

· 述 评 ·

从铁死亡角度试析溃疡性结肠炎湿热病机*

林武¹, 李重², 黄雪云³, 吴春城³, 吴娜³

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004; 2. 江西省中西医结合医院, 江西 南昌 330006;
3. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006

摘要: 湿热是溃疡性结肠炎的主要病机, 而铁死亡与溃疡性结肠炎之间存在着密切联系, 铁死亡参与溃疡性结肠炎的发生发展。黄芩汤、香连丸等体现湿热内蕴的中药方剂治疗溃疡性结肠炎小鼠效果显著, 具有抗氧化应激作用, 同时可影响环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、长链脂酰辅酶A合成酶4(long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)、肿瘤蛋白53(Tumor Protein 53, P53)等铁死亡相关指标的表达, 推测黄芩汤作用于溃疡性结肠炎的机制与抑制铁死亡相关, 而清热利湿之法将会对溃疡性结肠炎铁死亡产生影响。今后可通过建立动物、细胞实验模型, 以黄芩汤进行干预, 以期从铁死亡的角度进一步丰富中医“湿热”的科学内涵。

关键词: 溃疡性结肠炎; 湿热; 铁死亡

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.01.013

中图分类号: R259 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2023)01-0064-07

Discussion on Pathogenesis of Ulcerative Colitis with "Damp-Heat Syndrome" from Perspective of Ferroptosis

LIN Wu¹, LI Zhong², HUANG Xueyun³, WU Chuncheng³, WU Na³

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang Jiangxi China 330004; 2. Integrative Medicine Hospital of Jiangxi Province, Nanchang Jiangxi China 330006; 3. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang Jiangxi China 330006

Abstract: It is believed that Damp-Heat is the main pathogenesis of ulcerative colitis. There is a close relationship between ferroptosis and ulcerative colitis, and ferroptosis is involved in the occurrence and development of ulcerative colitis. Traditional Chinese medicine formulas, such as Huangqin Decoction and Xianglian Pill, that embody the connotation of Damp-Heat have remarkable effects in treating mice with ulcerative colitis, and have antioxidant stress effects, affecting cyclooxygenase-2 (COX-2), long-chain acyl-CoA synthetase 4 (ACSL4), glutathione peroxidase 4 (GPX4), ferritin heavy chain (FTH1, FTH1), tumor protein 53 (P53) and other iron-death related indexes. Therefore, it is speculated that the mechanism of Huangqin Decoction on ulcerative colitis is related to inhibition of ferroptosis, and the method of clearing Damp-Heat would have an impact on ferroptosis in ulcerative colitis. In the future, the experimental model of animals and cells can be established, and Huangqin Decoction can be used in medication, in order to further enrich the scientific connotation of "Damp-Heat" in Chinese medicine from perspective of ferroptosis.

Key words: ulcerative colitis; Damp-Heat; ferroptosis

* **基金项目:** 国家自然科学基金项目(82160903); 江西省自然科学基金青年基金项目(20212BAB216060); 江西省中医药中青年骨干人才(第四批)培养计划[赣中医药科教字[2022]7号]; 江西省中医药管理局科技计划重点项目(2022Z005); 江西省卫生健康委科技计划项目(202310695)

· 64 ·

溃疡性结肠炎是一种慢性非特异性肠道炎症,主要累及结肠和直肠,多反复发作,临床主要表现为腹痛、腹泻、里急后重、黏液脓血便等,因其治愈难度大、复发率高、较高癌变率等特点,被世界卫生组织列为现代社会最难治疗疾病之一。目前,我国溃疡性结肠炎发病率呈上升趋势。既往研究主要集中在免疫反应、肠道菌群失调、遗传易感性等方面,但溃疡性结肠炎的发病机制至今尚未明确^[1-2]。

铁死亡是一种不同于细胞凋亡、坏死、自噬、焦亡等的一种新型细胞死亡模式,以铁依赖性脂质过氧化和脂质活性氧堆积为特点^[3]。中医认为,溃疡性结肠炎的发病与湿热关系密切,而中医理论的“湿热”与西医的“铁死亡”存在着诸多相似之处,基于此,本文试从中医“湿热”与西医“铁死亡”的关系探讨溃疡性结肠炎的发病机制。

