

· 实验研究 ·

苗药复方泻停封胶囊治疗溃疡性结肠炎小鼠的
活性及作用机制研究^{*}张雪梅¹ 钟渊涵¹ 吴茜娃¹ 冯 艳¹ 文丽云¹ 彭 昱¹ 曾金祥^{1▲} 朱继孝² 李 星³ 蒋 坤³ 冉 娜³**摘要 目的:**研究苗药复方泻停封胶囊(简称为“XTF”)治疗溃疡性结肠炎的活性及作用机制。**方法:**采用小鼠自由饮用葡聚糖硫酸钠诱导急性溃疡性结肠炎模型,并给予XTF进行干预,使用H-E染色法观察结肠组织病理学变化,运用试剂盒使用方法检测小鼠血清中MPO与结肠组织中IL-1 β 、TNF- α 的含量;基于系统生物学方法阐明XTF治疗溃疡性结肠炎的作用机制。**结果:**XTF能够有效改善溃疡性结肠炎炎症,改善溃疡性结肠炎引起的结肠长度缩短,显著降低溃疡性结肠炎小鼠血清中MPO水平以及结肠组织中的IL-1 β 、TNF- α 水平。系统生物学研究显示XTF活性成分可通过AKT1、TNF、IL6、STAT3、SRC等靶点发挥抗UC活性。**结论:**苗药复方泻停封胶囊对溃疡性结肠炎具有很好的治疗作用,其作用机制与AKT1、TNF、IL6、STAT3、SRC等核心靶点密切相关。**关键词** 泻停封胶囊;溃疡性结肠炎小鼠;系统生物学;生物信息学;作用机制

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)主要病灶位于结肠黏膜及其下层等部位,具有便血、腹泻、体重下降等主要临床特征,同时伴有贫血、关节病、结节性红斑等肠外病变^[1]。该病具有病程漫长、发病率高及易癌变等特点^[2],严重影响了人们的生活水平与身体健康,甚至危及患者生命安全。目前UC的临床治疗具有多种药物,其中常见药物有氨基水杨酸类、免疫抑制剂及糖皮质激素等。虽然这些药物在一定程度上可以减轻UC症状,但仍具有较大的不良反应^[3]。因此,新型抗UC药物的开发一直是药学研究的热点。

藏药、蒙药、维药、傣药、苗药、壮药等众多民族药作为中国传统医药的重要组成,在防治肠道、肝、胆及心血管疾病等疑难杂症中具有独特的优势^[4]。复方泻停封胶囊(简称为“XTF”)是一种重要的苗药,由苦参、金果榄、地榆、功劳木等4味药材组方而成,具备清热解毒、燥湿止泻等功效,临床上常用于治疗腹痛、腹泻、实热便秘等症,可有效缓解患者症状。但迄今为止,其相关药理活性与机制仍缺乏现代药理学研究,使其临床应用及后续产业发展仍缺少现代科学证

据。本研究以葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导小鼠UC模型,研究XTF抗UC活性,并基于系统生物学方法阐明其作用机制,以为XTF的临床应用提供依据,并为其后续新药的开发提供重要的参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 泻停封胶囊(批号:20231002)由贵州百灵企业集团制药股份有限公司提供。DSS(分子量为36000~50000)购自美国MP Biomedicals公司(批号:YD08001);柳氮磺吡啶肠溶片购自上海信谊天平药业有限公司(批号:09231206);4%多聚甲醛组织固定液购自兰杰柯科技有限公司(批号:23305737);IL-1 β 试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司(批号:M240311-001a);TNF- α 试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司(批号:M240311-102a);髓过氧化物酶(MPO)测试盒购自南京建成生物工程研究所(批号:20240302);便隐血(OB)试剂购自珠海贝索生物技术有限公司(批号:B240101)。

1.1.2 仪器 Centrifuge 5430R台式高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司);CP214型万分之一电子分析天平(上海奥豪斯仪器有限公司);DY89-II型匀浆机(新芝生物科技股份有限公司);Multiskan Go1510全波长酶标仪(美国Thermo Fisher公司)。

1.1.3 动物 本研究选用的SPF级雄性C57BL/6小

^{*}基金项目 贵州省科技计划项目(No.黔科合支撑[2023]一般101)

[▲]通信作者 曾金祥,男,教授,博士研究生导师。研究方向:中药与民族药资源、药效物质与质量标准。E-mail:zjx@jxutcm.edu.cn

· 作者单位 1.江西中医药大学中药与民族药研究中心(江西 南昌 330004);2.江西中医药大学中药固体制剂国家工程中心(江西 南昌 330006);3.贵州百灵企业集团制药股份有限公司(贵州 安顺 561099)

鼠数量共计 60 只,体质量均控制在 20~22 g,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供。其生产单位许可证号为 SCXK(京)2024-0001,动物质量合格证号为 No.110324241103228479。实验周期内,实验室内温度严格控制为 26 °C,以确保小鼠生理状况不受外界温度影响。本动物实验由江西中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号 JZLLSC20230462)。

