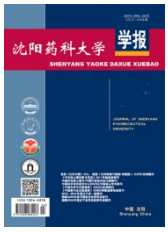


沈阳药科大学学报
Journal of Shenyang Pharmaceutical University
ISSN 1006-2858,CN 21-1349/R

《沈阳药科大学学报》网络首发论文

题目：基于网络药理学和实验验证揭示益血生胶囊治疗缺铁性贫血的作用机制
作者：张淑宁，郭叶，张宏，李欢，许爱珍，赵俊立，安明，石贵荣
DOI：10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.1099
收稿日期：2023-11-09
网络首发日期：2024-09-06
引用格式：张淑宁，郭叶，张宏，李欢，许爱珍，赵俊立，安明，石贵荣．基于网络药理学和实验验证揭示益血生胶囊治疗缺铁性贫血的作用机制[J/OL]．沈阳药科大学学报. https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.1099

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

网络首发时间：2024-09-06 11:21:07
网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/21.1349.r.20240905.1901.002

基于网络药理学和实验验证揭示益血生胶囊治疗缺铁性贫血的作用机制

张淑宁[1]，郭　叶[1]，张　宏[2]，李　欢[2]，许爱珍[2]，赵俊立[2]，安　明[1*]，石贵荣[2*]

（1. 内蒙古科技大学包头医学院 药学院，内蒙古 包头 014040；2. 包头市中心医院，内蒙古 包头 014040）

摘要：目的 基于网络药理学、分子对接及动物实验对中药复方益血生胶囊治疗缺铁性贫血（IDA）的作用机制进行探讨。**方法** 通过检索相关文献并应用在线数据库获取益血生胶囊及 IDA 的潜在靶点，构建“活性成分-交集靶点”网络图及蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络，并利用 Cytoscape 3.9.1 软件筛选出核心基因；采用 Metascape 数据平台进行 GO 和 KEGG 通路富集分析；通过分子对接技术对获得的关键活性成分和核心靶点进行验证分析；建立 IDA 小鼠模型，进行血常规指标及血浆中铁浓度检测，酶联免疫吸附测定（ELISA）法对网络药理学预测出的核心靶点进行验证，结合结肠病理组织切片及氧化应激指标考察明确益血生胶囊对 IDA 小鼠的治疗效果。**结果** 共筛选出益血生胶囊治疗 IDA 的 5 种关键活性成分，10 个核心靶点；GO 功能富集分析结果主要涉及细胞激活和炎症反应等生物学过程，KEGG 通路富集得到 20 条主要通路，包括癌症通路和 JAK-STAT 信号通路等；分子对接显示关键活性成分与核心靶点具有良好的结合能力；动物实验显示，益血生胶囊可以显著改善 IDA 小鼠血常规指标异常以及结肠组织损伤和炎症，上调血浆中铁浓度、肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、血管内皮生长因子（VEGF-A）、信号转导与转录激活因子 3（STAT3）及总抗氧化能力（T-AOC）水平($P<0.01$)，下调丙二醛（MDA）水平($P<0.05$)。**结论** 本研究揭示了益血生胶囊通过多成分、多靶点、多通路协同发挥治疗 IDA 的作用机制，初步验证了益血生胶囊可能通过调控炎症及氧化应激水平对 IDA 发挥治疗作用，为益血生胶囊抗 IDA 作用机制的深入研究提供理论依据。

关键词：益血生胶囊；缺铁性贫血；网络药理学；分子对接；炎症；氧化应激

中图分类号：R 28　　**文献标志码：**A

DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.1099

缺铁性贫血（Iron deficiency anemia,IDA）是指铁缺乏造成人体内血红蛋白的合成减少，进而影响红细胞（RBC）生成所引起的贫血[1]，表现为血液中 RBC 和血红蛋白浓度水平低，血清中转铁蛋白水平低，铁水平相对较低[2]。作为一种全球性的健康问题，IDA 可在不同年龄组、性别、地理和临床条件下导致虚弱的临床后果，同时也是多种医学疾病的常见共病[3]。无论贫血的根本原因是什么，治疗 IDA 都可以改善其对生活质量的影响[4]。目前针对 IDA 的治疗主要是在补铁治疗的同时寻找病因，口服铁剂和静脉铁剂成为补铁治疗的首要选择[5]。然而，口服铁剂被证明具有比较强的胃肠道反应致使患者无法坚持治疗，静脉铁剂常伴随较多的不良反应[6]。同时有研究表明，IDA 发生时可导致结肠组织损伤、氧化应激增多和炎性细胞浸润[7]。因此临床上渴望依从性更高、不良反应更少、起效更快的制剂以治疗本病。与此同时，学者们发现中医药或中西医结合方法治疗 IDA，可以显著改善患者贫血症状及其伴生的氧化应激水平异常，且无明显副作用产生[8-10]。

益血生胶囊是一种由阿胶、炙黄芪、制何首乌等二十味药材组成的中成药，具有健脾生血，补肾填精的功效。多年临床应用证实其对由于放疗、化疗引起的血小板，红、白细胞减少的各类型贫血症具有显著疗效[11-12]。中医药具有多成分、多靶点、多通路综合作用的特点，随着现代医

收稿日期：2023-11-09
基金项目：内蒙古自治区蒙医药标准化项目（2023MB031）；内蒙古自治区自然科学基金面上项目（2023MS08046）；中央引导地方科技项目（2022ZY0167）；内蒙古自治区高校科研重点项目（NJZZ23105）
作者简介：张淑宁(2000-)，女(汉族)，内蒙古巴彦淖尔市人，硕士研究生，**E-mail** 878562240@qq.com；***通信作者：**安明(1972-)，男（汉族），河北省保定市人，教授，硕士研究生，从事中蒙药质量标准和药效药代安全性评价的研究，**E-mail** 610283014@qq.com；石贵荣(1967-)，男(汉族)，内蒙古包头市人，主任药师，大学本科，从事中药制剂研究，**E-mail** 13327195228@163.com。

Database name	Website
TCMSP	https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php
UniProt	https://www.uniprot.org/
BATMAN-TCM	http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/

学的发展，仅用传统中医理论解释益血生胶囊治疗 IDA 的作用机制已经不能满足人们对药物研究的需求，网络药理学基于“疾病、基因、靶点、药物”，利用现代计算机技术揭示多分子药物的协同作用，在揭示中药复方的复杂作用机制方面起着不容小觑的作用[13]。现代医学研究表明，益血生胶囊可以有效改善 IDA 的临床症状，但是其作用机制尚不明确，同时目前尚无关于益血生胶囊相关网络药理学机制的研究报道。为了更好地了解益血生胶囊的作用机制，增强益血生胶囊的临床应用与推广，更好地治疗 IDA 患者，本研究将从网络药理学角度，揭示益血生胶囊治疗 IDA 的有效成分及其潜在靶点，从分子机制角度分析益血生胶囊干预 IDA 的作用机制，并通过动物实验进行验证，为益血生胶囊的进一步研究及临床应用提供理论依据。

1 资料/材料与方法

1.1 数据库

本研究部分实验数据通过在线数据库获得，数据库具体名称及网址见表 1 。

Table 1 Online Database Name and Website

表 1 在线数据库名称及网址

Huayuan net	https://www.chemsrc.com/
Pubchem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
SwissTargetPrediction	http://www.swisstargetprediction.ch/
DisGeNET	https://www.disgenet.org/
GeneCards	https://www.genecards.org/
DrugBank	https://go.drugbank.com/
OMIM	https://omim.org/
Venny 2.1	http://www.liuxiaoyuyuan.cn/
STRING	https://cn.string-db.org/
Metascape	https://metascape.org/
Weishengxin	http://bioinformatics.com.cn/
PDB	https://www.rcsb.org/

