

利用生物信息学方法分析青黛治疗溃疡性结肠炎的 药理作用机制

张卉青¹, 韦卓纯¹, 林 绘¹, 方泽慧¹, 张 越², 仲 春³, 黄卫娟¹

(1. 东莞市滨海湾中心医院临床药学科, 广东 东莞 523900;

2. 青岛市即墨区人民医院药剂科, 山东 青岛 266200;

3. 上海市北蔡社区卫生院药剂科, 上海 200000)

摘要:目的 通过网络药理学方法探索青黛治疗溃疡性结肠炎的药理作用机制。方法 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库获得青黛的主要化学成分及其有效靶点, 根据药物代谢动力学参数筛选有效活性成分和潜在作用靶点, 通过 GeneCards、OMIM、TTD、DRUGBANK 数据库获取溃疡性结肠炎的潜在治疗靶点, 通过制作韦恩图得到共同靶点; 应用 String 数据库进行蛋白质相互作用分析, 并构建 PPI 网络图挖掘潜在的蛋白质功能模块, 并进行 GO 和 KEGG 富集分析; 通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物成分-靶点-通路”网络图, 并进行数据分析。结果 共筛选到 64 个青黛成分靶点, 溃疡性结肠炎相关靶点 1599 个, 从而得到药物-疾病共靶点 32 个, 富集于细胞因子受体 (cytokine receptor binding)、DNA 结合转录因子 (DNA-binding transcription factor binding)、血红素结合 (heme binding) 等生物学功能, 以及脂质和动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、乙型肝炎 (hepatitis B)、EB 病毒感染 (epstein-bar virus infection) 等疾病相关信号通路。结论 青黛治疗溃疡性结肠炎的主要活性成分为靛玉红, 主要通过调节 RELA、TNF、IKKB、CASP3、MAPK14、CASP8 等靶点, 抑制细胞炎症反应, 改善肠道上皮细胞功能, 从而达到治疗溃疡性结肠炎的目的。

关键词: 青黛; 溃疡性结肠炎; 炎症因子; 网络药理学; 靶点预测

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.06.002

文章编号: 1006-1959(2024)06-0007-07

Pharmacological Mechanism of Qingdai in the Treatment of Ulcerative Colitis by Bioinformatics Methods

ZHANG Hui-qing¹, WEI Zhuo-chun¹, LIN Hui¹, FANG Ze-hui¹, ZHANG Yue², ZHONG Chun³, HUANG Wei-juan¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, Dongguan Marina Bay Central Hospital, Dongguan 523900, Guangdong, China;

2. Department of Pharmacy, Qingdao Jimo District People's Hospital, Qingdao 266200, Shandong, China;

3. Department of Pharmacy, Shanghai Beicai Community Health Center, Shanghai 200000, China)

Abstract: Objective To explore the pharmacological mechanism of Qingdai in the treatment of ulcerative colitis by network pharmacology.

Methods The main chemical components and effective targets of Qingdai were obtained through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) database. The effective active components and potential targets were screened according to the pharmacokinetic parameters. The potential therapeutic targets of ulcerative colitis were obtained through GeneCards, OMIM, TTD and DRUGBANK databases, and the co-targets were obtained by making Venn diagram. String database was used for protein interaction analysis, PPI network diagram was constructed to mine potential protein function modules, and GO and KEGG enrichment analysis were performed. The "drug component-target-pathway" network diagram was constructed by Cytoscape 3.7.2 software and data analysis was performed. **Results** A total of 64 Qingdai component targets and 1599 ulcerative colitis-related targets were screened, and 32 drug-disease co-targets were obtained, which were enriched in biological functions such as cytokine receptor binding, DNA-binding transcription factor binding, and heme binding, as well as lipid and atherosclerosis (lipid and atherosclerosis), hepatitis B (hepatitis B), EB virus infection (epstein-bar virus infection) and other disease-related signaling pathways.

Conclusion Indirubin is the main active ingredient of Qingdai in the treatment of ulcerative colitis, mainly by regulating RELA, TNF, IKKB, CASP3, MAPK14, CASP8 and other targets, inhibiting cellular inflammatory response, improving intestinal epithelial cell function, so as to achieve the purpose of treating ulcerative colitis.

