

· 方药研究 ·

基于网络药理学和分子对接探讨六君子汤治疗
胃肠功能障碍的作用机制[※]辛交莲¹ 龙凯澳¹ 邓彪^{1,2} 李振龙^{1,2}▲

摘要 目的:基于网络药理学及分子对接技术分析六君子汤治疗胃肠功能障碍的核心成分、共作用靶点及通路。**方法:**通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCM-SP)数据库进行检索并筛选六君子汤的活性成分及作用靶点,运用Disgenet、MOIM、Genecards数据库检索胃肠功能障碍的相关作用靶点,取二者靶点交集,应用STRING平台及Cytoscape 3.10.0软件构建六君子汤-成分-靶点蛋白-疾病互作网络图;凭借微生信平台对所得交集靶点进行富集分析并绘制GO和KEGG富集分析图,最终使用pymol和AutoDock软件实现分子对接可视化。**结果:**六君子汤药物活性成分共131个,药物靶点218个,疾病相关靶点1376个,药物与疾病共靶点108个,GO分析中生物过程3584条,细胞组成186条,分子功能348条,KEGG分析获得通路229条,分子对接结果显示主要活性成分与核心靶点对接成功,具有良好的结合活性。**结论:**六君子汤可能通过槲皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、木犀草素、豆甾醇、山柰酚等有效成分,作用于STAT3、TP53、MAPK3、AKT1、MAPK1等靶点,参与糖尿病并发症通路、卡波西肉瘤相关病毒感染等信号通路的调节,发挥调节胃肠动力、抗炎等作用,从而改善胃肠功能障碍患者预后。

关键词 六君子汤;胃肠功能障碍;网络药理学;分子对接;生信分析

胃肠功能障碍(gastrointestinal dysfunction, GID)常出现在危重患者中,且与临床预后较差相关,是一组涉及胃和肠道的功能性疾病,无明显的器质性病变,可涵盖运动和/或吸收障碍、免疫屏障受损、微生物组变化和灌注受损等。GID主要症状包括腹痛、腹胀、呕吐、便秘、腹泻等,甚者出现肠梗阻、应激性溃疡伴出血等。GID发生机制尚不明确,可能与神经肌肉活动失调、菌群稳态被破坏、免疫系统等相关,多继发于严重感染、神经功能障碍等^[1-2]。在脓毒症患者中,其发病率约为78.8%,病死率过半^[3]。目前,GID的药物治疗主要包括护胃、抗胃肠痉挛、改善肠道菌群、促进胃动力恢复等对症治疗。根据中医辨病方法划分,

GID归属于中医学“痞证”“腹胀”“胃痛”“泄泻”“痞满”等范畴,其病机为气机逆乱、升降失常^[4,5],临床上以老年人最为多见,危重患者尤甚。该病多为本虚标实之证,其中脾胃气虚为其发病基础,疾病早期多以气滞腑实为标,疾病中期多以瘀热内结为标,疾病晚期多以湿浊内阻为标,治疗上常以补虚为主、泻实为辅,健脾和胃贯穿治疗的始终^[6]。六君子汤出自《医学正传》,由四君子汤加陈皮、半夏组成,被广泛用于治疗脾胃虚弱所导致的消化不良、食欲不振、腹胀等。本方中以党参替人参,同样具有益气健脾、燥湿化痰的功效,在临床实践中已得到疗效证实^[7-9]。

多靶点作用是中草药治疗疾病的特点,其多成分作用的复杂机制,可通过网络药理学研究,构建生物分子信息网络,更好地诠释中药的复杂作用机制。分子对接技术通过模拟相互作用状态,以预测药物的活性和作用机制,同时可节省实验时间和成本。本研究通过结合使用网络药理学和分子对接技术,可灵活地实现不同类型中药成分作用于不同靶点状态的可视化,探究六君子汤治疗GID可能存在的分子作用

※基金项目 湖南省卫健委一般项目(No.20201324);常德市科技局技术创新引导项目(No.CDKJJ20220355);湖南中医药大学校级课题(No.2022XYLH060);2021年湖南中医药大学校级科研基金项目重点课题(No.2021XJJ080)

▲通信作者 李振龙,男,主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:中医药防治危急重症疾病。Email:1347913227@qq.com

•作者单位 1.湖南中医药大学(湖南长沙410000);2.常德市第一医院(湖南常德415000)