1.2 网络药理学和分子对接研究

1.2.1 益血生胶囊的化学成分及靶点获取

通过查阅文献发现[14-15]，炙黄芪与酒大黄经炮制后同黄芪和大黄的化学成分种类相同，故以“黄芪”和”大黄”作为检索名称获取炙黄芪与酒大黄的化学成分及靶点。利用中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology,TCMSP）查找中药复方益血生胶囊中部分药物的有效成分，按照口服生物利用度（Oral Bioavailability,OB）≥30%和药物相似性（Drug-Likeness,DL）≥0.18 为条件进行筛选过滤[16]，同时查询有效成分作用靶点，并将获得的靶点通过 Uniprot 数据库进行标准化处理。借助中药分子机制生物信息学分析工具 BATMAN-TCM 数据库及相关文献数据对药物活性成分及靶点进行补充获取。将筛选得到的活性成分通过 Swiss Target Prediction 数据库以“probability＞0”条件获得活性成分靶点蛋白。

1.2.2 IDA 疾病相关靶点的获取及“活性成分-共同靶点”网络的构建

运用 GeneCards、OMIM、DrugBank 以及 DisGeNET 数据库以“iron deficiency anaemia”为检索词进行检索获得 IDA 相关靶点。利用在线韦恩分析工具 Venny 2.1 将获得的益血生胶囊活性成分和 IDA 疾病的靶点进行映射并绘制韦恩图，共同交集靶点为益血生胶囊治疗 IDA 的潜在作用靶点。将交集靶点与对应的药物成分完成匹配，得到益血生胶囊治疗 IDA 的药物活性成分，将其与共同靶点基因数据处理后导入 Cytoscape 3.9.1 软件中绘制“活性成分-共同靶点”网络图。使用软件中的 Analyze Network 模块对网络进行拓扑分析，对网络图进行调整，根据 Degree 值确定关键活性成分。

1.2.3 蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络的构建

使用 STRING 数据库获取益血生胶囊治疗 IDA 潜在作用靶点的相互作用关系。将“2.2.2”得到的交集靶点导入 STRING 网络平台绘制 PPI 网络图。同时以 TSV 格式导出蛋白互作数据，导入 Cytoscape 3.9.1 软件，对网络进行拓扑分析，以节点之间的拓扑参数度值（Degree）、中介集中

性（BC）及接近度集中性（CC）为指标进一步筛选核心靶点。绘制关系图并筛选出结果中排名前 10 的靶点作为益血生胶囊干预 IDA 的核心靶点。

1.2.4　基因本体（Gene Ontology,GO）富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG）通路富集分析

将“2.2.2”得到的交集靶点输入 Metascape 数据平台，进行 GO 和 KEGG 通路富集分析，物种为“H.Sapiens”，分析模式为“Custom”，设置“$P \leq 0.01$”，其他为默认值，作为显著性筛选标准，得到益血生胶囊治疗 IDA 潜在通路及生物过程，使用微生信平台对数据进行可视化分析。

1.2.5　“关键活性成分-核心靶点-主要通路”网络的构建与分析

为了进一步分析成分-靶点-信号通路之间的多层生物信息网络关系，基于 Metascape 网站获取核心靶点与主要通路之间的相互作用关系，运用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制益血生胶囊“关键活性成分-核心靶点-主要通路”互作网络图。

1.2.6　分子对接验证

通过 PDB 数据库下载核心靶点的晶体结构，使用 PyMOL 软件对蛋白进行去水、删除配体等处理。从 TCMSP 数据库获取核心成分结构，以“MOL2”格式导出。借助 AutoDockTools 软件对蛋白进行加氢等处理后进行分子对接，利用 PyMOL 软件实现对接最优结果可视化。

1.3　动物实验验证

1.3.1　药品、材料及仪器

益血生胶囊（批号：20230619）由阿胶、炙黄芪、制何首乌、紫河车、熟地、鹿角胶、党参、当归、鹿茸、白术、甘草、白芍、黄精、焦山楂、麦芽、茯苓、龟板、酒大黄、板兰根和紫草组成，由包头市中心医院提供；低铁饲料（实验动物饲料生产许可证号：SCXK(京)2018-0006）购买自小黍有泰北京生物科技有限公司；小鼠血清铁（SI）ELISA 试剂盒（货号：MM-1092M2）和肿瘤坏死因子 α（TNF-α）ELISA 试剂盒（货号：MM-0132M1）购于江苏酶免实业有限公司；小鼠血管内皮生长因子（VEGF-A）ELISA 试剂盒（货号：BY-EM230738）和小鼠信号转导与转录激活因子 3（STAT3）ELISA 试剂盒（货号：BY-EM238776）购于南京博研生物科技有限公司；小鼠总抗氧化能力（total antioxidant capacity,T-AOC,货号：G0142W）和丙二醛（malonaldehyde,MDA,货号：G0109W48）试剂盒购于苏州格锐思生物科技有限公司；台式高速离心机（JIDI-20D,广州吉迪仪器有限公司）；台式高速冷冻离心机（JIDI-16R,广州吉迪仪器有限公司）；酶标仪（Multiskan GO,赛默飞世尔科技公司）。

1.3.2　实验动物分组及给药

SPF 级 24 日龄雄性昆明种小鼠 30 只，体质量（15 ~18 g），由北京斯贝福生物技术有限公司提供，动物许可证号 SYXK（京）2019-0030。适应性喂养一周后，将小鼠按照随机数表法分为空白对照组（Control 组）、缺铁性贫血组（IDA 组）和益血生胶囊治疗组（YXS 组），每组 10 只。Control 组饲喂正常饲料及蒸馏水，IDA 组和 YXS 组饲喂低铁饲料及去离子水 5 周。YXS 组在第 3 周开始时每天灌胃益血生胶囊，根据临床给药剂量以人体质量换算了益血生胶囊小鼠给药的等效剂量，持续治疗 3 周，Control 组及 IDA 组分别灌胃蒸馏水及去离子水。每周对各组小鼠进行称重并做好记录。动物实验与操作遵循包头医学院伦理委员会要求。

1.3.3　小鼠全血血液指标检测

给药结束后采集各组小鼠全血于 EDTA-K2 采血管中，利用血细胞自动分析仪进行血常规检测，记录白细胞（WBC）、RBC、RBC 分布宽度（RDW）、RBC 平均体积（MCV）、RBC 平均血红蛋白量（MCH）和中性粒细胞（NEUT）等数值变化。

1.3.4　各组小鼠血浆铁浓度、TNF-α、VEGF-A、STAT3、结肠组织 MDA 和 T-AOC 含量检测

将血常规检测剩余血液经 3 500 $r \cdot min^{-1}$ 离心 10 min，取血浆于-80℃保存备用。按照 ELISA 试剂盒说明书步骤进行操作，于 450 nm 处检测吸光度并计算各组小鼠血浆中铁浓度、TNF-α、VEGF-A 和 STAT3 含量，考察其变化情况。断颈处死小鼠后，取部分结肠组织按照试剂盒说明书

分别检测各组小鼠 T-AOC 和 MDA 水平。

1.3.5　组织病理学检测

剪取小鼠 1 cm 长的结肠组织，经预冷 PBS 冲洗后放入 4%的多聚甲醛固定 24 h 以上，石蜡包埋切片，经 HE 染色后观察结肠炎症及组织损伤变化。通过判断炎性细胞浸润、上皮损伤的程度对炎症进行鉴定。

1.4　统计学分析

应用 SPSS 21.0 软件进行数据统计与分析，数据应用 Graph Pad Prism 8.0 软件进行统计学分析和作图。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　网络药理学和分子对接研究结果

