畜牧兽医学报
Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica
ISSN 0366-6964,CN 11-1985/S

《畜牧兽医学报》网络首发论文

题目：　基于 HPLC 指纹图谱和网络药理学的白屈菜缓解 IPEC-J2 细胞炎性损伤作用研究

作者：　陈泽晗，张偌益，林惠莹，曾春丽，林福，李健

收稿日期：　2024-07-01
网络首发日期：　2025-03-13
引用格式：　陈泽晗，张偌益，林惠莹，曾春丽，林福，李健．基于 HPLC 指纹图谱和网络药理学的白屈菜缓解 IPEC-J2 细胞炎性损伤作用研究[J/OL]. 畜牧兽医学报. https://link.cnki.net/urlid/11.1985.S.20250313.0918.002

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：2025-03-13 15:39:25　　网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.1985.S.20250313.0918.002

基于 HPLC 指纹图谱和网络药理学的白屈菜缓解 IPEC-J2 细胞炎性损伤作用研究

陈泽晗[1]，张偌益[1]，林惠莹[1]，曾春丽[1]，林　福[2]，李　健[1]*

（1. 福建农林大学动物科学学院 福建省兽医中药与动物保健重点实验室，福州 350002；

2. 福建福德农业发展有限公司，福州 350000）

摘　要：白屈菜可用于治疗多种消化道和呼吸道炎症，但其作用机制尚不明确。本研究基于指纹图谱和网络药理学预测分析白屈菜的药效成分及作用机制。采用 HPLC 法建立 15 批白屈菜指纹图谱并进行相似度评价和主成分分析；通过网络药理学方法建立白屈菜活性成分-靶点网络，分析其核心抗炎成分，通过蛋白互作网络分析其核心靶点，并进行 GO 富集和 KEGG 富集分析；将指纹图谱指认的共有峰与网络药理学筛选出的核心成分取交集，MTT 法和 ELISA 法研究其对 IPEC-J2 细胞炎症损伤的影响。(结果)结果发现，15 批次白屈菜中有 12 批次相似度>0.9，标定出 21 个共有峰，指认出其中 6 个分别为原阿片碱、白屈菜碱、黄连碱、血根碱、小檗碱和白屈菜红碱；网络药理学筛选出 8 个核心抗炎成分，分别为异紫堇定碱、(s)-金罂粟碱、(s)-氢化小檗碱、小檗碱、白屈菜碱、白屈菜红碱、氧化血根碱和(+/-)-高白屈菜碱；上述 2 组成分交集为白屈菜碱、小檗碱和白屈菜红碱，参考中国药典规定，选取白屈菜红碱，研究其对 IPEC-J2 细胞炎症的影响，发现 2.5～10 μg mL^{-1} 白屈菜红碱能显著提高细胞存活率，显著升高 IL-4 和 IL-10 含量，降低 NO、IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 和 TGF-β1 含量。综上，本研究建立了白屈菜 HPLC 指纹图谱，结合网络药理学方法初步揭示了白屈菜的药效成分及作用机制，为其质量控制与深入开发提供参考。

关键词：白屈菜；指纹图谱；网络药理学；白屈菜红碱；抗炎作用

中图分类号：S853.74　　**文献标志码：**A

Anti-inflammatory Effects of *Chelidonium majus* on IPEC-J2 Cells Based on HPLC Fingerprint and Network Pharmacology

CHEN Zehan[1], ZHANG Ruoyi[1], LIN Huiying[1], ZENG Chunli[1], LIN Fu[2], LI Jian[1]*

(1. Fujian Key Laboratory of Traditional Chinese Veterinary Medicine and Animal Health, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China; 2. Fujian Fude Agricultural

收稿日期：2024-07-01

基金项目：福建省科技重大专项（2021NZ029023）

作者简介：陈泽晗（2001-），男，福建福清人，硕士生，主要从事兽医中药药理学研究，E-mail：2587583262@qq.com

***通信作者：**李　健，主要从事兽医中药药理学研究，E-mail：lijian@fafu.edu.cn

Development Co., Ltd. Fuzhou 350000, China)

Abstract: *Chelidonium majus* can be used to treat various digestive and respiratory tract inflammations, but its mechanism of action is still unclear. This study predicts and analyzes the pharmacodynamic components and mechanisms of *C. majus* using fingerprint and network pharmacology. A total of 15 batches of *C. majus* fingerprint were established using HPLC and evaluated for similarity and principal component analysis. A network of active components and targets of *C. majus* was established using network pharmacology methods. The core anti-inflammatory components were analyzed, along with the core targets through protein interaction network analysis, followed by GO enrichment and KEGG enrichment analysis. The common peaks identified by fingerprint and the core components filtered by network pharmacology were intersected. The effects of *C. majus* on IPEC-J2 cell inflammation damage were studied using MTT and ELISA methods. The results showed that 12 out of 15 batches of *C. majus* had a similarity>0.9, with 21 common peaks identified, among which 6 were identified as protopine, chelidonine, berberine, sanguinarine, palmatine, and chelerythrine. Network pharmacology filtered out 8 core anti-inflammatory components, namely thalictriline, (s)-thalictroidine, (s)-tetrahydropalmatine, berberine, chelidonine, chelerythrine, oxidized sanguinarine, and (+/-)-thalicarpine. The intersection of these two sets of components was chelidonine, berberine, and chelerythrine. Referring to the regulations of the Chinese Pharmacopoeia, chelerythrine was selected for a study on its effect on IPEC-J2 cell inflammation. The study found that chelerythrine at concentrations of 2.5 to 10 μg mL^{-1} could significantly improve cell survival rate, increase the content of IL-4 and IL-10, and decrease the content of NO, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, and TGF-β1. This study has established the HPLC fingerprint of *C. majus* and preliminarily revealed its pharmacodynamic components and mechanisms of action using network pharmacology methods. This provides a reference for its quality control and further development.

Key words: *Chelidonium majus*; fingerprint; network pharmacology; chelerythrine; anti-inflammatory

*Corresponding author: LI Jian, E-mail：lijian@fafu.edu.cn

白屈菜为罂粟科植物白屈菜（*Chelidonium majus* L.）的干燥全草，原产欧洲、西亚和北非，多生于海拔 500~2 200 m 的山地或林地，当地主要用于治疗溃疡和黄疸[1]，在我国始载于明代朱橚的《救荒本草》，又名土黄连、水黄连或山黄连最初用作野菜，也间接表明其具

有“药食同源”属性[2]，现载于《中国药典》[3]和《中国兽药典》[4]，味苦性凉，归肺胃经，主治腹痛、痢疾、肠炎及水肿等症[5,6]。该药在我国大部分地区均可生长，亦可人工种植[7]，适应力强，有较好的开发前景。本实验室前期研究分析了白屈菜主要有效成分及质量标志物（Q-marker）[8]，发现其中的白屈菜碱（chelidonine）具有显著的抗炎活性[9]。但是，中药多成分、多靶点、多途径协同作用的特点，导致其有效成分的整体抗炎作用研究仍不系统。

中药指纹图谱作为中药质量评价的重要手段，能够全面表征中药成分、整体且全面地反映中药质量[10]。网络药理学多基因、多靶点的特点与中药多成分、多靶点的特点高度契合，是揭示中医整体观念的适宜方法[11]。中药指纹图谱与网络药理学联合分析已成为中药系统药理学研究的常用手段[12,13]，将指纹图谱的多组分结果，与网络药理学的多靶点、多通路分析相结合，能够有效预测中药的活性成分及潜在靶点。

因此，本研究联合指纹图谱和网络药理学，建立白屈菜 HPLC 指纹图谱，构建白屈菜活性成分-靶点网络和蛋白互作网络，以 H_2O_2 建立猪小肠上皮细胞（IPEC-J2）炎症损伤模型[14]，初步探究白屈菜缓解炎症损伤的药效机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料

白屈菜饮片共15份，购自全国不同产地，样品信息见表1。基原经鉴定为罂粟科植物白屈菜（*Chelidonium majus* L.）全草，留样统一存放于福建省兽医中药与动物保健重点实验室。白屈菜样品于40 ℃干燥至恒重，粉碎后过2号筛，备用。

表 1　白屈菜样品信息

Table 1　Sample information of *Chelidonium majus* L.