机制。

1 方法

1.1 筛选六君子汤药物活性成分及相关靶点 运用 R 软件运行程序于中药系统药理学数据库和分析平台(TCM-SP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)检索,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、分子类药性(drug like, DL)≥0.18 为限定条件进行筛选,获得六君子汤中 6 味中药的活性成分,并根据所得活性成分在 TCM-SP 中找出相应靶点。为便于后续的数据分析,在 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)中检索筛选出的靶点蛋白,即在 Uniprot 搜索栏中直接点击 Search,切换界面后于左侧边栏依次点击“Human”“Reviewed(Swiss-Prot)”,然后在自定义栏目“Customize columns”中加入限定条件“Gene Names(primary)”,最后“Download”所筛选出靶点蛋白的 Excel 表格,使用基因名(gene name)将靶点蛋白进行统一转化,规范命名。

1.2 GID 相关靶点检索 在 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)中,以“Gastrointestinal Dysfunction”为关键词检索,将所得靶点蛋白存入 Excel 进行合并去重,获得 GID 的疾病作用靶点。

1.3 获取六君子汤-GID 交集靶点 通过上述步骤得到药物靶点与疾病靶点后,然后导入 Venny 2.1 网站(<https://bioinfopg.cnb.csic.es/tools/venny>)获取交集靶点,可通过绘制韦恩(Venn)图以实现交集靶点的可视化。

1.4 六君子汤-成分-靶点蛋白-GID 互作网络图构建及 PPI 网络分析 上述筛选出的药物活性成分及其靶点,运用 Cytoscape 3.10.0 软件,构建“六君子汤-成分-靶点蛋白-GID”网络图,即药物活性成分-靶点蛋白-疾病互作图。蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络分析首先由韦恩图所得靶点上传至 STRING 网站后,勾选“最低要求的互动分数(minimum required interaction score)”为“high confidence(0.9)”,其他设置选择默认,然后进行分析,再导出 PPI 互作网络分析图及 tsv 文件,最后利用 Cytoscape 3.10.0 中 Network Analyzer 分析 PPI 网络,筛选其中的重要靶点。

1.5 基因本体和京都基因与基因组百科全书通路富

集分析 利用六君子汤及 GID 交集靶点,对所得的核心靶点通过基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)进行通路富集分析,将核心靶点上传至微生物网络分析平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>),分析后可得分子功能(molecular functions, MF)、细胞组成(cellular components, CC)、生物过程(biological processes, BP)和 KEGG 富集通路,导出可视化结果。

1.6 分子对接 由 pymol 软件将配体和受体进行修饰,运用 AutoDock(一种分子建模模拟软件)进行半柔性对接,以反向验证六君子汤药物活性成分与核心靶点之间的作用关系,以实现计算机的虚拟验证。此外,分子对接存在虚拟筛选的作用,通过虚拟对接所需的结合能以判断分子的结合活性。进行分子对接之前,需依据上述所得药物活性成分、核心共靶点结果,进行再次筛选后方可实行分子对接,在 TCM-SP 中进行查询并获得活性成分的 mol 2 结构;在蛋白质结构数据库(protein data bank, PDB)中检索核心靶点,选择并保存其 pdb 格式文件。准备对接前的配体和受体,首先由 AutoDock 软件对药物活性成分进行加氢、计算电荷等操作,处理成配体,接下来用 pymol 对核心靶点蛋白结构进行去配体、加氢、去水等操作,处理蛋白成受体,设置 Atoms 为 Assign AD4 type,处理好的文件均保存为 pdbqt 格式。采用拉马克遗传算法准备 docking 文件,进行柔性对接,最后用 pymol 将所得配体与受体进行分子对接可视化展示。

2 结果

2.1 六君子汤药物活性成分及靶点蛋白筛选 运用 R 软件实现在 TCM-SP 中收集六君子汤活性成分,完成筛选后共获得:党参活性成分 17 个,茯苓活性成分 6 个,白术活性成分 4 个,陈皮活性成分 5 个,半夏活性成分 11 个,甘草活性成分 88 个。将所有活性成分对应靶点进行合并去重,统一基因名后得到潜在靶点蛋白 218 个。

2.2 GID 相关靶点 筛选疾病相关靶点,其中,DisGeNET 中获得 15 个靶点, GeneCards 所得数据在 Excel 中经过三次中位数卡值后获得 1362 个靶点, OMIM 中经去重后获得 44 个靶点,将所有疾病靶点合并去重后得到 1376 个靶点蛋白。

