

# 基于PHD-HIF轴探讨黑地黄方改善肾性贫血的机制

朱江, 康娜\*, 常淑婷, 张韵林

陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳

收稿日期: 2025年12月13日; 录用日期: 2026年1月7日; 发布日期: 2026年1月21日

## 摘要

目的: 探讨黑地黄方改善肾性贫血的作用机制与其影响脯氨酰羟化酶-低氧诱导因子(PHD-HIF)轴有关。方法: 通过归纳分析现有文献, 发现PHD-HIF轴是治疗肾性贫血的重要通路, 黑地黄方能有效改善肾性贫血, 通过文献检索黑地黄方组方药物的现代药理学研究结果, 分析其影响PHD-HIF轴的活性成分与作用基础, 从而论证黑地黄方可能通过影响PHD-HIF轴改善肾性贫血。结果: 黑地黄方能有效改善肾性贫血, 其组方药物中的有效成分能影响PHD活性与HIF-1 $\alpha$ 稳定性。结论: 黑地黄方可能通过PHD-HIF轴改善肾性贫血。

## 关键词

黑地黄方, 肾性贫血, PHD-HIF轴, 机制

## Exploring the Mechanism of Hei Di Huang Formula in Ameliorating Renal Anemia via the PHD-HIF Axis

Jiang Zhu, Na Kang\*, Shuting Chang, Yunlin Zhang

First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi

Received: December 13, 2025; accepted: January 7, 2026; published: January 21, 2026

## Abstract

**Objective:** To investigate whether the mechanism by which the Hei Di Huang Formula (HDHF)

\*通讯作者。

**文章引用:** 朱江, 康娜, 常淑婷, 张韵林. 基于 PHD-HIF 轴探讨黑地黄方改善肾性贫血的机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1901-1908. DOI: 10.12677/acm.2026.161240

ameliorates renal anemia (RA) is related to its influence on the prolyl hydroxylase-hypoxia-inducible factor (PHD-HIF) axis. Methods: Through a review and analysis of existing literature, the PHD-HIF axis was identified as a crucial pathway for treating RA. Given the established efficacy of HDHF in improving RA, modern pharmacological research findings on the constituent herbs of HDHF were retrieved. The active components and their potential basis for influencing the PHD-HIF axis were analyzed to evaluate the hypothesis that HDHF ameliorates RA by modulating this axis. Results: HDHF is effective in ameliorating RA. The active compounds in HDHF can influence PHD activity and HIF-1 $\alpha$  stability. Conclusion: HDHF may ameliorate renal anemia by modulating the PHD-HIF axis.

## Keywords

Hei Di Huang Formula, Renal Anemia, PHD-HIF Axis, Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肾性贫血(RA)是指各类肾脏疾病导致人体内红细胞生成素(erythropoietin, EPO)绝对或相对生成不足,同时伴随尿毒症毒素通过抑制红细胞生成和缩短红细胞寿命而发生的一类贫血[1]。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中 RA 的发生率极高,贫血程度也会随着肾功能不断恶化而愈发严重,这类患者常常处于炎症的状态,还会在铁代谢方面出现紊乱的情况。目前仅就我国而言,CKD 的患病人数已达上亿人数之多,其中,仅成人的患病率就高达 10.8%,因此肾脏病的防治问题已成为我国当下所面临的诸多公共卫生问题中的重中之重[2]。一项针对非透析依赖性 CKD 患者的回顾性研究表明,贫血的患病率以及发病率会随着 CKD 阶段的升高而呈现增长态势,在 CKD 处于 3a 至 5 期的患者中,贫血的发病率在 33.8 至 39.6 这个区间[3]。在 2019 年发表的一项相关研究中,纳入了上海 28 家血液透析中心的 8392 例维持性血液透析(Maintenance Hemodialysis, MHD)患者,观察发现 Hb 能够达到 110~130 g/L 水平的患者仅占总样本量的 40.40%至 47.48% [4]。现代研究已经发现,贫血对肾脏疾病的发生发展有一定的推动作用,还会使终末期肾脏疾病、心血管事件及死亡的风险显著增加[5],并影响肾脏疾病患者的生活质量。因此积极改善 RA 对 CKD 患者的生存及生活意义重大。

