

基于网络药理学和分子对接预测消炎抗菌片的抗菌作用机制



金丹, 沈秉正, 王莹颖, 周本宏

武汉大学人民医院药学部 (武汉 430060)

【摘要】目的 基于网络药理学阐释中药制剂消炎抗菌片抗菌活性成分及作用机制。**方法** 采用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库和 SwissTargetPrediction 数据库收集与筛选消炎抗菌片活性成分并挖掘其对应的靶标; 采用 GeneCards 数据库和在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM) 筛选抗菌靶点并通过 Venny 2.1 取交集获得消炎抗菌片的抗菌靶点, 然后利用 Cytoscape 3.8.0 软件构建“药物-活性成分-抗菌靶标”网络图; 将获得的消炎抗菌片的抗菌靶点导入 STRING 平台构建靶蛋白的蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, Cytoscape 软件网络拓扑计算筛选抗菌关键靶点; 通过 Metascape 数据库对抗菌靶点进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析; 利用基因表达综合数据库 (GEO) 下载 GSE19315 芯片进行差异基因分析; 最后, 通过利用 AutoDock Tools 进行活性成分与核心靶点的分子对接验证。**结果** 检索获得消炎抗菌片的潜在活性成分 52 种, 相对应的潜在基因靶标 485 个; 抗菌相关潜在靶点 2 296 个, 通过 Venny 2.1 取交集, 得到消炎抗菌片抗菌靶点 138 个, 其中关键靶点为蛋白激酶 B (AKT1)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (IL-6)、磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH)、血管生长因子 A (VEGFA)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、原癌基因 (MYC)、酪氨酸激酶 (SRC)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、表皮生长因子受体 (EGFR)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、雌激素受体 1 (ESR1)、白细胞介素-10 (IL-10)、缺氧诱导因子 1A (HIF1A)、趋化因子配体 2 (CCL2)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPARG)、细胞周期蛋白 D1 (CCND1); 并通过 GEO 数据库获得的差异基因与活性成分潜在基因靶标取交集, 获得消炎抗菌片治疗菌痢和出血性结肠炎可能的抗炎靶点; 分子对接结果显示, 潜在活性成分与核心靶点具有良好的结合潜能; 消炎抗菌片可能通过参与癌症途径、脂质和动脉粥样硬化、化学致癌-活性氧、内分泌耐药、核因子 κ B 信号通路、铂耐药、松弛素信号通路、炎症性肠病、催乳激素信号通路、病毒致癌作用等信号通路发挥抗菌作用。**结论** 研究阐明了消炎抗菌片具有多成分、多靶点、多通路的抗菌作用机制, 为进一步深入探索中药制剂消炎抗菌片抗菌机制提供理论参考, 并为其功效的开发提供新的思路和线索。

【关键词】 消炎抗菌片; 网络药理学; 靶点; 抗菌; 抗炎; 分子对接

【中图分类号】 R285.6

【文献标识码】 A

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202408058

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31770381)

通信作者: 周本宏, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: benhongzh@whu.edu.cn

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

Prediction of antibacterial mechanism of Xiaoyan Kangjun tablets based on network pharmacology and molecular docking

JIN Dan, SHEN Bingzheng, WANG Yingyin, ZHOU Benhong

Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: ZHOU Benhong, Email: benhongzh@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To elucidate the antibacterial active ingredients and mechanism of traditional Chinese preparation Xiaoyan Kangjun tablets based on network pharmacology. **Methods** The TCMSP database and SwissTargetPrediction database were used to collect and screen the active components of Xiaoyan Kangjun tablets and to mine the corresponding targets. GeneCards database and OMIM database were used to screen antibacterial targets, and the antibacterial targets of Xiaoyan Kangjun tablets were obtained by the intersection using Venny 2.1. Then, the “drug-active ingredient-antibacterial target” network diagram was constructed using Cytoscape 3.8.0 software. The antibacterial targets of Xiaoyan Kangjun tablets were imported into the STRING platform to construct the PPI network. The network topology analysis of Cytoscape software was used to calculate and screen the key antibacterial targets. GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed for antibacterial targets using Metascape database. GSE19315 chip was downloaded from GEO database for differential gene analysis. Finally, the active ingredients were verified by molecular docking with the core targets using AutoDock Tools. **Results** 52 kinds of potential active ingredients of Xiaoyan Kangjun tablets and 485 corresponding potential gene targets were retrieved. Meanwhile, there were 2 296 potential antibacterial targets, and 138 antibacterial targets of Xiaoyan Kangjun tablets were obtained through the intersection by Venny 2.1. The key targets were AKT1, TP53, TNF, IL-6, GAPDH, VEGFA, IL-1 β , MYC, SRC, MMP9, EGFR, PTGS2, ESR1, IL-10, HIF1A, CCL2, HSP90AA1, PPARG and CCND1. The potential gene targets of active ingredients were intersected with the differential genes obtained from GEO database, and the possible anti-inflammatory targets of Xiaoyan Kangjun tablets were obtained for the treatment of dysentery and hemorrhagic colitis. The results of molecular docking showed that the potential active ingredients had good binding potential with the core targets. Xiaoyan Kangjun tablets might participate in the regulation of pathways in cancer, lipid and atherosclerosis, chemical carcinogenesis-reactive oxygen species, endocrine resistance, NF- κ B signaling pathway, platinum drug resistance, relaxin signaling pathway, inflammatory bowel disease, prolactin signaling pathway, viral carcinogenesis and other signaling pathways to play an antibacterial role. **Conclusion** This study elucidates the antibacterial action mechanism of Xiaoyan Kangjun tablets with multiple components, multiple targets and multiple pathways, and provides the theoretical reference for further exploration of the antibacterial mechanism of the traditional Chinese preparation Xiaoyan Kangjun tablets, and shows new ideas and clues for the development of its efficacy.

