

· 最新医学论著 ·

基于网络药理学探讨芍药甘草汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制

李鑫¹, 刘文^{1,2*}, 宋信莉¹, 石娅¹, 舒万芬¹, 张甘纯¹, 刘兴德¹

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550025)

摘要:目的 基于网络药理学的方法, 对芍药甘草汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制进行研究。方法 利用 TCMSP 平台和查找相关文献收集与筛选芍药甘草汤活性成分; 在 GeneCard、OMIM 和 DisGENET 数据库获取溃疡性结肠炎疾病靶点; 筛选芍药甘草汤与溃疡性结肠炎的交集靶点, 利用 STRING 数据库得到交集靶点蛋白的蛋白互作网络, 数据导入 Cytoscape 3.8.2 筛选得到核心靶点; 利用 DAVID 数据库对核心靶点进行基因本体论 (GO) 和 KEGG 通路富集分析, 并进行可视化分析; 相关分析结果通过 Cytoscape 3.8.2 进行网络拓扑结构分析。结果 筛选得到芍药甘草汤活性成分 107 个, 对应 298 个靶点, 得到溃疡性结肠炎靶点 2942 个, 芍药甘草汤治疗溃疡性结肠炎的核心靶点 43 个。GO 富集分析得到 247 个富集条目, 其中 BP 分析获得 195 个条目, CC 分析获得 13 个条目和 MF 分析获得 39 个条目。结论 芍药甘草汤可能是通过调控 STAT3、JUN、MAPK14、RELA、TNF、IL-6、AKT1、IL-1 β 、NFKB1 等靶点和 TNF 信号通路、NOD 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、炎性肠病 (IBD)、PI3K-Akt 等信号通路发挥抗炎、抗氧化应激等功能达到抗 UC 的作用。

关键词: 芍药甘草汤; 溃疡性结肠炎; 氧化应激; 炎症

中图分类号: R574.62

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.030.007

本文引用格式: 李鑫, 刘文, 宋信莉, 等. 基于网络药理学探讨芍药甘草汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(030): 29-36.

The Mechanism of Shaoyao Ganciao Decoction in the Treatment of Ulcerative Colitis Based on Network Pharmacology

LI Xin¹, LIU Wen^{1,2*}, SONG Xin-li¹, SHI Ya¹, SHU Wan-fen¹, ZHANG Gan-chun¹, LIU Xing-de¹

(1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou 550025; 2. Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou 550025)

ABSTRACT: Objective To study the mechanism of Shaoyao Ganciao Decoction in the treatment of ulcerative colitis based on the method of network pharmacology. **Methods** The active ingredients of Shaoyao Ganciao Decoction were collected and screened using TCMSP platform and related literature search; the disease targets of ulcerative colitis were obtained from GeneCard, OMIM and DisGENET databases; the intersection targets of Shaoyao Ganciao Decoction and ulcerative colitis were screened, and the STRING database was used The protein interaction network of the intersecting target proteins was obtained, and the data was imported into Cytoscape 3.8.2 to screen to obtain the core targets; the DAVID database was used to conduct Gene Ontology (GO) and KEGG pathway enrichment analysis on the core targets, and visualized analysis; The analysis results were analyzed by Cytoscape 3.8.2 for network topology. **Results** There were 107 active ingredients of Shaoyao Ganciao Decoction, corresponding to 298 targets, 2942 targets for ulcerative colitis, and 43 core targets for Shaoyao Ganciao Decoction in the treatment of ulcerative colitis. GO enrichment analysis yielded 247 enriched entries, of which 195 were obtained by BP analysis, 13 by CC analysis and 39 by MF analysis. **Conclusion** Shaoyao Ganciao

基金项目: 国家自然科学基金, 地区科学基金项目 (82060704); 贵州省特色功能食品与中药制剂开发攻关大平台黔教合 KY 字 [2020]006; 贵州中医药大学药用高分子材料研究中心 (贵中医党办发 [2019]70 号)。

作者简介: 李鑫, 硕士研究生, 从事中药新技术与新制剂。

通信作者*: 刘文, 教授, 博士研究生导师, 从事中药新技术与新制剂。

Decoction may regulate STAT3, JUN, MAPK14, RELA, TNF, IL-6, AKT1, IL-1 β , NFKB1 and other targets, as well as TNF signaling pathway, NOD-like receptor signaling pathway, and Toll-like receptor signaling pathway., HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling pathway, inflammatory bowel disease (IBD), PI3K-Akt and other signaling pathways play anti-inflammatory, anti-oxidative stress and other functions to achieve anti-UC effect.