1 湿热是溃疡性结肠炎的主要病机

中医古籍中虽无溃疡性结肠炎这一病名,但载有诸如腹痛、泄泻、里急后重、脓血黏液便等溃疡性结肠炎主要症状的论述^[4]。早在《素问·太阴阳明论》即有记载:“入六腑则身热不时卧,上为喘呼;入五脏则膈满闭塞,下为飧泄,久为肠澼。”此处“肠澼”与溃疡性结肠炎患者排便时澼澼有声症状类似。《素问·至真要大论》载:“呕逆烦躁,腹满痛,溏泄,传为赤沃。”“赤沃”即便血之意^[5]。《难经》则首现“里急后重”一词。《伤寒杂病论》中将泻、痢统称为“下利”,并提出“热利下重者,白头翁汤主之”,以白头翁汤凉血止痢^[6]。隋代巢元方《诸病源候论》中首次出现“痢”,并提出“冷痢”“热痢”“赤白痢”等10余种。宋代《太平惠民和剂局方》提出了“痢疾”这一病名^[7]。朱丹溪从病因病机、症状特点、治法等方面将泄泻与痢疾进行了区别,使得后世医家对“痢疾”这一疾病有了更深的认识。当代医者在前人基础上进行总结归纳,根据溃疡性结肠炎的病因病机及临床表现,将其归属于“痢疾”“肠癖”“下利”“久痢”等疾病范畴,分为活动期和缓解期,活动期多属实证,其发病与“湿热”“热毒”等相关,病机主要为湿热蕴结于肠道,导致肠道传导失司、气机不通、气血壅滞、肠络受损,而致下痢赤白脓血^[8-9]。

湿为阴邪,易伤阳气,阻遏气机,导致脏腑气机升降失常,溃疡性结肠炎患者湿阻中焦脾胃,脾胃气机升降失常,纳运失司,患者可出现腹痛,排便有声;湿性重浊,湿滞大肠,患者常出现大便里急后重、便脓血黏液;湿性黏滞,阻遏气机,气机不畅则湿邪不

化,胶着难解,导致溃疡性结肠炎患者病程长、反复发作,缠绵难愈;湿性趋下,易袭阴位,正所谓“伤于湿者,下先受之”,故溃疡性结肠炎多由湿邪所致^[10]。热为阳邪,“阳胜则热”,故溃疡性结肠炎患者会出现肛门灼热不适,小便短赤;火热与心相通,热入营血,易扰心神,轻者会出现心神不宁、烦躁失眠,有研究发现,溃疡性结肠炎可导致患者出现不同程度的焦虑、抑郁,约50%患者会出现精神心理异常^[11]。热邪易生风动血、伤津耗气,“热毒侵入肠中肌肤,久至腐烂,亦犹汤火伤人肌肤至溃烂也……肠中脂膜腐败,由腐败而至溃烂,是以纯下血水杂以脂膜,即所谓肠溃疡”。热邪蕴结于肠道,侵犯血脉、灼伤脉络、腐蚀血肉、迫血妄行,患者会出现便血、脓血^[12]。湿为阴邪,热为阳邪,湿热之邪兼具阴阳二性,湿热侵犯人体,相互胶结难解,故认为“大抵痢之病根,皆由湿蒸热壅,以致气血凝滞,渐至肠胃之病”。由此可见,湿热是溃疡性结肠炎的主要病机。

2 铁死亡参与溃疡性结肠炎的发生发展

2012年,有学者研究发现,小分子化合物 Erastin 可通过抑制胱氨酸/谷氨酸逆向转运体(the cystine/glutamate antiporter system, System xc⁻)减少半胱氨酸依赖的谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成,从而导致一种不同于细胞凋亡、坏死、自噬、焦亡等的新型细胞死亡模式,并将其命名为铁死亡^[13]。与其他程序性细胞死亡模式相比,铁死亡在形态学特征、生物化学指标及遗传学等方面均存在明显不同,其形态特征主要表现为细胞核膜完整、线粒体萎缩、线粒体膜密度增加及线粒体嵴缩小或消失;生物化学方面,表现为铁离子水平升高、细胞内合成GSH原料减少、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)活性降低、活性氧增多、脂质代谢产物的堆积等;遗传学方面,其具体作用机制尚不明确,研究认为其与铁代谢、氧化应激、脂质代谢异常等关系密切^[14-17]。目前,已知铁死亡涉及肿瘤、神经退行性疾病、缺血再灌注损伤等疾病,就其与溃疡性结肠炎之间的联系,早在2000年曾有研究报道指出,使用铁螯合剂可以缓解溃疡性结肠炎患者的临床症状,改善患者内镜下表现,而对溃疡性结肠炎患者及溃疡性结肠炎小鼠使用铁补充剂则会加重溃疡性结肠炎症状^[18-22]。最新的多项研究亦证实,铁死亡与溃疡性结肠炎之前存在着密切联系^[23-26]。

