

引用格式:梁海容,申治富,何德才. 中医药通过 NF- κ B 信号通路治疗克罗恩病的研究进展[J]. 巴楚医学, 2025, 8(4): 103-110. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-6113. 2025. 04. 016

Cite as: Liang Hairong, Shen Zhifu, He Decai. Research Progress on Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Crohn's Disease via the NF- κ B Signaling Pathway[J]. Bachu Medical Journal, 2025, 8(4): 103-110. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-6113. 2025. 04. 016

中医药通过 NF- κ B 信号通路治疗克罗恩病的研究进展

梁海容 申治富 何德才

(川北医学院 中西医结合临床医学院, 四川 南充 637000)

摘要: 克罗恩病(CD)是一种病因尚不明确的慢性炎性肉芽肿性疾病。大多数患者起病隐匿,病程进展缓慢,临床表现呈活动期与缓解期交替变化,迁延不愈,具有终身复发倾向。现阶段西医治疗手段有限,而中医药则在 CD 的干预治疗中展现出独特优势。核转录因子- κ B(NF- κ B)作为炎症反应的核心调控因子,其在细胞内信号传导通路中对炎症相关因子和蛋白转录具有决定性作用,是炎症信号传递的经典途径之一。本文回顾了近年来关于 NF- κ B 信号通路 with CD 之间复杂关系的研究成果,系统分析中医药调控 NF- κ B 信号通路在 CD 治疗中的应用进展,旨在为 CD 防治提供新的视角和策略。

关键词: 克罗恩病; NF- κ B 信号通路; 中医药

中图分类号: R574.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2025)04-0103-08

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Crohn's Disease via the NF- κ B Signaling Pathway

Liang Hairong Shen Zhifu He Decai

(The Clinical Medical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

Abstract Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory granulomatous disease of unknown etiology. Most patients experience an insidious onset with a slow progression, characterized by alternating periods of activity and remission, leading to a prolonged disease course with a lifelong tendency for recurrence. Currently, Western medicine offers limited treatment options, whereas traditional Chinese medicine has demonstrated unique advantages in the intervention and management of CD. Nuclear factor-kappa B (NF- κ B), a key regulatory factor in inflammatory responses, plays a decisive role in the transcription of inflammation-related factors and proteins through its intracellular signaling pathway, making it one of the classic pathways for inflammation signaling. Therefore, this review summarizes recent research on the complex relationship between the NF- κ B signaling pathway and CD, systematically analyzing the progress of traditional Chinese medicine in modulating NF- κ B signaling for CD treatment, with the aim of providing new perspectives and strategies for CD prevention and management.

Keywords Crohn's disease (CD); NF- κ B signaling pathway; traditional chinese medicine

基金项目: 国家自然科学基金项目(82305415);川北医学院临床医学院·附属医院科研发展计划项目(2024GC006)

作者简介: 梁海容,助教, E-mail: 779237596@qq.com

通信作者: 何德才,教授, E-mail: hdc9706@sohu.com

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种病因尚未明确的慢性炎症性肠病,可能影响口腔至肛门的各个部位,常表现为全消化道跨壁性病变,其中末端回肠和右半结肠最为常见^[1]。近年来,CD的发病率在全球范围内呈现显著上升趋势^[2-4],据统计,过去30年间,其年发病率增长幅度为4%~15%^[5]。CD患者的症状主要表现为腹痛、腹泻、体重下降,有时还伴随发热和营养不良等肠外表现。由于CD病程漫长且易复发,当病情进展至出现并发症时,手术治疗往往成为必要的干预手段,这不仅增加了患者及其家庭的经济负担,还明显影响了患者的生活质量。因此,深入研究CD的发病机制及治疗策略,具有重要的医学价值和社会意义。

目前,常用的治疗药物包括氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂及抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)生物制剂等。然而,这些药物的疗效往往具有不稳定性,难以有效缓解CD患者的症状,且伴随潜在副作用^[6-7]。与之相比,中医药不仅在CD的治疗领域中积累了丰富的临床经验,而且还展现出显著疗效^[8-9]。在结肠炎症相关的多条信号通路中,核转录因子- κ B(nuclear factor kappaB, NF- κ B)通路被认为是主要的调控途径之一^[10]。NF- κ B作为核心转录因子,通过调控白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6及TNF- α 等多种促炎因子的表达,在诱导炎症反应和肠组织损伤过程中发挥着关键作用^[11-13]。

本文旨在回顾近年来关于NF- κ B信号通路与CD发病机制之间的相关研究,探讨中医药如何通过调控NF- κ B信号通路来干预CD的病理进程,以期CD的防治提供新的思路和方法。