临床应用黑地黄方治疗肾性贫血取得良好疗效,本文通过整理黑地黄方改善肾性贫血的临床研究,在结合该方组成药物药理学研究进展的基础上,基于脯氨酰羟化酶-低氧诱导因子(Prolyl Hydroxylase-Hypoxia-Inducible Factor, PHD-HIF)轴探讨黑地黄方改善肾性贫血的潜在机制,为后续进一步的临床研究提供理论依据。

## 2. PHD-HIF 轴影响肾性贫血的机制

低氧诱导因子(HIF)在哺乳动物应对低氧环境时发挥重要调节作用,它由 HIF- $\alpha$  和 HIF- $\beta$  亚基组合而成的异源二聚体。其中, HIF- $\alpha$  是低氧应答环节的关键亚基,当机体处于低氧条件中时,其受氧分压的调节而被激活,然后对与低氧有关的基因进行刺激,这样细胞组织才能与低氧应激环境相适应。脯氨酰羟化酶(PHD)在 HIF 的整个反应过程中充当限速酶的角色,当机体处于常氧状态时,体内的 HIF 可被 PHD 羟化,羟化后的 HIF 可通过与 E3 泛素连接酶结合而降解。

CKD 患者的体内,会出现肾血流减少和毛细血管稀疏化的表现[6],这些均会导致肾组织缺氧。严重

的肾组织缺氧会抑制 PHD 的活性, 导致 HIF 激活增多, 进而促进低氧相关基因的表达, 使机体适应低氧环境。这一病理生理改变也是 PHD-HIF 轴能够成为治疗 RA 的重要通路的根本原因。PHD-HIF 轴影响血红蛋白生成的主要途径如下。

## 2.1. HIF-PHD 轴影响 EPO 产生

EPO 主要是由肾脏中的促红细胞生成素合成细胞(Renal Erythropoietin-Producing Cells, REPC)生产, EPO 在体内与位于骨髓的红细胞前体细胞表面受体相结合, 从而参与红细胞的成熟过程[7]。在生理氧环境中, 仅有少部分 REPC 合成 EPO; REPC 位于肾脏皮、髓质交界区, 在肾脏功能受损时 REPC 亦受到影响, 导致 EPO 分泌不足, 这是 CKD 患者缺乏 EPO、导致肾性贫血的最主要原因。研究发现, 机体产生 EPO 的主要刺激因素是缺氧[8], 低氧环境或者 PHI 存在可促进 HIF- $\alpha$  与 HIF- $\beta$  亚基直接结合形成二聚体 HIF, 其在细胞核内, 通过与 EPO 增强子序列发生特异性结合, 推动 REPC 合成并分泌 EPO, EPO 进入血液循环后, 最终发挥促红细胞生成的生物学效应[9] [10], 使机体适应低氧环境, 从而起到改善肾性贫血的作用。