1.2 方法

1.2.1 动物实验方法

1.2.1.1 样品制备方法 XTF 低、中、高剂量样品分别为称取 XTF 去囊壳内容物 1.092 g、2.184 g、4.368 g 于 42 mL 生理盐水中溶解。阳性药物组样品为称取 1.260 g 研磨后的柳氮磺吡啶肠溶片于 42 mL 生理盐水中溶解。上述样品置于 4 °C 冰箱保存。

1.2.1.2 UC 模型的构建方法 将适应性喂养后的 60 只小鼠进行随机分组,除正常组外,其余小鼠均自由饮用 3% DSS 溶液,持续 10 d,以此作为 UC 模型的构建方法。在此期间如果小鼠出现体重降低、腹泻和便血等症状,说明 UC 模型构建成功。

1.2.1.3 分组与给药方法 实验小鼠适应性饲养 7 d 后,分为正常组(简称为“Normal”)、阳性药物组(简称为“SASP”)、模型组(简称为“Model”)、XTF 低剂量组(简称为“XTF-L”)、XTF 中剂量组(简称为“XTF-M”)、XTF 高剂量组(简称为“XTF-H”)。根据 60 kg 成年人每日服药剂量计算小鼠每日给药剂量后得出,XTF-L、XTF-M、XTF-H 给予 XTF 样品的剂量分别为 $0.39 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $0.78 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、 $1.56 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,SASP 给予柳氮磺吡啶肠溶片样品的剂量为 $0.45 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。各给药组从造模第 1 d 起开始统一采取灌胃方法,确保每只小鼠按照 0.015 mL/g 的剂量给药,持续 10 d。非给药组小鼠均灌胃相应剂量的生理盐水。各组小鼠数量均为 10 只,以规避样本偏差。

1.2.1.4 疾病活动指数(DAI)评判方法 在实验过程中,观察小鼠的毛发光泽度及其日常活动情况,每日收集小鼠粪便样本,使用便隐血(OB)检测试剂进行分析,系统记录各实验组别的隐血评估分数、体重变化趋势及粪便物理性状。根据实验周期内小鼠每日体重计算体重下降比率,计算公式为:体重下降比率=(每日体重-初始体重)/初始体重 \times 100%;依据表 1 所列出的评分标准体系,对实验小鼠体重下降率、粪便物理性状及隐血情况评分,计算三者分数的平均值,以此作为评估 DAI 的依据^[5]。

1.2.1.5 样本采集及结肠组织病理学观察方法 末

表 1 DAI 评分表

评分	粪便性状	隐血情况	体重下降比率/%
0	正常	正常	0
1	稀便(+)	隐血阳性(+)	1~5
2	稀便(++)	隐血阳性(++)	5~10
3	稀便(+++)	隐血阳性(+++)	10~15
4	水泻样	肉眼便血	>15

次给药后,实验小鼠禁食不禁水 12 h;使用 3% 浓度的戊巴比妥钠溶液麻醉后,眼眶取血并在 4 °C 条件下以 $3500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min,分离上层血清。眼眶取血完成后于冰台上快速分离结肠组织,选取同一起始位置测量结肠长度并拍照。切取 1 cm 左右结肠部位组织,低温冲洗后于 4% 多聚甲醛溶液中固定;剩余结肠组织冻存在 -80 °C 冰箱中备用;对已固定的结肠组织进行脱水、包埋、切片、脱蜡、染色、封片、观察、拍照。

1.2.1.6 血清 MPO 酶活力测定方法 取适量血清,按照 MPO 试剂盒使用方法测定血清 MPO 水平。

1.2.1.7 结肠组织 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子测定方法 取结肠组织匀浆于 $8000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 下离心 10 min,取上清分装,按试剂盒使用方法分析 IL-1 β 以及 TNF- α 的表达水平。

1.2.2 系统生物学研究方法

1.2.2.1 XTF 抗 UC 靶点筛选方法 以 $\text{OB}\geq 30\%$ 、 $\text{DL}\geq 0.18$ 为基本条件,通过 TCMS 数据库及文献检索,建立 XTF 成分库。通过 Swiss ADME 平台进一步筛选得到 XTF 活性成分,通过 PubChem 数据库查询活性成分的 SMILES,将之导入 Swiss Target Prediction 数据库进行靶点预测。选择物种为人源,在 Uniprot 蛋白质数据库对靶点进行规范整理,得到化合物靶点^[6]。

以“ulcerative colitis”为关键词,选择物种为人源,通过 GeneCards、OMIM、TTD、DisGeNET 数据库检索 UC 疾病靶点,合并、去重,得到 UC 疾病靶点^[6]。

1.2.2.2 核心靶点筛选方法 通过 Venny 在线平台获取化合物抗 UC 靶点;将之导入 STRING 数据库,进行 PPI 分析,并应用 Cytoscape3.10 软件,通过 betweenness、closeness 和 degree 值筛选核心靶点;根据 degree 值对核心靶点进行排序并通过 Cytoscape3.10 软件调整靶点形状、大小、颜色,构建 PPI 网络图^[7]。