1 NF- κ B 信号通路

NF- κ B作为由5个亚基——p65/RelA、RelB、cRel、p50(源自前体p105)和p52(源自前体p100)构成的二聚体转录因子家族,在细胞内众多过程中发挥关键调控作用,尤其在免疫与炎症微环境平衡调控方面^[14-17]。研究发现^[18-19],在NF- κ B的激活机制中,存在两种主要的信号转导途径:经典途径与非经典途径。经典途径的激活主要依赖于Toll样受体及一系列促炎细胞因子,如TNF- α 和IL-1。这些信号分子首先触发NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)激酶复合体 $\alpha/\beta/\gamma$ 的活化,导致I κ B降解,从而暴露出NF- κ B核定位序列。这一过程进一步促进NF- κ B复合体(主要形式为p50/RelA p65或p50/c-Rel二

聚体)的激活,使其在细胞内发挥调控作用。这一连串分子事件最终调控靶基因的转录与表达,参与免疫应答、炎症反应及细胞存活等多个生物学过程^[20]。相对而言,非经典NF- κ B信号转导途径有其独特的触发机制,其主要依赖于特定抗TNF受体家族的成员,包括淋巴毒素- β 受体、B细胞活化因子受体、CD40受体及NF- κ B受体活化因子等。通过这些受体与TNF受体相关因子、凋亡抑制因子1/2复合体、NF- κ B诱导激酶和NF- κ B抑制物激酶 α (inhibitor of NF- κ B kinase alpha, IKK α)等分子的复交互作用,最终促进RelB/p52复合物的形成并驱动其核内转移^[19-20],从而实现目标基因转录的精确调控。

2 NF- κ B 信号通路与克罗恩病的关系

CD主要表现为慢性免疫反应与持续性炎症反应,以及肠黏膜屏障的破坏,其发病机制与肠上皮细胞和免疫细胞的功能紧密相关。NF- κ B异常活化可显著影响免疫细胞和肠上皮细胞的正常功能,诱导慢性、持续性炎症反应,造成肠黏膜屏障的损伤。CD患者肠道局部免疫细胞的分化及凋亡异常,导致免疫应答和炎症反应失控。此外,CD患者病变组织中NF- κ B的活化水平显著升高^[21],进一步印证了NF- κ B在CD病理过程中的重要作用。

3 基于NF- κ B信号通路的中医药防治克罗恩病的研究

在中医学理论体系中,CD患者多以脾气虚损及脾肾阳虚为病理基础,外在表现为肠道湿热和瘀血。通过梳理相关文献和研究,发现针对CD的治疗,已有单味中药及其提取物、中药复方或制剂、艾灸等。

3.1 单味中药及其提取物

3.1.1 益气药

研究表明^[22],中药灵芝在调节肠道菌群方面具有显著疗效,灵芝酸C1(ganoderic acid C1, GAC1)作为一种从灵芝中提取出的三萜类化合物,其生物活性备受关注。Liu等^[23]发现,刺激脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和TNF- α 均可增强NF- κ B抑制蛋白 α (nuclear factor- κ B inhibitor, I κ B- α)的磷酸化,GAC1可显著抑制I κ B- α 磷酸化,减少p-I κ B- α 表达,从而阻断NF- κ B信号通路,减少TNF- α 及其他促炎细胞因子生成。这表明GAC1对NF- κ B信号通路具有负调控作用。

3.1.2 行气药

厚朴酚是从厚朴中提取的酚类化合物,具有显著的生物活性。在体外实验^[24]中给予小鼠厚朴酚后,小鼠的体重减轻,结肠长度明显缩短,促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 以浓度依赖性方式显著减少;细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路中 p-JNK 和 p-P38 表达下调,同时,抑制 NF- κ B 信号通路中 p-I κ B α 和 p-P65 的表达。这些结果表明厚朴酚是通过免疫调节、ERK/MAPK 及 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用。

樱花素(sakuranetin, SK)是一种源自樱花的甲氧基类黄酮化合物,具有多种药理活性。赵雅静等^[25]研究发现,SK 可降低外周 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)、MyD88 及 p-NF- κ B p65 水平,从而抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活。

樱黄素(prunetin, PRU)是源于玫瑰花、降香叶、槐叶等植物的异黄酮类化合物,具有肠道疾病的治疗潜力^[26]。李静等^[27]研究发现,PRU 可显著降低小鼠体内 TLR4 和 MyD88 的表达,可有效维持肠屏障结构,降低肠上皮细胞中的关键促炎细胞因子表达水平。TLR4 作为识别革兰氏阴性菌细胞壁 LPS 的重要受体,与 LPS 结合,触发其下游信号通路;MyD88 作为该通路的关键衔接蛋白,被募集到相关受体上,进而激活 NF- κ B 通路,加剧炎症反应。

3.1.3 活血药

三七的活性成分主要为三七总皂苷和二醇皂苷,其通过调控 MAPK 和 NF- κ B 信号通路减轻炎症反应及组织损伤,从而维持肠道完整性^[28]。二醇皂苷可抑制高迁移率族蛋白 B1 与 TLR4 结合,并调控 NF- κ B/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症体途径^[29]。