## 2.2. PHD-HIF 轴影响铁代谢

铁缺乏及高铁调素状态在 RA 患者中普遍存在, 研究表明, PHD-HIF 抑制(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)可通过下调铁调素、促进铁吸收, 进而改变铁代谢[11]。铁作为 Hb 的重要组成部分, 二价金属转运体(divalent metal transporter 1, DMT1)、肠上皮细胞膜上的膜铁转运蛋白(ferroportin, FPN)和十二指肠细胞色素 B (duodenal cytochrome B, Dcy tB)是参与铁吸收过程的重要蛋白。FPN 是目前发现的唯一参与细胞内铁向血浆转运的细胞铁输出蛋白, 在 FPN 的作用下, 循环铁作为人体铁供给的重要载体, 被转铁蛋白输送到骨髓等部位, 成为 Hb 合成必须的原料。铁调素(hepcidin, Hpc)在铁吸收与转运的过程中具有重要的作用, 其能够与细胞表面的 FPN 结合而形成 Hpcidin-FPN 复合物, 该复合物可以诱导 FPN 的泛素化和降解, 进而起到减少人体储备铁的释放、抑制肠道铁的吸收的作用。CKD 以及与之相关的炎症均可引起 Hpc 水平升高[11], 通过影响铁的吸收和利用, 引发肾性贫血[12]。研究发现, HIF-2 $\alpha$  在铁的摄取中发挥关键作用, 铁缺乏的动物实验研究显示, HIF-2 $\alpha$  能够促进参与铁吸收的 Dcy tB 和 DMT1 的水平, 促进饮食铁的吸收[13], 与此同时, 铁缺乏可导致铁依赖的 PHD 活性下降, 使得 PHD 对 HIF-2 $\alpha$  的分解降低[14], 累积的 HIF-2 $\alpha$  通过上调 FPN1 mRNA 表达, 促进细胞铁进入血液循环, 促进血红蛋白合成, 合成的血红蛋白通过运输氧气缓解缺氧状态。由此可见, PHD-HIF 轴与铁的代谢和调节密切相关。

## 2.3. PHD-HIF 轴影响造血干细胞产生

PHD-HIF 轴不仅调控下游靶基因表达, 更直接影响造血干细胞(Hematopoietic Stem Cell, HSC)的稳态与功能。在骨髓中处于静止状态的造血干细胞具有分化成造血祖细胞的潜能[15]。HIF-1 $\alpha$  水平的精确调控对于维持 HSC 的静息状态、自我更新能力和应激应答至关重要[16]。研究表明, PHD 抑制剂(HIF-PHI)通过抑制 PHD、稳定 HIF-1 $\alpha$ , 可有效增强 HSC 的细胞周期静止[17], 如此可提高其分化成造血祖细胞的潜能。

因此, PHD-HIF 轴主要通过影响 EPO 的生成、调节铁代谢以及稳定造血干细胞, 成为改善 RA 的重要通路。

## 3. 黑地黄方治疗肾性贫血的研究现状

### 3.1. 肾性贫血的中医病机

“肾性贫血”可归属于中医学“虚劳”、“血劳”以及“肾劳”等范畴。大多数医家认为血虚、虚劳

病因主要与饮食、情志、劳倦内伤及外邪侵袭相关,致使脾肾亏虚,气血化生乏源,湿浊瘀毒内生,耗伤气血。其病理因素主要因气、血亏耗,气虚不能化生血液,血虚则不能生气,气虚阳不足,血虚阴亦衰,日久阴阳失衡,病情趋于复杂化。其病机主要以“正虚”为本,“邪实”为标,其“正虚”指该病病程长,脾肾亏虚不能生精化血,充养形体;“邪实”指脾虚运化失职湿热瘀毒蕴结。由此可见,肾性贫血的根本在于脾肾亏虚。黑地黄方以补肾健脾立方,喻嘉言叙述黑地黄方可以“治脾肾两脏之虚,而去脾湿,除肾燥,两擅其长”,其源于刘完素的《素问病机气宜保命集》,此方原方剂型为丸剂,主要组成药物为熟地黄、米泔水制苍术及干姜,具有补肾健脾,燥湿化浊之功。

