

人参与其活性成分治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展

宋子颢 刘富林 夏旭婷 张宇娟

【摘要】 溃疡性结肠炎的病情常反复发作,严重影响患者的生活质量,其发病机制与遗传、免疫、环境、微生物等多种因素有关。目前临床对溃疡性结肠炎尚缺乏特异性治疗手段,中药多途径、多靶点的药理作用受到越来越多人的关注。人参与其活性成分发挥抗溃疡性结肠炎的作用机制包括调节 T 辅助(T helper, Th)1/Th2 细胞因子平衡,抑制炎症因子的表达,调控 CD₄⁺T 细胞,调节肠道菌群,抗氧化应激反应,改善凝血功能,保护肠上皮屏障功能,促进肠黏膜愈合。现将近年来人参与防治溃疡性结肠炎的相关研究进行综述,为临床提供理论依据。

【关键词】 人参; 人参皂苷; 人参多糖; 溃疡性结肠炎; 抗炎; 免疫功能; 肠道菌群

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2023.03.040

Research progress on the mechanism of ginseng and its active ingredients in the treatment of ulcerative colitis

SONG Zizhuan, LIU Fulin, XIA Xuting, ZHANG Yujuan

College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, China

Corresponding author: LIU Fulin, E-mail:616217372@qq.com

【Abstract】 Ulcerative colitis is a recurrent disease that seriously affects patients' quality of life. Its pathogenesis is related to heredity, immune, environmental, microbial and other factors. At present, there is a lack of specific therapeutic means for ulcerative colitis in clinic, and the pharmacological effects of Chinese medicine with multiple approaches and targets have attracted more and more attention. Ginseng is known as the king of herbs, and its main active ingredients include ginsenosides Rb1, Rg1, Rg3, Re, Rd, RK2, Rh2, AD-1 and ginseng polysaccharide. The anti-ulcerative colitis mechanism of ginseng and its active ingredients includes regulating the balance of T helper (Th) 1/Th2 cytokine, inhibiting the expression of inflammatory factors, regulating CD₄⁺T cells, regulating intestinal flora, anti-oxidative stress response, improving coagulation function, protecting intestinal epithelial barrier function, and promoting intestinal mucosal healing. In this paper, the relevant studies in recent years on the prevention and treatment of ulcerative colitis with ginseng were reviewed to provide theoretical basis for clinical practice.

【Key words】 Ginseng; Ginsenoside; Ginseng polysaccharide; Ulcerative colitis; Anti-inflammatory; Immune function; Intestinal flora

基金项目: 湖南省自然科学基金面上项目(2022JJ30437);湖南省自然科学基金青年项目(2020JJ5425);湖南省教育厅科学研究一般项目(19C1865)

作者单位: 410000 长沙,湖南中医药大学中医学院(宋子颢、刘富林、夏旭婷、张宇娟);岳阳职业技术学院医学院(宋子颢)

作者简介: 宋子颢(1991-), 硕士。研究方向: 中医基础理论治则与治法。E-mail:song57412022@163.com

通信作者: 刘富林(1968-), 博士, 教授, 硕士生导师。研究方向: 中医基础理论治则与治法。E-mail:616217372@qq.com

溃疡性结肠炎属于慢性炎症性消化系统病变,病程迁延,复发率高^[1]。溃疡性结肠炎的发病与环境、遗传、免疫功能、炎症反应、氧化应激反应、肠道菌群等因素密切相关,各因素间相互影响,临床治疗难度较大^[2]。人参是常见中草药,属于五加科人参属,能大补元气、生津、固脱、益智,临床广泛用于骨质疏松、糖尿病、肿瘤、肝纤维化等多种疾病的治疗^[3]。人参含有人参皂苷、人参多糖等多种活性成分,既往研究表明人参皂苷在增强免疫、抑制癌细胞生长、抑制癌细胞转移、诱导癌细胞凋亡和分化、发挥抗炎、抗氧化等方面具有显著作用^[4]。人参皂苷还能有效减轻溃疡性结肠炎的便血、腹泻、脓便等症状,降低结肠湿重指数及结肠大体损伤评分^[5]。人参多糖能调节肠道菌群、保护肠粘膜屏障、促进细胞自噬、缓解炎症和氧化应激^[6]。本文通过整理国内外人参及其活性成分用于溃疡性结肠炎的研究,归纳总结其作用机制,为临床治疗提供支持。