雷公藤(tripterygium wilfordii hook, TWH)具有抗风湿、活血、消肿及止痛的功效。近年来,临床研究发现^[30-31],TWH 在诱导和维持 CD 缓解方面展现出显著效果。TWH 中的 14 种活性成分可通过作用于 TNF- α 和 NF- κ B 信号通路,影响血管内皮生长因子 A、MAPK8 及 CASP3 的表达,从而在抗血管生成、抗细胞凋亡、抗炎与免疫平衡等的调节中占据重要地位^[32]。雷公藤总甙已被广泛应用于治疗成人 CD,雷公藤甲素为雷公藤总甙的核心活性成分,具有显著的抗炎与免疫调节功能。研究报道^[33],雷公藤甲素能选择性作用于 NF- κ B 的 p65 亚单位,在 NF- κ B

与 DNA 结合之后,抑制靶基因转录,从而减少炎症介质释放,达到缓解肠道炎症的作用。

马钱素是从金银花、山萸肉及马钱子等植物中提取的环烯醚萜苷类化合物,具有免疫调节、抑制炎症、抗休克等作用。研究表明^[34],马钱素能够显著抑制 TLR4/NF- κ B 和酪氨酸激酶(janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路,减少炎症因子生成,从而改善 LPS 诱导的肠上皮炎症。

龙血素 B(loureirin B, LB)是龙血竭的主要化学成分。Sun 等^[35]研究表明,LB 可减少大鼠体内 IL-6、p-STAT3 及 p65 表达,并增强 p-I κ B- α 表达。IL-6/STAT3 信号传导途径的活化起始于 IL-6 与靶细胞膜上可溶性 IL-6 受体(serum soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R)的特异性识别与结合,促进 sIL-6R/IL-6 复合物形成,进而触发细胞膜表面 gp130 蛋白的激活。gp130 构象发生转变,形成同源二聚体结构,并促使与 gp130 及受体酪氨酸激酶存在密切关联的 JAK 激酶被招募及活化。活化的 JAK 激酶与 STAT3 蛋白发生相互作用,触发磷酸化级联反应,促使 STAT3 活化,并激活 NF- κ B 信号传导途径,从而实现炎症相关细胞因子基因表达的精细调节。

益母草碱是益母草的主要提取物。研究发现^[36],益母草碱能够显著增加小鼠的结肠长度,抑制肠细胞凋亡,下调 TLR4 与 p-NF- κ B 蛋白的表达水平,抑制炎症信号传递,缓解疾病症状。TLR4 作为革兰氏阴性菌外膜脂多糖的特异性受体,在识别并结合 LPS 后,激活 NF- κ B 信号通路,促使效应细胞(巨噬细胞、树突状细胞等)分泌 TNF- α 和其他细胞因子,从而诱发炎症反应。因此,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活是减轻炎症反应的关键。

佛手柑内酯(bergapten, BG)是香豆素类植物雌激素的一种,其天然存在于无花果、佛手柑及羌活等多种植物的果实中,并具有抗氧化和抗肿瘤特性^[37]。研究指出^[38],BG 可显著改善 CD 样结肠炎小鼠的肠道屏障损伤,有效调节辅助性 T 细胞 17(helper cell 17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory cell, Treg)的失衡状态,同时促进细胞内线粒体的自噬过程。另外,该研究发现过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors- γ , PPAR γ)/NF- κ B 信号通路可能是 BG 发挥其调节功能的关键机制。

3.1.4 清热药

长春胺(vincamine, VC)作为一种源自夹竹桃科植物长春花的天然小分子化合物,其具有多种生物学

特性,包括抗炎与细胞保护作用等^[39]。李晶晶等^[40]研究发现,VC能降低三硝基苯磺酸(trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS)模型小鼠结肠黏膜组织中TLR4和p-p65的表达,减少促炎介质(TNF- α 、IL-1 β 及IL-6)的释放,通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路缓解TNBS模型小鼠CD样结肠炎。

连翘脂素(phillygenin, PHI)是连翘的一种关键活性成分,研究显示^[41],PHI通过抑制NF- κ B的激活,调节炎症相关基因的表达以及细胞因子的分泌。此外,PHI还可下调基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinase8, MMP8),并激活PPAR γ 信号通路,从而有效遏制炎症反应与细胞凋亡^[42]。张紫凝等^[43]研究发现,PHI能有效减少TNBS诱导的小鼠结肠黏膜组织中IL-17相关的信号蛋白表达,抑制细胞内NF- κ B激活蛋白1的聚集,在炎症反应中发挥重要作用。

