

基于网络药理学和分子对接探究葛根调控溃疡性结肠炎的分子机制

尹令迪, 郑雪洁, 宋丹丹, 姜明月, 郝豪奇, 王永刚*

鲁南制药集团股份有限公司中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006

摘要:目的 通过网络药理学和分子对接探讨葛根调控溃疡性结肠炎的作用机制。方法 通过 TCMSP 数据库、Uniprot 数据库检索葛根有效成分及靶点, 通过 OMIM、DisGeNET、DrugBank 及 GeneCards 数据库检索溃疡性结肠炎的靶点。采用 Cytoscape 3.8.2 软件构建“药物-成分-靶点-疾病”关系网络, 并将葛根调控溃疡性结肠炎的相关靶点基因导入 String 数据库构建蛋白互作 (PPI) 网络。通过 Metascape 数据库进行基因本体论 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 基因富集分析, 得到葛根调控溃疡性结肠炎的潜在作用通路, 再通过分子对接验证活性成分与核心靶点的结合能力。**结果** 从葛根中筛选出 5 个潜在的活性成分, 共有 60 个靶点作用于溃疡性结肠炎, 葛根成分靶点中拓扑分析和通路富集分析发现葛根可通过炎症相关靶点及作用通路发挥治疗溃疡性结肠炎的作用; 分子对接结果显示, 葛根素和刺芒柄花素与关键靶点蛋白 (PTGS2、JUN、TNF、STAT3、PTGS2、JUN) 的结合能力较强。**结论** 葛根调控溃疡性结肠炎具有可行性, 可与其他药物配伍治疗溃疡性结肠炎。

关键词: 葛根; 溃疡性结肠炎; 网络药理学; 分子对接; 葛根素; 刺芒柄花素

中图分类号: R285.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)03-0474-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.005

To explore the molecular mechanism of *Pueraria lobata* regulating ulcerative colitis based on network pharmacology and molecular docking

YIN Ling-di, ZHENG Xue-jie, SONG Dan-dan, JIANG Ming-yue, HAO Hao-qi, WANG Yong-gang

State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Traditional Chinese Medicine of Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of *Pueraria lobata* regulating ulcerative colitis through network pharmacology and molecular docking. **Methods** The effective components and targets of *Pueraria lobata* were searched by TCMSP database and Uniprot database, and the targets of ulcerative colitis were searched by OMIM, DisGeNET, DrugBank and GeneCards database. Cytoscape3.8.2 software was used to construct the relationship network of “drug-component-target-disease”. The protein interaction (PPI) network was constructed by importing the related target genes of *Pueraria lobata* regulating ulcerative colitis into String database. Gene enrichment analysis was conducted by Metascape database for gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) to obtain the potential pathway of *Pueraria lobata* regulating ulcerative colitis, and the binding ability of active ingredients to core targets was verified by molecular docking. **Results** Five potential active components were screened from *Pueraria lobata*, and a total of 60 targets acted on ulcerative colitis. Topology analysis and pathway enrichment analysis of *Pueraria lobata* component targets showed that pueraria could play a role in treatment of ulcerative colitis through inflammatory targets and pathways. Molecular docking results showed that puerarin and formononetin had strong binding ability to key target proteins (PTGS2, JUN, TNF, STAT3, PTGS2, JUN). **Conclusion** *Pueraria lobata* regulation of ulcerative colitis is feasible, and can be combined with other drugs in the treatment of ulcerative colitis.

Key word: *Pueraria lobata*; ulcerative colitis; network pharmacology; molecular docking; puerarin; formononetin

收稿日期: 2021-11-18

基金项目: 山东省重点研发计划 (重大科技创新工程) 项目 (2020CXGC010505)

作者简介: 尹令迪, 女, 硕士, 研究方向为中药临床应用与开发。E-mail: yld1022@126.com

*通信作者: 王永刚, 男, 高级工程师, 研究方向为中药新药研发。E-mail: wyj.808@163.com

葛根首载于《神农本草经》，味甘、平，用于表证发热、项背强痛、麻疹不透、热病口渴、阴虚消渴、热泻热痢、脾虚泄泻。中医药学认为葛根具有升阳止泻的功效，《伤寒论》中含有葛根的汤剂对治疗溃疡性结肠炎疗效良好，同时也是药食同源中药品种^[1]。溃疡性结肠炎作为一种慢性非特异性肠道炎症性疾病，以腹痛、腹泻为主要临床表现^[2]，其病程、病情均有不可预测的特点，常反复发作、缠绵难愈，发病率逐年增加，发病年龄也逐渐年轻化^[3]。

葛根芩连汤作为传统中药方剂，临床用于治疗急性肠炎、细菌性痢疾及肠伤寒^[4-5]。葛根常用于配伍治疗肠道疾病，单味药葛根具有升阳止泻的功效^[6]，推测其针对溃疡性结肠炎患者可以减轻患者的腹泻症状，从而减轻患者肠道溃疡面的刺激，达到缓解溃疡性结肠炎病情的作用。故本研究采用网络药理学结合分子对接技术分析预测葛根调控溃疡性结肠炎的活性成分及关键靶点及通路作用机制，为治疗溃疡性结肠炎的药物提供一定的参考。