编号 No.	产地 Place of production	编号 No.	产地 Place of production	编号 No.	产地 Place of production
S1	辽宁	S6	江西	S11	云南
S2	吉林	S7	浙江	S12	安徽
S3	河北	S8	四川	S13	广西
S4	河南	S9	陕西	S14	湖北
S5	江苏	S10	黑龙江	S15	福建

白屈菜碱对照品、白屈菜红碱标准品、血根碱对照品、原阿片碱对照品、黄连碱对照品

和小檗碱对照品均购自上海源叶生物科技有限公司（均为HPLC≥98，货号分别为B20053、B20052、B21412、B21610、B21438和B21379）。乙腈、三乙胺和磷酸为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

猪小肠上皮细胞系（IPEC-J2）购自商城北纳创联生物科技有限公司（货号BNCC338252），H_2O_2购自Sigma-Aldrich公司（34.5%~36.5%，货号18304），DMEM培养基及胎牛血清购自HyClone公司（货号SH30021.01，SV30208.01），ELISA试剂盒（NO、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、IL-4、TNF-α、TGF-β1）购自南京博研生物科技有限公司。

1.2 主要仪器

岛津LC-20AT高效液相色谱仪（SPD-M20A紫外检测器、LC-solution色谱工作站），HERA cell 150型CO_2培养箱（Thermo），Centrifuge 5418型高速离心机（Eppendorf），iMark型酶标仪（Bio-Rad）。

1.3 白屈菜 HPLC 指纹图谱的建立

1.3.1 色谱条件　色谱柱为Agilent ZORBAX Eclipse XDB C_{18}柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；柱温35℃；流动相A为0.8%三乙胺水溶液（pH 3.02），流动相B为乙腈，A∶B=75∶25；流速为1.0 mL·min^{-1}；进样量10 μL；检测波长288 nm。

1.3.2 对照品溶液　分别精密称取原阿片碱、白屈菜碱、血根碱、小檗碱、黄连碱、白屈菜红碱对照品适量，加60%甲醇水溶液配制成浓度分别为100、200、10、20、200、5 μg·mL^{-1}的对照品贮备液。临用时稀释成系列浓度的对照品工作液。

1.3.3 供试品溶液　分别称取各批次样品0.50 g，加入10 mL 60%甲醇水溶液，50 ℃超声提取30 min，室温11 000 r·min^{-1}离心10 min，取8 mL上清液50 ℃氮气吹干，60%甲醇水溶液复溶至2 mL，过0.22 μm滤膜，待测。

1.3.4 方法学考察　（1）精密度，精密称取样品（S1）0.50 g，按照1.3.3项下方法制备供试品溶液，按照1.3.1项下色谱条件连续进样6次，以9号色谱峰（原阿片碱）为参照峰，计算各共有峰的相对保留时间（Rt）和相对峰面积的RSD值。（2）重复性，精密称取样品（S1）6份，每份0.50 g，按照“1.3.3”项下方法制备供试品溶液，按照“1.3.1”项下色谱条件进样，以9号色谱峰（原阿片碱）为参照峰，计算各共有峰的Rt和相对峰面积的RSD值。（3）稳定性，精密称取样品（S1）0.50 g，按照1.3.3项下方法制备供试品溶液，按照1.3.1项下色谱条件，分别于制备后的0、2、4、8、12、24 h进样，以9号色谱峰（原阿片碱）为参照峰，计算各共有峰的Rt和相对峰面积的RSD值。（4）加样回收率，分别称取已知含量的6份样品，每份0.50 g，加适量对照品溶液，按照“1.3.1”项下色谱条件进样测定，计算各成分的含量及

平均加样回收率。

1.3.5 指纹图谱构建及相似度评价　采用“1.3.3”项下方法制备 15 批白屈菜供试品溶液，分别进样并记录 HPLC 指纹图谱。将 15 批白屈菜指纹图谱导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012 版）软件。以 S1 号样品色谱图为参照图谱，以中位数法生成对照指纹图谱。

1.3.6 主成分分析　将 15 批样品共有峰峰面积导入 SIMCA14.1 软件，采用 PCA-Class Model 进行主成分分析（Principal Component Analysis）。

1.4　白屈菜网络药理学分析

1.4.1 活性成分及潜在靶点筛选　检索 TCMSP（https://www.tcmsp-e.com/）、TCM-ID（https://bidd.group/TCMID/）以及 BATMAN-TCM（http://bionet.ncpsb.org.cn/）等中药系统药理学平台，收集汇总白屈菜活性成分，以口服利用度 *OB*≥30%和类药性 *DL*≥0.18 为标准，筛选出白屈菜主要活性成分，通过 PubChem（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）获取相应的 SMILES 文件，导入 Swiss Target Prediction（http://swisstargetprediction.ch/），以阈值 *probability*>0 为标准预测靶点，再用 Uniprot（https://www.uniprot.org/）进行 ID mapping 校准，得到白屈菜主要活性成分潜在靶点的标准化基因名称。将结果导入 Cytoscape（V 3.10.2）软件，计算连接度值（Degree），选取 *Degree*＞80 者为核心靶点，构建活性成分-靶点网络图。

1.4.2 炎症靶点筛选　以“inflammation”为关键词分别检索 DisGeNET（https://www.disgenet.org/）、GeneCards（https://www.genecards.org/）以及 OMIM（http://www.omim.org/）等数据库，收集汇总炎症靶点，以 Relevance score＞2 为标准，筛选出炎症主要靶点，再用 Uniprot 进行 ID mapping 校准，去重后得到炎症主要潜在靶点的标准化基因名称。

1.4.3 蛋白互作网络构建与关键靶点筛选　将活性成分及潜在靶点与炎症靶点取交集，得到的共有靶点导入 string（https://cn.string-db.org/）数据库，设置最低要求互作分数为中等（medium confidence，0.4），删除游离节点，构建蛋白互作（protein-protein interaction，PPI）关系图，并进行聚类整理（MCL clustering）。同时，将 PPI 数据导入 Cytoscape（V 3.10.2）软件，计算连接度值（Degree），确定关键靶点。

1.4.4 富集分析　将交集靶点导入 DAVID（https://david.ncifcrf.gov/）数据库，进行 Gene Oncology（GO）富集分析（$P < 0.05$）和 KEGG Pathway 富集分析（$P < 0.05$）。

1.5　白屈菜红碱对 IPEC-J2 细胞炎症反应的影响

IPEC-J2 细胞置于 DMEM 完全培养基（10%胎牛血清），37℃、5%CO_2 条件下培养，

于对数生长期加入 1 mL 胰酶作用 2 min 进行消化传代。

取对数生长期细胞，调整浓度至7×10^4个·mL^{-1}，接种于96孔板，培养至细胞贴壁，加入不同浓度白屈菜红碱溶液（0、0.05、0.25、0.5、1、2.5、5、10、15 μg·mL^{-1}），每个浓度设6个重复，培养24 h后加入20 μL MTT溶液，继续培养4 h后，弃上清液、加入100 μL DMSO溶液并震荡10 min，用酶标仪测量490 nm处吸光度值A，计算细胞存活率[细胞存活率（%）=A试验组/A空白组×100%]。

取对数生长期细胞，按照上述方法，检测不同浓度H2O2溶液（0、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3 μg·mL^{-1}）作用12 h对细胞存活率的影响，选择适宜的造模浓度。

将IPEC-J2细胞分为空白组，H2O2组，低、中、高剂量白屈菜红碱组（2.5、5、10 μg·mL^{-1}白屈菜碱预处理细胞24 h），以及阳性对照组（10 μg·mL^{-1}血根碱预处理细胞24 h），按照以上方法培养细胞并造模，依据ELISA试剂盒说明书检测NO、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α以及TGF-β1含量。

1.6 数据分析

试验数据采用 SPSS Statistics 25.0 软件进行单因素方差分析（One-way ANOVA）和多重比较（LSD），结果以$\bar{x}\pm s$ 表示，$P<0.05$ 表示具有统计学差异，用 GraphPad Prism 9.5 软件作图。