1.2.2.3 GO 与 KEGG 分析及 XTF-成分-核心靶点-通路图构建方法 应用 DAVID 数据库对核心靶点进行 GO 和 KEGG 分析;选取 GO 分析前 10 条最为显著的条目作 GO 分析柱状图,以直观展示各分类功能的富集水平;另选取前 20 条 KEGG 信号通路绘制成气泡

图,通过气泡大小和颜色深浅展示通路的富集程度。

将所获得的 XTF 活性成分与核心靶点及 KEGG 分析显示的关键信号通路导入 Cytoscape3.10 软件,构建 XTF-成分-核心靶点-通路图。

1.2.2.4 生物信息学分析方法 根据 Degree 值排名,取前 5 个关键靶点,通过生物信息学分析阐明靶点及信号通路的相关功能,基于功能阐明 XTF 抗 UC 作用机制。

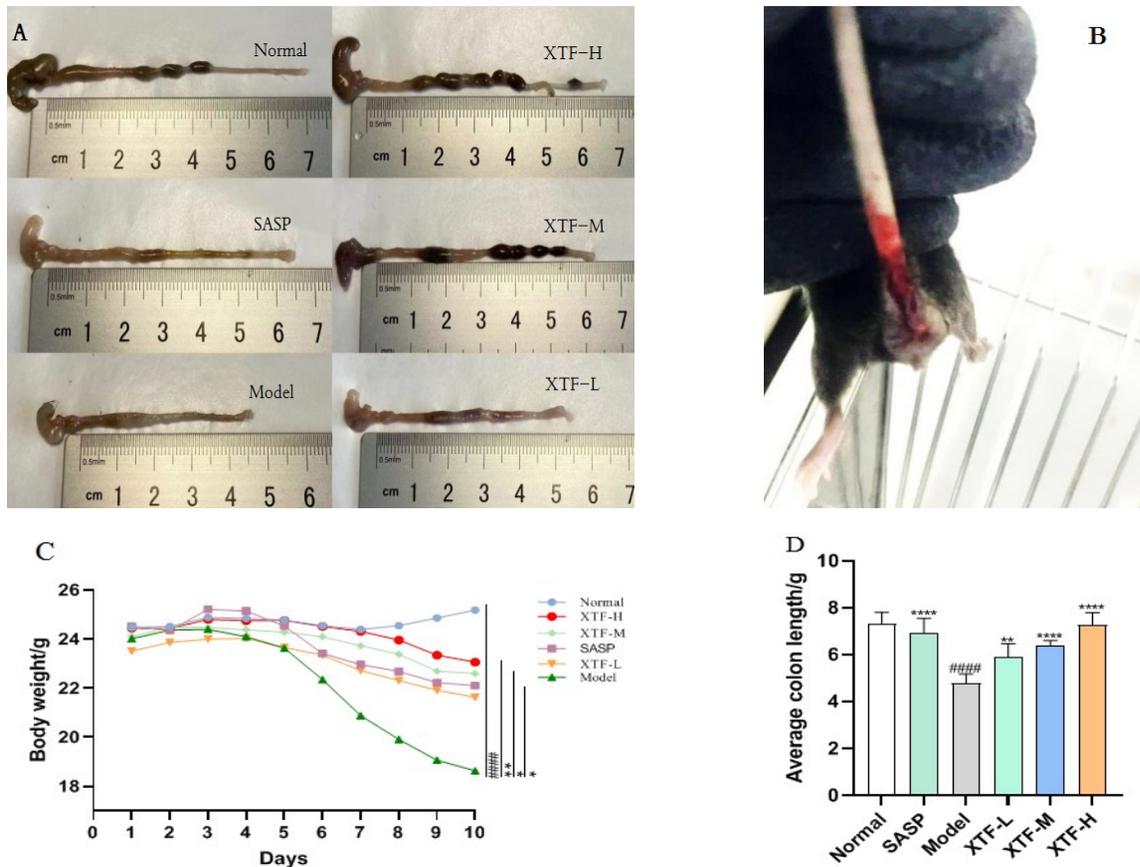
1.2.3 数据处理方法 应用 Graph Pad Prism 9.0 软件进行数据处理,采用单因素 ANOVA 分析比较多组间数据差异性水平,以 $P < 0.05$ 显示组间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 动物实验结果

2.1.1 XTF 对小鼠状态、体重、结肠长度的影响 在

实验过程中,正常组小鼠精神状态佳且活动较频繁,对外界刺激反应迅速,其毛发乌黑亮丽,饮水饮食正常,体重稳步增加,排泄物呈现黄褐色且松软成型。相较于正常组的生理状态,造模后的模型组小鼠整体状况显著恶化,反应迟缓,毛发粗糙暗淡,食欲减退,体重显著下降($P < 0.0001$),并且出现了严重的腹泻、便血情况,结肠长度明显缩短($P < 0.0001$)。与模型组的恶化情况相比,SASP 及 XTF-L、XTF-M、XTF-H 在接受干预 10 d 后,整体状况明显变好,食欲有所好转,腹泻及便血症状减轻,体重下降趋势得到有效控制(除 XTF-L 外, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),结肠长度缩短得到显著抑制($P < 0.0001$ 或 $P < 0.01$),这表明 XTF-L、XTF-M、XTF-H 对 UC 小鼠具有明显的治疗作用。见图 1。