【Keywords】 Xiaoyan Kangjun tablets; Network pharmacology; Target; Antibacterial; Anti-inflammatory; Molecular docking

消炎抗菌片为武汉大学人民医院院内制剂（批准文号：鄂药制字 Z20111006，规格：0.33 g/片），处方由消炎抗菌浸膏粉（石榴皮：黄芩：地榆 =9：6：5）和消炎抗菌生药粉（石榴皮：黄芩：地榆 =9：6：5）按照 14：10 的比例组成^[1]，具有抗菌消炎的功效。消炎抗菌片由石榴皮、黄芩和地榆 3 味中药组成，临床上主要用于治疗菌痢、上呼吸道感染、扁桃体炎、尿路感染等疾

病^[2]。该药方中石榴皮具有涩肠止泻的作用；而黄芩可发挥清热燥湿、泻火解毒的功效；地榆的功能与主治为凉血止血、解毒敛疮。

目前抗生素仍是临床上主要抗菌药物，但近年来滥用导致耐药性问题日趋严重，寻找新型抗菌药物成为研究重点^[3]。由于中药制剂具有不良反应小、不易产生耐药性、综合性治疗等特点，已然成为代替抗生素的主要选择^[4-5]。前期本课

题组发现消炎抗菌片主要含有黄酮类和鞣质类成分^[6]，并对多种菌株具有抗菌作用^[2]，但对其有效成分及作用机制认识不足，且缺乏体内研究。国家政策趋严，医院制剂发展困难，随着现代医药技术的快速发展，利用现代技术对医院制剂进行研究和开发是必然趋势。网络药理学能够有效建立“化合物-蛋白质/基因-疾病”网络，以高通量方式揭示小分子的调控原理，为中药制剂研究和开发提供新的机遇^[7]。网络药理学在中药制剂研究中有不同应用，包括中药配方、靶点预测和网络毒理学。网络药理学数据库各有优势且相互关联，充分整合数据库资源将促进更强大的数据库系统的产生，推动中医药的现代化。然而仍然面临一定挑战，如预测或分析算法的改进和创新、靶点网络的解构、网络非线性变化定量分析及其与功效的关系等一系列关键问题^[8-9]。

本文将通过应用网络药理学、基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 和分子对接的原理方法，首次系统科学地分析消炎抗菌片的有效成分、靶点、通路之间的网络关系，预测潜在抗菌、抗炎以及治疗菌痢和出血性结肠炎的潜在靶点，旨在为进一步科学利用消炎抗菌片、提供其体内研究的方向、阐释石榴皮、黄芩和地榆 3 味中药的抗菌成分及联合抗菌抗炎作用机制提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 消炎抗菌片活性成分收集与筛选

利用中药系统药理学数据库与分析平台数据库 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>), 以消炎抗菌片中“石榴皮”“黄芩”“地榆”作为检索词收集潜在药效成分。基于药物口服给药后能够被有效吸收并发挥作用的需求, 以及为了确保药物与已知活性化合物之间具有一定的结构相似性, 以口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ^[10] 作为筛选条件进行成分的筛选。

1.2 活性成分靶点基因的预测

根据上一步收集所得的活性成分, 采用 TCMSP 数据库和 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.SwissTargetPrediction.ch/>) 进一步挖掘对应的靶标并取交集。采用 UniProt ([\[uniprot.org/\]\(https://www.uniprot.org/\)\) 数据库将靶标的蛋白名称转化为基因名称, 对收集的靶标进行校准。](https://www.</p></div><div data-bbox=)

1.3 消炎抗菌片抗菌抗炎靶点筛选

在 GeneCards 数据库 (v5.22.0, <https://www.genecards.org/>) 和人类孟德尔遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 数据库 (<https://omim.org/>) 以“anti-microbial”“Antibacterial”“Diminish inflammation”为关键词筛选与抗菌抗炎相关的靶点, 相关性分数越高, 则代表该靶点与抗菌联系越密切, 若靶点过多, 将根据相关性分数进行删选。将消炎抗菌片中的活性成分潜在靶点和抗菌抗炎相关靶点一一映射, 采用 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 绘制韦恩图, 获得消炎抗菌片的抗菌靶点。将相关数据进行整理用 Cytoscape 3.8.0 软件构建“药物-活性成分-抗菌靶标”网络图。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络图构建

为了明确消炎抗菌片抗菌靶点之间的相互作用, 将获得的消炎抗菌片的抗菌靶点导入 STRING 平台 (<https://cn.string-db.org/>) 构建靶蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络。选择研究物种为“Homo sapiens”, 将保存的 TSV 文件导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 打开软件中的 CytoNCA 插件, 勾选“度 (degree)”“中介中心性 (betweenness centrality)”“接近中心性 (closeness centrality)”指标, 点击分析从而对其进行拓扑属性分析。

1.5 靶标通路分析及其可视化

为了探究靶点的信号传导途径与功能, 将消炎抗菌片抗菌靶点导入 Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/index.html>), 选择物种为“Homo sapiens”, $P < 0.05$ 进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析, 从生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 3 个角度得出有关信号通路及生物进程, 并使用微生物信网站将结果以柱形图和富集气泡图的形式展现, 从而进行可视化分析。

1.6 GEO数据库进行差异基因分析

由于消炎抗菌片在 14 种菌株中对福氏志贺氏菌作用尤为优良, 在 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载 GSE19315 芯片与相关

平台数据,设定 $P < 0.05$ 和 $|\log_2(\text{fold change})| > 1.3$,获取差异表达基因,绘制差异基因火山图,并将相关差异基因与活性成分靶点基因取交集获得相关靶点。

1.7 分子对接实验验证

从 TCMSMP 数据下载 mol2 格式的 3D 结构,将结构导入 ChemBio3D Ultra 14.0 进行能量最小化,将 Minimum RMS Gradient 设置为 0.001,将小分子保存为 mol2 格式。将优化好的小分子导入 AutodockTools-1.5.6 进行加氢、计算电荷、分配电荷、设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式。从蛋白质结构数据库(Protein Data Bank, PDB)下载蛋白结构;使用 PyMOL 2.3.0 去除蛋白结晶水、原始配体等,将蛋白结构导入 AutodockTools-1.5.6 进行加氢、计算电荷、分配电荷、指定原子类型并保存为“pdbqt”格式。采用 AutoDock Vina 1.1.2 进行对接,并利用 PyMOL 2.3.0 对对接结果进行相互作用模式分析。

2 结果

2.1 消炎抗菌片潜在活性成分筛选和靶点预测结果

从 TCMSMP 数据库中获得消炎抗菌片的化学成分 210 种,以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为筛选消炎抗菌片活性成分的条件,石榴皮、黄芩和地榆的活性成分分别为 7、13、36 种,包括鞣花酸、山柰酚和黄芩素等,去除重复项后共计 52 种。通过 TCMSMP 数据库和 SwissTargetPrediction 数据库预测消炎抗菌片的潜在活性化合物靶点,通过 UniProt 数据库校正以及去除重复项后共筛选得到 485 个相应基因靶点。