铁死亡是一种依赖于细胞内铁和脂质活性氧积累而导致的细胞程序性死亡。在溃疡性结肠炎小鼠结肠组织及血液中,铁离子含量显著升高。活性氧

是生理氧化过程中产生的最常见的活性小分子。一般情况下,低等至中等浓度的活性氧参与蛋白磷酸化、细胞免疫、细胞分化等一系列生理过程,对病原体起防御作用。但当机体积聚大量活性氧时会导致炎症反应的发生,引起脂质和蛋白质变性,产生细胞毒效应,并最终对机体造成不可逆的损伤。研究发现,溃疡性结肠炎患者肠道长期炎症与过量的活性氧产生有关,活性氧的过量积累是溃疡性结肠炎发生的中心环节^[27-31]。GSH/GPX4是体内抗氧化系统中的重要成员,其中GPX4的氧化还原反应需与GSH协同进行。GSH在空肠和结肠上皮细胞中含量较高,可与谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽S-转移酶等在肠黏膜中形成保护屏障,消除有害过氧化物,防止肠黏膜受损,在溃疡性结肠炎患者中的表达水平降低^[32-34]。GSH降低可导致GPX4活性降低,而当GSH耗尽时,GPX4失活,可诱发铁死亡^[35]。System xc-由胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族3成员2组成,正常情况下, System xc-可将胞外的胱氨酸转运至细胞内,参与GSH的合成,帮助机体清除多余的活性氧^[36-37]。肿瘤蛋白53(tumor protein 53, P53)参与调控细胞的生长、凋亡及DNA的修复,研究发现P53突变后可抑制SLC7A11转录,从而阻断System xc-,介导细胞发生铁死亡,而在溃疡性结肠炎相关癌症中,其常作为一种生物学诊断标志物^[38-40]。核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是机体防御氧化应激损伤的重要基因之一,可调节众多抗氧化基因、磷酸化酶类以及铁储存蛋白ferritin的表达,影响GSH合成的重要分子SLC7A11、谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基也是Nrf2的靶基因,可抑制铁死亡^[41-42]。在溃疡性结肠炎患者及动物模型中,Nrf2表达常降低,且葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导的结肠炎模型与Nrf2野生型小鼠相比,Nrf2基因敲除小鼠更易表现出溃疡性结肠炎的组织学特征^[43-44]。此外,最新多项研究证实,与正常结肠组织相比,溃疡性结肠炎患者及小鼠结肠组织中的GPX4、长链脂酰辅酶A合成酶4(long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)、铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1)、活性氧等铁死亡特征性指标发生显著改变,运用铁死亡抑制剂后,溃疡性结肠炎小鼠的体质量、结肠长度等明显改善。以上研究结果表明,铁死亡参与溃疡性结肠炎的发生发展^[23-26]。

3 湿热与铁死亡

“湿热”属中医学范畴,“铁死亡”属西医学范畴,虽然两者源于不同的医学体系,但在诸多方面有着相关性。湿、热(火)属六气,是正常的自然界气候,《素问·五运行大论》所载“湿以润之”“火以温之”及《素问·宝命全形论》所载“人以天地之气生,四时之法成”,表明正常的气候变化是万物生长收藏的条件^[45-46]。当出现六气太过或不及、非其时而有其气等变化时,六气则变为六淫,导致疾病的发生。铁死亡同样具有双面性,在某些疾病中发生铁死亡(如肿瘤),可清除病理状态细胞(癌细胞),相当于湿、热之气,有助于机体恢复/维持正常生理状态;在某些疾病中发生铁死亡(如溃疡性结肠炎),则相当于湿、热之邪,会诱导或加重疾病的进程^[47]。湿热证是中医临床常见证型之一,湿为阴邪,热为阳邪,湿热为同时具备阴阳二性之邪,胶柱鼓瑟,胶结为患,可熏上、下注、旁达、着落,蕴结体内,致病广泛。湿与热合,如油入面,缠绵难愈,涉及中医脏腑、经络等7个系统的43种疾病,是肿瘤、心血管、消化系统等疾病的常见病机^[48-51]。铁死亡的调控机制极为复杂,涉及多种途径,目前尚未明确,认为与肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、呼吸系统等临床疾病密切相关,似湿热之邪的致病特点。

3.1 湿热与铁代谢的关系 铁死亡的特点为铁离子的大量堆积及脂质过氧化,其发生机制主要涉及铁代谢、脂质代谢、氨基酸代谢三大途径。铁是人体所必需的元素,铁的过量聚集则引发铁死亡,人体内的铁代谢受到严密的监控。铁的吸收主要在小肠,铁蛋白的存储离不开肝、脾等脏,铁代谢的“阀门”铁调素由肝脏分泌。从中医学角度来看,铁代谢离不开“脾胃之运化”,而湿热证病变之中心多在脾胃。现代医学研究发现,脂肪肝与铁代谢有着显著的相关性,脂肪肝的病程进展(湿热之邪的加重:肝郁脾虚-痰浊内阻-湿热内蕴)普遍存在铁超载现象^[52]。对60例慢性肾衰竭湿热证患者进行研究,与单纯使用西药相比,采用西医结合中医清热利湿之法进行治疗,可明显改善患者铁调素、血清铁、总铁结合力、转铁蛋白饱和度、可溶性转铁蛋白受体及铁蛋白水平等铁代谢相关指标^[53]。乳铁蛋白可通过铁转蛋白受体,介导铁摄取,促进铁死亡。研究发现,炎症性肠病患者中乳铁蛋白较正常人含量显著增加($P < 0.01$),活动期溃疡性结肠炎患者中乳铁蛋白含量较缓解期溃疡性结肠炎患者显著增多($P < 0.05$),使用清热祛湿方剂可有效降低乳铁蛋