2 结 果

2.1 线性关系

混合对照品溶液和供试品溶液色谱图见图 1，以各对照品进样浓度对峰面积作图，进行回归分析，得标准曲线方程，线性关系良好，结果见表 2。

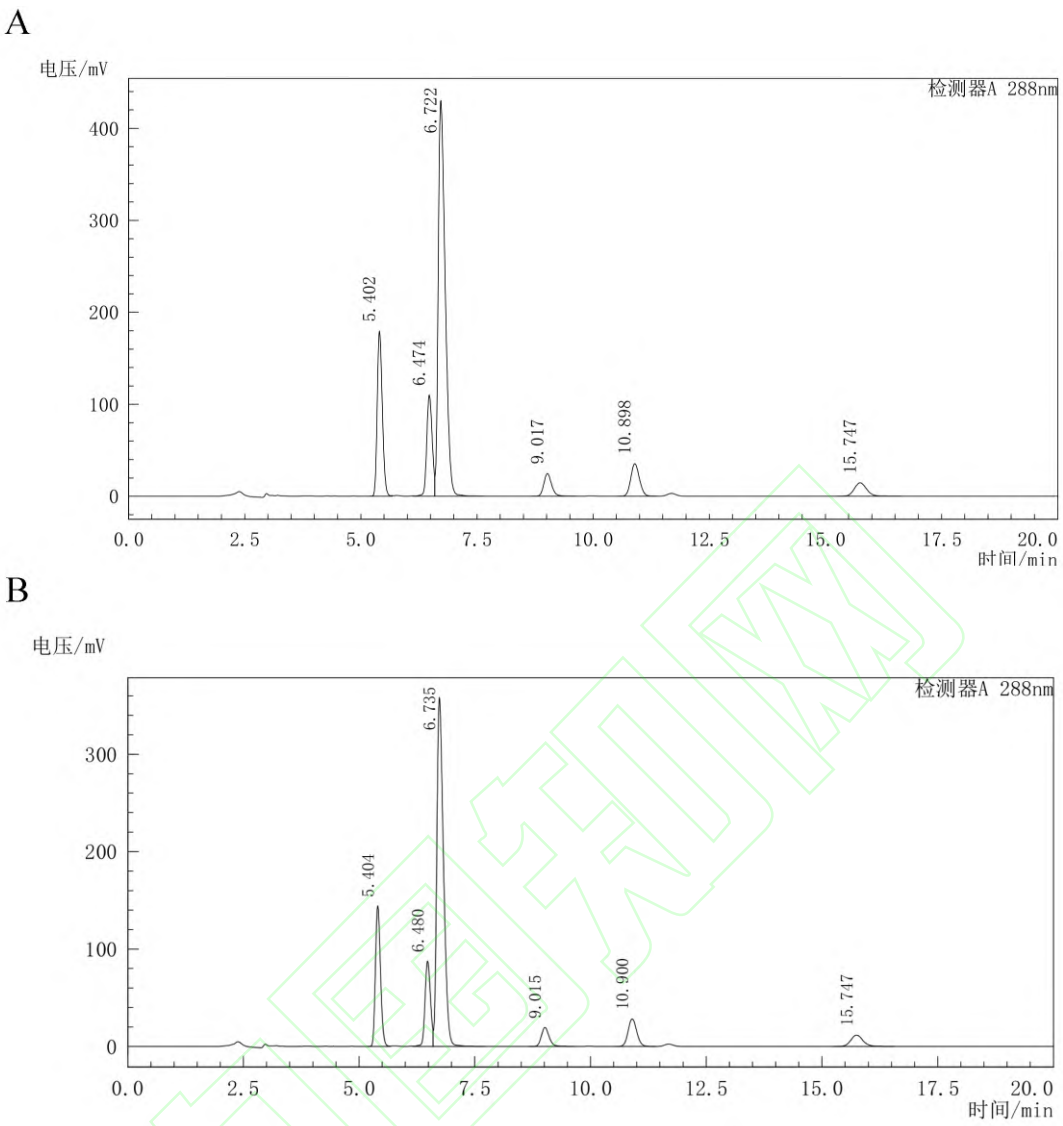


图 1　对照品（A）和样品（B）色谱图

Fig.1　Chromatogram of standard（A）and sample（B）

表 2　线性关系考察结果

Table 2　Results of linear relationship investigation

成分 Ingredient	回归方程 Regression equation	r^2
原阿片碱	$y = 13\ 796x + 4\ 626.2$	0.999 3
白屈菜碱	$y = 4\ 476.4x + 6\ 751.9$	0.999 0
黄连碱	$y = 22\ 512x + 7\ 186.9$	0.999 8
血根碱	$y = 29\ 031x - 1\ 564.4$	0.999 9
小檗碱	$y = 23\ 151x + 5.896$	0.999 8
白屈菜红碱	$y = 54\ 706x - 1\ 948$	0.999 9

2.2　方法学考察结果

2.2.1 精密度　原阿片碱、白屈菜碱、黄连碱、血根碱、小檗碱、白屈菜红碱相对保留时间的RCD分别为0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.07%、0.08%，相对峰面积的RSD分别为1.33%、1.95%、1.89%、1.63%、1.61%、1.75%，均小于2%，表明方法精密度符合要求。

2.2.2 重复性　原阿片碱、白屈菜碱、黄连碱、血根碱、小檗碱、白屈菜红碱相对保留时间的RCD分别为0.17%、0.23%、0.22%、032%、0.25%、0.31%，相对峰面积的RSD分别为4.02%、3.48%、2.81%、3.90%、4.72%、3.78%，表明方法重复性良好。

2.2.3 稳定性　原阿片碱、白屈菜碱、黄连碱、血根碱、小檗碱、白屈菜红碱相对保留时间的RCD分别为0.31%、0.33%、0.34%、0.61%、0.43%、0.54%，相对峰面积的RSD分别为1.79%、2.03%、2.47%、0.42%、2.28%、2.23%，表明样品24 h内稳定性良好。

2.2.4 加样回收率　原阿片碱、白屈菜碱、黄连碱、血根碱、小檗碱、白屈菜红碱的加样回收率分别为100.60%、101.06%、100.69%、100.56%、101.24%、100.2%，表明方法准确度良好。

2.3　指纹图谱建立及评价

将15批次白屈菜的色谱图导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012）”，以辽宁（S1）为参照，时间宽度为0.1，全谱峰进行匹配，发现15批次样品共14个共有峰，其相似度分析结果见表3。

表 3　15 批次白屈菜相似度结果

Table3　Similarity results of *Chelidonium majus*

编号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	对照指纹图谱
S1	1.000	0.981	0.995	0.964	0.991	0.973	0.990	0.691	0.554	0.179	0.993	0.971	0.980	0.986	0.987	0.968
S2	0.981	1.000	0.987	0.986	0.990	0.987	0.931	0.143	0.631	0.211	0.987	0.987	0.992	0.994	0.992	0.983
S3	0.995	0.987	1.000	0.975	0.997	0.991	0.999	0.071	0.585	0.194	0.994	0.980	0.987	0.992	0.991	0.979
S4	0.964	0.986	0.975	1.000	0.982	0.998	0.930	0.167	0.677	0.241	0.982	0.998	0.965	0.992	0.993	0.987
S5	0.991	0.990	0.997	0.982	1.000	0.994	0.997	0.106	0.601	0.191	0.996	0.984	0.993	0.996	0.994	0.982
S6	0.973	0.987	0.981	0.998	0.984	1.000	0.983	0.147	0.663	0.242	0.986	0.999	0.995	0.993	0.996	0.988
S7	0.990	0.989	0.998	0.981	0.999	0.984	1.000	0.106	0.603	0.196	0.994	0.984	0.992	0.995	0.993	0.983
S8	0.691	0.740	0.724	0.762	0.734	0.752	0.106	1.000	0.946	0.750	0.721	0.755	0.746	0.742	0.737	0.832
S9	0.554	0.631	0.585	0.677	0.601	0.663	0.043	0.389	1.000	0.817	0.596	0.666	0.645	0.632	0.631	0.734
S10	0.179	0.211	0.194	0.241	0.191	0.242	0.995	0.105	0.817	1.000	0.194	0.245	0.211	0.208	0.209	0.354
S11	0.993	0.987	0.994	0.982	0.996	0.986	0.910	0.176	0.596	0.194	1.000	0.985	0.991	0.995	0.994	0.980
S12	0.971	0.987	0.980	0.998	0.984	0.999	0.984	0.755	0.666	0.245	0.985	1.000	0.995	0.993	0.995	0.988
S13	0.980	0.992	0.987	0.995	0.993	0.995	0.992	0.746	0.645	0.211	0.991	0.995	1.000	0.998	0.999	0.987
S14	0.986	0.994	0.992	0.992	0.996	0.993	0.995	0.742	0.632	0.208	0.995	0.993	0.998	1.000	0.998	0.988
S15	0.987	0.992	0.991	0.993	0.994	0.996	0.993	0.737	0.631	0.209	0.994	0.995	0.999	0.998	1.000	0.987

根据表3结果，去除相似度小于0.900的3批次（S8-四川、S9-陕西、S10-黑龙江）样品信息，对其余12批次白屈菜指纹图谱进行全谱峰比对，共确定21个共有峰（图2）。通过与对照品色谱图进行峰匹配，共指认6个共有峰（图3）。