### 3.2. 黑地黄方治疗 RA 的临床研究

黑地黄方应用于治疗 RA 效果显著。本课题组前期研究标明,黑地黄方可在一定程度上提高维持性血液透析伴 RA 患者营养评估的化验指标例如前白蛋白(PA)、血清白蛋白(Alb)等的水平,改善该部分患者的营养不良状态、临床症状和积分[18]。在常规治疗基础上联合应用黑地黄方治疗肾性贫血,较单独西医治疗有效率可提升 17.5%,在铁代谢方面,患者体内血清铁(SI)、血清铁蛋白(SF)和转铁蛋白饱和度(TSAT)较用药前均得到显著提升,因此可以认为黑地黄方可以改善铁代谢[19]。在对 EPO 的作用方面,黑地黄丸可通过减少人均使用人促红细胞生成素用量,减轻促红素低反应性,提高肾性贫血患者 RBC、Hb、HCT 水平[20],纠正肾性贫血。此外,黑地黄方还可通过调节骨髓基质细胞的功能状态,影响其旁分泌活性,从而改善肾性贫血[21],该方可下调骨髓基质细胞的过度自噬,并促进其分泌 SCF、IGF-1 等关键的造血支持因子。由此可见,黑地黄方的有效成分可多通路、多靶点改善 RA。

## 4. 黑地黄方的药理学研究

张益庆[22]采用网络药理学方法,预测黑地黄丸治疗肾性贫血的潜在靶点及通路,结果显示在黑地黄丸中共筛选出 45 个与肾性贫血相关的有效成分和 725 个潜在作用靶点;拓扑分析得到 12 个核心靶点;KEGG 通路富集分析显示,HIF-1 信号通路的富集程度最高(占比 41.18%),进一步从系统药理学角度支持黑地黄方调控 PHD-HIF 轴的可能性。现代药理学研究证实,黑地黄方的各组成药物的活性成分可通过干预氧化应激、炎症反应等 PHD-HIF 轴的关键调控环节,具备直接或间接调控该通路的物质基础。

熟地黄作为黑地黄方君药,其主要活性成分为梓醇、地黄多糖等[23][24]。孙响波等[25][26]采用 HPLC 法证实黑地黄方中梓醇含量稳定(每 1 g 生药含梓醇 4.1672 mg),且可通过血-肾屏障到达肾组织发挥作用。极高的 ROS 可以直接氧化和损伤 HIF- $\alpha$  蛋白,即使它因为 PHD 被抑制而稳定下来,其功能也可能受损。梓醇具有显著的抗氧化应激作用,它可通过调节 Sirt1 和激活 Nrf2/HO-1 信号传导对抗急性肾损伤,改善炎症和氧化应激[27],还可通过激活 Nrf2/Keap1 通路,增加抗氧化酶的活性[28]。地黄多糖是熟地黄另一核心活性成分,地黄多糖可抑制人肾小管上皮细胞 HK-2H 细胞氧化应激和凋亡[29]。因此梓醇和地黄多糖可能通过改善氧化应激间接抑制 PHD 活性,为 HIF-1 $\alpha$  稳定创造条件,为地黄多糖调控 PHD-HIF 轴提供了间接分子证据。

苍术作为臣药,其主要活性成分为苍术素、苍术醇等分[30],其主要药理作用为抗炎、调节胃肠功能。生苍术和麸炒苍术在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型中均表现出治疗效果。它们有助于维持肠道菌群稳态,介导丝裂原活化 NF- $\kappa$ B 和蛋白激酶(MAPK)信号转导抑制炎症反应,保护结肠上皮细胞,并减轻结肠损伤[31][32]。苍术醇和苍术素-I 可能是这些作用于溃疡性结肠炎的效果的主要成分。鞘氨醇激酶 1 (SPHK1)和  $\beta$ -1,4-半乳糖基转移酶 2 (B4GALT2)是苍术素-I 靶向酶,这类酶可以调节肠道代谢和菌群组成,并改善结肠炎小鼠的炎症[33]。苍术醇介导 MAPK 信号转导,并激活过氧化物酶体增殖物激活



受体(PPAR) $\alpha$  信号通路以抑制炎症反应,缓解肠道菌群失衡。同时,苍术活性成分还有改善肠道平滑肌,提高脂溶性药物的生物利用度的作用[34][35]。

