

黄芩苷防治结肠炎作用机制的研究进展

王岚滔^{1,2}, 赵月华^{2*}, 冯晓晨¹, 朱海玲², 戚茂茂²

1. 山东第二医科大学 临床医学院, 山东 潍坊 261042

2. 山东第二医科大学附属医院 儿科, 山东 潍坊 261035

摘要: 结肠炎是多种因素引起的结肠炎症性病变, 发病率逐年上升, 病程冗长, 有并发结肠癌风险。黄芩苷是黄芩中重要的黄酮类化合物之一, 可通过降低炎症反应、抗氧化应激反应、调节细胞凋亡、调节肠道菌群、调节细胞自噬等多种途径发挥抗结肠炎作用。归纳了黄芩苷防治结肠炎的作用机制研究进展, 为黄芩苷的临床应用提供参考。

关键词: 黄芩苷; 结肠炎; 炎症反应; 氧化应激反应; 细胞凋亡; 肠道菌群; 细胞自噬

中图分类号: R285; R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)04-1076-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.046

Research progress on mechanism of baicalin in prevention and treatment of colitis

WANG Lantao^{1,2}, ZHAO Yuehua², FENG Xiaochen¹, ZHU Hailing², QI Maomao²

1. Clinical College of Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China

2 Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261035, China

Abstract: Colitis is a pathological change of colitis caused by many factors. Its incidence rate is increasing year by year, its course is long, and there is a risk of colon cancer. Baicalin is one of the important flavonoid compounds in *Scutellariae Radix*. Baicalin can play a preventive and therapeutic role in colitis by reducing inflammatory action, antioxidant stress action, regulating cell apoptosis, regulating intestinal microbiota, and regulating cell autophagy. This article summarizes the research progress on the mechanism of baicalin in prevention and treatment colitis, providing reference for the clinical application of baicalin.

Key words: baicalin; colitis; inflammatory action; oxidant stress action; cell apoptosis; intestinal microbiota; cell autophagy

结肠炎通常局限于结肠黏膜, 随着病情加重, 可能会诱发整个胃肠道炎症。结肠炎的典型症状为腹泻、便血, 最初患者会出现轻度腹泻(每天少于4次), 随着病情加重, 每天排便超过6次, 可伴有全身毒性(发热、心动过速、贫血或炎症标志物升高), 更严重的是, 溃疡性结肠炎都会增加罹患结直肠癌的风险, 关节、眼睛、皮肤、胆道等身体其他部位的肠外表现增加了结肠炎患者的发病率和死亡率^[1]。黄芩苷是黄芩中重要的黄酮类化合物之一, 具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、肝脏和神经保护等多种药理活性^[2]。黄芩苷可通过降低炎症反应、抗氧化应激反应、调节细胞凋亡、调节肠道菌群、调节细胞自噬等多种途径发挥抗结肠炎作用。本文归纳了黄芩苷防治结肠炎的作用机制研

究进展, 为黄芩苷的临床应用提供参考。

1 降低炎症反应

1.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 通路激活

TLR4 是肠道先天免疫中共生识别的关键受体, 在发炎的结肠细胞中过度表达, 通过激活 MyD88 信号导致 NF- κ B 的激活, 随后参与免疫和炎症反应的多效性基因表达, 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、环氧合酶-2 (COX-2)、白细胞介素 (IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-6 都是参与溃疡性结肠炎发生的重要炎症生物标志物, TLR4/NF- κ B 信号通路在溃疡性结肠炎的发病机制中起着重要作用^[3]。Cui 等^[4]使用 2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导大鼠实验性

收稿日期: 2024-01-24

基金项目: 潍坊市科技发展计划(软科学)项目(2023RKX101)

作者简介: 王岚滔(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为儿科学、新生儿疾。E-mail: monsterwlt@163.com