2.3 六君子汤-成分-靶点蛋白-GID 交集靶点网

络 将药物靶点与疾病靶点输入 Venny2.1.0 网络平台,得到交集靶点 Venn 图(见图 1),共 108 个交集靶点;用 108 个靶点输入 STRING 库,选择 minimum required interaction score 为 0.9,得 PPI 图(见图 2),图中包含 108 个节点、451 条边,平均节点度值 8.35,PPI 富集 P 值 $<1.0e-16$;由 Cytoscape 3.10.0 软件综合分析得到六君子汤-成分-靶点蛋白-GID 交集靶点网络图(见图 3);导出网络分析文件,由度值降序排列选取前 10 个成分为药物核心成分,即槲皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、木犀草素、豆甾醇、山柰酚等(见表 1);再由所得 PPI 网络导出 tsv 文件,经 Cytoscape 3.10.0 中 Network Analyzer 分析 PPI 网络,最终获得 79 个关键靶点(见图 4A),选取 2 次 Degree 中位数 7、11.5 进行筛选,最终获得 PPI 中 28 个靶点作为核心作用靶点(见图 4B),分别为: STAT3、TP53、MAPK3、AKT1、MAPK1、RELA、MAPK14、IL6、TNF、IL10、MYC、MAPK8、ESR1、CREB1、EGFR、HIF1A、CDKN1A、STAT1、VEGFA、RB1、CCND1、CASP3、IL4、IL1B、CAV1、BCL2L1、IL2、BCL2。其中,度值排名靠前的 5 个靶点作为分子对接目标,分别为: STAT3、TP53、

MAPK3、AKT1、MAPK1。

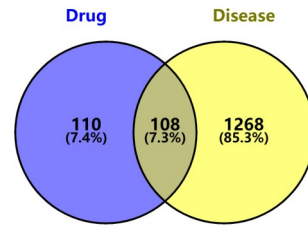


图 1 六君子汤与 GID 靶点交集韦恩图

表 1 六君子汤药物核心活性成分

分子编号	分子名称	OB(%)	DL
MOL000098	quercetin(槲皮素)	46.43335	0.27525
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone (7-甲氧基-2-甲基异黄酮)	42.56474	0.19946
MOL000006	luteolin(木犀草素)	36.16263	0.24552
MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	43.82985	0.75665
MOL000422	kaempferol(山柰酚)	41.88225	0.24066
MOL002714	baicalein(黄芩素)	33.51892	0.20888
MOL000358	beta-sitosterol(β -谷甾醇)	36.91391	0.75123
MOL005828	nobiletin(川陈皮素)	61.66944	0.51652
MOL004328	naringenin(柚皮素)	59.29390	0.21128
MOL000392	formononetin(芒柄花黄素)	69.67388	0.21202