目前没有直接证据证明苍术可以直接影响 PHD-HIF 轴。CKD 患者的毒素尤其是尿毒症影响肠道微生物群的组成和代谢,失调的肠道菌群可能诱导上皮屏障的破坏,导致暴露在内毒素环境下的肠道面积增加,使得肠道炎症激活,根据“肠-肾轴”的病理生理作用,这种炎症可能迁移至血液循环。苍术所具备的缓解肠道菌群失衡、抗炎作用,间接降低 CKD 患者体内的尿毒症毒素和炎症因子水平,改善造血微环境。

干姜作为佐药,其主要活性成分为姜辣素等[36]。姜辣素具有明确的缺氧适应调节作用,姜辣素通过在常氧条件下上调 HIF-1 $\alpha$  和抑制 PHD2 的催化活性[37],使 HIF-1 $\alpha$  适度积累,同时,姜辣素还可以助力调节肾血管、改善肾组织血流灌注[38]。

大枣作为中药,其活性成分总黄酮、总酚的含量与抗氧化能力呈高度正相关[39],大枣多糖也具有优秀的抗氧化能力。抗氧化实验表明,大枣蛋白水解物[40]具有高自由基清除能力:自由基(90.84%)、超氧自由基(44.77%)和羟基自由基(47.77%),在体外实验中,大枣蛋白水解物可以显著减少活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)的积累,并增加 HepG2 细胞中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性。因此,大枣与熟地活性成分一样,可能通过改善氧化应激间接抑制 PHD 活性,为 HIF-1 $\alpha$  稳定创造条件,大枣多糖还具有抑制肝脏代谢酶 CYP450 酶活性,延长药物半衰期的作用[41]。

由于黑地黄方成分多元,其改善肾性贫血的作用机制呈现多通路协同的特点。除作用于 PHD-HIF 轴外,该方亦可能通过其显著的抗炎与抗氧化活性发挥作用,方中苍术可调节肠道菌群并抑制 NF- $\kappa$ B/MAPK 通路,缓解慢性肾脏病相关微炎症;熟地黄及大枣中的多糖、黄酮等成分则能有效减轻氧化应激,保护造血细胞及肾组织。此外,该方可能通过调节骨髓基质细胞功能、促进 SCF 等造血因子分泌,直接支持造血过程,并通过改善胃肠道功能与铁代谢状态纠正铁利用障碍。

## 5. 讨论

熟地黄梓醇、地黄多糖、大枣多糖、大枣总黄酮等可通过降低 ROS 水平改善 PHD 活性、稳定 HIF-1 $\alpha$ ;干姜姜辣素通过轻度抑制 PHD 活性、稳定 HIF-1 $\alpha$  作用于促红素的生成;苍术通过缓解肠道菌群失衡、抗炎作用,间接影响 CKD 患者造血微环境,从而为黑地黄方通过影响 PHD-HIF 轴改善肾性贫血提供了有力的药理学证据。虽然尚未有直接的临床或药理学研究证实黑地黄方通过 PHD-HIF 轴改善肾性贫血,但未来结合系统生物学与严谨的临床研究进一步揭示该机制具有很强的研究价值。

中药复方药物组分还具有协同增效的作用。熟地黄的核心成分梓醇、地黄多糖等水溶性较差,单独使用时肠道吸收效率低。配合苍术松弛肠道平滑肌、改善肠道通透性,有助于促进黏膜对熟地黄中脂溶性和水溶性成分的吸收;干姜中的姜辣素在改善肾组织灌注的同时,还可辅助熟地中的梓醇等成分通过血-肾屏障,提升药物利用度;大枣多糖具有一定的亲水性和黏性,可在延缓熟地、苍术等药物成分的释放速度,同时还可能通过抑制肝脏代谢酶的活性,减少有效成分的首过效应和代谢清除,进一步维持血药浓度稳定。这种代谢差异,构成了复方多成分在体内协同作用的药代动力学基础。

## 6. 结论

综上所述,黑地黄方四味组成药物的核心活性成分具备明确的药理学潜力,在药代动力学方面亦有协同增效作用。结合黑地黄方在临床应用于肾性贫血治疗取得良好疗效以及 PHD-HIF 轴在肾性贫血治疗中的重要角色,黑地黄方很可能通过 PHD-HIF 轴改善肾性贫血,未来极具临床、药理研究价值。