2.1.1　复方化学成分及药物靶点

通过筛选得到益血生胶囊的活性成分共 293 个，中药预测靶点 3943 个，合并去重后，活性成分与潜在靶点逐一对应后筛选出 243 种潜在的活性成分、1881 个作用靶点。益血生胶囊各中药化学成分及预测靶点数量见表 2。

Table 2　Traditional Chinese Medicine-Component-Target Information of Yixuesheng Capsule

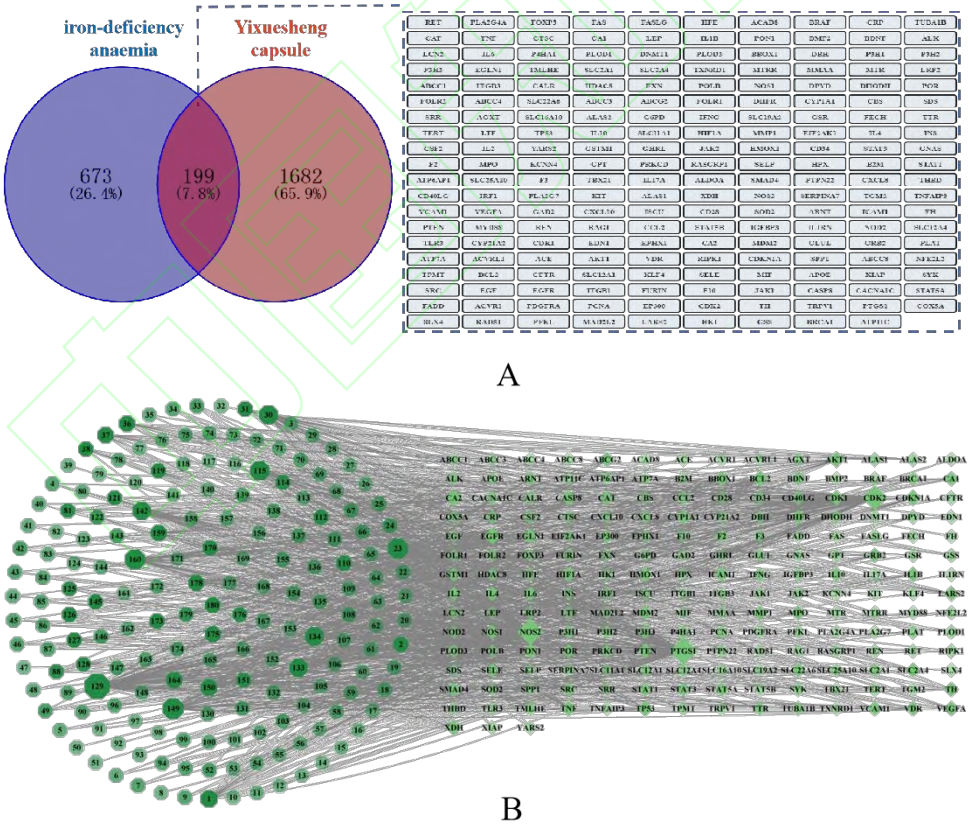
表 2　益血生胶囊中药-成分-靶点信息

Traditional Chinese medicine name	Number of chemical components (units)	Number of predicted targets (units)
Asini Corii Colla	13	523
Paeoniae Radix Alba	8	92
Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	4	19
Isatidis Radix	35	89
Angelicae Sinensis Radix	2	51
Codonopsis Radix	17	108
Poria	6	25
Glycyrrhizae Radix et Rhizoma	88	226
Testudinis Carapax et Plastrum	6	283
Polygonati Rhizoma	9	87
Fructus Crataegi	3	45
Rhei Radix Et Rhizoma	10	70
Colla Cornus Cervi	15	133
Cervi Cornu Pantotrichum	7	798
Hordei Fructus Germinatus	15	111
Rehmannia glutinosa	2	29

Polygoni Multiflori Radix	12	294
Astragali Radix	17	211
Arnebiae Radix	10	28
Placenta Hominis	14	721

2.1.2　IDA 相关靶点的获取及“活性成分-共同靶点”网络的构建

以“iron deficiency anaemia”为检索词在上述 4 个数据库中进行检索，合并去重后最终得到 872 个 IDA 相关靶点。将疾病靶点与药物活性成分靶点取交集，运用 Venny 2.1 绘制韦恩图，获得益血生胶囊活性成分和 IDA 疾病的交集靶点 199 个，见图 1A。将 243 个潜在活性成分与 199 个交集靶点进行对应，其中有 63 个潜在活性成分与交集靶点无相互作用，故得到 180 个益血生胶囊治疗 IDA 的活性成分，具体信息见附表。将活性成分与交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“活性成分-共同靶点”可视化网络，见图 1B，该网络包括 379 个节点（含有 180 种药物活性成分和 199 个靶点）和 1009 条边。使用 Centiscape 2.2 插件对活性成分进行打分过滤，得到符合要求的 21 种成分，筛选度值排名前 5 的成分作为益血生胶囊治疗 IDA 的关键活性成分，分别有槲皮素（quercetin）、17-β-雌二醇（17-Beta-Estradiol）、黄体酮（Progesterone）、山奈酚（kaempferol）和木犀草素（luteolin）。



注：深绿色正六边形-活性成分；浅绿色菱形-交集靶点

Fig. 1　Wayne diagram(A)of drug and disease-related targets and "active ingredient-common target" network diagram(B)

图 1　药物与疾病相关靶点韦恩图(A)及“活性成分-共同靶点”网络图(B)

2.1.3　PPI 网络及分析

通过 STRING 网络平台导入 199 个交集靶点，获得药物-疾病交集靶点 PPI 网络图，见图 2A，图中共有 196 个节点，2852 条边，平均节点度值为 28.7。将下载好的 TSV 文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件，使用 Centiscape 2.2 插件对其进行打分过滤，得到符合要求的 36 个关键靶点。筛选度值排名前 10 的靶点分别为 TNF、IL6、AKT1、INS、TP53、IL1B、VEGFA、STAT3、EGFR 和 SRC，将其定义为益血生胶囊治疗 IDA 的核心靶点，见图 2B。

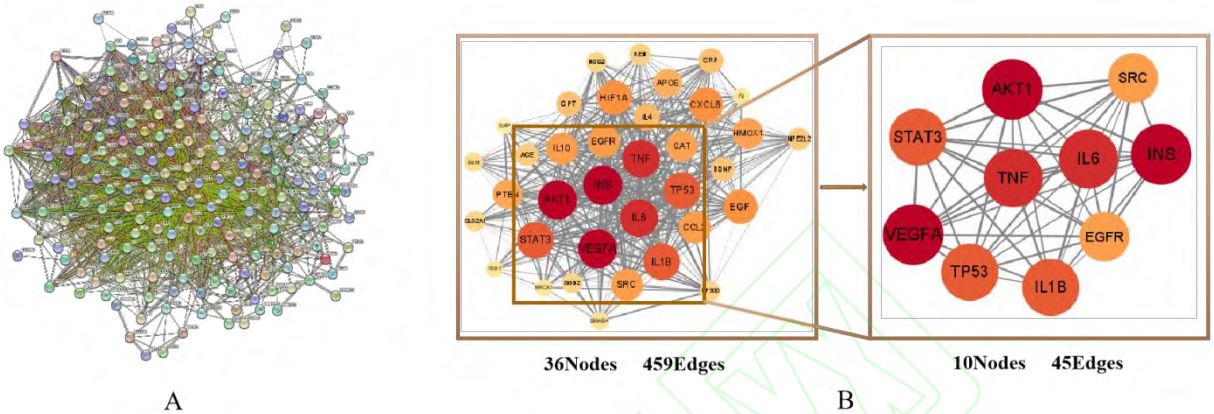


Fig. 2 PPI network diagram of drug-disease intersection target (A) and key core target (B)