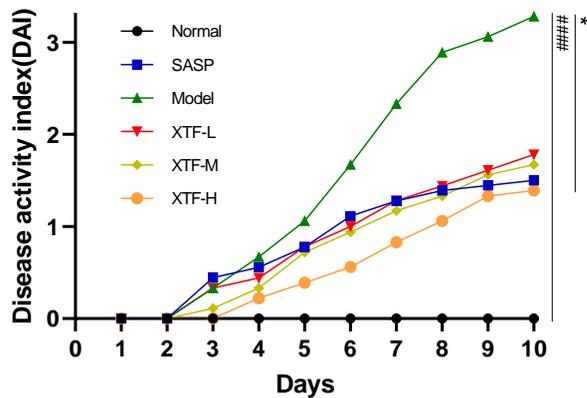
A. 各组小鼠结肠情况;B. 模型组小鼠肛周状态;C. 各组小鼠平均体重变化情况;D. 各组小鼠平均结肠长度;正常组与模型组相比,#### $P < 0.0001$;模型组与给药组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,**** $P < 0.0001$

图1 6组小鼠体重平均值变化及结肠长度平均值

2.1.2 XTF 对 DAI 评分的影响 相较于正常组,模型组小鼠的 DAI 评分显著升高($P < 0.0001$);与模型组相比,XTF-H 能够降低 UC 小鼠 DAI 评分,具有显著差

异($P < 0.05$)。见图 2。

2.1.3 XTF 对结肠组织病理损伤的影响 正常组无炎症细胞浸润,结肠组织结构正常;模型组出现显著



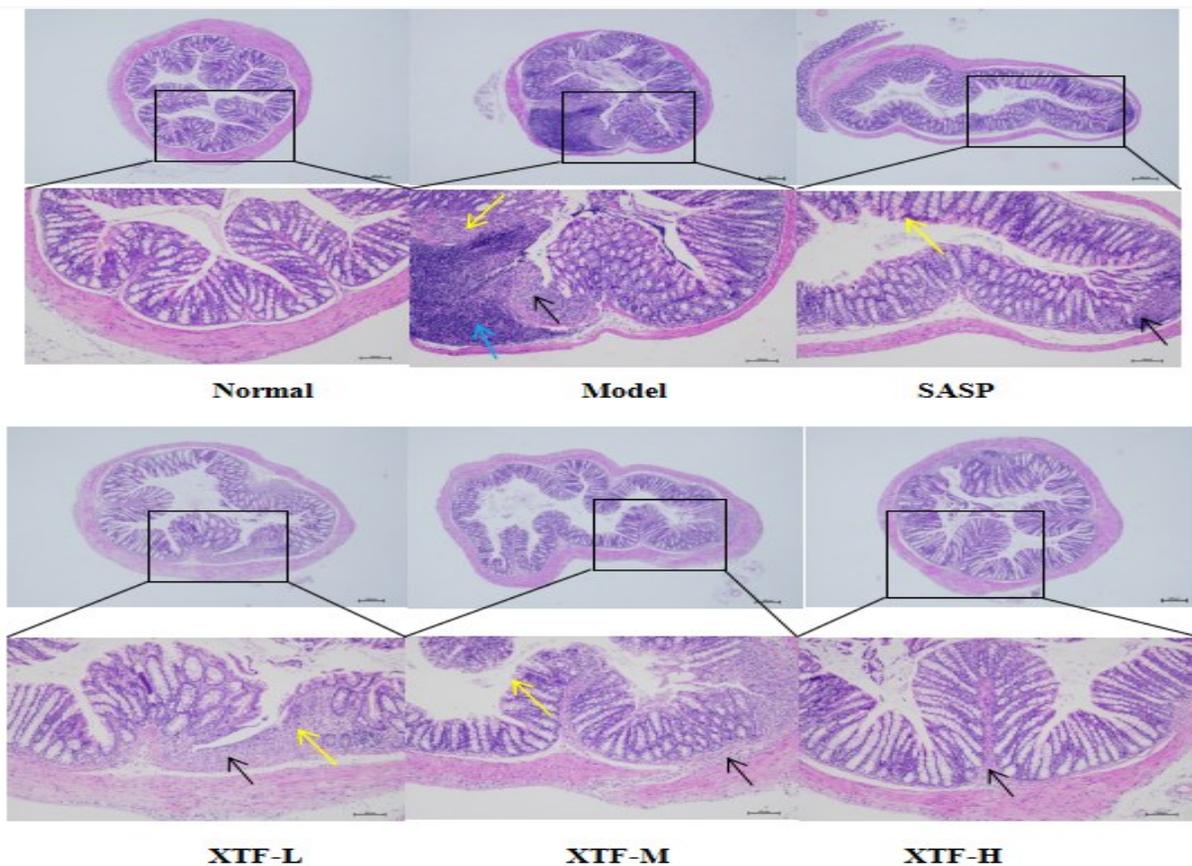
正常组与模型组相比,#### $P < 0.0001$;模型组与给药组相比,* $P < 0.05$