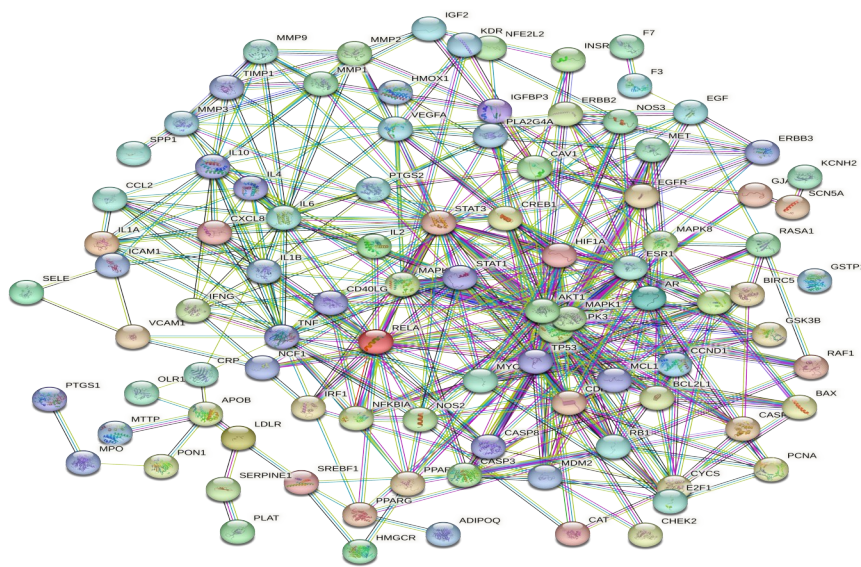
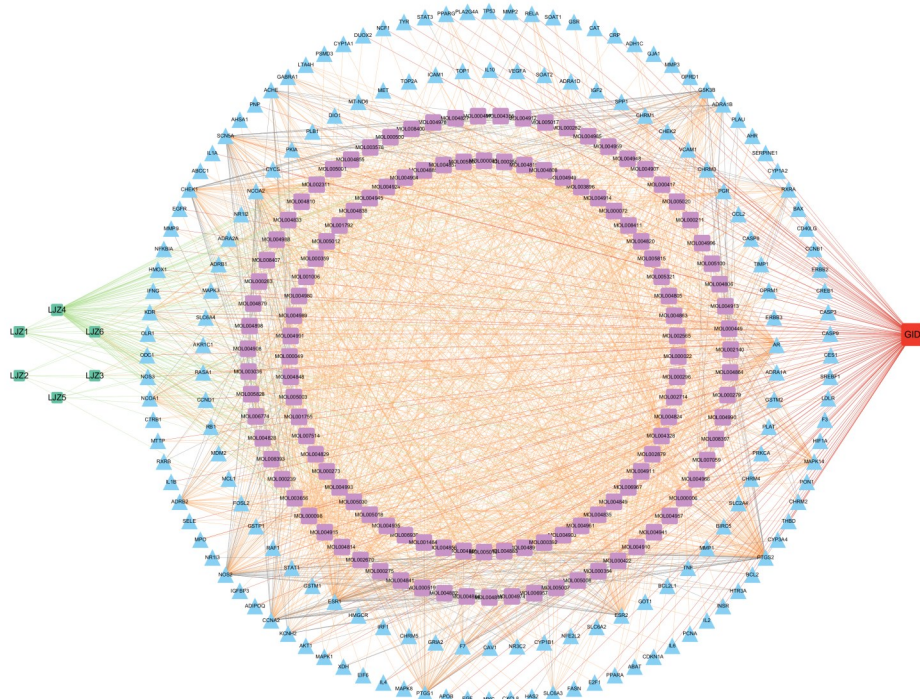


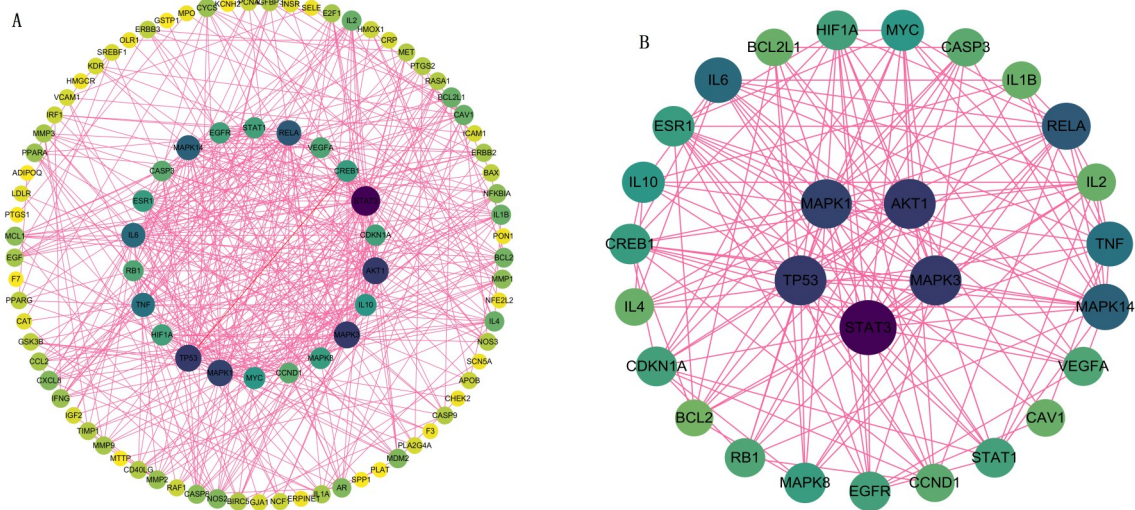
图 2 六君子汤与 GID 交集靶点蛋白 PPI 图

2.4 富集分析 进入微生物网络分析平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>),选择 GO-KEGG 富集分析,提交 79 个关键靶点[选择物种为“人类(Human, has)”,获得富集分析图,根据 P 值(校正后 P 值)选取与 GID 相关的前 10 条。KEGG 富集分析中,主要包括:脂质与粥样硬化通路(Lipid and atherosclerosis)、

