

[41] 梁丽萍. 中药桂枝及蔓荆子挥发油促透皮吸收的研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2018.

[42] 南龙一. 杜香挥发油成分经皮促透作用机制探讨[D]. 延吉: 延边大学, 2018.

[43] 阮世发, 乡世健, 安佰超, 等. 白芥子挥发油促进冬病夏治方经皮渗透研究[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(2): 155-162.

[44] 赵鸿峰. 益智茎叶挥发油及其体外促透作用的研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2017.

[45] 管咏梅, 陶 玲, 朱小芳, 等. 乳香没药挥发油对川芎中阿魏酸促透机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3350-3355.

[46] 阮文懿, 覃梦瑶, 万 涛, 等. 细辛挥发油促进芥子碱经皮渗透及其促透机制研究[J]. 中草药, 2017, 48(11): 2197-2201.

[47] 赵婷婷, 张 彤, 项乐源, 等. 当归、丁香挥发油的促透皮吸收作用[J]. 中成药, 2016, 38(9): 1923-1929.

[48] 陈隽楼, 吕 飞, 付文艳, 等. 高山红景天挥发油对黄芩苷体外透皮吸收的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(5): 36-40.

[49] 付文艳, 杨维旭, 翁高雅, 等. 高山红景天挥发油对盐酸小檗碱体外透皮吸收的影响[J]. 中成药, 2013, 35(5): 1101-1104.

[50] 刘 梅, 郭淑云, 田亚珍, 等. 香附挥发油透皮特性及其对吡喹酮促透皮作用的研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(3): 26-28.

[51] 刘明平, 吴庆光, 姚海燕. 蛇床子有效组分透皮吸收研究进展[J]. 中药与临床, 2012, 3(2): 63-64.

[52] 刘 梅, 王庆伟, 刘雪英, 等. 八角茴香挥发油经皮渗透性及对布洛芬透皮吸收的影响[J]. 医药导报, 2011, 30(3): 294-297.

[53] 李 飞, 杨小林, 杨中林. 芦柑皮挥发油等对胡椒碱促透作用研究[J]. 中医药学报, 2010, 38(2): 97-99.

[54] 王慧菁, 张立超, 张永佳, 等. 川芎挥发油增加皮肤血流皮肤促透机制[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(24): 1925-1929.

[55] 马云淑, 程 欣, 阎 红, 等. 羌活挥发油对大黄藤素体外经皮渗透的影响[J]. 中成药, 2008, 30(9): 1298-1301.

[56] 汉会勋, 马云淑, 崔利利, 等. 磷酸川芎嗪透皮贴剂制备及辛夷挥发油促渗作用考察[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(24): 1915-1918.

[57] 苏 曼, 陈 军, 高 洁, 等. 生姜炮制成干姜前后挥发油透皮吸收促进作用的比较研究[J]. 中草药, 2019, 50(24): 5988-5994.

[58] 王 刚, 张 莉, 李 丽, 等. 不同透皮吸收促进剂对扑热息痛体外经皮透过性影响的实验研究[J]. 武警医学, 2008, 19(1): 17-19.

[59] 王 玲, 张 婷, 钱大玮, 等. 3 种辛味中药挥发油对苦参生物碱类成分透皮吸收的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 308-313.

[60] 罗茂福, 沈 琦, 张 彤, 等. 苍术油等促进黄芩苷透皮吸收的研究[J]. 中药材, 2008(11): 1721-1724.

[61] 蒋艳芳, 马云淑, 杨志远, 等. 砂仁、藿香、苍术挥发油对土的宁体外经皮渗透的影响[J]. 云南中医学院学报, 2009, 32(3): 8-12.

[62] Brettmann E A, de Guzman Strong C. Recent evolution of the human skin barrier [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(8): 859-866.

白头翁汤调控细胞因子治疗溃疡性结肠炎作用机制研究进展

谢子葳¹, 李 鑫^{1,2*}, 谢碧岑¹, 王勇力¹
(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208)

摘要: 溃疡性结肠炎是以腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要临床特征的慢性非特异性炎症疾病, 其常反复发作、缠绵难愈, 严重影响患者生活质量。其中细胞因子起着不可忽视的作用, 促炎细胞因子与抗炎细胞因子间的平衡失调被视为溃疡性结肠炎的一个重要发病机制, 是溃疡性结肠炎研究的热点。目前, 临床多以西医治疗为主, 然其远期效果尚欠佳, 中医药以其多途径、多靶点的整体调节, 日益受到广泛关切。白头翁汤作为中医治疗溃疡性结肠炎的临床常用方剂, 具清热解毒、凉血止痢之功效, 临床疗效显著, 然其作用机制尚不十分明确。因此, 课题组拟从细胞因子调节视角, 对近年来白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制进行综述, 以期为其临床合理运用提供参考。