2.2 消炎抗菌片抗菌靶点筛选结果及其调控网络

通过 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库筛选与抗菌抗炎相关的靶点去除重复项后共计 7 297 个,将根据经验设置相关性分数 > 1.5 作为抗菌抗炎相关潜在靶点,最终获得 2 296 个抗菌相关潜在靶点。通过 Venny 2.1 将消炎抗菌片成分靶点与抗菌抗炎靶点取交集,得到 138 个靶点,占并集靶点的 5.2% (图 1)。

运用 Cytoscape 3.8.0 软件将 3 个中药、44 种活性成分(剔除无对应靶点的活性成分)及 138 个靶点基因建立药物-活性成分-抗菌靶标调控网络示意图

图(图 2),红色圆形图标代表药物单独活性成分,红色方形图标代表石榴皮和地榆共有活性成分,红色菱形图标代表石榴皮、黄芩和地榆三者共有活性成分,黄色圆形图标代表药物,蓝色长方形图标交集靶点,网络图共有 185 个节点和 440 条边,充分体现了消炎抗菌片多成分、多靶点的作用机制。

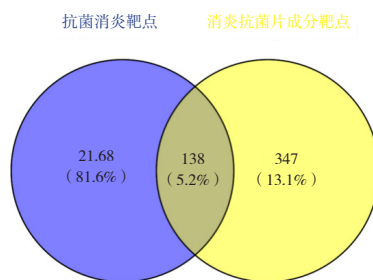


图1 交集靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of intersection targets

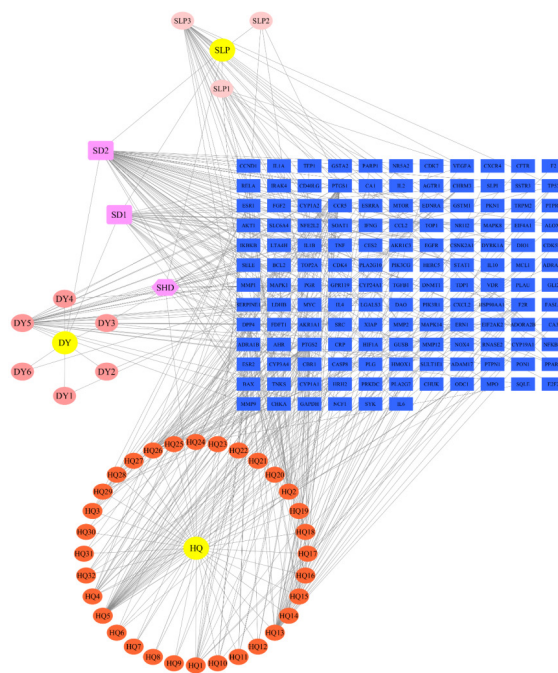


图2 药物-活性成分-抗菌靶标调控网络示意图

Figure 2. Schematic diagram of drug-active ingredient-antibacterial target regulatory network

注: SLP代表石榴皮; DY代表地榆; HQ代表黄芩; SD代表石榴皮和地榆共有活性成分; SHD代表石榴皮、黄芩和地榆共有活性成分。

2.3 PPI网络图的构建和关键靶点的筛选

将药物和抗菌共同靶点输入 STRING 数据平台,构建消炎抗菌片抗菌靶点间相互作用 PPI 网络图(图 3)。PPI 网络图有 138 个节点和 1 920 条连线,校正后 $P < 1.0 \times 10^{-16}$,平均 degree 值为 27.8,聚类可信度值为 0.683。根据 CytoNCA 对其进行拓扑属性分析,选取 degree > 65 、betweenness centrality > 200 、closeness centrality $>$

0.64 共 19 个作为发挥消炎抗菌药效作用的关键靶点，结果见表 1。此外表中还显示这些靶点归属的活性成分和中药，这进一步说明消炎抗菌片不是通过单一组分或单味药发挥作用。

2.4 生物功能通路分析

通过 Metascape 数据库以及微生信网站进行 KEGG 通路富集分析和 GO 分类富集分析。根据 KEGG 通路分析结果，其中排名前 20 的通路见图 4，主要包括癌症途径、脂质和动脉粥样硬化、化学致癌-活性氧、内分泌耐药、核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、铂耐药、松弛素信号通路、炎症性肠病、催乳激素信号通路、病毒致癌作用、花生四烯酸代谢、钙信号通路、化学致癌-DNA 加合物、癌症转录失调、肌动蛋白细胞骨架调节、线粒体自噬-动物、类固醇生物合成、APLN 信号通路、内质网蛋白质修饰、自然杀伤细胞介导的细胞毒性。GO 富集分析显著性前 10 的结果见图 5，BP 显著富集于防御反应调节、细胞脂质反应、氧化应激反应、外来生物刺激反应、蛋白磷酸化、细胞迁移正调节、激素应答、蛋白质磷酸

化正调节、细胞外刺激应答、造血或淋巴器官发育；CC 显著富集于转录调节复合体、细胞膜膜筏、囊泡内腔、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物、核膜、人纤维胶凝蛋白 1、细胞质的核周区、细胞器外膜、细胞外间质、膜侧；MF 显著富集于细胞因子受体结合、蛋白激酶活性、激酶结合位点、转录因子结合位点、蛋白质同质二聚体活性、蛋白质结构域特异性结合位点、核受体活性、血红素结合位点、磷酸酶结合位点、一氧化氮合酶调节活性。