KEY WORDS: Shaoyao Gancao Decoction; ulcerative colitis; oxidative stress; inflammation

0 引言

溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 是一种原因不明的慢性结肠和直肠炎症性肠病, 始于直肠的黏膜炎症, 并持续向近端扩展。典型症状为带血腹泻、腹痛、粪便急迫性和里急后重等^[1]。本病可发生在任何年龄段, 病情轻重不一, 反复发作, 难以根除, 现在尚无达到根治治疗的药物^[2]。因此寻找开发新的具有治疗效果的药物刻不容缓。

传统医学根据其临床表现可将其归属于“腹痛”“泄泻”“痢疾”“便血”“肠辟”等范畴。中医认为本病的病位在脾胃和大小肠, 与肝肾关系密切, 治疗上多从调理脾胃、肝、肾、大小肠等多方面着手^[3]。芍药甘草汤是《伤寒论》中的经典方剂, 治伤寒伤阴, 经脉失濡, 腿脚挛急, 肝脾不和, 脘腹疼痛。白芍甘草二药合用, 酸甘化阴, 调和肝脾, 缓急止痛, 现代药理研究表明具有解痉、镇静、镇痛、抗炎的作用^[4-5]。临床研究证实具有治疗 UC 的作用, 但具体作用机制尚不清楚^[6-7]。

网络药理学通过多学科将药物、靶点、疾病之间的相互关系交叉整合, 从而系统的阐明药物的作用的机制^[8]。这与中药及中药复方多成分、多靶点、多途径治疗疾病的思想相吻合, 为中药复方靶点预测、作用机制提供了新的研究方法与科学的技术支持。本研究利用网络药理学方法, 探索芍药甘草汤治疗 UC 的物质基础及作用机制, 为药物的开发和应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 芍药甘草汤活性成分及作用靶点收集

通过 TC MSP 数据库 (<http://tcmsp.com/tcmsp.php>) 获取芍药甘草汤中 2 种药物的所有成分。化合物要发展成为药物需要具有良好的口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 和类药性 (drug-likeness, DL), 根据 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 的两个 ADME 属性值进行活性成分的筛选以获得药物活性成分及相应的靶点蛋白。同时, 结合文献检索

补充 $OB < 30\%$ 或 < 0.18 但确实具有药理活性的成分, 最终整合确定芍药甘草汤主要活性成分。通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对靶点蛋白名称进行标准化, 物种选择“homo sapiens”, 获得蛋白的基因名称。

1.2 疾病靶点收集

以“ulcerative colitis”为关键词, 通过 Gene Card (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 和 DisGENET (<https://www.disgenet.org/>) 数据库得到与 UC 相关的疾病靶点。在 GeneCard 数据库中, Score 值越高则代表该靶点与疾病关系越密切, 靶点过多时设定 Score 值大于中位数的目标靶点为 UC 的潜在靶点。合并 3 个数据库检索的结果, 筛除重复值后得到 UC 靶点。

1.3 核心靶点筛选和蛋白互作网络 (PPI) 构建

为明晰芍药甘草汤活性成分相关靶点与 UC 靶点之间的相互作用, 使用 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 在线工具绘制二者相交靶点的韦恩图。将交集靶点提交至 STRING (<https://stringdb.org/>) 数据库, 构建 PPI 网络模型, 蛋白种属设置为“homo sapiens”, 最小互相作用阈值设定为“highest confidence” (> 0.9), 其余设置均为默认设置。将结果通过 Cytoscape 3.8.2 对结果进一步分析, 将 Degree 值大于 2 倍中值的节点确定为核心靶点, 构建得到 PPI 网络图。

1.4 基因本体论 (GO) 和通路富集分析

将芍药甘草汤治疗 UC 的核心靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 选择生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组成 (cellular component, CC) 选项得到 GO 生物功能分析结果, 选择 KEGG pathways 选项得到 KEGG 通路富集分析结果。使用 bioinformatics (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 平台以条形图与气泡图的可视化形式呈现富集结果。

1.5 “药物成分 - 靶点 - 通路”网络图的构建

运用 Cytoscape 3.8.2 软件, 将活性成分、核心靶点和通路导入, 构建“药物成分 - 靶点 - 通

路”网络。利用 Cytoscape 3.8.2 内置工具分析该网络连接度 (Degree)、介度 (Betweenness) 及紧密度 (Closeness) 等参数,判断关键靶点发挥药效的主要活性成分及作用机制。

2 结果

2.1 芍药甘草汤活性成分靶点

通过检索,最终得到白芍活性成分 15 个,甘草活性成分 95 个,去除三个重复值共得到 107 个活性成分。利用 TCMSIP 数据库查找和文献补充得到白芍成分作用靶点 138 个,甘草成分作用靶点 1833 个,其中有 9 个化合物未找到相应的靶点,合并删除重复值得芍药甘草汤 297 个靶点。

2.2 疾病靶点的获取

通过 GeneCard 获得 UC 相关靶点 4623 个,通过设定 Score> 中位数 (1.5) 的靶点为治疗 UC 的潜在靶点,最后获得相关靶点 2325 个,合并 DisGENET 获取的 1458 个和 OMIM 获得的 110 个相关靶点,删除重复靶点,得到疾病靶点 2942 个。