关键词: 白头翁汤; 溃疡性结肠炎; 细胞因子; 免疫调节作用

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2021)08-2145-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.031

收稿日期: 2019-10-28
作者简介: 谢子葳 (1998—), 男, 研究方向为中药抗炎免疫药理。E-mail: xiezw1918@163.com
*** 通信作者:** 李 鑫 (1986—), 男, 博士, 讲师, 研究方向为免疫性疾病中医方证转化医学。E-mail: lixin20082005@163.com

溃疡性结肠炎是以反复发作的腹痛、腹泻、黏液脓血便等为主要临床表现的慢性非特异性肠道疾病^[1]。溃疡性结肠炎病因尚未明确，发病机制复杂，病程缠绵难愈。当前，西医治疗多以激素、磺胺类和免疫抑制剂等药物为主^[2]，然激素、磺胺类不良反应较大，且存在依赖性和激素抵抗，难以长期使用，而免疫抑制剂价格昂贵，且其靶向性有待提高。

依据溃疡性结肠炎临床特征，中医学认为其属“肠风”“泄泻”“痢疾”等范畴^[3]。白头翁汤出自张仲景之《伤寒论》，由白头翁、黄连、黄柏、秦皮组成，具有清热解毒、凉血止痢之功^[4-5]，是治疗溃疡性结肠炎的临床常用方剂，疗效显著^[6]。现代药理研究也证实白头翁汤具有调节免疫、修复溃疡及抑制肠管运动等作用^[7]，然其治疗溃疡性结肠炎的作用机制尚未系统阐明。因此，课题组拟对近年来白头翁汤调控细胞因子治疗溃疡性结肠炎的相关文献进行综述，以期为其临床合理运用提供参考。

1 细胞因子在溃疡性结肠炎发病中的作用

溃疡性结肠炎发病机制复杂，研究表明，促炎性细胞因子与抑炎性细胞因子介导的免疫失衡^[8]，T 细胞活化^[9]及上皮细胞抗原呈递异常、结肠黏膜免疫性损伤^[10]在溃疡性结肠炎的病理生理中具有重要作用。研究显示，肠道黏膜受到外界破坏后，黏膜下固有层的巨噬细胞和 T 淋巴细胞等被激活短期分泌大量细胞因子^[11]，促炎细胞因子白细胞介素-1（Interleukin, IL-1）、IL-6、IL-17、IL-23、肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α ）等大量表达，又刺激免疫细胞进一步聚集，进而分泌更多的促炎细胞因子，打破与抑炎细胞因子 IL-10、IL-13 等动态平衡，形成细胞因子风暴，促使炎症不断持续形成溃疡。

2 白头翁汤对溃疡性结肠炎细胞因子的免疫调节作用

研究表明，白头翁汤对溃疡性结肠炎细胞因子的免疫调节作用主要分为促炎细胞因子调节和抗炎细胞因子调节。

2.1 白头翁汤对溃疡性结肠炎促炎性细胞因子的免疫调节作用

2.1.1 TNF- α TNF- α 是关键促炎性细胞因子^[12]，其通过趋化中性粒细胞，激活炎症细胞，促进和放大炎症反应从而促进溃疡性结肠炎发生。谭朝晖等^[13]研究发现，白头翁汤内服联合灌肠抑制 TNF- α 表达，并促进肠黏膜愈合。杨颖^[14]观察表明，白头翁汤可降低 TNF- α 表达而减轻溃疡性结肠炎免疫炎症反应。于正等^[15]研究表明，单纯给予高剂量白头翁汤和单纯给予西医常规治疗（美沙拉嗪）均可降低 TNF- α 表达，并促进结肠黏膜修复，其中美沙拉嗪治疗后 TNF- α mRNA 表达下降了 45%，中剂量白头翁汤治疗后 TNF- α mRNA 表达下降了 24%，高剂量白头翁汤治疗后 TNF- α mRNA 表达下降了 38%，高剂量抑制作用接近于美沙拉嗪。研究结果提示，TNF- α 可能是白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的重要靶点。