图 2 药物-疾病交集靶点(A)及关键核心靶点(B)PPI 网络图

2.1.4 GO 和 KEGG 通路富集分析

运用 Metascape 数据平台对 199 个靶点进行 GO 及 KEGG 通路富集分析。得到 7890 个 GO 富集条目，包括细胞组成（cellular component，CC）525 个、分子功能（molecular function，MF）1075 个、生物过程（biological process，BP）6290 个，对富集的 MF、BP、CC 前 10 个进行可视化处理，见图 3A。KEGG 共富集 292 条通路，利用微生信平台绘制出 $Log_{10}(P)$值排前 20 位的气泡图，见图 3B。

由图可知，益血生胶囊主要在细胞的薄膜侧（side of membrane）、膜筏（membrane raft）、囊泡内腔（vesicle lumen）等区域，通过细胞因子受体结合（cytokine receptor binding）、蛋白质同二聚活性（protein homodimerization activity）、维生素结合（vitamin binding）等 MF 发挥治疗 IDA 的作用，主要参与的 BP 包括细胞激活（cell activation）、炎症反应（inflammatory response）、对氧气水平的反应（response to oxygen levels）等。参与的通路包括癌症通路（pathway in cancer）、JAK-STAT 信号通路（JAK-STAT signaling pathway）和 IL-17 信号通路（IL-17 signaling pathway）等。

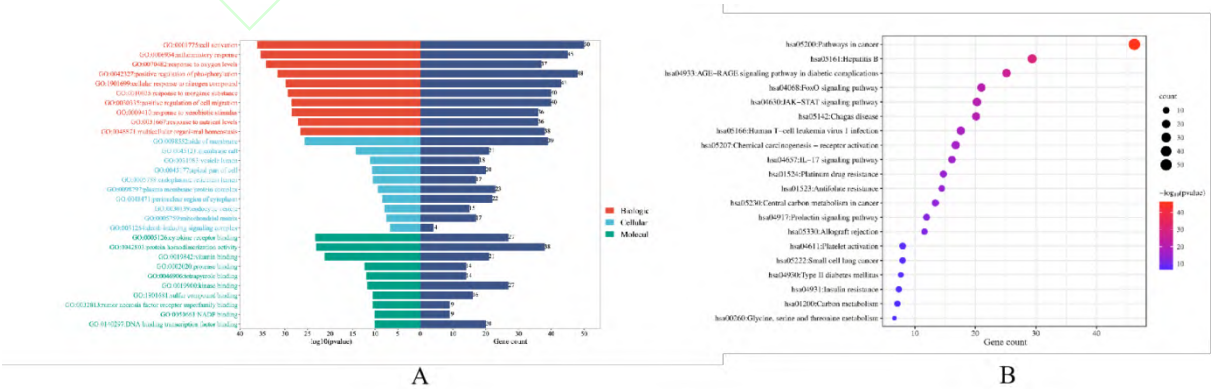


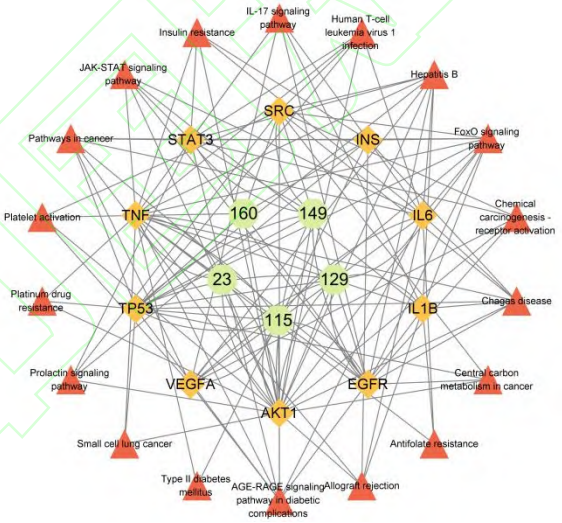
Fig. 3 Enrichment analysis of GO function(A)and KEGG pathway(B)of Yixuesheng capsule in the treatment of IDA

图 3 益血生胶囊治疗 IDA 的 GO 功能富集分析(A)及 KEGG 通路富集分析(B)图

Serial	Component name	Binding energy(kcal.mol^{-1})

2.1.5 “关键活性成分-核心靶点-主要通路”网络图

为进一步探究益血生胶囊防治 IDA 作用机制中关键活性成分、核心靶点与主要通路之间的相互作用关系，将相关数据信息导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“关键活性成分-核心靶点-主要通路”网络图，见图 4，该网络包括 33 个节点（含有 5 种药物关键活性成分、10 个核心靶点和 18 条主要通路）和 147 条边。通过 Metascape 网站得知有 2 条主要通路未与核心靶点建立联系，故图中展现剩余 18 条主要通路与关键活性成分及核心靶点之间的相互作用关系。结果显示，核心靶点与关键活性成分之间存在重复多次作用于多条信号通路的情况。因此，益血生胶囊关键活性成分可能通过多靶点调节细胞间的生物过程，实现多成分、多靶点、多通路防治 IDA 的协同治疗作用。



注：黄绿色正六边形-关键活性成分；橙色菱形-核心靶点；红色三角形-主要通路

Fig. 4 Network diagram of “Key Active Components-Core Targets-Main Pathways”

图 4 “关键活性成分-核心靶点-主要通路”网络图

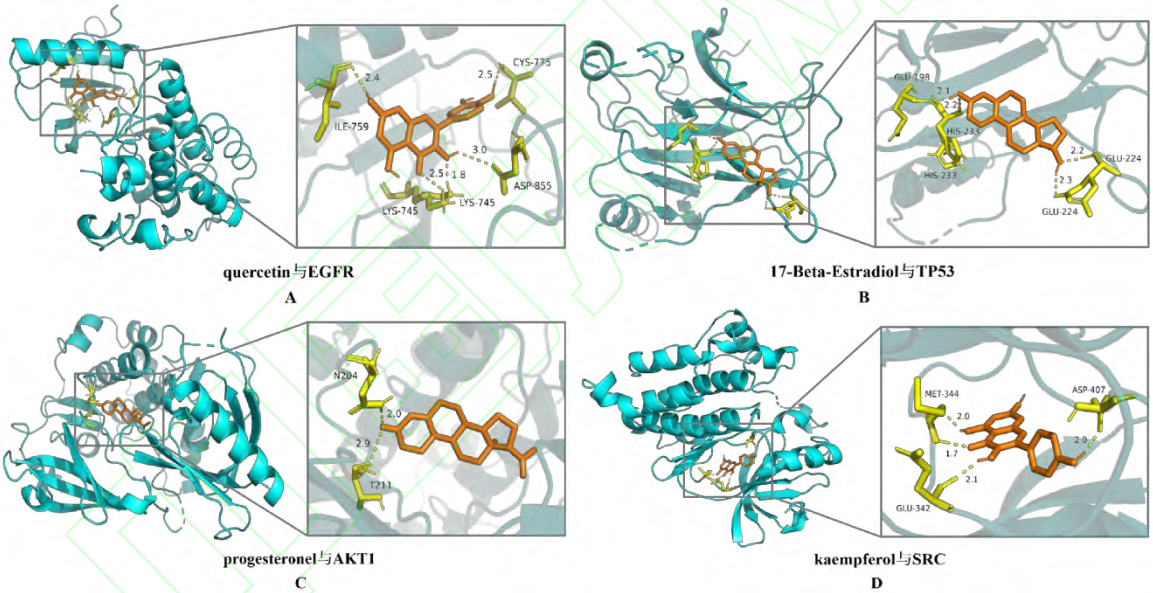
2.1.6 关键活性成分和核心靶点的分子对接验证

将关键活性成分和核心靶点进行分子对接验证，对接结果显示成分与靶点均结合良好（＜-5 kcal.mol^{-1}），最低对接结合能见表 3。选取结合能较低的组合进行可视化，见图 5。结果表明，益血生胶囊的关键活性成分均可与核心靶点的关键氨基酸残基形成极性键或非极性键，以稳定结合。

