan ZJ. Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(15): 661-667

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/661.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.661>

摘要

葛根芩连汤是中医经典复方, 现代研究表明其具有抗氧化、抗炎、增强机体免疫、保护肠黏膜屏障以及调节肠道菌群等多种药理作用。葛根芩连汤用于治疗多种肠道疾病, 体现了中医学异病同治的辨治特色, 其同治机制可能与其具有调节肠道菌群、抗炎和维护肠道屏障功能有关。本文从感染性腹泻、腹泻型肠易激综合征、溃疡性结肠炎和结直肠癌四种肠道疾病的发病因素、病机以及葛根芩连汤对其疗效机制和临床研究方面出发, 探讨葛根芩连汤对于肠道疾病

的作用, 以冀为葛根芩连汤治疗肠道疾病提供更多理论依据。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 葛根芩连汤; 肠道疾病; 研究进展

核心提示: 葛根芩连汤作用广泛, 安全有效, 用于治疗多种肠道疾病(湿热型), 体现了中医学异病同治的辨证特色, 其同治机制可能与其具有调节肠道菌群、抗炎和维护肠道屏障功能有关。临床上, 葛根芩连汤结合西药、针灸、穴位敷贴以及心理干预等手段, 疗效更加显著。

文献来源: 舒雁, 惠华英, 谭周进. 葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志. 2022; 30(15): 661-667

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/661.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.661>

0 引言

葛根芩连汤源于张仲景所著《伤寒论·辨太阳病脉证并治》第34条:“太阳病, 桂枝证, 医反下之, 利遂不止, 脉促者, 表未解也, 喘而汗出, 葛根黄芩黄连汤主之”^[1]。方中由葛根、黄芩、黄连、甘草四药组成, 具有清热利湿、解表清里之功。由于葛根芩连汤的病机、主治与现代肠道炎性疾病相似, 因此也用于治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、感染性腹泻等肠道疾病^[2]。现代研究表明^[3,4]葛根芩连汤中含有葛根素、大豆苷、黄芩苷、小檗碱、黄连碱、甘草酸等多种有效成分, 具有解热、抗菌、抗炎、抗肿瘤、止泻、解痉、增强免疫功能、降糖降脂、抗心律失常等多种药理作用。近年来, 由于葛根芩连汤能够影响多种靶点信号通路以及具有多种作用机制, 其治疗肠道疾病受到越来越多的关注^[5,6]。肠道疾病的发生与肠道微生态的失调密切相关, 而葛根芩连汤对肠道微生态包括肠道菌群、肠道结构、肠道免疫系统在内的微生态系统, 有调节作用^[7]。葛根芩连汤可通过调节肠道菌群、维护肠道屏障功能、抗炎等作用来恢复肠道微生态的平衡, 进而达到治疗疾病的目的。葛根芩连汤对肠道菌群的作用表现为“双向调节菌群”, 如上调双歧杆菌属等益生菌属, 下调Tyzzerella属等机会致病菌属, 抑制大肠埃希菌等致病菌属, 使肠道菌群结构向正常状态转归。葛根芩连汤还可通过影响肠道菌群增加体内肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的含量、减少肠道炎症因子和加强肠道紧密连接, 维持肠道屏障和内环境的稳定, 从而发挥对疾病的防治作用^[8]。本文综述了感染性腹泻、腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D)、

UC和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)四种肠道疾病的发病因素、中西医病机以及葛根芩连汤对其发挥的疗效机制和临床研究。

1 葛根芩连汤治疗感染性腹泻

1.1 感染性腹泻 腹泻分为感染性腹泻和非感染性腹泻, 感染性腹泻是由细菌、病毒、肠道寄生虫等病原体引起的, 以腹泻、发热、腹痛为主要症状^[9]。根据病原体不同将感染性腹泻分为细菌性腹泻、病毒性腹泻、寄生虫性腹泻、真菌性腹泻, 主要致病菌为大肠埃希菌、霍乱弧菌、空肠弯曲菌, 主要致病病毒为轮状病毒、诺如病毒和星状病毒^[10]。细菌性腹泻致病机制包括肠毒素性、侵袭性和黏附性, 肠毒素性的病原菌产生肠毒素影响肠黏膜细胞分泌功能, 侵袭性的病原菌侵袭破坏上皮细胞、固有层、肠系膜淋巴结等, 并在体内繁殖, 产生炎症因子导致炎症反应, 黏附性的病原菌黏附于上皮细胞刷状缘, 使之变钝、扭曲, 可致吸收障碍性腹泻或渗透性腹泻。病毒性腹泻致病机制是病毒破坏肠上皮细胞, 又使刷状缘表面的双糖酶活性降低, 引起吸收障碍性腹泻或渗透性腹泻^[11]。西医治疗感染性腹泻以补液、抗感染为主, 诺氟沙星胶囊是广谱抗菌药, 虽可以缓解腹泻症状, 但治疗效果不理想、副作用大且不良反应较多。感染性腹泻在中医中属于“泄泻”“暴泻”范畴, 中医学认为, 感染性腹泻的根本原因是肠道湿热郁结, 湿热可伤肠道气血, 导致气血相搏结、损伤脂膜、耗伤气阴, 则见黏液便、腹痛和腹泻^[12,13]。故治疗应以清热利湿、解表清里为原则, 可用葛根芩连汤治疗。