1 调节免疫功能

1.1 调节 T 辅助 (T helper, Th) 1/Th2 细胞因子平衡

溃疡性结肠炎是由 Th 细胞类型 1 和 2 的不平衡而引发,存在 Th2 向 Th1 细胞因子平衡转变,继而激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路,促使白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-13、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等多种炎症因子的释放,加剧结肠炎的炎症进展^[7]。

人参皂苷 Rg3 用于葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎大鼠模型,能呈剂量依赖性降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达,抑制 COX-2 和一氧化氮合成酶的翻译水平,有助于降低脂多糖诱导的炎症反应,促进 IL-4 的表达,抑制 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的分泌,逆转 Th1、Th2 细胞因子的表达,增强 Th2 细胞的免疫途径,显著改善溃疡性结肠炎的炎症反应^[8]。人参皂苷 Rg3 用于葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠,能上调小鼠血清 IL-10 及 IL-10 基因表达,下调血清 IL-6、TNF- α 及其基因的表达,抑制结肠组织中 NF- κ B 信号通路激活,调节 Th1/Th2 的平衡,改善溃疡性结肠炎的肠道免疫反应,促进肠道粘膜损伤后的

修复^[9]。

综上,人参皂苷 Rg3 可调节 Th1/Th2 细胞因子的分泌,调节免疫平衡,降低溃疡性结肠炎的炎症反应。

1.2 多途径抑制炎症因子的表达

NF- κ B 是引起溃疡性结肠炎慢性炎症反应的重要因素,能进一步促进 COX-2 表达,介导多种炎症因子的分泌,加重结肠组织水肿、糜烂、充血等症状^[10]。多种炎症因子、脂多糖、趋化因子、物理刺激可促进有丝分裂原激活蛋白激酶 p38 (p38 mitogen activated protein kinase, p38 MAPK) 信号通路激活,进而激活 NF- κ B 信号通路,形成恶性循环^[11]。Qu 等^[12]2022 年的最新研究将人参皂苷 Rd 单体用于葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠,剂量 20 mg/kg,连续使用 7~14 天,体内和体外均可显著抑制肠巨噬细胞中 IFN- γ 、IL-6、TNF- α 、IL-17A 的分泌,降低核细胞中 P38、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、P65 的表达,从信号分子角度证实了人参皂苷 Rd 能抑制 NF- κ B、p38 MAPK 途径的活性,显著减轻溃疡性结肠炎的炎症反应。

肠缺血/再灌注损伤是肠道常见的严重病理进程,能通过多种途径促进大量促炎因子的分泌,导致肠道炎症反应失调,加重肠黏膜损伤,参与溃疡性结肠炎的发生与发展^[13]。人参皂苷 Rb1 用于手术建立的肠道缺血/再灌注损伤大鼠模型,使用 15 mg/kg 剂量连续喂养 12 个小时后处死,采集大鼠病变部位肠道黏膜,结果发现人参皂苷 Rb1 能降低肠道黏膜 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的表达,显著降低肠缺血/再灌注损伤引起血清 D-乳酸、二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO) 和内毒素的水平,其机制可能通过激活磷脂酰肌醇三羟基激酶 (phosphoinositide-3 kinase, PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase, Akt)/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 途径减轻肠道炎症损伤,改善肠道屏障功能,对肠道发挥保护作用^[14]。Jin 等^[15]将人参皂苷 Rg1 用于右旋糖酐硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型,结果表明,20 mg/kg 的人参皂苷 Rg1 能降低实验小鼠血清 IL-6、TNF- α 的表达,增加 IL-10 的水平,增加肠道黏膜组织内 Treg、Tfr 细胞的水平,下调 PI3K 和 p-Akt 蛋白的表达,表明人参皂苷 Rg1 有效控制实验性结肠炎的炎症反应与调节 PI3K/Akt 信号通路有关。