## 基金项目

陕西省教育厅专项科研计划项目, 基于 PHD-HIF-hepcidin 信号轴的黑地黄散治疗血液透析肾性贫血病的疗效及其机理研究(23JK0414)。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021(20): 1463-1502.
- [2] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(8): 902-930.
- [3] Minutolo, R., Grandaliano, G., Di Rienzo, P., Snijder, R., Degli Esposti, L., Perrone, V., *et al.* (2023) Prevalence, Incidence, and Treatment of Anaemia in Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Findings from a Retrospective Real-World Study in Italy. *Journal of Nephrology*, **36**, 347-357. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01475-x>
- [4] Ni, Z.H., Jin, H.J., Jiang, G., Wang, N., Peng, A., Guo, Z., *et al.* (2019) A Telemedicine-Based Registration System for the Management of Renal Anemia in Patients on Maintenance Hemodialysis: Multicenter Study. *Journal of Medical Internet Research*, **21**, e13168. <https://doi.org/10.2196/13168>
- [5] Lombardi, G., Ferraro, P.M., De Tomi, E., Bargagli, M., Spasiano, A. and Gambaro, G. (2024) Sex Differences in Chronic Kidney Disease-Related Complications and Mortality across Levels of Glomerular Filtration Rate. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **39**, 2005-2015. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae087>
- [6] Garessus, J., Brito, W., Loncle, N., Vannelli, A., Wuerzner, G., Schneider, A., *et al.* (2020) P0677 Contrast-Enhanced Ultrasound to Assess Renal Microcirculation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **35**, gfaa142. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.p0677>
- [7] Tsiftoglou, A.S. (2021) Erythropoietin (EPO) as a Key Regulator of Erythropoiesis, Bone Remodeling and Endothelial Transdifferentiation of Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Implications in Regenerative Medicine. *Cells*, **10**, Article 2140. <https://doi.org/10.3390/cells10082140>
- [8] Eckardt, K.U., Dittmer, J., Neumann, R., Bauer, C. and Kurtz, A. (1990) Decline of Erythropoietin Formation at Continuous Hypoxia Is Not Due to Feedback Inhibition. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **258**, F1432-F1437. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1990.258.5.f1432>
- [9] Locatelli, F. and Del Vecchio, L. (2022) Hypoxia-Inducible Factor–prolyl Hydroxyl Domain Inhibitors: From Theoretical Superiority to Clinical Noninferiority Compared with Current Esas? *Journal of the American Society of Nephrology*, **33**, 1966-1979. <https://doi.org/10.1681/asn.2022040413>
- [10] Ball, A.T., Mohammed, S., Doigneaux, C., Gardner, R.M., Easton, J.W., Turner, S., *et al.* (2024) Identification and Development of Cyclic Peptide Inhibitors of Hypoxia Inducible Factors 1 and 2 That Disrupt Hypoxia-Response Signaling in Cancer Cells. *Journal of the American Chemical Society*, **146**, 8877-8886. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c10508>
- [11] Haase, V.H. (2021) Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitors in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, **11**, 8-25. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.002>
- [12] Kowdley, K.V., Gochanour, E.M., Sundaram, V., Shah, R.A. and Handa, P. (2021) Heparin Signaling in Health and Disease: Ironing Out the Details. *Hepatology Communications*, **5**, 723-735. <https://doi.org/10.1002/hep4.1717>
- [13] Li, S., Xing, W., Gang, Y., Zhang, M., Zhao, Z., Wu, H., *et al.* (2024) Gum Arabic-Derived Hydroxyproline-Rich Peptides Stimulate Intestinal Nonheme Iron Absorption via HIF2 $\alpha$ -Dependent Upregulation of Iron Transport Proteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **72**, 3622-3632. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c09588>
- [14] Yu, Y., Su, Y., Yang, S., Liu, Y., Lin, Z., Das, N.K., *et al.* (2024) Activation of Intestinal HIF2 $\alpha$  Ameliorates Iron-Refractory Anemia. *Advanced Science*, **11**, Article 2307022. <https://doi.org/10.1002/advs.202307022>
- [15] Hofmann, T.J., Otsuru, S., Marino, R., Rasini, V., Veronesi, E., Murgia, A., *et al.* (2013) Transplanted Murine Long-Term Repopulating Hematopoietic Cells Can Differentiate to Osteoblasts in the Marrow Stem Cell Niche. *Molecular Therapy*, **21**, 1224-1231. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.36>
- [16] Qiu, S., Sheth, V., Yan, C., Liu, J., Chacko, B.K., Li, H., *et al.* (2023) Metabolic Adaptation to Tyrosine Kinase Inhibition in Leukemia Stem Cells. *Blood*, **142**, 574-588. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018196>
- [17] Florentin, J., O'Neil, S.P., Ohayon, L.L., Uddin, A., Vasamsetti, S.B., Arunkumar, A., *et al.* (2022) VEGF Receptor 1 Promotes Hypoxia-Induced Hematopoietic Progenitor Proliferation and Differentiation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 882484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882484>
- [18] 全星月, 冷伟, 康娜, 黑地黄散治疗维持性血液透析患者贫血及营养不良的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,

