

基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨葛根汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制

高思齐^{1,2}, 肖雨¹, 何继江¹, 李美慧¹, 崔丽香¹, 李继安^{3,4}, 王世腾⁵, 及宇娟⁵, 储金秀^{1,2*}

1. 华北理工大学 基础医学院, 河北 唐山 063210

2. 河北省慢性疾病基础医学重点实验室, 河北 唐山 063210

3. 华北理工大学 中医学院, 河北 唐山 063210

4. 河北省中西医结合防治糖尿病及其并发症重点实验室, 河北 唐山 063210

5. 华北理工大学 药学院, 河北 唐山 063210

摘要: **目的** 运用网络药理学方法分析葛根汤抗溃疡性结肠炎(UC)的分子机制, 并通过分子对接和体内实验验证相关核心预测靶点及葛根汤对 UC 的保护作用。**方法** 基于中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)和 Swiss Target Prediction 数据库筛选葛根汤的有效成分及靶点, 在 GeneCards、OMIM 等疾病数据库获得 UC 疾病靶点, 取有效成分-疾病的交集靶点做蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络、基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。运用 Autodock 软件进行分子对接验证并用 Pymol 软件进行可视化。通过 3%硫酸葡聚糖钠盐(DSS)构建的 UC 小鼠模型探讨葛根汤的抗 UC 作用及对关键靶点蛋白表达的影响。**结果** 共筛选出葛根汤有效成分 250 个, 有效成分-疾病靶点交集得 346 个靶点, 核心靶点为蛋白激酶 B1(AKT1)、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src(SRC)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-6 等。KEGG 通路富集分析发现, 葛根汤抗 UC 涉及多条途径: TNF 信号通路、IL-17 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等。分子对接结果表明, 槲皮素、芹菜素、木犀草素、山柰酚、柚皮素与关键网络中的排名前 10 的核心蛋白均具有良好的结合亲和力(结合自由能 $\leq -20.92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)。体内实验表明, 与模型组相比, 葛根汤能够改善小鼠结肠粪便性状, 增加结肠长度、结肠质量指数, 减轻肠道黏膜病理损伤, 显著下调血清促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 水平($P<0.01$ 、 0.001), 上调抗炎因子 IL-10 水平($P<0.001$), 显著降低结肠组织 SRC 蛋白表达($P<0.001$)。**结论** 葛根汤能够显著缓解 UC, 其作用机制可能与抑制结肠组织 SRC 蛋白介导的炎症级联反应密切相关。

关键词: 葛根汤; 溃疡性结肠炎; SRC; 炎症; 网络药理学; 分子对接; 槲皮素; 芹菜素; 木犀草素; 山柰酚; 柚皮素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)02-0537-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.014

Mechanism of Gegen Decoction in treatment of ulcerative colitis based on network pharmacology, molecular docking and experimental validation

GAO Siqu^{1,2}, XIAO Yu¹, HE Jijiang¹, LI Meihui¹, CUI Lixiang¹, LI Ji'an^{3,4}, WANG Shiteng⁵, JI Yujuan⁵, CHU Jinxiu^{1,2}

1. School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

2. Hebei Key Laboratory of Basic Medicine for Chronic Diseases, Tangshan 063210, China

3. School of Traditional Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

4. Hebei Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Diabetes and Its Complications, Tangshan 063210, China

5. School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

Abstract: Objective The molecular mechanism of Gegen Decoction against ulcerative colitis (UC) was analyzed by network pharmacology, and the relevant core prediction targets and the protective effect of Gegen Decoction on UC were verified by molecular

收稿日期: 2025-10-02

基金项目: 河北省自然科学基金中医药联合基金重点项目(H2023209038); 河北省高等学校科学技术研究项目(ZD2022141); 华北理工大学大学生创新创业训练计划项目(X2024109)

作者简介: 高思齐(2004—), 女, 本科生, 从事天然药物的药理作用及其机制研究。E-mail: gsq040219@126.com

***通信作者:** 储金秀, 副教授, 从事天然药物的药理作用及其机制研究。E-mail: jinxiuchu@ncst.edu.com

docking and *in vivo* experiments. **Methods** The effective components and targets of Gegen Decoction were screened based on the TCSP and Swiss Target Prediction databases. UC-related targets were obtained from disease databases GeneCards and OMIM etc. The intersection of effective components and disease targets was used to construct a protein-protein interaction (PPI) network, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed. Subsequently, molecular docking was conducted using Autodock software and visualized with Pymol software. Finally, the anti-UC effect of Gegen Decoction and its impact on the expression of key target proteins were investigated in a UC model induced by 3% Dextran Sulfate Sodium Salt (DSS). **Results** A total of 250 effective components of Gegen Decoction were screened, and 346 targets were obtained by intersecting the effective components with disease targets. The core therapeutic targets include protein kinase B1 (AKT1), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (SRC), tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL6), among others. KEGG pathway enrichment analysis revealed that the anti-UC effects of Gegen Decoction involve several pathways, including the TNF signaling pathway, the IL-17 signaling pathway, the PI3K-Akt signaling pathway, etc. Molecular docking results indicated that quercetin, apigenin, luteolin, kaempferol, and naringenin has good binding affinity (Binding energy $< -20.92 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) with the top 10 core proteins in the key network. *In vivo* experiments showed that, compared to the DSS group, Gegen Decoction was able to improve the fecal characteristics, increase colon length and colon mass index, reduce intestinal mucosal damage, significantly downregulate serum pro-inflammatory cytokines, including TNF- α and IL-1 β ($P < 0.01, 0.001$), upregulate the anti-inflammatory cytokine IL-10 ($P < 0.001$), and significantly reduce the expression of SRC protein in colon tissue ($P < 0.001$). **Conclusion** Gegen Decoction has the potential to alleviate UC, and its mechanism of action may be closely related to the inhibition of SRC-mediated inflammatory cascade reaction in colon tissue.

Key words: Gegen Decoction; ulcerative colitis; SRC; inflammation; network pharmacology; molecular docking; quercetin; apigenin; luteolin; kaempferol; naringenin

溃疡性结肠炎(UC)是一种具有反复发作和缓解特点的炎症性肠道疾病,主要表现为结肠和直肠的炎症性溃疡。此疾病常导致反复腹泻、便血、结肠功能障碍、组织损伤以及纤维化^[1-2]。研究^[3-4]表明,UC可增加罹患结直肠癌的风险,显著降低患者的生活质量。流行病学数据显示,全球范围内UC的发病率和患病率持续上升,截至2023年,已高达500万例^[5]。预计到2035年,亚洲的患病人数将超过200万^[6]。目前治疗UC的药物以化学药为主,包括5-氨基水杨酸、生物制剂和激素等,这些药物虽然可以起到一定缓解UC的作用,但存在疗效不佳、不良反应多和经济负担重等问题^[7]。因此,迫切需要开发高效、低毒且经济实惠的抗UC药物。

中药具有疗效肯定、不良反应有限、经济负担小等特点,成为UC治疗领域的研究热点^[8]。自2010年以来,由葛根、黄连、黄芩、炙甘草4味药组成的葛根芩连汤治疗UC的作用及机制研究数量迅速攀升且持续居高^[9-10],为UC的治疗提供新思路。葛根汤出自《伤寒杂病论》,由葛根、麻黄、桂枝、白芍、生姜、大枣和甘草组成,具有祛湿散寒、活血舒筋、解痉止痛等多种药效^[11]。葛根中富含黄酮类化合物(如葛根素),可通过抑制核因子- κB (NF- κB)通路及促炎介质分泌减少炎症,并激活Nrf2通路增强抗氧化效应,从而改善结肠炎中的肠道屏障功能^[12]。

麻黄碱作为麻黄的主要活性成分,可通过激活 β_2 -肾上腺素能受体,进而调控肾上腺素能受体 β_2 /丝氨酸和苏氨酸激酶/糖原合成酶激酶-3 β (Ahrb2/Akt/Gsk3 β)信号通路,抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)并促进白细胞介素(IL)-10的生成,从而发挥其抗炎作用^[13]。桂枝及其活性成分(如桂皮醛)通过抑制核酸内切酶-1(AP-1)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)等炎症信号通路及下游炎症因子,并激活Toll样受体7-白细胞介素-1受体相关激酶4(TLR7-IRAK4)通路促进干扰素(IFN)产生,从而发挥抗炎和抗病毒作用^[14-16]。麻黄、桂枝为临床经典药对,常相须为用,合用具有抗炎、退热、止痛、免疫调节等作用^[17]。白芍含有多种活性成分,具有抗炎镇痛的药理作用^[18]。甘草能够调节肠道菌群与免疫平衡辅助性T细胞17/调节性T细胞(Th17/Treg),并发挥抗炎作用^[19]。生姜含有挥发油、姜辣素等成分,被证实具有抗氧化、抗炎等药理作用^[20-21]。大枣富含多糖、三萜、皂苷、生物碱、黄酮等多种活性成分,这些成分协同发挥抗炎、抗氧化、抗肿瘤及免疫调节作用等多种功效^[22]。目前葛根汤的临床应用和实验研究多集中于呼吸道感染性疾病^[23],尚未发现有关葛根汤治疗UC的作用和分子机制的研究报道。综合分析葛根汤各味药的药理效应,推测葛根汤可能具有潜在的抗UC