细胞外信号调控激酶 (extracellular signal

regulated kinase, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MEK)信号通路是经典的丝裂原活化蛋白激酶传导信号通路,可将细胞外刺激信号传至细胞内,激活一系列转录因子,参与细胞的增殖、凋亡及炎症反应的发生,通过多种病理进程参与溃疡性结肠炎的病程发展^[16]。Huang 等^[17]将人参皂苷 RK2 用于人上皮 THP-1 细胞诱导的溃疡性结肠炎细胞模型,结果显示,人参皂苷 RK2 呈剂量依赖性提高细胞活力,降低细胞中 IL-6、IL-1 β 、IL-10、TNF- α 等促炎因子的 mRNA 分泌,诱导沉默调节蛋白 1(silence regulatory protein 1, SIRT1)的表达,结果证实,人参皂苷 RK2 可抑制 ERK/MEK 信号通路激活,减轻炎症反应,恢复肠上皮细胞功能,可有效防治溃疡性结肠炎,从 ERK/MEK 信号通路探讨证实了人参皂苷 RK2 的抗炎活性。

调节信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是结肠炎上游转录因子,与微小核糖核酸 214(microRNA 214, miR-214)结合后,调节炎症细胞相关信号通路的活性,促进炎症因子的形成,还能直接与 IL-6、IL-17 结合,诱发炎症级联反应^[18]。Chen 等^[19]将人参皂苷 Rh2 用于右旋糖酐硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型,以 50 mg/kg 的人参皂苷 Rh2 灌胃 10 天后处死,结果显示,人参皂苷 Rh2 能减轻溃疡性结肠炎引发的体重减轻、肠道损伤等症状,降低疾病活动指数评分,降低肠道炎症部位 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的表达,抑制肠道黏膜 STAT3/miR-214 信号通路激活,有效缓解炎症损伤。

综上,人参皂苷在溃疡性结肠炎的治疗中可发挥多靶点、多途径功效,可通过抑制 NF- κ B 信号、PI3K/Akt/Nrf2 信号、ERK/MEK 信号、STAT3/miR-214 信号等通路的激活,有效降低促炎因子的分泌,减轻溃疡性结肠炎的炎症损伤。

1.3 调控 CD₄⁺T 细胞

CD₄⁺T 细胞是机体细胞免疫的主要效应细胞,CD₄⁺T 细胞活化异常是导致溃疡性结肠炎发生肠黏膜免疫反应的重要原因,主要由 Th1/Th2 细胞、Th17/Treg 细胞组成,它们在功能及分化中相互影响和相互制约,共同参与溃疡性结肠炎病变的发展^[20]。Treg/Th9 是两种相反免疫功能的 CD₄⁺T 淋巴细胞,Treg 能分泌 IL-10、转化生长因子- β 等细胞因子,维持机体免疫耐受功能,其水平降低可导致

免疫抑制功能降低,加重肠道黏膜损伤;Th9 能分泌 IL-9 等炎症因子,加重肠道溃疡损伤,造成肠道正常菌群紊乱,阻止溃疡愈合^[21]。

人参皂苷衍生物 AD-1 用于葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型,以 10 mg/kg 的 AD-1 灌胃 14 天,结果发现,AD-1 能上调小鼠脾脏单细胞混悬液中 Th2 细胞和 Treg 细胞的水平,下调 Th1 细胞、Th17 细胞表达,调节相关细胞因子的分泌,其机制为 AD-1 直接调控 CD₄⁺T 细胞的分化,调控细胞免疫功能,有效控制结肠炎的病情发展^[22]。