乙型肝炎(Hepatitis B)、前列腺癌(Prostate cancer)、糖尿病并发症通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、卡波西肉瘤相关病毒感染(Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、丙型肝炎(Hepatitis C)、人巨细胞病毒感染(Human cytomegalovirus infection)、膀胱癌(Bladder cancer)、



绿色节点代表药物;蓝色节点代表靶点;紫色节点代表活性成分;红色节点代表疾病
图3 六君子汤-成分-核心靶点-GID 互作网络图



A为79个关键靶点;B为28个核心靶点。节点面积越大,度值越大,颜色越深;面积越大,颜色越深,则该靶点越重要、连线越多,关联性越大
图4 六君子汤与GID核心交集靶点蛋白PPI网络优化图

IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、弓形虫病 (Toxoplasmosis)等(见图5)。

GO功能分析中,生物过程主要包括:细胞对化学应激的反应(cellular response to chemical stress)、外源性凋亡信号通路(extrinsic apoptotic signaling pathway)、对活性氧的反应(response to reactive oxygen species)、氧化应激反应(response to oxidative stress)等;

细胞组成主要包括:膜筏(membrane raft)、膜微结构域(membrane microdomain)、膜区(membrane region)、小凹(caveola)等;分子功能主要包括:细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、磷酸酶结合(phosphatase binding)、DNA结合转录因子结合(DNA-binding transcription factor binding)、泛素样蛋白连接酶结合(ubiquitin-like protein ligase binding)等(见图6)。

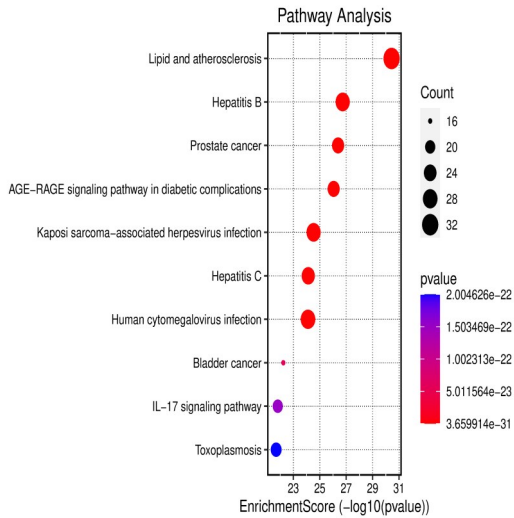


图5 六君子汤与GID的KEGG富集分析结果图

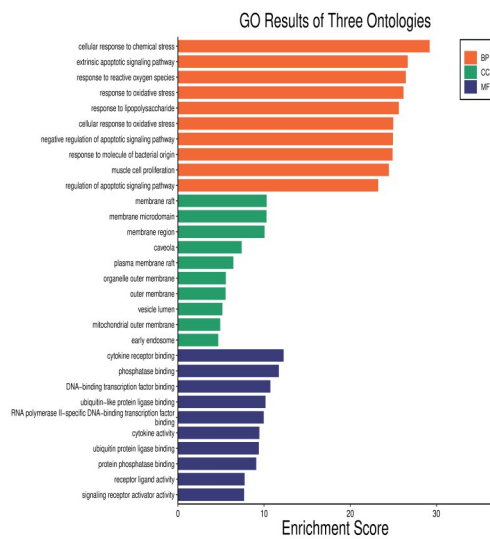


图6 六君子汤与GID的GO功能分析结果图

2.5 分子对接结果 依据“药物-成分-核心靶点-疾病”网络中的度(degree)值,选取degree值排名靠前的5个活性成分与核心靶点进行分子对接。根据PPI网络及“通路-靶点-疾病”网络筛选核心靶点,本次研究选取槲皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、木犀草素、豆甾醇、山柰酚分别与STAT3、TP53、MAPK3、AKT1、MAPK1靶点蛋白进行分子对接,结合能情况见表2。结果显示普遍结合能小,结合活性高,结合能均小于-5 kal/mol,其中豆甾醇与核心靶点AKT1对接效果最好;而7-甲氧基-2-甲基异黄酮与核心靶点STAT3对接效果最差。分子对接过程中,选取部分可视化对接结果,见图7。

