

# 藏药湿生扁蕾及其活性成分抗溃疡性结肠炎及相关纤维化的机制研究进展<sup>Δ</sup>

李欢<sup>1\*</sup>, 聂晴<sup>2</sup>, 安永康<sup>1</sup>, 张双喜<sup>1</sup>, 张相安<sup>1#</sup> (1. 河南中医药大学第一附属医院肛肠科, 郑州 450003; 2. 河南中医药大学第五临床医学院, 郑州 450046)

中图分类号 R28;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)05-0676-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.05.22



**摘要** 溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性、复发性肠道炎症性疾病,肠纤维化是其严重的并发症和潜在的恶变危险因素。湿生扁蕾是藏医治疗湿热泻痢等胃肠疾病的常用药物之一,其化学成分复杂,包括咕吨酮类、黄酮类、萜类及其他活性组分,具有清热利湿、解毒等功效。本文综述了湿生扁蕾在抗UC及相关纤维化方面的药效物质基础与作用机制研究进展,发现其提取物(如水提取物、乙酸乙酯提取物)及活性成分(如1-羟基-3,7,8-三甲氧基咕吨酮、熊果酸、獐牙菜苦苷、木犀草素)可能通过调控核因子 $\kappa$ B、B细胞淋巴瘤-2/B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白、转化生长因子 $\beta$ /Smad等相关信号通路,从抑制炎症因子、抗氧化应激、抑制细胞凋亡、调节肠道菌群及其代谢产物、保护肠道黏膜屏障、调节免疫、抑制上皮-间质转化7个方面,发挥抗UC及相关纤维化的作用。

**关键词** 湿生扁蕾;溃疡性结肠炎;肠纤维化;咕吨酮类;黄酮类;活性成分;作用机制

## Research progress on the mechanisms of Tibetan medicine *Gentianopsis paludosa* and its chemical components against ulcerative colitis and associated fibrosis

LI Huan<sup>1</sup>, NIE Qing<sup>2</sup>, AN Yongkang<sup>1</sup>, ZHANG Shuangxi<sup>1</sup>, ZHANG Xiang'an<sup>1</sup> (1. Dept. of Anorectology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. The Fifth Clinical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**ABSTRACT** Ulcerative colitis (UC) is a chronic and relapsing inflammatory disease of the intestine. Intestinal fibrosis represents a severe complication and a potential risk factor for malignant transformation. *Gentianopsis paludosa* is one of the traditional Tibetan medicines commonly used for treating gastrointestinal disorders such as damp-heat diarrhea and dysentery. Its chemical composition is complex, encompassing xanthenes, flavonoids, terpenoids, and other bioactive components, and it exhibits properties such as clearing heat, eliminating dampness, and detoxifying. This article reviews the research progress on the pharmacodynamic material basis and mechanisms of *G. paludosa* against UC and associated fibrosis. Findings suggest that its extracts (e.g., aqueous extract, ethyl acetate extract) and active constituents (e.g., 1-hydroxy-3,7,8-trimethoxyxanthone, ursolic acid, swertiamarin, luteolin) may inhibit inflammatory cytokines, combat oxidative stress, suppress cell apoptosis, regulate intestinal microbiota and their metabolites, protect the intestinal mucosal barrier, modulate immune responses, and inhibit epithelial-mesenchymal transition, through modulating relevant signaling pathways, such as nuclear factor-kappa B, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2)/Bcl-2-associated X protein, and transforming growth factor- $\beta$ /Smad, thus exerting therapeutic effects against UC and its related fibrosis via these seven aspects.

**KEYWORDS** *Gentianopsis paludosa*; ulcerative colitis; intestinal fibrosis; xanthenes; flavonoids; active ingredient; mechanism of action

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)作为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的主要亚型,是一

种以结肠黏膜持续炎症和上皮损伤为特征的慢性进展性疾病。近年来全球UC患病率持续攀升,在亚太地区尤为显著,而我国UC年龄标准化患病率从2013年至2016年不断增长,已成为一项重大的消化系统公共卫生问题<sup>[1]</sup>。该病的慢性迁延过程中,持续炎症微环境会激活肠道肌成纤维细胞,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,最终引发肠纤维化这一严重并发

<sup>Δ</sup>基金项目 河南省科技发展计划项目(No.232102311221);河南省中医药科学研究专项课题(No.2021JDZY06)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中医药防治肛肠病。E-mail:724359388@qq.com