*通信作者: 赵月华(1980—), 女, 副主任医师, 研究方向为儿科学、新生儿疾病。E-mail: crkezhaoyh@163.com

结肠炎, 使用 100 mg/kg 黄芩苷治疗, 结果黄芩苷能抑制脂多糖 (LPS) 诱导的 RAW264.7 细胞增殖, 显著降低大鼠肉眼结肠炎评分和提高结肠组织中髓过氧化物酶 (MPO) 活性, 降低大鼠肠黏膜的病理学改变程度, 呈剂量相关性降低黏膜组织中 TLR4、p-NF- κ B p65、ICAM-1、MCP-1、COX-2 蛋白表达和体外 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 蛋白表达, 结果证实黄芩苷可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路激活降低溃疡性结肠炎的炎症反应。朱磊等^[5]使用黄芩苷干预 TNBS 制备的溃疡性结肠炎大鼠, 结果 25、50、100 mg/kg 黄芩苷有助于降低结肠黏膜损伤评分, 进而降低大鼠结肠组织 IL-8、IL-1、TNF- α 水平, 阻止结肠组织中 NF- κ B 蛋白表达, 结果证实, 黄芩苷能通过抑制 NF- κ B 激活降低溃疡性结肠炎的炎症反应。Feng 等^[6]使用黄芩苷治疗葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的小鼠结肠炎, 结果 100 mg/kg 黄芩苷可进一步降低 mDAI 评分, 降低结肠组织的炎症病理变化, 显著降低结肠黏膜上 TLR4、NF- κ B p65 和 MyD88 的表达, 降低 TNF- α 、IL-6、IL-13 mRNA 表达, 增加 IL-10 mRNA 表达, 结果证实, 黄芩苷通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活以降低结肠炎的炎症反应。邹颖等^[7]使用黄芩苷治疗 DSS 建立的小鼠结肠炎, 结果 30 mg/kg 黄芩苷能显著降低疾病活动指数和结肠组织病理学评分, 降低 TNF- α 、IL-6、MPO 表达水平, 抑制结肠组织中 TLR2、TLR4、MyD88 基因表达, 提示黄芩苷通过抑制 TLRs/MyD88 通路激活以降低炎症反应。

1.2 调节信号转导和转录激活因子 (STAT) 表达

STAT 途径介导溃疡性结肠炎的免疫反应, STAT4、STAT6 蛋白表达能影响 T 淋巴细胞的分化和相关细胞因子分泌^[8]。于丰彦等^[9]使用黄芩苷干预溃疡性结肠炎患者单个核细胞, 发现 5、10、20、40 μ mol/L 黄芩苷能降低单核细胞中 IL-23R 基因表达, 提高 p-STAT4/STAT4 水平, 降低 p-STAT6/STAT6 水平, 显著提高 γ 干扰素 (IFN- γ)、IL-4、IL-10 水平, 结果提示黄芩苷可通过调节 STAT 表达以减轻溃疡性结肠炎的炎症反应。

1.3 阻止 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路激活

IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 是结肠炎中重要促炎细胞因子, 其过表达与结肠组织中 NF- κ B、MAPK 通路的激活有关^[10]。Liang 等^[11]使用 100 mg/kg 黄芩苷治疗大鼠溃疡性结肠炎, 结果发现黄芩苷能显著降

低大鼠血清 IL-17、IL-6 和 IL-1 β 水平, 抑制 NF- κ B、MAPK 蛋白表达, 表明黄芩苷可通过阻止 NF- κ B 和 MAPK 信号通路激活以发挥抗炎作用。

1.4 抑制 IL-33 表达

IL-33 是 IL-1 细胞因子家族的成员, 能促进 Th2 细胞功能, 与溃疡性结肠炎炎症严重程度密切相关, 参与 NF- κ B 核易位与其靶基因的反式激活^[12]。Zhang 等^[13]使用黄芩苷治疗 DSS 诱导的小鼠慢性溃疡性结肠炎, 结果 50、100、150 mg/kg 黄芩苷呈浓度相关性减轻小鼠结肠黏膜的组织病理学改变, 显著降低小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平, 抑制 IL-33 和 NF- κ B p65 表达, 提高 I κ B- α 表达, 结果证实, 黄芩苷可通过抑制 IL-33 表达来抑制慢性溃疡性结肠炎的炎症浸润。

1.5 下调巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 表达

MIF 由活性 T 细胞分泌, 可抑制巨噬细胞活性, 加快炎症浸润、炎症反应程度, MIF 与溃疡性结肠炎的严重程度相关^[14]。Dai 等^[15]使用黄芩苷治疗 TNBS 诱导的大鼠溃疡性结肠炎, 结果 100 mg/kg 黄芩苷能显著降低大鼠肠道黏膜的炎症病理改变, 下调 MIF mRNA 表达、F4/80 染色的募集, 显著降低大鼠血清 MCP-1 和 MIP-3 α 水平, 证实黄芩苷通过下调 MIF 表达以降低溃疡性结肠炎的炎症损伤。