Key words: Qingdai; Ulcerative colitis; Inflammatory factor; Network pharmacology; Target prediction

基金项目: 东莞市社会发展科技项目 (编号: 20211800900442)

作者简介: 张卉青 (1990.3-), 女, 河南商丘人, 本科, 主管药师, 主要从事临床药学研究

通讯作者: 黄卫娟 (1969.11-), 女, 广东惠州人, 本科, 主任药师, 主要从事临床药学研究

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种常见的特发性炎症性肠病,其发病机制受多种因素影响,包括饮食、环境、遗传易感性、上皮屏障缺陷、免疫反应失调等^[1-4]。目前临床上尚无彻底治愈 UC 的方法,西医治疗以控制急性发作、黏膜修复、维持缓解、减少复发、预防并发症发生为主,治疗药物包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素类、免疫抑制剂、生物制剂等^[5]。中医将 UC 归为中医学“肠癖”“痢疾”“便血”等病范畴,通过辨证施治给予口服中药治疗或中药灌肠治疗^[6,7]。中药青黛具有清热、解毒、凉血、定惊的功效,历代医家多用其治疗疮疡疔毒、惊厥躁动、吐血便血等症。现代临床将其用于促进皮肤黏膜愈合、溃疡性结肠炎、白血病等^[8-10]。本研究采用网络药理学研究方法,探索青黛治疗溃疡性结肠炎的药理作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 青黛相关靶点筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库获得青黛的化学组分,根据口服生物利用度(oral bioavailability, OB)及类药性(drug-likeness, DL)药物代谢动力学参数进行活性成分初步筛选,以获得活性化合物及其作用的蛋白质靶点,并根据已发表的文献报道补充未检测到的活性化合物的已知靶点。最后使用 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)对化合物的蛋白质靶点名称进行统一规范。

1.2 UC 相关靶点的筛选 以“Ulcerative Colitis”为关键词,在 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)、DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/home/>)中获取 UC 相关靶点,并以 DrugBank 数据库(<http://www.godrugbank.com>)中临床一线治疗药物的靶点为补充。合并 3 个数据库得到的靶点后,删除重复值最终得到 UC 潜在治疗靶点。

1.3 青黛成分-UC 靶点 PPI 网络构建 利用 R 语言

将青黛成分相关靶点与 UC 靶点取交集绘制韦恩图,获取两者共有靶点,即青黛治疗 UC 的潜在作用靶点。将获得的共有靶点导入 String 数据平台(<http://cn.string-db.org/>),生物类型设定为“Homo sapiens”,最小互作阈值设定为“Highest confidence”(0.9),其余选项设为默认值,得到蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图。

1.4 共有靶点 GO 功能与 KEGG 通路富集分析 GO 对基因和蛋白质功能进行限定和描述,将基因功能分为 3 个部分:细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)。KEGG 是一个整合基因组、化学和系统功能信息的数据库。将获取的共有靶点输入 Metascape 数据平台(<http://metascape.org/gp/index.html>),设置 $P < 0.01$,进行 GO 及 KEGG 富集分析,对结果进行可视化分析,得到青黛治疗 UC 的生物功能和信号通路。

1.5 药物成分-靶点-通路网络图构建 运用 CytoScape3.7.1 构建药物成分-靶点-通路网络图,利用 CytoScape3.7.1 内置工具包分析成分及靶点的网络拓扑参数,包括连接度(degree)、介度(betweenness)及紧密度(closeness)等,并根据网络拓扑学参数判断核心靶点及发挥药效的主要活性成分。

2 结果

2.1 青黛及 UC 靶点的获取 以“青黛”为关键词检索并设置筛选条件为 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 后,最终得到其活性成分 9 个(表 1)。通过 TCMSP 数据库筛选得到青黛有效成分的潜在作用靶点 64 个。运用 GeneCards 数据库设定 $Score \geq 2$ 倍中位数的目标靶点为 UC 的潜在靶点,结合 DisGeNET, DRUGBANK 数据库补充,合并删除重复值后,得到 1599 个 UC 相关靶点。