作用。

与单味中药相比,中药复方具有多组分、多靶点、多通路等作用特点,表现出更大程度的复杂性,研究其机制具有挑战性。网络药理学已经成为人工智能时代的精准中医药研究新范式^[24],基于其能够通过成分-靶点和靶点-通路分析,探究中药复方的复杂机制,使得网络药理学的应用成为简化复杂配方系统的关键工具。本研究通过网络药理学方法预测葛根汤抗 UC 的作用及分子机制,并以分子对接技术与实验验证相结合的方法进行验证,旨在为葛根汤治疗 UC 提供坚实的基础和理论框架。

1 材料

1.1 动物

32 只 SPF 级 6 周龄雄性昆明种小鼠(体质量 25~30 g),购自北京斯贝福生物技术有限公司,生产许可证号 SYXK(冀)2020-007,饲养于华北理工大学实验动物中心,室温 20~25 °C,每日 12h/12h 交替照明,期间小鼠自由饮水摄食。所有实验操作均按照国家实验动物福利伦理的相关规定进行,并获得华北理工大学实验动物福利伦理委员会批准(批准文号 2023SY029)。

1.2 药品与试剂

葛根汤颗粒(批号 23011321;规格:每袋 6 g)购自瑞阳制药股份有限公司;柳氮磺吡啶片(SASP,批号 09230403)购自上海信谊天平药业有限公司;硫酸葡聚糖钠盐(DSS,批号 C16227304)购自上海麦克林生化科技股份有限公司;IL-1 β 、IL-10、TNF- α ELISA 试剂盒(批号 20240617-20174B、20240617-20162B、20240617-20852B)购自厦门仓昌硕生物科技有限公司;BCA 蛋白定量试剂盒(批号 03712050)、PVDF 膜(批号 02742030)购自上海雅酶生物科技有限公司;蛋白酶抑制剂 PMSF(批号 21B012CC)购自庄盟国际生物基因科技有限公司;10% PAGE 凝胶快速制备试剂盒(批号 038711800)购自北京博泰斯生物科技有限公司;加强型 RIPA 裂解液、通用型抗体稀释液(批号 2024S1HC1053、03871400)购自北京普利莱基因技术有限公司;HRP 标记山羊抗兔抗体(批号:56j9958)购自江苏亲科生物研究中心有限公司;原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)兔单克隆抗体(批号 X0823P)、增强型 ECL 化学发光试剂盒(批号 NKD4043301)购自博奥龙公司; β -actin 抗体(批号 M20NO09)购自成都正能生物技术有限责任公司;

通用二步法试剂盒、DAB 显色试剂盒(批号 2210B1027、220030916)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 仪器

RM2245 石蜡切片机、EG1150H+C 自动组织包埋机、TP1020 全自动组织脱水机(德国 Leica 公司);SpectraMAX M2 多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);BX53 正置显微镜(美国 OLYMPUS 公司);5810R 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);GelDoc XR+凝胶成像系统(美国 BIO-RAD 公司);SCZ2 电泳/电转设备(北京君意东方电泳设备有限公司)。

2 方法

2.1 网络药理学研究

2.1.1 药物有效成分查找及靶点预测 将葛根汤中的 7 味中药(葛根、麻黄、桂枝、白芍、甘草、生姜、大枣)分别录入中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, Version 2.3),根据 TCMSP 使用指南,将口服生物利用度(OB) $\geq 20\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.1 作为筛选条件筛选葛根汤的活性成分及靶点,并在 Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)预测靶点以补充,通过 Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)校正靶点蛋白名称。

2.1.2 疾病基因筛选与共同靶点获取 以“ulcerative colitis”为关键词,通过 GeneCards、OMIM、DisGeNET、TTD、Drug Bank、PharmGKB 共 6 个数据库,检索获取与 UC 相关的基因,剔除重复值。利用 Venny 平台绘制 Venn 图,获得葛根汤成分与 UC 疾病的交集靶点。

2.1.3 药物-活性成分-靶点网络构建 将葛根汤中活性成分与共同靶点对应数据导入 Cytoscape 3.10.2 软件中,得到“药物-活性成分-靶点”图。

2.1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建及核心靶点筛选 将共同靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),设定最高置信度 0.9,并隐藏掉未连接的节点,构建 PPI 网络。同时,将 PPI 信息导入 Cytoscape 软件,利用插件 CytoNCA 对核心基因进行计算,根据度(degree)值、中介中心性和接近中心性进行排序,筛选出在相关研究中报道具有抗炎、抗氧化、免疫调节等与 UC 治疗相关的核心靶点。

2.1.5 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全

书 (KEGG) 富集分析 将筛选出的交集靶点输入 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 通路分析, 利用微生物平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 对 GO 和 KEGG 通路富集结果进行可视化分析。

2.2 分子对接

将网络药理学筛选的关键活性成分与目标靶点进行分子对接, 根据结合能评价亲和力。在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取配体的 3D 结构, Chem3D 软件进行能量最小化。PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 下载 pbd 格式的蛋白结构, 采用 Autodock 4.2.6 进行分子对接, 运用 PyMol 2.4 可视化处理。

2.3 实验验证

2.3.1 分组、造模^[25]与给药 将 32 只小鼠适应性喂养 7 d 后, 随机分为对照、模型、葛根汤 ($1.7\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[23] 组、SASP (阳性药, $0.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[26] 组, 每组 8 只。对照组小鼠给予正常饮用水, 其余各组小鼠给予含 3% DSS 的饮用水, 隔 1 d 更换 1 次饮水, 小鼠出现体重降低和便血提示造模成功。于每天同一时间给药组小鼠按 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ ig}$ 给药 1 次, 对照组和模型组小鼠 ig 给予等体积 0.9% 氯化钠溶液, 连续 7 d。

2.3.2 样本采集、结肠长度、单位结肠质量测定 末次给药后禁食不禁水 24 h, 眼球取血后处死, 剥离整段结肠, 用预冷磷酸盐缓冲液 (PBS) 清理肠内粪便。测量结肠长度, 称定结肠质量, 并依据结肠质量/结肠长度计算单位结肠质量。取部分结肠组织固定于 4% 多聚甲醛中, 用于石蜡包埋。剩余结肠组织于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下冷冻保存, 备用。

2.3.3 苏木精-伊红 (HE) 染色 小鼠结肠组织于 4% 多聚甲醛固定 24 h 后取出, 流水冲洗过夜, 经梯度乙醇 (70%、80%、90%、95%、95%、100%、100%)、苯醇混合液 (体积比 1:1)、二甲苯 I、二甲苯 II 进行脱水透明、浸蜡、包埋。将包埋后的组织切成 $4\text{ }\mu\text{m}$ 厚度的切片, 固定于载玻片上。载玻片于 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烘箱烘烤后, 置于二甲苯脱蜡, 然后按照 100%、100%、95%、90%、80%、70% 乙醇、苏木精、蒸馏水、分化液分化、伊红、蒸馏水进行 HE 染色, 再经过 70%、80%、90%、100%、100% 乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树脂封片, 晾干, 光学显微镜视野下进行观察、拍照。

2.3.4 免疫组化 取各组小鼠结肠组织石蜡切片, $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烤片 2 h, 石蜡切片脱蜡, 枸橼酸抗原修复液进行抗原修复, 微波加热至沸腾 1 min 后, 冷却 10 min,

重复 5 次, 最后自然冷却至室温, 滴加内源性过氧化物酶阻断剂, 室温孵育 10 min, PBS 洗 3 次, 滴加 SRC 一抗 (1:100), 置于湿盒 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜, PBS 洗 3 次, 滴加反应增强液, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min, PBS 洗 3 次, 滴加酶标山羊抗小鼠/兔 IgG 聚合物, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min, PBS 洗 3 次, 避光条件下滴加 DAB 显色液, 显微镜下观察组织着色稳定后使用蒸馏水终止显色, 苏木精液染色 3 min, 用盐酸-乙醇分化液分化 5 s, 蒸馏水冲洗恢复蓝色, 再透明。用中性树脂密封后, 在显微镜下观察并拍照分析。采用 Image J 软件定量分析黄褐色区域面积百分比。

2.3.5 ELISA 法检测小鼠血清 TNF- α 、IL-10 和 IL-1 β 水平 末次给药 24 h 后, 称定小鼠体质量, 摘眼球取血, 血液样品于室温条件下静置 2~3 h, 以 $3\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min ($4\text{ }^{\circ}\text{C}$) 取上清, 按试剂盒说明书检测血清中 TNF- α 、IL-1 β 以及 IL-10 水平。