2.1.2 IL-1 β IL-1 β 是又一关键性促炎细胞因子^[16]，通过激活 T、B 淋巴细胞，促进 IL-2 受体表达即协同 TNF- α

而介导溃疡性结肠炎的炎症浸润^[17]。同时 IL-1 β 也可促进炎性细胞释放前列腺素、血小板活化因子等炎症介质而促进炎症活性。叶益平^[18]研究证实，白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的免疫机制可能与其降低 IL-1 β 、TNF- α 表达有关。郑波等^[19]研究显示，白头翁汤可有效抑制大鼠 IL-1 β 、TNF- α 表达。钟宇等^[20]研究发现，白头翁汤可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的表达，从而降低 IL-1 β 、TNF- α 等释放，来促进肠道黏膜的修复，减轻结肠炎症反应。研究结果提示，白头翁汤治疗溃疡性结肠炎作用机制可能与其抑制促炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 表达有关。

2.1.3 IL-6 IL-6 是介导结肠炎中炎性细胞浸润和细胞凋亡的关键分子^[21-22]，可介导 T 细胞、B 细胞增殖分化产生大量促炎性细胞因子，使其过度表达导致溃疡性结肠炎黏膜免疫性损伤。范恒等^[23]实验显示，白头翁汤可通过下调 IL-6 表达使溃疡性结肠炎大鼠免疫功能恢复正常。韩捷^[24]实验发现，白头翁汤能降低大鼠血清中 IL-6 表达，并促进溃疡修复。王晓妹等^[25]实验表明白头翁汤正丁醇提取物能有效降低 IL-6 表达，改善小鼠结肠病理及免疫性损伤。刘思逸等^[26]观察证实，溃疡性结肠炎治疗后白头翁汤组 TNF- α 、IL-6 表达呈下降趋势（ $P<0.01$ ），柳氮磺吡啶（salicylazosulphapyridine, SASP）组 IL-6 表达呈下降趋势（ $P<0.01$ ），但白头翁汤组 TNF- α 、IL-6 下降幅度较 SASP 组更大（ $P<0.05$ ）。结果表明，白头翁汤可能通过抑制促炎细胞因子 IL-6 表达而治疗溃疡性结肠炎。

2.1.4 IL-17 IL-17 是肠道黏膜炎症反应的关键促炎细胞因子之一^[27]，由辅助性 T 细胞 17 响应 IL-23 的刺激而产生^[28]，可激活其他促炎细胞因子（如 TNF- α ）的表达，参与中性粒细胞的增殖和趋化，导致炎症细胞浸润造成异常黏膜免疫反应。张震^[29]研究发现，加味白头翁汤联合 SASP 治疗溃疡性结肠炎与单纯用 SASP 治疗均可降低 IL-17、TNF- α 表达，并抑制肠黏膜炎症反应，促进溃疡修复，其中治疗后加味白头翁汤+SASP 组 TNF- α 、IL-17 表达较对照组（SASP）降低。结果说明，加味白头翁汤治疗溃疡性结肠炎可能通过抑制促炎细胞因子 IL-17、TNF- α 表达从而抑制炎症反应，促进溃疡修复。

2.1.5 IL-23 IL-23 是新近发现的促炎细胞因子^[30]。据报道，IL-23 可诱导 IL-17 的产生及调节促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等多种细胞因子释放，在溃疡性结肠炎的发病机制中起关键作用。韩婷等^[31]发现，加味白头翁汤联合美沙拉嗪与美沙拉嗪单独用药均可有效降低 IL-23、IL-17、TNF- α 表达（ $P<0.05$ ），治疗后加味白头翁汤联合美沙拉嗪组的 IL-23、IL-17、TNF- α 表达远低于美沙拉嗪组。以上表明，加味白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的免疫机制可能与其抑制促炎细胞因子 IL-23、IL-17、TNF- α 表达有关。

2.2 白头翁汤对溃疡性结肠炎抑炎性细胞因子免疫调节作用

2.2.1 IL-10 IL-10 是研究最多的抗炎细胞因子之一^[32]，IL-10/JAK1/STAT3 介导的抗炎反应是控制炎症程度和持续

时间的重要负调节因子^[33]。其表达可以阻断 NF-κB 表达，抑制促炎介质（细胞表面受体、趋化因子和细胞因子等）释放，介导溃疡性结肠炎抗炎反应，是肠道中必须的免疫调节剂。董兴美^[34]观察表明，白头翁汤可升高 IL-10 表达、降低 TNF-α 表达，有效减轻肠道炎症反应，促进肠黏膜愈合。吴宗智等^[35]实验发现，白头翁汤内服与灌肠可使 TNF-α 表达下降，使 IL-10 表达升高，改善促炎细胞因子与抗炎细胞因子间的失衡，有效降低肠道炎症反应，促进肠黏膜愈合。上述结果显示，IL-10 可能是白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的重要抗炎细胞因子，可以抑制促炎细胞因子 TNF-α 的表达。