图2 各组小鼠DAI评分情况

的病理变化,可观察到大量黏膜上皮细胞溃疡甚至变

性坏死,坏死区域杯状细胞几乎完全消失,并有大量炎症细胞浸润以及淋巴结产生。与模型组比较,SASP及XTF-L、XTF-M、XTF-H炎症细胞浸润减少,结肠组织黏膜上皮细胞排列较规则,组织黏膜层杯状细胞数量丰富。见图3。

2.1.4 XTF对小鼠血清中MPO与结肠组织炎症因子水平的影响 相较于正常组小鼠,模型组血清中MPO的表达呈显著性提升($P < 0.001$),同时模型组结肠组织中IL-1 β 、TNF- α 的表达水平也呈显著性提升($P < 0.0001$, $P < 0.01$)。与模型组相比,SASP及XTF-M、XTF-H可显著降低MPO的表达($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$),而XTF-L在降低MPO表达方面与模型组间无统计学差异($P > 0.05$);与模型组相比,SASP及XTF-L、XTF-M、XTF-H均能有效降低IL-1 β 、TNF- α 的表达($P < 0.0001$ 或 $P < 0.001$ 或 $P < 0.01$)。见图4。



黑色箭头:炎症浸润;蓝色箭头:淋巴结;黄色箭头:黏膜上皮细胞溃疡变性坏死

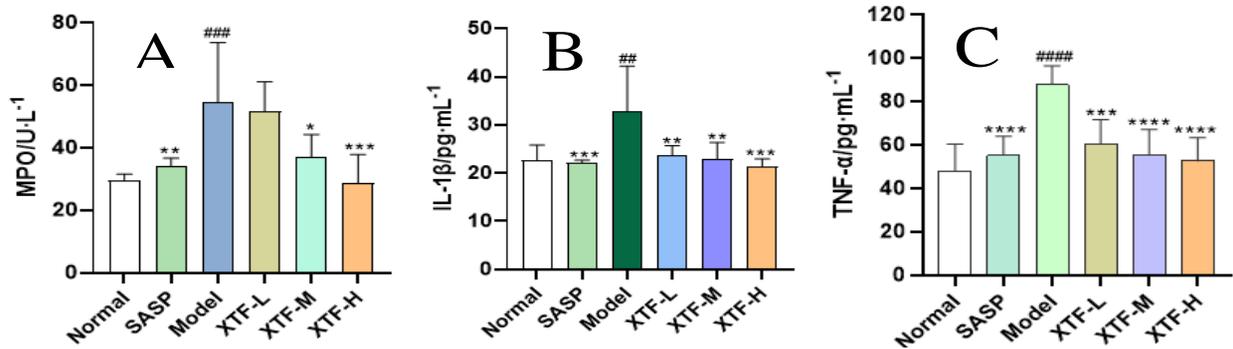
图3 各组小鼠结肠组织病理切片观察(H-E染色,低倍 $\times 40$;高倍 $\times 100$)

2.2 系统生物学研究结果

2.2.1 XTF抗UC靶点筛选结果 根据“1.2.2.1”方法检索得出XTF的药效成分共189个,筛选得到XTF活性成分共63个,通过Swiss Target Prediction数据库预测并去重后得到药物靶点824个。

在 GeneCards、OMIM、DisGeNET、TTD 等数据库得到6838个UC相关靶点,经过全面筛选并去重后得到5695个UC靶点。

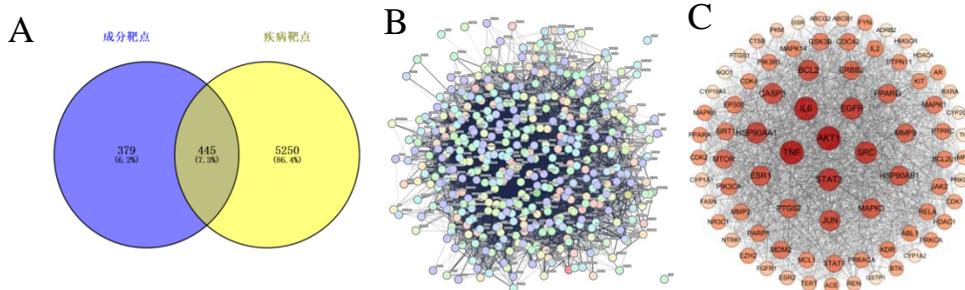
2.2.2 核心靶点筛选结果 根据“1.2.2.2”方法得到445个共同作用靶点,由 Cytoscape3.10软件进行筛选



A. 血清MPO水平;B. 结肠组织IL-1β水平;C. 结肠组织TNF-α水平;与正常组相比,####*P*<0.0001,###*P*<0.001,##*P*<0.01,**P*<0.05
<0.0001,****P*<0.001,***P*<0.01,**P*<0.05

