

中草药通过调节微生态缓解结肠炎的研究进展

罗双琦, 朱可勤, 管一宁, 陈锦涛, 叶雪威*

浙江树人学院树兰国际医学院全省人工器官与计算医学重点实验室, 浙江 杭州

收稿日期: 2024年4月24日; 录用日期: 2024年6月10日; 发布日期: 2024年6月19日

摘要

传统疗法治疗结肠炎存在局限性, 迫切需要新方法。肠道菌群失调可以导致结肠炎, 通过改善肠道菌群来治疗结肠炎是一种潜在的治疗方法。然而我们发现, 现阶段大多数中药通过肠道菌群治疗结肠炎的研究都存在一定的局限性, 治疗的机制不够明确, 需要进一步的研究。针对这些不足, 我们可以通过网络药理学、分子对接和实验验证等手段, 挖掘调节肠道微生态缓解结肠炎的具体活性成分、作用靶点及其作用机理, 为治疗结肠炎、研制新药物提供新思路。

关键词

结肠炎, 肠道菌群, 中药

Research Progress on Chinese Herbal Medicine in Alleviating Colitis by Regulating Microecology

Shuangqi Luo, Keqin Zhu, Yining Guan, Jintao Chen, Xuewei Ye*

Provincial Key Laboratory of Artificial Organs and Computational Medicine, Shulan International Medical College, Zhejiang Shuren University, Hangzhou Zhejiang

Received: Apr. 24th, 2024; accepted: Jun. 10th, 2024; published: Jun. 19th, 2024

Abstract

Traditional therapies for colitis have limitations, and new methods are urgently needed. Dysbiosis of intestinal flora can lead to colitis, and the treatment of colitis by improving intestinal flora is a potential treatment. However, we found that at present, most studies on the treatment of colitis by intestinal flora in traditional Chinese medicine have certain limitations, and the mechanism of

*通讯作者。

文章引用: 罗双琦, 朱可勤, 管一宁, 陈锦涛, 叶雪威. 中草药通过调节微生态缓解结肠炎的研究进展[J]. 生物过程, 2024, 14(2): 116-121. DOI: 10.12677/bp.2024.142015

treatment is not clear enough, which needs further research. In view of these shortcomings, we can use network pharmacology, molecular docking and experimental verification to excavate the specific active components, targets and mechanisms of action of regulating intestinal microecology to relieve colitis, so as to provide new ideas for the treatment of colitis and the development of new drugs.

Keywords

Colitis, Intestinal Flora, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 结肠炎介绍及治疗现状

结肠炎包括肠易激症候群(IBS)、炎症性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎(UC)等。是一种影响老年人群的慢性炎症性疾病,且结肠炎的病因尚不确定,可能是一个受多种因素影响的复杂过程,包括遗传易感人群对管腔因子的反应和黏膜免疫反应。结肠炎主要症状为慢性水样便,累及肠胃为主的非血性腹泻。根据最近的统计数据显示,结肠炎的发病率已趋于稳定,例如胶原型的发病率大约为每年 2~10.8/100,000 例,淋巴细胞型的发病率大约为 2.3~16/100,000 例/年,其中北欧和北美的发病率更高,女性发病率更高[1]。其中,IBD 是一种慢性特异性疾病,可引起胃肠炎症,导致 UC、Crohn 病(CD)等疾病的发生。1990 年至 2017 年国内 IBD 发病率增长 84% [2]。而 IBS 则是一种功能性胃肠道疾病,我国不同地区、不同人群的 IBS 患病率差异较大,如北方地区普通人群为 0.8%,在南方地区则为 4.9%~5.2%;中小学生中高达 15%,其特征是缺乏结构或生化异常[3]。IBS 涉及运动障碍、遗传因素、免疫反应超敏反应、脑肠失调及肠道微生物群改变等多种因素的病理生理学变化[3]。