2.3.6 Western blotting 法检测结肠组织 SRC 蛋白表达 取 50 mg 新鲜结肠组织, 研磨后以 100:1 体积比加入 RIPA 裂解液与蛋白酶抑制剂, 经匀浆和离心提取上清, BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经电泳, 转膜, 封闭 1.5 h 后, 分别加入一抗 SRC (1:1 000)、 β -actin (1:1 000) $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。洗膜, 二抗 (1:10 000) 室温孵育 1.5 h, 洗膜显影, 采用 Image J 软件进行灰度分析。

2.4 统计学分析

使用 SPSS 27.0 和 Origin 2024 软件对实验数据进行分析及作图, 数值以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用单因素方差分析 (ANOVA) 进行组间比较, 以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 网络药理学研究

3.1.1 葛根汤活性成分及靶点筛选 利用 TCMSP 数据库, 以 $\text{OB}\geq 20\%$ 且 $\text{DL}\geq 0.1$ 筛选出葛根汤的活性成分共 342 个, 在 Swiss Target Prediction 数据库预测靶点 ($\text{probability}>0$) 17 124 个^[27], 删去成分无对应靶点以及 UniProt 数据库中不能匹配基因名的靶点, 合并去重, 获得葛根汤有效成分 250 个, 对应靶点 1 280 个。

3.1.2 疾病基因筛选 以“ulcerative colitis”为关键词, 检索获取与 UC 相关的基因: GeneCard 数据库 5 401 个, OMIM 数据库 7 个, DisGeNET 数据库 1 458 个, TTD 数据库 52 个, Drug Bank 数据库 187 个, PharmGKB 数据库 15 个, 经中位数及空值处理

后的基因数 GeneCard 数据库 925 个, DisGeNET 数据库 669 个, TTD 数据库 45 个, Drug Bank 数据库 180 个, 合并去重共计获得 1 269 个疾病靶点(图 1)。

3.1.3 交集靶点获取 通过 Venny 平台绘制 Venn 图, 获得葛根汤治疗 UC 的交集靶点共 346 个(图 2)。

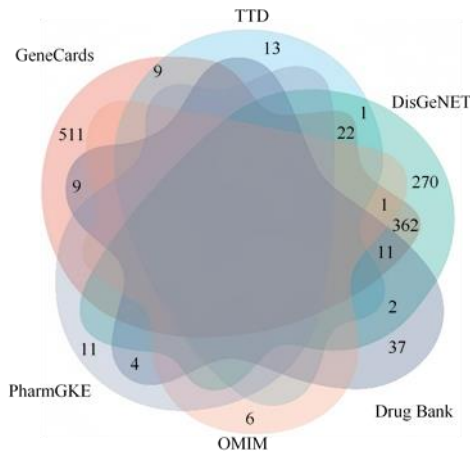


图 1 疾病数据库 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of disease database

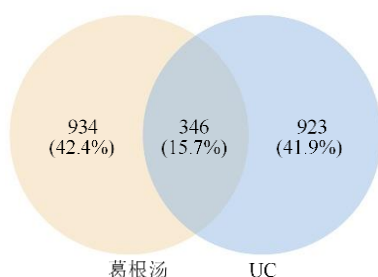


图 2 葛根汤-UC 靶点 Venn 图

Fig. 2 Venn diagram of targets of Gegen Decotion and UC

3.1.4 葛根汤活性成分与 UC 交集靶点网络构建 使用 Cytoscape 3.10.2 软件构建葛根汤的活性成分与 UC 交集靶点的关系网络。在网络中通过 degree 值筛选得到前 5 名关键活性成分, 分别为槲皮素、芹菜素、木犀草素、山柰酚、柚皮素(表 1), 并得到相关文献支持^[28-33]。

3.1.5 核心靶点筛选 PPI 网络共获得 346 个节点, 11 400 条边, 平均节点度值为 65.9。以置信度 > 0.9

进行筛选, 将从 STRING 数据库筛选得到的 346 个交集靶点信息导入 Cytoscape 3.10.2 软件进行处理(图 3)。将靶点根据 degree、中介中心性和接近中心性值的大小进行排列, 筛选时优先考虑在相关研究中报道具有抗炎、抗氧化、免疫调节等与 UC 治疗相关的靶点, 排名前 10 的核心靶点分别为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、SRC、TNF、IL6 等。见表 2。

3.1.6 GO 与 KEGG 通路富集分析 将 2 次筛选的交集靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 富集分析得到总条目 197 个, 其中生物过程 (BP) 43 条, 细胞组成 (CC) 62 条, 分子功能 (MF) 92 条, 设置 $P < 0.05$, 根据 P 值排序后, 每组选取前 10 条可视化, 见图 4。BP 主要涉及炎症应答 (inflammatory response)、细胞群体增殖的正向调控 (positive regulation of cell population proliferation)、PI3K/Akt 信号转导的正向调控信号转导的正向调控 (positive regulation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signal transduction) 等; CC 主要涉及细胞外间隙 (extracellular space)、细胞表面 (cell surface)、细胞外区域 (extracellular region) 等; MF 主要涉及相同蛋白结合 (identical protein binding)、组蛋白 H2AX 酪氨酸 142 位点磷酸化 (histone H2AXY142 kinase activity) 等。

在 KEGG 分析中, 共鉴定出 149 条显著富集的生物通路, 设置 $P < 0.01$, 根据 P 值与 Count 值排序后筛选出与肠道炎症最相关的 20 个条目绘制气泡图(图 4), 这些通路可划分为 3 大功能类别。免疫炎症相关机制主要涉及 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、Toll 样受体信号通路以及 NF- κ B 信号通路等。细胞信号转导与生长调控主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 信号通路。氧化应激与疾病相关主要涉及化学致癌物-活性氧等信号通路。

3.2 分子对接分析

对筛选得到的 5 个主要活性成分与前 10 个核心靶点进行分子对接, 使用结合能评估潜在有效成分和靶点的结合活性。当结合能越低时, 释放的能量就越多, 表明成分与目标蛋白质结合的稳定性越高。结果表明均具有强烈的结合活性 (结合能 < $-20.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), 尤其是槲皮素与 SRC、EGFR 和 AKT1 亲和力显著, 见图 5、6。

表 1 关键活性成分

Table 1 Key active ingredient

MOL ID	活性成分	degree
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	110
MOL000008	芹菜素 (apigenin)	75
MOL000006	木犀草素 (luteolin)	66
MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	61
MOL004328	柚皮素 (naringenin)	60

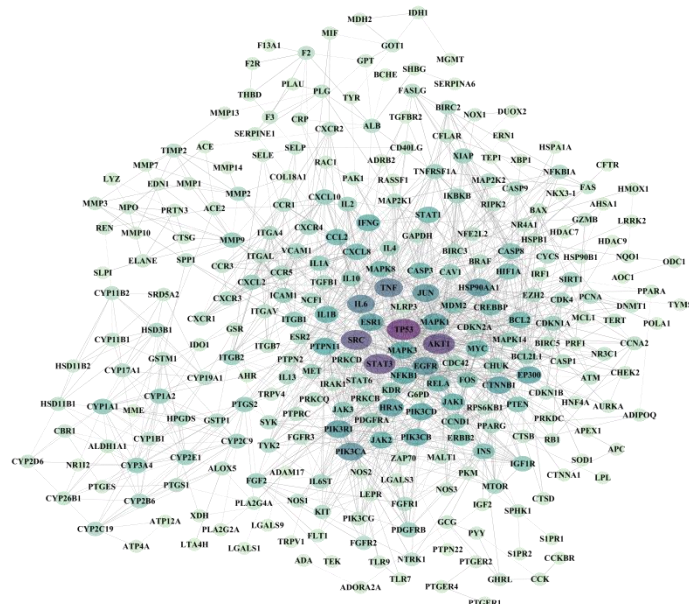


图 3 葛根汤-UC 共同靶点 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram of common targets of Gegen Decoction and UC

表 2 核心靶点

Table 2 Core targets

靶点	degree	中介中心性	接近中心性
AKT1	51	7 422.75	0.159 76
STAT3	50	5 925.70	0.160 11
SRC	48	6 331.34	0.157 69
TNF	41	7 402.92	0.159 59
IL6	39	6 567.65	0.158 55
PIK3CA	36	1 378.86	0.153 32
JUN	35	3 257.64	0.157 27
EGFR	35	2 426.69	0.156 52
NFKB1	29	1 633.44	0.153 97
IL1B	27	2 180.39	0.153 40