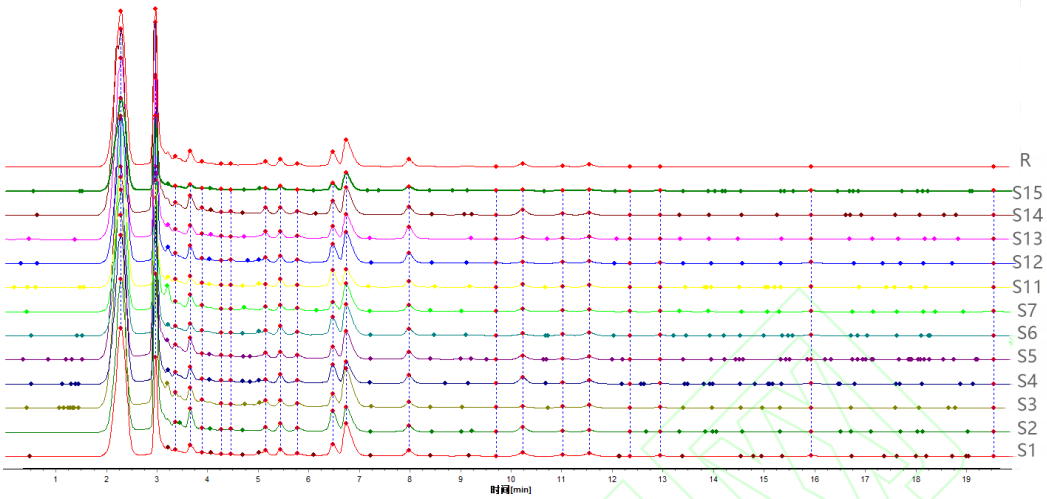
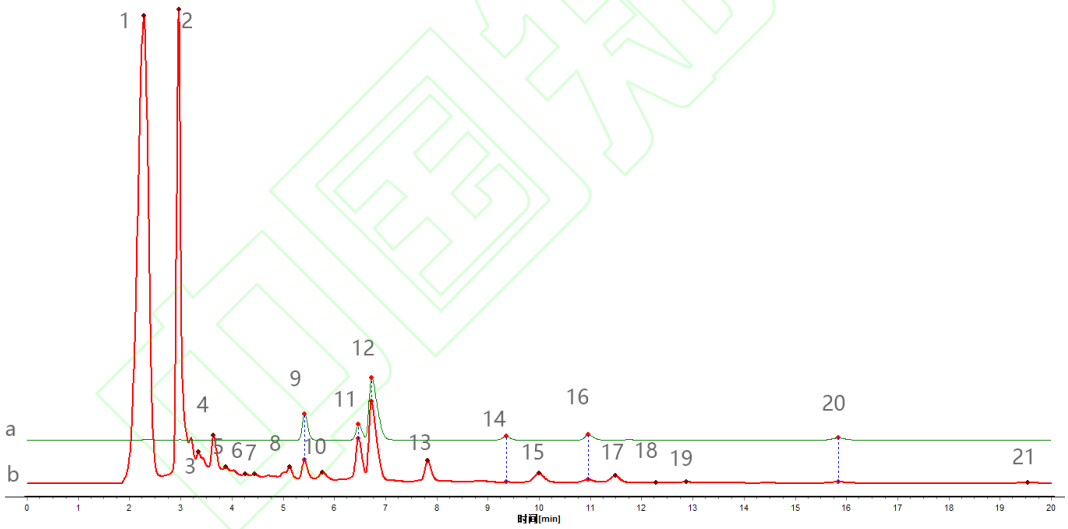


图 2　12 批次白屈菜的指纹图谱

Fig.2　HPLC fingerprint of 12 batches of *Chelidonium majus*



9-原阿片碱，11-白屈菜碱，12-黄连碱，14-血根碱，16-小檗碱，20-白屈菜红碱

图 3　白屈菜对照指纹图谱

Fig. 3　HPLC contrast fingerprint of *Chelidonium majus*

2.4 主成分分析

15 批样品共有峰峰面积的主成分分析结果见图 4。R2X[1]+ R2X[2]＞0.8，表明分离度良好。图中可见，15 批样品分为 3 组，说明不同产地样品在组分上存在一定差异。

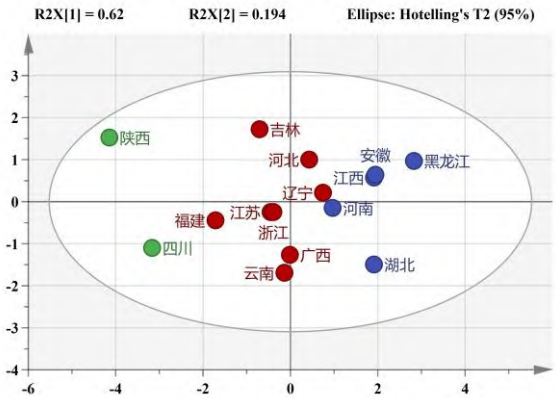


图 4　主成分分析结果

Fig. 4　Principal component analysis result

2.5　网络药理学分析

2.5.1 活性成分及潜在靶点　整合各中药系统药理学平台检索结果，先通过入 Swiss Target Prediction 进行靶点预测，再通过 Uniprot 进行校准，共获得 13 个白屈菜活性成分以及 349 个潜在靶点，将其导入 Cytoscape 软件，选取连接度值 *Degree*＞80 者为核心靶点，构建白屈菜-活性成分-靶点网络图（图 5）。*Degree*＞80 的核心成分共 8 个，分别为异紫堇定碱（Luteanin）、(s)-金罂粟碱[(S)-Stylopine]、(s)-氢化小檗碱[(S)-Canadine]、小檗碱（Berberine）、白屈菜碱（Chelidonine）、白屈菜红碱（Chelerythrine）、氧化血根碱（Oxysanguinarine）以及(+/-)-高白屈菜碱[(+-)-Homochelidonine]。

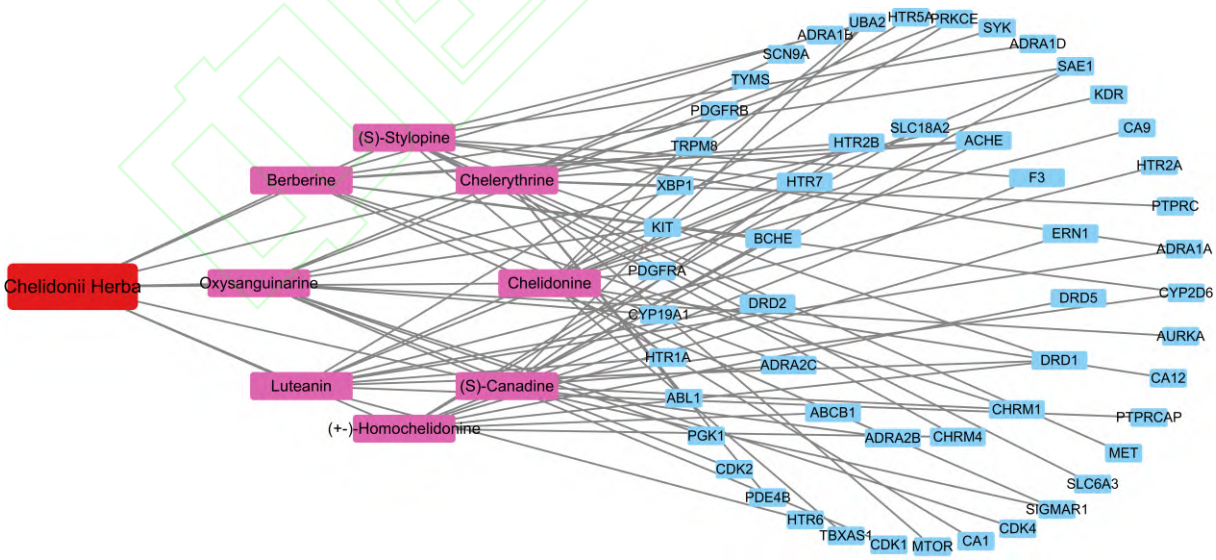


图5　白屈菜活性成分-靶点网络图

Fig. 5　Network construction of *Chelidonium majus* components and targets

2.5.2 炎症靶点　整合各疾病数据库中炎症靶点，汇总去重后将基因名标准化，得到 1 818 个靶点，与“2.5.1”的活性成分靶点取交集，得到 134 个共有靶点（图 6）。