Table 3 Docking binding energies of key active components with core targets

表 3 关键活性成分与核心靶点的对接结合能

		TNF (5UUI)	IL6 (1ALU)	AKT1 (7NH5)	INS (7NMG)	TP53 (7B4N)	IL1B (7CHZ)	VEGFA (6ZBR)	STAT3 (6NJS)	EGFR (8A27)	SRC (7NG7)
129	quercetin	-6.38	-5.86	-7.32	-5.42	-7.36	-5.51	-6.3	-5.03	-8.65	-6.55
149	17-Beta-Estradiol	-7.48	-6.67	-8.43	-7.02	-8.55	-6.8	-7.24	-6.59	-8.35	-8.09
160	progesterone	-7.93	-7.62	-9.82	-7.52	-8.61	-7.68	-8.7	-7.67	-9.46	-8.88
23	kaempferol	-6.0	-6.06	-7.77	-5.48	-7.7	-5.52	-6.08	-5.13	-8.7	-7.07
115	luteolin	-6.12	-6.44	-7.65	-5.43	-7.75	-5.47	-6.39	-5.47	-7.35	-6.73



注：蓝色-核心靶点；橙色-关键活性成分；黄色-受体蛋白；黄色虚线-氢键

Fig. 5　Visualization of partial component-target molecular docking

图 5　部分成分-靶点分子对接可视化

2.2　动物实验验证结果

2.2.1　小鼠状态及体质量观测

造模及给药干预前，各组间小鼠体质量差异无统计学意义。造模给药后，Control 组小鼠行动灵活、精神状态良好、饮食及体质量正常。与 Control 组相比，IDA 组小鼠行动迟缓，精神萎靡，出现短暂厌食现象及体质量显著下降($P<0.05$)，提示造模成功。影响小鼠体质量增加的因素可能与机体结肠损伤有关，受损结肠会影响食物的消化和吸收，导致体质量下降[17]。与 IDA 组相比，益血生胶囊给药后小鼠行为学状态均得到改善，体质量增加，但无显著性差异($P>0.05$)，见图 6。结果表明，益血生胶囊可以有效恢复 IDA 导致的胃肠消化吸收功能异常、体质量下降及结肠损伤。

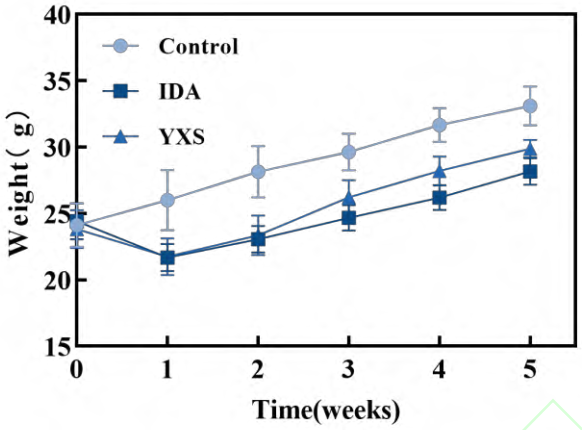


Fig. 6　The effect of yixuesheng capsule on the body weight of IDA mice($\bar{x}\pm s$,n=10)

图 6　益血生胶囊对 IDA 小鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s$, n=10)

2.2.2　血常规检测结果

血常规指标检测结果显示，与 Control 组相比，IDA 组小鼠 WBC 数目和 RDW 显著升高(P<0.05，P<0.01)，经过益血生胶囊的给药干预后，WBC 的异常升高情况被显著改善(P<0.05)，RDW 指标出现回调，但并无显著性差异(P＞0.05)；与 IDA 组相比，YXS 组还可以显著提升 MCV(P<0.05)，提升 RBC 数目和 MCH；各组小鼠的 NEUT 数目无显著性差异(P＞0.05)，详见表 4。以上结果提示，益血生胶囊可以对 IDA 造成的血常规指标异常及炎症反应起到显著的改善作用。

Table 4　Routine test results of peripheral blood in mice($\bar{x}\pm s$, n=6)

表 4　小鼠外周血血常规检测结果($\bar{x}\pm s$, n=6)

Blood routine index	Control	IDA	YXS
WBC(*10^9/L)	1.76±0.26*	2.46±0.58	1.79±0.37*
NEUT(*10^9/L)	0.46±0.19	0.76±0.47	0.44±0.11
RBC(*10^12/L)	10.42±0.69*	9.59±0.27	10.21±0.26
MCV(fl)	49.08±1.01**	45.58±2.44	47.95±1.62*
MCH（pg）	16.00±0.40*	14.98±0.94	15.00±0.58
RDW(%)	15.98±0.48**	19.08±2.60	17.37±1.27

注：与 IDA 组相比，*P<0.05,**P<0.01

2.2.3 益血生胶囊对小鼠体内铁浓度、TNF-α、VEGF-A、STAT3、MDA 和 T-AOC 含量变化的影响

与 Control 组相比，IDA 组小鼠血浆中铁浓度显著下降，低于 8.95 μmol·L^{-1}，提示造模成功。YXS 组给予益血生胶囊给药治疗后，小鼠血浆中铁浓度回升，差异均具有显著学意义(P<0.01)。结果表明，益血生胶囊给药治疗可以显著恢复 IDA 机体铁元素的丢失，增加其贮存。与 Control 组相比，IDA 组小鼠血浆 MDA 含量显著上升(P<0.01)，T-AOC 含量显著下降(P<0.01)，说明缺铁引起了结肠的氧化应激；与 IDA 组相比，益血生胶囊给药处理后显著降低 IDA 小鼠血浆 MDA 含量(P<0.05)，显著提高 T-AOC 含量(P<0.01)。结果表明，益血生胶囊可以抑制 IDA 造成的结肠氧化应激损伤。与 Control 组相比，IDA 组小鼠血浆 TNF-α、VEGF-A、STAT3 水平均显著升高(P<0.01)。

经过益血生胶囊给药干预后，小鼠血浆中 TNF-α、VEGF-A、STAT3 水平均显著降低(P<0.01)。YXS 组 TNF-α 水平与与 Control 组比较差异无统计学意义(P＞0.05)。结果见图 7。