# 通信作者 主任医师,博士生导师,博士。研究方向:中医药防治肛肠病。E-mail:zxa2105@163.com

症<sup>[2]</sup>。约5%的UC患者会继发严重的肠道纤维化改变,其中部分病例可进展为结肠狭窄甚至梗阻,显著增加治疗难度和癌变风险<sup>[3]</sup>。现代医学认为UC及相关纤维化的发生发展与肠上皮屏障损伤、免疫细胞异常活化、促纤维化因子网络失衡等多重机制密切相关<sup>[4]</sup>。现行主流治疗方案(包括5-氨基水杨酸类制剂、免疫抑制剂及生物制剂等)虽能暂时控制炎症反应,但对逆转纤维化进程的作用有限,且长期应用易产生耐药性及感染风险。

藏药湿生扁蕾 *Gentianopsis paludosa* (Hook. f.) Ma. 作为龙胆科扁蕾属代表性药用植物,其味苦、性寒,归心、肝经,具有清热利湿、解毒的功效,传统用于“赤巴”(汉译为火、胆)、“胆热”、“时疫热”等疾患的治疗<sup>[5]</sup>。目前,以扁蕾颗粒<sup>[6]</sup>、复方湿生扁蕾胶囊<sup>[7]</sup>为代表的湿生扁蕾复方制剂虽已广泛应用于小儿急性腹泻及UC等胃肠道疾病,但其具体作用机制尚不明确。湿生扁蕾作为上述制剂的关键组成,现代研究表明其富含咕吨酮(又称吡啶酮)类、黄酮类等活性成分,具有抗炎、抗氧化、免疫调节及抗纤维化等多方面药理作用,在干预UC方面显示出良好前景<sup>[8]</sup>。鉴于此,本文系统梳理了湿生扁蕾及其活性成分在UC及相关肠纤维化防治中的药理机制研究进展,以期为该藏药的深度开发和临床转化提供依据。

## 1 湿生扁蕾抗UC及相关纤维化的主要活性成分

湿生扁蕾作为传统藏药材,其化学成分丰富多样,目前已分离鉴定出咕吨酮类、黄酮类、萜类及甾体类等30余种化合物。其中,咕吨酮类化合物是湿生扁蕾中数量最多的一类成分,目前已分离出17种,包括1-羟基-3,7,8-三甲氧基咕吨酮(含量1.125~7.849 mg/g)、1,7-二羟基-3,8-二甲氧基咕吨酮、1-羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮、1,8-二羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮等;该类成分具有抗肿瘤、抗炎、抗菌等多种药理活性,是防治UC及相关纤维化的潜在活性成分<sup>[9-10]</sup>。在萜类成分方面,张宝琛等<sup>[11]</sup>于1980年首次从湿生扁蕾中分离出包括乌苏烷型三萜类化合物熊果酸等在内的6种单体成分,后续学者又相继分离鉴定出包括熊果酸(1.02 mg/g)、齐墩果酸(0.85 mg/g)、獐牙菜苦苷(1.8~4.8 mg/g)、獐牙菜苷(4.6~8.9 mg/g)、1-羟基齐墩果酸在内的5种具有抗UC活性的萜类成分<sup>[10,12-13]</sup>。湿生扁蕾中的黄酮类化合物主要包含木犀草素(0.24~1.79 mg/g)、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷、芹菜素、芒果苷(1.394~4.792 mg/g)、当药醇苷(1.755~9.385 mg/g)、异荭草苷(0.123~1.718 mg/g)及当药黄素(0.045 mg/g)共7种活性成分;该类成分具有抗氧化、调节肠道微生态、增强免疫等多种生物活性,可能在该药防治UC的过程中发挥关键作用<sup>[10,12-14]</sup>。此外,王焕弟等<sup>[15]</sup>于2004年首次从湿生扁蕾中分离鉴定出β-