表2 六君子汤与GID分子对接结合能

活性成分	关键靶点	蛋白质编号	结合能(kal/mol)
槲皮素	STAT3	6TLC	-7.0
槲皮素	TP53	5O1A	-7.5
槲皮素	MAPK3	3FHR	-6.7
槲皮素	AKT1	6HHF	-9.2
槲皮素	MAPK1	4QTA	-8.9
7-甲氧基-2-甲基异黄酮	STAT3	6TLC	-6.5
7-甲氧基-2-甲基异黄酮	TP53	5O1A	-8.1
7-甲氧基-2-甲基异黄酮	MAPK3	3FHR	-7.2
7-甲氧基-2-甲基异黄酮	AKT1	6HHF	-9.4
7-甲氧基-2-甲基异黄酮	MAPK1	4QTA	-8.7
木犀草素	STAT3	6TLC	-7.6
木犀草素	TP53	5O1A	-8.0
木犀草素	MAPK3	3FHR	-7.5
木犀草素	AKT1	6HHF	-9.6
木犀草素	MAPK1	4QTA	-9.5
豆甾醇	STAT3	6TLC	-6.7
豆甾醇	TP53	5O1A	-7.6
豆甾醇	MAPK3	3FHR	-7.9
豆甾醇	AKT1	6HHF	-9.9
豆甾醇	MAPK1	4QTA	-8.0
山柰酚	STAT3	6TLC	-6.6
山柰酚	TP53	5O1A	-7.4
山柰酚	MAPK3	3FHR	-7.2
山柰酚	AKT1	6HHF	-9.2
山柰酚	MAPK1	4QTA	-9.1

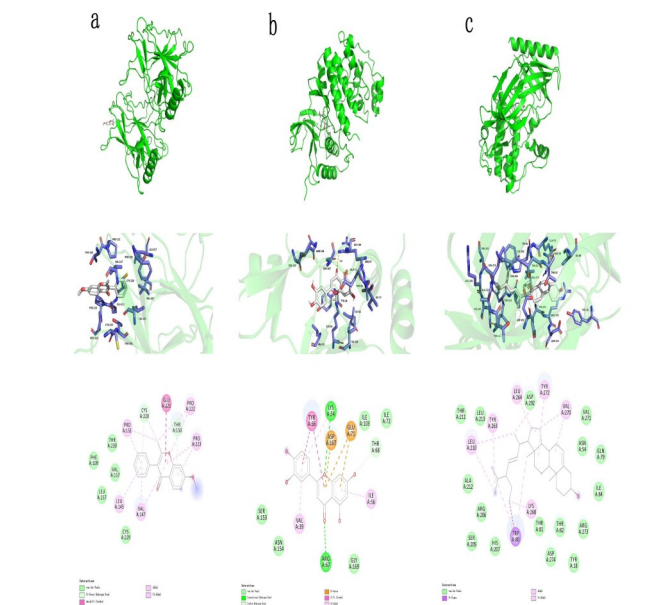


图7 六君子汤与GID分子对接部分可视化结果图

3 讨论

六君子汤用于治疗危重症中 GID 脾虚证患者, 有限制机体炎症反应、调节免疫功能、改善肠道菌群等临床疗效^[9, 10]。本次分析结果发现, 与治疗 GID 相关的主要活性成分包括: 槲皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、木犀草素、豆甾醇、山柰酚等化合物。其中槲皮素度值最高, 表明其参与并作用的靶点最丰富, 有研究表明其在机体内可通过调节 PTEN/PI3K/AKT 和 JUK 信号通路抑制炎症因子 (TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β) 释放^[11, 12]; 或通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路, 改善脓毒症小鼠心肌炎症以及氧化应激反应^[13, 14]; 并可促进糖原合成, 发挥降糖作用^[15]; 还可调控 MAPK 信号通路, 促进修复被破坏的肠道黏膜屏障, 增强肠道免疫^[16, 17], 有效维护机体肠道稳态。由此可见, 中药成分中单一化合物可通过多种途径实现抗炎、抗感染、促免疫调节等作用, 与槲皮素作用靶点多的结果相符合, 同样反映出六君子汤治疗 GID 时作用于多靶点的复杂机制。具有抗炎作用的还有豆甾醇、木犀草素等成分, 其中, 豆甾醇通过与 MAPK3 等靶点结合参与抗炎^[18]; 木犀草素则通过激活 SIRT1 信号通路, 抑制 NF- κ B 相关炎症反应, 改善胃肠道功能^[19]。由此可推测, 针对 GID 相关的炎症反应, 无论炎症是原因还是结果, 六君子汤应用在 GID 的抗炎治疗中具有一定的临床指导意义。一方面, 木犀草素和黄芩素能与 CYP1A1 蛋白结合, 而 CYP1A1 基因的高表达能破坏机体免疫防御能力, 其中黄酮类成分能抑制该蛋白活性^[20]; 党参中的多糖、黄酮和皂苷等成分已被证明与改善机体免疫相关, 是否与调节 GID 免疫相关, 其机制及疗效尚不明确, 但却为后续的免疫相关研究指出了前进方向。另一方面, 木犀草素还能通过 PI3K-AKT、MARK 和 TNF 等信号通路, 调节胃肠运动相关的神经递质表达, 修复屏障, 改善肠动力^[21]; 同时柚皮素与川陈皮素同样具有促进胃肠动力的作用^[22], 表 1 显示, 川陈皮素的 OB 和 DL 均较高, 说明口服给药治疗 GID 可达到较好的疗效。 β -谷甾醇作为参与治疗 GID 的主要活性成分, 发挥着降低血脂、退热消炎、抗氧化应激、增强免疫等作用^[23, 24]。六君子汤在这些化学成分的共同作用下, 通过调节不同通路实现治疗目的, 因此, 其成分的探明为新药的设计提供了新思路。