牡丹皮(mudanpi, MDP)具有抗炎、抗肿瘤、降糖、抗过敏及保护心血管等作用。MDP可抑制NF- κ B与干扰素调节因子(Interferon regulatory factor, IRF)信号传导途径,通过阻断IRF3、IKK α/β 及I κ B- α 的磷酸化及活化过程,并以剂量依赖性方式显著抑制NF- κ B及IRF介导的下游信号通路激活,有效减少IL-6和TNF- α 等炎性细胞因子的生成^[44]。

黄芩素是从黄芩根中分离得到的主要生物活性成分。研究表明^[45],黄芩素可有效抑制TNBS结肠炎小鼠结肠中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、TNF- α 及IL-1 β 等相关mRNA的表达;与此同时,黄芩素也可下调LPS刺激的巨噬细胞中TLR4/MyD88信号级联(NF- κ B和MAPK)。黄芩苷是黄芩的另一种有效成分,其发挥抗炎作用的机制主要是通过直接抑制CD14的表达,降低NF- κ B p65的活性,抑制MyD88/NF- κ B p65通路的激活,从而抑制炎症细胞因子和其他炎症介质的表达^[46]。

虎掌草皂苷C(huzhangoside C, HZ)是虎掌草的活性成分。研究表明^[47],HZ通过激活核因子E2相关因子2信号级联,抑制NF- κ B、内皮一氧化氮合酶及STAT3的表达,从而增强肠道屏障功能。因此,HZ被视为治疗炎症性肠病的潜在抗炎剂。

氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)是从苦参根中提取的主要生物活性成分,具有抗病毒、抗肿瘤及抗心律失常等多种药理作用。其通过降低I κ B- α 蛋白水平,抑制NF- κ B的活化,减少TNF- α 、IL-1 β 、IL-6

及IL-8等炎症因子释放,对DSS诱导的小鼠结肠炎具有保护作用^[48]。

积雪草苷(aisaticoside, AS)主要提取自伞形科植物积雪草的干燥全草,AS通过增加DSS诱导小鼠肠道菌群多样性,优化肠道微生态平衡,维护肠道屏障完整性,进而抑制TLR4/NF- κ B和MAPK信号通路活化,减少炎症因子释放,减轻DSS诱导的小鼠结肠炎症状^[49]。

黄葵总黄酮(total flavone of abelmoschus manihol medic, TFA)是黄蜀葵花的主要成分,已被证实对CD^[50]和糖尿病肾病^[51]具有显著疗效。研究表明^[52],TFA通过抑制TNBS诱导的结肠炎小鼠模型中结肠组织内I κ B- α 和p100蛋白表达,逆转NF- κ B信号通路的激活。TFA还可上调MAPK信号通路相关蛋白p-ERK1/2、p-JNK和p-p38的表达,从而有效缓解炎症反应,为TFA在炎症性疾病治疗中的应用提供理论支持。

3.2 中药复方及制剂

健脾方由补骨脂、茯苓、白术、白头翁、马齿苋、炙诃子、石榴皮及藿香组成。吴璐一等^[53]研究发现,该方剂可下调大鼠结肠组织中NF- κ B-p65、IL-23、趋化因子配体20及其相应受体的表达水平,有效减轻大鼠结肠的炎症反应。

白术茯苓汤用于治疗湿泻、食积以及湿热所致的泄泻。此方剂中,白术具备益气健脾的特性,同时亦能燥湿;而茯苓则淡渗利湿,兼能健脾。二者协同作用,增强了方剂中益气健脾、促进运化的功效。李晓红等^[54]研究发现,白术茯苓汤可通过抑制脾虚型CD大鼠NF- κ B信号通路相关基因活化,显著降低下游细胞因子和炎症介质释放,从而有效减轻结肠的炎症损伤。刘兴隆等^[55]发现,白术茯苓汤通过调控TLR4/NF- κ B信号传导通路,降低TLR4 mRNA和NF- κ B p65 mRNA表达,显著抑制炎症因子释放。同时,该方剂还能调节神经肽的分泌及与受体的相互作用,进而影响突触后信号传递,最终实现对免疫T细胞分化及其细胞因子分泌的调控,进而恢复Th1/Th2的平衡状态。

参苓白术散的主要功效为健脾益气、渗湿止泻。研究表明^[56],该方剂可通过调控闭合蛋白、闭锁连接蛋白-1、E-钙黏蛋白及mRNA表达,促进CD大鼠结肠黏膜屏障功能的修复,从而缓解肠黏膜屏障损伤。此外,参苓白术颗粒通过抗炎、抗氧化应激及黏膜修复的特性,能够明显降低血清中的炎症指标水平^[57]。研究表明^[58],参苓白术散通过下调MyD88和NF- κ B表达,抑制TLR5/MyD88/NF- κ B信号通路的激活,