1 方法

1.1 葛根活性成分及其潜在的靶点预测与筛选

通过 TCMSP 数据库^[7] (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 查找葛根中的化学成分，以口服生物利用度 $OB \geq 30\%$ ，类药性 $DL \geq 0.18$ 为条件筛选葛根中潜在的活性化学成分，并通过相关文献补充葛根中其他重要活性成分，建立药物-活性成分数据集。通过 TCMSP 数据库对筛选出的葛根活性成分进行靶点提取，使用 Uniprot 数据库^[8] (<https://www.uniprot.org/>)，物种设置为 Human，将靶点蛋白与基因信息匹配，获得靶点的 Uniprot ID，建立药物-活性成分-靶点数据集。

1.2 溃疡性结肠炎疾病靶点的筛选

通过 OMIM 数据库^[9] (<https://omim.org/>) 和 DisGeNET 数据库^[10] (<https://www.disgenet.org/>) 筛选治疗溃疡性结肠炎相关基因和蛋白靶点，并通过 DrugBank 数据库^[11] (<https://go.drugbank.com/>) 及 GeneCards 数据库^[12] (<https://www.genecards.org/>) 补充疾病相关靶点，删除重复和假阳性疾病靶点，建立疾病-靶点数据集。

1.3 药物-活性成分-靶点网络及蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建

将葛根潜在活性成分对应的靶点基因和溃疡性结肠炎相关的靶点基因进行交集匹配，并通过 InteractiVenn 平台绘制维恩图，获得两者的共同靶

点即为葛根调控溃疡性结肠炎的相关靶点基因，采用 Cytoscape 3.8.2 软件构建“葛根-潜在化学成分-相关靶点基因”关系网络，并将葛根调控溃疡性结肠炎的相关靶点基因导入 String 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 构建 PPI 网络。

1.4 核心靶点筛选

通过 Cytoscape 3.8.2 软件中的 Network Analyzer 功能对 PPI 网络进行网络拓扑分析，并筛选出网络中的关键靶点。

1.5 基因本体 (GO) 功能分析及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将葛根调控溃疡性结肠炎的相关靶点导入 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) species 限定为人，进行 custom analysis，对这些靶点进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析。

1.6 分子对接验证

采用 Autodock 4.2.6 软件和 Pymol 软件对筛选出的疾病相关靶点与葛根潜在活性成分进行分子对接，比较葛根活性成分与靶点之间的结合活性。具体方法为：通过 RCSB 数据库^[13]、Pubchem 数据库^[14] (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 及 TCMSP 数据库下载靶点蛋白的晶体结构及葛根活性成分的 mol2 结构；使用 Pymol、Autodock Tools 对靶点蛋白结构进行去水、删除原配体，加氢，计算电荷等操作后保存为 pdbqt 格式文件，作为受体；将葛根活性成分的 mol2 格式文件导入 Autodock Tools，添加原子电荷，设置可旋转键，保存为 pdbqt 文件，作为配体；设置 Grid Box 中心位置坐标，定义 Box 大小，exhaustiveness=9，num-modes=9，energy-range=4，利用 AutoDock Vina 进行分子对接，通过 Pymol 对结合能最低的组合进行相互作用模式分析。

2 结果

2.1 葛根活性成分筛选及其调控溃疡性结肠炎的作用靶点预测

通过 TCMSP 数据库检索出葛根中含有 18 个化学成分，以口服利用度 $OB \geq 30\%$ 和类药性 $DL \geq 0.18$ 为条件，并通过文献检索补充^[15]，筛选得出葛根中含有 5 个潜在的活性成分，见表 1。

2.2 葛根及溃疡性结肠炎药物-活性成分-靶点网络构建

通过 TCMSP 数据库筛选葛根 5 个活性成分所对应的潜在作用靶点 106 个，利用 Uniprot 数据库

表 1 葛根潜在活性成分

Table 1 The potential active ingredient of *Pueraria lobata*

Mol 编号	化学成分	OB/%	DL
MOL000392	formononetin	69.67	0.21
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL002959	3'-methoxydaidzein	48.57	0.24
MOL003629	daidzein-4,7-diglucoside	47.27	0.67
MOL012297	puerarin	24.03	0.69

将作用靶点蛋白质名称转换为基因名称。利用 OMIM 和 DisGeNET 数据库, 以及 DrugBank、GeneCards 基因数据库, 检索筛选疾病靶点对应的基因, 删除重复和假阳性靶点后, 得到疾病作用靶点基因 2 042 个。通过 InteractiVenn 平台绘制韦恩图, 获得葛根与疾病共同基因 60 个 (图 1)。将葛根与疾病共同靶点导入 Cytoscape 中进行可视化操作, 其结果如图 2-A 所示, 其中有 39 个靶点来自葛根素 (图 2-B), 提示葛根中的葛根素在调控溃疡性结肠炎中发挥关键作用。