表 1 青黛主要成分

MOL ID	主要活性成分	OB(%)	DL
MOL011100	bisindigotin	41.657 192 77	0.389 48
MOL011105	indican	34.904 385 78	0.229 06
MOL011332	10h-indolo,[3,2-b],quinoline	54.569 503 2	0.215 18
MOL011335	Isoindigo	94.301 803 8	0.258 28
MOL001781	Indigo	38.199 704 2	0.260 35
MOL001810	6-(3-oxoindolin-2-ylidene)indolo[2,1-b]quinazolin-12-one	45.282 458 73	0.891 53
MOL002309	indirubin	48.590 346 94	0.259 29
MOL000358	beta-sitosterol	36.913 905 83	0.751 23
MOL002322	isovitexin	31.294 642 88	0.718 38

2.2 青黛-UC 靶点 PPI 网络构建 将获取的青黛靶点及 UC 治疗靶点取交集作韦恩图(图1),得到青黛-UC 共同靶点 32 个。将 32 个共靶点提交至 String 数据库平台,得到青黛-UC 共同靶点的 PPI 网络图(图 2)。

2.3 靶点功能与通路富集 应用 Metascape 数据平台对青黛-UC 相关靶点进行信号通路分析,并对结果进行可视化,结果显示青黛与 UC 共同靶点在 CC 中主要富集条目为细胞膜的膜筏(membrane raft)、膜微结构域(membrane microdomain)和膜区(membrane region)(图 3A); 共同靶点在 BP 中主要富集条目为

脂多糖应答(response to lipopolysaccharide)、对细菌源性分子的反应(response to molecule of bacterial origin)、有毒物质反应(response to toxic substance)等(图 3B)。共同靶点在 MF 中主要富集条目为细胞因子受体(cytokine receptor binding)、DNA 结合转录因子(DNA-binding transcription factor binding)、血红素结合(Heme binding)等(图 3C)。青黛治疗 UC 主要参与的信号通路包括脂质和动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)、乙型肝炎(hepatitis B)、EB 病毒感染(epstein-bar virus infection)等疾病相关信号通路(图 3D),靶点通路富集结果见表 2。