2.3 核心靶点筛选和 PPI 网络构建

将芍药甘草汤中的 297 个药物靶点与 UC 相关的 2942 个疾病靶点通过 Venny 2.1.0 软件取交集,绘制韦恩图,如图 1,获得 190 个交集靶点。将交集靶点导入 STRING 数据库中,下载得到的结果数据导入 Cytoscape 软件中,进行拓扑学分析,以 Degree 值 ≥ 2 倍中值 (14) 得到 43 个靶点,见图 2,这些靶点与其他靶点关联度密切,可能在治疗 UC 中占据重要地位,为治疗 UC 的核心靶点。

2.4 GO 富集分析结果

将 43 个核心靶点通过 DAVID 数据库进行 GO 富集分析,以 $P < 0.01$, $FDR < 0.05$ 为限定条件,结果得到 247 个富集条目,其中 BP 分析获得 195 个条目,主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、以 DNA 为模板的转录正调控、凋亡过程的负调控、一氧化氮生物合成过程的正调控、凋亡过程、炎症反应等;CC 分析获得 13 个条目,主要涉及核质、胞质溶胶、细胞外空间、蛋白质复合物、I-kB/NF-kB 复合体、细胞质、线粒体等;MF 分析获得 39 个条目,主要涉及转录因子结合、酶结合、相同的蛋白质结合、蛋白质异二聚体活性、蛋白质复合物结合等。富集分析结果前 20 的条目,见图 3。

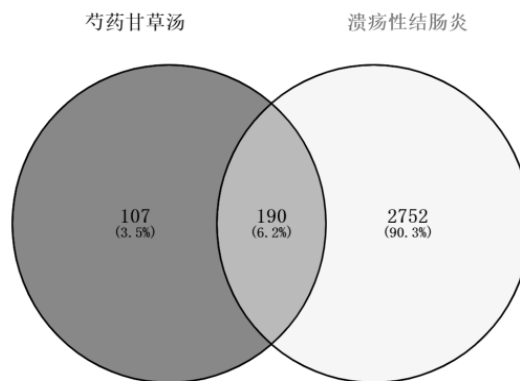


图 1 芍药甘草汤与溃疡性结肠炎交集靶点韦恩图

注:节点大小由小至大对应度值越大,边的粗细与蛋白的结合分值呈正相关关系。

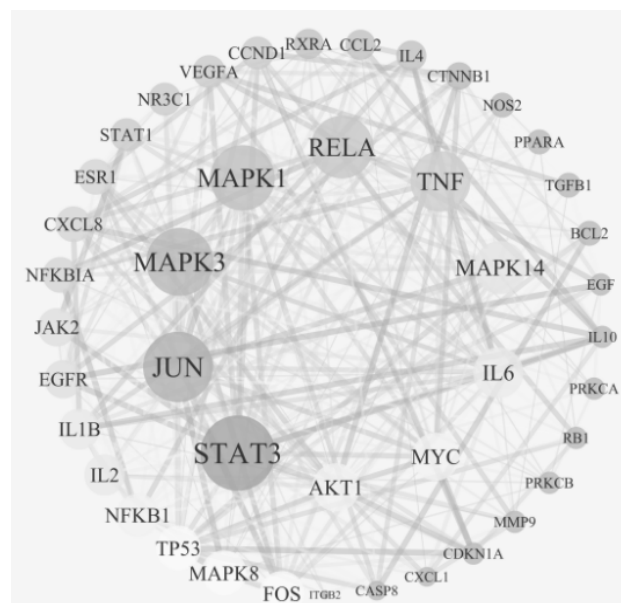


图 2 核心靶点 PPI 网络图

2.5 通路富集分析结果

43 个核心靶点通路富集共获得 104 条通路 ($P < 0.01$, $PDR < 0.01$), 主要涉及 TNF 信号通路、NOD 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、炎症肠病 (IBD)、PI3K-Akt 信号通路等。前 30 条通路相关信息,见图 4。

2.6 “药物成分 - 靶点 - 通路”网络图的构建

将前 30 条通路以及通路中潜在的靶点与其相关的药物成分导入 Cytoscape3.8.2 软件中,得到“药物成分 - 靶点 - 通路”网络图,如图 5。该网络共有 161 个节点 (89 个成分、42 个靶点、30 条通路) 和 831 条边。