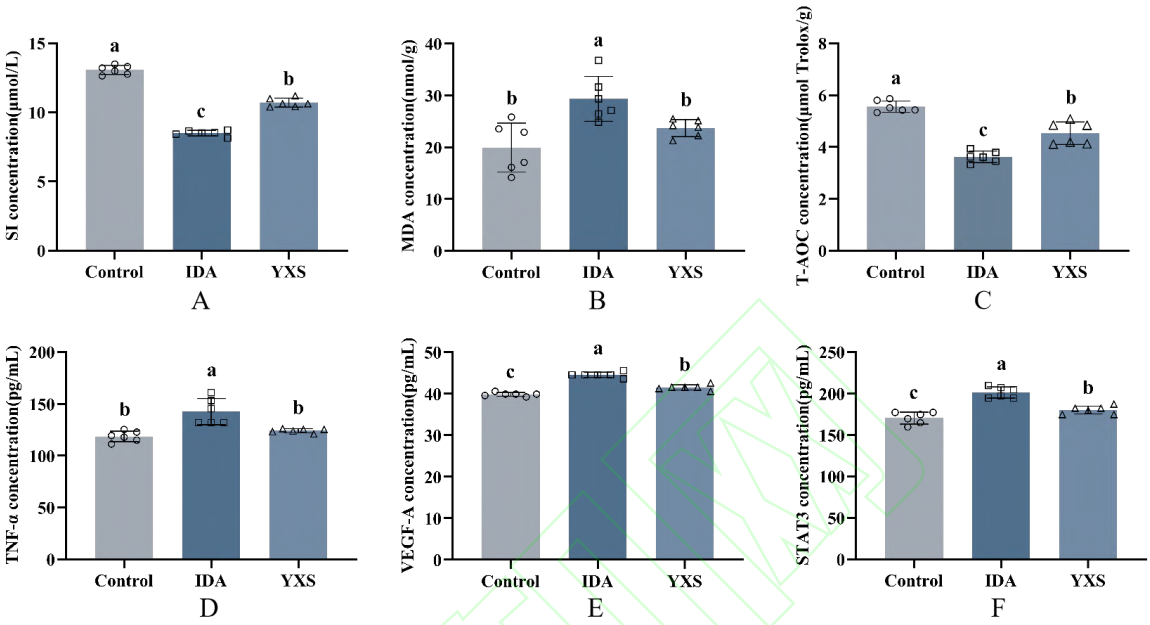
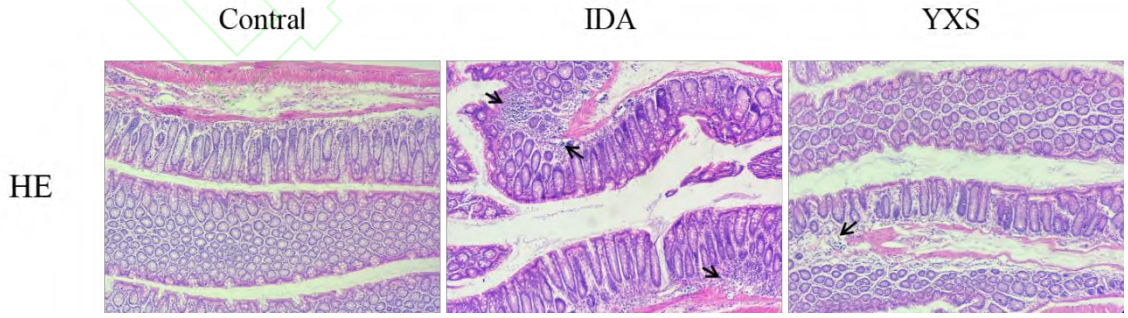


Fig. 7 Changes of iron concentration in plasma (a), levels of MDA(B), T-AOC(C) in colon tissue, levels of TNF-α(D), VEGF-A(E) and STAT3(F) in plasma($\bar{x}\pm s$, n=6)

图 7 小鼠血浆中铁浓度变化(A)、结肠组织 MDA(B)、T-AOC(C)水平、血浆 TNF-α(D)、VEGF-A(E)和 STAT3(F)水平变化($\bar{x}\pm s$, n=6)

2.2.4 益血生胶囊对 IDA 小鼠结肠组织炎症及损伤情况的影响

Control 组小鼠结肠组织黏膜层上皮细胞排列整齐，固有层完整，未见炎症细胞浸润；与 Control 组比较，IDA 组小鼠组织黏膜层和固有层均出现萎缩情况，可见大量炎症细胞浸润，出现明显的病理损伤和炎症；益血生胶囊给药后，YXS 组小鼠结肠组织病理损伤逐渐恢复，炎症细胞浸润减少，较 IDA 组均有不同程度的改善，见图 8。HE 染色结果表明益血生胶囊可以减少 IDA 小鼠结肠组织的炎症浸润情况，对结肠屏障完整性起到保护作用。



注：黑色箭头为炎症细胞浸润

Fig. 8 HE staining of colon tissue of mice in each group (×200, $\bar{x}\pm s$, n=6)

图 8 各组小鼠结肠组织 HE 染色图 (×200, $\bar{x}\pm s$, n=6)

3 讨论

IDA 是全球最常见的贫血类型，是唯一一种影响发达国家和发展中国家大量人口的营养性贫血。研究表明，缺铁会对特定免疫系统的功能调节产生不利影响，例如免疫细胞和免疫活性因子，

从而反过来影响并调节机体的炎症水平[18]。铁水平的变化可以导致氧自由基的变化，引起氧化损伤。因此，炎症和氧化应激的增加被认为是 IDA 发病的主要原因之一。口服铁补充剂是治疗 IDA 的基石，但其不良反应会降低依从性，导致亚治疗性治疗。与此同时，临床实践发现中药及中药复方在 IDA 的治疗中可以取得较好的治疗效果，降低药物不良反应的发生率。传统中药复方益血生胶囊由 20 味中药组成，其中阿胶补血滋阴、润燥、止血，黄芪性甘、温，为补诸气虚之要药，两药合用，健脾益气，滋阴补血，为君药；制何首乌补肝肾、益精血，鹿角胶养精益血，当归补血活血，白芍养血敛阴等，共为臣药；焦山楂，麦芽等具有消食化滞，理气醒脾的功效，同为佐药[19]。上述诸药集于一方，可补肾填精、益髓生血，对 IDA 等各类贫血症起到良好的治疗作用。故本文采用网络药理学、分子对接及实验验证的方式阐明益血生胶囊对 IDA 的治疗机制。

炎症反应是人体正常生理防御机制的一种表现，是对“外来入侵者”最常见的反应之一。目前多项研究认为 IDA 与肠道微生物群及炎症反应密切相关[20]，是多种炎症性肠病（IBD）重要的并发症[21]。IDA 伴有全身和肠道的氧化应激，肠道氧化应激表现为激活肠屏障功能障碍，从而损伤肠粘膜并破坏肠道菌群平衡[22]。氧化应激是指氧化剂的过度形成和抗氧化剂之间的不平衡，过度失衡导致的氧化应激会影响细胞蛋白质、脂质和 DNA，导致细胞凋亡[23]，被认为是 IBD 和 IDA 过程中的主要介质。

本文通过对益血生胶囊的“活性成分-共同靶点”网络图进行分析，筛选出排名前五位的关键活性成分槲皮素、17-β-雌二醇、黄体酮、山奈酚和木犀草素。槲皮素是一种普遍存在的黄酮醇，可以通过螯合金属离子形成稳定的复合物，防止芬顿反应并保护铁诱导的对人 RBC 的氧化损伤[24]。*Maryam Mazhar* 等[25]通过建立低铁饮食诱导的 IDA 大鼠模型，观察了槲皮素对 IDA 大鼠血液学参数水平的恢复作用，治疗显示槲皮素对 IDA 大鼠模型中的 RBC 有保护作用，可以作为一种抗氧化剂保护 RBC 免受氧化损伤。17-β-雌二醇和黄体酮通过其抗氧化活性和自由基清除能力治疗可能有助于通过增加抗氧化防御和减少氧化应激来预防一些疾病[26-28]。山奈酚是一种多酚化合物，具有良好的抗氧化和抗炎特性，在体外和体内环境中均显示出对肠道的保护作用[29]。木犀草素可以减弱氧化应激诱导的 RBC 表面形态和细胞结构的损害，保护人类 RBC 免受氧化损伤[30]。综上所述，上述成分可能是益血生胶囊抗 IDA 的主要活性成分。