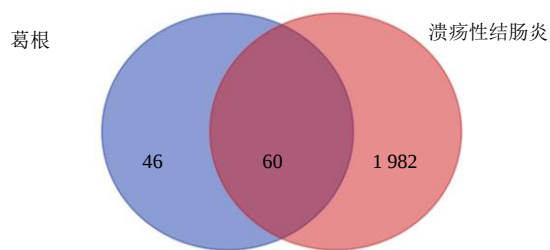


图 1 葛根与溃疡性结肠炎交集靶点维恩图

Fig. 1 Venn diagram *Pueraria lobata* and ulcerative colitis intersection target

2.3 蛋白相互作用网络 (PPI) 的构建及核心靶点获取结果

将 60 个交集靶点导入 String 数据库, 限定物种为人, 对交集靶点进行 PPI 分析 (图 3-A), 葛根调控溃疡性结肠炎作用靶点蛋白互相作用图中有 60 个节点, 591 条边, 平均节点度是 19.7, 平均局部聚类系数是 0.731。利用 Cytoscape 中 Network Analyzer 工具分析网络中节点的度值 (degree), 构建 PPI 蛋白互作网络图 (图 3-B), 节点越大颜色越深代表该基因 degree 越大, 其中 degree 排名前 30 的基因见图 4。运用 CytoNCA 插件和拓扑学参数, 计算出度值、中介中心性 (BC)、紧密中心性 (CC) 的平均值, 分别是 48.00、6.141 84、0.430 953 51, 其中均大于三者 2 倍均值的靶点共 56 个, 见图 5。这些靶点在 PPI 中起着关键作用, 是葛根活性成分

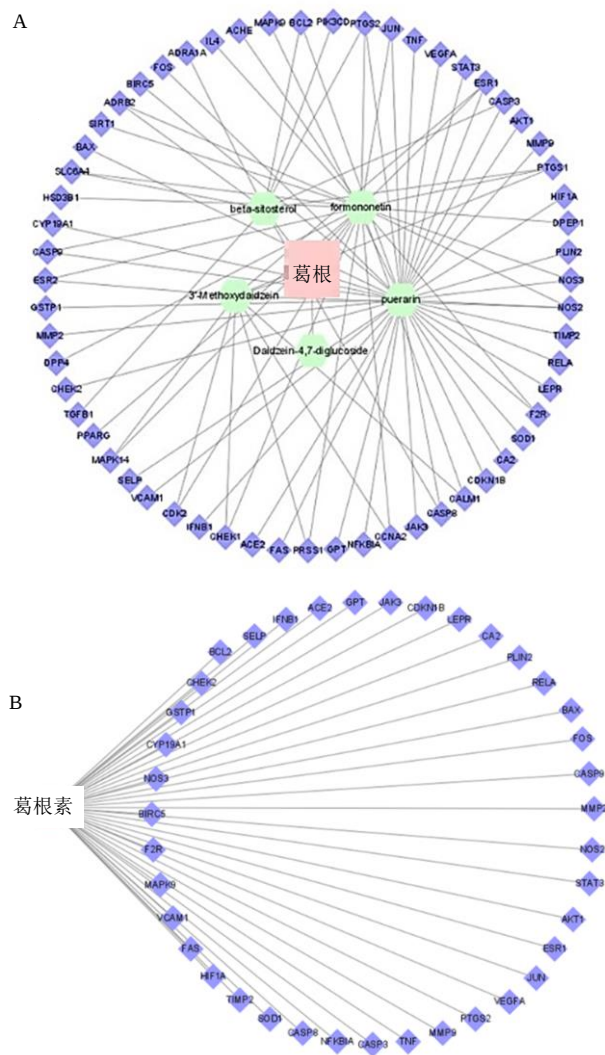


图 2 药物 - 活性成分 - 交集靶点网络图 (A) 及活性成分葛根素 - 交集靶点网络图 (B)

Fig. 2 Drug-active ingredient-intersection target network diagram (A) and active ingredient *Pueraria lobata*-intersection target network diagram (B)

调控溃疡性结肠炎的核心靶点。

2.4 GO 功能分析结果

将 60 个交集靶点导入 Metascape 数据库进行 GO 功能富集分析, 主要包含分子功能 (MF)、生物过程 (BP) 和细胞组成 (CC) 3 个部分的分析。其中分子功能主要涉及氧化及酶反应等过程; 生物过程涉及老化、凋亡及氧化等过程; 细胞过程涉及到调节复合物及细胞器等过程 (图 6)。

2.5 KEGG 通路富集分析

利用 Metascape 数据库对 60 个交集靶点进行 KEGG 通路富集分析, 选择 $P < 0.01$ 的 KEGG 通路进行分析筛选得出关键通路, 结果见表 2 与图 7。