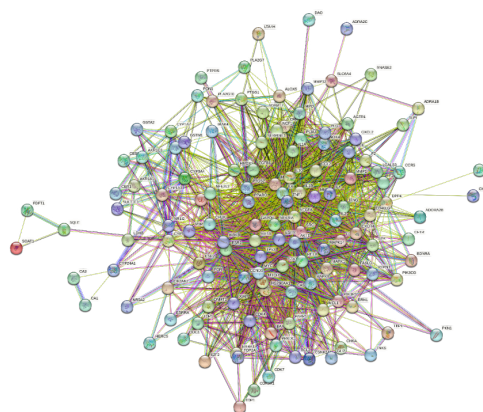


图3 PPI网络图

Figure 3. PPI network diagram

表1 消炎抗菌片的核心抗菌靶点

Table 1. The core antibacterial targets of Xiaoyan Kangjun tablets

核心靶点	degree	betweenness centrality	closeness centrality	归属代表活性成分	归属中药
蛋白激酶B (AKT1)	90	1 049	0.74	山柰酚	石榴皮、地榆、黄芩
肿瘤蛋白P53 (TP53)	89	1 473	0.74	木樨草素	石榴皮、地榆、黄芩
肿瘤坏死因子 (TNF)	88	1 053	0.73	山柰酚	石榴皮、地榆、黄芩
白细胞介素-6 (IL-6)	87	1 054	0.73	木樨草素	石榴皮、地榆、黄芩
磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH)	87	994	0.73	甲基4103-2-O-没食子酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷	地榆
血管生长因子A (VEGFA)	80	413	0.70	鞣花酸	石榴皮、地榆、黄芩
白细胞介素-1 β (IL-1 β)	80	532	0.69	槲皮素	石榴皮、地榆
原癌基因 (MYC)	73	659	0.67	槲皮素	石榴皮、地榆
酪氨酸激酶 (SRC)	69	383	0.66	甲基438-2-O-没食子酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷	地榆、黄芩
基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)	68	228	0.64	鞣花酸	石榴皮、地榆、黄芩
表皮生长因子受体 (EGFR)	68	419	0.65	木樨草素	石榴皮、地榆、黄芩
前列腺素内过氧化物合酶2 (PTGS2)	66	256	0.64	β -谷甾醇	石榴皮、地榆、黄芩
雌激素受体1 (ESR1)	65	787	0.64	鞣花酸	石榴皮、地榆、黄芩
白细胞介素-10 (IL-10)	64	209	0.64	木樨草素	石榴皮、地榆
缺氧诱导因子1A (HIF1A)	62	199	0.62	槲皮素	石榴皮、地榆、黄芩
趋化因子配体2 (CCL2)	61	168	0.62	槲皮素	石榴皮、地榆、黄芩
热休克蛋白90 α 家族A类成员1 (HSP90AA1)	60	301	0.62	甲基415-2-O-没食子酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷	地榆
过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPARG)	60	213	0.63	山柰酚	石榴皮、地榆
细胞周期蛋白D1 (CCND1)	59	195	0.62	木樨草素	石榴皮、地榆、黄芩

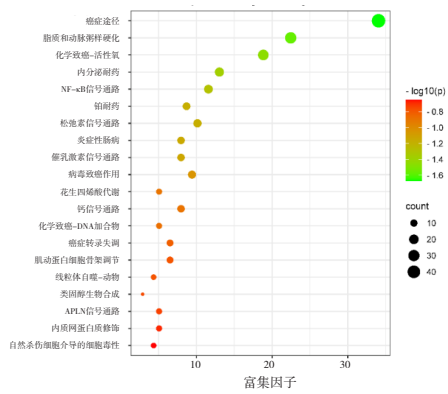


图4 KEGG通路富集分析

Figure 4. KEGG pathway enrichment analysis

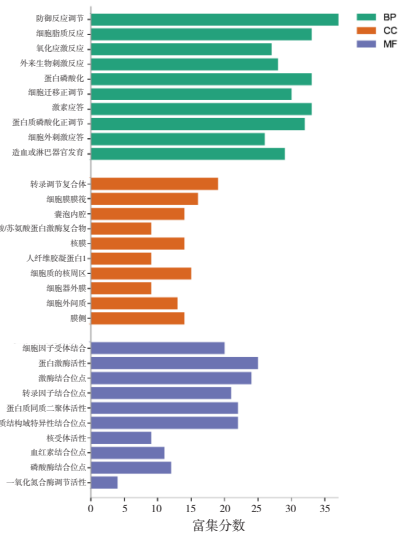


图5 GO分类富集分析

Figure 5. GO functional enrichment analysis

2.5 差异基因表达分析

通过差异基因表达分析，分别获得志贺毒素（Stxs）处理人单核细胞白血病（THP-1）细胞的差异上调基因 97 个，脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）处理 THP-1 细胞的下调基因 2 449 个、上调基因 1 160 个。其中 LPS 引起的炎症的差异基因使用 Fold change 和校正后 P 值绘制火山图见图 6，图中红色点表示显著差异上调的基因，蓝色点表示显著差异下调基因，灰色点表示没有显著差异基因。将消炎抗菌片的潜在活性化合物靶点基因与 Stxs 和 LPS 分别作用 THP-1 细胞的差异基因取交集，获得消炎抗菌片治疗菌痢和出血性结肠炎可能的抗炎靶点：趋化因子配体 2（CXCL2）、IL-1 β 、髓样细胞白血病蛋白 1（MCL1）、PTGS2、TNF、C-X-C 基序趋化因子配体 8（CXCL8）、FOS 样抗原 1（FOSL1）、FOS 样抗原 2（FOSL2）和纹状体组胺受体 1（HRH1）。