3.3 体内实验验证

3.3.1 葛根汤改善 UC 小鼠的疾病症状 造模前, 各组小鼠一般状况良好, 肛周清洁, 粪便性状正常; 造模期间, 模型组、葛根汤组、SASP 组小鼠自由饮用 3% DSS 溶液。模型组第 4 天时, 出现不同程度的软便、稀便, 第 5 天, 出现明显的便血状况, 肛周不洁, 毛发干枯毛躁。在禁食不禁水期间, 模型组 2 只小鼠死亡, 进一步证明模型组造模成功。葛根汤组和 SASP 组大便较成形, 且未见明显便血情况。见图 7-A。

3.3.2 葛根汤对 UC 小鼠体质量的影响 末次给药前 (第 7 天), 与对照组比较, 模型组、葛根汤组、

SASP 组小鼠体质量均显著降低 ($P < 0.001$), 但葛根汤组、SASP 组较模型组, 体质量下降幅度小 ($P < 0.01$)。葛根汤组和 SASP 组小鼠体质量变化率比较, 差异均无统计学意义。见图 7-B。

3.3.3 葛根汤对 UC 小鼠结肠长度、单位结肠质量的影响 与对照组比较, 模型组小鼠结肠长度显著缩短 ($P < 0.001$), 结肠质量指数升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 葛根汤组和 SASP 组小鼠结肠长度显著增加 ($P < 0.001$), 结肠质量指数降低 ($P < 0.05$); 葛根汤组和 SASP 组小鼠结肠长度、结肠质量指数比较, 差异无统计学意义。见图 8。

3.3.4 葛根汤对 UC 小鼠结肠组织形态学的影响 对照组小鼠结肠组织和黏膜结构完整, 无炎症细胞浸润、充血、水肿和溃疡的形成; 模型组小鼠结肠黏膜上皮破损、变薄并伴有大量炎症细胞浸润现象; 葛根汤组和 SASP 组小鼠肠壁结构有所改善, 炎症细胞浸润程度降低 (图 9)。

3.3.5 葛根汤对 UC 小鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-10 水平的影响 与对照组相比, 模型组小鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.05), 而 IL-10 水平显著降低 ($P < 0.001$), 表明模型组小鼠免疫功能异常, 存在明显的炎症反应。与模型组相比, 葛根汤组、SASP 组小鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), IL-10 水平显著升高 ($P < 0.001$)。见表 3。

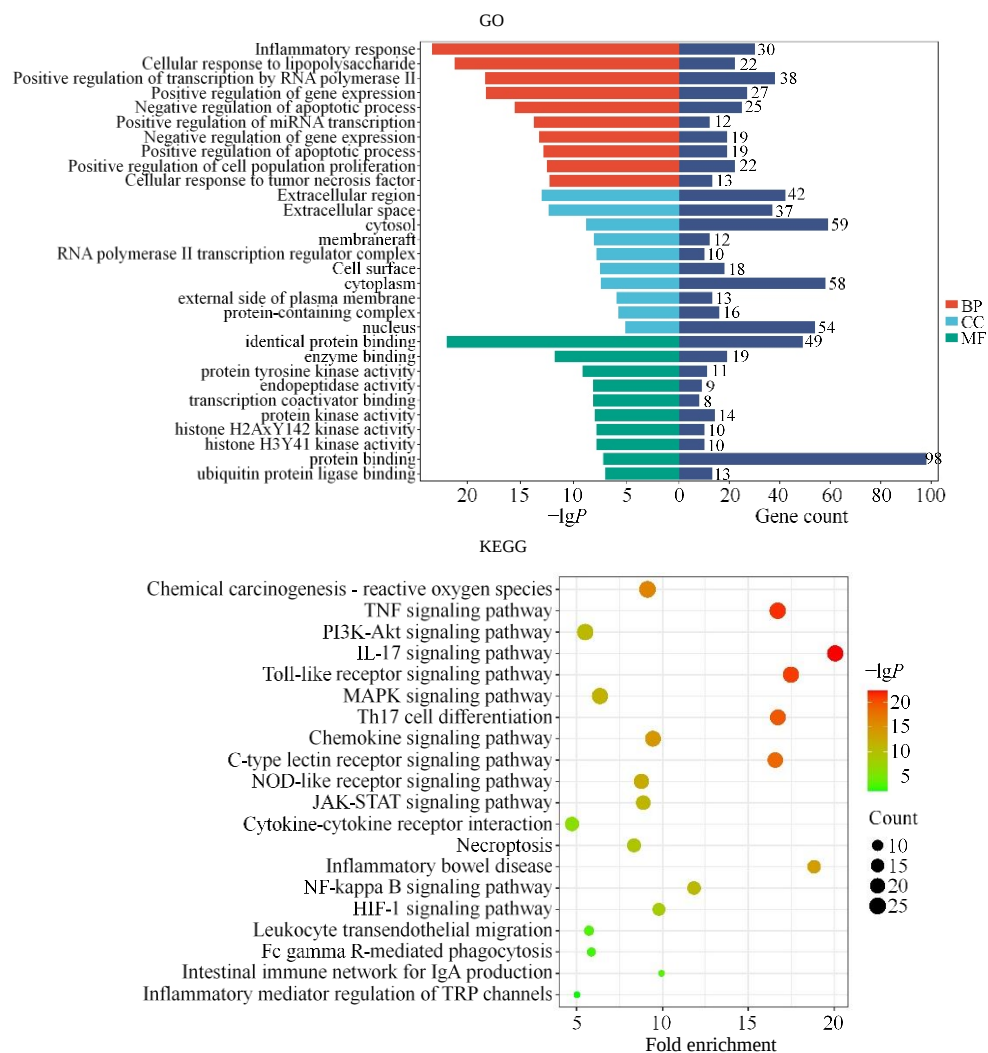


图 4 GO 和 KEGG 富集分析

Fig. 4 GO and KEGG enrichment analysis

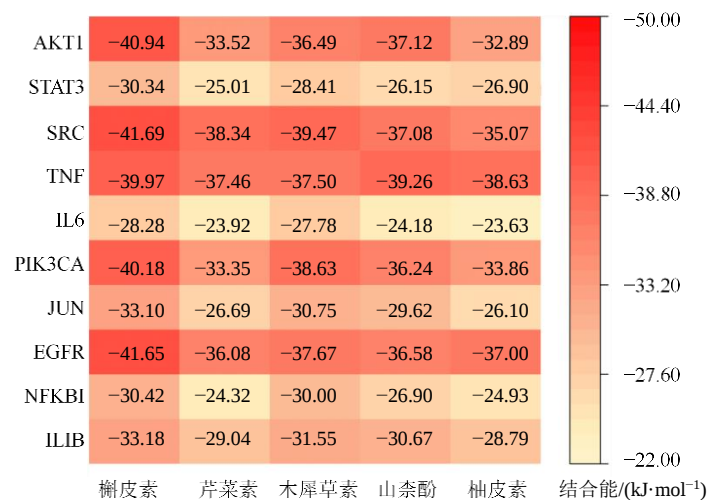


图 5 葛根汤活性成分与核心靶点的分子对接热图

Fig. 5 Molecular docking heat map of Gegen Decoction active components and core targets

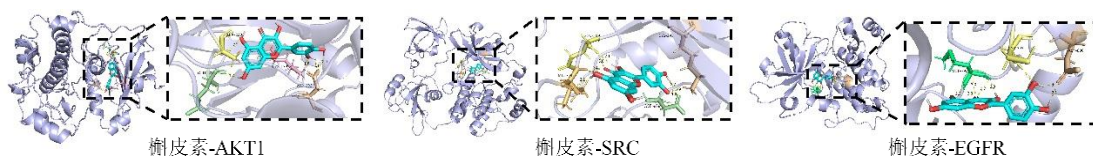
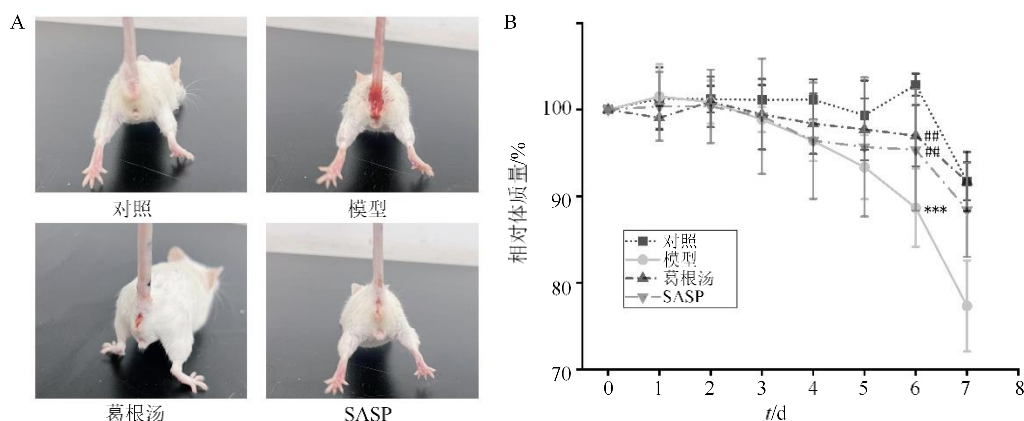