2.2.2 IL-13 IL-13 是溃疡性结肠炎关键的抗炎细胞因子^[36]，有抑制细胞因子分泌和细胞免疫的功能。杨云等^[37]临床观察发现，加味白头翁汤可升高 IL-13 表达，有效减少炎症反应、促进肠黏膜修复。以上结果提示，加味白头翁汤可能通过促进抗炎细胞因子 IL-13 表达而治疗溃疡性结肠炎。

3 展望

近年来，国内外学者针对白头翁汤治疗溃疡性结肠炎细胞因子的调节作用开展了长足研究，研究显示白头翁汤对促炎性细胞因子和抑炎性细胞因子均具有调节作用，研究认为抑制促炎性细胞因子表达，促进抑炎性细胞因子表达，恢复免疫动态平衡可能是白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制之一。当前研究也存在一些问题（1）当前研究多以临床研究为主，但由于样本量有限，随机方法缺乏统一性，基本未使用盲法，导致其循证证据质量不高；（2）限于疾病的复杂性，临床多以联合用药为主，且大多缺乏单独的白头翁汤组为对照，其疗效的客观评价受限；（3）限于研究样本，大多数研究仅为正向的验证研究，缺乏必要的抑制剂、阻断剂等进行反向验证；（4）限于溃疡性结肠炎的病机机制尚未阐明，当前实验动物模型多以模拟溃疡性结肠炎的病理生理为主，造模方法缺乏规范，因而使研究结果的科学性和可重复性有待提高；（5）限于经费等因素，当前缺乏基础与临床双管齐下的研究，其结果的临床适用性尚有待提高。

因此，在今后的研究中，（1）研究方案设计阶段，邀请循证医学领域专家参与，完善实验方案，多开展基于多中心、大样本、随机、双盲的临床研究，以提高白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的循证证据；（2）合理设置白头翁汤组为对照，以客观评价其疗效；（3）基于实验动物或细胞开展研究时，适当设置抑制剂、阻断剂等进行反向验证；（4）建立合理的、公认的评价体系，规范溃疡性结肠炎造模方法；（5）临床专家与基础研究者联合开展研究，分工协作，确保研究结果的临床适用性。期盼，随着科学和医学的不断发展，溃疡性结肠炎的病理生理机制及白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制将逐步系统阐明，为其临床合理运用提供科学的依据。

参考文献：

[1] Feuerstein J D, Cheifetz A S. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(11): 1553-1563.

[2] Sofia M A, Rubin D T. Current approaches for optimizing the benefit of biologic therapy in ulcerative colitis[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2016, 9(4): 548-559.

[3] 刘 超, 刘敬霞, 虎喜成, 等. 中医药治疗慢性结肠炎的临床研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(4): 1365-1367.

[4] 王明明, 杨 舒, 董 虹, 等. 白头翁汤通过保护微血管内皮细胞的完整性及 PMNs 迁移杀菌功能的影响[J]. *畜牧兽医学报*, 2016, 47(4): 836-843.

[5] 冯 果, 刘 文, 汤 瑾, 等. 复方白头翁汤结肠靶向片中白头翁皂苷 B₄ 兔体内药动学研究[J]. *中成药*, 2012, 34(3): 439-442.

[6] 徐佳萍, 马朝群. 白头翁汤灌肠治疗溃疡性结肠炎患者的疗效及对 T 细胞亚群的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(1): 29-31; 62.

[7] 杨连荣, 张丽杰, 姚姣姣, 等. 白头翁皂苷 B₄ 在正常大鼠和溃疡性结肠炎大鼠体内组织分布情况的比较[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(21): 93-97.

[8] Xu A T, Lu J T, Ran Z H, *et al.* Exosome in intestinal mucosal immunity [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(10): 1694-1699.

[9] Fujii H, Shinzaki S, Iijima H, *et al.* Core fucosylation on T cells, required for activation of T-cell receptor signaling and induction of colitis in mice, is increased in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1620-1632.

[10] Ungaro R, Mehandru S, Allen P B, *et al.* Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756-1770.

[11] Isidro R A, Bonilla F J, Pagan H, *et al.* The probiotic mixture VSL#3 alters the morphology and secretion profile of both polarized and unpolarized human macrophages in a polarization-dependent manner [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2014, 5(3): 1000227.