白水平^[54]。中药黄芩具有清热燥湿之功效,尤善清肺、胃、胆及大肠之湿热,其主要成分黄芩素在人体内可直接螯合铁离子,减少人体铁离子的沉积,抑制芬顿反应,具有显著的抗铁死亡活性,在调节机体的铁稳态中发挥重要作用。黄芩素可抑制铁累积,降低脂质过氧化水平,对铁死亡的抑制作用优于铁死亡抑制 Ferrostatin - 1,是一种天然的铁死亡抑制剂^[55-57]。

3.2 湿热与脂质代谢的关系 湿邪易困脾土,阻遏气机,而脾胃是人体气机升降之枢纽,脾主运化水谷精微,脾胃功能失调,运化无力,日久水谷堆积而成膏脂。梁叶莺^[58]以健康成人为对照组,对68例非酒精性脂肪性肝病湿热蕴结型患者进行研究,发现,湿热蕴结型患者普遍存在腹型肥胖,血清中的胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白显著升高,丙二醛、白细胞三烯 B4、8-异前列腺素 F2 α 等脂质过氧化损伤代谢产物亦明显升高,推测湿热蕴结型脂肪肝患者体内存在脂质过氧化损伤。殷婷婷等^[59]采用指纹图谱研究发现,与强直性脊柱炎其他中医证型相比,湿热证患者体内以甘油磷脂酰胆碱类、三酰甘油类为主的脂类代谢物发生明显改变,与健康对照组相比,痛风性关节炎及强直性脊柱炎湿热证患者体内溶血甘油磷脂酰胆碱类明显下降,认为风湿性疾病湿热证实质与脂质代谢密切相关。此外,亦有诸多动物实验表明,湿热证与脂质代谢相关^[60-62]。

3.3 湿热与能量代谢的关系 脾胃为“后天之本”“气血生化之源”,脾开窍于口,主忧思。现代人饮食偏于滋腻,运动较少,饮酒过多,思虑过度,导致脾胃受损,水谷精微物质运输障碍,阻碍了物质间的能量转化,酿生湿热,故湿热证多以脾胃为病变中心^[63-64]。线粒体是广泛存在于多数真核生物细胞中的细胞器,细胞90%以上腺苷三磷酸由线粒体产生,是细胞内的“能量工厂”。发生于线粒体的三羧酸循环是糖、脂、氨基酸三大营养物质的共同代谢枢纽和最终通路,有学者认为,线粒体相当于“后天之本”脾,提出“脾-线粒体”学说,认为线粒体的损伤在一定程度上能够反映人体内“湿”邪的严重程度^[65-66]。铁死亡在形态学上则表现为线粒体改变。综上所述,中医“湿热”与西医“铁死亡”之间存在着一定的联系。

4 总结

溃疡性结肠炎因病程长、治疗难度大、难以根治、易反复、可癌变等特点,被世界卫生组织列为现代难治病之一。中药治疗溃疡性结肠炎有千余年历

史,临床疗效确切,可多靶点、多途径综合干预,具有不良反应小、疗效稳定等独特优势^[67]。

溃疡性结肠炎的发病机制尚未明确,目前普遍认为肠上皮细胞的死亡是溃疡性结肠炎发生发展的关键,铁死亡是最近研究发现的一种新型程序性细胞死亡方式,其本质是铁离子依赖的脂质过氧化产物超量蓄积引起的以线粒体改变为主的氧化损伤。上文已阐述了铁死亡与湿热之间的联系,湿热证是溃疡性结肠炎的主要证型,研究证实黄芩汤、香连丸等湿热内蕴中药方剂对溃疡性结肠炎小鼠结肠有显著的抗氧化作用^[68-69]。课题组前期研究表明,中医“湿热”方剂黄芩汤治疗溃疡性结肠炎小鼠效果显著,具有抗氧化应激作用,同时可影响铁死亡相关指标表达(环氧酶2、ACSL4、GPX4、FTH1、P53),推测黄芩汤作用于溃疡性结肠炎的机制与抑制铁死亡相关^[70-71]。基于此,笔者认为,清热利湿之法将会对溃疡性结肠炎铁死亡产生影响。后期将进一步通过建立动物、细胞实验模型,并加入黄芩汤进行干预,以期从铁死亡的角度进一步丰富中医“湿热”的科学内涵。

参考文献:

- [1] UNGARO R, MEHANDRU S, ALLEN P B, et al. Ulcerative colitis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10080): 1756-1770.
- [2] DE SOUZA H S P, FIOCCCHI C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(1): 13-27.
- [3] 杨霞, 宁宗. 铁死亡在呼吸系统疾病中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(12): 125-129.
YANG X, NING Z. Advances in ferroptosis in respiratory diseases [J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(12): 125-129.
- [4] 苗金雪. 通过 PINK1/Parkin 线粒体自噬通路探究黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠的治疗作用 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
MIAO J X. Explore the therapeutic effect of Huangqin Tang on ulcerative colitis rats through PINK1/Parkin mitochondrial pathway [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2021.
- [5] 季芳. 《黄帝内经》络病理论与溃疡性结肠炎相关性研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
JI F. The correlation between collateral disease theory and ulcerative colitis in *Huangdi Neijing* [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [6] 梁勇满, 赵容, 许亮, 等. 中药白头翁本草考证与中国白头翁属植物分类 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 203-209.
LIANG Y M, ZHAO R, XU L, et al. Herbal textual analysis of Pulsatilla Radix and taxonomy of Pulsatilla sect in China [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2017, 23(5): 203-209.
- [7] 左黎黎. 基于古籍医家的痢疾源流探析 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
ZUO L L. Analysis on the origin and development of dysentery based

- on ancient books and physicians[D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2021.
- [8] 王康. 基于 STAT3/NF- κ B/IL-6 通路研究加味黄芩汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
WANG K. Study on the mechanism of Jiawei Huangqin Decoction in the treatment of ulcerative colitis based on STAT3/NF- κ B/IL-6 pathway [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020.
- [9] 张声生, 沈洪, 郑凯, 等. 溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3585-3589.
ZHANG S S, SHEN H, ZHENG K, et al. Expert Consensus on TCM Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis (2017) [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(8): 3585-3589.
- [10] 李重, 朱前红, 周建军, 等. 国医大师梅国强教授从湿热论治内伤杂病经验撷菁[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(12): 126-129.
LI C, ZHU Q H, ZHOU J J, et al. Analysis of TCM master Mei guoqiang's experience in distinguishing and treating internal and miscellaneous diseases from damp-heat syndrome [J]. Asia Pac Tradit Med, 2021, 17(12): 126-129.
- [11] 宋思宇, 邓丽娟, 司会强. 老年溃疡性结肠炎合并抑郁患者应用艾司唑仑与盐酸帕罗西汀联合方案的效果及其对 EI 评分、CAI 评分、负性情绪情况的影响观察[J]. 吉林医学, 2020, 41(7): 1656-1658.
SONG S Y, DENG L J, SI H Q. Effect of Esazolam combined with paroxetine hydrochloride regimen and its effect on EI score, CAI score and negative mood in elderly patients with ulcerative colitis complicated with depression [J]. Jilin Med J, 2020, 41(7): 1656-1658.
- [12] 刘亚军, 沈洪. 沈洪中西医结合治疗溃疡性结肠炎的经验[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 177-180.
LIU Y J, SHEN H. Shen Hong's experience in treating ulcerative colitis with Integrated Chinese and Western Medicine [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 27(10): 177-180.
- [13] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [14] 梅胜兰, 夏中元, 孟庆涛, 等. 细胞铁死亡发生机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(21): 4207-4211, 4218.
MEI S L, XIA Z Y, MENG Q T, et al. Research advances in mechanism of ferroptosis in cells [J]. Med Recapitul, 2020, 26(21): 4207-4211, 4218.