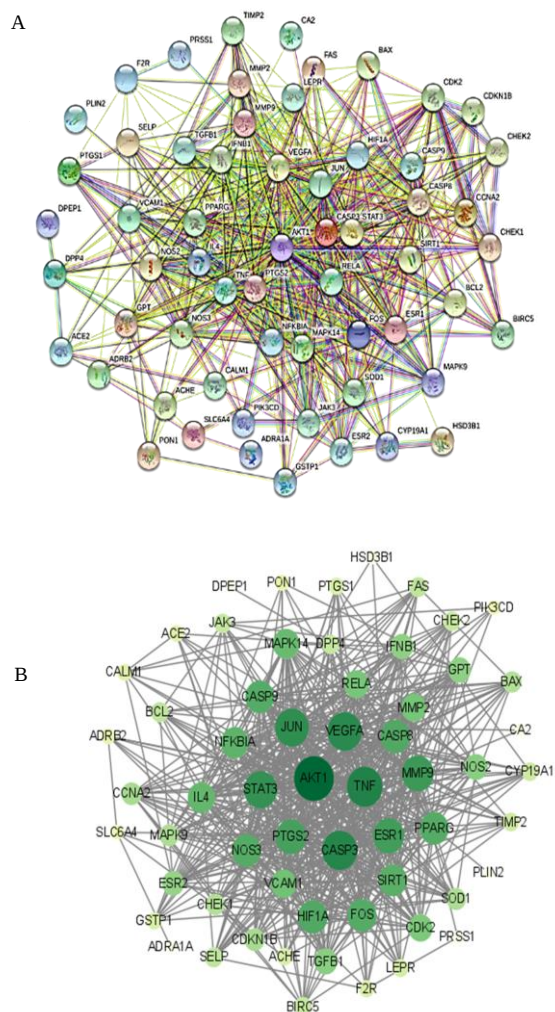


图 3 葛根调控溃疡性结肠炎作用靶点 PPI 网络图 (A) 和 PPI 拓扑学分析网络 (B)

Fig. 3 PPI network diagram of *Pueraria lobata* regulating targets in ulcerative colitis (A), and PPI topology analysis network (B)

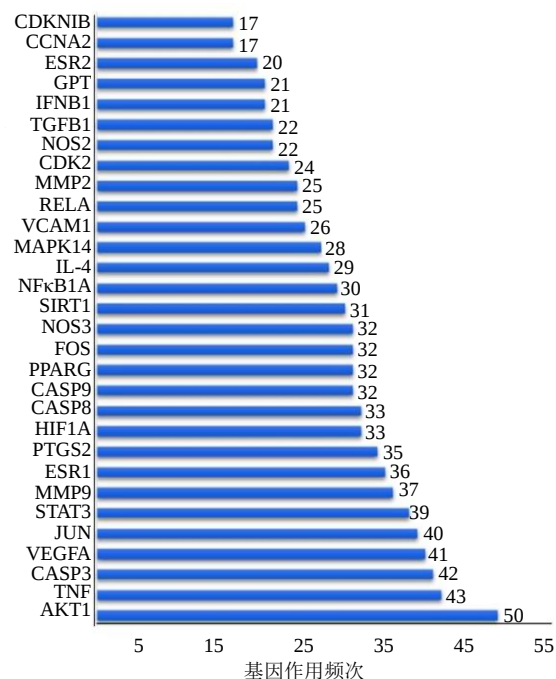


图 4 度值排名前 30 的基因频次柱状图

Fig. 4 Histogram of frequency of the top 30 genes in degree value

如表 2 所示, 葛根主要涉及凋亡、炎症和炎症性肠病等相关通路, 包括炎症性肠病、核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、白细胞内皮迁移、缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 信号通路等发挥其对溃疡性结肠炎的调控作用。

将 KEGG 富集分析所得通路及靶点导入 Cytoscape 中, 构建 KEGG 靶点网络图 (图 8), 其中与溃疡性结肠炎相关的 4 条通路具有共同靶点 PTGS2、STAT3、TNF 和 JUN, 同时图 2 结果也表明有成分与这些靶点有关。

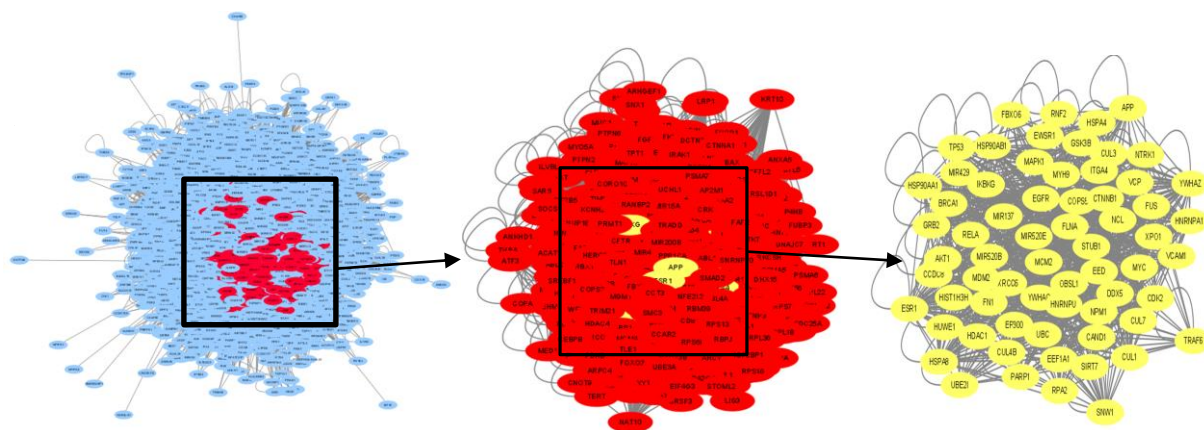


图 5 葛根调控溃疡性结肠炎的核心靶点筛选

Fig. 5 *Pueraria lobata* regulates the screening of core targets for ulcerative colitis