靶点蛋白中 STAT3 是人体细胞中信号传导和转录激活因子, 研究表明受 STAT3 调节的神经肽, 可随 STAT3 的下调, 而调节胃肠激素, 进一步改善胃肠运

动^[25]。AKT1 属于苏氨酸蛋白激酶家族, 广泛存在于组织细胞中, 参与机体细胞的增殖、生长、代谢等过程, 是 PI3K-AKT 通路中重要的调节分子, 具有调控胃肠动力的能力^[14]。靶点蛋白的存在使得药物活性成分能够准确地配对, 知晓其作用位点, 将调控信息向下游传导, 以达到治疗疾病的效果。

KEGG 富集分析中, 糖尿病并发症通路富集了较多的核心靶点蛋白, 同时该信号通路与肠道炎症相关^[26]; 卡波西肉瘤相关病毒感染信号通路则表现出促炎性作用, 诱导宿主细胞释放过量的 vIL-6、IL-6 和 IL-10 细胞因子, 加重机体免疫反应^[27], 由此可推测这两条信号通路可能是控制 GID 炎性发展的重要通路, 至于药物成分具体作用于何靶点及如何调节信号通路, 可在未来进行进一步的通路分析实验验证。

分子对接中, 结合能越小说明两者分子间契合度越高, 结构越稳定。分子对接结果显示, 豆甾醇与 AKT1 结合能最小, 结合活性最高, 代表二者分子之间结合越紧密和稳定, 存在较强的相互作用。结合能最小的结果不是预想中数值排名最靠前的槲皮素和 STAT3, 抑或是表 1 中 OB、DL 较高的活性成分, 说明分子对接的结果是否良好与上述三个因素相关性不大, 而是可能与活性成分分子结构、靶标蛋白结构及分子间作用力相关。由表 2 可知 AKT1 与各药物活性成分结合能普遍较低, 因此可推测六君子汤治疗 GID 时主要在改善胃肠动力方面的作用较稳定。

综上所述, 六君子汤可能是通过槲皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、木犀草素、豆甾醇、山柰酚等有效成分, 作用于 STAT3、TP53、MAPK3、AKT1、MAPK1 等靶点, 参与糖尿病并发症通路、卡波西肉瘤相关病毒感染等信号通路的调节, 发挥改善胃肠动力、抗炎、增强免疫、修复肠道屏障等作用, 从而改善 GID 患者预后。这符合中草药经多成分、多靶点、多途径协同治疗疾病的特点。本研究的不足之处在于数据挖掘不够全面, 分子对接属虚拟验证层面, 药理作用机制有待进一步的实验研究进行验证。

参考文献

- [1] SINGH A, DAWSON T M, KULKARNI S. Neurodegenerative disorders and gut-brain interactions [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131 (13): e143775.
- [2] MAYER E A, NANCE K, CHEN S. The gut-brain axis [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 439-453.
- [3] 王彤. 中医药治疗脓毒症胃肠功能障碍的 Meta 分析 [D]. 南京: 南

京中医药大学, 2020.