此外，经 PPI 网络筛选我们得到 TNF、VEGF、STAT3 和 IL-6 等是益血生胶囊治疗 IDA 的关键核心靶点，这些靶点均与炎症反应和氧化应激有关。促炎因子 TNF-α 由单核巨噬细胞和内皮细胞产生，在炎症、造血及铁代谢中起着关键作用，是与 IBD 发病机制相关的主要促炎因子[31]；STAT3 可以参与调控细胞生长、分化、调亡等多种生理途径，其持续活化能诱导血管内皮细胞激活下游基因 VEGF 和 IL-6 的表达；IL-6 不仅激活各种免疫反应，还可以促进和修复肠屏障[32]。由此可见，这些靶点在益血生胶囊治疗 IDA 的过程中发挥着重要作用。GO 功能富集分析结果显示，益血生胶囊可能通过调控细胞激活和炎症反应等参与生物过程。靶点通路富集分析结果显示益血生胶囊抗 IDA 主要与癌症通路和 JAK-STAT 信号通路等相关。研究显示，STAT3 是许多细胞因子（IL-6 等）和生长因子（VEGF 等）的信号通路汇合点，JAK-STAT 途径是 STAT3 参与的最经典的信号转导通路，与炎症反应和氧化应激高度相关。*Li C* 等[33]建立 IDA 大鼠模型进行实验，发现健脾益肾方可以通过抑制 JAK2-STAT3 信号的激活来降低铁调素水平，从而预防 IDA。当归多糖也可以通过阻断 JAK2-STAT3 信号通路下调铁调素表达，调节体内铁循环，起到预防和治疗 IDA 的作用[34]。研究表明，IL-6 的产生激活了 JAK-STAT 信号通路，JAK 导致 STAT3 磷酸化，磷酸化的 STAT3 同源二聚化并易位至细胞核，与铁调素基因的启动子结合并开启铁调素基因表达[35]。反之，铁调素的产生又通过 JAK-STAT 信号通路受到铁储备、炎症和 RBC 生成的调节[36]，这说明益血生胶囊抗 IDA 的作用机制可能与 JAK-STAT 信号通路的激活和铁调素的产生有关。分子对接结果显示，益血生胶囊的关键活性成分与核心靶点均有较好的结合活性及稳定性，展现了良好的亲和力。

动物实验结果表明，益血生胶囊可以有效改善 IDA 小鼠的行为状态、血常规及氧化应激指标异常，其作用机制可能是通过降低 IDA 小鼠体内 TNF-α、VEGF-A 和 STAT3 表达水平实现的。

MDA 的含量通常被认为是脂质过氧化水平的指标，T-AOC 可以用来评价生物体的总抗氧化能力，均在调节各种细胞功能和保护细胞免受氧化损伤方面发挥着重要作用。在本研究中，益血生胶囊上调 IDA 小鼠血浆铁浓度及结肠组织 T-AOC 水平，下调 MDA 水平，缓解缺铁对结肠组织的损伤，减少炎症因子，抑制了 IDA 造成的氧化应激损伤。因此，其干预 IDA 的作用机制可能通过改善炎症水平，增加抗氧化防御和减少氧化应激实现的。同时，本研究通过测定 TNF-α、VEGF-A 和 STAT3 的表达水平对网络药理学预测靶点进行验证，判断 IDA 小鼠的炎症状态及其作用机制。*Ali EMT* 等[37]通过研究发现 IDA 大鼠心肌细胞中具有 VEGF 的阳性免疫染色；同时，在 IDA 患者及动物中均可以观察到 TNF-α 和 VEGF 的高表达[38-39]。本研究在 IDA 小鼠的模型建立中发现了相似的结果，也证实了益血生胶囊可以通过恢复 TNF-α、VEGF-A 和 STAT3 表达水平对 IDA 小鼠起到治疗效果，进一步验证了网络药理学的结果。

综上所述，本研究采用网络药理学及分子对接初步预测了益血生胶囊治疗 IDA 的关键活性成分、靶点及通路，并通过体内实验对其治疗效果及机制进行了验证。益血生胶囊治疗 IDA 的作用可能是通过槲皮素、17-β-雌二醇、黄体酮、山奈酚和木犀草素等关键活性成分，作用于 TNF、VEGF 和 STAT3 等核心靶点，通过癌症通路和 JAK-STAT 信号通路等来实现的，其作用机制具有多成分、多靶点和多通路的作用。体内实验验证益血生胶囊可能通过调节机体的炎症及氧化应激水平来促进血浆铁浓度的恢复，达到治疗 IDA 的作用。本研究为益血生胶囊的临床应用提供了理论及实验基础，为 IDA 的治疗实践提供了新的思路。但同时也存在一定的局限性，例如益血生胶囊的活性成分通过何种途径调控核心靶点的表达以及关键活性成分之间是否存在协同作用等，这些问题仍有待进一步的生物学验证。

参考文献：

[1] XU H, CHEN X, JIN W, et al. Clinical research progress on the effect of iron deficiency anemia on whole blood cells[J]. Jilin Medical Journal(吉林医学), 2020, 41: 412-414.

[2] BELLAKHAL S, OUERTANI S, ANTIT S, et al. Iron deffciency anemia: clinical and etiological features[J]. Tunis Med, 2019, 97: 1389–98.

[3] CAPPELLINI M D, MUSALLAM K M, TAHER A T. Iron deficiency anaemia revisited[J]. Intern Med, 2020, 287(2): 153-170.

[4] KUMAR A, SHARMA E, MARLEY A, et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2022, 9(1): e000759.

[5] TANG Y, DU G, SUN Q Y. Progress in clinical drug treatment of iron deficiency anemia[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy(中国医院药学杂志), 2022, 42: 2562-2568.

[6] DE FRANCESCHI L, IOLASCON A, TAHER A, et al. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment[J]. Eur J Intern Med, 2017, 42: 16-23.

[7] CHENG X R, GUAN L J, MUSKA T M N, et al. Effects of ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammationand gut microbiota in iron deficiency anemic mice[J]. Food Funct, 2021, 12(21): 10887-10902.

[8] LI J Q, CONG L J, LI M C, et al. Retrospective Analysis of Clinical Effect of Jianpi Shengxue Tablet in Treating Iron Deficiency Anemia[J]. World Chinese Medicine(世界中医药), 2021, 16: 1268-1273.

[9] ZHOU Q H, ZHU L J, TONG L L. Analysis of TCM syndrome types and medication rules of iron deficiency anemia[J].Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine(湖南中医杂志), 2020, 36: 129-131.

[10] ZHANG D. Clinical observation on treatment of nutritional iron deficiency anemia with Buxue Yiwei decoction(补血益胃汤治疗营养性缺铁性贫血的临床观察)[D]. Changchun university of traditional Chinese Medicine, 2019.

[11] LIU J. Effect of Yixuesheng capsule combined with polysaccharide-iron complex capsule on iron deficiency anemia[J]. Systems Medicine(系统医学), 2022, 7: 177-181.

[12] ZHENG X Q, LI L. Observation on therapeutic effect of Yixuesheng capsule combined with sucrose iron injection on iron deficiency anemia with deficiency of both qi and blood[J]. New Chinese Medicine(新中医), 2015, 47: 78-80.