人参皂苷 Rg1 用于葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠模型,以 200 mg/kg 灌胃 7 天,结果表明人参皂苷 Rg1 能升高结肠长度、升高结肠质量指数、降低病理评分,降低结肠组织中 IL-15、IL-17A、IL-1 β 的水平,提高外周血 CD₄⁺CD₂₅⁺Foxp₃⁺、CD₄⁺CD₄₄⁺Foxp₃⁺、CD₄⁺CD₄₄⁺IL-10⁺T 细胞的水平,降低外周血 CD₄⁺CD₂₅⁺PD-1⁺、CD₄⁺CD₄₄⁺IL-9⁺、CD₄⁺CD₄₄⁺PD-L1⁺的水平,其机制为人参皂苷 Rg1 调控 Treg/Th9 细胞失衡,对溃疡性结肠炎发挥治疗作用^[23]。

综上,CD₄⁺T 细胞参与溃疡性结肠炎的发生与发展,人参皂苷衍生物及 Rg1 能调节 CD₄⁺T 细胞的分化,调节细胞免疫功能,发挥良好的防治溃疡性结肠炎作用。

2 调节肠道菌群

肠道菌群参与宿主糖代谢、脂类代谢、氨基酸代谢等多种代谢进程,肠道微生物组紊乱与多种肠道疾病的发病率密切相关。在炎症性肠病的病理状态下,活化的中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞的慢性积累导致肠道菌群结构发生变化,特别是许多革兰氏阴性机会性病原体的增殖^[24]。脂多糖是革兰氏阴性菌细胞壁的重要组成部分,参与触发炎症级联反应,能促使相关受体 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)的激活,进而诱导 NF- κ B 途径激活,释放大量炎症因子,引起结肠粘膜微循环障碍并削弱粘膜屏障,导致粘膜损伤和炎症细胞浸润^[25]。

人参皂苷(Rb1、Rb2、Rb3、Rc)在人参中的含量较高,能调节人体肠道菌群的结构和多样性,提高埃希氏菌和降低多雷亚、普雷沃氏菌,改善肠道菌群代谢平衡^[26]。人参提取物以 100 mg/kg 剂量对健康雄性大鼠进行灌胃,持续 34 周,对肠道内容物进行 DNA 及相关基因提取及测序,结果显示,人参

提取物能上调双歧杆菌、乳酸杆菌、异杆菌、梭状芽孢杆菌等益生菌的生长,下调丁酸单胞菌、拟副杆菌、脂肪菌、幽门螺杆菌等致病菌的生长,调节肠道菌群结构^[27]。Wang 等^[28]研究证实,红参活性成分体外实验能促进双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌的生长,抑制大肠杆菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌的生成,显著改善溃疡性结肠炎的肠道菌群结构,有效减轻体重减轻、便血、腹泻、便溏等典型溃疡性结肠炎症状。

人参与多糖用于葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎大鼠模型,分别以 50、100、200 mg/kg 剂量进行灌胃 14 天后处死,结果表明,人参与多糖能通过调节炎症性肠病肠道菌群结构,提高丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的活性,促使肠道菌群自噬功能的恢复,从而抑制 NF- κ B 途径的激活及氧化应激反应,改善肠道炎症反应^[29]。人参与皂苷与人参与多糖可发挥协同作用,人参与多糖具有益生元样作用,能有效改善肠道菌群失调症状,增强人参与皂苷暴露水平,提高脱糖基代谢水平,增强人参与皂苷活性^[30]。