[12] Begum Ahil S, Hira K, Shaik A B, *et al.* l-proline-based-cyclic dipeptides from *Pseudomonas sp.* (ABS-36) inhibit pro-inflammatory cytokines and alleviate crystal-induced renal injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 395-404.

[13] 谭朝晖, 刘荣火, 邹立华, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎黏膜愈合的影响及部分机制研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(7): 30-34.

[14] 杨 颖. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2017, 33(10): 1174-1176.

[15] 于 正, 刘红菊, 顿恒桓, 等. 白头翁汤对炎症性肠病中促炎细胞因子表达的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2011, 27(4): 416-419.

[16] Zhou J H, Li H T, Xia X, *et al.* Anti-inflammatory activity of MTL-CEBPA, a small activating RNA drug, in LPS-stimulated

monocytes and humanized mice[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(5): 999-1016.

[17] Kaplanov I, Carmi Y, Kornetsky R, *et al.* Blocking IL-1 β reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(4): 1361-1369.

[18] 叶益平. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6): 1627-1629.

[19] 郑 波, 王建璋, 裴继华, 等. 加味白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的临床疗效分析[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(11): 2764-2766.

[20] 钟 宇, 郑学宝, 叶 华, 等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎大鼠的疗效及免疫机制的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(12): 15-21.

[21] Giletta M, Slavich G M, Rudolph K D, *et al.* Peer victimization predicts heightened inflammatory reactivity to social stress in cognitively vulnerable adolescents[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2018, 59(2): 129-139.

[22] Sun B Y, Yuan J Y, Wang S Y, *et al.* Qingchang suppository ameliorates colonic vascular permeability in dextran-sulfate-sodium-induced colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1235.

[23] 范 恒, 邱明义, 梅家俊, 等. 理肠四方对溃疡性结肠炎大鼠组织细胞因子 TNF- α IL-6 IL-8 IL-10 的影响[J]. *中医药学刊*, 2004(9): 1624-1627.

[24] 韩 捷. 白头翁汤治疗乙酸诱发大鼠溃疡性结肠炎的实验研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2002, 8(3): 38-40.

[25] 王晓妹, 田 歌, 段强军, 等. 白头翁汤正丁醇提取物对白念珠菌定植下溃疡性结肠炎小鼠的作用机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(14): 2979-2984.

[26] 刘思邈, 唐艳萍. 清热利湿法治疗大肠湿热证溃疡性结肠炎 30 例[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2012, 18(5): 441-444.

[27] Reinhardt A, Prinz I. Whodunit? The contribution of interleukin (IL) -17/IL-22-Producing $\gamma\delta$ T cells, $\alpha\beta$ T cells, and innate lymphoid cells to the pathogenesis of spondyloarthritis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 885.

[28] Bunte K, Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3394.

[29] 张 震. 加味白头翁汤联合西药治疗溃疡性结肠炎湿热蕴结证的效果观察[J]. *淮海医药*, 2018, 36(2): 156-158.

[30] Khanam A, Trehanpati N, Sarin S K. Increased interleukin-23 receptor (IL-23R) expression is associated with disease severity in acute-on-chronic liver failure[J]. *Liver Int*, 2019, 39(6): 1062-1070.

[31] 韩 婷, 郭喜军, 张晓艳, 等. 加味白头翁汤为主治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. *河北中医药学报*, 2018, 33(6): 16-19.

[32] Xie Z L, Wang Y, Huang J Q, *et al.* Anti-inflammatory activity of polysaccharides from *Phellinus linteus* by regulating the NF- κ B translocation in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 129: 61-67.

[33] Wang G H, Xu B, Shi F Y, *et al.* Protective effect of methane-rich saline on acetic acid-induced ulcerative colitis *via* blocking the TLR4/NF- κ B/MAPK pathway and promoting IL-10/JAK1/STAT3-mediated anti-inflammatory response [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7850324.

[34] 董兴美. 白头翁汤内服与灌肠对溃疡性结肠炎肠黏膜愈合影响[J]. *中医药临床杂志*, 2017, 29(9): 1491-1493.

[35] 吴宗智, 张克旭, 曹志宏. 白头翁汤内服与灌肠对溃疡性结肠炎肠黏膜愈合的影响[J]. *中国肛肠病杂志*, 2018, 38(6): 41-44.

[36] Littlefield A, Kohman R A. Differential response to intrahippocampal interleukin-4/interleukin-13 in aged and exercise mice[J]. *Neuroscience*, 2017, 343: 106-114.

[37] 杨 云, 赵红波, 葛志明, 等. 加味白头翁汤灌肠治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎疗效观察及对炎症因子水平影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(2): 242-247.