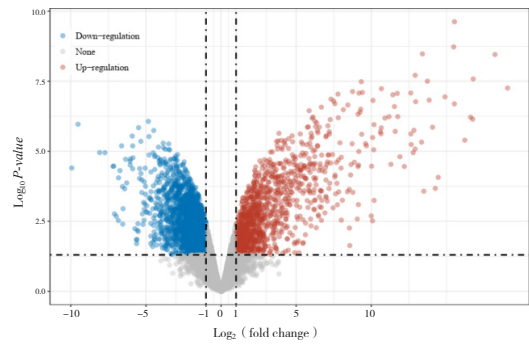


图6 LPS是否处理THP-1细胞的差异基因火山图

Figure 6. Differential gene volcano plot of whether LPS treats THP-1 cells

2.6 分子对接验证

根据“2.3”项下据相关靶点 degree、betweenness centrality、closeness centrality 的大小、活性成分出现的次数等结果以及相关文献^[6]，取活性成分木樨草素、槲皮素、汉黄芩素、山柰酚和黄芩素与核心靶点 IL-6、TNF、ESR1、AKT1 和 TP53 进行分子对接，其结合能见表 2。小分子配体与蛋白受体结合能越低，结合分子之间越稳定，提示分子之间发生相互作用的可能性越大。取结合能力最高的对接结果进行可视化处理（图 7）。木樨草素与 ESR1 发生相互作用，主要是通过形成氢键以及疏水作用力，与 ARG-394、THR-347、VAL-533 形成氢键；与 PHE-404、LEU-346、MET-343、ALA-350、LEU-384、LEU-387、LEU-391 具有疏水作用。槲皮素与 TNF 发生相互作用，与 ASN-112、SER-99、ARG-98、GLN-102 形成氢键；与 CYS-69、PRO-100、CYS-101 具有疏水作用。山柰酚与 TNF 发生相互作用，主要是通过形成氢键以及疏水作用力，与 ASN-112、SER-99、ARG-98、GLN-102 形成氢键；与 CYS-69、PRO-100、CYS-101 具有疏水作用。木樨草素与 TP53 发生相互作用，主要是通过形成氢键以及疏水作用力，与 HIS-115、PHE-113、ASP-268、ASN-131 形成氢键；与 TYR-126、CYS-112 具有疏水作用。

表2 核心靶点与活性成分结合能 (kcal/mol)

Table 2. Binding energy of core targets and active components (kcal/mol)

化合物	IL-6	TNF	ESR1	AKT1	TP53
木樨草素	-7.0	-8.9	-8.3	-6.4	-7.1
槲皮素	-6.9	-9.1	-7.3	-6.1	-6.5
汉黄芩素	-6.1	-8.3	-8.1	-6.1	-6.2
山柰酚	-6.8	-9.0	-8.2	-5.9	-6.2
黄芩素	-6.8	-8.6	-8.0	-6.7	-6.4

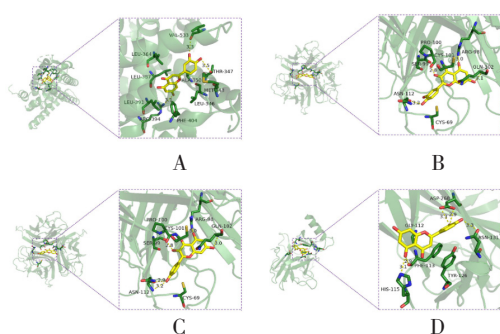


图7 分子对接结果可视化分析图

Figure 7. Visual analysis charts of molecular docking results

注：A. ESR1-木犀草素；B. TNF-槲皮素；C. TNF-山奈酚；D. TP53-木犀草素。

3 讨论

前期通过体外实验发现消炎抗菌片具有广谱抗菌作用且最小杀菌浓度 (minimum bactericidal concentration, MBC) / 最小抑菌浓度 (minimal inhibit concentration, MIC) ≤ 2 , 耐药性较低, 但仍需深入探究具体的抗菌作用成分和机制^[2, 6]。本研究借助数据库筛选出 3 味中药中 44 种抗菌活性成分。此外, 通过构建 PPI 网络图得到 19 个抗菌核心靶点, 并在 138 个抗菌潜在靶点中, 基于 Relevance score 值额外筛选出 CDK4、ESR1、MTOR、CCND1、PPARG、ADAM17、MMP1、PTPN1、XIAP、CSNK2A1 等值得关注的靶点。基于文献结合潜在靶点以及 GO 和 KEGG 富集分析结果讨论消炎抗菌片的抗菌抗炎作用机制。研究表明 TNF 是通过调节细胞因子产生、细胞存活和细胞死亡来协调组织稳态的促炎细胞因子, 参与炎症反应与免疫应答^[11]。CCL2 是 CC 趋化因子家族的小分子量细胞因子, 与 TNF- α 和 IL-1 β 的水平呈正相关^[12]。IL-6 和 IL-10 分别对巨噬细胞具有相反的促炎和抗炎作用, 均可刺激细胞中信号转导和转录激活因子 3, 其中 IL-10 功能丧失可导致炎症性肠病, 这也与消炎抗菌片临床治疗菌痢、肠炎良好的疗效相对应^[13]。Hu 等^[14] 的研究表明在正常生理条件下, Tp53 可以抑制自噬体的形成, 但应激条件也可以导致 Tp53 介导的自噬促进。MMPs 活性的配体依赖机制在 VEGFR 早期激活中起关键作用, 而 c-Myc 是 VEGFA 表达的主要转录因子。VEGF 具有促进血管通透性增加、细胞外基质变性、血管内皮细胞迁移、增殖和血管形成等作用, 其在癌症与炎症性疾病治疗领域展现出巨大潜力^[15-16]。Src 基因是第 1 个

鉴定的病毒癌基因, 其编码的癌蛋白 Src 激酶与肿瘤的发生、发展、迁移和侵袭密切相关^[17]。Fang 等^[18] 研究 EGFR 抑制在肥胖相关肾病治疗中的潜在作用, 发现抑制 EGFR 可以减轻肾脏炎症。PTGS2 是前列腺素生物合成中的关键酶, 能够通过产生前列腺素, 在调节炎症反应中发挥重要作用。ESR1 和 CCND1 在癌症中具有关键的作用^[19]。HSP90AA1 通过调节自噬促进 PG-LPS 诱导的炎症反应^[20]。Maruggi 等^[21] 发现缺乏 HIF1A 会导致糖原堆积和炎症反应, 从而使胰腺肿瘤生长。PPARG 基因的较高活性与溃疡性结肠炎风险增加相关, IL-6R、IL-10 炎症通路相关基因的多态性与炎症性肠病的易感性相关^[22]。KEGG 通路分析中炎症性肠病通路与之前文章的抑菌实验, 发现消炎抗菌片福氏志贺氏菌的抗菌作用良好相符合。NF- κ Bp65 信号通路的激活对调节炎症相关基因的表达起重要作用, 最终促进多种促炎细胞因子的表达, 如 IL-6、IL-1 β 、IL-10、TNF- α ^[23]。APLN/APJ 通路被认为是巨噬细胞功能的关键调节因子, 其中, APLN 可调节巨噬细胞以改善人类 / 动物模型促炎性疾病^[24]。通透性线粒体的自噬处理被认为是可以防止线粒体引起有害的炎症反应的保护措施, 同时自噬可以参与消除入侵病原体并在被不同病原体或其相关产物诱导后维持炎症反应的平衡^[25-26]。由此本研究发现消炎抗菌片多个靶点之间可能直接作用或互相调控, 是一个非常复杂的网络调控过程, 涉及调节免疫、线粒体自噬、细胞迁移等多个过程, 从而起到抗菌或者抗炎作用。另外, 本研究发现消炎抗菌片可能有抗癌以及降脂作用以及相关靶点和机制例如其可能通过调控 Src 基因、ESR1、CCND1 和 HIF1A 发挥对癌症的有益作用。

