

黄芩茎叶总黄酮治疗溃疡性结肠炎合并贫血的药效及作用机制

王雅宏^{1,2}, 王 晨^{1,2}, 蒋晓涵^{1,2}, 王富江^{2*}, 葛海涛^{1,2*}

1. 南京中医药大学 药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏苏中药业研究院有限公司, 江苏 南京 211198

摘要: **目的** 探究黄芩茎叶总黄酮(SSTF)治疗溃疡性结肠炎(UC)合并贫血的药效及作用机制。**方法** 通过文献查阅和 Swiss Target Prediction 数据库获取 SSTF 中黄酮成分及其作用靶点;通过 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库收集 UC 合并贫血疾病靶点;使用 Venny 2.1 绘图软件获取药物和疾病交集靶点;将交集靶点导入 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络;采用 Metascape 数据平台进行基因本体(GO)功能和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;再采用 AutoDock 1.5.7 软件对主要活性成分和关键靶点进行分子对接。利用噻唑酮建立 UC 小鼠模型,模型成功小鼠随机分为模型组、溶媒(0.5%羧甲基纤维素钠)组、柳氮磺吡啶肠溶片(SASP, 阳性药, 450 mg·kg⁻¹)组和 SSTF 低、中、高剂量(26、52、104 mg·kg⁻¹)组,每组 15 只。另设 15 只小鼠作为对照组,不造模。各治疗组从第 9 天开始 ig 相应药物,对照组与模型组给予 0.9%的氯化钠溶液,每天 1 次,连续 7 d。从第 8 天开始每天称小鼠体质量,进行疾病活动指数(DAI)评分;给药结束后取材,测量结肠长度,对脾脏组织称质量,并计算脾脏指数;苏木素-伊红(HE)染色进行结肠组织病理学检查,酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 10(IL-10)、促红细胞生成素(EPO)、血红蛋白(HGB)、铁(SI)、铁蛋白(SF)、铁调素(Hepcidin)和可溶性转铁蛋白受体(sTfR)水平,实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测脾组织促红细胞生成素受体(EPOR)、赤铁酮(ERFE)、膜铁转运蛋白(FPN/SLC40A1)和肝组织铁调素(Hepcidin)、FPN mRNA 表达。**结果** 网络药理学结果表明, SSTF 中 27 个黄酮成分可作用于 EPO、EPOR 等 25 个交集靶点,调控 JAK/STAT 等信号通路。分子对接结果表明主要活性成分黄芩苷、汉黄芩苷、木犀草素、野黄芩苷、野黄芩素、芹菜素与关键靶点间结合稳定。体内实验结果表明,与模型组比较, SSTF 组小鼠体质量显著升高、DAI 评分显著降低、脾脏指数显著降低、结肠长度显著增加($P<0.05$ 、 0.01);结肠组织病理损伤明显改善;血清中 Hepcidin、sTfR、TNF- α 水平显著降低($P<0.05$ 、 0.01),血清 SF、SI、HGB、EPO、IL-10 水平显著升高($P<0.05$ 、 0.01);小鼠脾组织中 EPOR、ERFE、FPN mRNA 表达水平和肝组织中 FPN mRNA 表达水平显著升高($P<0.05$ 、 0.01),肝组织中 Hepcidin mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$)。**结论** SSTF 可通过调节 EPOR/ERFE/FPN 信号轴治疗 UC 合并贫血。

关键词: 黄芩茎叶总黄酮; 溃疡性结肠炎; 贫血; 铁代谢; 网络药理学; 黄芩苷; 汉黄芩苷; 木犀草素; 野黄芩苷; 野黄芩素; 芹菜素

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)03-0667-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.013

Study on effect and mechanism of *Scutellaria Baicalensis* stem-leaf total flavonoids on ulcerative colitis and anemia

WANG Yahong^{1,2}, WANG Chen^{1,2}, JIANG Xiaohan^{1,2}, WANG Fujiang², GE Haitao^{1,2}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Suzhong Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Nanjing 211198, China

Abstract: Objective To explore the efficacy and mechanism of action of *Scutellaria Baicalensis* stem-leaf total flavonoids (SSTF) in the treatment of ulcerative colitis (UC) complicated with anemia. **Methods** The flavonoid components and their target sites in the stems and leaves of *Scutellaria baicalensis* were obtained through literature review and the Swiss Target Prediction database. The target sites of ulcerative colitis (UC) combined with anemia were collected from the GeneCards, OMIM and TTD databases. The Venny 2.1

收稿日期: 2024-08-30

基金项目: 泰州市“凤城英才计划”青年科技人才托举工程(TZ-018)

作者简介: 王雅宏, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制药与产品开发。E-mail: 1069033359@qq.com

*通信作者: 葛海涛, 男, 博士, 高级工程师, 研究方向为中药新药研究及中药大品种二次开发。E-mail: geht@suzhonggy.com

王富江, 男, 博士, 高级工程师, 研究方向为新药创新药研发。E-mail: wangfj@suzhonggy.com

drawing software was used to obtain the intersection target sites of drugs and diseases. The intersection target sites were imported into the STRING database to construct a protein-protein interaction (PPI) network. The Metascape data platform was used for gene ontology (GO) functional and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. The AutoDock 1.5.7 software was used for molecular docking of the main active components and key target sites. The UC mouse model was established by using oxazolone. The successfully modeled mice were randomly divided into the model group, the solvent (0.5% carboxymethyl cellulose sodium) group, the sulfasalazine enteric-coated tablet (SASP, positive drug, 450 mg·kg⁻¹) group and the SSTF low, medium and high dose (26, 52, 104 mg·kg⁻¹) groups, with 15 mice in each group. Another 15 mice were set as the control group without modeling. The treatment groups were given the corresponding drugs by intragastric administration from the 9th day, while the control group and the model group were given 0.9% sodium chloride solution once a day for seven consecutive days. The body weight of the mice was measured every day from the 8th day, and the disease activity index (DAI) score was evaluated. After drug administration, the colon length was measured, the spleen tissue was weighed and the spleen index was calculated. The colon tissue was stained with hematoxylin-eosin (HE) for histopathological examination. The levels of serum tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 10 (IL-10), erythropoietin (EPO), iron (SI), ferritin (SF), hepcidin and soluble transferrin receptor (sTfR) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. The mRNA expressions of erythropoietin receptor (EPOR), erythroferrone (ERFE), ferroportin (FPN/SLC40A1) in spleen tissue and hepcidin, FPN and Hepcidin in liver tissue were detected by real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). **Results** The results of network pharmacology indicated that 27 flavonoid components in SSTF could act on 25 intersection targets such as EPO and EPOR, and regulate signaling pathways such as JAK/STAT. The results of molecular docking showed that the main active components, baicalin, wogonin, luteolin, scutellarein, and apigenin, had stable binding with key targets. The *in vivo* experiments demonstrated that compared with the model group, the body weight of mice in the SSTF group significantly increased, the DAI score significantly decreased, the spleen index significantly decreased, and the colon length significantly increased ($P < 0.05, 0.01$); the pathological damage of colon tissue was significantly improved; the levels of Hepcidin, sTfR, and TNF- α in serum significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), while the levels of SF, SI, HGB, EPO, and IL-10 in serum significantly increased ($P < 0.05, 0.01$); the mRNA expression levels of EPOR, ERFE, and FPN in spleen tissue and FPN in liver tissue significantly increased ($P < 0.05, 0.01$), and the mRNA expression level of Hepcidin in liver tissue significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** SSTF can treat UC combined with anemia by regulating the EPOR/ERFE/FPN signaling axis.