谷甾醇、胡萝卜苷等甾体类化合物,该类成分主要通过抗炎、抗氧化应激、调节肠道菌群等途径发挥抗UC活性<sup>[16]</sup>。

## 2 湿生扁蕾及其活性成分抗UC及相关纤维化的作用机制

### 2.1 抑制炎症因子

炎症是UC发生和发展的核心驱动机制。遗传易感个体在环境因素的触发下,释放大量炎症因子与趋化因子,这类炎症介质既能持续招募免疫细胞浸润肠黏膜,又能直接损伤结肠上皮细胞,破坏黏膜屏障完整性及紧密连接,使肠腔细菌、食物抗原等更易穿透黏膜,进而进一步刺激免疫系统,加剧炎症反应<sup>[17]</sup>。UC相关炎症因子主要包括肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素1β(interleukin-1β, IL-1β)、IL-6、核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)等。柳娜等<sup>[18]</sup>研究发现,采用湿生扁蕾乙酸乙酯提取物(0.05、0.1、0.2 g/mL)干预脂多糖诱导NCM460细胞建立的UC模型,可显著抑制模型中IL-6、IL-1β、磷酸化NF-κB的表达,表明湿生扁蕾抗UC的机制可能与抑制炎症因子分泌及调节NF-κB信号通路有关。此外,湿生扁蕾的活性成分木犀草素可显著降低UC大鼠结肠组织中NF-κB、IL-17和IL-23的表达水平,升高过氧化物酶体增殖物激活受体γ的表达水平,从而抑制肠道炎症、减轻肠道损伤<sup>[19]</sup>。

### 2.2 抗氧化应激

氧化应激的本质是慢性炎症背景下活性氧(reactive oxygen species, ROS)的持续过量产生与超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化防御系统衰竭导致的氧化还原失衡,可加剧炎症反应和肠道屏障损伤的发生<sup>[20]</sup>。Tratenšek等<sup>[21]</sup>纳入54项研究并进行分析后发现,丙二醛(malondialdehyde, MDA)、晚期氧化蛋白产物等氧化应激相关标志物在IBD患者体内持续累积,并与IBD的炎症程度呈高度相关性。湿生扁蕾水提取物[3.5、7.5、15 g/(kg·d)]可显著升高2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid solution, TNBS)诱导的UC小鼠结肠组织内超氧化物歧化酶活性,降低髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性及MDA水平,从而改善UC症状<sup>[22]</sup>。梁希晨等<sup>[23]</sup>采用1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基清除实验和ABTS+自由基清除实验探究湿生扁蕾水、95%乙醇、正丁醇、乙酸乙酯等4种不同提取物抗氧化活性与其中所含成分当药黄素、当药醇苷、木犀草素的相关性,结果表明当药醇苷和木犀草素与湿生扁蕾体外抗氧化活性有较好的相关性,可能是该药发挥抗氧化活性的主要成分。

## 2.3 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是由基因调控的程序性细胞死亡过程,主要通过两条信号通路执行:内在通路由细胞内应激信号触发,导致线粒体膜通透性增加并释放细胞色素C,细胞色素C与凋亡蛋白酶激活因子1结合形成凋亡小体,进而激活胱天蛋白酶9(caspase-9);外在通路则由死亡受体与配体结合后,募集衔接蛋白激活caspase-8;两条通路最终共同激活效应caspase-3/7,通过切割底物蛋白诱导细胞发生特征性形态改变<sup>[24]</sup>。该过程涉及一系列基因的激活、表达和调控,包括抗凋亡基因*Bcl-2*、促凋亡基因*Bax*、抑癌基因*p53*等<sup>[25]</sup>。柳娜等<sup>[26]</sup>采用二硝基苯磺酸制备大肠湿热型UC大鼠模型,发现湿生扁蕾乙酸乙酯提取物[37.5、75、150 mg/(kg·d)]能以剂量依赖性方式显著下调大鼠结肠组织中B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)和caspase-3/9的蛋白表达,上调B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的蛋白表达,提示其可通过调节Bcl-2/Bax信号通路抑制细胞凋亡,从而发挥防治UC的作用。静息状态下,无活性的NF- $\kappa$ B与核因子 $\kappa$ B抑制蛋白结合形成复合物,以异源性三聚体形式存在于细胞质中;当炎症因子等配体被其受体识别时,便会靶向激活核因子 $\kappa$ B抑制蛋白激酶(inhibitor of  $\kappa$ B kinase, IKK)复合物,而活化的IKK $\alpha/\beta$ 可通过磷酸化核因子 $\kappa$ B抑制蛋白导致其降解,从而释放NF- $\kappa$ B二聚体进入细胞核内调控凋亡相关基因的表达<sup>[27]</sup>。另有研究发现,采用湿生扁蕾乙酸乙酯提取物(0.05、0.1、0.2 g/mL)干预脂多糖诱导NCM460细胞建立的UC模型,可下调IL-1 $\beta$ 、IL-6、*Bax*、caspase-3/9、磷酸化IKK $\alpha/\beta$ 、磷酸化NF- $\kappa$ B的蛋白表达,上调*Bcl-2*的蛋白表达,并抑制NF- $\kappa$ B入核,从而提高细胞存活率,提示其可能通过抑制肠上皮细胞凋亡发挥UC肠黏膜保护作用<sup>[18]</sup>。