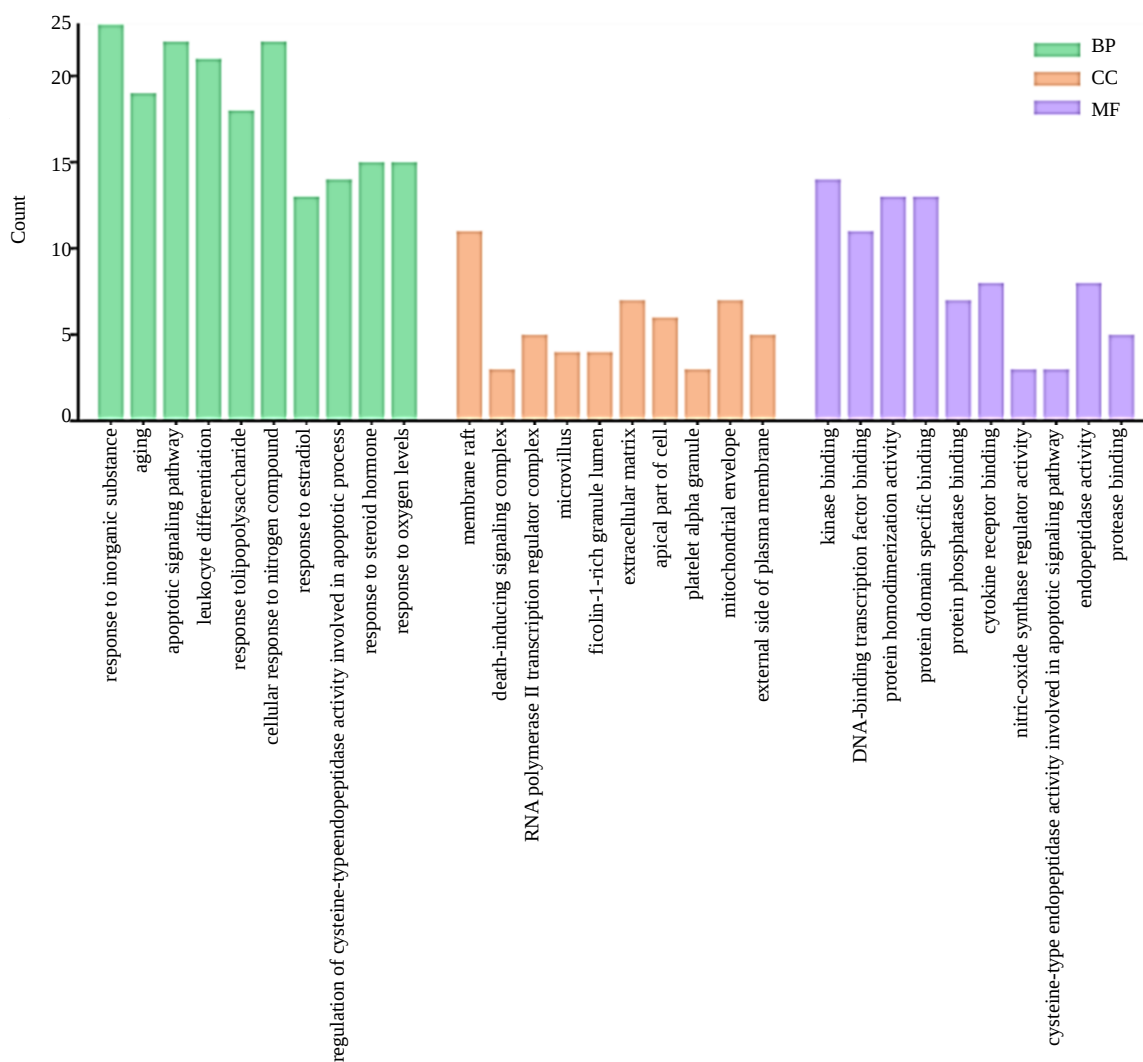


图 6 GO 功能分析

Fig. 6 Analysis of GO function

表 2 KEGG 关键通路富集结果

Table 2 KEGG key path enrichment results

KEGG 通路	基因数	基因名
hsa04066: HIF-1 signaling pathway	10	AKT1、BCL2、CDKN1B、HIF1A、NOS2、NOS3、PIK3CD、RELA、STAT3、VEGFA
ko05321: inflammatory bowel disease	6	IL-4、JUN、RELA、STAT3、TGFB1、TNF、
ko04064: NF-kappa B signaling pathway	6	BCL2、NFKBIA、PTGS2、RELA、TNF、VCAM1、
ko04670: leukocyte transendothelial migration	5	MAPK14、MMP2、MMP9、PIK3CD、VCAM1、