- 2024, 33(24): 3431-3434.
- [19] 赵平, 吴俊燕. 黑地黄丸治疗慢性肾脏病肾性贫血患者的疗效及其铁代谢的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(9): 1846-1851.
  - [20] 赵平. 黑地黄丸对肾性贫血患者促红细胞生成素低反应性的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(7): 586-589.
  - [21] 赵平, 刘伟伟, 张亮, 张法荣. 基于骨髓基质细胞自噬和旁分泌探讨黑地黄丸治疗肾性贫血的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 146-152.
  - [22] 张益庆. 基于网络药理学的黑地黄丸治疗肾性贫血机制探究[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(1): 1-5.
  - [23] Shi, R., Yang, S., Zeng, S., Lin, J., Wang, X., Yu, J., *et al.* (2025) Effect of Structural Changes of Rehmannia Glutinosa Polysaccharide before and after Processing on Anti-Aging Activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, **309**, Article 143168. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.143168>
  - [24] Jia, J., Chen, J., Wang, G., Li, M., Zheng, Q. and Li, D. (2023) Progress of Research into the Pharmacological Effect and Clinical Application of the Traditional Chinese Medicine Rehmanniae Radix. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **168**, Article 115809. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115809>
  - [25] 孙响波, 张雪敬, 王嵩, 等. 黑地黄丸中梓醇 HPLC 定量研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(5): 48-51.
  - [26] 孙响波, 李永伟, 邓润钧, 等. 梓醇对 5/6 肾切除大鼠肾组织 TGF- $\beta$ 1、CTGF 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(2): 106-109+189.
  - [27] Zhang, M. and Qiang, Y. (2023) Catalpol Ameliorates Inflammation and Oxidative Stress via Regulating Sirt1 and Activating Nrf2/HO-1 Signaling against Acute Kidney Injury. *Environmental Toxicology*, **38**, 2182-2191. <https://doi.org/10.1002/tox.23855>
  - [28] You, L., Peng, H., Liu, J., Cai, M., Wu, H., Zhang, Z., *et al.* (2021) Catalpol Protects ARPE-19 Cells against Oxidative Stress via Activation of the Keap1/Nrf2/Are Pathway. *Cells*, **10**, Article 2635. <https://doi.org/10.3390/cells10102635>
  - [29] 其其格, 夏丽华. 地黄多糖上调 miR-216 $\alpha$  表达对缺氧/复氧诱导的肾小管上皮细胞氧化应激和细胞凋亡的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 11(40): 1466-1471.
  - [30] Chen, L., Zhang, S., Wang, Y., Sun, H., Wang, S., Wang, D., *et al.* (2023) Integrative Analysis of Transcriptome and Metabolome Reveals the Sesquiterpenoids and Polyacetylenes Biosynthesis Regulation in Atractylodes Lancea (Thunb.) DC. *International Journal of Biological Macromolecules*, **253**, Article 127044. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127044>
  - [31] Qu, L.H., Liu, C.L., Ke, C., *et al.* (2022) Atractylodes lancea Rhizoma Attenuates DSS-Induced Colitis by Regulating Intestinal Flora and Metabolites. *The American Journal of Chinese Medicine*, **50**, 525-552. <https://doi.org/10.1142/s0192415x22500203>
  - [32] Lin, X., Guo, X., Qu, L., Tu, J., Li, S., Cao, G., *et al.* (2022) Preventive Effect of Atractylodis Rhizoma Extract on DSS-Induced Acute Ulcerative Colitis through the Regulation of the MAPK/NF- $\kappa$ B Signals *in Vivo* and *in Vitro*. *Journal of Ethnopharmacology*, **292**, Article 115211. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115211>