综上,人参与中主要活性成分人参与皂苷与人参与多糖能有效调节溃疡性结肠炎肠道菌群失调,改善肠道自噬功能,有助于减轻炎症反应和氧化应激反应,减轻临床症状。

3 抗氧化应激反应

结肠粘膜上皮细胞是维持结肠粘膜通透性的主要效应细胞,其中糖酵解水平随着结肠炎缺氧的加重而显著增加,与结肠粘膜损伤的严重程度呈正相关^[31]。此外,三磷酸腺苷 4a (adenosine triphosphate 4a, ATP4a) 是上皮细胞中表达的 H⁺/K⁺-三磷酸腺苷 (Adenosine triphosphate, ATP) 酶的肽链,介导结肠中活性 K⁺ 的吸收,调节细胞内葡萄糖代谢,能抑制 H⁺/K⁺ 转运,下调葡萄糖异常引起的氧化应激反应,减轻结肠黏膜损伤^[32]。

人参与多糖还能促进 ATP4a 蛋白的表达,以促进结肠粘膜上皮细胞中 ATP 的表达,提高超氧化物歧化酶、髓过氧化物酶的活性,降低缺氧缺血诱导的溃疡性结肠炎黏膜的糖酵解进程,发挥抗氧化活性,以促进结肠黏膜修复^[29]。人参与皂苷 Rg1 用于手术建立的肠道缺血缺氧损伤大鼠模型,以 10、20 mg/kg 的人参与皂苷 Rg1 灌注 6 小时后处死,结果显示,人参与皂苷 Rg1 能降低大鼠血清炎症因子的分泌,阻止肠道细胞凋亡,激活肠道内 Wnt/ β -连环蛋

白信号通路,有效减轻肠道缺血缺氧引起的氧化应激反应及炎症反应,降低氧化应激产生的活性氧水平,从而减轻肠道损伤^[33]。

综上所述,人参与皂苷 Rg1、人参与多糖具有一定的抗氧化作用,能降低溃疡性结肠炎的肠道损伤。

4 改善凝血功能

凝血功能障碍是导致溃疡性结肠炎的重要原因,血液高凝状态也进一步引起血栓的形成,还能提高肠壁微血管病理改变,促进花生四烯酸的分泌,加重病情的发展^[34]。

人参与皂苷 Rg1 用于葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎大鼠模型,以 50、200 mg/kg 的人参与皂苷 Rg1 灌胃 7 天后处死,结果显示,人参与皂苷 Rg1 能降低大鼠血清血栓素 B2、6-酮-前列腺素 F1a 的水平,提高凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间的水平,显著改善溃疡性结肠炎的血液高凝状态,改善机体微循环,有效缓解临床症状^[35]。人参与皂苷 Re 能抗血小板聚集,抑制肾上腺素、凝血酶、二磷酸腺苷、花生四烯酸的活性,提高血小板内环-磷酸腺苷的水平,降低血小板内钙离子水平,显著改善微循环^[36]。

综上,人参与皂苷 Re 阻止血小板钙离子内流,抗血小板聚集,改善凝血功能;人参与皂苷 Rg1 能降低血栓素 B2、6-酮-前列腺素 F1a 的分泌,提高凝血功能,减轻血液高凝状态。

5 保护肠上皮屏障功能

肠上皮屏障是维持机体内环境稳定的重要免疫屏障,主要由上皮细胞和上皮间质免疫细胞组成,能防御微生物侵袭。溃疡性结肠炎存在巨噬细胞异常活化,分泌大量炎症细胞因子,导致肠上皮细胞损伤和上皮屏障损伤,加重炎症反应的发生和免疫功能紊乱^[37]。紧密连接蛋白是维持肠上皮屏障的重要因素,其水平降低能改变肠上皮通透性,影响细胞间紧密连接结构,破坏肠上皮屏障功能^[38]。