Key words: *Scutellaria baicalensis* stem-leaf total flavonoids; ulcerative colitis; anemia; iron metabolism; network pharmacology; baicalin; wogonin; luteolin; scutellarin; scutellarein; apigenin

溃疡性结肠炎 (UC) 是一种慢性炎症性肠病, 其发病机制复杂, 包括免疫系统功能紊乱、肠道屏障完整性受损和肠道菌群失调等多个层面^[1]。除明显的肠内表现外, 还伴有包括贫血在内的肠外并发症。一项荟萃分析结果显示, UC 患者贫血的患病率约为 21%^[2]。UC 合并贫血主要由缺铁性贫血和慢性疾病贫血共同引起, 目前认为肠黏膜溃疡造成的慢性失血、肠道铁吸收受损、炎症、红细胞生成受损和铁代谢紊乱等因素参与了贫血的发生^[3]。西医常基于氨基水杨酸、糖皮质激素等药物治疗 UC, 贫血则根据发病机制的不同采用不同的治疗方式, 如口服补铁和静脉补铁等, 但其对胃肠道的副作用及其他弊端导致治疗效果受限^[4-5]。中药药理作用温和, 在治疗疾病时具有独特优势, 研究表明^[6-7], 天然来源的黄酮类成分以及总黄酮提取物等在治疗 UC 方面具有显著疗效。

黄芩茎叶总黄酮 (SSTF) 是黄芩茎叶的有效部

位, 以野黄芩苷、黄芩素等黄酮类化合物为主^[8]。课题组前期从黄芩茎叶中分离得到 SSTF 提取物, 并从中鉴定出 6 种主要的黄酮类成分 (野黄芩苷、野黄芩素、黄芩苷、汉黄芩苷、木犀草素和芹菜素), 进一步研究发现 SSTF 具有治疗葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的小鼠 UC 的作用^[9], 但目前尚无 SSTF 治疗 UC 合并贫血的研究。因此, 本研究首先利用网络药理学技术初步挖掘 SSTF 治疗 UC 合并贫血的作用机制, 并采用分子对接技术判断关键靶点与主要活性成分间的作用关系, 最后结合体内实验对筛选出的核心靶点进行验证, 为 SSTF 治疗 UC 合并贫血的分子作用机制研究提供参考。

1 材料

1.1 药物及主要试剂

SSTF (批号 20221031, 总黄酮质量分数 58.2%, 野黄芩苷质量分数 10.7%), 由江苏苏中药业研究院有限公司提供; 柳氮磺吡啶肠溶片 (SASP, 批号

22220605, 规格每片 0.25 g), 由上海福达制药有限公司提供; 橄榄油、无水乙醇和丙酮 (批号分别为 P2300478、20180806 和 P2820424), 均由国药集团化学试剂有限公司提供; 噻唑酮 (批号 862207), 由美国 Sigma 公司提供; 血清铁 (SI) 试剂盒 (批号 20240305T9)、白细胞介素 10 (IL-10) 试剂盒 (批号 20231228N6)、铁调素 (Hepcidin) 试剂盒 (批号 20240312A6)、促红细胞生成素 (EPO) 试剂盒 (批号 20231219E7)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 试剂盒 (批号 20230520D6)、血红蛋白 (HGB) 试剂盒 (批号 20240226N5) 和可溶性转铁蛋白受体 (sTfR) 试剂盒 (批号 20240218D2) 和血清铁蛋白 (SF) 试剂盒 (批号 20240310V6), 均由江苏酶免实业有限公司提供。

1.2 主要仪器

F50 型 Sunrise 全自动酶标仪 (瑞士 Tecan 公司); NanoDrop2000 型超微量分光光度计 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); RM2016 型病理切片机 (上海徕卡仪器有限公司); 54230R 型冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司); Veriti96 型实时荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司)。

1.3 实验动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 140 只, 体质量 18~20 g, 购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司, 实验动物生产许可证号为 SCXK (苏) 2022-0006。动物饲养于江苏苏中药业集团生物制药有限公司动物实验室, 室温 18~22 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 40%~60%, 饲料、饮水和垫料均严格遵循《中华人民共和国实验动物管理条例》要求采办。本实验已通过江苏苏中药业集团生物制药有限公司动物伦理委员会批准 (实验动物伦理编号 2023111601)。

2 方法

2.1 网络药理学研究

2.1.1 成分收集与靶点预测 通过 PubMed、Web of Science 和中国学术期刊全文数据库 (CNKI) 数据库系统搜集 SSTF 中黄酮成分, 并将其对应的英文名称输入 PubChem 数据库中获取每种成分的“CAS”编号和“SDF”文件, 进而利用 Swiss Target Prediction 数据库获得成分靶点。

2.1.2 UC 合并贫血疾病靶点收集 以“ulcerative colitis”“anemia”“anemia of chronic disease”和“iron deficiency anemia”为检索词, 通过 GeneCards、TTD

和 OMIM 数据库获取 UC 和贫血相关疾病靶点, 取 UC 和贫血共同靶点作为 UC 合并贫血疾病靶点。

2.1.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建 将 SSTF 成分靶点与 UC 合并贫血疾病靶点进行映射, 获取共同交集靶点, 并通过 STRING 数据库获取 PPI 相互作用数据文件, 设定物种筛选条件为“智人”, 置信度阈值为 0.4, 最后利用 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化处理。

2.1.4 SSTF 成分-靶点网络构建 将 SSTF 成分和共同交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件中, 构建成分-靶点网络图, 图中不同颜色和形状的节点分别代表成分和靶点, 边则代表两者间的相互作用关系。

2.1.5 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析 为揭示交集靶点的生物学意义, 将其导入 Metascape 数据库进行 GO 和 KEGG 分析, 从分子功能 (MF)、细胞组分 (CC)、生物学过程 (BP) 和信号通路 4 个维度全面剖析靶点特性, 并利用微生信在线平台 <https://www.bioinformatics.com.cn/> 进行作图。

2.2 分子对接分析

分别选取度值排名前 10 的交集靶点和度值排名前 6 的活性成分作为受体和配体进行分子对接。通过 Uniprot 和 PDB 数据库获取受体蛋白三维结构“PDB”格式文件, 随即使用 PyMOL 2.4.0 软件进行预处理, 再通过 TCMSP 数据库中获取活性成分的分子结构“mol2”格式文件, 进而利用 AutoDock 1.5.7 软件将成分和受体蛋白进一步处理并保存为“PDBQT”格式文件, 以适应 AutoDock Vina 的对接需求, 最后借助 PyMOL 2.4.0 软件对结合能较低的对接结果进行可视化。

2.3 体内实验验证

2.3.1 UC 合并贫血模型的建立 参照文献报道并改进^[10], 适应性喂养 7 d 后, 利用噻唑酮建立 UC 小鼠模型。整个造模过程分为预致敏、第 1 次灌肠和第 2 次灌肠 3 个阶段。预致敏前 1 d, 将小鼠颈背部 1.5 cm^2 处剃毛; 第 1 天和第 2 天于剃毛区域涂抹 0.15 mL 3% 噻唑酮溶液 (溶于体积比为 4:1 的丙酮和橄榄油混合溶液) 预致敏; 第 7 天禁食不禁水 24 h; 第 8 天和第 12 天利用 0.1 mL 1% 噻唑酮溶液 (溶于 50% 乙醇溶液) 进行灌肠, 灌肠 24 h 后小鼠出现稀软便以及粪便隐血实验阳性