  - [33] Yu, Y., Jia, T.Z., Cai, Q., *et al.* (2022) Effects of Essential Oil from Crude and Bran-Processed Atractylodes lancea on LPS-Induced Inflammation Injury of HCoEpiC. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, **37**, 1374-1379.
  - [34] Xu, L., Zhou, Y., Xu, J., Xu, X., Lu, G., Lv, Q., *et al.* (2022) Anti-Inflammatory, Antioxidant and Anti-Virulence Roles of Atractylodin in Attenuating Listeria Monocytogenes Infection. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 977051. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.977051>
  - [35] Wang, X., Zhang, C., Han, N., Luo, J., Zhang, S., Wang, C., *et al.* (2021) Triglyceride-Mimetic Prodrugs of Scutellarin Enhance Oral Bioavailability by Promoting Intestinal Lymphatic Transport and Avoiding First-Pass Metabolism. *Drug Delivery*, **28**, 1664-1672. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1960928>
  - [36] Pázmándi, K., Szöllősi, A.G. and Fekete, T. (2024) The “Root” Causes behind the Anti-Inflammatory Actions of Ginger Compounds in Immune Cells. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1400956. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1400956>
  - [37] Park, Y.G. and Park, S.Y. (2014) Gingerol Prevents Prion Protein-Mediated Neuronal Toxicity by Regulating HIF Prolyl Hydroxylase 2 and Prion Protein. *International Journal of Molecular Medicine*, **34**, 1268-1276. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1936>
  - [38] Yang, Y., Qiu, Z., Li, L., Vidyarthi, S.K., Zheng, Z. and Zhang, R. (2021) Structural Characterization and Antioxidant Activities of One Neutral Polysaccharide and Three Acid Polysaccharides from Ziziphus Jujuba cv. Hamidazao: A Comparison. *Carbohydrate Polymers*, **261**, Article 117879. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117879>
  - [39] Zhang, Y., Sun, X., Vidyarthi, S.K. and Zhang, R. (2021) Active Components and Antioxidant Activity of Thirty-Seven

- Varieties of Chinese Jujube Fruits (*Ziziphus jujuba* Mill.). *International Journal of Food Properties*, **24**, 1479-1494.  
<https://doi.org/10.1080/10942912.2021.1977656>
- [40] Han, R., Shao, S., Zhang, H., Qi, H., Xiao, F., Shen, Y., *et al.* (2022) Physico-Chemical Properties, Antioxidant Activity, and ACE Inhibitory Activity of Protein Hydrolysates from Wild Jujube Seed. *Journal of Food Science*, **87**, 2484-2503.  
<https://doi.org/10.1111/1750-3841.16157>
- [41] Kim, H., Im, I., Jeon, J.S., Kang, E., Lee, H., Jo, S., *et al.* (2022) Development of Human Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatic Organoids as an Alternative Model for Drug Safety Assessment. *Biomaterials*, **286**, Article 121575.  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121575>