- [15] 王刚, 杨飞飞, 罗茂. 细胞调节性死亡及其机制的研究[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(5): 511-519.
WANG G, YANG F F, LUO M. Study of regulated cell death and its mechanism [J]. J Southwest Med Univ, 2021, 44(5): 511-519.
- [16] 周桃桃, 郭兆安. 铁死亡在急性肾损伤中的作用机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(4): 362-367.
ZHOU T T, GUO Z A. Mechanism of ferroptosis in acute kidney injury [J]. Chin J Nephrol Dial & Transplant, 2021, 30(4): 362-367.
- [17] 张亮, 廖勇群, 夏秦川, 等. 铁死亡调控信号通路以及在相关疾病中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(2): 227-234.
ZHANG L, LIAO Y Q, XIA Q C, et al. Ferroptosis regulatory signaling pathway and its research progress in related diseases [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2022, 27(2): 227-234.
- [18] MILLAR A D, RAMPTON D S, BLAKE D R. Effects of iron and iron chelation in vitro on mucosal oxidant activity in ulcerative colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(9): 1163-1168.
- [19] MINAIYAN M, MOSTAGHEL E, MAHZOUNI P. Preventive therapy of experimental colitis with selected iron chelators and anti-oxidants [J]. Int J Prev Med, 2012, 3(Suppl 1): S162-S169.
- [20] CARRIER J, AGHDASSI E, PLATT I, et al. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15(12): 1989-1999.
- [21] SERIL D N, LIAO J, HO K L K, et al. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice [J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(6): 1266-1278.
- [22] KOBAYASHI Y, OHFUJI S, KONDO K, et al. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: a case-control study in Japan [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(10): 1703-1710.
- [23] XU M Y, TAO J, YANG Y D, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 86.
- [24] XU J X, LIU S, CUI Z L, et al. Ferrostatin-1 alleviated TNBS induced colitis via the inhibition of ferroptosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 573: 48-54.
- [25] CHEN Y R, ZHANG P, CHEN W R, et al. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Immunol Lett, 2020, 225: 9-15.
- [26] WANG S J, LIU W, WANG J, et al. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4 [J]. Life Sci, 2020, 259: 118356.
- [27] LIU Z W, REN Z P, ZHANG J, et al. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases [J]. Front Physiol, 2018, 9: 477.
- [28] BALMUS I M, CIOBICA A, COJOCARIU R, et al. Irritable Bowel Syndrome and Neurological Deficiencies: Is There A Relationship? The Possible Relevance of the Oxidative Stress Status [J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(4): 175.
- [29] GUAN G P, LAN S L. Implications of antioxidant systems in inflammatory bowel disease [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 1290179.
- [30] BJRKLUND G, CHIRUMBOLO S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health [J]. Nutrition, 2017, 33(1): 311-321.
- [31] LI R, JIA Z Q, TRUSH M A. Defining ROS in biology and medicine [J]. React Oxyg Species (Apex), 2016, 1(1): 9-21.
- [32] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 175-185.
- [33] MATONDO A, KIM S S. Targeted-mitochondria antioxidants therapeutic implications in inflammatory bowel disease [J]. J Drug Target, 2018, 26(1): 1-8.
- [34] 郭子霞, 安子璇, 张健美, 等. 药物治疗溃疡性结肠炎的信号通路研究进展[J]. 神经药理学报, 2020, 10(4): 41-50, 57.
GUO Z X, AN Z X, ZHANG J M, et al. Research progress of signal pathways in drug treatment of ulcerative colitis [J]. Acta Neurophar-