1.2 葛根芩连汤治疗感染性腹泻的作用机制 葛根芩连汤治疗感染性腹泻发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制病原体增殖等作用。葛根芩连汤通过升高有益菌群来调节感染性腹泻肠道菌群失衡。研究表明^[14], 葛根芩连汤调节了大肠埃希菌感染小型腹泻猪肠道菌群结构, 增加了产生SCFAs细菌的相对丰度, 包括Akkermansia, Bacteroides, Clostridium, Ruminococcus和Phascolarctobacterium, 而SCFAs可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶和核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路发挥抗炎作用。葛根芩连汤抑制感染性腹泻炎症因子释放发挥抗炎作用。研究表明^[15], 葛根芩连汤降低感染性腹泻肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, 从而减轻了肠黏膜炎症反应。葛根芩连汤还可保护感染性腹泻肠道黏膜屏障。姜东旭等^[16]发现葛根芩连汤可降低感染性腹泻(湿热型)患者血清内毒素、可溶性白细胞分化抗原14水平, 抑制其炎症反应及肠壁损伤, 改善患者症状。Liu等^[17]发现葛根素、黄芩苷和盐酸小檗碱预处理后, 减

少肠毒素性大肠杆菌粘附, 改善上皮细胞形态, 保护肠道黏膜屏障, 盐酸小檗碱预处理可通过调节猪肠上皮细胞NF- κ B信号通路降低炎症反应。葛根芩连汤可抑制感染性腹泻致病病原体大肠杆菌和大肠埃希菌的增殖。凌霄^[18,19]发现葛根芩连汤治疗大肠杆菌感染性腹泻主要通过吸收入血的葛根素、黄芩苷发挥抗炎作用和滞留在肠道而未透肠吸收的功效成分产生局部抑菌作用, 还发现葛根芩连汤可抑制大肠埃希菌感染性腹泻的细菌增殖和减少TNF- α 和IL-6释放。上述表明, 葛根芩连汤可抑制致病菌生长, 促进有益菌生长和定植, 促进肠道菌群代谢产物SCFAs产生, 抑制炎症信号通路以及炎症因子释放改善肠道黏膜炎症, 恢复肠道微生态来治疗感染性腹泻。

1.3 葛根芩连汤治疗感染性腹泻的临床研究 为了在临床上取得更好的治疗效果, 葛根芩连汤可联合西药治疗感染性腹泻, 且治疗效果比单用西药好。研究发现^[20-22], 葛根芩连汤以及加味葛根芩连汤联合西药治疗感染性腹泻(湿热型)比单用西药治疗效果更好, 患者症状明显改善。葛根芩连汤联合西药治疗小儿轮状病毒感染性腹泻比单用西药黏膜损伤程度低, 并且有效缩短发热和呕吐的时间^[23]。

2 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征

2.1 腹泻型肠易激综合征 IBS-D以反复腹痛、腹胀、排便频率和大便性状改变为特征的功能性肠道疾病^[24]。目前IBS-D发病因素和病机仍未十分明确, 可能与肠道微生态紊乱、胃肠道动力异常、肠黏膜通透性和肠上皮屏障功能改变、内脏高敏感性增加、“脑-肠-菌”轴失调、肠道免疫功能失调、遗传与环境因素、精神心理因素异常(如应激和焦虑)等有关^[25]。参与调控IBS-D的常见信号通路有Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)/NF- κ B信号通路等^[26]。中医认为IBS-D多为感受外邪、饮食所伤、情志失调、病后体虚等因素导致脏腑功能、肠道分清泌浊及正常传导功能失常^[27]。IBS-D证型主要分为脾虚湿盛证、脾胃湿热证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证及寒热错杂证^[28]。张声生等^[29]研究发现, 试验组的脾胃湿热型IBS-D采用葛根芩连汤加减, 与匹维溴胺对照组比较, 试验组临床疗效显著, 说明葛根芩连汤可用于治疗脾胃湿热型IBS-D。

2.2 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制 葛根芩连汤治疗IBS-D可能发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制胃肠道运动等作用。由于IBS-D存在肠道菌群的失调^[30], 葛根芩连汤又有促进肠道菌群平衡的作用, 葛根芩连汤可能通过调节菌群对IBS-D发挥疗效作用, 但葛根芩连汤治疗IBS-D对于肠道

菌群的作用机制和信号通路尚待进一步研究。葛根芩连汤对IBS-D还发挥抗炎、保护肠道黏膜屏障和抑制胃肠道运动等作用。刘瑞娟等^[31]研究表明了加味葛根芩连汤可减少, 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、TNF- α 的分泌, 促进IL-10的生成, 从而达到减少脾胃湿热型IBS-D胃肠分泌, 抑制胃肠道运动, 促进促炎因子与抗炎因子的动态平衡, 减少肠道黏膜的损伤, 促进肠道黏膜的修复的目的。