3 讨论

目前,UC 的病因和发病机制尚不清楚,一般认

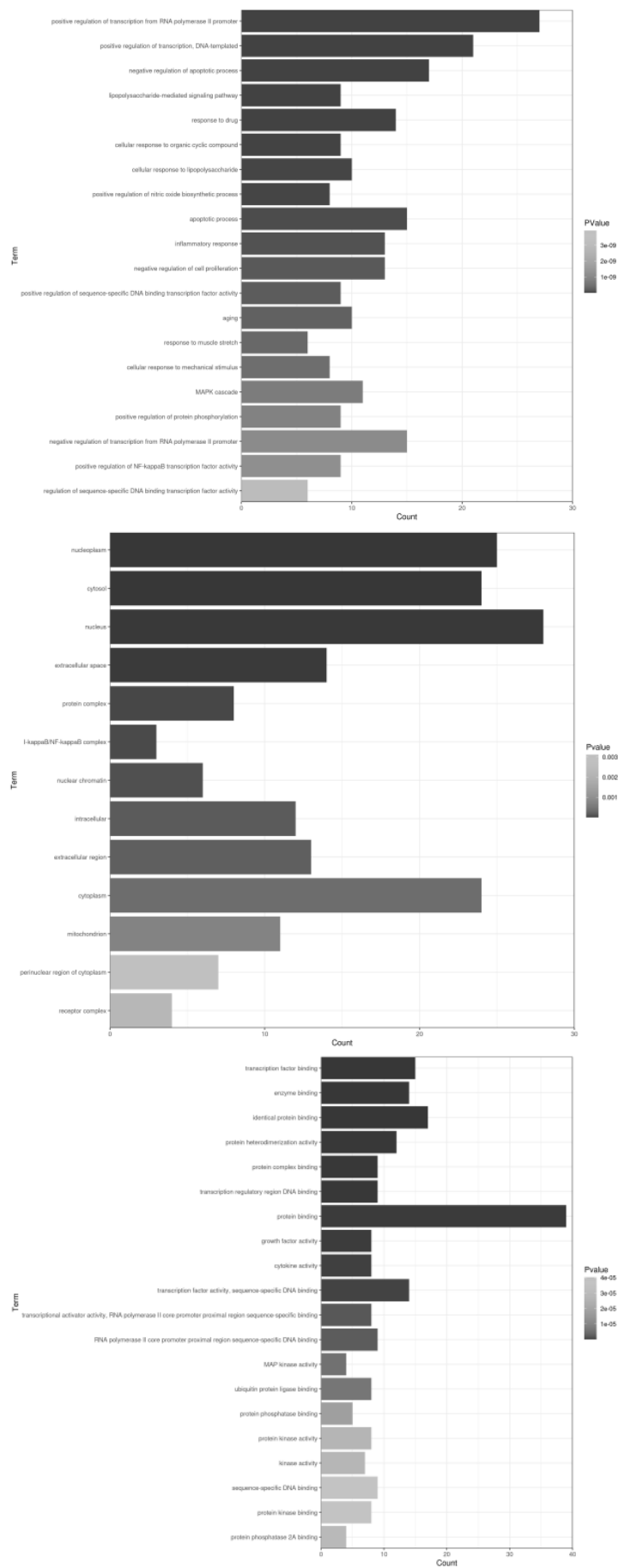


图3 芍药甘草汤核心靶点 GO 条目

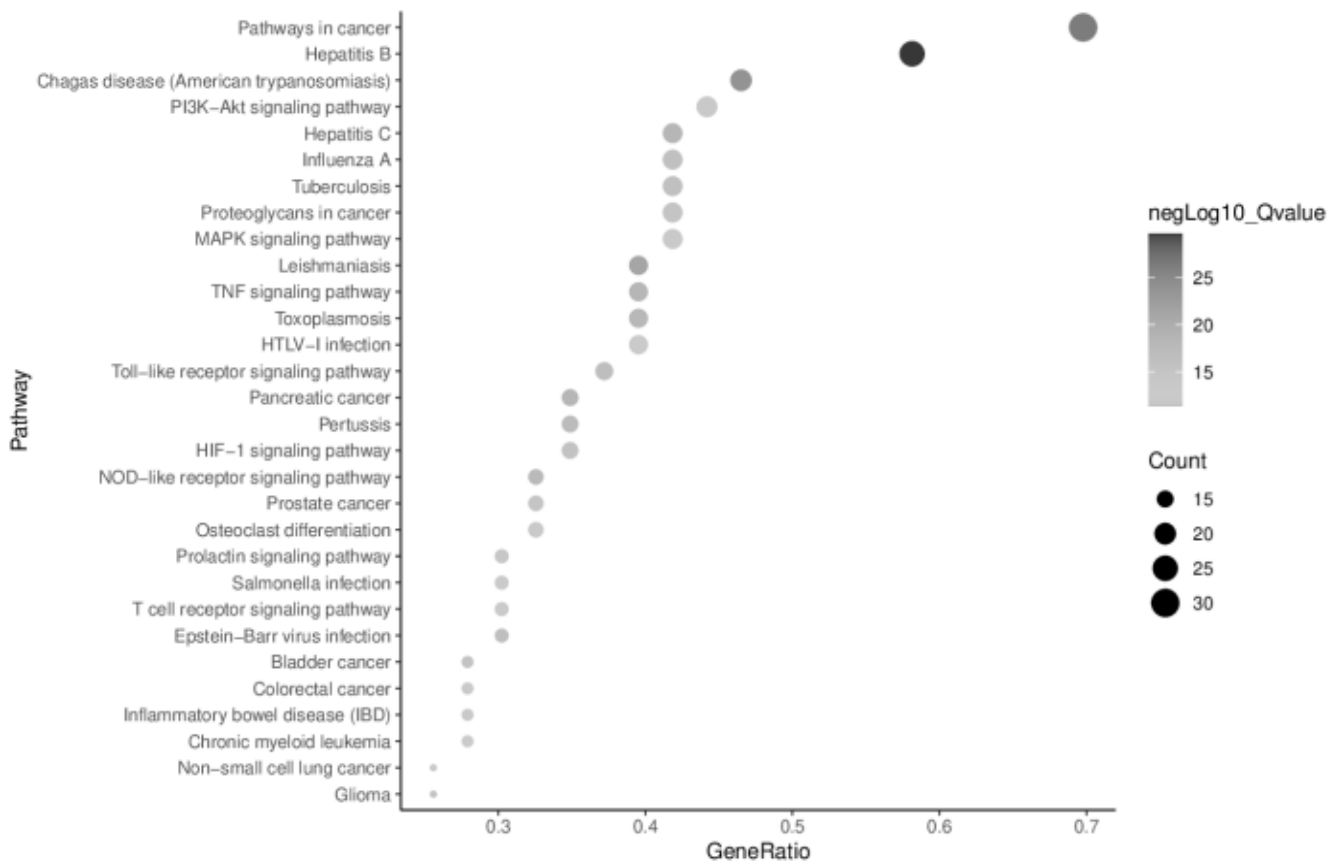


图 4 排名前 30 的通路富集分析结果气泡图

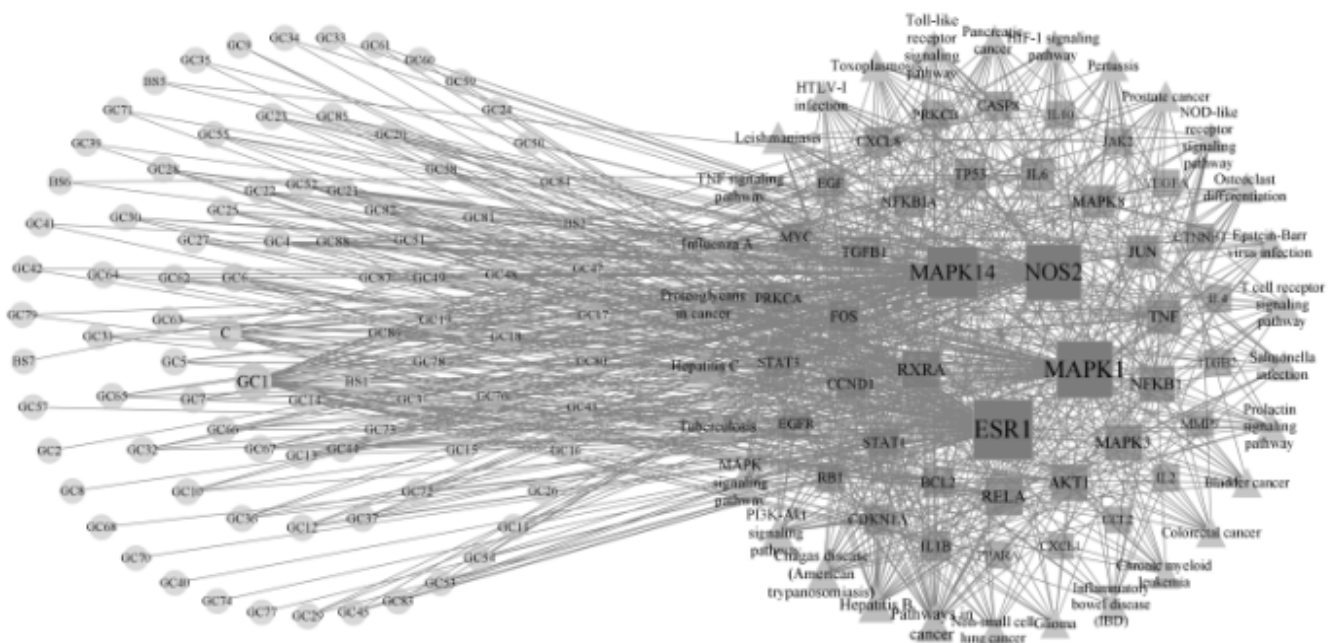


图 5 “药物成分 - 靶点 - 通路”网络图

为是与遗传、环境、微生物和免疫等因素复杂相互作用的结果,但炎症和氧化应激被认为是 UC 病理生理的基本机制^[9]。现在研究证明 UC 治疗过程涉及多条通路,且各通路之间相互作用,因此寻找多靶点、多环节、多系统的可调控多条信号通路发挥疗效的中药复方成为治疗 UC 的趋势^[10-11]。本研究利用网络药理学科学系统的分析芍药甘草汤对 UC 的作用机制,为 UC 的治疗提供新的可能。