[13] YUAN T, CUI L L, WANG Y, et al. The latest progress of network pharmacology of traditional Chinese medicine[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology(中医药学报), 2021, 49: 101-106.
[14] WU G T, GUO Y X, CHEN Y E, et al. Research Status of Honey-baked Astragalus membranaceus[J].Gansu Science and Technology(甘肃科技), 2021, 37: 159-163, 131.
[15] [15]LI X, YU L H, WANG X C, et al. Based on network pharmacology, the mechanism and experimental verification of Huazhuo Xingxue Decoction in producing ischemic tolerance were studied[J]. World Chinese Medicine(世界中医药), 2023, 18: 964-972.
[16] TANG F, ZHAO F K, WANG B F, et al. Prediction of Potential Dominant Diseases of Shaoyao Gancao Decoction Based on Bibliometrics and TCMSP Database[J]. Geriatrics Research(老年医学研究), 2023, 4: 13-18.
[17] [17]WANG Y T, WANG M, LI Y J, et al. Protective effect of auricularia auricula melanin on ulcerative colitis induced by iron deficiency anemia in mice[J]. Food Science(食品科学), 2023, 44: 110-117.
[18] HASSAN T H, BADR M A, KARAM N A, et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(47): e5395.
[19] ZHANG J X, CHEN X Y, TIAN S D. Clinical practice of Yixuesheng capsule in treating anemia based on the theory that kidney governs bone and produces marrow and blood[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine(北京中医药大学学报), 2023, 46: 731-735.
[20] CHENG X R, GUAN L J, MUSKAT M N, et al. Effects of Ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammation and gut microbiota in iron deficiency anemic mice[J]. Food Funct, 2021, 12(21): 10887-10902.
[21] RAMASAMY J, JAGADISH C, SUKUMARAN A, et al. Low serum hepcidin levels in patients with ulcerative colitis-implications for treatment of co-existent iron-deficiency anemia[J]. Inflammation, 2023, 46(6): 2209-2222.
[22] CHENG X R, GUAN L J, MUSKAT M N, et al. Effects of Ejiao peptide-iron chelates on intestinal inflammation and gut microbiota in iron deficiency anemic mice[J]. Food Funct, 2021, 12(21): 10887-10902.
[23] PADMANABAN S, PULLY D, SAMROT A V, et al. Rising Influence of Nanotechnology in Addressing Oxidative Stress-Related Liver Disorders[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(7): 1405.
[24] LEOPOLDINI M, RUSSO N, TOSCANO M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants [J]. Food Chem, 2011, 125(2): 288-306.
[25] Mazhar M, Kabir N, Simjee SU. Quercetin modulates iron homeostasis and iNOS expression of splenic macrophages in a rat model of iron deficiency anemia[J]. Chin J Nat Med, 2018,16(8): 580-589.
[26] YUAN L, DIETRICH A K, ZIEGLER Y S, et al. 17β-Estradiol alters oxidative damage and oxidative stress response protein expression in the mouse mammary gland[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 426: 11-21.
[27] KHAN M, ULLAH R, REHMAN S U, et al. 17β-Estradiol Modulates SIRT1 and Halts Oxidative Stress-Mediated Cognitive Impairment in a Male Aging Mouse Model[J]. Cells, 2019, 8(8): 928.
[28] GUTZEIT O, SEGAL L, KORIN B, et al. Progesterone Attenuates Brain Inflammatory Response and Inflammation-Induced Increase in Immature Myeloid Cells in a Mouse Model[J].Inflammation. 2021,44(3):956-964.
[29] HOSSEINI A, ALIPOUR A, BARADARAN RAHIMI V, et al. A comprehensive and mechanistic review on protective effects of kaempferol against natural and chemical toxins: Role of NF-κB inhibition and Nrf2 activation[J]. Biofactors, 2023, 49(2): 322-350.
[30] HAM S Y, JUN J H, KIM H B, et al. Regulators impeding erythropoiesis following iron supplementation in a clinically relevant rat model of iron deficiency anemia with inflammation[J]. Life Sci, 2022, 310: 121124.
[31] BIRCHENOUGH G M, NYSTRÖM E E, JOHANSSON M E, et al. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion[J]. Science, 2016, 352(6293): 1535-1542.
[32] FRIEDRICH M, POHIN M, POWRIE F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease[J]. Immunity, 2019, 50(4): 992-1006.
[33] LI C, HUANG H, WANG R, et al. Jian-Pi-Yi-Shen formula restores iron metabolism from dysregulation in anemic

rats with adenine-induced nephropathy[J].J Ethnopharmacol, 2023, 312: 116526.
[34] ZHANG Y, GUO T, HUANG L, et al. Protective effect of Angelica sinensis polysaccharide on pregnant rats suffering from iron deficiency anemia via regulation of the hepcidin-FPN1 axis[J].Int J Biol Macromol, 2024, 256(Pt 2):128016.
[35] ESKANDARI E, EAVES C J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis[J]. J Cell Biol, 2022, 221(6): e202201159.
[36] VERGA FALZACAPPA M V, VUJIC SPASIC M, KESSLER R, et al.STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation[J]. Blood, 2007, 109(1): 353-358.
[37] ALI E M T, EL-SAYED S M, ELBASTAWISY Y M. Ultrastructural aberrations, histological disruption and upregulation of the VEGF, CD34 and ASMA immunoexpression in the myocardium of anemic albino rats[J]. Acta Histochem, 2021, 123(5): 151731.
[38] SONG S, YANG L, YE M, et al. Antioxidant activity of a Lachnum YM226 melanin-iron complex and its influence on cytokine production in mice with iron deficiency anemia[J]. Food Funct, 2016, 7(3): 1508-1514.
[39] ASKAR S, DEVEBOYNU S N, ER H, et al. Changes in pro-inflammatory cytokines and antimicrobial proteins in elderly women with iron deficiency anemia[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(2): 298-301.

Revealing the Mechanism of Yixuesheng Capsule in Treating Iron Deficiency Anemia Based on Network Pharmacology and Experimental Validation

ZHANG Shuning[1], GUO Ye[1], ZHANG Hong[2], LI Huan[2], XU Aizhen[2], ZHAO Junli[2], AN Ming[1*], SHI Guirong[2*]
(1. *College of Pharmacy*, *Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology*, *Baotou* 014040, *China*; 2. *Baotou Central Hospital*, *Baotou* 014040, *China*)

Abstract：Objective Based on network pharmacology, molecular docking and animal experiments, to explore the mechanism of Yixuesheng capsule in treating iron deficiency anemia (IDA). **Methods** The potential targets of Yixuesheng Capsules and IDA were obtained by searching related literature and applying online database, and the "active ingredient-intersection target" network diagram and protein-protein interaction (PPI) network were constructed, and the core genes were screened out by Cytoscape 3.9.1 software.Using the Metascape data platform for GO and KEGG pathway enrichment analysis; Verify and analyze the key active ingredients and core targets obtained through molecular docking technology;Establish an IDA mouse model, detect blood routine indicators and plasma iron concentration, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to verify the core targets predicted by network pharmacology,and investigate the therapeutic effect of Yixuesheng Capsule on IDA mice by combining colonic pathological tissue sections and oxidative stress indicators. **Results** A total of 5 key active components and 10 core targets of Yixuesheng capsule in the treatment of IDA were screened out. GO function enrichment analysis results mainly involve biological processes such as

cell activation and inflammatory reaction.KEGG pathway was enriched to obtain 20 main pathways, including cancer pathway and JAK-STAT signal pathway. Molecular docking shows that key active components have good binding ability with core targets;Animal experiments show that Yixuesheng capsule can significantly improve the abnormal blood routine indexes, colon tissue injury and inflammation in IDA mice, up-regulate the plasma iron concentration, tumor necrosis factor α(TNF-α), vascular endothelial growth factor (VEGF-A), signal transduction and transcription activator 3(STAT3), total antioxidant capacity (T-AOC)level (P<0.01), and down-regulate malondialdehyde (MDA) level (P<0.05). **Conclusion** This study reveals the mechanism of Yixuesheng capsule in treating IDA through multi-components, multi-targets and multi-channels, and preliminarily verifies that Yixuesheng capsule may play a therapeutic role on IDA by regulating the level of inflammation and oxidative stress, which provides a theoretical basis for the in-depth study of Yixuesheng capsule's anti-IDA mechanism.
Keywords：Yixuesheng capsule; Iron deficiency anemia; Network pharmacology; Molecular docking; Inflammation; Oxidative stress