2.3 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究 袁兵等^[32]研究发现葛根芩连汤在脾胃湿热型IBS-D的治疗中与复方谷氨酰胺肠溶胶囊联合匹维溴铵片、双歧杆菌三联活菌胶囊治疗疗效无明显差异, 但效价比高, 值得临床推广应用。但司徒淳羽^[33]研究发现, 葛根芩连汤治疗脾胃湿热型IBS-D的有效率比双歧杆菌三联活菌高。葛根芩连汤加减用药对治疗脾胃湿热型IBS-D也有较好的临床效果^[34]。加味葛根芩连汤临床上能改善脾胃湿热型IBS-D患者的腹泻、腹痛、口渴、小便短黄、肛门灼热等临床症状, 其联合穴位贴敷治疗疗效更佳^[35]。李慧敏等^[36]发现葛根芩连汤灌肠结合针灸治疗IBS-D比单纯匹维溴铵片治疗的效果更好。多数IBS-D患者有惊恐、烦躁、不安、紧张等心态, 产生消极的应对方式又加重了腹痛腹泻的症状^[37]。在药物治疗的同时给予合理情绪疗法可以减少患者的焦虑和抑郁, 改善IBS-D患者的腹痛和腹泻的症状^[38]。研究发现^[39], 在脾胃湿热型IBS-D药物治疗的同时, 重视患者的情绪状况, 配合心理干预, 症状缓解明显, 生活质量提高。加以心理疏导、心理治疗等心理干预, 其中医病机是疏肝理气, 调畅气机, 运化复建, 诸症得除。说明临床上葛根芩连汤可联合西药、针灸、穴位贴敷以及心理干预等治疗方式治疗IBS-D, 效果更佳。

3 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎

3.1 溃疡性结肠炎 UC是发生在结肠和直肠的一种慢性非特异性炎症性疾病, 病变局限于大肠黏膜及黏膜下层, 炎症容易反复发作, 有癌变的可能。UC病因尚未完全清楚, 发病机制包括遗传、环境、精神、肠上皮屏障功能障碍、肠道菌群和免疫失调因素等, 其中免疫失调是重要因素。UC以腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重为主要临床表现, 属于中医“泄泻”“痢疾”“肠癖”等范畴^[40]。中医学认为UC多由外感邪毒、情志失调、饮食不节及脏腑虚损所致, 其基本病机为湿热蕴肠, 酿腐成脓, 气滞络瘀导致肠膜血络受损, 腐败成疡^[41]。目前, UC的常规治疗主要包括5-氨基水杨酸、糖皮质激素和免疫抑制等药物, 这可能有助于缓解患者的部分症状, 但长期服用有药物毒性、感染等副作用, 并且短期复发率

表 1 葛根芩连汤治疗UC的信号通路

信号通路	信号通路在UC中的作用	葛根芩连汤对UC作用
IL-6/JAK2/STAT3信号通路	JAK2/STAT3信号通路可引起炎症介质IL-6的表达, 引起UC结肠黏膜的免疫反应	葛根芩连汤显著抑制JAK2和STAT3的磷酸化, 减少炎症介质IL-6的表达, 改善代谢, 抑制炎症反应, 减轻UC结肠黏膜损伤 ^[45]
TLRs/NF-κB信号通路	TLRs/NF-κB信号通路过度激活导致TNF-α、IL-6、IL-8等炎症介质的过度表达, 引起炎症反应, 造成UC肠黏膜屏障的损伤	葛根芩连汤通过下调的UC小鼠结肠黏膜NF-κB、TNF-α蛋白相对表达量减少黏膜损伤 ^[46]
MMP-9/p38 MAPK信号通路	MMP-9能够通过诱导p-p38 MAPK来破坏紧密连接蛋白, p38 MAPK磷酸化促发炎症反应, MAPK信号通路磷酸化, 增加紧密连接蛋白的表达, 从而修复活化的p38 MAPK 通路还可促进胞内TNF-α, UC肠道黏膜屏障功能 ^[47]	葛根芩连汤抑制MMP-9和TNF-α, IL-1β的表达, 阻止p38
IL-17信号通路	IL-1β等细胞因子的分泌, 介导UC炎症的发生 Th17细胞主要通过释放炎症因子IL-17加剧UC炎症反应, 而Treg细胞可抑制抗原呈递细胞及T细胞功能, 减少炎症细胞因子及抗体产生	葛根芩连汤可降低结肠组织中维甲酸相关孤儿受体γt蛋白表达来降低外周血中Th17细胞比例, 上调叉头状/翅膀状螺旋转录因子表达来提高Treg比例, 维持Th17/Treg平衡, 减少结肠组织中γ-干扰素表达, 发挥抗炎作用 ^[48]
TNF信号通路	TNF通路的核心因子TNF-α是UC发生、发展过程中的重要炎症介质, 可通过调节中性粒细胞和巨噬细胞浸润参与UC	葛根芩连汤调控TNF通路发挥抗炎作用 ^[49]
Notch信号通路	Notch信号在急性UC小鼠中异常活跃, 而在慢性UC模型中, 葛根芩连汤通过双向调节Notch信号通路性UC小鼠中异常低活跃	维持黏膜稳态, 从而恢复结肠上皮损伤 ^[50]

UC: 溃疡性结肠炎; IL-6: 白细胞介素-6; IL-8: 白细胞介素-8; IL-1β: 白细胞介素-1β; IL-17: 白介素-17; JAK2: Janus酪氨酸蛋白激酶2; STAT3: 信号转导及转录激活因子3; TLRs: Toll样受体; NF-κB: 核因子-κB; TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; MMP-9: 基质金属蛋白-9; p38 MAPK: p38丝裂原活化蛋白激酶; Th17细胞: 17型辅助性T细胞; Treg细胞: 调节性T细胞。