常见的结肠炎治疗方法有两种:药物治疗和非药物治疗。此外,最近许多研究都在探索粪便微生物移植这种治疗方法[2]。传统的结肠炎药物治疗可以选择益生菌、抗抑郁药、解痉药[3]、抗炎药、免疫抑制剂和抗生素。但是这些药物可能会导致全身副作用,例如抗抑郁药物发挥治疗作用的剂量和疗程还没有统一,不良反应比较多;解痉药可以有效缓解患者肠道平滑肌痉挛相关的疼痛,但也有比较多的不良反应,而且两者都不能从根本上缓解疾病。虽然口服药物是首选的治疗方法,但由于存在多种生理障碍,导致其无法非常精确定位结肠内的发炎区域[2]。非药物治疗结肠炎包括体力活动、低发酵低聚糖、双糖、单糖和多元醇饮食与认知行为疗法等,非药物治疗结肠炎包括体力活动、低发酵低聚糖、双糖、单糖和多元醇饮食与认知行为疗法等,在治疗结肠炎的时候,非药物治疗结肠炎的治疗方法包括体力活动此外,1/5 的结肠炎患者常患贫血,导致其贫血最常见的原因是缺铁,所以针对这类患者可以进行补充铁剂的治疗。但是这种治疗方法目前缺乏数据支撑,需要更多的研究来评估何时和多久治疗才能改善缺铁的影响,而且要避免由于过量的未结合铁和活性物质诱发的继发性损伤[4]。

所以目前急需找到能替代传统疗法有效治疗结肠炎的新方法。

2. 肠道菌群与 UC 的关系

2.1. 肠道菌群失调可导致结肠炎

菌群失调或肠道菌群紊乱是结肠炎的主要刺激因素之一,可以导致一些有害菌增多或有益菌减少,

引起肠道屏障功能的受损,进而引起免疫系统的异常反应,造成炎症,使结肠炎的症状和严重程度进一步恶化,因此需要重视肠道菌群平衡的建立和维护。如果出现了结肠炎的症状,及时进行相关的诊治。另外也可以从饮食保健上入手进行改善。

研究表明,肠道微生物的多样性会被结肠炎严重破坏[5]。IBD 患者的微生物群变化主要有厚壁菌门减少、梭状芽胞杆菌 IV 和 XIV 的丰度降低、肠杆菌科的丰度增高等。克罗恩病患者的微生物丰度在毛螺菌科和瘤胃球菌科中下降幅度最大,而肠杆菌科的增幅最大。UC 患者肠道菌群的减少主要来自拟杆菌门,而 UC 患者肠道菌群的增加主要来自毛螺菌门。此外,患有结肠炎的人,其微生物群的功能也有所改变。例如,结肠炎会干扰生物合成路径包括短链脂肪酸和精氨酸,以此来干扰这些路径抑制炎症的作用例如肠道屏障功能和免疫作用[5]。

另有研究表明,患有结肠炎患者的微生物组和免疫反应明显不如对照组的健康个体稳定。结肠炎患者肠道微生物多样性有所改变,专性厌氧菌明显减少,包括粪杆菌属、罕见小球菌属、罗氏菌属、异枝菌属和埃希氏菌属等,兼性厌氧菌的富集也明显减少,尤其是大肠杆菌。此外,有益的代谢产物如短链脂肪酸也明显减少,包括辛酸肉碱、某些脂质和短链脂肪酸等[6]。

所以,平时稳定的胃肠道微生物群一旦发生扰动,就有可能不利于人们的健康。微生物丰富度的降低,可能会导致肠胃炎的发生或加强结肠炎的严重程度。所以肠道微生物群的调节被认为是治疗的可行之道。