人参与皂苷 Rg1、Rb1 用于肠上皮细胞 Caco-2 体外实验结果显示,11、33、100 mg/L 的人参与皂苷 Rg1、Rb1 呈依赖依赖性降低肠上皮细胞 IL-8、TNF- α 、IL-6 的表达,提高肠上皮细胞的功能及细胞活性,降低脂多糖诱导的肠上皮屏障功能损伤,促进紧密连接蛋白的表达,以维持肠上皮屏障的完整性^[39]。人

参皂苷用于老龄大鼠模型,以 10、30、60 mg/kg 的人参皂苷喂养 6 个月,结果显示,人参皂苷能显著减轻肠黏膜组织炎症进程和隐窝萎缩症状,促进肠组织紧密连接蛋白 Claudin-1、Occludin 的表达,抑制 NF- κ B 信号通路,下调结肠组织内 P38、JNK、ERK1/2 蛋白的表达,对肠上皮屏障发挥保护作用^[40]。

综上,人参皂苷 Rg1、Rb1 能提高肠上皮细胞的活性,促进紧密连接蛋白的功能恢复,从而保护溃疡性结肠炎的肠屏障作用。

6 促进肠黏膜愈合

溃疡性结肠炎的主要病理特点为肠黏膜反复发作的慢性炎症反应,当病情得到缓解后,肠黏膜创面边缘的上皮下干细胞可迁移至肠上皮并不断增值分化,引起肠上皮细胞结构重建,促使黏膜修复,肠黏膜创面愈合是溃疡性结肠炎患者预后良好的必要条件^[41]。

人参皂苷 Rb1 用于三硝基苯磺酸诱导结肠炎大鼠模型,以 900 mg/kg 的剂量进行干预,结果提示,人参皂苷 Rb1 能促进结肠上皮组织 ERK 依赖性信号通路激活,促进肠上皮组织生长因子及趋化因子的分泌,调节肌动蛋白细胞的迁移和生长,提高结肠上皮再生率,进一步诱导肠黏膜创面的愈合^[42]。

综上,人参皂苷 Rb1 能促进肌动蛋白细胞增殖,提高结肠上皮再生,促进肠黏膜愈合。

7 结语

溃疡性结肠炎是临床难治的慢性炎症性病变,具有一定的癌变倾向,寻找疗效确切的治疗药物对改善患者预后具有积极意义^[43]。近年来中医药在防治溃疡性结肠炎中取得了良好的疗效^[44]。人参及其活性成分用于溃疡性结肠炎的防治作用已由上述报道证实,可为人参用于溃疡性结肠炎提供相关循证支持。但目前人参用于溃疡性结肠炎主要停留于基础研究。由于人参的活性成分较多,各成分间相互作用的报道尚缺乏,目前尚未研制出人参单一活性成分的药物或制剂,缺乏临床人体试验,其疗效有待后续研究验证,寻找人参更多效能,上述不足也为相关科研工作指明了方向。

参 考 文 献

[1] 李陈垚,刘艳梅,董筠. 从五脏一体整体观谈溃疡性结肠炎的治疗[J]. 环球中医药,2022,15(1):104-107.

[2] 龚秀敏,詹玮,尹明. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群分布、炎症因子水平及发病相关因素分析[J]. 临床消化病杂志,2020,32(5):290-294.

[3] 毕蕾,高静,江玉翠,等. 肿瘤相关巨噬细胞共培养体系中人参及其主要成分对肺癌 A549 细胞的作用[J]. 中国药科大学学报,2016,47(6):744-748.

[4] 郑厚胜,郑斯文,王英平,等. 人参皂苷 Rg3 对环磷酰胺致免疫功能低下小鼠的免疫调节作用[J]. 中成药,2021,43(11):3202-3206.

[5] 黄艳辉,陈二林,王玉洁,等. 人参皂苷 Rd 治疗大鼠溃疡性结肠炎给药途径的研究[J]. 甘肃医药,2015,34(7):481-484.

[6] 祁玉丽,李珊珊,曲迪,等. 人参中性多糖对小鼠肠道菌群组成及多样性的影响[J]. 中国中药杂志,2019,44(4):811-818.