## 2.4 调节肠道菌群及其代谢产物

肠道菌群与UC关系密切,菌群失调是UC发生发展的重要诱因,患者常表现为有益菌减少、条件致病菌增多。这种生态失衡会加剧肠道黏膜屏障损伤与免疫异常,其代谢产物如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、吲哚衍生物和次级胆汁酸等也可通过多种分子机制持续驱动肠道炎症<sup>[28]</sup>。唐加峰等<sup>[29]</sup>使用獐牙菜苦苷干预葡聚糖硫酸钠诱导的UC小鼠模型,发现其可调节小鼠肠道菌群结构特征——在门水平上,弯曲菌门、厚壁菌门与脱铁杆菌门的相对丰度降低,而变形菌门与疣微菌门的相对丰度升高;在属水平上,拟杆菌属、链球菌属与螺杆菌属的相对丰度降低,而阿克曼菌属的相对丰度升高。此外,獐牙菜苦苷还可升高UC小鼠粪便中乙

酸、丁酸含量,降低小鼠血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的表达水平,说明獐牙菜苦苷可通过调节肠道菌群及其代谢产物改善UC。另有研究发现,木犀草素可显著改变肠道菌群的结构与多样性,表现为提高乳酸杆菌、拟杆菌、罗氏菌属和丁酸球菌等有益菌的相对丰度,降低乳酸杆菌与普雷沃菌属的比例;京都基因与基因组百科全书功能预测分析表明,菌群功能变化主要富集于DNA修复、核糖体合成、嘌呤/嘧啶代谢及肽酶通路,提示肠道菌群可能是木犀草素改善UC的潜在作用靶点<sup>[19]</sup>。虽然獐牙菜苦苷和木犀草素广泛存在于多种植物中,但作为湿生扁蕾的活性成分,上述有关两种成分在UC中的机制研究可为阐释湿生扁蕾抗UC及相关纤维化的作用提供参考。

## 2.5 保护肠道黏膜屏障

黏膜屏障功能障碍是UC发生和发展的核心环节之一,通过增强黏膜层的完整性、促进紧密连接蛋白表达、修复上皮损伤以及调节黏液分泌,能够有效阻止肠道内有害抗原、微生物及毒素的异常易位,从而减轻异常免疫激活和肠道炎症反应<sup>[30]</sup>。由闭锁小带蛋白(zonula occludens, ZO)、闭合蛋白(claudins)、咬合蛋白(occludin)等组合而成的紧密连接是维持肠道黏膜屏障完整性与控制其通透性的核心结构,可选择性调控水、离子及小分子物质的细胞旁转运<sup>[31]</sup>。在TNBS诱导的UC小鼠模型中,湿生扁蕾活性成分熊果酸可下调高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1 protein, HMGB1)、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)、髓系分化初级反应蛋白88的蛋白表达,提示该成分能通过抑制HMGB1/TLR4信号通路介导氧化应激和炎症反应,从而上调结肠组织中claudin-5、ZO-1和occludin的蛋白表达,改善肠黏膜组织损伤,降低其通透性<sup>[32]</sup>。

自噬不仅参与维持肠道稳态与上皮修复,还能通过调控紧密连接功能并抑制细胞凋亡来响应细胞应激,从而保护肠道屏障功能<sup>[33]</sup>。自噬相关16样蛋白1(autophagy related 16-like protein 1, ATG16L1)作为一种自噬蛋白,参与了调控包括巨自噬和分泌性自噬在内的多种膜运输过程;尤其在小肠潘氏细胞和杯状细胞等分泌细胞中,ATG16L1对于调控抗菌肽和黏蛋白等关键防御因子的分泌及其细胞内稳态至关重要,其功能异常与IBD的风险增加相关<sup>[34]</sup>。张旭东等<sup>[35]</sup>采用湿生扁蕾咕吨酮[20、40、80 mg/(kg·d)]干预TNBS诱导的UC肠纤维化大鼠模型,发现其能显著上调大鼠结肠组织中ATG16L1、微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)的蛋白表达,从而发挥对肠黏膜屏障的保护作用。

