

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.036

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250324.1356.006\(2025-03-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250324.1356.006(2025-03-24))

铁死亡在溃疡性结肠炎中作用的研究进展*

曾家炆¹,岑水梅¹,黄彤²,迟宏罡^{1△}

(1. 广东医科大学附属东莞第一医院,广东东莞 523000;2. 广东医科大学基础医学院,广东东莞 523808)

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)是一种病因和发病机制尚未完全明确的炎症性疾病。近年来,随着对 UC 病理研究的不断深入,人们发现 UC 病理过程中存在一种新型的细胞死亡形式,即铁死亡,UC 患者的病理组织中出现了与铁死亡密切相关的一系列病理变化。该文旨在探讨铁死亡在 UC 病理中的作用,分别从炎症反应、肠道黏膜屏障及肠道菌群等方面介绍 UC 与铁死亡之间的联系,并介绍近期关于该领域的研究进展。

[关键词] 溃疡性结肠炎;铁死亡;肠道炎症;肠道屏障;肠道菌群

[中图分类号] R574

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)04-0995-05

Research progress on the role of ferroptosis in ulcerative colitis*

ZENG Jiayang¹,CEN Shuimei¹,HUANG Tong²,CHI Honggang^{1△}

(1. The First Dongguan Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523000, China; 2. School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China)

[Abstract] Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory disease with unclear etiology and pathogenesis. In recent years, with the continuous in-depth research on the pathology of UC, it has been discovered that there exists a new form of cell death in the pathological process of UC, namely ferroptosis. A series of pathological changes closely related to ferroptosis in the pathological tissues of UC patients. This article aims to investigate the role of ferroptosis in the pathogenesis of UC, and introduce the relationship between UC and ferroptosis from the aspects of inflammation, intestinal mucosal barrier and intestinal flora, as well as the recent research progress in this field.

[Key words] ulcerative colitis; ferroptosis; intestinal inflammation; intestinal barrier; gut microbiota

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种难以治愈的慢性疾病,通常表现为腹泻、体重减轻、腹痛等一系列临床症状,包括但不限于便血、呕吐、恶心等。该病的发生受多种因素影响,包括肠道炎症反应、肠道屏障功能、肠道菌群及遗传易感性^[1]。然而,UC的发病机制尚未完全阐明。在其病理过程中,被激活的免疫细胞会释放大量炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-6^[2]。目前,临床上采用抗炎药物和免疫调节剂来控制 UC 的严重症状,包括氨基水杨酸盐、糖皮质激素、单克隆抗体和免疫抑制剂等^[3]。这些药物在一定程度上能够改善肠炎症状,但通常会带来不良反应,如骨质疏松和生长迟缓等,并且对肠炎的治愈率较低。因此,需要迫切探索新的安全有效的治疗靶点。

铁死亡作为一种新型细胞死亡方式,近年来引起了广泛的关注。铁是生命维持的必需元素之一,对于血红蛋白和线粒体等关键生物分子的合成和功能至

关重要。然而,在过量的情况下,铁可能成为细胞的有害因素,引发氧化应激和细胞损伤。铁死亡的机制主要涉及铁超负荷引起的脂质过氧化反应,其中亚铁离子催化脂质过氧化,产生大量的活性氧自由基,进而导致细胞膜的结构和功能受损,最终导致细胞死亡^[4]。目前,研究已证实铁死亡与多种疾病的发生和发展密切相关,包括癌症、神经退行性变、组织损伤、心血管疾病和肠道疾病等^[5-6]。因此,深入了解 UC 患者铁代谢的变化及铁死亡在疾病发展中的作用,有望为开发新的治疗策略和药物提供重要线索,从而改善患者的生活质量并减少并发症的发生率。

1 铁死亡及其机制

与其他形式的细胞死亡不同,铁死亡被认为是铁依赖性和半胱天冬酶非依赖性的非凋亡性细胞死亡^[7]。其主要特征包括脂质过氧化产物积累和多不饱和脂肪酸耗竭,其中细胞内铁的过多积累、磷脂过氧化和对铁抗氧化系统的损害至关重要。在形态学上,铁死亡的特征表现为细胞较小、较圆,细胞间分