高^[42]。目前的研究表明, 中药可以作为UC的辅助治疗, 其优势有疗效高、患者可接受性好、安全性好和相关的经济成本较低。葛根芩连汤为仲景名方, 被广泛用于治疗腹泻相关疾病, 用于治疗UC取得良好疗效。

3.2 葛根芩连汤对UC作用机制 葛根芩连汤治疗UC发挥调节肠道菌群、抗炎、保护肠黏膜屏障功能和抗氧化应激损伤等作用。葛根芩连汤可能通过恢复肠道菌群失衡和发挥抗炎作用治疗UC。研究表明^[43], 葛根芩连汤显著升高了有益菌乳酸杆菌属丰度, 降低了有害菌韦荣球菌科未定属、埃希菌-志贺菌属和肠球菌属丰度, 同时, 葛根芩连汤的处理降低了单核细胞比例和肠道菌群紊乱释放的脂多糖水平, 增加了分泌型免疫球蛋白A水平。赵益等^[44]发现葛根芩连汤通过升高UC白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)表达和降低白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)的表达抑制炎症反应, 从而发挥治疗作用。大量的研究表明^[45-50], 葛根芩连汤通过调节免疫反应, 抑制炎症反应、保护肠道黏膜屏障功能发挥对UC治疗作用, 表1对这些方面所涉及到的细胞信号通路进行了综合。葛根芩连汤对于UC抗炎以及保护肠黏膜屏障信号通路已有较多研究, 更加说明葛根芩连汤可从通过多靶点、多通路等对UC发挥作用。精神压力过大和饮食刺激等会导致UC患者出现氧化应激反应破坏肠黏膜组织, 而研究发现^[44,51], 葛根芩连汤可改

善UC大鼠的氧化应激反应导致的结肠组织损伤, 通过增加血浆中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和降低髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和NO的表达发挥抗氧化作用, 还可通过上调核因子E2相关因子2(nuclear related factor 2, Nrf2)/醌氧化还原酶(quinone oxidoreductase, NQO1)信号通路对抗结肠组织中的氧化应激损伤。

3.2 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎的临床研究 临床上, 温针灸配合葛根芩连汤加减保留灌肠、葛根芩连汤加减联合美沙拉嗪治疗湿热型UC患者, 可缓解肠道症状, 提高临床疗效^[52,53]。葛根芩连汤联合益生菌治疗UC有效率高, 可有效改善患者的睡眠状态^[54]。说明临床上葛根芩连汤可联合西药、针灸或益生菌治疗UC, 尤其是益生菌, 治疗效果良好。

4 葛根芩连汤治疗结直肠癌

4.1 结直肠癌 CRC是发生于结肠或者直肠的慢性、高度异质性的恶性肿瘤, 以直肠、乙状结肠最为常见, 其发病率、病死率分别居全球恶性肿瘤的第三位和第二位。CRC患者临床主要表现为便秘、腹胀、腹痛、腹泻, 严重者出现血便、呕吐, 若肿瘤转移至其它器官还可能

久坐、不健康的饮食和吸烟等)、长期控制不佳的慢性炎症(溃疡性结肠炎、炎症性肠病史)、肠道菌群紊乱(致病微生物:梭菌属、卟啉单胞菌、大肠埃希氏菌、幽门螺杆菌等)等因素^[55]。CRC的发病机制非常复杂多样且尚未彻底明确,包括CRC基因或表观遗传的不稳定性(CRC发生发展基本特征)、肿瘤血管生成(诱发CRC的重要原因)、癌细胞DNA转录扩增和细胞黏附能力(癌灶形成和扩散的重要原因)、人表皮生长因子受体2和细胞增殖核抗原的高表达(晚期CRC发生转移)^[56]。CRC发病分子机制有Wnt家族分泌蛋白(Wnt)/ β -catenin通路、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路、法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)信号传导、NF- κ B信号通路等^[57]。其中Wnt通路的异常激活是导致CRC发生、发展的主要原因^[58]。CRC除手术治疗外,还有放化疗、靶向治疗、免疫治疗等综合治疗方案广泛应用于临床^[59]。5-氟尿嘧啶和盐酸伊立替康是CRC化疗和广谱细胞毒性药物,在临床上被广泛使用。但化疗耐药性以及药物致命的腹泻脱水、胃肠道损伤和腹部痉挛性疼痛等不良反应仍广受诟病^[60]。最近研究发现^[61-63],中医药是CRC综合治疗的重要组成部分,能缓解化疗、靶向治疗、免疫治疗产生的毒副作用,提高患者免疫力,防止肿瘤复发和转移,进而改善预后。中医指出,CRC属于“肠覃”“肠癖”等范畴,为脾不健运,湿热蕴毒下迫、热伤肠络和毒邪成痈所致,治疗采取辨证施治的原则^[64]。葛根芩连汤可通过发挥清热利湿功效来治疗CRC。