## 2.6 调节免疫

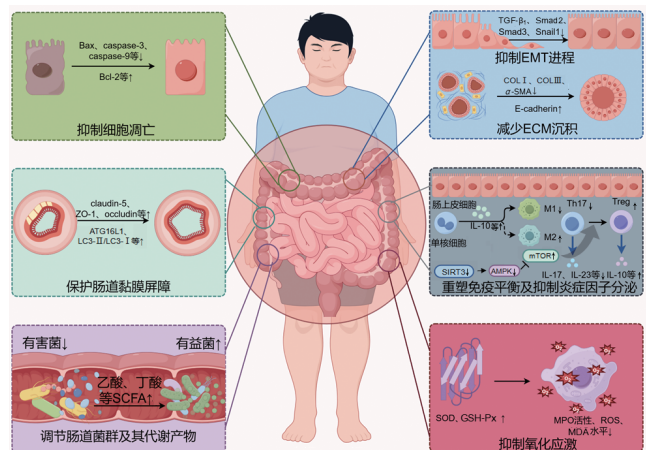
UC的发生发展与机体免疫失调密切相关。在遗传易感个体中,肠黏膜上皮屏障功能受损会导致肠道通透性增加,使肠道内微生物更易穿透黏膜层,触发先天免疫系统活化,进而驱动适应性免疫应答失衡,这一过程涉及巨噬细胞、淋巴细胞(如T细胞等)和中性粒细胞等多种免疫细胞及其分泌的炎症因子,共同导致肠黏膜持续性炎症损伤与组织破坏<sup>[36]</sup>。研究发现,巨噬细胞在不同条件下会极化为促炎M1型与抗炎M2型两种表型,M1/M2巨噬细胞极化失衡与UC密切相关;而采用湿生扁蕾乙酸乙酯提取物(25、50、100 μg/mL)干预脂多糖联合γ干扰素处理的RAW246.7细胞后,可显著降低RAW246.7细胞M1型极化细胞的比例,降低TNF-α的表达水平,上调IL-10的蛋白表达,减少细胞炎症反应<sup>[37]</sup>。辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)/调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)失衡在UC的发病机制中同样起着重要作用,而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是调节T细胞分化的关键靶点<sup>[38]</sup>。袁力等<sup>[39]</sup>研究发现,湿生扁蕾活性成分木犀草素在葡聚糖硫酸钠构建的UC小鼠模型中能够显著上调结肠组织IL-10、mTOR及叉头框蛋白P3(forkhead box P3, FoxP3)的mRNA表达,下调IL-6、IL-17、IL-23、沉默信息调节因子2相关酶3(silent mating type information regulation2 homolog-3, SIRT3)、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)及维甲酸相关孤儿受体γt的mRNA表达,表明木犀草素可通过激活SIRT3/AMPK/mTOR信号通路调节Th17/Treg平衡,从而缓解UC炎症反应。

## 2.7 抑制上皮-间质转化

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是UC肠道纤维化进程中的关键驱动机制。相关研究表明,炎症与肠纤维化之间存在明确的病理关系,持续性炎症刺激通过释放TNF-α、IL-1β、IL-6等炎症介质,激活肠道肌成纤维细胞并诱导EMT,促使大量α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA)阳性的肌成纤维细胞增殖;这些细胞在转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、血小板源性生长因子等关键因子的驱动下过度合成并沉积ECM蛋白,最终导致不可逆的肠壁瘢痕化、管腔狭窄及功能障碍,完成从炎症到纤维化的病理改变<sup>[40]</sup>。王雅莉等<sup>[41]</sup>研究发现,湿生扁蕾水提取物[5.6、2.8、1.4 g/(kg·d)]可抑制UC大鼠结肠组织中TGF-β的表达,改善结肠组织结构损伤,从而减轻大鼠肠纤维化程度。此外,湿生扁蕾咕吨酮[89 mg/(kg·d)]及其活性成分1,8-二羟基-3,7-二甲氧基