图 6 葛根汤活性成分槲皮素与核心靶点的分子对接

Fig. 6 Molecular docking of active ingredient quercetin from Gegen Decoction and key targets

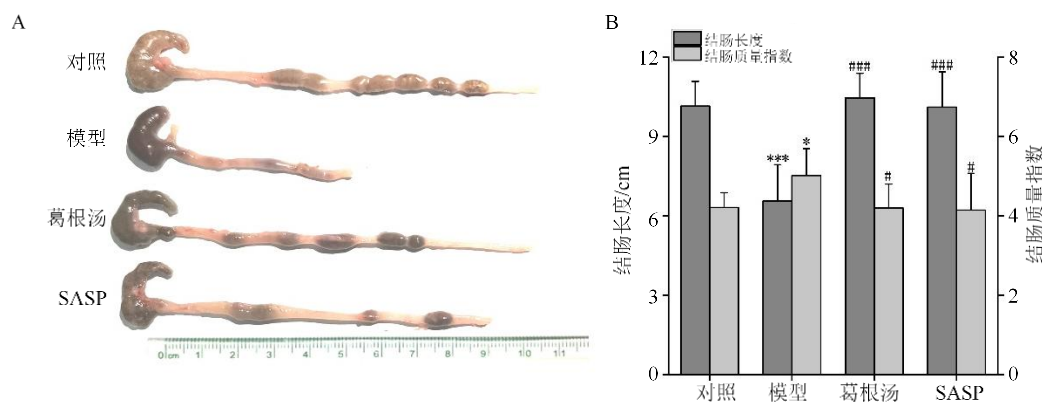


A-小鼠的肛周外观; B-小鼠体质量变化率; 与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: ### $P < 0.01$ 。

A-perianal appearance of mice; B-rate of body weight change in mice *** $P < 0.001$ vs control group; ### $P < 0.01$ vs model group.

图 7 葛根汤对 UC 小鼠肛周外观和体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6 \sim 8$)

Fig. 7 Effects of Gegen Decoction on perianal appearance and body weight change rate in UC mice ($\bar{x} \pm s, n=6 \sim 8$)



与对照组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$ vs model group.

图 8 葛根汤对 UC 小鼠结肠长度 (A)、结肠质量指数 (B) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6 \sim 8$)

Fig. 8 Effects of Gegen Decoction on colon length (A) and colon mass index (B) in UC mice ($\bar{x} \pm s, n=6 \sim 8$)

3.3.6 葛根汤对 UC 小鼠结肠组织中 SRC 表达的影响 (免疫组化) 如图 10 所示, 免疫组化法检测结肠组织中 SRC 蛋白表达 (阳性呈黄褐色), 与对照组相比, 模型组小鼠结肠组织中 SRC 表达显著升高 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 葛根汤组和 SASP 组小鼠结肠组织中 SRC 表达均显著降低 ($P <$

0.001)。

3.3.7 葛根汤对 UC 小鼠结肠组织中 SRC 表达的影响 (Western blotting) 结果如图 11 所示。与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织 SRC 蛋白表达显著上升 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 葛根汤组和 SASP 组能够显著降低小鼠结肠组织 SRC 的蛋白表达 ($P <$

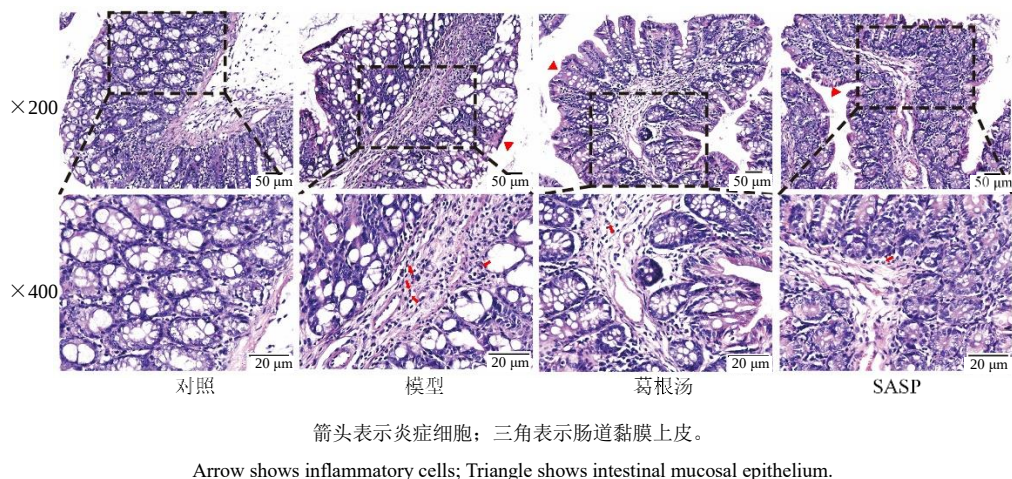


图 9 葛根汤对 UC 小鼠结肠组织病理变化的影响
Fig. 9 Effect of Gegen Decoction on pathological changes of colonic tissue in UC mice

表 3 葛根汤对 UC 小鼠血清 TNF-α、IL-1β、IL-10 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)				
Table 3 Effects of Gegen Decoction on serum levels of TNF-α, IL-1β and IL-10 in UC mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)				
组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	122.14 ± 13.64	235.97 ± 6.39	125.56 ± 14.58
模型	—	166.25 ± 22.27**	277.75 ± 18.38*	59.52 ± 4.91***
葛根汤	1.7	73.32 ± 10.26###	219.37 ± 13.31##	95.66 ± 6.14###
SASP	0.5	78.71 ± 10.55###	238.33 ± 20.12#	103.73 ± 8.91###

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group.

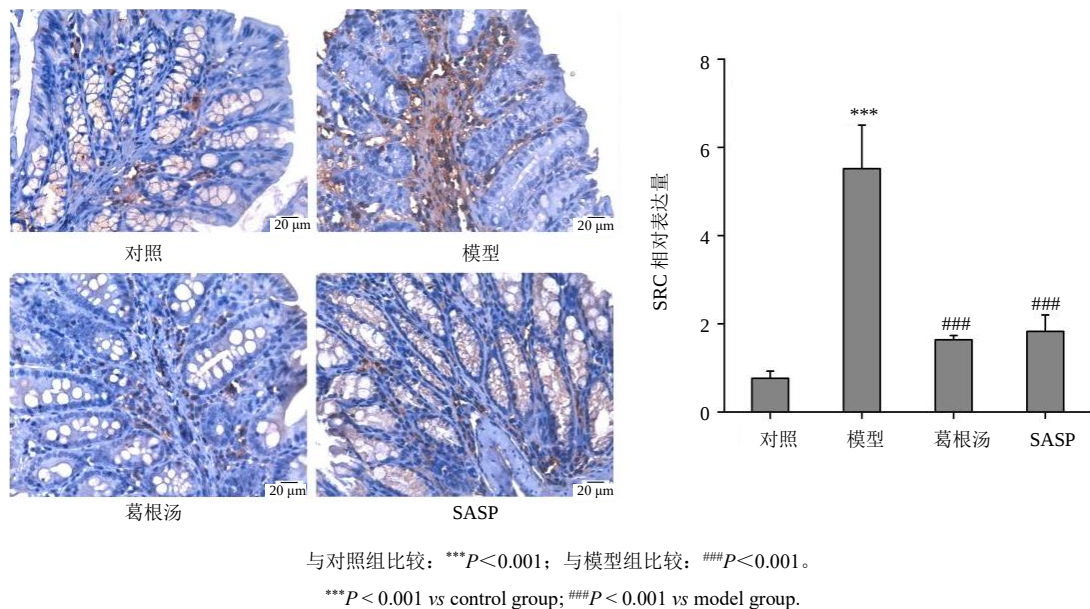
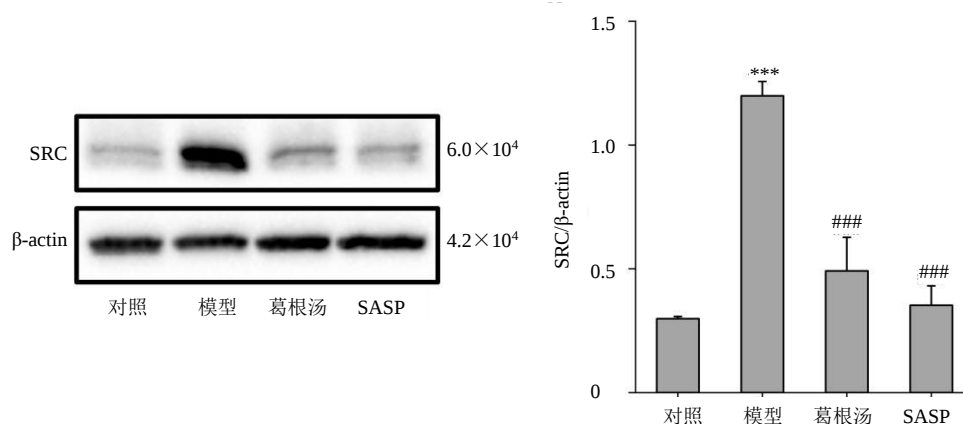


图 10 葛根汤对 UC 小鼠结肠组织中 SRC 蛋白表达的影响 (免疫组化, $\bar{x} \pm s, n=6$)
Fig. 10 Effect of Gegen Decoction on SRC expression in colonic tissue of UC mice (immunohistochemistry, $\bar{x} \pm s, n=6$)

0.001)。表明葛根汤可能通过抑制 SRC 蛋白的表达来减轻 DSS 诱导的肠道炎症。

4 讨论

UC 属中医“痢疾”“肠癖”“泄泻”范畴^[34], 核



与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: ### $P < 0.001$ 。
 *** $P < 0.001$ vs control group; ### $P < 0.001$ vs model group.