1.6 激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 6 (NLRP6) 炎症小体

NLRP6 属于核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (NLR) 蛋白家族, NLRP6 在肠道稳态中起至关重要的作用, 通过调节杯状细胞黏液分泌来维持黏膜屏障功能, 还可通过激活 IL-18 来调节肠道微生物, NLRP6 失活可导致肠杯状细胞数量减少和肠黏膜缺失^[16]。Li 等^[17]使用黄芩苷治疗 DSS 诱导的结肠炎小鼠, 发现 25、50、100 mg/kg 黄芩苷能呈浓度相关性逆转小鼠体质量减轻, 显著降低 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α mRNA 和蛋白的水平, 上调结肠组织中紧密连接蛋白复合物的 mRNA 表达和蛋白质产生, 促进 IL-18 蛋白质和 mRNA 的产生, 结果证实黄芩苷通过激活 NLRP6 炎症小体促进杯状细胞分泌黏液以保护黏膜屏障功能。

1.7 调节辅助 T 细胞 17/调节 T 细胞 (Th17/Treg) 平衡

Treg 细胞通过表达转录因子叉头盒 P3 (Foxp3)、分泌转化生长因子 (TGF)- β 、IL-10 在控制炎症过程中发挥关键作用, 而 Th17 细胞通过

表达转录因子视黄酸受体相关孤儿受体 (ROR) γ t 和分泌 IL-17、IL-6 发挥促炎作用, Th17 和 Treg 细胞之间的稳态丧失是导致结肠炎炎症反应主要原因之一^[18]。Zou 等^[19]使用 TNBS 诱导建立大鼠结肠炎, 使用 100 mg/kg 黄芩苷能促使大鼠的体质量和结肠长度增加, 降低 DAI 评分, 显著降低黏膜溃疡、水肿、充血和出血情况, 降低结肠中 MPO 活性, 显著降低大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 和 IL-12 水平, 降低结肠组织中 IL-17、IL-6 基因表达, 并增加了 TGF- β 1、IL-10 基因表达, 降低了 ROR γ t 蛋白表达, 提高 Foxp3 蛋白表达, 结果证实黄芩苷能通过降低 Th17/Treg 显著降低结肠炎的病情严重程度。1 项使用黄芩苷治疗溃疡性结肠炎大鼠的实验发现, 25、50、100 mg/kg 黄芩苷能促使大鼠的体质量和结肠长度增加, 降低 IL-17 mRNA 水平和 ROR γ t 的蛋白表达, 提高 IL-10 mRNA 水平和 Foxp3 蛋白表达, 结果表明, 黄芩苷通过提高 Treg/Th17 以发挥防治溃疡性结肠炎的功效^[20]。

1.8 抑制 I κ B 激酶 (IKK) /I κ B/NF- κ B 信号通路激活

IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路是联系的整体, IKK 可调控 I κ B 分泌, I κ B 磷酸化可促使 NF- κ B 激活, 参与结肠炎的炎症反应进程^[21]。Shen 等^[22]使用黄芩苷治疗 TNBS 建立的溃疡性结肠炎大鼠, 发现 30、60、90 mg/kg 黄芩苷能呈剂量相关性降低大鼠结肠组织中前列腺素 E₂、MPO、IL-1 β 和 TNF- α 水平, 减少 Caspase-3、Caspase-9、B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax) 比值和细胞色素 C (Cyt-c) 含量, 逆转 NF- κ B p-65、p-IKK β /IKK β 和 p-I κ B α /I κ B α 的水平升高, 结果证实黄芩苷可通过抑制 IKK/I κ B/NF- κ B 信号通路激活以发挥抗炎作用。

1.9 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路激活

PI3K 可催化膜肌醇脂质的磷酸化, 并参与细胞生长、分化和生存等多个生物过程, 可进一步诱导 Akt 磷酸化, 促使 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、趋化因子配体 (CXCL) 1 和 CXCL9 等多种炎症因子分泌, 加剧肠道黏膜炎症损伤^[23]。Zhu 等^[24]使用 TNBS 诱导建立结肠炎大鼠模型, 发现 100 mg/kg 黄芩苷可抑制胰岛素样生长因子 1(IGF-1)表达, 降低 p-PI3K 和 p-Akt 表达, 进而降低血清 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平, 抑制促凋亡 caspase-3、caspase-9、Bax 和 FasL 表达, 抑制黏膜紧密连接蛋白的分泌, 结果证实黄