图4 XTF对UC小鼠MPO及IL-1β、TNF-α水平的影响

及可视化分析,结果见图5。确定Degree值排名前5 的AKT1、TNF、IL6、STAT3以及SRC为关键靶点。



A. 交集靶点;B. 交集靶点PPI;C. 核心靶点PPI

图5 XTF抗UC靶点分析

2.2.3 GO与KEGG分析及XTF-成分-核心靶点-通路图构建研究结果 根据“1.2.2.3”方法对XTF抗UC的79个核心靶点进行GO与KEGG分析,并构建“XTF-成分-核心靶点-通路”图。

GO分析显示,生物过程(BP)方面主要涉及细胞凋亡过程的负调控、蛋白质磷酸化的调控、信号传导等过程;细胞成分(CC)方面主要包括细胞质、细胞核及胞浆等区域;分子功能(MF)方面主要包括蛋白质结合、酶结合以及蛋白激酶结合等功能。见图6A。

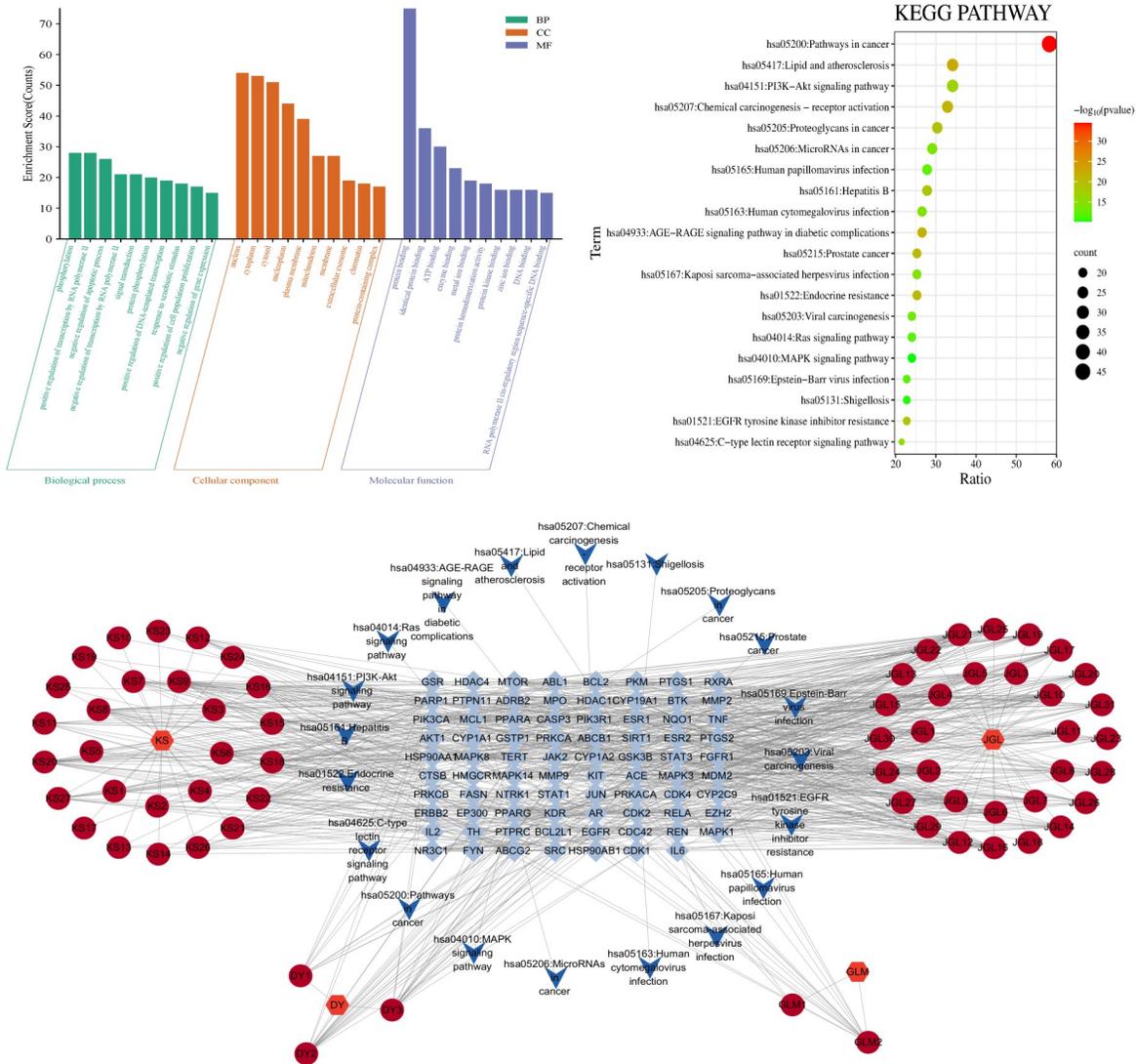
KEGG分析显示,PI3K-Akt、AGE-RAGE、Ras、MAPK等信号通路与炎症及免疫调节密切相关,提示其是XTF潜在的抗UC信号通路。见图6B。