[7] 王玮,谭玉婷,罗丹,等. Th1/Th2 细胞因子在初发型溃疡性结肠炎治疗前后的血清水平变化[J]. 河北医学,2018,24(1):167-170.

[8] Saba E, Lee Y Y, Rhee M H, et al. Alleviation of ulcerative colitis potentially through th1/th2 cytokine balance by a mixture of Rg3-enriched Korean Red Ginseng extract and persicaria tinctoria[J]. Molecules, 2020, 25(22):5230.

[9] 缪志伟,严晶,顾鸣佳,等. 人参皂苷 Rg3 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 Th1/Th2 失衡的影响[J]. 中药药理与临床,2019,35(1):47-51.

[10] 马涛. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群紊乱与 TLR/NF- κ B、炎症介质表达的关系[J]. 海南医学院学报,2017,23(14):1903-1906.

[11] 高磊,张英剑,刘晓敏,等. 不同发病状态的溃疡性结肠炎患者血清炎症因子和免疫球蛋白变化及与肠道菌群变化的相关性[J]. 广东医学,2021,42(11):1342-1346.

[12] QU B, CAO T, WANG M, et al. Ginsenosides Rd monomer inhibits proinflammatory cytokines production and alleviates DSS-colitis by NF- κ B and P38MAPK pathways in mice[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2022, 44(1):110-118.

[13] 杜小娟,贾淑云,步磊,等. 溃疡性结肠炎与缺血性结肠炎临床特征内镜特点相关分析[J]. 现代生物医学进展,2013,12(30):5959-5961.

[14] CHEN S, LI X, WANG Y, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia/reperfusion-induced inflammation and oxidative stress via activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(5):3633-3641.

[15] JIN J, ZHONG Y, LONG J, et al. Ginsenoside Rg1 relieves experimental colitis by regulating balanced differentiation of Tfh/Treg cells[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100:108133.

[16] 闫会敏,李柄桦,张新羽,等. Gr-1、ERK 和 Sky 在小鼠溃疡性结肠炎的表达[J]. 医学动物防制,2018,34(12):1162-1164,1168.

[17] HUANG X, XIAO J, WEN M, et al. Ginsenoside Rk2 protects against ulcerative colitis via inactivating ERK/MEK pathway by SIRT1[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2022, 41(2):89-98.