4.2 葛根芩连汤治疗结直肠癌作用机制 葛根芩连汤对CRC发挥调控肠道菌群、减轻炎症反应、改善肠黏膜屏障功能和抑制肿瘤生长等作用。多数CRC患者会发生不同程度的肠道菌群失衡。研究发现^[65],葛根芩连汤升高了拟杆菌属、普雷沃菌属和阿克曼菌属的丰度,这些有益菌群增加了肠黏膜ZO-1和occludin的表达,保护了CRC患者肠黏膜屏障功能和改善了腹痛、腹泻、里急后重等症状。黄连素是葛根芩连汤中黄连提取物,可通过抑制癌细胞增殖及迁移、诱导癌细胞凋亡、阻滞细胞周期、介导炎症反应、逆转耐药性及调节肠道菌群发挥对CRC作用^[66]。黄连素主要通过调节转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路、活性氧(reactive oxygen, ROS)相关信号通路JNK/p38、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)及激活凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)等来介导线粒体相关途径诱导CRC细胞的凋亡^[67]。NF- κ B和TNF- α 是肠黏膜相关炎症性指标,NF- κ B可引起咬合蛋白(occludin)分布异常,引起紧密连接的断裂造成肠屏障的破坏,促进肿瘤发生发展。葛根芩连汤抑制了NF- κ B

相关炎症信号通路,降低了血液和肿瘤组织中炎症因子TNF- α 水平,抑制了CRC肠道炎症的发展^[68]。葛根芩连汤还对免疫细胞的整体调节作用,通过增加CD8⁺T细胞和自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)数量,抑制肿瘤进展^[69]。Zeng等^[70]研究发现,CRC患者肠黏膜屏障功能受到了破坏,表现在闭合小带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、occludin等肠黏膜屏障相关紧密连接蛋白的水平降低。癌组织的肠黏膜屏障功能受到破坏会影响肿瘤进展,而给予相应治疗和恢复肠黏膜屏障功能后,可抑制结肠肿瘤的发生发展^[71]。葛根芩连汤提取物能够通过激活Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(kelch-like epichlorohydrin-related protein 1, Keap1)/Nrf2通路,上调ZO-1和occludin的表达,从而修复肠黏膜屏障功能^[12],说明葛根芩连汤可通过修复肠黏膜屏障功能,抑制CRC肿瘤的发生发展。葛根芩连汤提取物葛根素能有效抑制结肠肿瘤的生长,可望成为结肠炎相关性大肠癌的治疗策略^[72]。以上说明葛根芩连汤可通过调节肠道菌群、减轻炎症反应、增强机体的免疫功能,改善肠黏膜屏障功能和抑制CRC肿瘤生长。

4.3 葛根芩连汤治疗结直肠癌临床研究 临床上,葛根芩连汤用于常规治疗,也可以用于手术以及化疗后来减轻炎症反应、提高免疫力以及防止肿瘤复发和转移等。临床研究发现^[73],加味葛根芩连汤联合mFOLFOX6方案化疗可以提高湿热蕴结型CRC术后患者的化疗疗效,加味葛根芩连汤还可以改善湿热蕴结型CRC术后化疗患者的免疫功能,化疗患者的生活质量,减轻毒副作用。

5 总结与展望

综上,从诸多实验和临床研究,均能证明葛根芩连汤可以运用于治疗感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC。肠道菌群失调、炎症和肠道屏障功能破坏是感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC发生和发展的重要因素,葛根芩连汤治疗多种肠道疾病(湿热型),体现了中医异病同治思想,得出了同治机理是葛根芩连汤通过调节肠道菌群、抗炎、维护肠道屏障功能发挥疗效,值得注意的是NF- κ B信号通路是葛根芩连汤调节感染性腹泻、UC和CRC三种疾病的共同信号通路,葛根芩连汤可以抑制NF- κ B炎症信号通路,降低TNF- α 水平,减轻肠道炎症反应。葛根芩连汤对感染性腹泻、IBS-D、UC和CRC疾病又具有不同程度的调整作用,如抑制感染性腹泻病原体增殖作用、减少5-HT分泌抑制IBS-D胃肠道运动、抗氧化应激修复UC肠黏膜组织和抑制CRC肿瘤生长。葛根芩连汤治疗肠道疾病给予临床上一些提示,要学会辩证治疗,加减用药,针对病因不同要学会对症治疗,如针对IBS-D患者精神心理异常病因应给予心理干预,会有效改善

患者症状以及生活质量。在临床上, 葛根芩连汤结合针灸、穴位敷贴以及心理干预等手段, 疗效更加显著。葛根芩连汤结合西药治疗肠道疾病, 比单用西药治疗有效, 说明中西医结合治疗是治疗疾病的大趋势。本文阐述葛根芩连汤治疗肠道疾病的作用机制以及临床研究能够更好的解释中医药治疗疾病的科学性, 并为葛根芩连汤治疗肠道疾病提供强有力的科学依据及为进一步开展基础研究和临床提供思路。中药复方治疗疾病有多靶点、多机制、多途径的优势, 因而多种靶点信号通路以及治疗机制成为日后的研究重点。