* 基金项目:广东省自然科学基金面上项目(2023A1515010012)。

△ 通信作者,E-mail:chihonggang@sina.com。

离,膜显示完整的细圆细胞膜,伴有线粒体凹陷、嵴数量减少或缺失,以及线粒体膜密度增加等^[8]。在生化上,铁死亡表现为铁离子水平升高、细胞内谷胱甘肽(glutathione,GSH)耗竭和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase-4,GPX-4)活性降低、 Fe^{2+} 通过芬顿反应产生致死活性氧(reactive oxygen species,ROS)等^[9]。铁死亡可通过外源性或内源性途径发生,其中含铁酶脂氧合酶被认为是其主要启动子,而GPX-4则是其中心阻遏物。目前可用于验证铁死亡的标志物有 Fe^{2+} 、ROS、GPX-4等^[10]。此外,铁死亡受多个基因调控,是一种信号级联反应,涉及多个效应分子协同作用。研究^[11]表明,UC的发病机制与铁沉积、脂质过氧化积累、GSH耗竭、GPX4失活和脂质氧化酶上调有关。因此铁死亡可能成为抑制UC肠黏膜损伤和治疗UC的新靶点。

2 UC与铁死亡

大量研究报道了铁死亡参与了疾病的发病机制,包括肿瘤、缺血/再灌注损伤和炎症疾病。最近也发现UC与铁死亡有关,然而,确切的机制有待进一步阐明^[12]。当前认为,UC的发病机制与炎症因子异常表达、肠道屏障功能受损及肠道内菌群失衡相关^[13]。而铁死亡是近年来在炎症性肠病研究中受到关注的一个新领域。铁死亡不仅可以导致肠道上皮细胞的死亡,还可能加剧炎症反应,形成恶性循环,进一步加重疾病的进展。同时,铁死亡可能会影响肠道菌群结构及其代谢物,进一步影响疾病的发展。其中UC的发病机制已被阐明与铁沉积、脂质过氧化堆积、GSH耗竭、GPX4失活和脂肪氧化酶上调有关^[14]。

2.1 铁死亡与肠道炎症反应

UC的发病过程与多种生理病理机制密切相关,包括肠道炎症反应、氧化反应和免疫应答^[15]。有研究^[16]利用生物信息学方法,将UC的差异表达基因与铁死亡相关基因进行关联分析,并成功鉴定了铁死亡相关基因STAT3;进一步的实验证明,STAT3介导的铁死亡在UC的体内外模型中发挥作用。巨噬细胞在肠道组织中被认为是维持稳态并调节炎症的主要因子。研究^[17]表明,葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS)诱导的结肠炎模型中观察到巨噬细胞的浸润,特别是促炎M1表型的巨噬细胞。铁死亡的研究显示,它能够促进巨噬细胞的浸润^[18-19],而通过抑制铁死亡,可以减少促炎因子的释放,从而发挥抗炎作用^[20]。提示抑制铁死亡不仅能够调控炎症反应,还能通过影响巨噬细胞的活动来改善病理过程。研究^[21]证实,GSH和GPX-4被证实是铁死亡的关键调节因子,在减少炎症反应中起着重要作用。另外,铁诱导的ROS可破坏肠上皮细胞,导致肠道炎症反应的加剧^[22]。还有研究^[23]发现,铁死亡抑制剂铁抑素-1(ferrostatin-1,Fer-1)通过阻断核因子E2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)/

HO-1信号通路,能够改善UC的炎症病理过程。这种抑制剂的使用可能为临床治疗提供新的药物选择。细胞内铁负荷和丙二醛减少及溶质载体家族7成员11表达不足会导致GSH合成减少和脂质过氧化物的积累,最终导致细胞铁死亡^[24]。而塞来昔布作为一种非甾体抗炎药,有望缓解UC的炎症,塞来昔布通过增加GSH、降低丙二醛及增加GPX-4的表达来逆转DSS诱导小鼠的铁死亡特征,从而减轻肠道炎症反应^[25]。由此可见,铁死亡机制对治疗UC中具备巨大潜力。这也意味着,开发更多针对铁死亡途径的药物,可能为UC患者带来更有效的治疗方案。