[18] 于叶民,顾林,燕善军,等. 溃疡性结肠炎患者 JAM-1 蛋白

- 与 STAT3 信号通路关系的研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(3):370-373.
- [19] CHEN X, XU T, LV X, et al. Ginsenoside Rh2 alleviates ulcerative colitis by regulating the STAT3/miR-214 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 274:113997.
- [20] 吴昊, 夏盛隆, 夏宣平, 等. 结肠组织中 Th1/Th2 和 Th17 细胞失衡与溃疡性结肠炎的关系[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(9):793-798.
- [21] Shohan M, Elahi S, Shirzad H, et al. Th9 Cells: Probable players in ulcerative colitis pathogenesis[J]. Int Rev Immunol, 2018, 37(4):192-205.
- [22] 薄琳, 李芳芳, 陈一方, 等. 人参皂苷衍生物 AD-1 对 CD₄⁺T 细胞亚群的调控及对 DSS 诱导的实验性结肠炎小鼠的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(14):1696-1701.
- [23] 龙健, 康增平, 钟友宝, 等. 人参皂苷 Rg1 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 Treg/Th9 细胞平衡的调控作用[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(1):20-26.
- [24] 王艳, 李俊霞, 王化虹, 等. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调与免疫球蛋白水平的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10):1631-1634.
- [25] Stephens M, von der Weid P Y. Lipopolysaccharides modulate intestinal epithelial permeability and inflammation in a species-specific manner[J]. Gut Microbes, 2020, 11(3):421-432.
- [26] ZHENG F, ZHANG M Y, WU Y X, et al. Biotransformation of ginsenosides (Rb1, Rb2, Rb3, Rc) in human intestinal bacteria and its effect on intestinal flora[J]. Chem Biodivers, 2021, 18(12):e2100296.
- [27] 孙艺凡, 张霞, 王晓艳, 等. 长期服用人参提取物对大鼠肠道菌群结构的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19):3927-3932.
- [28] WANG D, SHAO S, ZHANG Y, et al. Insight into polysaccharides from Panax ginseng C. A. meyer in improving intestinal inflammation: Modulating intestinal microbiota and autophagy[J]. Front Immunol, 2021, 12:683911.
- [29] GUO M, DING S, ZHAO C, et al. Red Ginseng and Semen Coicis can improve the structure of gut microbiota and relieve the symptoms of ulcerative colitis[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162:7-13.
- [30] SHEN H, GAO X J, LI T, et al. Ginseng polysaccharides enhanced ginsenoside Rb and microbial metabolites exposure through enhancing intestinal absorption and affecting gut microbial metabolism[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 216:47-56.
- [31] 严谨, 欧阳钦, 刘卫平, 等. 溃疡性结肠炎肠上皮细胞的凋亡和增殖[J]. 中华消化内镜杂志, 2001, 18(3):161-163.
- [32] Neves A R, Castelo-Branco M T, Figliuolo V R, et al. Overexpression of ATP-activated P2X7 receptors in the intestinal mucosa is implicated in the pathogenesis of Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(3):444-457.
- [33] ZU G, GUO J, CHE N, et al. Protective effects of ginsenoside Rg1 on intestinal ischemia/reperfusion injury-induced oxidative stress and apoptosis via activation of the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6:38480.
- [34] 刘闻莺, 刘欣艳, 杨根妹, 等. 活动期溃疡性结肠炎凝血功能分析[J]. 胃肠病学, 2013, 18(10):615-618.
- [35] 郝微微, 温红珠, 马贵同, 等. 人参皂苷 Rg1 对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠凝血功能的调节作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(5):238-242.
- [36] 刘晓春, 张瑞英. 人参皂苷 Re 抗血小板聚集及作用机制研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(14):1610-1612.
- [37] 陈思羽, 黄会云, 陈玉, 等. 肠屏障功能障碍及 claudin、claudin-2 表达变化在溃疡性结肠炎中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(1):43-46.
- [38] 胡红卫, 熊晶晶, 赵川, 等. 溃疡性结肠炎大鼠肠紧密连接 occludin 蛋白表达降低及药物的影响[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(11):1540-1541.
- [39] 陈天, 李博野, 于渤洋, 等. 人参皂苷 Rg1、Rb1 对脂多糖体外诱导肠上皮屏障损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7):64-72.
- [40] 赵骏, 周贤, 王辉, 等. 人参皂苷对老龄大鼠结肠上皮紧密连接的调节作用及机制研究[J]. 中药材, 2021, 44(10):2420-2424.
- [41] 王萍, 黄敏, 陈峰, 等. 溃疡性结肠炎肠黏膜愈合后的显微结构研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(10):1141-1143.
- [42] Toyokawa Y, Takagi T, Uchiyama K, et al. Ginsenoside Rb1 promotes intestinal epithelial wound healing through extracellular signal-regulated kinase and Rho signaling[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(7):1193-1200.
- [43] 张新爱, 郭智华, 马蓉. CMV 与溃疡性结肠炎患者病理特征及预后的相关性分析[J]. 贵州医药, 2021, 45(12):1915-1916.
- [44] 魏丽彦, 韩雪飘, 郭珊珊, 等. 运用风药治疗缓解期溃疡性结肠炎经验[J]. 环球中医药, 2021, 14(8):1504-1507.

(收稿日期: 2022-11-11)

(本文编辑: 张楠)