2.2. 对肠道菌群的调节是一种有效地治疗结肠炎的策略

近年来,益生菌、益生元、共生菌等缓解结肠炎症状的微生态制剂,通过调节肠道菌群平衡,改善肠道环境而备受关注[7]。这些药物可能会对肠道环境进行针对性的调整,从而使其益生菌的生长繁殖更为适宜。因为益生菌可以帮助恢复肠道微生态平衡,促进肠道黏膜修复再生,不仅可以帮助改善结肠炎对组织的损害,还可以减少有害细菌过度生长以维持肠道的稳定状态,从而达到消炎和缓解症状的功效[8]。肠道菌群结构的丰富,对强化肠道免疫系统、抵御有害菌都有很好的帮助。那么对于未来研究的一个重要方向——UC 患者的生存质量,微生态制剂的合理使用就有了明显的改善。

综上,治疗结肠炎,肠道菌群非常重要。针对结肠炎的药物研究逐渐深入,研究微生态制剂等治疗策略,提供了一个全新的视角来认识肠道菌群和结肠炎之间的关系。今后的研究要更加创新,探索出更新的治疗策略,比如了解中医是否能在治疗中发挥作用,提供更有效的治疗方案给患有结肠炎的病人。

3. 中药通过调节肠道菌群治疗结肠炎的研究进展

传统中医学是一门历史悠久、距今已有 2000 多年的医学体系,是建立在中国特有的文化理论和实践基础上的医学体系。中药对结肠炎的治疗有独特的疗效,具有多靶点作用,治疗效果好,疾病复发率低,毒副作用小等优点。很多研究显示,通过调节肠道菌群,可以治疗结肠炎的中药有复方、单方等。不过,这些研究也有不足的地方。

3.1. 复方药治疗结肠炎活性成分不明确

复方药由多种中药组成,在临床上运用更加广泛。黄芩汤(HQD),是治疗热病腹泻的经方,主要有黄芩、甘草、大枣、芍药等,千百年来一直用于胃肠疾病的治疗。研究表明,HQD 通过抑制 Ras-PI3K-Akt/HIF1 和 NF- κ B 通道对肠道微生物群进行调控,起到治疗作用[9]。大黄芍药汤(RPD)为泻下剂,主要成分有大黄,芒硝,桃仁,丹皮,冬瓜仁等。研究显示,RPD 使肠道微生物群体发生变化,变形菌门和拟杆菌门水平均下降,其中厚壁菌门和放线菌门的数量明显增加。此外,RPD 还明显增加了产丁酸盐细菌的数量,使

肠道内的 SCFA 含量得以恢复[10]。清热养生经典药方——黄连解毒汤(HLJDD),也可以用来治疗结肠炎。研究表明,HLJDD 能恢复 UC 小鼠肠道菌群的稳定状态,通过抑制肠道病原体的生长,防止有益菌减少。同时,HLJDD 对 UC 小鼠肠道菌群功能失调的问题也有明显的纠正作用[11]。