图 11 葛根汤对 UC 小鼠结肠组织中 SRC 蛋白表达的影响 (Western blotting, $\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 11 Effect of Gegen Decoction on expression of SRC in colonic tissue of UC mice (Western blotting, $\bar{x} \pm s, n=3$)

心病机为大肠湿热蕴结, 兼脾气亏虚、气滞络瘀之证, 故中医治疗应以清热利湿、消肿止痛、调和脏腑为治疗原则^[35]。君药葛根生津止渴、升发脾胃之气^[36]; 臣药麻黄开鬼门、宣肺气以启水之上源^[37], 桂枝温经通阳、调营卫以畅三焦气化, 二者协同分消湿邪于表; 佐药白芍柔肝和营、缓急止痛; 甘草甘缓和中, 助葛根止利并调和诸药; 使药生姜、大枣辛甘化阳、培土制水以固肠本。因此, 葛根汤可能通过升清降浊、透表化湿、调和肝脾, 达到清泄肠腑湿热、复健脾运、通畅络脉而治疗 UC。

本研究通过 PPI 网络确定 10 个核心靶点, 即 AKT1、STAT3、SRC、TNF、IL6、PIK3CA、JUN、EGFR、NFKB1、IL1B。经过 KEGG 通路分析发现葛根汤治疗 UC 的过程主要涉及炎症与免疫相关信号通路包括 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、Toll 样受体信号通路、NOD 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路等, 细胞信号转导与生长调控包括 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 信号通路。氧化应激与疾病相关包括化学致癌物-活性氧等信号通路。AKT1 是 Akt 家族重要亚型之一, 在机体多种组织中广泛表达, 是 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路的核心因子, 可参与细胞增殖、凋亡和炎症反应等过程^[38]。TNF 通过激活下游 MAPK 与 NF- κ B 信号通路, 介导 UC 的免疫炎症级联反应, 发挥关键调控作用^[39-40]。IL-6 是 1 种多效性促炎因子, 可激活酪氨酸激酶 2 (JAK2)/STAT3 通路, 驱动炎症反应, 而活化的 STAT3 也可以激活 NF- κ B 信号通路, 加剧炎症进展^[41]。NF- κ B 是许多参与肠道免疫和炎症反应的基因诱导表

达的关键调节因子, 作为 PI3K/Akt 通路下游的信号分子能够调控众多与炎症相关基因的表达, 也能够激活抗凋亡基因, 并抑制某些炎症细胞的凋亡, 从而延长并加重组织炎症损伤^[42]。MAPK 信号通路是 1 种重要的细胞信号传导途径, 激活可以通过调节经典 NF- κ B 信号转导的下游激活导致炎症^[43]。PI3K/Akt 扮演着关键角色, 调控炎症反应、血管新生、细胞增殖和凋亡等生物过程, 而 SRC 激酶是 PI3K 的直接上游调控因子^[44]。大量研究已证实, PI3K/Akt 信号通路在 UC 发生发展中发挥着重要作用, 该通路的激活可级联激活 NF- κ B 信号通路, 进而转位入核启动 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的转录, 最终导致肠道炎症反应的持续放大和肠黏膜屏障的破坏。这一机制在多项中药复方研究中得到验证^[45-47]。研究表明, 葛根汤的活性成分通过协同调控多个关键信号通路, 介导了其治疗 UC 的多重疗效。

本研究发现葛根汤抗 UC 的主要有效成分为槲皮素、芹菜素、木犀草素、山柰酚、柚皮素。据报道, 槲皮素可通过抑制肠巨噬细胞 cGAS-STING 通路, 减少 M1 极化并促进 M2 极化, 修复肠道屏障^[48]。芹菜素可显著降低 UC 模型大鼠 IL-1 β 等炎症因子水平^[49]。木犀草素能有效减轻 DSS 诱导的 UC 大鼠结肠损伤及疾病活动指数, 其机制与抑制 NF- κ B、IL-17 和 IL-23 表达相关^[50]。山柰酚通过调节肠道菌群平衡、修复结肠黏膜及增强免疫力改善 UC 模型鼠症状^[51]。柚皮素则通过抗炎^[52]、抗氧化应激^[53]作用, 减轻肠组织结构损伤, 并抑制黏膜和黏膜下层炎症细胞浸润^[54]。提示葛根汤有治疗 UC 的潜力。

分子对接验证葛根汤主要活性成分与核心靶点的良好结合活性。其中, SRC 表现最佳, 有着最小的结合能。SRC 是 1 种非受体酪氨酸激酶, 可以激活 Toll 样受体 (TLR) 下游信号, 进一步促进 NF- κ B 信号通路活化, 上调多种促炎因子的分泌, 引起肠道组织的持续损伤^[55-56]。通过免疫组化和 Western blotting 对 SRC 蛋白表达进行实验验证, 结果证明了葛根汤均可以有效降低蛋白 SRC 表达, 同时显著延长了结肠长度, 使小鼠整体情况较模型组良好, 组织病理学检查可见炎症细胞浸润减少, 证实葛根汤增强了组织修复的能力。肠道非特异性炎症反应的关键是促炎因子和抗炎因子的分泌失衡^[57]。TNF- α 和 IL-1 β 是众所周知的促炎细胞因子, 也被认为是介导 UC 发病机制的促炎细胞因子^[58-59]。促炎细胞因子的持续增加会引起黏膜炎症, 导致肠上皮紧密连接蛋白 (TJ) 功能降低^[60]。结果表明, 葛根汤显著减少促炎物质 TNF- α 和 IL-1 β 的水平。而 IL-10 是由多种免疫细胞如辅助性 T 细胞 (Th1 和 Th2 亚群)、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞产生的, 具有抑制促炎因子 (TNF- α 、IL-1 β) 释放, 维持胃肠道黏膜稳态功能的免疫调节细胞因子^[61-63]。此外, 强有力的证据表明 IL-10 能够预防 DSS 诱导的 UC^[64]。结果表明, 葛根汤显著上调抗炎物质 IL-10 的水平。因此, 初步推断葛根汤可能通过下调 SRC 蛋白表达, 抑制炎症级联反应的放大, 减轻结肠组织炎症。

本研究表明葛根汤具有一定的抗 UC 作用, 基于网络药理学技术, 对葛根汤中的化学成分、作用靶点、相关通路进行系统性探索研究, 提示该方可能通过 TNF 信号通路、PI3K-Akt 通路等来抑制炎症、维护肠道黏膜屏障功能, 并促进肠道黏膜的修复。ELISA 实验表明葛根汤下调 TNF- α 、IL-1 β , 上调 IL-10, 具有一定的抗炎作用。同时, 基于分子对接技术, 对葛根汤潜在活性物质与 UC 核心靶点进行分子对接, 其中发现 SRC 与槲皮素、芹菜素、木犀草素、山柰酚、柚皮素均具有较佳的亲和活性, 免疫组化、Western blotting 实验表明葛根汤能够减少结肠组织中 SRC 蛋白的表达。基于网络药理学与实验验证相结合的研究方法为临床筛选治疗 UC 的有效中药复方提供了思路, 为组方开发新的适应证提供数据支持。但本研究只验证了核心靶点 SRC, 研究团队后续将围绕 SRC 探讨葛根汤调控 TNF 信号通路、PI3K/Akt 通路抗 UC 的分子机制, 以期明晰葛根汤治疗 UC 的多维机制, 为其临床应用及新