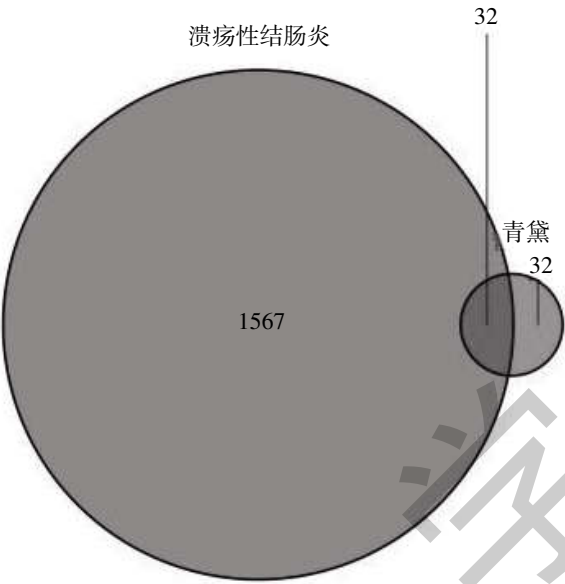


图 1 青黛-UC 韦恩图

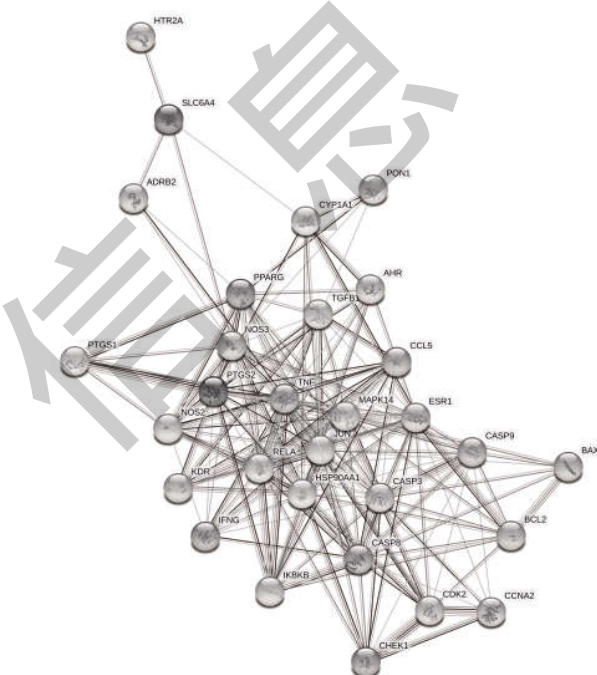
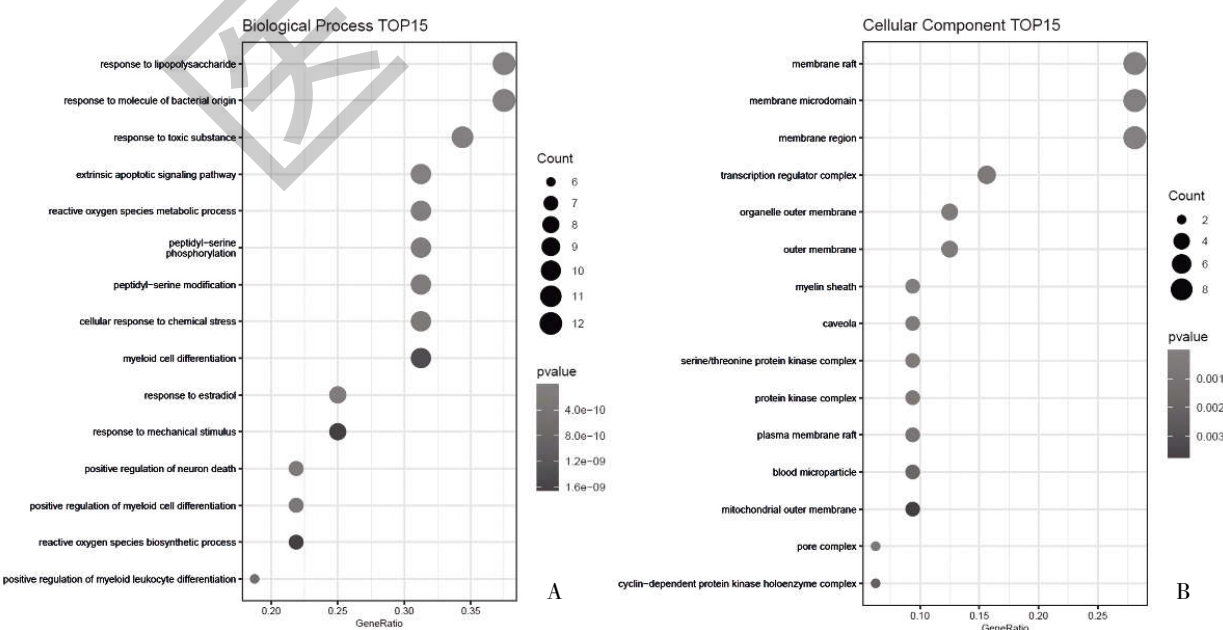
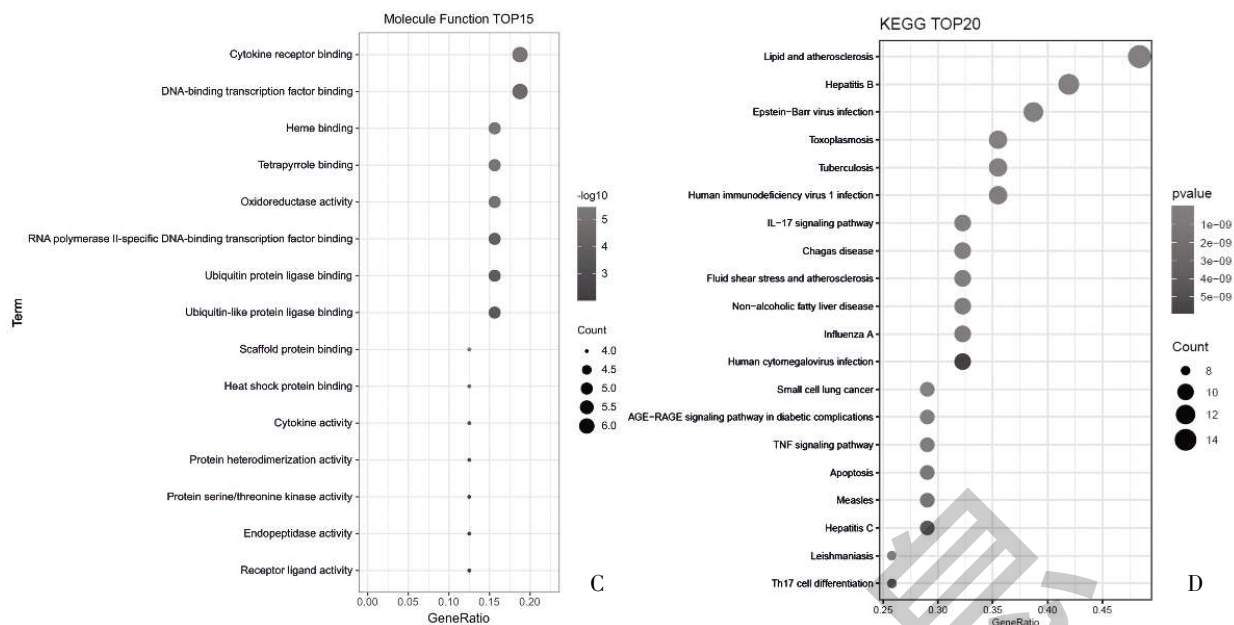