2.6 分子对接

通过 Autodock 4.2.6 软件和 Pymol 软件对筛选出的疾病相关靶点与葛根潜在活性成分进行分子对接^[16], 记录对接结合能, 结果见表 3, 结合能越低, 表示药物分子与靶点结合所需能量越少, 预测

其在体内结合的可能性及稳定性更大^[17]。对接方式如图 9、10 所示, 活性成分与关键靶点蛋白的氨基酸残基主要通过氢键和范德华力结合, 分子对接结果进一步验证葛根通过网络药理学筛选出的 4 个靶点在调控溃疡性结肠炎上发挥重要作用。

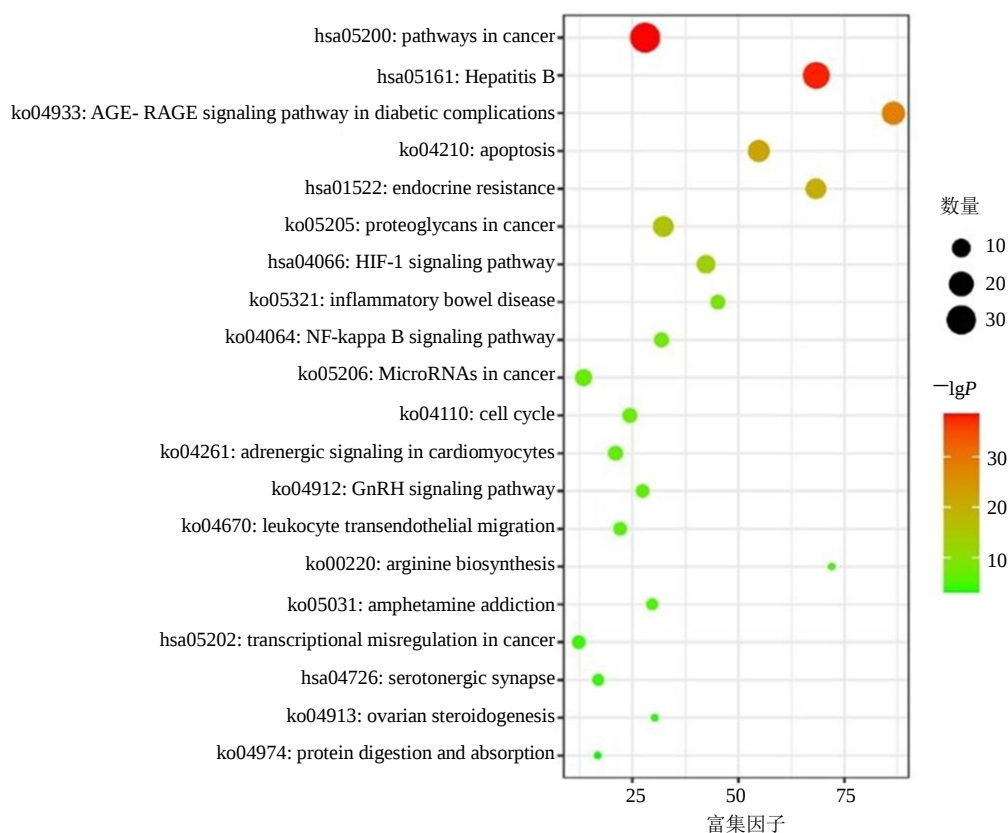


图 7 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 Analysis of KEGG path enrichment