- macol,2020,10(4):41-50,57.
- [35] HAO S H, LIANG B S, HUANG Q, et al. Metabolic networks in ferroptosis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4):5405-5411.
- [36] 张凯, 吴玥, 周幽心. 铁死亡在肿瘤中的作用机制[J]. *江苏医药*, 2022, 48(6):629-633.
- ZHANG K, WU Y, ZHOU Y X. The mechanism of iron death in tumor[J]. *Jiangsu Med J*, 2022, 48(6):629-633.
- [37] 徐娟, 李晔. 铁死亡在阿尔茨海默病中作用的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(7):1129-1133.
- XU J, LI Y. Research progress on the role of ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. *Basic Clin Med*, 2022, 42(7):1129-1133.
- [38] 殷贤青, 刘容容. 铁死亡的发生机制及其在血液系统肿瘤中的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(11):114-119.
- YIN X Q, LIU R R. The mechanism of ferroptosis and research progress on its involvement in hematological malignant tumors[J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(11):114-119.
- [39] KOBAYASHI K, TOMITA H, SHIMIZU M, et al. p53 expression as a diagnostic biomarker in ulcerative colitis-associated cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1284.
- [40] 田润英, 兰斌, 王国佐, 等. 中医药靶向调节 p53 介导的铁死亡机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(21):264-275.
- TIAN R Y, LAN B, WANG G Z, et al. Mechanisms of targeted regulation of p53-mediated ferroptosis by traditional Chinese medicine: a review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(21):264-275.
- [41] 王培娜, 刘远远, 常彦忠. 铁死亡与内质网应激反应[J]. *中国科学:生命科学*, 2021, 51(2):126-134.
- WANG P N, LIU Y Y, CHANG Y Z. Ferroptosis and endoplasmic reticulum stress[J]. *Sci Sin Vitae*, 2021, 51(2):126-134.
- [42] BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(13):e00099-e00020.
- [43] 祁燕, 袁志伟, 万春平, 等. 溃结康对溃疡性结肠炎小鼠结肠抗氧化作用及 Nrf2/ARE 信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(2):115-119.
- QI Y, YUAN Z W, WAN C P, et al. The effect of Kuijiekang Decoction on the antioxidation and Nrf2/ARE signaling pathway in ulcerative colitis mice[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2019, 35(2):115-119.
- [44] KHOR T O, HUANG M T, KWON K H, et al. Nrf2-deficient mice have an increased susceptibility to dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(24):11580-11584.
- [45] 许华冲. 基于湿证流感小鼠“菌群-肠-脑轴”的变化探讨“湿性重浊”的病理机制[D]. 广州:暨南大学, 2020.
- XU H C. Exploration on the pathogenesis of "dampness being heavy and turbid" based on the changes of the "flora-intestinal-brain axis" of influenza mice with damp syndrome[D]. Guangzhou: Jinan University, 2020.
- [46] 孙瑶瑶, 鞠宝兆. 论《黄帝内经》“天人合一”思想下的时序发病观[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5):2459-2462.
- SUN Y Y, JU B Z. On the time sequence pathogenesis view under the thought of "unity of nature and human" in *Huangdi Neijing* [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(5):2459-2462.
- [47] 杜沁秦, 秦聪聪, 张义敏, 等. 基于阴阳理论研究中医药干预细胞焦亡的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(22):276-282.
- DU Q Y, QIN C C, ZHANG Y M, et al. TCM intervention on pyroptosis based on Yin-Yang theory: a review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(22):276-282.
- [48] 谢丹枫, 周泽豪, 陈紫莹, 等. 湿热证与肿瘤发生发展相关性研究进展[J]. *环球中医药*, 2019, 12(12):1949-1954.
- XIE D F, ZHOU Z H, CHEN Z Y, et al. Research advances on the relevance between cancer development and dampness-heat syndrome[J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2019, 12(12):1949-1954.
- [49] 付佳琪, 于栋华, 陈平平, 等. 铁死亡在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展[J/OL]. [2022-06-02]. *中药药理与临床*. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.20220601.009
- FU J Q, YU D H, CHEN P P, et al. The role of iron death in cardiovascular diseases and the research progress of Chinese medicine intervention [J/OL]. [2022-06-02]. *Pharmacology and Clinic of Chinese Medicine*. DOI:10.13412/j.cnki.zyyl.20220601.009
- [50] 李二稳, 高改, 王梦瑶, 等. 泽泻汤抑制肝细胞铁死亡改善非酒精性脂肪性肝病的作用机制[J]. *中医学报*, 2022, 37(6):1243-1253.
- LI E W, GAO G, WANG M Y, et al. Mechanism of Zexie Tang in inhibiting ferroptosis of hepatocytes to relieve non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Acta Chin Med*, 2022, 37(6):1243-1253.
- [51] 孙伟, 孙立新, 郎庆斌, 等. 铁死亡发生机制及其与消化系统恶性肿瘤发病的关系研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(35):92-96.
- SUN W, SUN L X, LANG Q F, et al. Research progress on the Pathogenesis of iron death and its relationship with the incidence of malignant tumor in Digestive system [J]. *Shandong Med J*, 2021, 61(35):92-96.
- [52] 詹潇潇. 非酒精性脂肪性肝病患者铁代谢参数水平与中医证型的关系研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2020.
- ZHAN X X. Research on the relationship between the iron metabolism parameters level and TCM syndrome types in nonalcoholic fatty liver disease[D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [53] 张磊, 王亿平, 金华, 等. 清肾颗粒对肾性贫血患者炎症/铁调素轴及铁代谢的干预机制:单中心前瞻性随机对照研究[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(10):1155-1159.
- ZHANG L, WANG Y P, JIN H, et al. Effect of Qingshen Granules on inflammation/hepcidin axis and iron metabolism in patients with renal anemia: a single-center, randomized controlled trial [J]. *J South Med Univ*, 2019, 39(10):1155-1159.
- [54] 纪翔. 肠愈灌肠方治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎的疗效观察及与粪乳铁蛋白的相关性研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2019.
- JI X. Observation on the therapeutic effect of Changyu Enema in the treatment of large intestine damp-heat ulcerative colitis and its correlation with fecal lactoferrin [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2019.
- [55] 季小添, 李海珊, 李伟荣, 等. 基于黄芩苷药理研究进展探讨其对出血性脑损伤可能的保护作用及机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(12):1508-1515.
- JI X T, LI H S, LI W R, et al. Exploring possible protective effect