上述研究均证实,复方药虽然对结肠炎有调节肠道菌群的作用,但其活性成分不明确、治疗机理不明,存在缺陷较大。

3.2. 单药或单药提取物治疗结肠炎靶点不明确

以下研究表明,除上述配方外,多种单一成分的中药提取物均可以通过改变调节肠道菌群来治疗溃疡性结肠炎[12] [13]。

汉药名何首乌,治肠道病。研究报告称,通过葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的 UC 模型,何首乌这类中药的水提物将发挥积极的治疗作用。2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷(TSG)为其水提物的主要成分。与对照组相比,厚壁菌门与拟菌门经 TSG 处理后,其相对丰度可明显改善,使被 DSS 破坏的幽门螺杆菌门、拟菌门与副拟菌门的水平降低,同时也改善了 Lachnospiraceae_NK4A136 属的水平,使其恢复肠道菌群的稳定状态。姜黄素是提取自姜黄的天然色素。曾有研究报告指出,姜黄素可以修复紊乱的肠道菌群,调节 UC 患者体内 Treg/TH17 细胞的平衡,抑制炎症因子如 IL-6 和 IL-17A。多年生菊科植物黄芪。有研究表明,它的提取物起到了治疗结肠炎的作用,通过降低致病细菌埃希氏菌和致病细菌志贺氏菌的水平,提高肠道中产生丁酸盐的细菌水平,同时对 T3DM 小鼠的 PI2K 信号通路进行调节。白术多糖是白术的重要活性成分,有研究发现白术多糖可增加有益菌的丰度,如乳酸菌和丁酸球菌,影响氨基酸和胆汁酸的代谢过程,并逆转 UC 模型小鼠受损的肠道组织结构。人参皂苷具有消炎和调节新陈代谢的功效,是人参的一大活性成分。有研究显示,人参皂苷在 UC 小鼠模型中能对肠道菌群起到调节作用,从而对肠道黏膜的损伤及一系列炎症反应起到改善作用。雷公藤内酯是一种五环二酰胺类化合物,是由中国传统药物雷公藤纯化而成。对各种炎症性疾病具有消炎、抑制免疫和抗肿瘤的作用,已得到广泛的应用。研究显示,大肠炎小鼠经雷公藤酯处理后,可恢复在 DSS 诱导下的肠道菌群紊乱现象,微生物多样性减少的现象明显好转。在门的水平上,拟杆菌门的数量有所下降,而厚壁菌门的数量则有所增加。在属的层面上,主要是由于拟杆菌门和拉氏螺杆菌门的物种数量减少。

以上研究都证实,单药或单药提取物可调节肠道菌群,对治疗结肠炎有效。然而,其具体的化学成分及对应靶点不明确,治疗的机制还是不明确,存在一定缺陷。

4. 通过网络药理、实验等验证挖掘活性成分及对应靶点

研究发现,大多数中药对微生物群的作用与调节微生物群结构、增加有益菌丰度、增加肠道丁酸盐浓度和抑制机会性病原体的增殖有关。然而,这些研究存在一定的局限性。首先,综述中所列出的研究结论,大多仅以动物实验为依据,从单一的药效层面阐述了治疗结肠炎的中药功效。二是中药种类繁多,成分复杂,而盲目中药或中药中较少澄清某一活性化合物作用的中药,大多是研究直接采用介入疾病的方法进行治疗的。此外,目前对于中药介入后疾病改善与肠道菌群紊乱恢复之间是否存在因果关系还不清楚,其中机制不详。因此,有待进一步的研究与明确。

所以,现在迫切需要新的方法来进一步研究。网络药理学是一种全新的方法,它彻底改变了我们对疾病的定义、诊断和治疗方式。描述性疾病表型由因果类、多靶点信号转导模块所定义的类型所取代,也对各自的合并症进行了相应解释。从而实现精准有效的治疗干预,避免药物发现的需求,加快临床转化[14]。

针对这些不足,我们可以通过网络药理、分子对接和实验等多种手段层层递进来探讨中药治疗 DSS

诱导结肠炎的作用机制。首先通过网络药理学, 得出中药治疗结肠炎的关键靶点和对应的活性成分, 然后再进行分子对接验证, 最终选出几个对接结果较好的活性成分, 分别进行动物实验验证。除了动物实验外, 还可以开展 16 s 测序、代谢组学等多种现代分析技术对其机制进行更深入的分析。

5. 结论

现阶段大多数中药通过肠道菌群治疗结肠炎的研究都存在一定的局限性, 治疗的机制都不够明确, 迫切需要进一步的研究。针对这些不足, 可通过网络药理学、分子对接和实验验证等手段挖掘, 通过调节肠道微生态缓解结肠炎的具体活性成分、作用靶点及其作用机理, 为治疗结肠炎、研制新药物提供新思路。

基金项目

浙江省教育厅一般科研项目(Y202250254); 浙江大学医学院附属第一医院传染病重症诊治全国重点实验室开放基金资助项目(SKID2023KF04); 2023年浙江树人学院第二批分析测试基金项目(20230202)。