6 参考文献

- 张仲景. 伤寒论. 北京: 中医古籍出版社 1997: 22-23
- 黄鑫磊, 贾雪雯, 丁元庆. 葛根芩连汤临床应用进展. 山东中医药大学学报 2020; 44: 215-220 [DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2020.02.020]
- Lu JZ, Ye D, Ma BL. Constituents, Pharmacokinetics, and Pharmacology of Gegen-Qinlian Decoction. *Front Pharmacol* 2021; 12: 668418 [PMID: 34025427 DOI: 10.3389/fphar.2021.668418]
- 刘莲莹, 吴威, 庞琳琳, 宋芷琪, 史晨旭, 杨关林, 张会永. 葛根芩连汤化学成分、药理作用及临床应用研究进展. 中华中医药学刊 2022; 40: 147-154 [DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.03.034]
- 厉越, 高凌舟, 刘瑶萍, 韩昌鹏. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎作用机制研究. 中医学报 2021; 36: 2221-2227 [DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.10.462]
- Li X, Zhang C, Tan Z, Yuan J. Network Pharmacology-Based Analysis of Gegenqinlian Decoction Regulating Intestinal Microbial Activity for the Treatment of Diarrhea. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021; 2021: 5520015 [PMID: 34354757 DOI: 10.1155/2021/5520015]
- 朱文俊, 高梓博, 冯铭敏, 刘凡露, 王辉, 刘登, 史玉聪, 邓力. 葛根芩连汤对肠道微生态的影响. 中国中医药现代远程教育 2021; 19: 97-100
- 俞仪莹, 鲁星好, 张静怡, 董慧静, 胡紫馨, 李嘉, 薛崇祥, 崔慧娟. 葛根芩连汤调节肠道菌群的研究进展. 中医药导报 2022; 28: 147-151 [DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2022.03.029]
- 梁丹, 车荣飞, 石倩萍, 黎聪荣, 景艺, 柯昌文. 感染性腹泻疾病负担及其病原谱变化研究进展. 中国公共卫生 2020; 36: 1651-1654
- 黄萍. 感染性腹泻病原学研究进展. 临床医药文献电子杂志 2019; 6: 197-198 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2019.11.139]
- 金凤华, 邓莉. 感染性腹泻的研究进展. 首都食品与医药 2016; 23: 27-30
- Wu Y, Wang D, Yang X, Fu C, Zou L, Zhang J. Traditional Chinese medicine Gegen Qinlian decoction ameliorates irinotecan chemotherapy-induced gut toxicity in mice. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 2252-2261 [PMID: 30551482 DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.095]
- 李永玉, 江慧星, 赵鼎铭, 刘金霞. 固定加味葛根芩连汤直肠滴注治疗小儿感染性腹泻的临床研究. 湖北中医杂志 2015; 37: 7-9
- 刘昌顺. 葛根芩连汤与感染性腹泻小型猪肠道菌群相互作用的研究. 南方医科大学 2019
- Liu CS, Liang X, Wei XH, Jin Z, Chen FL, Tang QF, Tan XM. Gegen Qinlian Decoction Treats Diarrhea in Piglets by Modulating Gut Microbiota and Short-Chain Fatty Acids. *Front Microbiol* 2019; 10: 825 [PMID: 31057525 DOI: 10.3389/fmicb.2019.00825]
- 姜东旭, 白鹤, 李恩. 葛根芩连汤治疗感染性腹泻对肠道损伤因子、大便病原学的影响. 世界中医药 2020; 15: 2617-2619+2624
- Liu X, Liu F, Ma Y, Li H, Ju X, Xu J. Effect of Puerarin, Baicalin and Berberine Hydrochloride on the Regulation of IPEC-J2 Cells Infected with Enterotoxigenic Escherichia coli. *Evid Based*