图 2 青黛-UC 共有靶点 PPI 网络图



注:A:BP 分析;B:CC 分析;C:MF 分析;D:KEGG 分析

图 3 青黛-UC 共靶点富集分析



注:A:BP 分析;B:CC 分析;C:MF 分析;D:KEGG 分析

图 3 青黛-UC 共靶点富集分析(续)

表 2 青黛治疗溃疡性结肠炎靶点通路富集结果(前 20 位)

ID	Description	Count	Log ₁₀ (P)	Hits
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	15	-15.54	TNF/RELA/CASP3/PPARG/BCL2/MAPK14/CYP1A1/IKBKB/BAX/CCL5/JUN/NOS3/CASP8/CASP9/HSP90AA1
hsa05161	Hepatitis B	13	-14.12	TNF/RELA/CASP3/TGFB1/BCL2/MAPK14/IKBKB/BAX/JUN/CASP8/CCNA2/CDK2/CASP9
hsa05169	Epstein-Barr virus infection	12	-11.41	TNF/RELA/CASP3/BCL2/MAPK14/IKBKB/BAX/JUN/CASP8/CCNA2/CDK2/CASP9
hsa05145	Toxoplasmosis	11	-12.84	TNF/RELA/CASP3/NOS2/IFNG/TGFB1/BCL2/MAPK14/IKBKB/CASP8/CASP9
hsa05152	Tuberculosis	11	-10.56	TNF/RELA/CASP3/NOS2/IFNG/TGFB1/BCL2/MAPK14/BAX/CASP8/CASP9
hsa05170	Human immunodeficiency virus 1 infection	11	-9.79	TNF/RELA/CASP3/BCL2/MAPK14/IKBKB/BAX/JUN/CASP8/CASP9/CHEK1
hsa04657	IL-17 signaling pathway	10	-12.01	TNF/RELA/CASP3/PTGS2/IFNG/MAPK14/IKBKB/JUN/CASP8/HSP90AA1
hsa05142	Chagas disease	10	-11.65	TNF/RELA/NOS2/IFNG/TGFB1/MAPK14/IKBKB/CCL5/JUN/CASP8
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	10	-10.29	TNF/RELA/IFNG/BCL2/MAPK14/IKBKB/JUN/NOS3/KDR/HSP90AA1
hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease	10	-9.82	TNF/RELA/CASP3/PPARG/TGFB1/MAPK14/IKBKB/BAX/JUN/CASP8
hsa05164	Influenza A	10	-9.37	TNF/RELA/CASP3/IFNG/IKBKB/BAX/CCL5/PRSS1/CASP8/CASP9
hsa05163	Human cytomegalovirus infection	10	-8.23	TNF/RELA/CASP3/PTGS2/MAPK14/IKBKB/BAX/CCL5/CASP8/CASP9
hsa05132	Salmonella infection	10	-7.80	TNF/RELA/CASP3/BCL2/MAPK14/IKBKB/BAX/JUN/CASP8/HSP90AA1
hsa05022	Pathways of neurodegeneration -multiple diseases	10	-5.19	TNF/RELA/CASP3/PTGS2/NOS2/BCL2/MAPK14/BAX/CASP8/CASP9
hsa05168	Herpes simplex virus 1 infection	10	-5.02	TNF/RELA/CASP3/IFNG/BCL2/IKBKB/BAX/CCL5/CASP8/CASP9
hsa05222	Small cell lung cancer	9	-10.46	RELA/CASP3/PTGS2/NOS2/BCL2/IKBKB/BAX/CDK2/CASP9
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	9	-10.13	TNF/RELA/CASP3/TGFB1/BCL2/MAPK14/BAX/JUN/NOS3
hsa04668	TNF signaling pathway	9	-9.68	TNF/RELA/CASP3/PTGS2/MAPK14/IKBKB/CCL5/JUN/CASP8
hsa04210	Apoptosis	9	-8.92	TNF/RELA/CASP3/BCL2/IKBKB/BAX/JUN/CASP8/CASP9
hsa05162	Measles	9	-8.84	RELA/CASP3/BCL2/IKBKB/BAX/JUN/CASP8/CDK2/CASP9