2.2 铁死亡与肠道黏膜屏障

肠道黏膜屏障主要由肠上皮细胞(intestinal epithelial cells,IEC)构成,不仅起着分隔肠腔和身体的物理障碍作用,还积极参与维持肠屏障功能。UC的症状之一是肠屏障的破坏,其中包括肠上皮受损和肠道通透性增加,这导致炎症细胞因子失衡^[26]。这一机制揭示了保护和修复肠上皮在UC治疗中的关键地位。研究表明,肠道中过量的铁通常会通过芬顿反应和Haber-Weiss反应产生ROS,从而触发氧化应激反应。脂质过氧化的出现常导致铁死亡、细胞凋亡和坏死,随后引起线粒体损伤、内质网功能障碍甚至细胞死亡,最终导致肠上皮细胞受损,从而破坏肠道机械屏障的完整性^[27]。这表明,调控肠道铁水平和氧化应激反应对维持肠屏障的完整性至关重要。ZHU等^[28]研究发现,硒元素的存在赋予了普鲁士蓝纳米GPX-4活性,可以抑制铁死亡,逆转肠上皮细胞的脂质过氧化,从而保护UC模型中的肠道机械屏障,这一发现为通过抗氧化途径保护肠屏障提供了新的方向。其他研究^[29]发现,铁死亡通过内质网应激介导的IEC细胞死亡导致UC,而NF- κ B p65磷酸化抑制内质网应激介导的IEC铁死亡可减轻UC的症状。这种机制揭示了内质网应激和NF- κ B信号通路在铁死亡过程中的重要作用,并提供了新的治疗靶点。有实验^[30]发现,丁盐酸能抑制结肠炎的铁死亡,减少炎症病变和线粒体损伤,并通过Nrf2/GPX-4信号转导改善实验性结肠炎的铁死亡,改善肠道屏障完整性。这进一步证明,激活Nrf2/GPX-4信号通路在保护肠屏障中的潜力。Sestrin2是一种高度保守的应激反应蛋白,其可通过激活AMPK/Nrf2信号通路促进铁死亡,导致肠道屏障功能障碍^[31]。上述研究均发现,Nrf2是铁死亡在UC中的重要分子机制,可通过直接或间接靶向铁代谢和脂质氧化来调节铁死亡,这表明,Nrf2不仅在应对氧化应激方面起关键作用,还在调控铁死亡方面具有重要意义。因此,保持IEC的完整性和功能对于保护肠黏膜屏障至关重要。靶向铁死亡和氧化应激途径的策略可能通过保护IEC和维持肠道屏障功能治疗UC。这些研究为开发新的治疗手段提供了重要的理论基础,也为临床实践带来了新的希望。

2.3 铁死亡与肠道内菌群

有研究^[32]表明,肠道微生物组的紊乱是引发肠道炎症的重要因素。具体而言,UC 患者肠道菌群失调的特征通常是有益共生菌群的丧失、病原菌的扩增及微生物生态系统的整体生物多样性降低^[33-34]。这种菌群失调不仅影响肠道的免疫调节功能,还可能加剧炎症反应,导致 UC 症状的恶化。铁作为一种必需元素,除了人体肠道对铁的吸收和利用外,肠道菌群也需要铁进行生命活动,对于几乎所有细菌的复制和生存都至关重要。在微生物中存在 3 类具有高亲和力的铁吸收机制:铁载体系统、血红素获取系统和转铁蛋白/乳铁蛋白受体^[35],这些机制使得肠道菌群在铁环境变化时表现出明显的适应性和竞争性。MAHALHAL 等^[36]发现,改变膳食铁摄入量会加剧 DSS 诱导的结肠炎;增加饮食中的铁含量也导致 DSS 诱导结肠炎后肠道细菌多样性和组成的变化。这一发现强调了在炎症状态下膳食铁对肠道健康的复杂影响。研究^[21]表明,铁过量能够触发小鼠结肠细胞的铁死亡,同时对小鼠肠道微生物群造成干扰,促使结肠炎的发生,特别是另枝菌属和拟杆菌在微生物群落中与铁死亡相关参数有密切联系。同时,铁过量还会导致小鼠体内代谢物[如(+)- α -生育酚等]水平降低,进而展现抗炎效果。这些结果显示了铁代谢与肠道微生物群之间的复杂关系。通过补铁可以改变肠道微生物的组成和代谢过程,可能加重肠道炎症^[27]。这进一步支持了调节肠道铁环境在管理 UC 中潜在的重要性。因此,铁死亡能影响肠道内菌群结构及丰度,并改变肠道菌群代谢产物,这些变化均可能导致 UC 的发生。然而,目前尚未有研究明确表明铁死亡如何影响肠道菌群结构。肠道菌群作为当前 UC 的研究热点,可作为治疗 UC 的研究切入点。

2.4 药物与铁死亡

目前,UC 的药物治疗主要包括氨基水杨酸类药物(柳氮磺胺吡啶、巴柳氮钠、奥沙拉秦、美沙拉嗪等)、糖皮质激素、免疫抑制剂、抗 TNF- α 单抗药物(如英夫利西单抗、戈利木单抗、阿达木单抗)及一些中药(如黄芩汤、乌梅丸、小檗碱等)等^[37-39]。尽管这些治疗方法在控制症状和缓解炎症方面取得了一定成效,但仍然存在疗效有限、副作用明显等问题。有研究^[40]发现将 5-氨基水杨酸与铁死亡抑制剂 Fer-1 联合使用可明显抑制结肠组织中存在的巨噬细胞的铁死亡,同时增加 M2 巨噬细胞的比例,这表明靶向 M2 巨噬细胞中的铁死亡可能是缓解 UC 的潜在治疗策略;同时还发现,与 M1 巨噬细胞相比,M2 巨噬细胞更容易发生铁死亡,并且这种易感性与 ERK-cPLA2-ACSL4 介导的活化花生四烯酸代谢途径有关。这些发现为开发新的治疗策略提供了理论基础。目前关于铁死亡治疗 UC 的机制研究主要集中在中药及其天然产物方面。研究^[41]表明,芍药甘草可通过下