- Complement Alternat Med* 2019; 2019: 7438593 [PMID: 30891078 DOI: 10.1155/2019/7438593]
- 凌霄. 葛根芩连汤在大肠杆菌致泻小型猪体内药代动力学及药效动力学研究. 南方医科大学 2017 [DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2017.000024]
- 凌霄, 项煜强, 陈飞龙, 谭晓梅. 西藏小型猪大肠埃希菌感染性腹泻模型的建立及葛根芩连汤对其作用分析. 中国实验方剂学杂志 2018; 24: 125-131 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2018030125]
- 张永丽, 张俊臻. 葛根芩连汤+西药治疗小儿轮状病毒感染性腹泻的临床应用与观察. 智慧健康 2020; 6: 182-183 [DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2020.31.074]
- 谢伟锋, 王祖康. 葛根芩连汤联合左氧氟沙星治疗湿热下注型感染性腹泻的效果分析. 北方药学 2021; 18: 30-31
- 王华龙. 加味葛根芩连汤治疗肠道湿热证急性感染性腹泻的疗效观察. 中国疗养医学 2017; 26: 1321-1322 [DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2017.12.039]
- 马艳芳, 王喜娟, 罗世杰, 金瑄. 葛根芩连汤联合西药治疗病毒性感染性腹泻疗效及对肠道菌群、肠黏膜屏障功能的影响. 四川中医 2020; 38: 119-122
- Pimentel M. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Manag Care* 2018; 24: S35-S46 [PMID: 29372991]
- 汪龙德, 张萍, 任培培, 刘俊宏, 王蕾蕾, 牛媛媛, 金三省, 李正菊. 腹泻型肠易激综合征相关发病机制及治疗的研究进展. 实用中医内科杂志 2022; 36: 16-19 [DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20210274]
- 白婷婷, 杨欣, 孙宏文. 信号通路调控腹泻型肠易激综合征的研究进展. 广西医学 2021; 43: 1505-1508
- 黄兰叶, 唐一洲, 韦维, 龙丹, 周志鹏. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的研究进展. 湖南中医杂志 2021; 37: 207-210 [DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.11.063]
- 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见 (2017). 中医杂志 2017; 58: 1614-1620
- 张声生, 汪红兵, 李振华, 唐旭东, 王新月, 刘建平, 张福文, 陈明, 陶琳, 唐博祥, 朱培一, 吴兵, 李保双, 宋秀江, 刘敏, 查波. 中医药辨证治疗腹泻型肠易激综合征多中心随机对照研究. 中国中西医结合杂志 2010; 30: 9-12
- 丁姮月, 孙宏文. 肠道菌群与腹泻型肠易激综合征相关性的研究进展. 中国微生态学杂志 2019; 31: 119-125 [DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201901028]
- 刘瑞娟, 时昭红. 加味葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征疗效观察. 山西中医 2021; 37: 17-19
- 袁兵, 刘红书, 雒勇. 葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征临床观察. 中国民间疗法 2016; 24: 58-59 [DOI: 10.19621/j.cnki.11-3555/r.2016.08.049]
- 司徒淳羽. 葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征的临床效果. 内蒙古中医药 2022; 41: 65-66 [DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2022.02.006]
- 盛天骄, 耿晓, 孙笑然, 巩阳. 加味葛根芩连汤治疗脾胃湿热型腹泻型肠易激综合征临床疗效. 临床军医杂志 2020; 48: 1039-1041 [DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.09.16]
- 金月萍, 李学军. 穴位贴敷联合加味葛根芩连汤治疗腹泻型肠易激综合征脾胃湿热证临床疗效观察. 安徽中医药大学学报 2021; 40: 49-52
- 李慧敏, 张龙基, 万惠萍, 张淑红, 朱海林, 黄楠, 马小妹. 葛根芩连汤灌肠结合针灸治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察. 中国肛肠病杂志 2020; 40: 32-34
- 王芳, 吴帮启, 韩林, 徐妙, 张香香, 王旭慧. 调神针法改善肠易激综合征患者情绪的研究进展[J/OL]. 中医药信息: 1-5 [2022-05-27] Available from: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1194.R.20220413.1414.026.html>
- 高玉杰, 张涛. 合理情绪疗法联合体力活动对肠易激综合征影响. 社区医学杂志 2021; 19: 117-121 [DOI: 10.19790/j.cnki.JCM.2021.02.14]
- 袁兵, 刘红书, 张永. 葛根芩连汤联合心理干预治疗腹泻型肠易激综合征43例. 中国中医药现代远程教育 2016; 14: 84-85
- 张天涵, 沈洪. 沈洪教授运用六经辨证治疗溃疡性结肠炎经验探