咕吨酮、1-羟基-3,7,8-三甲氧基咕吨酮、1,7-二羟基-3,8-二甲氧基咕吨酮和1-羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮[3、6、12 mg/(kg·d)]均可下调TNBS诱导的UC肠纤维化大鼠模型结肠组织中I型胶原蛋白(type I collagen, COL I)、COL III、α-SMA的蛋白及mRNA表达,上调E-钙黏蛋白(E-cadherin)的蛋白及mRNA表达,通过抑制结肠EMT作用改善UC及相关纤维化<sup>[42]</sup>。在2.5 μg/mL脂多糖持续处理14 d诱导的NCM460细胞EMT模型中,湿生扁蕾咕吨酮(50、100、200 μg/mL)可显著上调ZO-1的蛋白及mRNA表达,下调TGF-β<sub>1</sub>、Smad2/3、Snail家族转录抑制因子1(Snail1)、α-SMA的mRNA表达,该机制可能与抑制TGF-β/Smad信号通路有关;同时,经湿生扁蕾咕吨酮给药后,细胞中的自噬相关蛋白Bcl-2、Beclin-1的蛋白表达水平以及LC3-II/LC3-I比值均升高,P62的蛋白表达水平降低,自噬溶酶体数量减少,提示湿生扁蕾咕吨酮可升高NCM460细胞EMT模型的自噬水平<sup>[43]</sup>。

综上,藏药湿生扁蕾及其活性成分可从以上7个方面发挥防治UC及相关纤维化的作用,具有多通路、多靶点、协同作用的特点。其作用机制见图1。



注:↑表示上调,↓表示下调。

图1 湿生扁蕾及其主要成分抗UC及相关纤维化的作用机制

## 3 总结与展望

湿生扁蕾作为藏族传统医药中治疗消化系统疾病的常用药材,具有悠久的药用历史和确切的临床疗效,现代药理研究证实其具有抗炎、抗氧化、调节肠道微生态及抑制组织纤维化等多种药理活性。本文系统梳理了近年来湿生扁蕾及其活性成分抗UC及相关纤维化的机制研究进展,明确了湿生扁蕾及其活性成分主要通过抑制NF-κB信号通路活化,降低IL-6、IL-1β等炎症因子水平,减轻肠道黏膜炎症浸润;调节Bcl-2/Bax凋亡通路平衡,抑制肠上皮细胞过度凋亡,减少肠黏膜损伤;上调ZO-1、claudin-5、occludin等肠黏膜紧密连接蛋白表达,

修复受损的肠道黏膜屏障;抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路激活,抑制成纤维细胞增殖与胶原沉积;维持肠道菌群稳态,恢复肠道免疫平衡,从而延缓甚至逆转 UC 及相关纤维化进程。

尽管湿生扁蕾及其活性成分防治 UC 及相关纤维化的研究已积累一定证据,但仍存在若干关键问题亟待深入探索:(1)质量控制体系尚不完善——湿生扁蕾中咕吨酮类、黄酮类、萜类等活性成分含量受生长环境、采收期及干燥方式影响较大,现有质控标准难以有效关联其抗纤维化药效。未来应构建基于 TGF- $\beta$ 抑制活性或胶原沉积抑制效应的生物学评价方法,结合网络药理学与代谢组学整合分析,建立“成分-靶点-效应”多维关联的质量控制新模式。(2)作用机制研究尚不系统——现有研究多聚焦于单一信号通路或靶点,对多通路、多靶点的协同调控机制探讨不足,尤其是湿生扁蕾调节肠道菌群抗肠纤维化的具体机制仍处于推测阶段,缺乏充分的实验验证。后续可借助转录组学、蛋白组学及宏基因组学技术,系统揭示其协同调控网络,并通过基因敲除或 RNA 干扰等手段验证关键靶点间的交互作用。针对肠道菌群机制,建议开展粪便菌群移植及无菌动物模型研究,结合代谢组学关联分析,精准识别关键菌种及其特征代谢产物。(3)化学成分研究仍显薄弱——目前对湿生扁蕾活性成分的分离鉴定多局限于某一提取部位,对其复方配伍中各成分的协同作用关注度不足,核心活性单体的构效关系尚未明确,部分新化合物的药理活性亦缺乏系统研究。未来应强化活性追踪指导下的天然产物化学研究,采用液质联用导向分离策略,重点挖掘微量但活性显著的咕吨酮类及新型萜类化合物,并借助分子对接、表面等离子体共振等技术,解析核心单体与潜在靶蛋白的结合模式;同时关注复方配伍中活性成分的动态变化,研究其溶出、转化及协同增效机制,推动研究从单药向复方整合过渡。(4)研究深度不足——当前研究多停留于细胞和动物水平,且采用的模型多为单一病证,难以全面反映 UC 复杂的临床病理状态;相关临床研究亦相对匮乏,人体安全性、有效性及给药方案尚未明确。后续应推动相关研究向临床转化与模型精细化发展,构建复合病症模型或基因缺陷模型以模拟临床复杂状态,并借助类器官芯片等技术构建人肠道纤维化微环境,以提升筛选效率;同时,开展规范的临床前毒理研究及小样本探索性临床试验,明确人体安全剂量范围、初步有效性及药代动力学特征,为临床定位与精准用药提供循证依据。