调铁死亡来预防 DSS 诱导的 UC,而芍药素和甘草酸分别是白芍和炙甘草的活性成分,可上调 GPX-4 的表达。另外,据报道^[42],芍药甘草汤的其他成分,如甘草素可降低 ROS 和过氧化脂水平。这些结果表明,中药通过调控铁死亡相关途径在治疗 UC 方面具有潜力。白藜芦醇通过激活小鼠结肠中 Nrf2/FTH1/GPX-4 通路,减轻肠道的炎症和铁死亡。有研究^[43]表明,姜黄苷通过增加 GSH 的合成,减少 MDA 和 ROS 的生成,增加 4-羟基壬烯酸和 GPX-4 的表达,从而可消除铁死亡诱导剂 erastin 引起的细胞死亡和氧化应激,以上提示姜黄苷对结肠炎铁死亡有抑制作用。这些研究不仅揭示了中药及其天然产物在调控铁死亡方面的潜力,还为开发新型治疗手段提供了新的研究方向。以上结果均表明,中药及其天然产物在治疗 UC 方面具有巨大潜力。

3 总结与展望

铁死亡是一种涉及铁代谢、脂质代谢、GSH 耗竭、GPX-4 失活的程序性细胞死亡方式。近年来,越来越多的研究发现铁死亡也参与了 UC 的发病机制,虽其具体作用机制尚未完全阐明,但现在的研究成果均表明铁死亡在治疗 UC 中的潜在价值。本文总结了铁死亡与 UC 发病机制包括炎症反应、肠黏膜屏障及肠道菌群的相关性,未来还需要进行更全面、更深入的科学研究,进一步探讨铁死亡与 UC 之间的关系,为临床工作提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] LIU J, DI B, XU L L. Recent advances in the treatment of IBD: targets, mechanisms and related therapies [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 71: 1-12.
- [2] JAMTSO T, YESHI K, PERRY M J, et al. Approaches, strategies and procedures for identifying anti-inflammatory drug lead molecules from natural products [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(3): 283.
- [3] WETWITTAYAKHLANG P, LAKATOS P L. Current evidence for combined targeted therapy for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. J Can Assoc Gastroenterol, 2024, 7(1): 22-29.
- [4] WAN S, ZHANG G, LIU R, et al. Pyroptosis, ferroptosis, and autophagy cross-talk in glioblastoma opens up new avenues for glioblastoma treatment [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 115.
- [5] YAN H, TALTY R, ALADELOKUN O, et al. Ferroptosis in colorectal cancer: a future target?