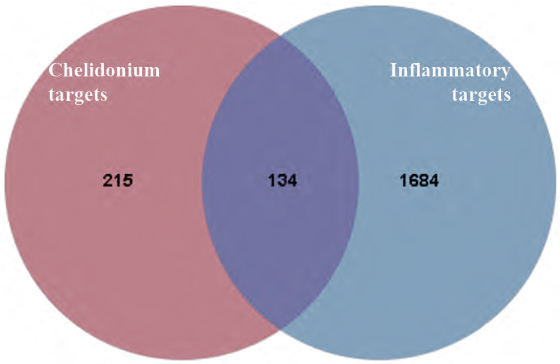
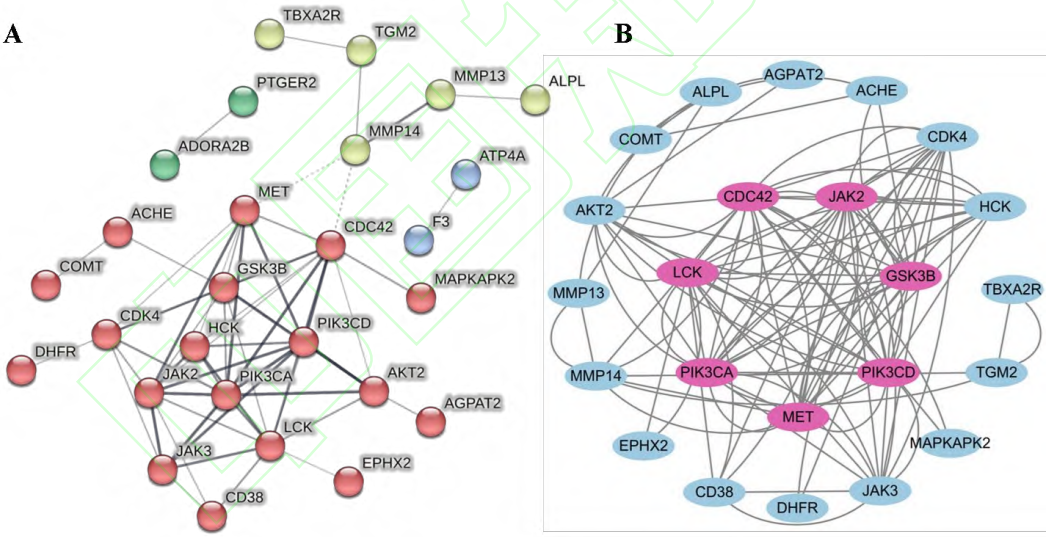


图 6　白屈菜靶点-炎症靶点韦恩图

Fig. 6　Wayne diagram for Chelidinium target-Inflammation target

2.5.3 蛋白互作网络及关键靶点　将 134 个共有靶点导入 string 数据库，设置最低要求互作分数为中等，删除游离节点，构建蛋白互作 PPI 关系图，聚类整理结果见图 7A，其中与炎症反应相关的靶点（红色）占比最高。另将 PPI 数据导入 Cytoscape 软件，进行 BC Analyze 分析，中介中心性（betweeness）大于 50 的关键靶点共 7 个，依次为 CDC42、JAK2、PIK3CA、LCK、PIK3CD、GSK3B、MET，结果见图 7B。



A. PPI 聚类结果；B. 关键靶点互作网络

A. Clustering PPI results; B. Key target interactions network

图 7　蛋白互作网络图

Fig. 7　Protein-protein interaction

2.5.4 富集分析　将 134 个共有靶点导入 Metascape 平台进行 GO 富集和 KEGG 富集分析。GO 富集分析结果中，富集最多的生物过程（Biological process，BP）为蛋白磷酸化（protein phosphorylation）、细胞激活（cell activation）、程序性死亡正调控（positive regulation of

programmed cell death）、细胞对氮化合物的反应（cellular response to nitrogen compound）、炎症反应（inflammatory response），对应靶点数分别为 42、40、38、36 以及 33 个。细胞组分（Cellular component，CC）和分子功能（Molecular function，MF）富集结果见图 8。

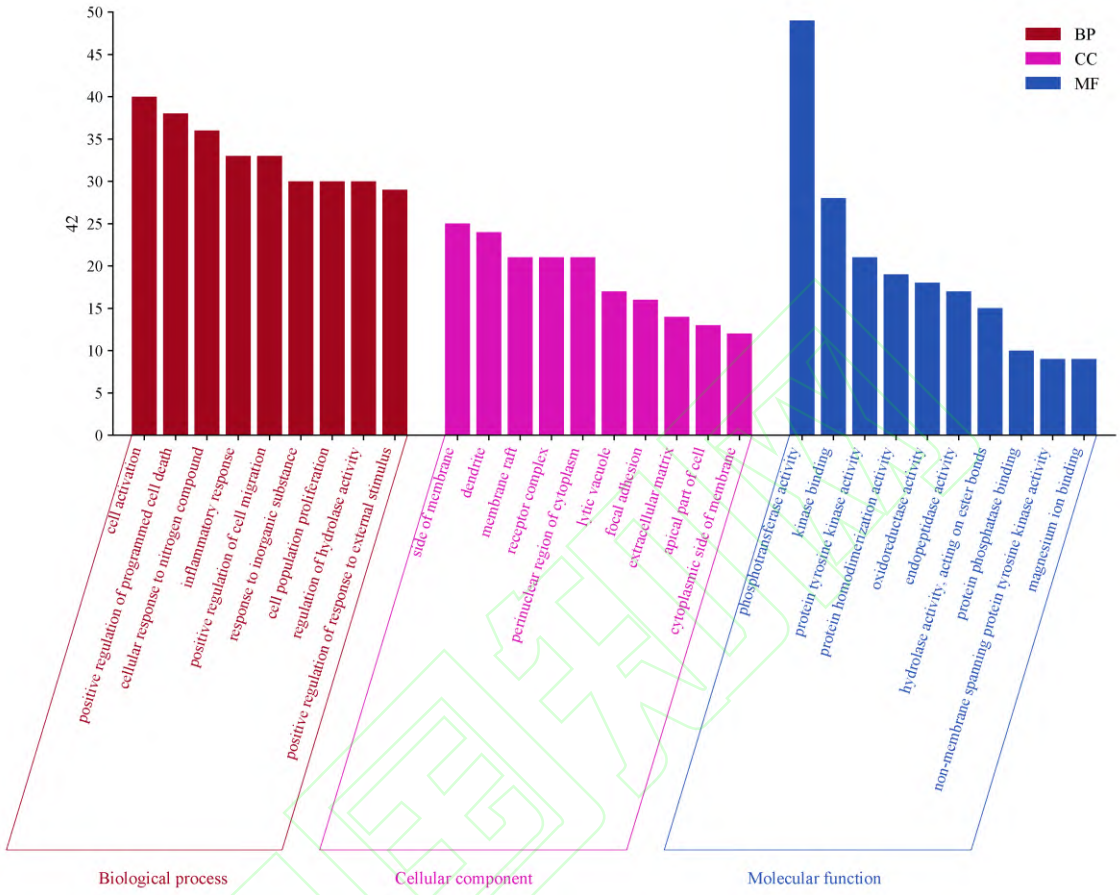


图 8　GO 富集结果

Fig.8　GO enrichment

KEGG富集分析结果中，富集最多的通路为癌症通路（Pathways in cancer）、Th17细胞分化（Th17 cell differentiation）、钙信号通路（Calcium signaling pathway）、IL-17信号通路（IL-17 signaling pathway）、幽门螺杆菌感染上皮细胞信号传导（Epithelial cell signaling in *Helicobacter pylori* infection），对应的靶点个数分别是39.82、27.13、19.24、14.25、14.21，见图9。

2.6　白屈菜红碱对 IPEC-J2 细胞炎症反应的影响

HPLC 指纹图谱指认的 6 个共有峰分别为原阿片碱、白屈菜碱、黄连碱、血根碱、小檗碱、白屈菜红碱；白屈菜活性成分-靶点网络图筛选出的 8 个核心成分分别为异紫堇定碱、(s)-金罂粟碱、(s)-氢化小檗碱、小檗碱、白屈菜碱、白屈菜红碱、氧化血根碱、(+/-)-高白屈菜碱；二者的交集是白屈菜碱、小檗碱和白屈菜红碱。这 3 个成分中，白屈菜红碱（$C_{21}H_{18}NO_4^+$）