“XTF-成分-核心靶点-通路”图显示,XTF的63个主要活性成分可能通过调控AKT1、TNF、IL6、STAT3、SRC等79个核心靶点,通过PI3K-Akt、AGE-RAGE、Ras与MAPK等20条信号通路发挥抗UC作用。见图6C。

3 讨论与结论

溃疡性结肠炎是人类炎症性肠病中不容忽视的疾病之一,严重危害患者身心健康。藏、蒙、维、傣、壮、苗等民族药是中国传统医药的重要组成部分,在防治肠道、肝、胆及心血管疾病等疑难杂症中往往具有独特的优势^[4]。苗药复方泻停封胶囊广泛用于急性慢性肠炎类疾病,具有显著的抗UC临床疗效与应用价值。但迄今为止,仍未见其疗效与作用机制相关研究,严重制约其临床应用与后续产业发展^[8]。因此,阐明苗药复方泻停封胶囊的抗UC活性与作用机制的研究无疑具有重要意义。

DSS诱导UC小鼠模型稳定可靠,与患者的临床特征基本一致,在抗UC活性与作用机制研究中广泛应用^[9]。因此,本研究选择其研究XTF的抗UC活性与作用机制。结果显示,模型组小鼠出现体质量降低、便血、水样腹泻及结肠长度缩短等症状;但XTF可显著缓解DSS诱导的小鼠体质量降低、便血、水样腹泻及结肠长度缩短等症状,明显降低DAI评分。从组织病理学观察结果也可发现,XTF可有效改善DSS诱导



A. GO柱状图; B. KEGG气泡图; C. “XTF-成分-核心靶点-通路”图(KS:苦参; JGL:金果榄; DY:地榆; GLM:功劳木)

图6 GO与KEGG分析及XTF-成分-核心靶点-通路图

的小鼠结肠组织病理损伤。另外, MPO是由中性粒细胞浸润炎症组织分泌的一种糖蛋白, 其表达水平与肠道的炎症呈正相关, 因此, MPO可以作为炎症的重要指数^[10]。测定结果显示 XTF可显著抑制UC小鼠血清中的MPO水平, 并有效降低了结肠组织中的炎症因子IL-1 β 、TNF- α 水平。上述结果表明, XTF可减轻DSS诱导的UC小鼠结肠炎症程度, 具有明确的抗结肠炎活性。

系统生物学可研究基因调控网络、细胞信号传导、生物系统组成三者之间相互关系的结构与功能^[11]。网络药理学依托系统生物学原理与手段, 可深入剖析药物有效成分与疾病间错综复杂的相互作用关系, 阐释中医药的科学内涵^[11]。网络药理学分析结

果显示, 苦参碱、氧化苦参碱、3-O-甲基鞣花酸、山柰酚、槲皮素、木犀草素、黄杨素、蝙蝠葛任碱、罗汉松甙酮A、千金藤碱、20-蜕皮激素、药根碱、巴马汀、木兰花碱、苦参宁、高丽槐素等为 XTF 主要活性成分。有研究表明, 苦参碱和氧化苦参碱具有明确的抗 UC 疗效^[12-13]; 槲皮素、木犀草素、高丽槐素可通过调节免疫相关蛋白治疗 UC^[14]; 山柰酚则可通过调节肠道菌群发挥抗 UC 活性^[15]; 木兰花碱可显著降低大鼠结肠组织中 IL-1 β 、TNF- α 的水平, 抑制 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎性小体活性, 发挥抗 UC 作用^[16]; 药根碱可通过调节细胞凋亡和氧化应激来发挥显著的抗 UC 活性^[9]。本文网络药理学研究结果与这些研究的报道一致, 提示苦参碱和氧化苦参碱等主要活性成分是 XTF 抗 UC

的药效物质。

另一方面,系统生物学核心靶点研究结果显示, XTF 抗 UC 的核心靶点分别为 AKT1、TNF、IL6、STAT3 以及 SRC。大量研究表明, AKT 参与调控细胞生长、增殖、细胞周期和糖代谢^[17],若降低结肠组织中 AKT 的表达,可有效改善结肠屏障的完整性,缓解 UC 症状^[18]。TNF- α 参与免疫调节和细胞凋亡等多种生物学过程,其表达水平升高可释放 NO,加剧肠黏膜损伤^[19,20]。IL-6 参与调节多种免疫细胞的增殖和分化,其过度表达会增加肠上皮细胞通透性,并招募中性粒细胞,进而加剧结肠炎症^[21]。STAT3 可调节细胞增殖、分化和凋亡^[22],而抑制 STAT3 的磷酸化可改善肠道炎症^[23],抑制 IL-6/STAT3 信号通路可以发挥显著的抗 UC 作用^[24]。SRC 是一种非受体酪氨酸激酶,参与调控细胞增殖、凋亡等重要生理过程,若 SRC 被激活,可以激活 PI3K-Akt 信号通路,进而促进炎症因子的释放^[25];而抑制 PI3K/AKT 信号通路,则可显著改善 UC 炎症及组织病理症状^[26]。相关实验也证实,苦参碱及氧化苦参碱等活性成分对 IL-6/STAT3/NF- κ B 信号通路具有显著的调控作用^[12-13]。故这些结果表明,调控核心靶点是 XTF 抗 UC 的重要作用机制。