- and mechanism of hemorrhagic brain injury based on the pharmacological research progress of baicalin[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2020, 31(12): 1508 - 1515.
- [56] 徐文慧, 李沧海, 姜廷良. 铁死亡通路中药干预机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(20): 4019 - 4026.
- XU W H, LI C H, JIANG T L. Ferroptosis pathway and its intervention regulated by Chinese materia medica[J]. *China J Chin Mater Med*, 2018, 43(20): 4019 - 4026.
- [57] 吴缠婷, 周良良, 邹婉清, 等. 黄芩苷的药理特性及其作用机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 63 - 67.
- WU C T, ZHOU L L, ZOU W Q, et al. Research progress on pharmacological properties and mechanism of baicalin[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(2): 63 - 67.
- [58] 梁叶莺. 湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝病的临床表型资料及脂质过氧化研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- LIANG Y Y. Study on clinical phenotype and lipid peroxidation of non - alcoholic fatty liver disease with damp heat accumulation. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [59] 殷婷婷, 赵春杰, 张英泽, 等. 风湿性疾病湿热证实质的脂质组学研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(1): 210 - 213.
- YIN T T, ZHAO C J, ZHANG Y Z, et al. Study on substance of damp - heat syndrome of rheumatic disease based on lipidomics[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2013, 28(1): 210 - 213.
- [60] 贾月嫦, 隋艳华, 王树辉, 等. 三仁汤对温病湿热证大鼠模型脂质代谢影响的实验观察[J]. *贵阳中医学院学报*, 2014, 36(5): 24 - 26.
- JIA Y C, SUI Y H, WANG S H, et al. Experimental Observation on the Effect of Sanren Decoction on Lipid Metabolism in the Rat Model of Febrile Diseases with Damp heat Syndrome[J]. *J Guiyang Coll Tradit Chin Med*, 2014, 36(5): 24 - 26.
- [61] 刘庆庆, 游玉明, 陆红佳, 等. 湿热处理多孔玉米淀粉对大鼠脂质代谢的影响[J]. *食品科学*, 2016, 37(13): 214 - 219.
- LIU Q Q, YOU Y M, LU H J, et al. Effect of heat - moisture treated corn porous starch on lipid metabolism in rats[J]. *Food Sci*, 2016, 37(13): 214 - 219.
- [62] 李权超, 何英强, 谭终意, 等. 湿热应激对小鼠脂质过氧化反应的影响[J]. *解放军预防医学杂志*, 1997, 15(5): 42 - 45.
- LI Q C, HE Y Q, TAN Z Y, et al. Effect of damp heat stress on lipid peroxidation in mice[J]. *J Prev Med Chin People's Liberation Army*, 1997, 15(5): 42 - 45.
- [63] 张心愿, 梁樑, 丁荣琴, 等. 溃疡性结肠炎的中医治疗进展[J]. *河南外科学杂志*, 2022, 28(4): 176 - 178.
- ZHANG X Y, LIANG L, DING R Q, et al. Advances in TCM treatment of ulcerative colitis[J]. *Henan J Surg*, 2022, 28(4): 176 - 178.
- [64] 许若纓, 郑榕, 柯晓, 等. 脾胃湿热理论源流探骊[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(5): 74 - 76.
- XU R Y, ZHENG R, KE X, et al. Exploration for origin and development about theory of dampness - heat of spleen and stomach[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2021, 48(5): 74 - 76.
- [65] 翟亚荣, 吴瑶, 王杰, 等. 基于“脾气散精”驱动糖代谢重编程探讨从脾论治原发性肝癌的机制[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(5): 168 - 171.
- ZHAI Y R, WU Y, WANG J, et al. Exploring treatment of hepatocellular carcinoma from spleen based on "spleen qi dispersing essence" driving glucose metabolism reprogramming[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(5): 168 - 171.
- [66] 郑裕华. 基于肠道菌群—线粒体的六淫之湿邪病机学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- ZHENG Y H. Study on the dampness disease machine based on intestinal flora - mitochondria[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.
- [67] 刘新茹, 张怡, 马学, 等. 从升降浊论治溃疡性结肠炎[J]. *中医学报*, 2020, 35(6): 1181 - 1184.
- LIU X R, ZHANG Y, MA X, et al. Treatment of ulcerative colitis from perspective of "ascending clear qi and descending turbidity qi"[J]. *Acta Chin Med*, 2020, 35(6): 1181 - 1184.
- [68] 韩莹, 蔡庆宇, 张岩. 香连丸对急性溃疡性结肠炎小鼠氧化应激介导的细胞自噬的影响研究[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(5): 851 - 853, 862.
- HAN Y, CAI Q Y, ZHANG Y. Effect of Xianglian pill on autophagy mediated by oxidative stress in mice with acute ulcerative colitis[J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2019, 28(5): 851 - 853, 862.
- [69] 马旭冉, 王彦礼, 邹迪新, 等. 黄芩汤调控 Nrf2 通路对溃疡性结肠炎大鼠氧化应激作用的影响[J]. *药学报*, 2019, 54(4): 653 - 659.
- MA X R, WANG Y L, ZOU D X, et al. The effects of Huangqin Tang on oxidative stress and ulcerative colitis in rats through the Nrf2 signal pathway[J]. *Acta Pharm Sin*, 2019, 54(4): 653 - 659.
- [70] 吴娜, 万治平, 韩玲, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3/caspase - 1 细胞焦亡通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(5): 1191 - 1196.
- WU N, WAN Z P, HAN L, et al. Effect of Huangqin Decoction on pyroptosis pathway of NLRP3/caspase - 1 in mice with ulcerative colitis[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(5): 1191 - 1196.
- [71] 吴娜, 万治平, 曾娟, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠氧化应激及铁死亡相关指标 GSH - Px4, P53, SLC7A11 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(8): 17 - 24.
- WU N, WAN Z P, ZENG J, et al. Effect of Huangqintang on oxidative stress and ferroptosis - related indexes GSH - Px4, P53, SLC7A11 in ulcerative colitis mice[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2021, 27(8): 17 - 24.

收稿日期: 2022 - 07 - 17

作者简介: 林武(1984 -), 男, 福建浦城人, 硕士研究生, 讲师, 研究方向: 临床心理学。

通信作者: 吴娜(1989 -), 女, 江西南昌人, 医学博士, 硕士研究生导师, 主治医师, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病研究。E - mail: wuna0791@163.com

编辑: 吴楠