增强黏蛋白的保护作用,进而维护肠道屏障的完整性。另外,参苓白术散还可通过重建抗炎环境及促进健康微生物群的建立,显著减轻病理症状^[59]。另有研究表明^[60-61],该方剂还能通过调节肠道黏膜组织中 IL-10、IL-6 及 TNF- α 等关键细胞因子的活性,增强肠道黏膜屏障的保护功能,从而显著减轻结肠炎大鼠体内的炎症反应。该方剂还能下调 p38 MAPK 信号通路中的 p38 MAPK、NF- κ B p65 蛋白磷酸化水平,降低 p38 MAPK miRNA 表达量,从而促进 CD 大鼠肠道炎症性溃疡面的愈合、促进大便成形、减少便血^[62]。这些发现为参苓白术散在治疗相关疾病方面提供了有力的科学依据。

白头翁汤(baitouweng decoction, BTW)的起源可追溯至名医张仲景的《伤寒论》,该方剂由白头翁、黄连、黄柏、秦皮 4 味药材组成,具有清热解毒、凉血止痢功效,被广泛应用于湿热内蕴型 CD 的治疗^[63]。现代药理研究表明^[64-65],BTW 具有抗菌、抗炎及抑制肉芽肿形成的作用。研究发现^[46,66],BTW 能够抑制 CD 患者肠黏膜组织中 NF- κ B p65 和 ERK 的激活,降低 COX-2、iNOS 的表达,同时增强紧密连接蛋白的表达,并减少结肠中 p-NF- κ B 和 p-ERK 的表达,调节 Th17 和 Treg 细胞间的平衡,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,升高 IL-10 水平,达到治疗 CD 的作用。研究发现^[67],在 BTW 基础上加入炒白术,可显著降低 IL-6/STAT3 信号通路中 p-NF- κ B、IL-1 β 和 NLRP3 的水平,为治疗结肠炎提供新的有效方案。

四君子汤(sijunzi decoction, SJZD)作为中医药领域中广受认可的经典方剂,具有悠久的临床应用历史。研究显示^[68],该方剂中的许多活性成分对缓解炎症性肠病症状展现出显著疗效。SJZD 能够显著减轻 TNBS 诱导的结肠炎症状,降低结肠组织中 claudin-2 的表达,降低 NF- κ B p65 和肌球蛋白轻链激酶表达,为 SJZD 在胃肠道疾病治疗中的应用提供了科学依据^[69]。

龙血竭单用能促进 CD 患者肠黏膜愈合^[70]。血竭散(xuejie san, XJS)是一种由龙血竭和没药组成的传统中药复方,可有效改善 CD 患者的临床症状并促进肠道溃疡愈合^[71-72]。研究结果证实^[11],XJS 可通过抑制纤维蛋白原样蛋白 1/NF- κ B/STAT3 正反馈抑制肠上皮细胞铁死亡,下调结肠组织中促炎细胞因子表达,上调抗炎细胞因子表达,从而减轻肠黏膜损伤、降低肠道炎症反应,显著改善 CD 患者的症状。

3.3 艾灸

魏凯等^[73]研究发现,通过对天枢穴(双侧)和气海穴实施隔药灸治疗,能够有效抑制 CD 大鼠结肠

NF- κ B p65 的表达,进而减少其下游炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的释放,从而缓解肠道炎症症状,并改善结肠组织形态结构,达到治疗目的。Zhang 等^[74]发现,交替悬灸“脾俞”“中脘”两穴后,结肠黏膜组织中 MCP-1、NF- κ B p50 以及 NF- κ B p65 蛋白的表达水平显著降低,大鼠结肠黏膜炎症性反应明显改善。

4 总结与展望

综上所述,中医药在治疗 CD 方面具有巨大潜力,在缓解临床症状、降低疾病复发率及提升患者生活质量等方面已取得显著效果。然而,当前关于 CD 的中医药研究尚存在一些局限性,某些单体、复方或中医药治疗方法可能会通过不同信号通路发挥治疗 CD 的作用。同时,由于缺乏大样本、多中心深入研究和长期随访观察,对治疗远期效果评估尚显不足。未来研究应着重于加大动物实验和临床研究投入,以更全面的视角设计试验,并丰富实验结果,深入解析中医药治疗 CD 的机理。此外,建立长期随访制度以监测远期疗效,为临床治疗提供指导,是确保中医药治疗 CD 科学性和有效性的重要环节。

参考文献:

- [1] Wei J, Zhang Y F, Chen C Y, et al. Efficacy and safety of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: a pilot study[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 311.
- [2] Torres J, Mehandru S, Colombel J F, et al. Crohn's disease[J]. Lancet, 2017, 389(10080): 1741-1755.
- [3] Roberts S E, Thorne K, Thapar N, et al. A systematic review and meta-analysis of paediatric inflammatory bowel disease incidence and prevalence across Europe [J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(8): 1119-1148.
- [4] Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016; part 1: diagnosis and medical management[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(1): 3-25.
- [5] Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment[J]. J Crohns Colitis, 2020, 14(2): 155-168.
- [6] Grossberg L B, Papamichael K, Cheifetz A S. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 55(7): 789-804.