是中国药典中规定的白屈菜药材含量测定的指标成分，可作为白屈菜的代表性成分，用以研究白屈菜药理活性。

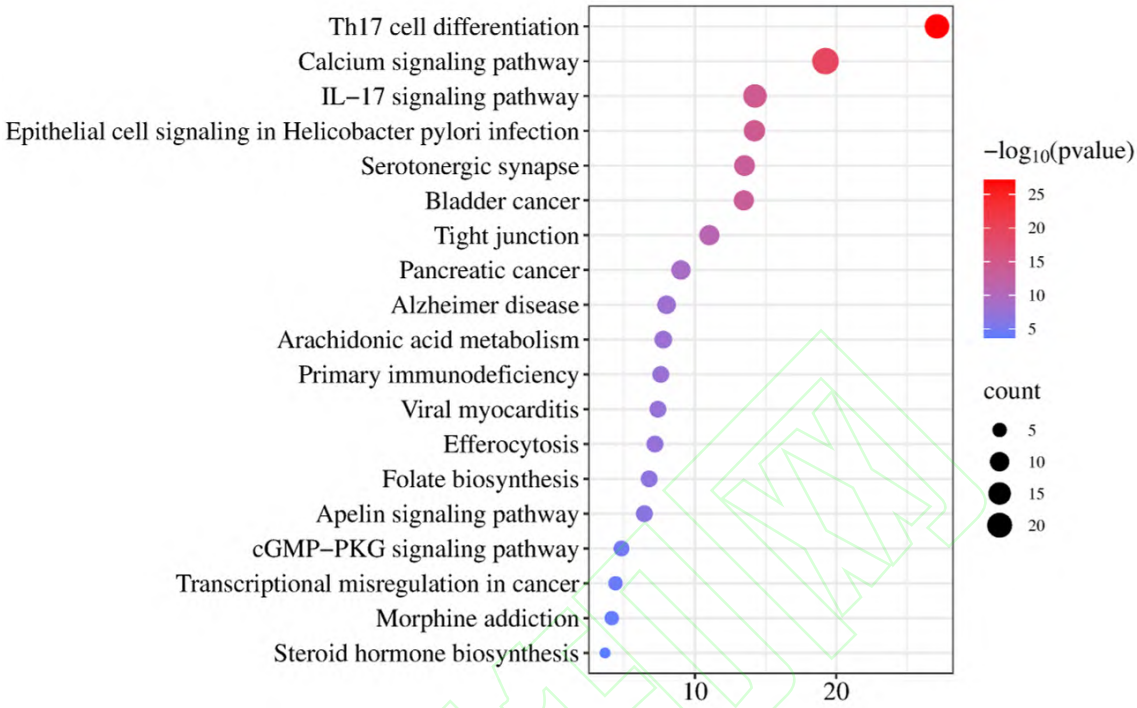
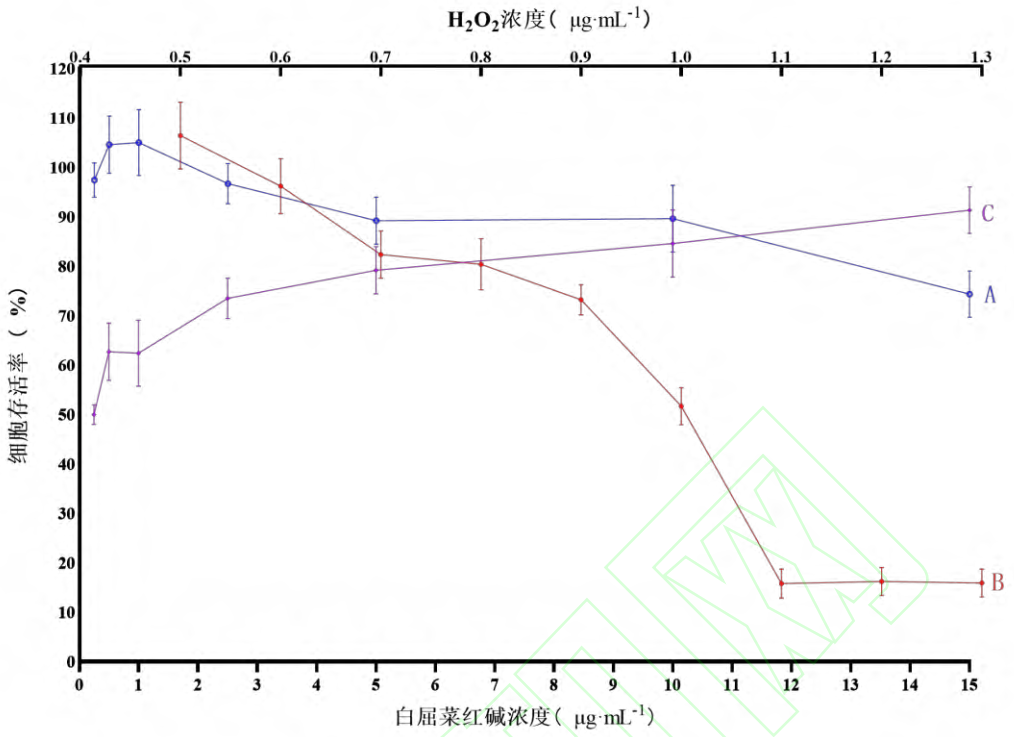


图 9　KEGG 通路富集结果

Fig.9　KEGG signaling pathway

2.6.1 白屈菜红碱及 H_2O_2 对细胞存活率的影响　白屈菜红碱对 IPEC-J2 细胞存活率的影响见图 10A，白屈菜红碱作用 24 h 后，0.05~10 μg/mL 范围内细胞存活率均大于 90%，表明该浓度范围内白屈菜红碱对细胞是安全的。H_2O_2 对细胞存活率的影响见图 10B，细胞存活率与 H_2O_2 浓度呈明显的剂量依赖关系，当浓度为 1 μg·mL^{-1} 时，细胞存活率显著降低至 52.03%±2.2%，即选定该浓度 H_2O_2 处理细胞 12 h 来建立 IPEC-J2 细胞炎症损伤模型。白屈菜红碱对 H_2O_2 损伤 IPEC-J2 细胞存活率的影响见图 10C，2.5、5、10 μg·mL^{-1} 范围结果呈明显量效关系，选择这 3 个浓度用于后续试验。



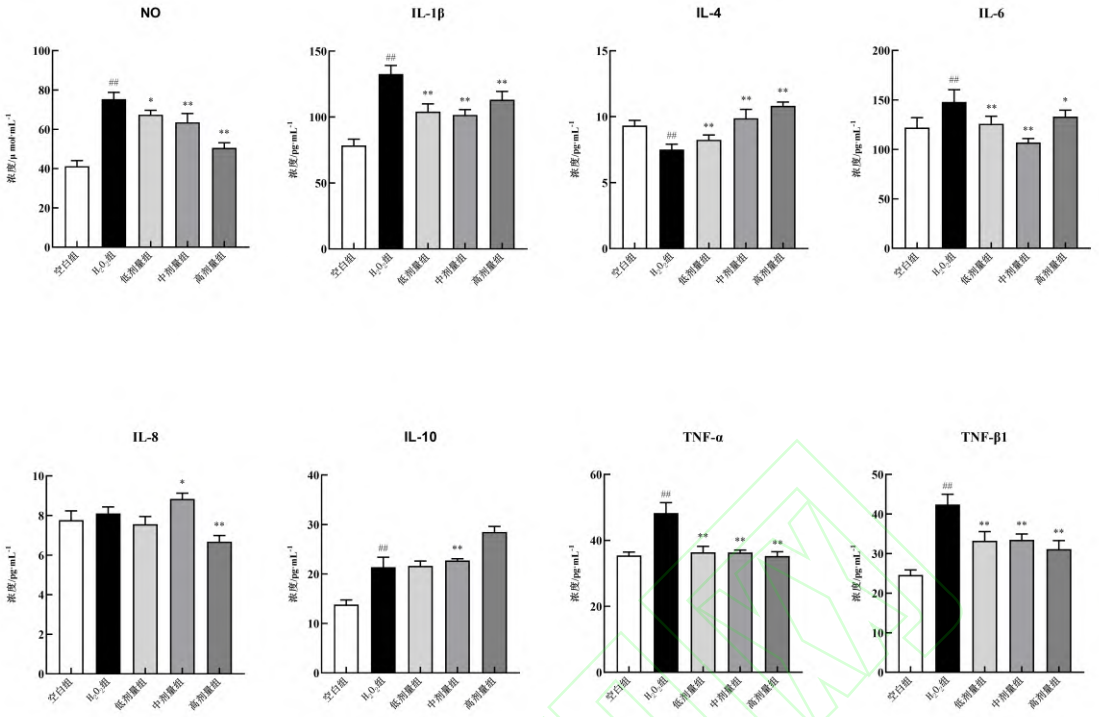
A. 白屈菜红碱对 IPEC-J2 细胞存活率的影响；B. H_2O_2 对 IPEC-J2 细胞存活率的影响；C. 白屈菜红碱对 H_2O_2 对致损 IPEC-J2 细胞存活率的影响

A. Effect of chelerythrine on IPEC-J2 cell viability; B. Effect of H_2O_2 on IPEC-J2 cell viability; C. Effect of chelerythrine on H_2O_2 on the viability of damage-causing IPEC-J2 cells

图 10　白屈菜红碱及 H_2O_2 对 IPEC-J2 细胞存活率的影响

Fig. 10　Effects of chelerythrine and H_2O_2 on IPEC-J2 cell viability

2.6.2 白屈菜红碱对 IPEC-J2 细胞 NO 和炎症因子含量的影响　白屈菜红碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞 NO 和炎症因子含量的影响结果见图 11。与空白组相比，H_2O_2 造模后，NO、IL-1β、IL-6、IL-10、TNF-α 和 TGF-β1 含量均显著升高（$P<0.01$），IL-4 含量均显著降低（$P<0.01$），IL-8 含量变化不显著（$P>0.05$）。经白屈菜红碱预处理 24 h 后，中、高剂量组 IL-4 和高剂量组 IL-10 含量较模型组显著升高（$P<0.01$），NO 和其他炎症因子含量均较模型组显著降低（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。