芩苷可通过抑制 PI3K/Akt 通路激活以减轻结肠炎的炎症反应。1 项黄芩苷治疗溃疡性结肠炎模型大鼠的实验中, 25、50、100 mg/kg 黄芩苷呈剂量相关性降低 IL-6 表达, 抑制大鼠结肠组织 COX-2、Caspase-9、FasL、 β -catenin 蛋白表达, 继而降低磷酸化 PI3K 和 Akt 水平, 证实了黄芩苷可通过阻止 PI3K/Akt 通路激活降低炎症免疫反应^[25]。

1.10 抑制 Th22 细胞的活性

Th22 细胞通过分泌 IL-22 参与溃疡性结肠炎局部肠道炎症进程, 高表达可通过 ST3T3 通路促使黏液相关分子的表达, 进而调节 Th2 细胞细胞因子的功能, 加剧炎症反应程度^[26]。赵兵等^[27]通过 DSS 建立结肠炎小鼠模型, 结果 80 mg/kg 黄芩苷能提高小鼠的体质量, 减轻稀便、血便等症状, 降低结肠黏膜结构上皮轻度破坏、炎性细胞浸润程度, 降低小鼠脾脏和外周血 Th22 细胞水平和外周血 IL-22 水平, 结果证实黄芩苷可通过抑制 Th22 细胞的活性降低结肠炎的炎症反应。

1.11 抑制 Fascin 的表达

Fascin 在结肠组织中呈高表达, 与炎症反应呈正相关, 其高表达可加剧溃疡性结肠炎的黏膜炎性损伤^[28]。李天如等^[29]使用黄芩苷治疗 DSS 建立的小鼠结肠炎, 结果 ig 80 mg/kg 黄芩苷 21 d 后, 小鼠的疾病活动指数显著降低, 结肠长度和体质量明显升高, 肠道黏膜结构萎缩、破坏等组织学改变减轻, 显著降低 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 基因水平, 抑制结肠组织中 Fascin 蛋白和基因表达, 结果证实黄芩苷可通过抑制 Fascin 表达以减小结肠炎炎症性浸润。

2 抗氧化应激反应

氧化应激是溃疡性结肠炎发生和进展的潜在驱动因素, 活性氧 (ROS) 与溃疡性结肠炎的发病机制有关, 活化的白细胞或黄嘌呤氧化酶途径产生的超氧自由基和前列腺素产物构成了发炎黏膜中 ROS 的主要来源^[30]。Yao 等^[31]使用黄芩苷治疗 TNBS 建立的大鼠实验性结肠炎, 发现 30、60、120 mg/kg 黄芩苷呈剂量相关性降低疾病活动指数, 进而逆转结肠长度减小, 显著降低大鼠黏膜上皮坏死、丘脑上皮、黏膜受损、黏膜下层伴充血和水肿、大量炎性细胞浸润等病理损伤, 上调脂多糖刺激的 RAW264.7 细胞上清液和溃疡性结肠炎大鼠血清过氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的活性, 降低丙二醛 (MDA)、ROS 的含量, 结果证实黄芩苷通过抑制氧化应激发挥防治溃疡性结

肠炎的作用。1 项黄芩苷干预 TNBS 建立的实验性结肠炎小鼠中, 40、80 mg/kg 黄芩苷有助于提高小鼠的体质量, 减轻结肠组织的炎性损伤(大体损伤和组织学损伤), 显著降低 MDA、MPO 水平, 提高谷胱甘肽(GSH)水平, 证实黄芩苷可通过抗氧化应激反应对结肠炎发挥保护作用^[32]。

3 调节细胞凋亡

肠上皮细胞凋亡和炎性细胞凋亡在结肠组织损伤中的发挥重要作用, 上调 Bcl-2 蛋白表达、降低 Bax 蛋白表达、诱导 caspase-cascade 系统显著激活的易位、下调 Fas 和 FasL 蛋白表达可抑制肠上皮细胞凋亡和促进炎性细胞凋亡^[33]。1 项黄芩苷治疗大鼠实验性结肠炎中, 120 mg/kg 黄芩苷显著抑制肠上皮细胞凋亡进程, 上调 Bcl-2 蛋白表达, 降低 TGF- β 1、Bax、Fas、FasL 蛋白表达, 进而通过调节细胞凋亡发挥抗溃疡性结肠炎作用^[31]。