则代表 UC 小鼠模型成功建立。

2.3.2 分组及给药 将 90 只造模成功小鼠随机分为溶媒组、模型组、SASP（阳性药，450 mg·kg⁻¹）组和 SSTF 低、中、高剂量[26、52、104 mg·kg⁻¹，溶解于 0.5%羧甲基纤维素钠（CMC-Na）溶液]组，每组 15 只。另设 15 只小鼠作为对照组，不造模。各治疗组从第 9 天开始 ig 相应药物，溶媒组和模型组分别 ig 等体积 0.5% CMC-Na 溶液和 0.9%的氯化钠溶液，对照组与模型组一致，每天 1 次，连续 7 d。

2.3.3 疾病活动指数（DAI）评分 从第 8 天开始，每天记录各组小鼠体重质量，观察其一般情况（饮食、活动、精神、大便性状和便血），并按照 Cooper 等^[11]提出的标准确定 DAI 评分，评分标准见表 1。

表 1 DAI 评分标准
Table 1 DAI scoring criteria

得分	体质量下降/%	大便性状	大便隐血/肉眼血便
0	≤1	正常	正常（-）
1	>1~≤5	软便但成形	隐血（+）
2	>5~≤10	半稀便	肉眼血便（++）
3	>10~≤15	稀便	肉眼血便（+++）
4	>15	较重稀便	肉眼血便（>+++）

2.3.4 动物取材及样本处理 末次给药后，禁食不禁水 24 h，于第 16 天称质量后取材。各组小鼠摘眼球取血，全血置于 1.5 mL EP 管中，室温静置 1 h，经冷冻离心机 4 ℃、3 500 r·min⁻¹ 离心 15 min 以获取血清。取血完成后，将小鼠脱颈椎处死，使用已消毒的手术剪迅速打开腹腔，取小鼠从盲肠到肛门处的结肠组织、脾脏组织和肝脏组织置于冰面上，测量结肠长度，随即用预冷的 0.9%氯化钠溶液冲洗各组织，滤纸吸干多余水分后对脾脏组织称质量，计算脾脏指数，截取 1 cm 近肛门处结肠组织固定于 4%中性甲醛溶液中，其余组织液氮速冻后，于-80 ℃条件下保存。

2.3.5 结肠组织病理学检查 将经 4%中性甲醛溶液固定的结肠组织包埋在石蜡中，切成 3 μm 厚的切片，使用苏木素-伊红（HE）进行染色，光镜下观察病理变化，同时拍摄记录关键病变区域的图像，以供后续分析使用。

2.3.6 血清中 TNF-α、IL-10、EPO、HGB、SI、SF、

Hepcidin 和 sTfR 水平检测 取各组小鼠血清，按照酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒方法检测 TNF-α、IL-10、EPO、HGB、SI、SF、Hepcidin 和 sTfR 水平。

2.3.7 实时荧光定量 PCR 反应（qRT-PCR）检测 小鼠脾脏组织中促红细胞生成素受体（EPOR）、赤铁酮（ERFE）、膜铁转运蛋白（FPN/SLC40A1）和肝脏组织中铁调素（Hepcidin）、FPN mRNA 表达 分别取 100 mg 小鼠脾脏组织和肝脏组织充分匀浆，提取总 RNA 后逆转录反应合成 cDNA，β-actin 为内参基因，进行 qRT-PCR 分析。引物由江苏酶免实业有限公司合成，引物序列见表 2。

表 2 引物序列
Table 2 Primer sequences

基因	引物序列（5'→3'）
FPN	上游：CCTGATGATGGTTTTCCTACACAAG 下游：TCTGCTAATCTGCTCCTGTTTTCTC
Hepcidin	上游：TGCCTGTCTCCTGCTTCTCCTC 下游：GCAATGTCTGCCCTGCTTTCTCTC
EPOR	上游：TCCTCGCTATCACC GCATCATC 下游：GACCTCCACCCCTTTGTGTCCCTC
ERFE	上游：CCTTTATCCCATCTGAGGTTCTGC 下游：TACCCGAGGCTGGTGTAGTGAG
β-actin	上游：GGCTGTATTCCCTCCATCG 下游：CCAGTTGGTAACAATGCCATGT

2.3.8 统计分析 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间差异利用 GraphPad Prism 9.5.1 软件中单因素方差分析（ANOVA）进行统计分析。

3 结果

3.1 网络药理学研究

3.1.1 交集靶点获取 基于文献调研和 Swiss Target Prediction 数据库共获得 SSTF 中 27 个黄酮成分^[12-13]（表 3）和 310 个药物作用靶点。通过 GeneCards、TTD 和 OMIM 数据库检索得到 UC 疾病靶点 3 369 个，贫血疾病靶点 8 102 个，将两者 2 133 个共同靶点与 SSTF 作用靶点取交集，得到 25 个交集靶点（图 1）。

3.1.2 PPI 网络构建及关键靶点 PPI 网络图中包含 25 个节点，57 条边，连线代表靶点间具有相互作用关系，节点越大，颜色越红，即代表该靶点在网络中关系最为重要（图 2）。利用 Cytoscape 3.9.1 软件中 Centiscape 2.2 插件对 PPI 网络进行拓扑学

表 3 SSTF 中黄酮成分
Table 3 Flavonoid composition of SSTF

编号	化合物	CAS	编号	化合物	CAS
S1	千层纸素 A-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 (oroxylin A-7-O-β-D-glucuronide)	36948-76-2	S14	汉黄芩素 (wogonin)	632-85-9
S2	高车前素 (dinatin)	1447-88-7	S15	红花素 (carthamidin)	479-54-9
S3	二氢木蝴蝶素 A (dihydrooroxylin A)	18956-18-8	S16	黄芩苷 (baicalin)	21967-41-9
S4	山姜素 (alpinetin)	36052-37-6	S17	黄芩素 (baicalein)	491-67-8
S5	鞣黄芩素 I (tenaxin I)	86926-52-5	S18	木犀草素 (luteolin)	491-70-3
S6	白杨素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 (chrysin-7-O-β-D-glucuronide)	35775-49-6	S19	千层纸素 A (oroxylin A)	480-11-5
S7	黄芩黄酮 II (skullcapflavone II)	55084-08-7	S20	芹菜素 7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (apigenin-7-O-β-D-glucopyranoside)	578-74-5
S8	木蝴蝶苷 A (oroxin A)	57396-78-8	S21	芹菜素 (apigenin)	520-36-5
S9	樱花素 (sakuranetin)	520-29-6	S22	芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷 (apigenin-7-O-β-D-glucuronide)	29741-09-1
S10	3', 4', 5', 5, 7-五甲氧基黄酮 (3', 4', 5', 5, 7-pentamethoxyflavone)	53350-26-8	S23	野黄芩苷 (scutellarin)	27740-01-8
S11	杨芽黄素 (tectochrysin)	520-28-5	S24	野黄芩素 (scutellarein)	529-53-3
S12	白杨素 (chrysin)	480-40-0	S25	异高山黄芩素 (isoscutellarein)	41440-05-5
S13	汉黄芩苷 (wogonoside)	51059-44-0	S26	异红花素 (isocarthamidin)	2569-76-8
			S27	芫花素 (genkwanin)	437-64-9