药开发提供更坚实的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yao L, Fang J, Zhao J W, et al. *Dendrobium huoshanense* in the treatment of ulcerative colitis: Network pharmacology and experimental validation [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 323: 117729.
- [2] 李欢, 张相安. 葛根在治疗炎症性肠病中的作用机制和应用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1428-1439.
Li H, Zhang X A. Research progress on mechanism and application of *Puerariae Lobatae Radix* in treatment of inflammatory bowel disease [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(4): 1428-1439.
- [3] Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A Meta-analysis of population-based cohort studies [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(6): 639-645.
- [4] Olén O, Erichsen R, Sachs M C, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: A Scandinavian population-based cohort study [J]. Lancet, 2020, 395(10218): 123-131.
- [5] Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis [J]. Lancet, 2023, 402(10401): 571-584.
- [6] Olfatifar M, Zali M R, Pourhoseingholi M A, et al. The emerging epidemic of inflammatory bowel disease in Asia and Iran by 2035: A modeling study [J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 204.
- [7] Wang X H, Zhang C, Liu L, et al. Effective materials and mechanisms study of Tibetan herbal medicine *Lagotis integra* W. W. Smith treating DSS-induced ulcerative colitis based on network pharmacology, molecular docking and experimental validation [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301: 115800.
- [8] Wang M, Fu R J, Xu D Q, et al. Traditional Chinese Medicine: A promising strategy to regulate the imbalance of bacterial flora, impaired intestinal barrier and immune function attributed to ulcerative colitis through intestinal microecology [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116879.
- [9] 潘卿荣, 豆小妮, 王佳佳. 近 20 年葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎可视化分析 [J]. 中外医药研究, 2024(10): 73-75, 169.
Pan Q R, Dou X N, Wang J J. Visualization and analysis of Gegen Qinlian Decoction in the treatment of ulcerative colitis in the last twenty years [J]. J Chin Foreign Med Pharm Res, 2024(10): 73-75, 169.
- [10] 张兆鹏, 李秋英, 于子晴, 等. 基于 Keap1/Nrf2 信号通路探讨葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜损伤

- 机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 6028-6031.
- Zhang Z P, Li Q Y, Yu Z Q, et al. Mechanism of Gegen Qinlian Decoction in treating intestinal mucosal injury in ulcerative colitis mice based on Keap1/Nrf2 signal pathway [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(24): 6028-6031.
- [11] 刘宝方, 徐斌, 陈雷. 葛根汤治疗骨关节炎的网络药理学分析及动物实验验证 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(2): 193-199.
- Liu B F, Xu B, Chen L. Pueraria Decoction in the treatment of osteoarthritis: Network pharmacology analysis and animal model validation [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2024, 28(2): 193-199.
- [12] 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.
- [13] 姜昕汝. 麻黄碱抑制流感病毒感染中“细胞因子风暴”的免疫调控作用及机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- Jiang X R. Ephedrine hydrochloride protects mice from influenza virus infection by suppressing excessive inflammatory reaction [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [14] 孙传菊, 赵懿清, 张彩娣, 等. 桂枝挥发油对急性肺炎小鼠的抗炎作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(20): 2413-2416.
- Sun C J, Zhao Y Q, Zhang C D, et al. Study on anti-inflammatory mechanism of volatile of *Ramulus Cinnamom* in acute pneumonia mice [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(20): 2413-2416.
- [15] 徐锋. 基于 NLRP3 炎症小体通路桂枝抗炎有效部位抗炎作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- Xu F. Study on the Anti-inflammatory mechanism of *Rimulus Cinnamomi* extracts with anti-inflammatory effects via NLRP3 inflammasome pathway [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinses Medicine, 2017.
- [16] 刘蓉, 何婷, 曾南, 等. 桂枝挥发油及桂皮醛抗流感病毒的机制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1460-1464.
- Liu R, He T, Zeng N, et al. Mechanism of anti-influenza virus of volatile oil in *Cinnamomi Ramulus* and cinnamaldehyde [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2013, 44(11): 1460-1464.
- [17] 王晓明, 许良葵, 罗佳波. 麻黄-桂枝药对抗炎、镇痛作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2): 179-184.
- Wang X M, Xu L K, Luo J B. Research on anti-inflammatory and analgesic effects of *Ephedrae Herba-Cinnamomi Ramulus* herb pair [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(2): 179-184.
- [18] 房伟. 白芍总苷的镇痛、抗炎活性研究 [J]. 中外医疗, 2017, 36(13): 124-125, 134.
- Fang W. The anti-inflammatory and analgesic activity of total glucosides of paeony [J]. China Foreign Med Treat, 2017, 36(13): 124-125, 134.
- [19] 高广淼, 杨玲玲, 杨秀娟, 等. 甘草及其内生菌通过调节肠道菌群和 Th17/Treg 细胞平衡改善三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(21): 6165-6175.
- Gao G M, Yang L L, Yang X J, et al. *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* and its endophytes ameliorate trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis by modulating intestinal flora and Th17/Treg cell balance [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(21): 6165-6175.
- [20] 孙笑奇, 李定邦, 何倩倩, 等. 生姜及其不同炮制品中化学成分含量及抗炎作用分析 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19(7): 25-31.
- Sun X Q, Li D B, He Q Q, et al. Research of levels variation and anti-inflammatory effects of ginger and its different processed products [J]. Asia Pac Tradit Med, 2023, 19(7): 25-31.
- [21] Alharbi K S, Nadeem M S, Afzal O, et al. Gingerol, a natural antioxidant, attenuates hyperglycemia and downstream complications [J]. Metabolites, 2022, 12(12): 1274.
- [22] 李安诺, 朱禹, 岳仁宋. 大枣对 2 型糖尿病大鼠摄食及肠道炎症损伤的影响及机制研究 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(19): 307-315.
- Li A N, Zhu Y, Yue R S. Effect and mechanism of jujube on food intake and intestinal inflammatory injury in type 2 diabetic rats [J]. Sci Technol Food Ind, 2024, 45(19): 307-315.
- [23] 赵荣华, 孙静, 包蕾, 等. 基于免疫调节探讨葛根汤颗粒治疗小鼠病毒性肺炎的作用机制 [J]. 中国药物警戒, 2024, 21(2): 132-136, 151.
- Zhao R H, Sun J, Bao L, et al. Mechanisms of Gegen Tang granules against viral pneumonia in mice based on immune regulation [J]. Chin J Pharmacovigil, 2024, 21(2): 132-136, 151.
- [24] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. 中草药, 2024: 55(12): 4204-4213.
- Liao Y N, Zhao K L, Guo H W. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024: 55(12): 4204-4213.
- [25] 张亚粉, 左振魁, 菅洪磊, 等. 白头翁合理中汤加减通

- 过调控 AMPK/mTOR/p70S6K 信号通路介导的自噬对小鼠溃疡性结肠炎的改善作用 [J]. 中成药, 2025, 47(7): 2198-2205.
- Zhang Y F, Zuo Z K, Jian H L, et al. Effects of Modified Baitouweng Decoction and Lizhong Decoction on the improvement of mouse ulcerative colitis through autophagy regulation via AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2025, 47(7): 2198-2205.
- [26] 柴常伟, 张海婧, 吴练秋. 基于网络药理学的砂仁抗溃疡性结肠炎机制研究 [J]. 药学学报, 2022, 57(11): 3345-3355.
- Chai C W, Zhang H J, Wu L Q. Mechanism of the anti-UC effect of *Fructus Amomi* based on network pharmacology [J]. Acta Pharm Sin, 2022, 57(11): 3345-3355.
- [27] 刘洪涛, 陈梦涵, 孙启慧, 等. 基于网络药理学和分子对接的金银花抗新型冠状病毒肺炎活性成分及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(11): 2459-2474.
- Liu H T, Chen M H, Sun Q H, et al. Anti-COVID-19 active ingredients and mechanism of *Lonicerae Japonicae Flos* based on network pharmacology and molecular docking [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(11): 2459-2474.
- [28] 杨蓉, 庄小禹, 李修龙, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定芍药甘草汤中 8 种成分 [J]. 中成药, 2021, 43(11): 2965-2969.
- Yang R, Zhuang X Y, Li X L, et al. Simultaneous determination of eight constituents in Shaoyao Gancao Decoction by UPLC-MS/MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(11): 2965-2969.
- [29] 肖垚垚, 朱菁, 刘心雨, 等. 芍药甘草汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7960-7969.
- Xiao Y Y, Zhu J, Liu X Y, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of Shaoyao Gancao Decoction and predictive analysis of its Q-Marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(24): 7960-7969.
- [30] 陈琴, 郑文惠, 白海英, 等. 甘草抗炎活性质量标志物筛选 [J]. 中成药, 2024, 46(9): 2841-2850.
- Chen Q, Zheng W H, Bai H Y, et al. Screening of anti-inflammatory activity Q-Markers for *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(9): 2841-2850.
- [31] 陶华明, 朱全红, 刘永宏. 草麻黄根的黄酮类成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(9): 1678-1682.
- Tao H M, Zhu Q H, Liu Y H. Flavonoids from roots of *Ephedra sinica* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2011, 42(9): 1678-1682.
- [32] 李亚娜. 麻黄甘草汤对 PAMs 炎症损伤的保护和抗 PRRSV 感染作用及其活性成分筛选 [D]. 荆州: 长江大学, 2023.
- Li Y N. Protective effect of Mahuang Gancao Decoction on PAMs inflammatory damage and anti-PRRSV infection and screening of active ingredients [D]. Jingzhou: Yangtze University, 2023.
- [33] 沈浩, 王瑞明. 基于网络药理学研究葛根汤治疗偏头痛的作用机制及实验验证 [J]. 浙江中医杂志, 2024, 59(2): 95-99.
- Shen H, Wang R M. Study on the mechanism and experimental validation of Gegen Tang in treating migraine based on network pharmacology [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2024, 59(2): 95-99.
- [34] 王佳宁, 王晨颖, 毕师诚, 等. 参苓白术散治疗溃疡性结肠炎的网络药理学分析及体内试验验证 [J]. 中国兽医学报, 2025, 45(4): 770-781.
- Wang J N, Wang C Y, Bi S C, et al. Network pharmacological analysis and *in vivo* experimental verification of Shenling Baizhu San in treatment of ulcerative colitis [J]. Chin J Vet Sci, 2025, 45(4): 770-781.
- [35] 高宗跃, 周晓丽. 抗炎消肿丸在大肠湿热型溃疡性结肠炎患者中的应用 [J]. 吉林中医药, 2025, 45(2): 186-190.
- Gao Z Y, Zhou X L. Application of Kangyan Xiaozhong pills in UC patients with the syndrome of dampness-heat in the large intestines [J]. Jilin J Chin Med, 2025, 45(2): 186-190.
- [36] 李雯雯, 王晶. 中药养阴降浊汤与耳穴贴压联合二甲双胍治疗糖尿病合并高脂血症的临床效果 [J]. 临床合理用药, 2025, 18(18): 92-95.
- Li W W, Wang J. Clinical effect of combining traditional Chinese medicine Yangyin Jiangzhuo Decoction and auricular point application with metformin in the treatment of diabetes mellitus complicated with hyperlipidemia [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2025, 18(18): 92-95.
- [37] 石绍顺, 王祉崙. 郭振武教授治疗咳嗽变异性哮喘的经验探讨 [J/OL]. 辽宁中医杂志, 2025: 1-11. [2025-07-18]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20250717.1837.043.html>.
- Shi S S, Wang Z Y. Exploration of professor Guo Zhenwu's experience in treating cough variant asthma [J/OL]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2025: 1-11. [2025-07-18]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20250717.1837.043.html>.
- [38] 陈程, 李警耀, 胡万祥, 等. 丝胶通过 Akt1 调控 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路对链脲佐菌素引起 INS-1 细