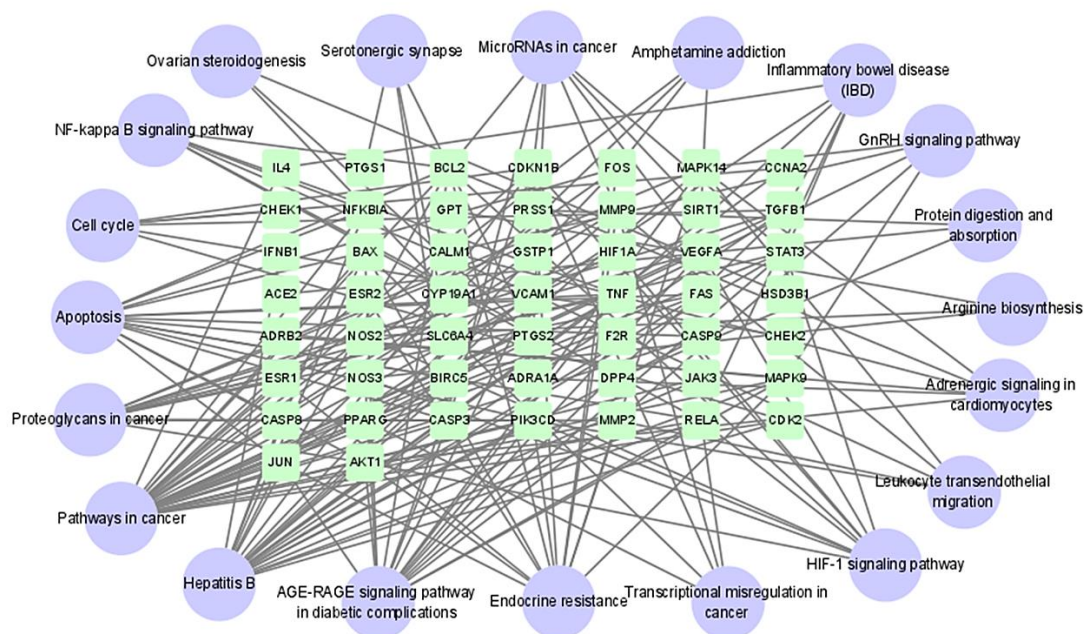


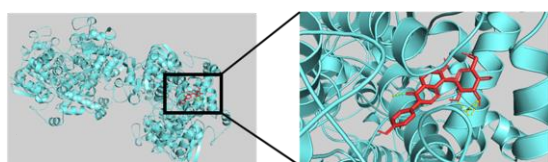
图 8 KEGG 通路作用靶点网络图

Fig. 8 KEGG path action target network diagram

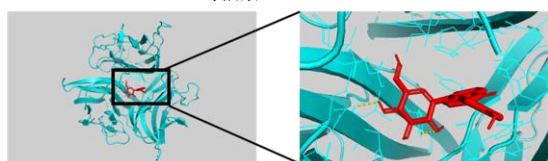
表 3 分子对接结果

Table 3 Molecular docking results

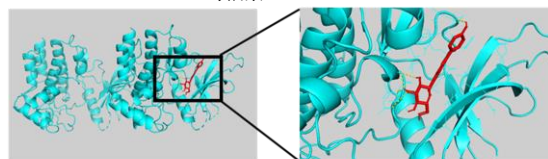
葛根成分	靶点蛋白	结合能/(kcal mol ⁻¹)
puerarin	PTGS2	-5.6
	JUN	-8.3
	TNF	-10.9
	STAT3	-9.2
formononetin	PTGS2	-7.9
	JUN	-8.0



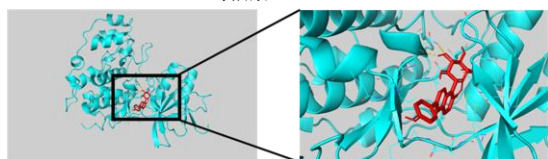
葛根素 - PTGS2



葛根素 - TNF



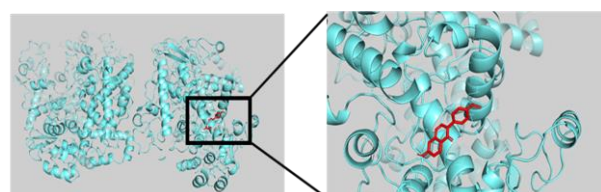
葛根素 - STAT3



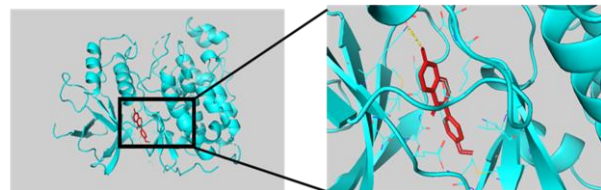
葛根素 - JUN

图 9 葛根素与靶点蛋白分子对接结果

Fig. 9 Docking results of puerarin with target protein molecule



刺芒柄花素 - PTGS2



刺芒柄花素 - JUN

图 10 刺芒柄花素与靶点蛋白分子对接结果

Fig. 10 Docking results of formononetin with target protein molecule

3 讨论

中药所含成分往往十分复杂,现代天然药物化学的发展使得中药化学成分逐步明确,中药进入体内发挥作用往往是多种成分协同反应,最终发挥治疗效果。网络药理学通过综合分析中药成分与疾病之间的关系,利用多个数据库筛选靶点蛋白及作用通路,广泛应用于中医药领域^[18],为疾病治疗预测提供新思路。分子对接技术作为计算机辅助筛选药物设计方案,通过对化合物分子及蛋白质配体进行对接,即配体和受体的“锁-钥原理”^[19],预测化合物分子与蛋白质作用方式,进一步分析预测得到药物对疾病的调控机制。

溃疡性结肠炎是一种具有终生慢性复发性等特点的炎症性疾病,好发于 30~40 岁的成年人,以腹痛、腹泻为主要临床表现,但其病程、病情均有不可预测的特点,常反复发作,缠绵难愈,甚至严重情况下甚至会致残^[20]。近年来,溃疡性结肠炎发病年轻化,儿童及青少年中也有较高发病率^[21]。研究认为溃疡性结肠炎发病率的上升可能是随着社会水平提高,人们生活方式逐渐西化以及饮食及生活环境的改变有关^[22-23]。其病程进展程度和病情严重程度主要受两方面影响:其一,与其他大部分慢性病一样,其他各种疾病不但会引发溃疡性结肠炎^[24],并且往往加重病情,拖延病程,大约半数慢性患者会发展成更加严重的疾病,如结肠癌等,二者,缺乏有效药物的治疗也常常导致溃疡性结肠炎病程继续发展,病情更为棘手^[25-27]。因此研究治疗溃疡性结肠炎的天然药物已经成为国内外研究的热点,基于此,本研究运用网络药理学方法与分子对接的方法预测分析葛根调控溃疡性结肠炎的分子机制。