网络药理学对于芍药甘草汤的研究是通过在 TCMS 数据库分别以芍药、甘草为关键词搜索化学成分,方中所用的蜜炙甘草与甘草药材的化学成分类型没有明显变化,但是其中主要化学成分的含量发生了变化,其中甘草酸、甘草皂苷 G2、甘草皂苷 E2 的含量蜜炙高于生品,这一定程度上可说明白芍、甘草化学成分可代表全方的化学成分^[12-13]。

筛选得到 6 个白芍成分为 β -谷甾醇、儿茶素、芍药苷、芍药内酯苷、没食子酸、山奈酚和甘草排名靠前的成分为槲皮素、甘草查而酮 A、芒柄花黄素、甘草次酸、异甘草素、甘草酸。目前研究发现芍药苷具有显著的抗炎、抗肿瘤、镇痛、解痉的作用^[14],在 UC 治疗方面,芍药苷可以抑制肠系膜和结肠组织中 NLRP3 蛋白并抑制细胞因子 IL-1 β 的释放^[15],也可通过抑制 TLR5 的表达以及 T 细胞活化,减轻小鼠溃疡性结肠炎。抑制小鼠 MAPK/NF- κ B 途径和细胞凋亡来预防结肠炎,在此过程中芍药苷不止体现抗炎作用,很可能其抗氧化、镇痛等效果同时作用于 NF- κ B 信号通路发挥治疗作用^[16-18]。方新华等^[19]研究芍药内酯苷对 UC 的治疗,结果发现芍药内酯苷可显著降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10、5-HT 水平,TLR4、MyD 88 和 NF- κ B p65 的蛋白表达也显著降低,Tollip 的表达上调,证明其发挥治疗作用。没食子酸具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤的作用,在治疗 UC 方面,没食子酸显著增加 IL-4 和 IL-10 的表达,下调了 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等表达,有效抑制 TNBS 诱导的 NF- κ B 信号传导通路^[20]。现代研究发现,甘草查而酮 A 具有显著的抗炎抗氧化等活性,并且能够显著的抗 DSS 诱导的 UC,作用机制很可能通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎和和激活 Nrf2 信号通路发挥抗氧化作用^[21]。甘草酸具有抗炎、抗变态反应、抗溃疡性结肠炎、抗病毒、抗肿瘤等作用,罗琪明^[22]经直肠及口服途径给药甘草酸苷治疗 UC 大鼠后,结肠组织中髓过氧化物酶(MPO)活性降低,超氧化物歧化酶(SOD)活

性增加、丙二醛(MDA)含量降低,显示甘草酸苷对炎症性肠病有明显治疗作用。甘草次酸能够调节 NF- κ B 和 I κ B 等转录因子的磷酸化,对溃疡性小鼠显现较好的治疗效果^[23]。异甘草素能够抑制巨噬细胞向 M2 型转化及下调 COX-2 和 iNOS 表达和 ERK1/2 和 p38 的磷酸化,以及 NF- κ B 的激活,从而改善溃疡性结肠炎症反应^[24-25]。槲皮素、山奈酚、 β -谷甾醇、儿茶素等成分具有抗炎、抗氧化等作用,可以在未来继续深入研究其在 UC 治疗中的作用。以上结果表明,芍药甘草汤在对 UC 的治疗可能是通过多种成分的协同达到治疗效果。

本研究预测得到 STAT3、JUN、MAPK14、RELA、TNF、IL-6、AKT1、IL-1 β 、NFKB1 等为芍药甘草汤治疗 UC 的核心靶点。TNF- α 、IL-6、IL-1 β 为典型的促炎细胞因子,促炎细胞因子的过度产生和抑炎症因子的生成不足是促使 UC 发生的重要环节^[26-27]。STAT3 与增殖、凋亡、细胞周期调控等过程有关,在 UC 病变肠粘膜中,STAT3 及其活化形式磷酸化 STAT3 水平均升高,参与各种细胞因子和生长因子包括干扰素(IFN)、表皮生长因子(EGF)、IL-5、IL-6 等的反应^[28]。MAPK14 (p38 α) 在 UC 疾病进程中发挥着重要的作用,通过复杂的信号途径调控 TNF- α 、IL-1 β 的等促炎因子的释放^[29]。NFKB1 是核因子 κ B(NF- κ B) 家族一组关键转录因子,参与多种调节过程,包括先天和适应性免疫反应、细胞生长、凋亡和组织分化,UC 等慢性炎症的发生与其关系密切^[30]。芍药甘草汤可能通过作用于以上这些靶点发挥治疗 UC 的作用。