4 调节肠道菌群

肠道菌群在炎症的进展和 ROS 产生中起着重要作用, 宿主的免疫系统和肠道菌群表现出双向相互作用, 肠道微生物群组成及其代谢产物的失衡可造成溃疡性结肠炎的发生^[34]。Zhu 等^[20]通过黄芩苷干预 TNBS 诱导的大鼠溃疡性结肠炎发现 25、50、100 mg/kg 黄芩苷显著降低肠道黏膜的损伤, 减轻炎性细胞浸润, 有助于促使大鼠肠道菌群的整体结构向健康小鼠的肠道菌群转变, 增加了 TNBS 处理大鼠粪便中的厚壁菌门, 减少了变形菌门、放线菌门, 优势菌包括拟杆菌科、蛤蚧科、消化球菌科、瘤胃球菌科和梭状芽胞杆菌属, 改变了 85 个 OTU, 其中 49 个增加, 36 个减少, 显著提高粪便乙酸、丙酸和丁酸浓度, 结果证实黄芩苷可通过调节肠道菌群失调以减轻肠黏膜损伤。

5 调节细胞自噬

自噬是细胞维持物质周转的进程, 可保证细胞自身代谢需要和细胞更新, 参与结肠炎的发生、发展^[35]。Zhou 等^[36]使用 DSS 建立小鼠实验性结肠炎模型, 结果显示, 100 mg/kg 黄芩苷 ig 治疗能显著降低结肠病理损伤评分, 降低阳性凋亡细胞数量, 显著降低 Beclin1 和 LC3B 蛋白表达水平, 结果证实黄芩苷可通过调节自噬以减轻结肠炎肠道损伤。

6 结语

黄芩苷可通过降低炎症反应、抗氧化应激反应、调节细胞凋亡、调节肠道菌群、调节细胞自噬在结肠炎防治中发挥多靶点、多途径作用。但黄芩苷

的脂溶性差、溶解性差, 生物利用度较差, 阻碍了其临床应用, 建议在保证药理活性基础上改善其水溶性, 制成固体分散体、纳米脂质体等剂型以提高其生物利用度。目前黄芩苷用于结肠炎的研究多以动物研究为主, 对人体的作用机制还需深入探讨, 并且黄芩苷的量效关系、药物安全性需进一步确认。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zheng S, Xue T, Wang B, *et al.* Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: The mechanisms of signaling pathway regulations [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7): 1781-1798.
- [2] Wen Y, Wang Y, Zhao C, *et al.* The pharmacological efficacy of baicalin in inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9317.
- [3] Yan B, Li X, Zhou L, *et al.* Inhibition of IRAK 1/4 alleviates colitis by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway and protecting the intestinal barrier [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(6): 872-881.
- [4] Cui L, Feng L, Zhang Z H, *et al.* The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF- κ B pathway activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 294-303.
- [5] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠 NF- κ B 表达的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(5): 447-450.
- [6] Feng J, Guo C, Zhu Y, *et al.* Baicalin down regulates the expression of TLR4 and NF κ B-p65 in colon tissue in mice with colitis induced by dextran sulfate sodium [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4063-4072.
- [7] 邹颖, 迟宏罡, 欧阳霖芮, 等. 黄芩苷对实验性结肠炎小鼠 TLRs/MyD88 通路的作用研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(6): 952-956.
- [8] Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, *et al.* JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(6): 323-337.
- [9] 于丰彦, 黄绍刚, 张海燕, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎患者信号转导和转录激活因子表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(4): 419-424.
- [10] Zhou M, Xu W, Wang J, *et al.* Boosting mTOR-dependent autophagy via upstream TLR4-MyD88-MAPK signalling and downstream NF- κ B pathway quenches intestinal inflammation and oxidative stress injury [J]. *EBioMedicine*, 2018, 35: 345-360.
- [11] Liang S, Deng X, Lei L, *et al.* The comparative study of