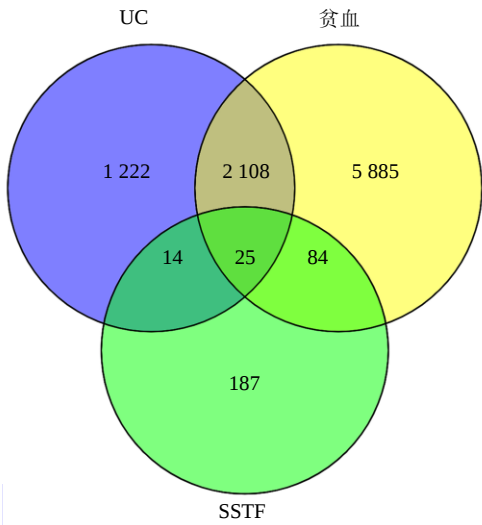


图 1 交集靶点韦恩图

Fig.1 Veen diagram of intersecting targets

分析,并选取度值排名前 10 的靶点作为关键靶点,见表 4。结果提示 TNF、JAK2、EPO、HAMP、FOXO3、SMAD3、STAT5B、EPOR、SLC40A1、ERFE 可能是 SSTF 治疗 UC 合并贫血的关键靶点。

3.1.3 SSTF 成分-靶点网络的构建 通过 Cytoscape 3.9.1 软件构建成分-靶点网络图(图 3),并利用 Centiscape 2.2 插件计算网络中节点度值。图中红色矩形代表靶点,绿色圆圈代表成分,圆圈越大,则该节点度值越高。结果表明,黄芩苷、汉黄

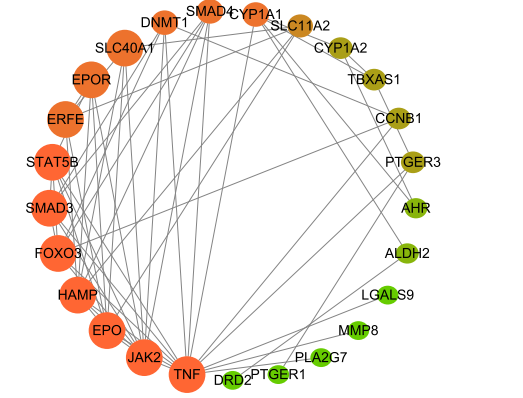


图 2 交集靶点 PPI 网络

Fig. 2 Intersecting target PPI networks

芩苷、木犀草素、野黄芩苷、野黄芩素和芹菜素可能是 SSTF 治疗 UC 合并贫血的关键活性成分。

3.1.4 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 各选取 *P* 值排名前 5 的 GO 条目(MF、CC 和 BP)绘制三合一柱状图(图 4),选取 *P* 值排名前 20 的 KEGG 条目绘制气泡图(图 5)。结果显示 25 个交集靶点主要涉及调节炎症反应、调节体内铁稳态和细胞内化学平衡等,此外,还可调控癌症信号通路、JAK-STAT 信号通路、PI3K-Akt 信号通路和 Cytokine-cytokine receptor interaction 等。其中, JAK-STAT 和 Cytokine-cytokine receptor interaction 信号通路可能是 SSTF 治疗 UC 合并贫血的关键通路。

表 4 关键靶点
Table 4 Key targets

编号	靶点	度值
1	肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)	14
2	酪氨酸蛋白激酶 2 (janus kinase 2, JAK2)	10
3	促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO)	8
4	铁调素抗菌肽 (hepcidin antimicrobial peptide, HAMP)	8
5	叉头盒蛋白 O3 (forkhead box protein O3, FOXO3)	7
6	SMAD 家族膜 3 (SMAD family member 3, SMAD3)	6
7	信号转导与转录激活因子 5B (signal transducer and activator of transcription 5B, STAT5B)	6
8	促红细胞生成素受体 (erythropoietin receptor, EPOR)	5
9	溶质载体家族 40 成员 1 (solute carrier family 40 member 1, SLC40A1)	5
10	赤铁酮 (erythroferrone, ERFE)	5

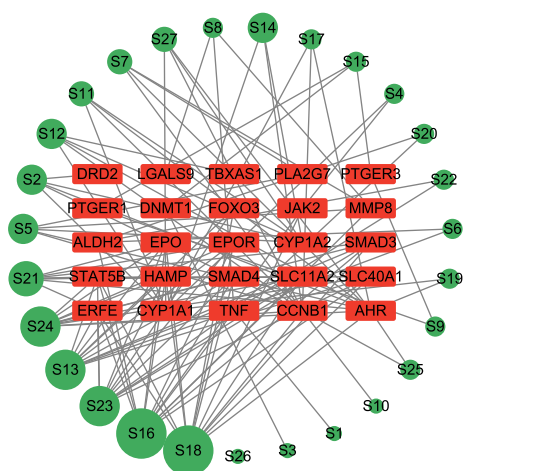


图 3 SSTF 成分-靶点相互作用
Fig. 3 Component-target interactions of SSTF

3.2 分子对接研究

为深入了解 SSTF 中度值靠前的活性成分和 TNF、EPOR、ERFE、HAMP 等关键靶点间的作用关系,进行分子对接研究。结果表明黄芩苷、汉黄芩苷、木犀草素、野黄芩苷、野黄芩素和芹菜素与 10 个关键靶点结合自由能均 $<-20.93\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,见表 5。选择活性成分与 EPO、SLC40A1、HAMP、ERFE、EPOR 和 TNF 结合自由能最优结果进行可视化(图 6)。

3.3 动物实验

3.2.1 SSTF 改善噁唑酮诱导 UC 小鼠症状 结果显示(图 7),与对照组相比,模型组和溶媒组小鼠在造模期间逐渐出现精神萎靡、行动迟缓、体质量下降和 DAI 评分升高等结肠炎症状($P<0.05$ 、 0.01);与模型组相比,不同剂量的 SSTF 组和 SASP 鼠体质量显著升高,DAI 评分显著降低($P<0.05$ 、 0.01)。免疫失衡是加重 UC 发生发展的原因之一,且脾脏作为

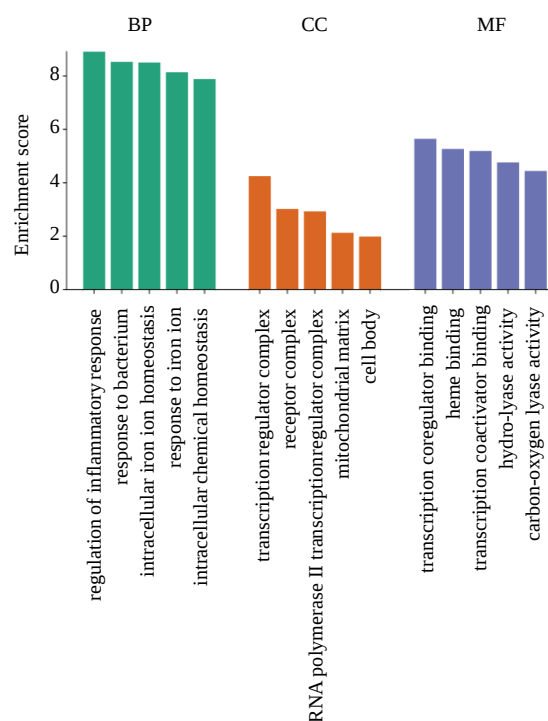


图 4 GO 富集分析
Fig. 4 GO enrichment analysis

维持免疫功能的重要器官可在 UC 小鼠中观察到脾脏指数的升高^[14];而结肠长度常作为炎症的间接指标,与 UC 严重程度呈正相关^[15]。结果显示(图 8),与对照组相比,模型组和溶媒组小鼠脾脏指数显著增加($P<0.01$),结肠长度显著缩短($P<0.01$);与模型组相比,不同剂量的 SSTF 干预后显著降低脾脏指数,增加结肠长度($P<0.01$)。结果表明 SSTF 在一定程度上可改善噁唑酮诱导的 UC 小鼠症状,而 0.5% CMC-Na 溶液对噁唑酮诱导的 UC 小鼠无治疗作用,后续将剔除溶媒组进行深入分析。