与空白组相比，# $P<0.05$，## $P<0.01$；与 H_2O_2 组相比，* $P<0.05$，** $P<0.01$

Compared with the blank group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$; Compared with the H_2O_2 group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

图 11　白屈菜红碱对炎症损伤 IPEC-J2 细胞 NO 和炎症因子含量的影响

Fig.11　Effects of chelerythrine on NO and inflammatory factors in IPEC-J2 cells with inflammatory injury

3　讨　论

3.1　白屈菜生物碱HPLC指纹图谱

指纹图谱作为一种全面反映中药内在质量的质控标准，已广泛应用于多数中药材或复方的质量评价。杨明慧[15]关于吉林省不同产地白屈菜有效成分含量的研究表明，采收时间和产地均会影响白屈菜有效成分含量，其中7月份靖宇产区的有效成分含量最高，而有效成分含量的变化又会影响白屈菜止咳平喘的作用效果。孟琦[16]检测了辽宁、吉林、黑龙江和内蒙等地山区的野生白屈菜生物碱含量，发现纬度越高，白屈菜植株越大、其生物碱含量叶相对越高。因此，将中药有效成分指纹图谱技术应用于白屈菜的质量控制，方能较为全面地反映不同产地的质量共性。但现有文献仅有单一产地（河北隆化县）的白屈菜指纹图谱[17]，难以说明该药材在全国范围的质量分布变化。本研究在前期研究基础上建立了15批不同产地白屈菜HPLC指纹图谱，发现其中12批药材的相似度大于0.900，表明全国不同产区白屈菜总体质量

较为稳定。同时，来自四川、陕西和黑龙江的3批样品与对照指纹图谱相似度小于0.900，表明个别产区的白屈菜质量仍存在较大差异。主成分分析结果（图4）中，15批药材产地聚类为3组，与相似度分析结果基本一致。这既反映出产地环境可能对药材质量产生显著影响，也表明采用指纹图谱对中药材质量进行总体评价的必要性。

3.2 白屈菜抗炎作用网络药理学分析

白屈菜的药理活性研究，目前主要集中在抗肿瘤和抗炎两个方面[1,18]，前者已有系列的基于网络药理学的研究报道[19–21]，而白屈菜抗炎作用的网络药理学研究尚鲜见报道。本研究以炎症（inflammation）为关键词，从DisGeNET、GeneCards和OMIM等3个常用的疾病靶点数据库中筛选得到1 818个靶点，与白屈菜活性成分的349个潜在靶点对比，得到134个共有靶点，使用网络药理学方法进行富集分析。

GO富集结果排名前5的生物过程（BP）分别为蛋白磷酸化、细胞激活、程序性死亡正调控、细胞对氮化合物的反应、炎症反应。蛋白磷酸化是炎症调控的重要方式，例如5-脂氧合酶（5-lipoxygenase, ALOX5）通过磷酸化促进其转移到核膜上、然后催化白三烯的生成来促进炎症反应[22]。细胞激活在多种炎症反应过程中均发挥承上启下的作用，例如在T细胞介导的慢性炎症中，T辅助（Th）细胞分化的启动阶段即是基于特定转录因子（GATA-3、c-Maf和T-bet）的细胞激活[23]，再如树突状细胞（dendritic cells, DCs）的异质性——包括经典DCs（cDCs）、浆细胞样DCs（pDCs）和炎症性DCs（infDCs）的调控也与细胞激活密切相关。程序性细胞死亡过程中，损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns, DAMPs）的释放会引发强烈的炎症反应，继而导致Toll样受体（TLRs）或死亡受体（如TNF receptor）的激活[24]。KEGG富集结果排名前5的通路分别为癌症通路、Th17细胞分化、钙信号通路、IL-17信号通路、幽门螺杆菌感染上皮细胞信号传导。癌症通路是富集程度最高的通路（对应靶点数为39.82），这与已有的白屈菜抗癌作用研究结果相一致[6,20-21]。辅助性T细胞17（T helper lymphocytes 17, Th17）以产生细胞因子IL-17为主要特征，在炎症性肠病、多发性硬化症（multiple sclerosis，MS）和类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）等多种炎症疾病中发挥着重要作用，IL-17是MS患者中枢神经系统表达最高的基因，Th17 细胞的积聚是T细胞浸润中枢神经系统的第一步[25]；在SKG小鼠上诱导RA的关键是通过迁移到关节表面的致病性Th17细胞产生IL-17刺激组织基质细胞实现的，由此形成稳定、扩大的细胞因子炎症网络[26]。本研究KEGG富集结果表明，Th17及其产生的IL-17是白屈菜抗炎调控网络中的重要潜在通路。

3.3 白屈菜红碱的抗炎作用

中药当中含量较高的成分通常在质量控制和药效物质研究中被认为是关键成分[10]。本研究首先建立白屈菜HPLC指纹图谱，指认出6个共有峰，随后构建白屈菜-活性成分-靶点网络，以*Degree*＞80为标准筛选出8个核心成分，与指纹图谱共有峰取交集，得到3个共有成分，分别为白屈菜碱、小檗碱和白屈菜红碱，其中的白屈菜红碱（CHE）既是药典中白屈菜含量测定的对照成分，又是本实验室前期基于文献挖掘筛选出的白屈菜质量标志物之一[8]，足见其在白屈菜活性成分中居于核心地位。CHE在1929年由Miller首次分离出来[27]，属于季铵型苯并菲啶类生物碱，相对分子量348.36，高亲脂性使其可以通过细胞膜进入血液循环，并在血液中快速达到血药浓度峰值[28]，具有抗炎、抗病毒、抑菌、抗肿瘤以及抗肝纤维化等多种生物活性[29-30]。

基于KEGG富集结果所提示的Th17细胞分化/ IL-17信号通路在白屈菜抗炎作用中的关键作用，本研究检测了CHE对H_2O_2致炎IPEC-J2细胞中与该通路相关的炎症因子含量的影响。IL-4和IL-10均由Th2细胞产生，在多种炎症反应中发挥抗炎作用[31]，前者能促进Th0细胞向Th2细胞转化并减少Th1细胞形成，后者能广泛抑制单核细胞和巨噬细胞分泌的炎症介质的合成和表达，这两类因子的含量一般与IL-17通路的活化呈负相关[32]。本研究发现CHE确能提高IPEC-J2细胞中这两类抑炎因子的含量。IL-1β通过与STAT3诱导的细胞因子协同作用，诱导维甲酸受体相关孤儿受体γt（ROR-γt）和IL-1R表达，维持Th17表型并增强Th17细胞的功能，从而在Th17参与的多种自身免疫性和慢性炎症性疾病中发挥作用[33]。IL-6被认为是Th17细胞分化和发挥功能的主要调节因子，通过正反馈循环来增强IL-6本身、IL-17和STAT3的表达和激活[34]，而IL-6与IL-8的二聚体可与NF-κB结合并将其激活， TNF-α亦可提高NF-κB的转录活性[9]，这三类因子均是IL-17通路下游的重要调控因子[35]，本研究发现CHE能显著降低IL-1β、IL-6、IL-8和TNF-α含量，从而发挥抗炎作用，这与KEGG富集结果基本一致。

4 结 论

4.1 本研究建立了15批白屈菜的HPLC指纹图谱，标定出21个共有峰，指认出其中6个成分；基于网络药理学筛选出白屈菜中8个核心抗炎成分，建立了白屈菜活性成分-靶点网络和蛋白互作网络并进行富集分析，GO BP富集结果主要集中在蛋白磷酸化、细胞激活、程序性死亡正调控、细胞对氮化合物的反应和炎症反应，KEGG富集结果主要集中在癌症通路、Th17细胞分化、钙信号通路、IL-17信号通路和幽门螺杆菌感染上皮细胞信号传导。

4.2 将指纹图谱指认出的6个共有成分与网络药理学筛选出的8个核心成分取交集，得到白屈菜碱、小檗碱和白屈菜红碱等3个成分。选取白屈菜红碱为代表，研究其对IPEC-J2细胞炎性

损伤的干预作用，发现其能够显著提高细胞存活率，升高IL-4和IL-10含量，降低NO、IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α和TGF-β1含量，表明白屈菜、尤其是其中的白屈菜红碱具有良好的抗炎活性。

参考文献（References）：

[1] ZIELIŃSKA S, JEZIERSKA-DOMARADZKA A, WÓJCIAK-KOSIOR M, et al. Greater celandine's ups and downs-21 centuries of medicinal uses of *Chelidonium majus* from the viewpoint of today's pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:299.

[2] (明)朱 橚. 救荒本草校注[M]. 北京:中国农业出版社, 2008.

ZHU S. Translation and annotation of Jiuhuang Bencao or treatise on wild food plants used for saving famine[M]. Beijing:China Agriculture Press, 2008. (in Chinese)

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020.

Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China[M]. Beijing: China Pharmaceutical Science and Technology Press, 2020. (in Chinese)

[4] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典(二部)[M]. 北京:中国农业出版社, 2020.

Veterinary Pharmacopoeia Committee of China. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (Volume II)[M]. Beijing: China Agriculture Press, 2020. (in Chinese)

[5] 朱静琳. 白屈菜靶向肿瘤微环境腺苷信号通路的抗肿瘤机制研究[D]. 西安: 西北大学, 2022.

ZHU J L. Antitumor mechanism of *Chelidonium majus* L. targeting adenosine signaling pathway within the tumor microenvironment[D]. Xi'an: Northwest University, 2022. (in Chinese)

[6] 刘金龙. 白屈菜红碱对三阴性乳腺癌抑制作用及机制研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2022.

LIU J L. Study on the inhibitory effect and mechanism of chelerythrine on triple-negative breast cancer[D]. Changchun:Changchun University of Chinese Medicine, 2022. (in Chinese)

[7] 江健梅. 驯化栽培白屈菜质量评价[D]. 长春: 吉林农业大学, 2017.

JIANG J M. Study on quality evaluation of demesticated *Chelidonium majus* L. [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2017. (in Chinese)

[8] 林惠莹, 赵永兵, 李荣强, 等. 白屈菜药理作用及质量标志物预测分析[J]. 中兽医医药杂志, 2022, 41(2):41-45.

LIN H Y, ZHAO Y B, LI R Q, et al. Pharmacological activities of *Chelidonii herba* and predictive

analysis on Q-marker[J]. *Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine*, 2022, 41(2):41-45. (in Chinese)

[9] 林惠莹, 杨黎宇, 李家伟, 等. 白屈菜碱对 H_2O_2 诱导的 IPEC-J2 细胞炎症损伤的预防作用[J]. 中国兽医学报, 2024, 44(1):128-134.

LIN H Y, YANG L Y, LI J W, et al. Preventive effect of chelidonine on H_2O_2-induced inflammatory injury of IPEC-J2 cells[J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2024, 44(1):128-134. (in Chinese)

[10] 王　倩, 姜　俊, 许　霞, 等. 指纹图谱及网络药理学联合分析芪胶升白胶囊的药效成分及机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6):1526-1534.

WANG Q, JIANG J, XU X, et al. Effective components and mechanism of Qijiao Shengbai Capsules based on fingerprinting and network pharmacology[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2023, 48(6):1526-1534. (in Chinese)

[11] 王迎春, 马永犇, 甄亚钦, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的芍药甘草汤抗肝损伤活性成分及含量测定研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(8):3030-3042.

WANG Y C, MA Y B, ZHEN Y Q, et al. Integrated fingerprint and network pharmacology approaches to explore the anti-liver injury active constituents and content determination of shaoyao gancao decoction[J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*, 2022, 24(8):3030-3042. (in Chinese)

[12] 孙　媛, 王　璐, 彭梅梅, 等. 甘草不同炮制品的指纹图谱研究及质量标志物预测分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21):5209-5218.

SUN Y, WANG L, PENG M M, et al. Fingerprint analysis and Q-marker prediction of processed liquorice products[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(21):5209-5218. (in Chinese)

[13] LIU Q, LIU L Y, XIE L T, et al. Screening and evaluation of quality markers of Radix Cudramiae for liver disease based on an integrated strategy of *in vivo* pharmacokinetics and *in vitro* HPLC fingerprint[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 242:116055.

[14] SHEN C J, WANG J, FENG M J, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c attenuates oxidative stress injury and the inflammatory response of H9C2 cells through the Nrf2/ARE and NF-κB pathways[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2022, 13(5):651-661.

[15]杨明慧. 吉林省不同产地白屈菜有效成分含量及药效比较[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.

YANG M H. Content and pharmacodynamic comparison of active components of chelidonium

majus from different origins in Jilin Province[D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2019. (in Chinese)

[16]孟　琦. 野生白屈菜主要有效成分积累动态及影响因子研究[D]. 长春:吉林农业大学, 2017.

MENG Q. Studies on the dynamic changes of chemical components and the influencing factors of wild *Chelidonium majus* L. [D]. Changchun:Jilin Agricultural University, 2017. (in Chinese)

[17]李晓蒙, 朱盛华, 廖华卫. 白屈菜药材 HPLC 指纹图谱研究[J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(6):33-37.

LI X M, ZHU S H, LIAO H W. The HPLC fingerprint of *Chelidonium majus* L. [J]. *Natural Product Research and Development*, 2002, 14(6):33-37. (in Chinese)

[18] TERZIC M, FAYEZ S, FAHMY N M, et al. Chemical characterization of three different extracts obtained from *Chelidonium majus* L.　(Greater celandine) with insights into their *in vitro*, *in silico* and network pharmacological properties[J]. *Fitoterapia*, 2024, 174:105835.

[19] 陈思睿, 吴天鸿, 刘　洁, 等. 基于网络药理学、分子对接、实验研究探讨白屈菜治疗鼻咽癌的物质基础及潜在机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(2):278-287.

CHEN S R, WU T H, LIU J, et al. Material basis and potential mechanism of Baiqucai (Chelidonii Herba) in treating nasopharyngeal carcinoma based on network pharmacology, molecular docking, and experimental research[J]. *Journal of Hunan University of Chinese Medicine*, 2024, 44(2):278-287. (in Chinese)

[20]张　蕾, 王　敏, 张新新, 等. 基于网络药理学和分子对接技术分析白屈菜红碱抗乳腺癌的作用机制[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2021, 42(4):554-561, 573.

ZHANG L, WANG M, ZHANG X X, et al. The mechanism of chelerythrine against breast cancer by network pharmacology and molecular docking[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University*:*Medical Sciences*, 2021, 42(4):554-561, 573. (in Chinese)

[21]章　亮, 陈泽慧, 陈韩英, 等. 基于网络药理学的白屈菜抗肿瘤分子机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(3):646-657.

ZHANG L, CHEN Z H, CHEN H Y, et al. Study on antitumor molecular mechanism of *Chelidonium majus* based on network pharmacology[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2018, 49(3):646-657. (in Chinese)

[22] SUN Q Y, ZHOU H H, MAO X Y. Emerging Roles of 5-Lipoxygenase phosphorylation in inflammation and cell death[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:2749173.

[23] COPE A P. Studies of T-cell activation in chronic inflammation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2002, 4(3):S197.

[24] KOLB J P, OGUIN T H, OBERST A, et al. Programmed cell death and inflammation:winter is coming[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(10):705-718.

[25] LOCK C B, HELLER R A. Gene microarray analysis of multiple sclerosis lesions[J]. *Trends Mol Med*, 2003, 9(12):535-541.

[26] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3):283-297.

[27] BAILEY A S, ROBINSON R. Synthesis of a substance containing the chelerythrine-sanguinarine skeleton (C, N, O)[J]. *Nature*, 1949, 164(4166):402.

[28] KOSINA P, VACEK J, PAPOUŠKOVÁ B, et al. Identification of benzo[*c*]phenanthridine metabolites in human hepatocytes by liquid chromatography with electrospray ion-trap and quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(15-16):1077-1085.

[29] 周　佳, 邱智东, 王雨辰, 等. 白屈菜红碱的研究进展[J]. 人参研究, 2022, 34(6):46-49.

ZHOU J, QIU Z D, WANG Y C, et al. Research progress on chelerythrine[J]. *Ginseng Research*, 2022, 34(6):46-49. (in Chinese)

[30]苑庆欣, 刘　阔, 包旭华, 等. 白屈菜红碱抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌作用机制研究[J]. 畜牧兽医学报, 2024, 55(10): 4670-4678.

YUAN Q x, LIU K, BAO X H, et al. The mechanism of chelerythrine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2024, 55(10): 4670-4678. (in Chinese)

[31]方伟燕. 补脾益肠丸干预 IL-21/IL-21R 调控记忆性 T 细胞分化治疗溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.

FANG W Y. Effect of Bupi Yichang Pill treated ulcerative colitis by regulating memory T cell differentiation via IL-21/IL-21R[D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2022. (in Chinese)

[32]LI L, CHEN L, LIN F, et al. Study of the expression of inflammatory factors IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17 in liver failure complicated by coagulation dysfunction and sepsis[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:1447-1453.

[33] MANTOVANI A, DINARELLO C A, MOLGORA M, et al. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity[J]. *Immunity*, 2019, 50(4):778-795.

[34] CAMPOREALE A, POLI V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity?[J]. *Front Biosci* (*Landmark Ed*), 2012, 17(6):2306-2326.

[35] SIEPER J, PODDUBNYY D, MIOSSEC P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(12):747-757.

（编辑 白永平）

中国知网