- [7] Garcia N M, Cohen N A, Rubin D T. Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease[J]. United European Gastroenterol J, 2022, 10(10): 1121-1128.
- [8] Guo B J, Bian Z X, Qiu H C, et al. Biological and clinical implications of herbal medicine and natural products for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1401(1): 37-48.
- [9] Huang C L, Wu X, Wang S P, et al. Combination of *Salvia miltiorrhiza* and *ligustrazine* attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats via modulating TNF- α and TGF- β [J]. Chin Med, 2018, 13: 36.
- [10] Periasamy S, Wu W H, Chien S P, et al. Dietary *Ziziphus jujuba* fruit attenuates colitis-associated tumorigenesis: a pivotal role of the NF- κ B/IL-6/JAK1/STAT3 pathway[J]. Nutr Cancer, 2020, 72(1): 120-132.
- [11] Gao Y, Zhang Z Z, Du J, et al. Xue-Jie-San restricts ferroptosis in Crohn's disease via inhibiting FGL1/NF- κ B/STAT3 positive feedback loop [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1148770.
- [12] Zhou S S, Yu J. Crohn's disease and breast cancer: a literature review of the mechanisms and treatment[J]. Intern Emerg Med, 2023, 18(5): 1303-1316.
- [13] Yang L C, Wu G T, Wu Q, et al. METTL3 overexpression aggravates LPS-induced cellular inflammation in mouse intestinal epithelial cells and DSS-induced IBD in mice[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 62.
- [14] Tan W, Zhang J, Dai F F, et al. Insights on the NF- κ B system in polycystic ovary syndrome, attractive therapeutic targets[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(3): 467-486.
- [15] Kizilirmak C, Bianchi M E, Zambrano S. Insights on the NF- κ B system using live cell imaging: recent developments and future perspectives [J]. Front Immunol, 2022, 13: 886127.
- [16] Chawla M, Roy P, Basak S. Role of the NF- κ B system in context-specific tuning of the inflammatory gene response[J]. Curr Opin Immunol, 2021, 68: 21-27.
- [17] Prescott J A, Mitchell J P, Cook S J. Inhibitory feedback control of NF- κ B signalling in health and disease[J]. Biochem J, 2021, 478(13): 2619-2664.
- [18] Meyerovich K, Ortis F, Cardozo A K. The non-canonical NF- κ B pathway and its contribution to β -cell failure in diabetes[J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(2): F1-F6.
- [19] Xiao P, Takiishi T, Violato N M, et al. NF- κ B-inducing kinase (NIK) is activated in pancreatic β -cells but does not contribute to the development of diabetes [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5): 476.
- [20] Gu X, Miao Z W, Wang Y T, et al. New Baitouweng decoction combined with fecal microbiota transplantation alleviates DSS-induced colitis in rats by regulating gut microbiota metabolic homeostasis and the STAT3/NF- κ B signaling pathway[J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 307.
- [21] 陈威威, 陈菲菲, 柏文霞. NF- κ B参与克罗恩病发生发展的机制[J]. 生命的化学, 2023, 43(10): 1515-1522.
- [22] Chang C J, Lin C S, Lu C C, et al. Corrigendum: *ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 16130.
- [23] Liu C D, Dunkin D, Lai J, et al. Anti-inflammatory effects of *ganoderma lucidum* triterpenoid in human Crohn's disease associated with downregulation of NF- κ B signaling[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(8): 1918-1925.
- [24] Chen H C, Fu W Y, Chen H Y, et al. Magnolol attenuates the inflammation and enhances phagocytosis through the activation of MAPK, NF- κ B signal pathways in vitro and in vivo[J]. Mol Immunol, 2019, 105: 96-106.
- [25] 赵雅静, 张文静, 张 诺, 等. 樱花素通过拮抗肠上皮细胞凋亡减轻小鼠克罗恩病样结肠炎与调控 TLR4 信号有关[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(9): 1634-1641.
- [26] Patel K, Patel D K. The potential therapeutic properties of prunetin against human health complications: a review of medicinal importance and pharmacological activities[J]. Drug Metab Bioanal Lett, 2022, 15(3): 166-177.
- [27] 李 静, 孙 洋, 熊心雨, 等. 樱黄素抑制 TLR4/MyD88 通路减轻肠上皮炎症反应改善小鼠克罗恩病样结肠炎[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(3): 199-206.
- [28] Luo H, Vong C T, Tan D C, et al. *Panax notoginseng* saponins modulate the inflammatory response and improve IBD-like symptoms via TLR/NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(4): 925-939.
- [29] Chen J F, Lu P D, Liu J Y, et al. 20(S)-Protopanaxadiol saponins isolated from *Panax notoginseng* target the binding of HMGB1 to TLR4 against inflammation in experimental ulcerative colitis [J]. Phytother Res, 2023, 37(10): 4690-4705.
- [30] Sun J, Shen X, Dong J N, et al. *Tripterygium wilfordii* hook F as maintenance treatment for Crohn's disease[J]. Am J Med Sci, 2015, 350(5): 345-351.