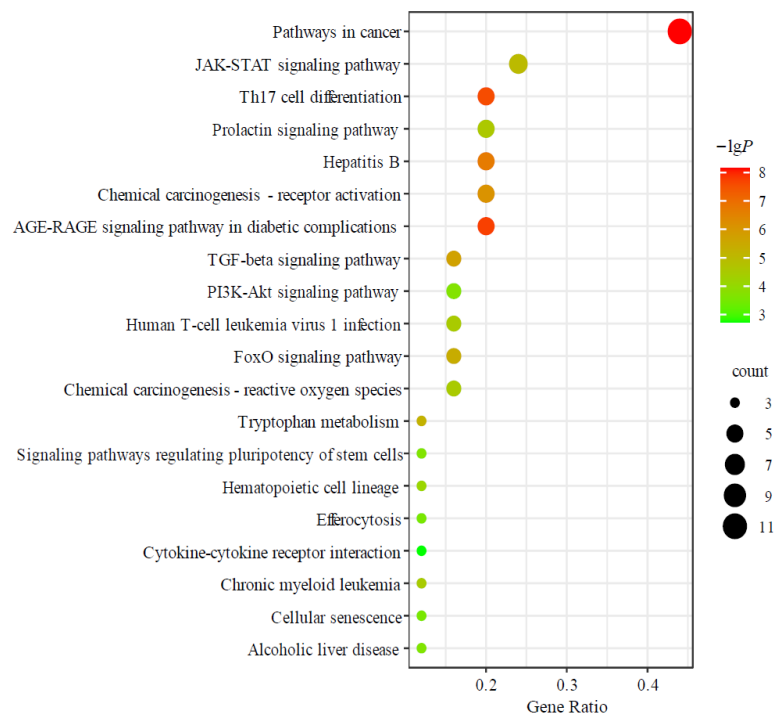


图 5 KEGG 通路富集分析
Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

表 5 分子对接结合能
Table 5 Molecular docking binding energy

化合物	结合能/(kJ·mol ⁻¹)									
	TNF	JAK2	EPO	HAMP	FOXO3	SMAD3	STAT5B	EPOR	SLC40A1	ERFE
黄芩苷	-36.87	-37.29	-32.26	-36.03	-32.68	-31.84	-33.52	-26.40	-33.94	-26.40
木犀草素	-32.68	-36.03	-29.75	-34.78	-31.43	-32.26	-31.01	-24.30	-33.52	-24.30
汉黄芩苷	-37.71	-37.29	-36.87	-31.43	-30.59	-33.94	-34.36	-26.40	-30.17	-26.40
野黄芩苷	-37.29	-36.45	-32.68	-31.84	-32.68	-32.26	-33.94	-27.24	-32.26	-27.24
野黄芩素	-35.20	-36.03	-29.75	-33.52	-31.01	-30.59	-32.26	-24.30	-32.68	-24.30
芹菜素	-34.36	-35.62	-30.17	-33.10	-31.43	-30.59	-28.91	-23.46	-29.33	-23.46

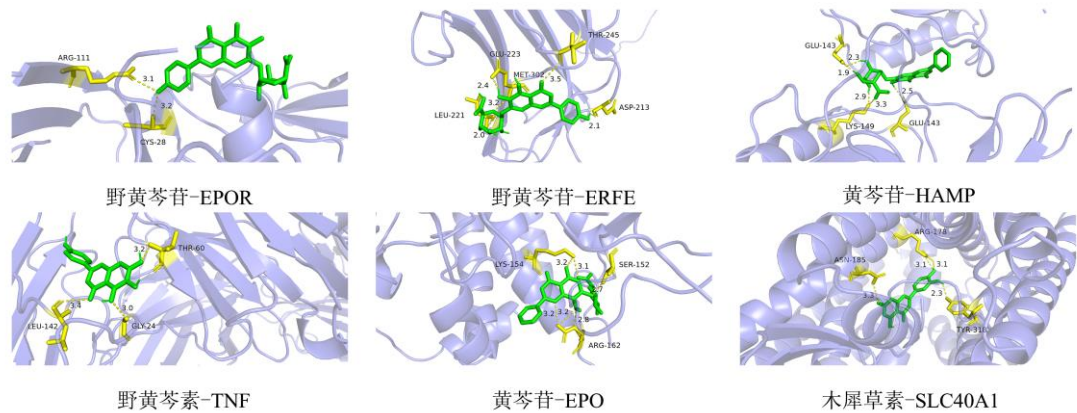
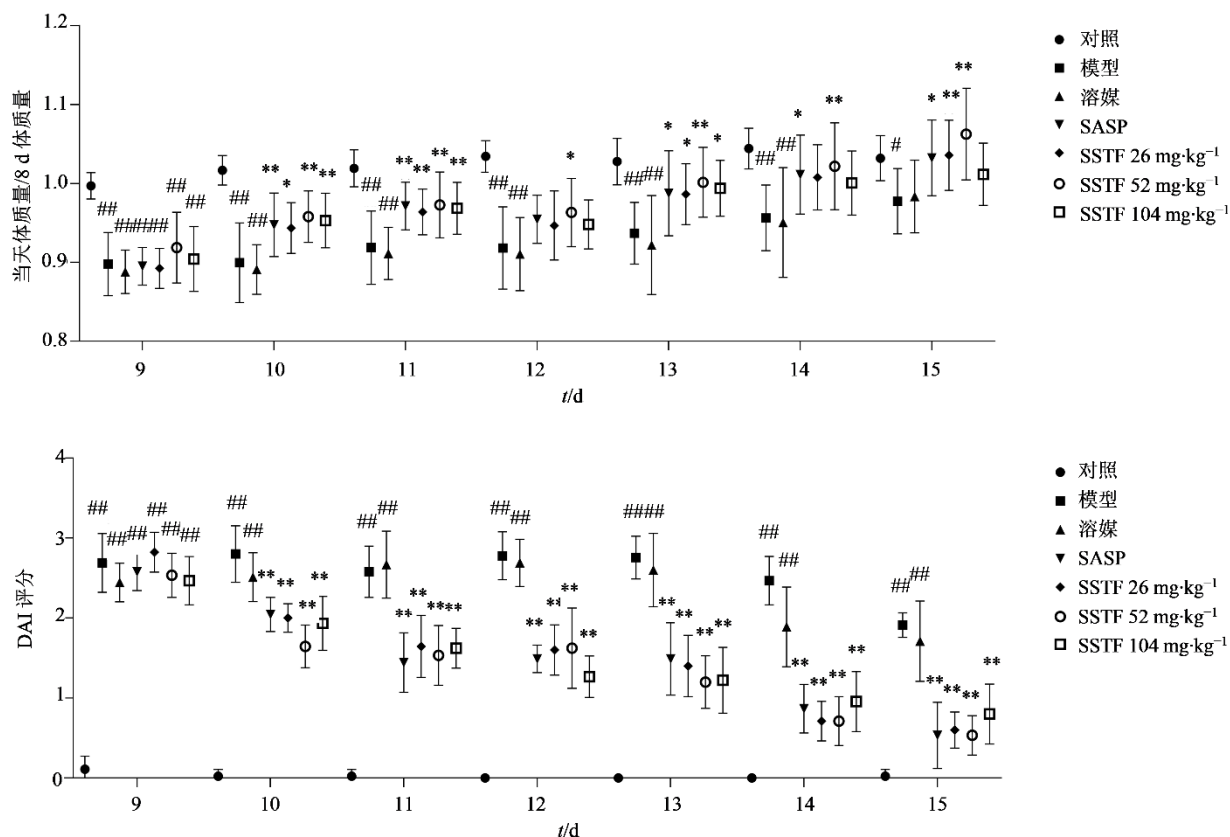