## 参考文献

[1] XU L, HE B J, SUN Y X, et al. Incidence of inflammatory

bowel disease in urban China: a nationwide population-based study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(13): 3379-3386.e29.

[2] 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.

[3] MAK J W Y, NG S C. Epidemiology of fibrostenosing inflammatory bowel disease[J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(6): 332-335.

[4] LATELLA G, DI GREGORIO J, FLATI V, et al. Mechanisms of initiation and progression of intestinal fibrosis in IBD[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(1): 53-65.

[5] 卢年华, 芦彦兆, 赵慧巧, 等. 藏药湿生扁蕾与獐牙菜的相关本草考证[J]. *中国药房*, 2016, 27(19): 2647-2649.

[6] 甄会, 周少明, 黄晓利, 等. 扁蕾颗粒治疗小儿急性感染性腹泻多中心随机双盲临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(5): 560-566.

[7] 卢年华, 赵慧巧, 景明, 等. HPLC 与 HPCE 结合测定复方湿生扁蕾胶囊中 6 种化学成分含量[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(12): 86-90.

[8] 刘越敏, 寇亮, 柳娜, 等. 藏药湿生扁蕾药理作用研究进展[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2020, 37(4): 84-86.

[9] 张晓刚. 藏药湿生扁蕾的化学成分及药理研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2025, 34(3): 76-80.

[10] 刘安平, 苏媛, 刘学良, 等. 湿生扁蕾 HPLC 指纹图谱及 6 个成分含量测定研究[J]. *中药材*, 2023, 46(7): 1735-1739.

[11] 张宝琛, 甄润德, 胡伯林, 等. 湿生扁蕾化学成分的研究[J]. *中草药*, 1980, 11(4): 149-151.

[12] 卢永昌, 林鹏程, 王杏芳. HPLC 测定湿生扁蕾中熊果酸和齐墩果酸的含量[J]. *中成药*, 2007, 29(8): 1233-1235.

[13] 冯丽娟, 纪兰菊. RP-HPLC 法同时测定湿生扁蕾中 4 种有效成分的含量[J]. *分析试验室*, 2008, 27(增刊 2): 147-149.

[14] 赵慧巧, 陈晖, 景明, 等. RP-HPLC 法同时测定湿生扁蕾中木犀草素、当药黄素和当药醇苷的含量[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(3): 603-605.

[15] 王焕弟, 谭成玉, 杜昱光, 等. 藏药湿生扁蕾的化学成分研究 I [J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(11): 1055-1056.

[16] LIANG J, YANG H H, CHEN K L, et al. Therapeutic effect of daucosterol on DSS-induced colitis in mice[J]. *BMC Microbiol*, 2025, 26(1): 18.

[17] CHRISTENSEN C, KNUDSEN A, ARNESEN E K, et al. Diet, food, and nutritional exposures and inflammatory bowel disease or progression of disease: an umbrella review[J]. *Adv Nutr*, 2024, 15(5): 100219.