3 讨论

UC 是一种病因不明,主要累及结肠黏膜,表现为以结肠黏膜连续性、弥漫性炎症改变为特征的慢性非特异性肠道炎症性疾病^[1]。随着近年来人民生活水平的提高及饮食习惯的改变,UC 的发病率逐年增高^[12]。流行病学调查发现^[13,14],我国南方(广东省中山市)发病率为 2.05/10 万,北方(黑龙江省大庆市)发病率为 1.64 万/10 万。以往研究表明^[1-4],UC 的发病机制主要涉及环境、免疫、遗传因素、肠道黏膜屏障破坏、感染、肠道菌群失调等。其中,免疫系统中免疫细胞(CD4⁺T 细胞、Th17 细胞、调节性 T 细胞)、炎性细胞因子(TNF- α 、IL)、TLR4/NF- κ B 信号通路等均参与 UC 的发病过程。

本研究通过网络药理学研究方法得到青黛治疗 UC 的主要活性成分、主要作用靶点及参与调控的信号通路。通过 GO 及 KEGG 富集分析,结果表明青黛治疗 UC 的主要靶点为 RELA、TNF、IKBKB、CASP3、MAPK14、CASP8 等。RELA 是 NF- κ B 家族的重要成员之一,NF- κ B 调控细胞增殖、分化及凋亡相关基因表达,涉及肿瘤、炎症、免疫反应等众多生理和病理活动。RELA/p65 翻译修饰后能够精细地调控 NF- κ B 的转录激活^[15-17]。IKBKB(又名 IKK β)是 IKK 复合物重要的催化亚基,它与催化亚基 IKK α 以及 IKK γ 共同构成 IKK 复合物。IKK 复合物的磷酸化可以激活 NF- κ B,使得 NF- κ B 转入细胞核内调控一系列基因表达^[18]。TNF- α 是一种重要的促炎细胞因子,能够与多种细胞因子产生协同作用,进一步诱导机体中炎症介质的释放。研究表明^[19],TNF- α 水平的上调与 UC 的发生、发展密切相关。丝裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)是 4 种 p38 MAPK 之一,可以通过紫外线照射、炎性细胞因子刺激等激活,在细胞级联反应中发挥重要作用,调节细胞的生长、分化和对环境的应激适应、炎症反应等多种病理生理过程^[20]。有研究表明^[21-23],雷公藤多苷、参苓白术散、葛根芩连汤等多种中药制剂能够通过调 p38 MAPK 信号通路治疗 UC。Caspase 家族是细胞凋亡过程中的关键元件,其激活或超常表达均引起细胞凋亡。有研究表明^[24],青黛可以通过调节黏膜炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 和凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 的表达,减轻 DSS 诱导的结肠黏膜损伤程度,减轻上皮细胞变性/坏死。青黛还可以显著降低 DSS 诱导的巨噬细胞浸润和

TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 MCP-1 表达,同时显著抑制 LPS 诱导的 TNF- α 、IL-6 和 COX-2 的表达,抑制 I κ B- α 降解和 NF- κ B p65 核易位^[25]。

本研究结果表明,中药青黛的有效活性成分为双靛蓝(bisindigotin)、靛苷(indican)、10h-吲哚-[3,2-b]-喹啉(10h-indolo,[3,2-b],quinoline)、异靛蓝(Isoindigo)、靛蓝(Indigo)、6-(3-氧吲哚啉-2-亚基)吲哚并[2,1-b]喹啉-12-酮(6-(3-oxoindolin-2-ylidene)indolo[2,1-b]quinazolin-12-one)及靛玉红(indirubin)。通过成分-靶点-通路网络的构建与分析,有效成分靛玉红在与靶点、通路的连接度、介度及紧密度中均具有突出优势,其可能为青黛治疗溃疡性结肠炎的关键成分。靛玉红作为青黛的有效成分,已被证实其具有抗肿瘤和神经保护作用^[26,27]。体外研究表明^[28-30],靛玉红对脂多糖诱导的炎症细胞具有一定的体外抗炎作用,其作用机制可能为下调 IL-6/TNF- α 的表达。另研究表明^[31],靛玉红可以通过降低 TGF- β 1 水平,上调 INF mRNA 表达,达到抑制炎症的效果,从而改善三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠的症状、结肠病理状态。且高剂量的靛玉红通过降低 TNF- α 、IFN- γ 含量,增加紧密连接蛋白 ZO-1 表达而发挥其改善肠上皮屏障功能,消除肠道炎症^[32]。

综上所述,青黛治疗 UC 的主要活性成分为靛玉红,主要通过调节 RELA、TNF、IKBKB、CASP3、MAPK14、CASP8 等靶点,抑制细胞炎症反应,改善肠道上皮细胞功能,从而达到治疗 UC 的目的。

参考文献:

- [1]Teigen LM,Geng Z,Sadowsky MJ,et al.Dietary factors in sulfur metabolism and pathogenesis of ulcerative colitis[J].Nutrients,2019,11(4):931.
- [2]Georgiou AN,Ntritsos G,Papadimitriou N,et al.Cigarette smoking,coffee consumption,alcohol intake,and risk of crohn's disease and ulcerative colitis: A mendelian randomization study[J].Inflamm Bowel Dis,2021,27(2):162-168.
- [3]Moazzami B,Moazzami K,Rezaei N.Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis [J].Turk J Pediatr,2019,61(5):637-647.
- [4]Wu Y,Tang L,Wang B,et al.The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier [J].J Cell Physiol,2019,234(11): 19406-19419.
- [5]Lei Y,Chen Y,Lin Z,et al.Comprehensive analysis of key biomarkers,immune infiltration and potential therapeutic agents

for ulcerative colitis[J].Life Sci,2020,260:118437.

[6]Xuan-Qing CHEN,Xiang-Yu LV,Shi-Jia LIU.Baitouweng decoction alleviates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by regulating intestinal microbiota and the IL-6/STAT3 signaling pathway[J].J Ethnopharmacol,2021,265:113357.

[7]Yan ZX,Liu YM,Ma T,et al.Efficacy and safety of retention enema with traditional Chinese medicine for ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled trials [J].Complement Ther Clin Pract,2021,42:101278.

[8]Lin YK,Chang SH,Yang CY,et al.Efficacy and safety of indigo naturalis ointment in Treating Atopic Dermatitis: A randomized clinical trial[J].J Ethnopharmacol,2020,250:112477.

[9]马文强,杨坤,田昕,等.青黛对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及其治疗机制研究[J].解剖科学进展,2019,25(2):146-149.

[10]Lou Y,Ma Y,Jin J,et al.Oral Realgar-Indigo Naturalis Formula Plus Retinoic Acid for Acute Promyelocytic Leukemia[J].Front Oncol,2021,10:597601.

[11]中华中医药学会脾胃病分会,沈洪,唐志鹏,等.消化系统常见病溃疡性结肠炎中医诊疗指南(基层医生版)[J].中华中医药杂志,2019,34(9):4155-4160.