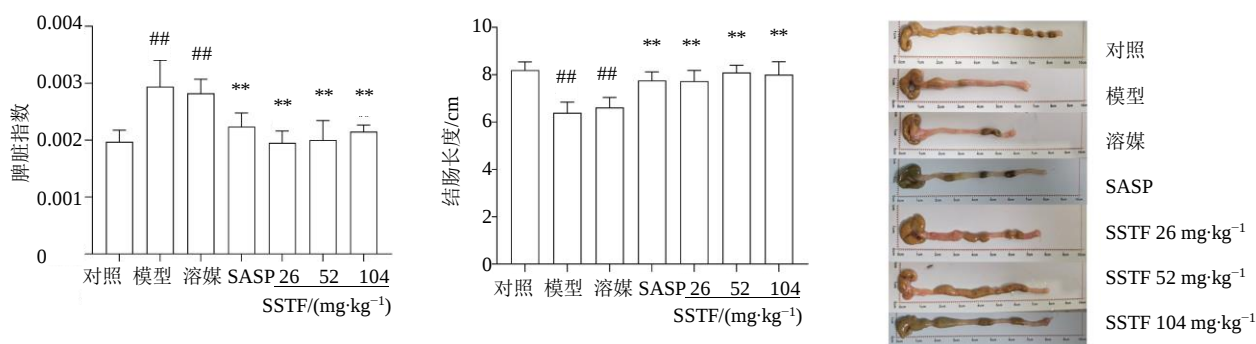
图 6 分子对接可视化
Fig. 6 Molecular docking visualization



与对照组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。
$P<0.05$ ## $P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

图 7 SSTF 对 UC 小鼠体重和 DAI 评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=15$)

Fig. 7 Effect of SSTF on body weight change and DAI of UC mice ($\bar{x} \pm s$, $n=15$)



与对照组比较: ## $P<0.01$; 与模型组比较: ** $P<0.01$ 。
$P<0.01$ vs control group; ** $P<0.01$ vs model group.

图 8 SSTF 对 UC 小鼠脾脏指数和结肠长度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=15$)

Fig. 8 Effect of SSTF on spleen index and colonic length of UC mice ($\bar{x} \pm s$, $n=15$)

3.2.2 SSTF 改善 UC 小鼠结肠组织病理损伤 各组小鼠病理组织 HE 染色结果显示 (图 9), 模型组小鼠结肠组织黏膜层基本结构受损, 隐窝结构排列紊乱且部分结构丢失 (绿色箭头), 黏膜下层出现大量炎症细胞浸润 (黑色箭头)。然而, 在给予不同剂

量的 SSTF 后, 结肠组织炎症细胞浸润和肠黏膜水肿现象明显减轻, 隐窝结构排列整齐, 腺体结构清晰可见, 基本接近正常状态, 说明 SSTF 可有效缓解噁唑酮诱导的结肠组织损伤。

3.2.3 SSTF 改善 UC 小鼠炎症和贫血 为探究噁

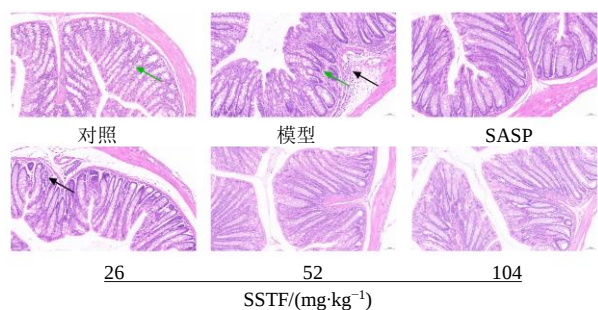


图 9 SSTF 对 UC 小鼠结肠组织病理改变的影响 (HE, ×200)
Fig. 9 Effect of SSTF on histopathologic changes in the colon of UC mice (HE, ×200)

表 6 各组小鼠血清中 TNF-α、IL-10、EPO 和 HGB 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)
Table 6 Serum levels of TNF-α, IL-10, EPO and HGB in mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	EPO/(IU·L ⁻¹)	HGB/(g·L ⁻¹)
对照	—	100.10±6.65	85.68±8.76	4.31±0.30	429.00±13.14
模型	—	126.00±6.00 ^{##}	54.48±5.37 ^{##}	3.05±0.17 ^{##}	187.00±27.68 ^{##}
SASP	450	106.40±11.76*	84.36±5.26**	3.96±0.28**	363.20±39.33**
SSTF	26	116.50±3.58	67.28±6.31*	3.24±0.08	260.30±32.78**
	52	103.10±11.40**	69.92±5.90**	3.73±0.27*	277.30±19.92**
	104	100.60±11.60**	77.21±5.49**	4.00±0.58**	327.00±25.66**

与对照组比较: ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。
^{##} $P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

3.2.4 SSTF 改善 UC 小鼠铁代谢紊乱 铁是机体必不可少的微量元素, 主要参与 HGB 的合成, 其在体内吸收、分布、转用、贮存、排泄等过程即为铁代谢, 当铁代谢功能障碍时, 会导致贫血的发生^[17]。基于此, 本研究对各组小鼠血清中铁代谢指标进行检测。结果显示 (表 7), 与对照组相比,

唑酮诱导的 UC 小鼠模型是否诱发贫血, 本研究对 各组小鼠血清中贫血指标 HGB 的含量进行了检测。此外, 有研究表明, 炎症因子的过度表达会抑制 EPO 的生成, 进而干扰红细胞的正常生成机制, 最终诱发贫血^[16], 因此, 本研究同时检测了各组小鼠血清中 TNF-α、IL-10 和 EPO 的含量。结果显示 (表 6), 与对照组相比, 模型组小鼠血清中 TNF-α 水平显著升高 ($P<0.01$), IL-10、EPO 和 HGB 水平显著降低 ($P<0.01$); 与模型组相比, 中、高剂量的 SSTF 干预后可显著降低小鼠血清中 TNF-α 水平 ($P<0.01$), 显著升高血清中 EPO、HGB 和 IL-10 水平 ($P<0.05$ 、 0.01)。

模型组小鼠血清中 Hepcidin、sTfR 水平显著升高 ($P<0.01$), SI、SF 水平显著降低 ($P<0.01$); 与模型组相比, 不同剂量的 SSTF 干预后可显著升高小鼠血清中 SI、SF 水平 ($P<0.01$), 显著降低血清中 Hepcidin、sTfR 水平 ($P<0.01$), 表明 SSTF 可通过调节铁代谢缓解 UC 合并贫血。

表 7 各组小鼠血清中 SI、SF、sTfR 和 Hepcidin 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)
Table 7 Serum levels of SI, SF, sTfR and Hepcidin in mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SI/(μmol·L ⁻¹)	SF/(ng·mL ⁻¹)	sTfR/(nmol·L ⁻¹)	Hepcidin/(ng·mL ⁻¹)
对照	—	54.60±3.58	27.94±1.09	50.74±4.55	82.20±20.86
模型	—	25.46±2.77 ^{##}	12.94±1.80 ^{##}	107.60±5.92 ^{##}	211.20±12.68 ^{##}
SASP	450	49.06±3.59**	25.65±1.38**	62.92±3.90**	113.20±22.40**
SSTF	26	34.92±4.46**	17.84±1.41*	92.31±5.84**	157.80±13.09**
	52	38.38±4.97**	20.86±2.09**	80.71±8.21**	151.30±18.13**
	104	43.35±3.65**	22.07±1.59**	73.47±8.27**	119.00±7.90**