上述对消炎抗菌片的分析是广泛的, 消炎抗菌活性与许多疾病有关, 当然这有助于发现更多的靶点和方向, 并且开发其新的适应症如癌症、肥胖、动脉粥样硬化和病毒感染等, 但未对关键问题进行深入分析。结合文献和上述分析结果, 本研究利用 GEO 数据库选取 GSE19315 芯片深入研究获得消炎抗菌片治疗菌痢和出血性结肠炎可能的抗炎靶点, 通过文献深入分析可能的作用机制。Stxs 是由志贺氏菌和大肠杆菌产生的细菌细胞毒素, 可以引起细菌性痢疾和出血性结肠炎^[27]。对人类进行 LPS 的实验性施用可以获得最

初的炎症反应及其演变方式,从而可以对人类炎症进行机制洞察^[28]。通过将消炎抗菌片的潜在活性化合物靶点基因与 Stxs 和 LPS 分别作用于 THP-1 细胞的差异基因取交集,由于交集基因类型为上调,故猜测消炎抗菌片治疗菌痢和出血性结肠炎可能通过下调这些基因。其中, CXCR2 依赖性中性粒细胞迁移可能是控制感染后微生物传播的相关机制, CXCR2 的缺失不仅可以改善炎症性肠病,并通过抑制细胞浸润到结肠粘膜和肿瘤中来抑制慢性结肠炎症和结肠炎相关肿瘤发生。同时, CXCL8 及其受体的过表达在炎症性肠炎中具有促瘤作用^[29]。本研究猜测消炎抗菌片可能是 CXCL8 家族阻滞剂,在抵抗病原体感染中特别是细菌性肠炎有显著作用。MCL1 过表达有助于癌细胞存活和对多种化疗药物的耐药性, MCL1 抑制剂目前正在进行临床开发,用于癌症治疗^[30]。FOSL1 和 FOSL2 可共同抑制辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分化,而 Th17 对粘膜防御细胞外细菌和真菌至关重要^[31]。结核分枝杆菌感染增强了 HRH1 表达,通过调节 MAPK 信号通路、抑制氧化酶 2 介导的活性氧的产生等机制来抑制巨噬细胞的杀菌活性^[32]。此外,在急性炎症期间,转录激活因子 3 (Atf3) 负向调节 Ptgs2,该轴可能是炎症反应的新治疗靶点^[33]。结合文献分析,消炎抗菌片可能通过下调 CXCL8 家族以及受体、HRH1、Ptgs2,调节 FOSL1 和 FOSL2 控制 Th17 分化等机制治疗菌痢和出血性结肠炎,并且阻碍病程向癌症发展。

在分子对接实验中发现,活性成分木樨草素、槲皮素、汉黄芩素、山柰酚和黄芩素可以通过激活或者抑制 IL-6、TNF 等关键靶点蛋白起到消炎抗菌作用。木樨草素作为天然黄酮类化合物抗菌谱广泛、活性强,且能有效对抗耐药菌感染^[34]。木樨草素可以通过调节转录因子如转录激活因子-3 (STAT3)、NF- κ B 等信号通路来抑制炎性细胞因子和炎症介质的表达,此外还可以抑制 CCL2、CXCL2、CXCL8^[35]。槲皮素可以通过损伤细胞膜、改变通透性、抑制核酸蛋白合成、降低毒力因子表达、引发线粒体功能障碍及阻止生物膜形成等发挥抗菌作用^[36]。黄芩苷、黄芩素及汉黄芩素是黄芩主要活性成分,其中汉黄芩素可以在体外通过 TLR4-MyD88-TAK1 介导的 NF- κ B 通路抑制炎症反应并维持肠道屏障功

能^[37]。Guo 等^[38]发现黄芩素可下调肺组织中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、CXCL1、CXCL2 的水平,减少肺部巨噬细胞、中性粒细胞的浸润。山柰酚及其相关衍生物表现出抗菌、抗真菌和抗原生动物活性,山柰酚被证明是直接抑制细菌 DNA 旋转酶的最有效黄酮类化合物^[39]。除上述活性成分外, β -谷甾醇和鞣花酸也是消炎抗菌片重要的活性成分。 β -谷甾醇可通过结合细菌结合位点、增加抗菌肽的表达等方式抑制致病病原微生物^[40],此外可通过抑制表皮细胞、巨噬细胞中 NLRP3-MAPK 信号通路从而减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 生成起到抗炎作用。鞣花酸是一种天然多酚类产物可以通过抑制 TLR4-NF- κ B 通路相关级联反应的启动,抑制 LPS 诱导的巨噬细胞中促炎介质和炎性细胞因子的表达,从而起到抗炎作用^[41]。结合文献发现消炎抗菌片活性成分的抗炎抗感染的机制主要和 NF- κ B、MAPK 以及 CXCL 家族调控核心靶点有关。

通过对以上结果的分析发现, NF- κ B 出现的频率较高,且其与本文的多个关键靶点相互作用。结合文献采用网络药理学和 GEO 数据库深入分析消炎抗菌片获得的关键靶点(如 AKT1、CXCL 等)或重要通路(PI3K/AKT、MAPK、TGF- β 等),以及 NF- κ B 通路在人体炎症或细菌侵袭,特别是在肠道发生时如何相互作用和调节,从而发挥抗炎抗菌的作用。诱导剂可被受体识别或结合如 B 细胞抗原受体 (BCR)、T 细胞抗原受体 (TCR)、白细胞介素-1 受体 (IL-1R) 和肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 等从而激活 NF- κ B 信号转导通路。最终 NF- κ B 易位到细胞核,在那里其与特定的 DNA 位点结合并协调多种基因(包括抗菌肽、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6、趋化因子)的转录控制^[42, 24]。NF- κ B 信号转导可能与其他分子直接或间接调节,从而触发与其他信号通路例如 PI3K/AKT、MAPK、JAK-STAT、TGF- β 等的相互作用,共同调节细胞增殖、死亡、免疫、炎症和肿瘤发生等生物过程^[42]。细菌病原体侵袭肠道时,一方面病原体能够拦截 NF- κ B 和宿主丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的信号级联反应,从而引起人类急性感染性腹泻,另一方面 NF- κ B 和 MAPK 信号级联反应在病原菌与宿主接触后早期被激活,启动大规模而有效的先天免疫反应,通常会根除感染^[43-44]。此外,内源性肠成纤维细