[18] 柳娜, 王嘉鸣, 徐婕, 等. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路探讨湿生

- 扁蕾乙酸乙酯提取物对NCM460细胞凋亡的影响[J]. 中成药, 2024, 46(10): 3255-3262.
- [19] LI B L, DU P L, DU Y, et al. Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats[J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119008.
- [20] MURO P, ZHANG L, LI S X, et al. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1390351.
- [21] TRATENŠEK A, LOCATELLI I, GRABNAR I, et al. Oxidative stress-related biomarkers as promising indicators of inflammatory bowel disease activity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Redox Biol*, 2024, 77: 103380.
- [22] 景明, 罗永皎, 陈正君, 等. 藏药湿生扁蕾对三硝基苯磺酸诱导的大鼠溃疡性结肠炎模型的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2): 351-352.
- [23] 梁希晨, 刘雪枫, 王灏, 等. 湿生扁蕾不同提取物抗氧化活性与主要成分相关性研究[J]. 药学研究, 2020, 39(12): 683-687.
- [24] VITALE I, PIETROCOLA F, GUILBAUD E, et al. Apoptotic cell death in disease: current understanding of the NCCD 2023[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(5): 1097-1154.
- [25] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death[J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- [26] 柳娜, 王嘉鸣, 徐婕, 等. 基于Bcl-2/Bax信号通路探讨湿生扁蕾乙酸乙酯提取物治疗溃疡性结肠炎作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 116-125.
- [27] MEI C X, MENG F X, WANG X, et al. CD30L is involved in the regulation of the inflammatory response through inducing homing and differentiation of monocytes via CCL2/CCR2 axis and NF- $\kappa$ B pathway in mice with colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 108934.
- [28] EKSTEDT N, JAMIOŁ-MILC D, PIECZYŃSKA J. Importance of gut microbiota in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Nutrients*, 2024, 16(13): 2092.
- [29] 唐加峰, 王丽娟, 游毅青, 等. 獐牙菜苦苷对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群和短链脂肪酸的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(6): 1012-1019.
- [30] NEURATH M F, VIETH M. Different levels of healing in inflammatory bowel diseases: mucosal, histological, transmural, barrier and complete healing[J]. *Gut*, 2023, 72(11): 2164-2183.
- [31] PARIKH K, ANTANAVICIUTE A, FAWKNER-CORBETT D, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease[J]. *Nature*, 2019, 567(7746): 49-55.
- [32] 李红心, 刘静, 范泽文, 等. 熊果酸调控HMGB1/TLR4通路减轻溃疡性结肠炎大鼠模型肠屏障损伤的实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(3): 620-627.
- [33] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier[J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 86-103.
- [34] LIU J Z, VAN SOMMEREN S, HUANG H L, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(9): 979-986.
- [35] 张旭东, 柳娜, 景明, 等. 湿生扁蕾总黄酮对溃疡性结肠炎肠纤维化大鼠肠上皮细胞ATG16L1、LC3表达的影响[J]. 中药材, 2018, 41(3): 720-724.
- [36] GEREMIA A, BIANCHERI P, ALLAN P, et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(1): 3-10.
- [37] 柳娜, 吴迪, 景明, 等. 湿生扁蕾乙酸乙酯提取物的制备及免疫调节活性的评价[J]. 华西药学杂志, 2025, 40(5): 496-501.
- [38] WANG Y, LI M, ZHA A S. mTOR promotes an inflammatory response through the HIF1 signaling pathway in ulcerative colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134: 112217.
- [39] 袁力, 纪建华, 李敏艳. 木犀草素调节SIRT3/AMPK/mTOR信号通路对溃疡性结肠炎小鼠Th17/Treg免疫平衡的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(7): 1144-1153.
- [40] WU X M, LIN X X, TAN J Y, et al. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis[J]. *Gut Liver*, 2023, 17(3): 360-374.
- [41] 王雅莉, 刘雪枫, 张艳霞, 等. 湿生扁蕾对溃疡性结肠炎肠纤维化大鼠结构及转化生长因子 $\beta$ 表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8): 972-974.
- [42] LU N H, ZHAO H Q, JING M, et al. The pharmacodynamic active components study of Tibetan medicine *Gentianopsis paludosa* on ulcerative colitis fibrosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46: 163-169.
- [43] 柳娜, 刘越敏, 薄双琴, 等. 湿生扁蕾总黄酮通过调控TGF- $\beta$ /Smad和自噬相关通路对NCM460细胞上皮间质转化的影响[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2509-2518.

(收稿日期: 2025-10-11 修回日期: 2026-02-19)

(编辑: 胡晓霖)