与对照组比较: ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ 。
^{##} $P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

3.2.5 各组小鼠脾组织 EPOR、ERFE、FPN 和肝组织 Hepcidin、FPN mRNA 表达变化 EPOR、ERFE、FPN、Hepcidin 是调节红细胞生成和铁代谢的关键

靶点, 因此, 本研究检测上述关键靶点基因在脾组织和肝组织中的 mRNA 表达水平。结果显示 (表 8、9), 与对照组相比, 模型组小鼠脾组织中 EPOR、

ERFE 和 FPN mRNA 表达水平和肝组织中 FPN mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.01$), 而肝组织中 Hepcidin mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.01$); 与模型组相比, SASP 组和高剂量 SSTF 组小鼠脾组织中 EPOR、ERFE、FPN mRNA 表达水平和肝组织中 FPN mRNA 表达水平显著升高 ($P<0.05$ 、 0.01), 肝组织中 Hepcidin mRNA 表达水平显著降低 ($P<0.05$)。

表 8 小鼠脾组织中 EPOR、ERFE 和 FPN mRNA 表达变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)
Table 8 Changes in EPOR, ERFE and FPN mRNA expression in mouse spleen tissue ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量		
		EPOR	ERFE	FPN
对照	—	0.99±0.24	1.01±0.23	1.03±0.28
模型	—	0.51±0.10 ^{###}	0.37±0.07 ^{###}	0.43±0.11 ^{###}
SASP	450	0.93±0.18 ^{**}	0.92±0.17 ^{**}	0.99±0.18 ^{**}
SSTF	26	0.60±0.09	0.48±0.06	0.56±0.07
	52	0.74±0.14	0.63±0.07 [*]	0.64±0.08
	104	0.82±0.14 [*]	0.78±0.09 ^{**}	0.80±0.12 [*]

与对照组比较: ^{###} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ 。
^{###} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group.

表 9 小鼠肝组织中 Hepcidin 和 FPN mRNA 表达变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)
Table 9 Changes in Hepcidin and FPN mRNA expression in mouse liver tissue ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量	
		FPN	Hepcidin
对照	—	1.02±0.27	1.03±0.16
模型	—	0.49±0.08 ^{###}	1.88±0.48 ^{###}
SASP	450	0.88±0.07 ^{**}	1.26±0.26 [*]
SSTF	26	0.58±0.07	1.78±0.31
	52	0.66±0.05	1.55±0.21
	104	0.82±0.12 ^{**}	1.26±0.22 [*]

与对照组比较: ^{###} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ 。
^{###} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group.

4 讨论

肠道黏膜溃疡失血造成铁丢失、肠道炎症递质抑制 EPO 的产生和 Hepcidin 表达上调造成铁代谢紊乱等是 UC 合并贫血发生的重要原因。研究表明^[9], SSTF 可通过激活芳香烃受体 (AHR)/IL-22 通路从而缓解小鼠 UC。其中, 黄芩苷、汉黄芩苷、木犀草素、野黄芩苷和芹菜素可通过抗炎、保护肠屏障、调节肠道菌群平衡以及调节肠道菌群衍生代谢物的水平等方面保护 DSS 诱导的 UC^[18-22]; 木犀草素^[23]可通过上调 HGB 和 EPO 的表达缓解小鼠肾性贫血; 芹菜素^[24]可通过恢复 SI 和 HGB 的表达改善慢性肾功能衰竭大鼠贫血。因此, 本研究联合网络药理学、分子对接和体内实验验证 SSTF 治疗 UC 合并贫血的效果。

PPI 网络分析结果发现 TNF、EPO、EPOR、ERFE、SLC40A1 和 HAMP 等关键靶点关联度较高。TNF 是典型的促炎细胞因子, 在 UC 中起致病作用, 还可通过影响铁代谢引起贫血^[25]。EPO 是由肾脏产生的一种造血因子, 在调节免疫、炎症及氧化应激等方面发挥着重要作用, 与存在于细胞膜表面的受体 EPOR 特异性结合后可调节红细胞生成过程, 还可发挥保护肠道屏障以及调节肠道菌群失衡等作用^[26-28]; ERFE 是连接红细胞生成和铁代谢调控的重要分子, 由骨髓和脾脏中的红系前体产生, 且在脾脏中高表达, 在红细胞生成时保障铁的供应^[29]; Hepcidin 是铁代谢的关键调控因子, 由 HAMP 基因编码, 经肝脏合成并分泌到血浆中, 与 FPN 特异性结合, 促进 FPN 内化和降解, 从而抑制肠道铁的吸收以及储存铁释放进入血液循环中^[30]。

KEGG 通路分析则进一步揭示了 JAK/STAT 等信号通路在 SSTF 治疗 UC 合并贫血中的关键作用。研究表明, JAK/STAT 信号通路可与多种信号通路间发生级联反应, 与造血发育和分化、免疫以及炎症反应有关^[31]。关键靶点 EPO 与 EPOR 结合后可激活 JAK2/STAT5 信号转导, 促进 ERFE 的转录表达, 从而抑制 Hepcidin 的表达, 进而增强红细胞的生成能力^[32]。有研究报道, 黄芩苷可通过上调脾脏组织中磷酸化 STAT5 的表达, 促进 Treg 细胞分化, 上调 IL-10 的表达, 从而发挥抗炎作用^[33]; 黄芩素和芹菜素能够诱导 EPO 的转录^[34]。分子对接结果揭示, SSTF 中的主要活性成分, 如黄芩苷和野黄芩

昔,与 EPOR 和 ERFE 结合的能力较强;另一方面,黄芩昔和木犀草素与 HAMP 和 SLC40A1 结合的能力也较强。由此可见,EPOR、ERFE 和 HAMP 等关键靶点可能是 SSTF 治疗 UC 合并贫血的重要机制。因此,本研究结合体内实验对关键靶点 EPOR、ERFE、Hepcidin 和 FPN 进行验证,揭示 SSTF 对 EPOR/ERFE/FPN 信号轴的调节作用。

体内实验采用噻唑酮诱导小鼠 UC,通过评估小鼠体质量、DAI 评分、结肠长度和脾脏指数等判断 UC 的发生;通过检测各组小鼠血清中 HGB 的含量判断贫血的发生,最终成功建立小鼠 UC 合并贫血模型。噻唑酮是一种半抗原,使皮肤发生过敏反应后再次接触胃肠道黏膜会诱发时间较长且较重的炎症免疫反应,是与临床更接近的 UC 模型^[35];脾脏是重要的免疫器官,在发挥免疫功能外,还可促进红细胞更新,具有造血的功能^[36];HGB 是红细胞的重要组成部分,其浓度降低是临床上检测贫血严重程度的重要指标^[37];ELISA 结果表明噻唑酮诱发了 UC 小鼠合并贫血,且贫血的类型很有可能为缺铁性贫血和慢性疾病贫血的混合型^[38],这与文献报道一致;qRT-PCR 结果则进一步揭示了 SSTF 对 EPOR/ERFE/FPN 信号轴的正向调控作用,从而验证了网络药理学预测结果。