GO 功能分析结果表明,芍药甘草汤中的活性成分可能是核质、胞质溶胶、细胞外空间、蛋白质复合物、I- κ B/NF- κ B 复合体、细胞质、线粒体等细胞组分参与 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、以 DNA 为模板的转录正调控、凋亡过程的负调控、一氧化氮生物合成过程的正调控、凋亡过程、炎症反应等生物学过程。这些结果提示了芍药甘草汤可能通过多组分参与多个生物过程从而协同发挥了对 UC 的治疗。

KEGG 功能分析结果表明,芍药甘草汤治疗 UC 可能与参与干预 TNF 信号通路、NOD 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、炎性肠病(IBD)、PI3K-Akt 信号通路等有关。TNF- α 为 TNF 核心家族成员之一,其在 UC 中发挥的作用主要有 TNF- α 促进

NF- κ B 进一步活化、增加上皮细胞通透性、刺激基质金属蛋白酶 MMPs 产生、刺激促炎因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、MMP-1、MMP-3 等的合成与分泌,使炎症反应不断扩大和持续^[31]。研究显示,芍药甘草汤中的活性成分还可能通过作用于 TNF 信号通路中 JUN、FOS、MAPK14、TNF、NFKB1、IL-6、IL-1 β 等靶点,达到对 UC 的治疗。MAPK 通路在细胞的生长、生化、应激、炎症反应等方面发挥调控作用,MAPK 信号通路,通过 ERK、JNK 和 p38 三条级联反应途径,调控 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等炎症因子的转录,从而导致肠道黏膜炎症的发生^[32]。另外研究结果分析发现,芍药甘草汤中的活性成分可能作用于 TNF、NFKB1、IL1B、AKT1、JUN、TGFB1、FOS 等关键靶点,达到对 MAPK 信号通路的调控,从而降低 UC 炎症反应。Toll 样受体信号通路参与了免疫系统的应答,能够激活 NF- κ B 引起促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF 等的基因转录,进而使一系列炎症反应发生^[33]。研究发现芍药甘草汤活性成分可能作用于 JUN、CXCL8、STAT1、FOS、MAPK14、TNF、NFKB1、IL-6、IL1B、AKT1、MAPK1、MAPK3 等靶点,调节 Toll 信号通路的免疫应答,降低炎症反应。PI3K-Akt 信号通路在肠道炎症中发挥重要作用,AKT 是 PI3K 下游的直接靶蛋白,AKT 活化后启动下游信号通路,释放 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、干扰素-1(IFN-1) 等炎症因子和 Fas/FasL、Caspase9 等促凋亡蛋白,从而维持肠道炎症、促进肠上皮细胞凋亡,导致疾病迁延难愈,癌变率增高^[34]。以上的通路与 UC 的发生发展有着密切关系,通路上存在着许多芍药甘草汤活性成分可以作用的靶点,芍药甘草汤对 UC 的治疗可能是对多条通路的协同调控达到治疗。

4 结论

芍药甘草汤可能是通过调控 STAT3、JUN、MAPK14、RELA、TNF、IL-6、AKT1、IL-1 β 、NFKB1 等靶点和 TNF 信号通路、NOD 样受体信号通路、Toll 样受体信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、炎性肠病 (IBD)、PI3K-Akt 等信号通路发挥抗炎、抗氧化应激等功能达到抗 UC 的作用。为揭示芍药甘草汤在治疗 UC 上是多成分、多靶点、多通路协同作用的结果,为中药的开发与疾病的治疗提供了新的思路与参考。