- 胞损伤的保护作用及其机制 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2025, 51(3): 590-598.
- Chen C, Li J Y, Hu W X, et al. Protective effect of sericin on streptozotocin-induced INS-1 cell damage by regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway through Akt1 and its mechanism [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2025, 51(3): 590-598.
- [39] Guo M T, Wang X Y. Pathological mechanism and targeted drugs of ulcerative colitis: A review [J]. Medicine, 2023, 102(37): e35020.
- [40] Li W Q, Liu Q Q, Shi J C, et al. The role of TNF- α in the fate regulation and functional reprogramming of mesenchymal stem cells in an inflammatory microenvironment [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1074863.
- [41] 张广静, 冯世军, 艾东方, 等. 颠倒散对玫瑰痤疮小鼠炎症反应及 IL-6/STAT3/NF- κ B 通路的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(9): 1318-1325.
- Zhang G J, Feng S J, Ai D F, et al. Effect of Diandaosan on inflammatory response and IL-6/STAT3/NF- κ B pathway of mice with rose acne [J]. J Guizhou Med Univ, 2024, 49(9): 1318-1325.
- [42] Hegazy S K, El-Bedewy M M. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF- κ B activation in ulcerative colitis [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(33): 4145-4151.
- [43] Ramalingam P, Poulos M G, Lazzari E, et al. Chronic activation of endothelial MAPK disrupts hematopoiesis via NF- κ B dependent inflammatory stress reversible by SCGF [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 666.
- [44] Akanda M R, Nam H H, Tian W S, et al. Regulation of JAK2/STAT3 and NF- κ B signal transduction pathways; *Veronica polita* alleviates dextran sulfate sodium-induced murine colitis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 100: 296-303.
- [45] Ye Z, Li Y Z, She Y Q, et al. Renshen Baidu powder protects ulcerative colitis via inhibiting the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 880589.
- [46] Li M Y, Luo H J, Wu X, et al. Anti-inflammatory effects of Huangqin Decoction on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice through regulation of the gut microbiota and suppression of the ras-PI3K-Akt-HIF-1 α and NF- κ B pathways [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1552.
- [47] Chen L P, Zhang C Y, Cao J J, et al. Yiyi Fuzi Baijiang Decoction alleviates ulcerative colitis partly by regulating TLR4-mediated PI3K/Akt and NF- κ B pathways [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 8780514.
- [48] Gao F, Zhu F, Shuai B, et al. Quercetin ameliorates ulcerative colitis by restoring the balance of M2/M1 and repairing the intestinal barrier via downregulating cGAS-STING pathway [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1351538.
- [49] Shibrya E E, Rashed R R, Abd El Fattah M A, et al. Apigenin and exposure to low dose gamma radiation ameliorate acetic acid-induced ulcerative colitis in rats [J]. Dose Response, 2023, 21(1): 15593258231155787.
- [50] Li B L, Du P L, Du Y, et al. Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats [J]. Life Sci, 2021, 269: 119008.
- [51] 曲一帆. 山奈酚缓解小鼠溃疡性结肠炎的肠道微生态机理研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021.
- Qu Y F. The Anti-inflammatory Effort of kaempferol on ulcerative colitis mice and its gut micro-ecological mechanism [D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2021.
- [52] Al-Rejaie S S, Abuhashish H M, Al-Enazi M M, et al. Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(34): 5633-5644.
- [53] Mehranfard N, Ghasemi M, Rajabian A, et al. Protective potential of naringenin and its nanoformulations in redox mechanisms of injury and disease [J]. Heliyon, 2023, 9(12): e22820.
- [54] 谢春燕, 谢刚, 季语竹. 柚皮素通过 miR-22 抑制 NLRP3 炎症小体并减轻溃疡性结肠炎大鼠模型肠屏障损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(9): 1573-1581.
- Xie C Y, Xie G, Ji Y Z. Naringenin inhibits NLRP3 inflammasome through miR-22 and reduces intestinal barrier damage in a rat model of ulcerative colitis [J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(9): 1573-1581.
- [55] Xiu M X, Liu Y M, Chen G Y, et al. Identifying hub genes, key pathways and immune cell infiltration characteristics in pediatric and adult ulcerative colitis by integrated bioinformatic analysis [J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(9): 3002-3014.
- [56] 黄萍娥, 杨萍, 黄威, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨三七总皂苷治疗脓毒症的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(7): 1028-1034.
- Huang P E, Yang P, Huang Wei, et al. Study on the mechanism of Panax notoginsenosides in the treatment of sepsis based on network pharmacology and molecular docking [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(7): 1028-1034.
- [57] 戚曼, 王文萱, 付向磊, 等. 红花籽粕对小鼠的急性毒性及抗溃疡性结肠炎作用研究 [J]. 中草药, 2024, 55(8): 2601-2610.
- Qi M, Wang W X, Fu X L, et al. Acute toxicity and anti-ulcerative colitis effect of safflower seed meal in mice [J].

- Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(8): 2601-2610.
- [58] Han M, Liao W Y, Si X J, et al. Protective effects of Lactiseibacillus rhamnosus Hao9 on dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice [J]. J Appl Microbiol, 2022, 133(3): 2039-2049.
- [59] Aggeletopoulou I, Kalafateli M, Tsounis E P, et al. Exploring the role of IL-1 β in inflammatory bowel disease pathogenesis [J]. Front Med, 2024, 11: 1307394.
- [60] Xue H H, Li J J, Li S F, et al. Phillygenin attenuated colon inflammation and improved intestinal mucosal barrier in DSS-induced colitis mice via TLR4/Src mediated MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2238.
- [61] Chen S Y, Chu C T, Yang M L, et al. Amelioration of murine colitis by attenuated Salmonella choleraesuis encoding interleukin-19 [J]. Microorganisms, 2023, 11(6): 1530.
- [62] Berg D J, Davidson N, Kühn R, et al. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4⁺ TH1-like responses [J]. J Clin Invest, 1996, 98(4): 1010-1020.
- [63] Lindsay J O, Sandison A, Cohen P, et al. IL-10 gene therapy is therapeutic for dextran sodium sulfate-induced murine colitis [J]. Dig Dis Sci, 2004, 49(7/8): 1327-1334.
- [64] Moore K W, de Waal Malefyt R, Coffman R L, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor [J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 683-765.

[责任编辑 齐静雯]