- [31] Zhu W M, Li Y, Gong J F, et al. *Tripterygium wilfordii* hook. f. versus azathioprine for prevention of postoperative recurrence in patients with Crohn's disease: a randomized clinical trial[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(1): 14-19.
- [32] Zhang J, Huang Q F, Zhao R, et al. A network pharmacology study on the *Tripteryguim wilfordii* Hook for treatment of Crohn's disease [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 95.
- [33] Yu C, Shan T, Feng A W, et al. Triptolide ameliorates Crohn's colitis is associated with inhibition of TLRs/NF- κ B signaling pathway[J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(4): 709-715.
- [34] Wang J W, Pan Y B, Cao Y Q, et al. Loganin alleviates LPS-activated intestinal epithelial inflammation by regulating TLR4/NF- κ B and JAK/STAT3 signaling pathways[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(4): 257-264.
- [35] Sun X L, Wen K, Xu Z Z, et al. Effect of Loureirin B on Crohn's disease rat model induced by TNBS via IL-6/STAT3/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin Med*, 2020, 15: 2.
- [36] Qi L, Chen X, Pan Y, et al. Leonurine exerts a protective effect in dextran sodium sulfate-induced experimental inflammatory bowel disease mice model [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2022, 41(1): 43-51.
- [37] Quetglas-Llabrés M M, Quispe C, Herrera-Bravo J, et al. Pharmacological properties of bergapten: mechanistic and therapeutic aspects[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8615242.
- [38] Xu L, Zhao B, Cheng H H, et al. Bergapten enhances mitophagy to regulate intestinal barrier and Th17/Treg balance in mice with Crohn's disease-like colitis via PPAR γ /NF- κ B signaling pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397(10): 7589-7597.
- [39] Fawzy M A, Maher S A, El-Rehany M A, et al. Vincamine modulates the effect of pantoprazole in renal ischemia/reperfusion injury by attenuating MAPK and apoptosis signaling pathways[J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1383.
- [40] 李晶晶, 杨子, 崔腾, 等. 长春胺调控 TLR4/NF- κ B 信号改善 2, 4, 6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2023, 48(1): 77-82.
- [41] Zhou M T, Tang Y Q, Liao L, et al. Phillygenin inhibited LPS-induced RAW 264.7 cell inflammation by NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899: 174043.
- [42] Lin Y F, Yang P. Phillygenin inhibits the inflammation and apoptosis of pulmonary epithelial cells by activating PPAR γ signaling via downregulation of MMP8[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 775.
- [43] 张紫凝, 杨子, 张文静, 等. 连翘脂素通过抑制 IL-17 信号改善 2, 4, 6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠克罗恩病样结肠炎[J]. *蚌埠医学院学报*, 2023, 48(8): 1013-1017.
- [44] Chen T F, Hsu J T, Wu K C, et al. A systematic identification of anti-inflammatory active components derived from Mu Dan Pi and their applications in inflammatory bowel disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17238.
- [45] Cui L, Wang W, Luo Y, et al. Polysaccharide from *Scutellaria baicalensis* Georgi ameliorates colitis via suppressing NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132: 393-405.
- [46] Fu Y J, Xu B, Huang S W, et al. Baicalin prevents LPS-induced activation of TLR4/NF- κ B p65 pathway and inflammation in mice via inhibiting the expression of CD14[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(1): 88-96.
- [47] Shen J H, Wu Y, Cao F, et al. Effects of huzhangoside C on dextran sodium sulfate-stimulated colitis in mice [J]. *J Med Food*, 2024, 27(1): 35-46.
- [48] Liu M H, Liu F C, Pan Y L, et al. Oxymatrine ameliorated experimental colitis via mechanisms involving inflammatory DCs, gut microbiota and TLR/NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109612.
- [49] Liu K J, Yin Y, Shi C, et al. Asiaticoside ameliorates DSS-induced colitis in mice by inhibiting inflammatory response, protecting intestinal barrier and regulating intestinal microecology[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(4): 2023-2040.
- [50] 张丹, 钱海华, 杨柏霖, 等. 黄葵总黄酮对 TNBS 诱导克罗恩病小鼠肠纤维化的影响 [J]. *江苏中医药*, 2017, 49(3): 76-79.
- [51] Yu H M, Tang H T, Wang M, et al. Effects of total flavones of *Abelmoschus manihot* (L.) on the treatment of diabetic nephropathy via the activation of solute carriers in renal tubular epithelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115899.
- [52] Zhang D, Zhu P, Liu Y, et al. Total flavone of *Abelmoschus manihot* ameliorates Crohn's disease by regulating the NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 324-334.
- [53] 吴璐一, 刘慧荣, 翁志军, 等. 健脾方对克罗恩大鼠结肠 NF- κ Bp65、IL-23 和 CCL20 及其受体表达的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(3): 420-428.