胞中的 NF- κ B 激活导致 IL-8、IL-6 和 MCP 等细胞因子的表达增加^[45]。这表明结肠成纤维细胞可以以 NF- κ B 依赖性方式参与炎症性肠病的免疫发病机制^[46]。半胱氨酸丰富蛋白 1 (CRIP1) 可以与 NF- κ B/p65 结合并促进其核转位, 从而增加 p65 对 CXCL1 和 CXCL5 启动子的占据^[47]。Atf3 已成为 TLR 信号转导的中心负调节因子, 而 Atf3 本身是由 TLR 受体连接参与炎症信号通路 (例如 NF- κ B) 诱导^[48]。莫西沙星是一种具有抗炎作用的抗生素, 可通过抑制单核细胞中 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶的激活来实现这一点^[49]。通过网络药理学和 GEO 数据库研究结果, 本研究猜测消炎抗菌片能具有类似莫西沙星的在人体内抗菌抗炎治疗作用并且具有相似的作用机制。

综上所述, 本研究首次通过网络药理学和 GEO 数据库预测消炎抗菌片的有效成分、靶点、通路之间的网络关系。本文首先利用网络药理学研究消炎抗菌片较为广泛的消炎抗菌作用, 其次利用 GEO 数据库以及相关文献深入研究消炎抗菌片对菌痢、炎症性肠病适应症可能的作用以及机制, 并且利用分子对接进行验证。但除了利用分子对接实验对关键靶点进行验证, 缺乏进一步的分子实验验证, 特别是体内实验。此外, 网络药理学研究具有一定局限性, 前期关于消炎抗菌片主要是抗菌实验研究, 后期研究将围绕其关键靶点与信号通路进一步深入开展体内实验及临床研究, 系统深入地通过分子实验研究其抗炎抗菌的分子作用机制。本文从多个角度讨论消炎抗菌片抗炎抗菌的作用机制, 结合文献对现有结果进行深入讨论和对比, 为消炎抗菌片未来在体内的研究提供理论基础和方向, 并为其在临床进一步开发和应用提供具体的方向和思路。

参考文献

- 1 刘环香, 周本宏, 张洪, 等. 消炎抗菌片的制备及质量控制 [J]. 时珍国药研究, 1993, 4(2): 32-33. [Liu HX, Zhou BH, Zhang H, et al. Preparation and quality control of Xiaoyankangjun tablets[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 1993, 4(2): 32-33.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-SZGY199302022.htm>.
- 2 周本宏, 李妍, 周梦宇, 等. 消炎抗菌片的抗菌活性及对福氏志贺氏菌的抗菌机制初步探讨 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(23): 2429-2433. [Zhou BH, Li Y, Zhou MY, et al. Antibacterial activity of Xiaoyankangjun tablets and preliminary discussion of antibacterial mechanism against *Shigella flexneri*[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(23): 2429-2433.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinhospj.2018.23.10](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinhospj.2018.23.10).
- 3 崔煦然, 赵京霞, 郭玉红, 等. 细菌耐药背景下中药抗菌作用研究进展 [J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 1940-1944. [Cui XR, Zhao JX, Guo YH, et al. Advances of researches on antibiosis function of traditional Chinese medicine with background of bacterial resistance[J]. World Chinese Medicine, 2016, 11(10): 1940-1944.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.002).
- 4 朴喜航, 艾红佳. 中药抗菌成分及其抗菌机制的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(6): 445-447. [Pu XH, Ai HJ. Research progress of antibacterial components and antibacterial mechanisms of traditional Chinese medicine[J]. Journal of Jilin Medical University, 2017, 38(6): 445-447.] DOI: [10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2017.06.018](https://doi.org/10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2017.06.018).
- 5 林真亭, 隋华秀, 王皇斌. 中药抗菌活性的研究进展 [J]. 海峡药学, 2019, 31(10): 57-60. [Lin ZT, Sui HX, Wang HB, et al. Research progress on antibacterial activity of traditional Chinese medicine[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2019, 31(10): 57-60.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3765.2019.10.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3765.2019.10.018).
- 6 周本宏, 章柏钰, 李妍, 等. 院内制剂消炎抗菌片的 UPLC-LTQ-Orbitrap HRMS 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(8): 902-908. [Zhou BH, Zhang BY, Li Y, et al. Analysis of Xiaoyankangjun tablets by UPLC-LTQ-Orbitrap HRMS[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(8): 902-908.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2020.08.13](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2020.08.13).
- 7 Noor F, Tahir ul Qamar M, Ashfaq UA, et al. Network pharmacology approach for medicinal plants: review and assessment [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(5): 572. DOI: [10.3390/ph15050572](https://doi.org/10.3390/ph15050572).
- 8 Zhang R, Zhu X, Bai H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 123. DOI: [10.3389/fphar.2019.00123](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00123).
- 9 Baggio G, Bassett DS, Pasqualetti F. Data-driven control of complex networks [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1429. DOI: [10.1038/s41467-021-21554-0](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21554-0).
- 10 任薇, 徐明明, 高欣, 等. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨感冒清热片抗肺损伤的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(9): 1376-1388. [Ren W, Xu MM, Gao X, et al. Exploration on the mechanism of Ganmao Qingre pills against lung injury based on network pharmacology, molecular docking and experimental verification [J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2024, 35(9): 1376-1388.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2024.09.011](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2024.09.011).
- 11 Annibaldi A, Meier P. Checkpoints in TNF-induced cell death: implications in inflammation and cancer [J]. Trends Mol Med, 2018, 24(1): 49-65. DOI: [10.1016/j.molmed.2017.11.002](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.11.002).
- 12 Krause K, Sabat R, Witte-Händel E, et al. Association of CCL2 with systemic inflammation in Schnitzler syndrome [J]. Br J Dermatol, 2019, 180(4): 859-868. DOI: [10.1111/bjd.17334](https://doi.org/10.1111/bjd.17334).
- 13 Chamberlain TC, Cheung ST, Yoon JSJ, et al. Interleukin-10 and small molecule SHIP1 allosteric regulators trigger anti-inflammatory effects through SHIP1/STAT3 complexes [J]. iScience, 2020, 23(8): 101663. DOI: [10.1016/j.isci.2020.101663](https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101663).