[4]上海市中西医结合学会急救专业委员会, 上海市中西医结合学会重症医学专业委员会, 上海市医师协会急诊科医师分会, 等. 脓毒症急性胃肠功能障碍中西医结合临床专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(2): 113-120.

[5]张羽, 陈腾飞, 张鑫, 等. 刘清泉运用温湿法治疗危重症患者胃肠功能障碍经验[J]. 北京中医药, 2023, 42(3): 288-290.

[6]吴国琳. 余国友主任医师论治急危重症并发胃肠功能衰竭经验[J]. 中国中医急症, 2015, 24(1): 85-87.

[7]代洪彬, 赵浩, 孔立. 六君子汤治疗脓毒症胃肠功能障碍(脾虚证)的临床研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(9): 1533-1534.

[8]章宇环. 六君子汤加味治疗呼吸衰竭伴胃肠功能障碍的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[9]潘金波. 香砂六君子汤对老年脓毒症胃肠功能障碍脾胃气虚证患者肠道菌群和免疫功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(9): 823-826.

[10]韦海, 黄图干, 陈明仁. 香砂六君子汤辅助治疗危重症胃肠功能障碍脾虚证患者的疗效及对炎性因子的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(8): 29-30.

[11]SACCON T D, NAGPAL R, YADAV H, et al. Senolytic combination of dasatinib and quercetin alleviates intestinal senescence and inflammation and modulates the gut microbiome in aged mice[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021, 76(11): 1895-1905.

[12]祝珊珊, 谭博文, 秦飞, 等. 槲皮素通过 PTEN/PI3K/JNK 信号通路减轻小鼠 RAW264.7 巨噬细胞炎症[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(3): 510-519.

[13]XIE Y, SHI X, SHENG K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review)[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2): 783-791.

[14]吴柳, 蒋永艳, 刘微, 等. 槲皮素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路减轻脓毒症小鼠心肌损伤[J]. 中国急救医学, 2021, 41(3): 238-243.

[15]李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1636-1653.

[16]PARK J H, SURESHKUMAR S, KIM I H. Influences of dietary flavonoid (quercetin) supplementation on growth performance and immune response of growing pigs challenged with Escherichia coli lipopolysaccharide[J]. J Anim Sci Technol, 2020, 62(5): 605-613.

[17]AMEVOR F K, CUI Z, NING Z, et al. Synergistic effects of quercetin and vitamin E on egg production, egg quality, and immunity in aging breeder hens[J]. Poult Sci, 2021, 100(12): 101481.

[18]吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. 中成药, 2022, 44(2): 609-615.

[19]刘彬, 龙军, 司良毅. 木犀草素通过激活 SIRT1 减轻脓毒性心脏损伤[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(21): 2165-2173.

[20]蒋家璐, 孙溧, 倪姐, 等. 肠道菌群对半枝莲中活性成分的代谢及其抑制 CYP1A1 酶的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2): 225-230.

[21]WANG Y, JIANG H, WANG L, et al. Luteolin ameliorates loperamide-induced functional constipation in mice[J]. Braz J Med Biol Res, 2023, 56: e12466.

[22]王惠临, 张立平. 基于网络药理学探讨四逆散治疗功能性消化不良的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(10): 1507-1513.

[23]孙玉成, 刘晓巍, 片光哲. β -谷甾醇诱导人胃癌细胞自噬与凋亡的作用及机制研究[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(6): 866-871.

[24]万星, 李相国, 李修贤, 等. Beta-谷甾醇通过抑制 TNF- α -NF- κ B 和 TBR1-Smad2/3 信号通路抗小鼠肝纤维化损伤[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(1): 75-80.

[25]HE Y, YANG C, WANG P, et al. Child compound endothelium corneum attenuates gastrointestinal dysmotility through regulating the homeostasis of brain-gut-microbiota axis in functional dyspepsia rats[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 240: 111953.

[26]ZHANG X, XIAO H, FU S, et al. Investigate the genetic mechanisms of diabetic kidney disease complicated with inflammatory bowel disease through data mining and bioinformatic analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1081747.

[27]POLIZZOTTO M N, ULDRICK T S, WYVILL K M, et al. Clinical features and outcomes of patients with symptomatic kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-associated inflammation: prospective characterization of KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS)[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(6): 730-738.

(收稿日期: 2023-07-07)

(本文编辑: 蒋艺芬)