参考文献

- [1] RUBERLEI G O,SABINO D A,FERREIRA A L,et al. Dilodendron bipinnatum Radlk. extract alleviates ulcerative colitis induced by TNBS in rats by reducing inflammatory cell infiltration, TNF- α and IL-1 β concentrations, IL-17 and COX-2 expressions, supporting mucus production and promotes an antioxidant effect[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020,269:113735.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法论 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:1158-11159.
- [3] 何碧霞, 朱延涛. 中医药治疗溃疡性结肠炎研究进展 [J]. 新中医, 2020,52(13):21-23.
- [4] 曲缘章, 马生军, 朱广伟, 等. 芍药甘草汤的历史沿革与现代研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(06):216-225.
- [5] 朱广伟, 张贵君, 汪萌, 等. 中药芍药甘草汤基原及药效组分和药理作用研究概况 [J]. 中华中医药杂志, 2015,30(08):2865-2869.
- [6] 陈晓峰, 谢君. 不同芍药甘草配伍用于溃疡性结肠炎的治疗作用及机制研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017,37(10):1074-1077.
- [7] 李德斌. 参苓白术散和芍药甘草汤治疗溃疡性结肠炎 36 例 [J]. 内蒙古中医药, 2013,32(19):42-43.
- [8] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角 [J]. 中华中医药杂志, 2019,34(07):2873-2876.
- [9] WANG D,ZHANG Y Q, YANG S,et al. A polysaccharide from cultured mycelium of Hericium erinaceus relieves ulcerative colitis by counteracting oxidative stress and improving mitochondrial function[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019,125:572-579.
- [10] 姚燕琴, 孙文浩, 朱行睿, 等. 中药多途径治疗溃疡性结肠炎的疗效及对炎症因子的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2019,36(13):1692-1696.
- [11] 王新月, 王建云. 溃疡性结肠炎中医药治疗的关键问题与优势对策 [J]. 中华中医药杂志, 2012,27(02): 263-267.
- [12] 何丽仙, 黄忠京, 谭倪, 等. HPLC 研究芍药甘草汤合煎与分煎的化学成分变化 [J]. 云南师范大学学报(自然科学版), 2009,29(06):32-35.
- [13] 姚玲玲, 柯昌强, 刘佳, 等. 不同炮制程度中药饮片蜜炙甘草的次生代谢化学成分组学研究 [J]. 药学学报, 2021,56(5):9.
- [14] 张燕丽, 田园, 付起凤, 等. 白芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2021,49(02):104-109.
- [15] 李兰珍, 李双燕, 王辉, 等. 芍药苷对 DSS 诱导的慢性溃疡性结肠炎大鼠结肠 Beclin1、Bcl-2 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2020,27(06):885-889.
- [16] 王小静, 罗霞, 赵忠正, 等. 芍药苷通过抑制 TLR5 表达及 T 细胞活化减轻葡聚糖硫酸钠诱

- 导的小鼠溃疡性结肠炎[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2020,36(08):673-679.
- [17] 李猛. 芍药苷治疗溃疡性结肠炎的实验研究[D]. 南京大学,2020.
- [18] GU P Q,ZHU L,LIU Y J,et al. Protective effects of paeoniflorin on TNBS-induced ulcerative colitis through inhibiting NF-kappaB pathway and apoptosis in mice[J]. International Immunopharmacology,2017,50:152-160.
- [19] 方新华,吴鑫,朱雪梅,等. 芍药内酯苷通过TLR4通路对大鼠溃疡性结肠炎的治疗作用及Tollip表达的调控作用(英文)[J].Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences,2016,25(05):366-372.
- [20] ZHU L,GU P Q,SHEN H. Gallic acid improved inflammation via NF- κ B pathway in TNBS-induced ulcerative colitis[J]. International Immunopharmacology,2019,67:129-137.
- [21] 刘冬羽. 甘草总黄酮及甘草查尔酮A对溃疡性结肠炎的治疗作用及其分子机制研究[D]. 北京协和医学院,2016.
- [22] 罗琪明. 甘草酸苷对炎症性肠病模型大鼠组织病理学和MPO、SOD、MDA影响的实验研究[D]. 西南医科大学,2020.
- [23] JEON Y D,KANG S H,BANG K S,et al. Glycyrrhetic Acid Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Vivo[J]. Molecules,2016,21(4):523.
- [24] 冯言晓. 异甘草素对氧化偶氮甲烷和右旋葡聚糖苷钠诱导小鼠炎症相关结肠癌的预防作用及其机制[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(08):873-878.
- [25] HEE C Y,KYUNGB J,SUNG C H,et al. Isoliquiritigenin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through the inhibition of MAPK pathway[J]. International immunopharmacology,2016,31:223-232.
- [26] 周海新,麦联任,张达坤. 集落刺激因子、干扰素- β 及肿瘤坏死因子- α 在溃疡性结肠炎中的检测价值[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(24):2623-2625+2628.
- [27] 李晓东,张学彦,郑磊,等. 白细胞介素在溃疡性结肠炎中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(01):4-7.
- [28] 卫江鹏,刘刚,张霆,等. 溃疡性结肠炎患者肠道机械屏障变化与STAT3信号通路关系的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(01):47-50.
- [29] 杨先礼,徐明婧. 雷公藤多苷对溃疡性结肠炎大鼠炎症因子及结肠组织丝裂原p38活化蛋白激酶和核因子- κ Bp65蛋白表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(08):975-978.
- [30] 赵翠娟,王承党. c-Jun氨基末端激酶选择性抑制剂对葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎的影响[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(05):515-518.
- [31] 李婷婷. P21活化的蛋白激酶2通过磷酸化原癌基因蛋白c-Jun促进细胞转化[D]. 郑州大学,2010.
- [32] BORM MEA,BODEGRAVEN AA,MULDER CJJ,et al. A NFkB1 promoter polymorphism is involved in susceptibility to ulcerative colitis[J]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111),2005,32(6):401-405.
- [33] 谢晶日,许明月,刘朝霞. 肿瘤坏死因子- α 在溃疡性结肠炎中的作用[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(10):1887-1888.
- [34] 成慧娟,吕小平. PI3K-AKT信号转导通路与炎症性肠病关系的研究进展[J]. 广东医学,2014,35(02):297-299.