- [54] 李晓红, 岳美颖, 钟强, 等. 白术茯苓汤不同配比对脾虚型克罗恩病大鼠核因子- κ B mRNA 的表达以及细胞因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1462-1465.
- [55] 刘兴隆, 李晓红, 贾波, 等. 白术茯苓等比配伍对脾气虚克罗恩病大鼠肠“神经-免疫”相关递质、Th1/Th2 型细胞因子及 TLR4/NF- κ B 的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2014, 37(1): 72-76.
- [56] 邹巍莹, 刘密, 余炼, 等. 参苓白术散对克罗恩病大鼠肠黏膜屏障的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(11): 2034-2040.
- [57] 熊艳玲, 钟慧文, 陈雅茜, 等. 基于抗炎和氧化应激角度研究参苓白术颗粒对脾虚湿困溃疡性结肠炎大鼠的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(2): 149-157.
- [58] Rao K H, Qin S M, Yang Y M, et al. Shenling Baizhu Powder alleviates TNBS-induced colitis in rats by improving intestinal epithelial permeability and inhibiting inflammation through the TLR5/MyD88/NF- κ B pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 883918.
- [59] Yu W, Wang G L, Lu C, et al. Pharmacological mechanism of Shenlingbaizhu formula against experimental colitis [J]. Phytomedicine, 2022, 98: 153961.
- [60] 周华, 张敏, 吴芳, 等. 参苓白术散对溃疡性结肠炎的抗炎作用及机制研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(19): 1455-1460.
- [61] 李前昆, 宾东华, 尹园缘, 等. 参苓白术散对克罗恩病大鼠炎症因子 IL-1 β 、IL-1、IL-17C、IL-10 及 IL-4 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(8): 1361-1367.
- [62] 尹园缘, 宾东华, 程扬, 等. 基于 p38 MAPK 通路探究参苓白术散对克罗恩病大鼠肠道炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 9-17.
- [63] Pan S M, Wang C L, Hu Z F, et al. Baitouweng decoction repairs the intestinal barrier in DSS-induced colitis mice via regulation of AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116888.
- [64] Chen X Q, Lv X Y, Liu S J. Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating intestinal microbiota and the IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113357.
- [65] 杨 鑫, 鱼 涛. 克罗恩病的中医研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 88-93.
- [66] Miao Z W, Chen L P, Feng H, et al. Baitouweng decoction ameliorates ulcerative colitis in mice partially attributed to regulating Th17/treg balance and restoring intestinal epithelial barrier[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 531117.
- [67] Huangfu S H, Dou R J, Zhong S X, et al. Modified Pulsatillae decoction inhibits DSS-induced ulcerative colitis in vitro and in vivo via IL-6/STAT3 pathway[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 179.
- [68] Kang A, Guo J R, Zhang Z, et al. Simultaneous quantification of ten active components in traditional Chinese formula sijunzi decoction using a UPLC-PDA method [J]. J Anal Methods Chem, 2014, 2014: 570359.
- [69] Lu Y, Lin H J, Zhang J W, et al. Sijunzi Decoction attenuates 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats and ameliorates TNBS-induced claudin-2 damage via NF- κ B pathway in Caco2 cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 35.
- [70] 孙薛亮, 王晓鹏, 徐治中, 等. 英夫利昔单抗联合龙血竭治疗肛周瘻管型克罗恩病的疗效观察[J]. 结直肠肛门外科, 2019, 25(2): 191-194.
- [71] 徐治中, 杜 骏, 杨 筱, 等. 血竭散联合英夫利昔单抗治疗克罗恩病的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(3): 331-335.
- [72] Zhang D, Ma X P, Wu H G, et al. Efficacy of herb-partitioned moxibustion at Qihai (CV 6) and bilateral Tianshu (ST 25) on colonic damage and the TLR4/NF- κ B signaling pathway in rats with Crohn's disease[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 38(2): 218-226.
- [73] 魏 凯, 张 丹, 窦传字, 等. 艾灸对克罗恩病大鼠结肠 NF- κ B p65 及 TNF- α 、IL-1 β 调节作用的研究[J]. 世界中医药, 2013, 8(8): 862-866.
- [74] Zhang H, Zhou S, Song X G, et al. Regulating effect of moxibustion on MCP-1 and NF- κ B in the colonic mucosa tissue of rats with Crohn's disease [J]. World J Acupunct-Mox, 2016, 26(4): 33-40.

[收稿日期 2024-09-15]