本研究发现 SSTF 可通过黄芩昔、木犀草素和野黄芩昔等黄酮成分,作用于 EPOR/ERFE/FPN 信号轴,从而调节红细胞的生成,在 UC 合并贫血的治疗中展现出显著疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10401): 571-584.
- [2] Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, et al. Prevalence of Anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: A systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(5): 936-945.
- [3] Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak A E, et al. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases-a narrative review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 4008.
- [4] Stein J, Aksan A, Farrag K, et al. Management of inflammatory bowel disease-related anemia and iron deficiency with specific reference to the role of intravenous iron in current practice [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(16): 1721-1737.
- [5] Lamb C A, Kennedy N A, Raine T, et al. British society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [J]. *Gut*, 2019, 68(Suppl 3): s1-s106.
- [6] Wang R, Chen T, Wang Q, et al. Total flavone of *Abelmoschus manihot* ameliorates stress-induced microbial alterations drive intestinal barrier injury in DSS colitis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 2999-3016.
- [7] Lu Q, Xie Y H, Luo J B, et al. Natural flavones from edible and medicinal plants exhibit enormous potential to treat ulcerative colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1168990.
- [8] 严宝飞, 刘嘉, 段金彪, 等. 基于 UPLC 法和网络药理学的黄芩茎叶防治新型冠状病毒肺炎潜在作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(6): 991-1002.
- [9] Yan B F, Liu J, Duan J A, et al. Study on potential mechanism of *Scutellaria baicalensis* stem-leaf to COVID-19 based on ultra high performance liquid chromatography and network pharmacology [J]. *Drug Eval Res*, 2020, 43(6): 991-1002.
- [9] 董徐, 王富江, 鞠志赫, 等. 基于网络药理学和动物实验探究黄芩茎叶总黄酮对溃疡性结肠炎的治疗作用及机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(9): 1183-1191.
- [9] Dong X, Wang F J, Ju Z H, et al. Study on effect and mechanism of total flavonoids from stem and leaf of *Scutellaria baicalensis* on ulcerative colitis based on network pharmacology and animal experiments [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2024, 41(9): 1183-1191.
- [10] Wirtz S, Popp V, Kindermann M, et al. Chemically induced mouse models of acute and chronic intestinal inflammation [J]. *Nat Protoc*, 2017, 12(7): 1295-1309.
- [11] Cooper H S, Murthy S N, Shah R S, et al. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis [J]. *Lab Invest*, 1993, 69(2): 238-249.
- [12] 马俊利. 黄芩茎叶化学成分研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(7): 147-149.
- [12] Ma J L. Study on chemical constituents from stems and leaves of *Scutellaria baicalensis* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2013, 19(7): 147-149.
- [13] Yan B F, Xu W J, Su S L, et al. Comparative analysis of 15 chemical constituents in *Scutellaria baicalensis* stem-leaf from different regions in China by ultra-high performance liquid chromatography with triple quadrupole tandem mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(18): 3570-3581.
- [14] McKenzie C V, Colonne C K, Yeo J H, et al. Splenomegaly: Pathophysiological bases and therapeutic options [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 94: 40-43.
- [15] Gordon I O, Agrawal N, Willis E, et al. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and

- chronicity of mucosal inflammation [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(7): 922-939.
- [16] Karaskova E, Pospisilova D, Velganova-Veghova M, et al. Importance of hepcidin in the etiopathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease [J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(10): 3263-3269.
- [17] Wang C Y, Babitt J L. Liver iron sensing and body iron homeostasis [J]. Blood, 2019, 133(1): 18-29.
- [18] Fu R R, Wang L C, Meng Y, et al. Apigenin remodels the gut microbiota to ameliorate ulcerative colitis [J]. Front Nutr, 2022, 9: 1062961.
- [19] Li Y, Yan M D, Zhang M, et al. Scutellarin alleviated ulcerative colitis through gut microbiota-mediated cAMP/PKA/NF- κ B pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 735: 150837.
- [20] Wu Q, Wu X X, Wang M, et al. Therapeutic mechanism of baicalin in experimental colitis analyzed using network pharmacology and metabolomics [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 1007-1024.
- [21] Xue L W, Jin X S, Ji T T, et al. Luteolin ameliorates DSS-induced colitis in mice via suppressing macrophage activation and chemotaxis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124(Pt B): 110996.
- [22] 张霞, 杜文泽, 赵汉清, 等. 汉黄芩苷对溃疡性结肠炎大鼠促炎因子、氧化应激标志物水平的影响及黏膜修复作用 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 2994-2998.
- [23] Zhang X, Du W Z, Zhao H Q, et al. Effect of wogonin on the levels of proinflammatory factors and oxidative stress markers in rats with ulcerative colitis and its mucosal repair [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(12): 2994-2998.
- [24] Li F, Wei R B, Huang M J, et al. Luteolin can ameliorate renal interstitial fibrosis-induced renal anaemia through the SIRT1/FOXO3 pathway [J]. Food Funct, 2022, 13(22): 11896-11914.
- [25] 杨杰. 芹菜素对慢性肾功能衰竭大鼠贫血和电解质代谢紊乱的影响 [J]. 天津中医药, 2019, 36(5): 482-485.
- [26] Yang J. Effects of apigenin on Anemia and disorders of electrolyte metabolism in chronic renal failure rats [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2019, 36(5): 482-485.
- [27] Shu W G, Pang Z, Xu C J, et al. Anti-TNF- α monoclonal antibody therapy improves anemia through downregulating hepatocyte hepcidin expression in inflammatory bowel disease [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 4038619.
- [28] Ling H Z, Lin Y F, Bao W L, et al. Erythropoietin-mediated IL-17 F attenuates sepsis-induced gut microbiota dysbiosis and barrier dysfunction [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115072.
- [29] Kuhrt D, Wojchowski D M. Emerging EPO and EPO receptor regulators and signal transducers [J]. Blood, 2015, 125(23): 3536-3541.
- [30] Suresh S, Rajvanshi P K, Noguchi C T. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response [J]. Front Physiol, 2020, 10: 1534.
- [31] Srole D N, Ganz T. Erythroferrone structure, function, and physiology: Iron homeostasis and beyond [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(7): 4888-4901.
- [32] Rauf A, Shariati M A, Khalil A A, et al. Hepcidin, an overview of biochemical and clinical properties [J]. Steroids, 2020, 160: 108661.
- [33] Kiu H, Nicholson S E. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways [J]. Growth Factors, 2012, 30(2): 88-106.
- [34] Tóthová Z, Šemeláková M, Solárová Z, et al. The role of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in erythropoietin signalization [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7682.
- [35] Liu P P, Xiao Z H, Yan H P, et al. Baicalin suppresses Th1 and Th17 responses and promotes Treg response to ameliorate sepsis-associated pancreatic injury via the RhoA-ROCK pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106685.
- [36] Zheng K Y Z, Choi R C Y, Cheung A W H, et al. Flavonoids from *Radix Astragali* induce the expression of erythropoietin in cultured cells: A signaling mediated via the accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(5): 1697-1704.
- [37] Boirivant M, Fuss I J, Chu A, et al. Oxazolone colitis: A murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4 [J]. J Exp Med, 1998, 188(10): 1929-1939.
- [38] Klei T L, Dalimot J, Nota B, et al. Hemolysis in the spleen drives erythrocyte turnover [J]. Blood, 2020, 136(14): 1579-1589.
- [39] 陈文轩, 李宝悦, 卜祥点, 等. 溃疡性结肠炎合并贫血的临床因素分析 [J]. 胃肠病学, 2021, 26(3): 155-159.
- [40] Chen W X, Li B Y, Bu X D, et al. Analysis of clinical factors of ulcerative colitis complicated with Anemia [J]. Chin J Gastroenterol, 2021, 26(3): 155-159.
- [41] Dibb M, Subramanian S. Anaemia in inflammatory bowel disease [J]. Frontl Gast, 2014, 5(3): 190-196.

[责任编辑 兰新新]