[12]Ng SC,Shi HY,Hamidi N,et al.Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [J].Lancet, 2017,390(10114):2769-2778.

[13]Zeng ZR,Zhu ZH,Yang YY,et al.Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong province,China: A prospective population-based study[J].J Gastroenterol Hepatol,2013,28(7):1148-1153.

[14]Yang H,Li YM,Wu W,et al.The incidence of inflammatory bowel disease in Northern China:A prospective population-based study[J].PLoS One,2014,9(7):e101296

[15]Semiz A,Ozgun Acar O,Cetin H,et al.Suppression of Inflammatory Cytokines Expression with Bitter Melon (Mormordica Charantia) in TNBS-instigated Ulcerative Colitis [J].J Transl Int Med,2020,8(3):177-187.

[16]Khare V,Tabassum S,Chatterjee U,et al.RNA helicase p68 deploys β -catenin in regulating RelA/p65 gene expression: implications in colon cancer [J].J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1): 330.

[17]Papoutsopoulou S,Morris L,Bayliff A,et al.Effects of Human RelA Transgene on Murine Macrophage Inflammatory Responses[J].Biomedicines,2022,10(4):757.

[18]Smith EL,Somma D,Kerrigan D,et al.The regulation of sequence specific NF- κ B DNA binding and transcription by IKK β phosphorylation of NF- κ B p50 at serine 80 [J].Nucleic

Acids Res,2019,47(21):11151-11163.

[19]殷娟,唐西怀,贾晶晶.溃疡性结肠炎患者的肠道菌群分布与血清 TNF- α ,IL-6 水平的相关性[J].检验医学与临床,2019, 16(23):3421-3423,3426.

[20]杨甜,吴八路,江宏强,等.MAPK14 与胃癌放疗抵抗机制实验研究[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(21):1599-1605.

[21]杨强,钦丹萍,杨新艳,等.Fas/FasL,p38MAPK 通路在溃疡性结肠炎大鼠中的表达及雷公藤多苷的作用[J].中国药理学通报,2019,35(2):218-223.

[22]贾育新,毕殿勇,段永强,等.参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠结肠 p38MAPK 及 TNF- α ,IL-4 的干预作用 [J].中医药学报,2018,46(5):11-17.

[23]李亚兰,刘佳静,马沛广,等.葛根芩连汤调控 MMP-9/p38 MARK 途径修复溃疡性结肠炎小鼠肠黏膜上皮屏障功能[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(4):8-15.

[24]马文强,杨坤,田昕,等.青黛对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及其治疗机制研究[J].解剖科学进展,2019,25(2):146-149.

[25]Xiao HT,Peng J,Hu DD,et al.Qing-dai powder promotes recovery of colitis by inhibiting inflammatory responses of colonic macrophages in dextran sulfate sodium-treated mice [J].Chin Med,2015,10:29.

[26]Yang L,Li X,Huang W,et al.Pharmacological properties of indirubin and its derivatives [J].Biomed Pharmacother,2022,151: 113112.

[27]Li Z,Wang H,Wei J,et al.Indirubin exerts anticancer effects on human glioma cells by inducing apoptosis and autophagy[J].AMB Express,2020,10(1):171.

[28]刘丽娟,王允亮,许树青,等.靛玉红、色胺酮对 LPS 诱导 RAW264.7 炎症细胞模型的抗炎作用研究[J].世界中西医结合杂志,2015,10(8):1069-1072.

[29]臧思源.靛玉红抗脂多糖诱导人结肠上皮细胞炎症的作用及其机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2019.

[30]Shao K,Wang T,Li T,et al.Indirubin regulates MPL and TNF expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with primary immune thrombocytopenia[J].Experimental Hematology,2019,73:18-24.

[31]李楠,柳越冬,王长洪,等.靛玉红缓解三硝基苯磺酸致大鼠溃疡性结肠炎及其机制研究[J].中国药理学通报,2018,34(12): 1689-1692.

[32]何新颖,唐志鹏,马贵同,等.靛玉红对 DSS 诱导结肠炎小鼠紧密连接蛋白 ZO-1 表达的影响[J].上海中医药杂志,2010,44 (4):7-10,83.

收稿日期:2023-04-20;修回日期:2023-05-16

编辑/杜帆