参考文献

- [1] AlHussaini, K.I. (2023) Microscopic Colitis: A Review Article. *Cureus*, **15**, e47150. <https://doi.org/10.7759/cureus.47150>
- [2] Hu, S., Zhao, R., Xu, Y., Gu, Z., Zhu, B. and Hu, J. (2024) Orally-Administered Nanomedicine Systems Targeting Colon Inflammation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Latest Advances. *Journal of Materials Chemistry B*, **12**, 13-38. <https://doi.org/10.1039/d3tb02302h>
- [3] Hung, T. H., Wang, C. Y. and Lee, H. F. (2023) Update in Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome. *Tzu Chi Medical Journal*, **35**, 306-311. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_104_23
- [4] Loveikyte, R., Bourgonje, A.R., van Goor, H., Dijkstra, G. and van der Meulen-de Jong, A.E. (2023) The Effect of Iron Therapy on Oxidative Stress and Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases: A Review on the Conundrum. *Redox Biology*, **68**, Article ID: 102950. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102950>
- [5] Schirmer, M., Garner, A., Vlamakis, H. and Xavier, R.J. (2019) Microbial Genes and Pathways in Inflammatory Bowel Disease. *Nature Reviews Microbiology*, **17**, 497-511. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6>
- [6] Lloyd-Price, J., Arze, C., Ananthakrishnan, A.N., Schirmer, M., Avila-Pacheco, J., Poon, T.W., et al. (2019) Multi-Omics of the Gut Microbial Ecosystem in Inflammatory Bowel Diseases. *Nature*, **569**, 655-662. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9>
- [7] Roy, S. and Dhaneshwar, S. (2023) Role of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Management of Inflammatory Bowel Disease: Current Perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 2078-2100. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i14.2078>
- [8] Hidalgo-Cantabrana, C., Delgado, S., Ruiz, L., Ruas-Madiedo, P., Sánchez, B. and Margolles, A. (2017) Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. *Microbiology Spectrum*, **5**. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.bad-0010-2016>
- [9] Li, M.Y., Luo, H.J., Wu, X., Liu, Y.H., Gan, Y.X., Xu, N., Zhang, Y.M., Zhang, S.H., Zhou, C.L., Su, Z.R., Huang, X.Q., and Zheng, X.B. (2020) Anti-Inflammatory Effects of Huangqin Decoction on Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice through Regulation of the Gut Microbiota and Suppression of the Ras-PI3K-Akt-HIF-1 α and NF- κ B Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 1552. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01552>
- [10] Luo, S., Wen, R., Wang, Q., Zhao, Z., Nong, F., Fu, Y., Huang, S., Chen, J., Zhou, L. and Luo, X. (2019) Rhubarb Peony Decoction Ameliorates Ulcerative Colitis in Mice by Regulating Gut Microbiota to Restoring Th17/Treg Balance. *Journal of Ethnopharmacology*, **231**, 39-49. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.033>
- [11] Yuan, Z., Yang, L., Zhang, X., Ji, P. and Wei, Y. (2020) Therapeutic Effect of N-Butanol Fraction of Huang-Lian-Jie-Du Decoction on Ulcerative Colitis and Its Regulation on Intestinal Flora in Colitis Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article ID: 109638. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109638>
- [12] Liu, Y., Li, B.G., Su, Y.H., Zhao, R.X., Song, P., Li, H., Cui, X.H., Gao, H.M., Zhai, R.X., Fu, X.J. and Ren, X. (2022) Potential Activity of Traditional Chinese Medicine against Ulcerative Colitis: A Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **289**, Article ID: 115084. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115084>

-
- [13] Zhang, B., Liu, K., Yang, H., Jin, Z., Ding, Q. and Zhao, L. (2022) Gut Microbiota: The Potential Key Target of TCM's Therapeutic Effect of Treating Different Diseases Using the Same Method—UC and T2DM as Examples. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 855075. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.855075>
- [14] Nogales, C., Mamdouh, Z.M., List, M., Kiel, C., Casas, A.I. and Schmidt, H.H.H.W. (2022) Network Pharmacology: Curing Causal Mechanisms Instead of Treating Symptoms. *Trends in Pharmacological Sciences*, **43**, 136-150. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.11.004>