总之,本研究将 DSS 诱导小鼠 UC 模型结合系统生物学方法,首次阐明了苗药复方泻停封胶囊抗 UC 活性与作用机制,为其后续产业化发展与临床应用提供了一定参考依据。

参考文献

- [1] LILLIAN D, CHRISTINA H. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2020, 49(4): 643-654.
- [2] BEATRIZ G, G K G. Ulcerative colitis in adults: a review[J]. *JAMA*, 2023, 330(10): 951-965.
- [3] 王浩冉, 吕胜利. 药物治疗溃疡性结肠炎进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2023, 55(7): 837-839.
- [4] 戴胜云, 刘杰, 乔菲, 等. 基于 1994—2021 年专利分析民族药的发展及思考[J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(8): 1290-1305.
- [5] 王新红. 藏药兔耳草抗 DSS 诱导小鼠溃疡性结肠炎活性与机制及质量标准研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [6] 王艳茹, 安明伟, 唐勇, 等. 基于网络药理学及分子对接技术构建中药复方调控网络模型探讨痛泻要方加味治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *江西中医药大学学报*, 2023, 35(4): 77-87.
- [7] 刘畅, 吴慧, 范恒. 基于网络药理学探讨复方苦参汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(11): 2798-2802.
- [8] 孙晓明, 张小会, 王海峰, 等. 中国民族药产业现状及发展策略[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12): 195-202.
- [9] 牛圣奇, 李星, 李浩田, 等. 药根碱通过调节细胞凋亡和激活 Nrf2/HO-1 信号通路减轻葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎黏膜损伤

[J]. *中草药*, 2024, 55(19): 6577-6587.

- [10] 吕弯弯, 赵茂娇, 李科, 等. 地黄多糖对 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎的治疗作用[J]. *山西医科大学学报*, 2024, 55(7): 863-871.
- [11] 钱艳平, 陈苗, 詹兴秀, 等. 基于系统生物学和分子对接探讨益肾固胎颗粒治疗复发性流产的作用机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(2): 222-230.
- [12] 吴草, 王栋, 王晶敏, 等. 苦参碱调节 IL-6/STAT3/NF- κ B 信号通路对炎症性肠病大鼠 Th17/Treg 平衡的影响[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(5): 809-816.
- [13] 王帅. 氧化苦参碱抗溃疡性结肠炎焦亡机制探讨[D]. 大连: 大连理工大学, 2022.
- [14] 赵香妍, 罗卫华, 姚海涛, 等. 基于生物信息学与分子对接技术探讨苦参通过调节免疫相关基因治疗溃疡性结肠炎的分子机制[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(2): 211-217.
- [15] QU Y, LI X, XU F, et al. Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring gut microbiota and inhibiting the LPSTLR4-NF- κ B axis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 679897.
- [16] 徐志红, 陈磊垚, 许立, 等. 木兰花碱对溃疡性结肠炎模型大鼠的治疗作用及其机制[J]. *医药导报*, 2023, 42(1): 16-23.
- [17] 曾广红, 朱彤, 邹磊, 等. PI3K/Akt 相关信号通路在神经细胞病理生理机制中的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(8): 1-7.
- [18] ZAGHLOUL M S, ELSHAL M, ABDELMAJED M E. Preventive empagliflozin activity on acute acetic acid-induced ulcerative colitis in rats via modulation of SIRT-1/PI3K/AKT pathway and improving colon barrier[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2022, 91(4): 103833.
- [19] 黎莉, 杨卫文, 谭松, 等. 溃疡性结肠炎患者外周血及结肠黏膜 TNF- α 、IL-6 和 IL-2 变化的临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(14): 42-47.
- [20] 孙婕怡, 胥冰. “健脾益气、解毒通络”方保留灌肠对溃疡性结肠炎患者血清 IL-8、TNF- α 含量变化及生存质量的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(7): 960-964.
- [21] YI L, COLIN D H, MIN C, et al. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis[J]. *Gut*, 2010, 59(2): 227-235.
- [22] WEI K L, CHOU J L, CHEN Y C, et al. Epigenetic silencing of STAT3-targeted miR-193a, by constitutive activation of JAK/STAT signaling, leads to tumor progression through overexpression of YWHAZ in gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 575667.
- [23] ZHAO Y, LUAN H, JIANG H. Gegen qinlian decoction relieved dss-induced ulcerative colitis in mice by modulating Th17/Treg cell homeostasis via suppressing IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. *Phytomedicine*, 2021, 84(2): 153519.
- [24] 何宗琦. 黄葵敛肠汤灌肠治疗溃疡性结肠炎经验总结及其潜在作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [25] LORE D K, KATHLEEN F. The (patho) biology of SRC kinase in platelets and megakaryocytes[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(12): 633.
- [26] 李芳, 陈正君, 葛俊李, 等. PI3K/AKT 信号通路在党参干预溃疡性结肠炎中的差异基因表达[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(1): 61-69.

(收稿日期: 2024-09-10)

(本文编辑: 金冠羽)