通过 TCMSP 数据库及文本挖掘得到葛根中的活性化合物,其中葛根素作为一种异黄酮类衍生物,现代研究已经证明葛根素具有调控全身炎症通路减轻炎症反应的作用^[28],可通过减少结肠黏膜巨噬细胞的浸润,抑制 NF-κB 和 AP-1、TRIF、MAPK 通路,缓解溃疡性结肠炎病情。将葛根活性成分所对应靶点与溃疡性结肠炎靶点进行交互分析,可以推断葛根通过 AKT1、TNF、STAT3、JUN、PTGS2、VEGFA 等关键靶点调控溃疡性结肠炎。通过对葛根与疾病共同作用进行富集分析可知,葛根可能通过 NF-κB 信号通路,炎症性肠病及 HIF-1 信号通路发挥其对溃疡性结肠炎的调控作用,这些信号通路

靶点与上述关键靶点基本重合。同时,分子对接结果也显示出葛根活性成分与靶点对应蛋白结合可能性较大,即葛根通过该靶点蛋白治疗溃疡性结肠炎的可能性较大。

综上所述,葛根调控溃疡性结肠炎的作用机制可能是与炎症及细胞凋亡等相关信号通路密切相关,尤其是化合物葛根素,在各个通路中发挥作用。本研究应用网络药理学及分子对接技术的方法对葛根活性成分、靶点和作用通路进行分析,结果显示葛根在调控溃疡性结肠炎上可发挥重要作用,为葛根作为单味药治疗或与其他药物配伍治疗溃疡性结肠炎提供可能性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李天星,李新民.中药葛根的研究进展[J].湖南中医杂志,2013,29(8):151-153.
- [2] 李鹏帆,窦丹波.溃疡性结肠炎中医证候研究进展[J].上海中医药大学学报,2020,34(2):107-112.
- [3] 吕兰婷,王丽娟.中国溃疡性结肠炎干预的卫生经济学评价研究进展[J].中国药物经济学,2019,14(1):114-121.
- [4] 祝延昭.葛根芩连汤治疗急性肠炎86例患者的临床疗效研究[J].中国继续医学教育,2017,9(3):171-173.
- [5] 徐蓓蕾,吴迪,杨娜娜,等.基于“通路-疾病”交互网络的葛根芩连汤及其指标成分组合物干预小鼠溃疡性结肠炎相关结肠癌的作用[J].中草药,2020,51(19):4991-4998.
- [6] 石海杰,文萍.葛根提取物对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜损伤影响及机制[J].中国公共卫生,2019,35(8):1038-1042.
- [7] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSPP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [8] UniProt Consortium. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2021 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D480-D489.
- [9] Amberger J S, Bocchini C A, Schiettecatte F, et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D789-D798.
- [10] Piñero J, Ramírez-Anguita J, Saúch-Pitarch J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 Update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D845-D855.
- [11] Wishart D S, Feunang Y D, Guo A C, et al. DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [12] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.
- [13] Burley S K, Bhikadiya C, Bi C, et al. RCSB protein data bank: Powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D437-D451.
- [14] Kim S, Chen J, Cheng T, et al. PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1388-D1395.
- [15] 史晨旭,杜佳蓉,吴威,等.葛根化学成分及药理作用研究进展[J].中国现代中药,2021,23(12):2177-2195.
- [16] 许晴,李智,万梅绪,等.中药活性成分筛选新技术研究进展[J].药物评价研究,2021,44(7):1541-1547.
- [17] 吴丰旭.蛋白-蛋白/小分子相互作用的分子模拟新方法研究[D].武汉:华中师范大学,2019.
- [18] 解静,高杉,李琳,等.网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J].中草药,2019,50(10):2257-2265.
- [19] 李纯莲.药物设计中分子对接优化设计的算法和软件研究[D].大连:大连理工大学,2004.
- [20] Marinelli C, Zingone F, Infrerera M, et al. Factors associated with disability in patients with ulcerative colitis: A cross-sectional study [J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(2): 81-87.
- [21] Xu Y, Adedokun O J, Chan D, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response modeling analyses of golimumab in children with moderately to severely active ulcerative colitis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(4): 590-604.
- [22] Ng S C, Shi H Y, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [23] Adams S M, Bornemann P H. Ulcerative colitis [J]. *Am Fam Physician*, 2013, 87(10): 699-705.
- [24] Mahid S S, Minor K S, Soto R E, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(11): 1462-1471.
- [25] Singh S, George J, Boland B S, et al. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Crohns*

- Colitis*, 2018, 12(6): 635-643.
- [26] Ho G T, Chiam P, Drummond H, *et al.* The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(2): 319-330.
- [27] Farrell R J. Biologics beyond anti-TNF agents for ulcerative colitis-efficacy, safety, and cost? [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(13): 1279-1281.
- [28] Jeon Y D, Lee J H, Lee Y M, *et al.* Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109847.

[责任编辑 高源]