- 析. 天津中医药 2019; 36: 784-787
- 41 高威, 张昱, 张伟, 刘杰, 任延明, 曹成珠, 纪巧荣, 寇娜, 李杰. DSS 模型小鼠结肠组织变化及葛根芩连汤干预的实验研究. 时珍国医国药 2019; 30: 510-512
 - 42 孙中美, 胡立明, 毛堂友, 陈晓伟, 李军祥. 溃疡性结肠炎中西医结合治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2018; 20: 171-175 [DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2018.11.048]
 - 43 郑晨曦, 郭兴华, 吴天鸽, 徐少宇, 冯嘉轩, 孙聪. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群及炎症因子的影响. 中国兽医学报: 1-8
 - 44 赵益, 赖小东, 叶争荣, 刘红宇, 徐国良. 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. 中华中医药杂志 2016; 31: 1741-1745
 - 45 安明伟, 王艳茹, 汤卢伟, 易思彬, 付文强, 姚玉乔. 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. 时珍国医国药 2021; 32: 2081-2084
 - 46 陈丽. 葛根芩连汤对溃疡性结肠炎小鼠模型肠黏膜内 NF- κ B、TNF- α 、MFG-E8 及 occludin 表达的影响. 实用医院临床杂志 2018; 15: 12-16
 - 47 李亚兰, 刘佳静, 马沛广, 董瑞娟, 葛东宇, 刘红双, 彭桂英, 李军祥. 葛根芩连汤调控 MMP-9/p38 MARK 途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能. 中国实验方剂学杂志 2021; 27: 8-15 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20210436]
 - 48 黄文娟, 卢学嘉, 房其军, 朱欣佚. 葛根芩连汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠病理损伤及 Th17/Treg 的影响. 中成药 2021; 43: 3497-3501
 - 49 李彤, 刘芬, 张新悦, 许铭珊, 赵晔, 孙静, 徐文娟, 董玲. 基于网络药理学解析葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的配伍机制. 中国中药杂志: 1-10 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20211227.701]
 - 50 Zhao Y, Luan H, Jiang H, Xu Y, Wu X, Zhang Y, Li R. Gegen Qinlian decoction relieved DSS-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Phytomedicine* 2021; 84: 153519 [PMID: 33640781 DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153519]
 - 51 林川, 王菲, 王鸿卿, 王新宏, 安靓. 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. 中国实验方剂学杂志: 1-9 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220602]
 - 52 方炯, 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. 现代实用医学 2019; 31: 1440-1442
 - 53 谷丽瑶, 罗敏. 葛根芩连汤加减联合美沙拉嗪治疗湿热型溃疡性结肠炎临床观察. 山西中医 2021; 37: 25-27
 - 54 周玮. 葛根芩连汤联合益生菌治疗溃疡性结肠炎的疗效及睡眠状态分析. 世界睡眠医学杂志 2021; 8: 420-421
 - 55 Ebrahimzadeh S, Ahangari H, Soleimani A, Hosseini K, Ebrahimi V, Ghasemnejad T, Soofiyani SR, Tarhriz V, Eyvazi S. Colorectal cancer treatment using bacteria: focus on molecular mechanisms. *BMC Microbiol* 2021; 21: 218 [PMID: 34281519 DOI: 10.1186/s12866-021-02274-3]
 - 56 王唯全, 李萍, 王楚盈, 李超英, 张大方. 结直肠癌的病因病机与药物治疗的研究进展. 长春中医药大学学报 2020; 36: 194-197 [DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2020.01.053]
 - 57 李瑞, 袁宇, 蔡挺. 结直肠癌发病机制及中西医治疗研究进展. 世界科学技术-中医药现代化: 1-9
 - 58 焉秀章, 夏文龙, 夏俊伟, 张海山. Wnt/ β -catenin 信号通路在结直肠癌中的研究进展. 中国实验诊断学 2021; 25: 1856-1861
 - 59 钱雨凡, 刘宇婧, 陆璐, 徐汉辰. 中医药调节结直肠癌免疫微环境的研究进展. 上海中医药大学学报 2021; 35: 94-100 [DOI: 10.16306/j.1008-861x.2021.04.014]
 - 60 Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol Ther* 2020; 206: 107447 [PMID: 31756363 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107447]
 - 61 杨宇飞. 中医药在结直肠癌治疗中的优势与展望. 中国中西医结合杂志 2020; 40: 1294-1297
 - 62 Qiao L, Han M, Gao S, Shao X, Wang X, Sun L, Fu X, Wei Q. Research progress on nanotechnology for delivery of active ingredients from traditional Chinese medicines. *J Mater Chem B* 2020; 8: 6333-6351 [PMID: 32633311 DOI: 10.1039/d0tb01260b]
 - 63 赵彪, 杜欣颖. 中医在大肠癌整合治疗中的应用. 医学争鸣 2021; 12: 18-23
 - 64 徐立群, 张荣华. 中药围方配合化疗治疗结直肠癌的思路与方法探讨. 云南中医中药杂志 2018; 39: 21-24
 - 65 Li Y, Li ZX, Xie CY, Fan J, Lv J, Xu XJ, Lv J, Kuai WT, Jia YT. Gegen Qinlian decoction enhances immunity and protects intestinal barrier function in colorectal cancer patients via gut microbiota. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 7633-7651 [PMID: 33505141 DOI: 10.3748/wjg.v26.i48.7633]
 - 66 孙强, 刘茂伦, 任珊, 杨寒, 曾沙, 陈莉, 赵晔, 明天琪, 徐海波. 黄连素抗结直肠癌的作用机制研究进展. 药理学报 2022; 57: 343-352 [DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0783]
 - 67 Tong M, Liu H, Hao J, Fan D. Comparative pharmacoproteomics reveals potential targets for berberine, a promising therapy for colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2020 [PMID: 32087971 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.052]
 - 68 李扬. 葛根芩连汤对结直肠癌患者肠道菌群及肠黏膜屏障功能的影响. 华北理工大学 2020 [DOI: 10.27108/d.cnki.ghelu.2020.000102]
 - 69 Lv J, Jia Y, Li J, Kuai W, Li Y, Guo F, Xu X, Zhao Z, Lv J, Li Z. Gegen Qinlian decoction enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by remodelling the gut microbiota and the tumour microenvironment. *Cell Death Dis* 2019; 10: 415 [PMID: 31138779 DOI: 10.1038/s41419-019-1638-6]
 - 70 Zeng Z, Li Y, Pan Y, Lan X, Song F, Sun J, Zhou K, Liu X, Ren X, Wang F, Hu J, Zhu X, Yang W, Liao W, Li G, Ding Y, Liang L. Cancer-derived exosomal miR-25-3p promotes pre-metastatic niche formation by inducing vascular permeability and angiogenesis. *Nat Commun* 2018; 9: 5395 [PMID: 30568162 DOI: 10.1038/s41467-018-07810-w]
 - 71 Liang J, Li H, Chen J, He L, Du X, Zhou L, Xiong Q, Lai X, Yang Y, Huang S, Hou S. Dendrobium officinale polysaccharides alleviate colon tumorigenesis via restoring intestinal barrier function and enhancing anti-tumor immune response. *Pharmacol Res* 2019; 148: 104417 [PMID: 31473343 DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104417]
 - 72 Deng XQ, Zhang HB, Wang GF, Xu D, Zhang WY, Wang QS, Cui YL. Colon-specific microspheres loaded with puerarin reduce tumorigenesis and metastasis in colitis-associated colorectal cancer. *Int J Pharm* 2019; 570: 118644 [PMID: 31465837 DOI: 10.1016/j.jpharm.2019.118644]
 - 73 孙栋. 加味葛根芩连汤联合化疗改善湿热蕴结型结肠癌术后患者免疫功能的研究. 山东中医药大学 2020 [DOI: 10.27282/d.cnki.gsdzu.2020.000359]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