- [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(8):1439-1451.
- [6] TSURUSAKI S, TSUCHIYA Y, KOUMURA T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6):449.
- [7] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(5):280-296.
- [8] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4):266-282.
- [9] LI D, LI Y. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):108.
- [10] HUANG J, ZHANG J, MA J, et al. Inhibiting ferroptosis: a novel approach for ulcerative colitis therapeutics [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:9678625.
- [11] MAYR L, GRABHERR F, SCHWÄRZLER J, et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1775.
- [12] DONG S, LU Y, PENG G, et al. Furin inhibits epithelial cell injury and alleviates experimental colitis by activating the Nrf2-Gpx4 signaling pathway[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(10):1276-1285.
- [13] PENG S, SHEN L, YU X, et al. The role of Nrf2 in the pathogenesis and treatment of ulcerative colitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1200111.
- [14] WANG S, LIU W, WANG J, et al. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4[J]. *Life Sci*, 2020, 259:118356.
- [15] ZHENG S, XUE T, WANG B, et al. Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: the mechanisms of signaling pathway regulations[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(7):1781-1798.
- [16] HUANG F, ZHANG S, LI X, et al. STAT3-mediated ferroptosis is involved in ulcerative colitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 188:375-385.
- [17] NA Y R, STAKENBORG M, SEOK S H, et al. Macrophages in intestinal inflammation and resolution: a potential therapeutic target in IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(9):531-543.
- [18] DAI E, HAN L, LIU J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11):2069-2083.
- [19] TANG B, ZHU J, LI J, et al. The ferroptosis and iron-metabolism signature robustly predicts clinical diagnosis, prognosis and immune microenvironment for hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1):174.
- [20] TANG B, ZHU J, FANG S, et al. Pharmacological inhibition of MELK restricts ferroptosis and the inflammatory response in colitis and colitis-propelled carcinogenesis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 172:312-329.
- [21] GU K, WU A, YU B, et al. Iron overload induces colitis by modulating ferroptosis and interfering gut microbiota in mice[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 905:167043.
- [22] LUO Q, LAO C, HUANG C, et al. Iron overload resulting from the chronic oral administration of ferric citrate impairs intestinal immune and barrier in mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(3):1027-1036.
- [23] CHEN Y, WANG J, LI J, et al. Astragalus polysaccharide prevents ferroptosis in a murine model of experimental colitis and human Caco-2 cells via inhibiting NRF2/HO-1 pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911:174518.
- [24] LI W, WANG Y, ZHANG Y, et al. Lizhong decoction ameliorates ulcerative colitis by inhibiting ferroptosis of enterocytes via the Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326:117966.
- [25] LI Y, MA M, WANG X, et al. Celecoxib alleviates the DSS-induced ulcerative colitis in mice by enhancing intestinal barrier function, inhibiting ferroptosis and suppressing apoptosis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2024, 46(2):240-254.
- [26] WANG X, QUAN J, XIU C, et al. Gegen Qinlian decoction (GQD) inhibits ulcerative colitis by modulating ferroptosis-dependent pathway in mice and organoids[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1):110.
- [27] QI X, ZHANG Y, GUO H, et al. Mechanism

and intervention measures of iron side effects on the intestine[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020,60(12):2113-2125.

[28] ZHU D, WU H, JIANG K, et al. Zero-Valence selenium-enriched prussian blue nanozymes reconstruct intestinal barrier against inflammatory bowel disease via inhibiting ferroptosis and T cells differentiation[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023,12(12):e2203160.

[29] XU M, TAO J, YANG Y, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis [J]. *Cell Death Disease*, 2020, 11(2):86.

[30] CHEN H, QIAN Y, JIANG C, et al. Butyrate ameliorated ferroptosis in ulcerative colitis through modulating Nrf2/GPX4 signal pathway and improving intestinal barrier[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(2):166984.

[31] LIU W, XU C, ZOU Z, et al. Sestrin2 suppresses ferroptosis to alleviate septic intestinal inflammation and barrier dysfunction[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(2):123-132.

[32] NELL S, SUERBAUM S, JOSENHANS C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(8):564-577.

[33] HALFVARSON J, BRISLAWN C J, LAMENDELLA R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Microbiol*, 2017, 2:17004.

[34] FRANZOSA E A, SIROTA-MADI A, AVILA-PACHECO J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(2):293-305.

[35] HUO C, LI G, HU Y, et al. The impacts of iron overload and ferroptosis on intestinal mucosal homeostasis and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22):14195.

[36] MAHALHAL A, BURKITT M D, DUCKWORTH C A, et al. Long-term iron deficiency and dietary iron excess exacerbate acute dextran sodium sulphate-induced colitis and are associated with significant dysbiosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3646.

[37] WANG D, MA X, GUO S, et al. Effect of Huangqin Tang on urine metabolic profile in rats with ulcerative colitis based on UPLC-Q-Exactive orbitrap MS[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:1874065.

[38] YAN S, WEI H, JIA R, et al. Wu-Mei-Wan ameliorates murine ulcerative colitis by regulating macrophage polarization[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:859167.

[39] JING W, DONG S, LUO X, et al. Berberine improves colitis by triggering AhR activation by microbial tryptophan catabolites[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164:105358.

[40] YE Y, LIU L, FENG Z, et al. The ERK-cPLA2-ACSL4 axis mediating M2 macrophages ferroptosis impedes mucosal healing in ulcerative colitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 214:219-235.

[41] HU S, LUO Y, YANG X, et al. Shaoyao Gancao Decoction protects against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis by down-regulating ferroptosis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(8):1111-1118.

[42] HUANG Z, SHENG Y, CHEN M, et al. Liquiritigenin and liquiritin alleviated MCT-induced HSOS by activating Nrf2 antioxidative defense system[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 355:18-27.

[43] XU Z, SUN X, DING B, et al. Resveratrol attenuated high intensity exercise training-induced inflammation and ferroptosis via Nrf2/FTH1/GPX4 pathway in intestine of mice[J]. *Turk J Med Sci*, 2023, 53(2):446-454.