- the therapeutic effects and mechanism of baicalin, baicalein, and their combination on ulcerative colitis rat [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1466.
- [12] Andoh A, Nishida A. Pro- and anti-inflammatory roles of interleukin (IL)-33, IL-36, and IL-38 in inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol*, 2023, 58(2): 69-78.
- [13] Zhang C L, Zhang S, He W X, *et al*. Baicalin may alleviate inflammatory infiltration in dextran sodium sulfate-induced chronic ulcerative colitis via inhibiting IL-33 expression [J]. *Life Sci*, 2017, 186: 125-132.
- [14] Nishihira J, Mitsuyama K. Overview of the role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in inflammatory bowel disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(18): 2104-2109.
- [15] Dai S X, Zou Y, Feng Y L, *et al*. Baicalin down-regulates the expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) effectively for rats with ulcerative colitis [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(4): 498-504.
- [16] Elinav E, Strowig T, Kau A L, *et al*. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis [J]. *Cell*, 2011, 145(5): 745-757.
- [17] Li Y, Hu J, Cheng C, *et al*. Baicalin ameliorates DSS-induced colitis by protecting goblet cells through activating NLRP6 inflammasomes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 16: 2818136.
- [18] Britton G J, Contijoch E J, Mogno I, *et al*. Microbiotas from humans with inflammatory bowel disease alter the balance of gut Th17 and ROR γ t regulatory T cells and exacerbate colitis in mice [J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 212-224.
- [19] Zou Y, Dai S X, Chi H G, *et al*. Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38: 1873-1887.
- [20] Zhu L, Xu L Z, Zhao S, *et al*. Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis [J]. *Appl Microbiol Biot*, 2020, 104: 5449-5460.
- [21] Syamprasad N P, Rajdev B, Jain S, *et al*. Pivotal role of AKR1B1 in pathogenesis of colitis associated colorectal carcinogenesis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110145.
- [22] Shen J, Cheng J, Zhu S, *et al*. Regulating effect of baicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 193-200.
- [23] Huang X L, Xu J, Zhang X H, *et al*. PI3K/Akt signaling pathway is involved in the pathogenesis of ulcerative colitis [J]. *Inflamm Res*, 2011, 60(8): 727-734.
- [24] Zhu L, Shen H, Gu P Q, *et al*. Baicalin alleviates TNBS-induced colitis by inhibiting PI3K/AKT pathway activation [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 581-590.
- [25] 朱磊, 沈洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠炎症反应、凋亡的影响及与 PI3K/AKT 通路的关系 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(9): 4001-4004.
- [26] Backert I, Koralov S B, Wirtz S, *et al*. STAT3 activation in Th17 and Th22 cells controls IL-22-mediated epithelial host defense during infectious colitis [J]. *J Immunol*, 2014, 193(7): 3779-3791.
- [27] 赵兵, 邹颖, 郑学宝, 等. 黄芩苷对 DSS 诱导结肠炎小鼠 Th22 细胞及 IL-22 的影响 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(6): 1254-1261.
- [28] Qualtrough D, Smallwood K, Littlejohns D, *et al*. The actin-bundling protein fascin is overexpressed in inflammatory bowel disease and may be important in tissue repair [J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11: 14.
- [29] 李天如, 张颖, 谈宁. 黄芩苷减轻小鼠结肠炎损伤的机制研究 [J]. *解剖科学进展*, 2022, 28(5): 577-580.
- [30] Sahoo D K, Heilmann R M, Paital B, *et al*. Oxidative stress, hormones, and effects of natural antioxidants on intestinal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1217165.
- [31] Yao J, Cao X, Zhang R, *et al*. Protective effect of baicalin against experimental colitis via suppression of oxidant stress and apoptosis [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(47): 225-234.
- [32] 刘萍, 程虹, 吴东方. 黄芩苷对小鼠实验性结肠炎的保护作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(19): 1623-1625.
- [33] Wan Y, Yang L, Jiang S, *et al*. Excessive apoptosis in ulcerative colitis: Crosstalk between apoptosis, ROS, ER stress, and intestinal homeostasis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(4): 639-648.
- [34] Li Z, Chen C, Yu W, *et al*. Colitis-mediated dysbiosis of the intestinal flora and impaired vitamin A absorption reduce ovarian function in mice [J]. *Nutrients*, 2023, 15(11): 2425.
- [35] Larabi A, Barnich N, Nguyen H T T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 38-51.
- [36] Zhou X, Li X, Ma W, *et al*. Baicalin improves intestinal injury in mice with experimental colitis via regulation autophagy [J]. *Lat Am J Pharm*, 2021, 40(9): 2092-2098.