101433. DOI: [10.1101/2020.05.29.123943](https://doi.org/10.1101/2020.05.29.123943).
- 14 Hu W, Chen S, Thorne RF, et al. TP53, TP53 target genes (DRAM, TIGAR), and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 127–149. DOI: [10.1007/978-981-15-0602-4_6](https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_6).
 - 15 Shaik–Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013, 26(2): 327–335. DOI: [10.1177/039463201302600206](https://doi.org/10.1177/039463201302600206).
 - 16 Dela Paz NG, Melchior B, Frangos JA. Early VEGFR2 activation in response to flow is VEGF–dependent and mediated by MMP activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(3): 641–646. DOI: [10.1016/j.bbrc.2013.03.134](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.134).
 - 17 王琴, 刘力, 乐意, 等. Src 激酶抑制剂研究进展 [J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(4): 312–319. [Wang Q, Liu L, Yue Y, et al. The progress of Src inhibitors[J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 31(4): 312–319.] DOI: [10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2021.04.008](https://doi.org/10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2021.04.008).
 - 18 Fang Q, Zou C, Zhong P, et al. EGFR mediates hyperlipidemia–induced renal injury via regulating inflammation and oxidative stress: the detrimental role and mechanism of EGFR activation[J]. *Oncotarget*. 2016, 7(17): 24361–24373. DOI: [10.18632/oncotarget.8222](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8222).
 - 19 Binato R, Corr ê a S, Panis C, et al. NR1P1 is activated by C–JUN/ C–FOS and activates the expression of PGR, ESR1 and CCND1 in luminal A breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21159. DOI: [10.1038/s41598-021-00291-w](https://doi.org/10.1038/s41598-021-00291-w).
 - 20 Zhang H, Huang J, Fan X, et al. HSP90AA1 promotes the inflammation in human gingival fibroblasts induced by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide via regulating of autophagy[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1): 366. DOI: [10.1186/s12903-022-02304-0](https://doi.org/10.1186/s12903-022-02304-0).
 - 21 Maruggi M, Layng FI, Lemos R Jr, et al. Absence of HIF1A leads to glycogen accumulation and an inflammatory response that enables pancreatic tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(22): 5839–5848. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-18-2994](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2994).
 - 22 Steffen B, Paal SA, Johan B, et al. Polymorphisms in the inflammatory pathway genes TLR2, TLR4, TLR9, LY96, NFKBIA, NFKB1, TNFA, TNFRSF1A, IL6R, IL10, IL23R, PTPN22, and PPARG are associated with susceptibility of inflammatory bowel disease in a danish cohort[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98815. DOI: [10.1371/journal.pone.0098815](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098815).
 - 23 Liu D, Zhong Z, Karin M. NF–κB: a double–edged sword controlling inflammation[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1250. DOI: [10.3390/biomedicines10061250](https://doi.org/10.3390/biomedicines10061250).
 - 24 Arababadi PAG. APLN/APJ pathway: the key regulator of macrophage functions[J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116645. DOI: [10.1016/j.lfs.2019.116645](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116645).
 - 25 Marchi S, Guilbaud E, Tait SWG, et al. Mitochondrial control of inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159–173. DOI: [10.1038/s41577-022-00760-x](https://doi.org/10.1038/s41577-022-00760-x).
 - 26 Yao RQ, Ren C, Xia ZF, et al. Organelle–specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 385–401. DOI: [10.1080/15548627.2020.1725377](https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1725377).
 - 27 Leyva–Illades D, Cherla RP, Galindo CL, et al. Global transcriptional response of macrophage–like THP–1 cells to shiga toxin type 1[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(6): 2454–2465. DOI: [10.1128/IAI.01341-09](https://doi.org/10.1128/IAI.01341-09).
 - 28 Brooks D, Barr LC, Wiscombe S, et al. Human lipopolysaccharide models provide mechanistic and therapeutic insights into systemic and pulmonary inflammation[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 1901298. DOI: [10.1183/13993003.01298-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01298-2019).
 - 29 Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/ IL–8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases[J]. *Exp Rev Clin Immunol*, 2014, 10(5): 593–619. DOI: [10.1586/1744666X.2014.894886](https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.894886).
 - 30 Sancho M, Leiva D, Lucendo E, et al. Understanding MCL1: from cellular function and regulation to pharmacological inhibition[J]. *FEBS J*, 2022, 289(20): 6209–6234. DOI: [10.1111/febs.16136](https://doi.org/10.1111/febs.16136).
 - 31 Shetty A, Tripathi SK, Junttila S, et al. A systematic comparison of FOSL1, FOSL2 and BATF–mediated transcriptional regulation during early human Th17 differentiation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(9): 4938–4958. DOI: [10.1093/nar/gkac256](https://doi.org/10.1093/nar/gkac256).
 - 32 Mo S, Guo J, Ye T, et al. Mycobacterium tuberculosis utilizes host histamine receptor H1 to modulate reactive oxygen species production and phagosome maturation via the p38MAPK–NOX2 axis[J]. *mBio*, 2022, 13(5): e0200422. DOI: [10.1128/mbio.02004-22](https://doi.org/10.1128/mbio.02004-22).
 - 33 Hellmann J, Tang Y, Zhang MJ, et al. Atf3 negatively regulates Ptg2/Cox2 expression during acute inflammation[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2015, 116(117): 49–56. DOI: [10.1016/j.prostaglandins.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.01.001).
 - 34 宋雪娇, 刘晓琳, 金安妍, 等. 木犀草素抗菌及消除耐药作用的研究进展 [J]. *中国家禽*, 2015, 37(17): 44–46. [Song XJ, Liu XL, Jin AY, et al. Research progress on antibacterial action and eliminating drug resistance of luteolin[J]. *China Poultry*, 2015, 37(17): 44–46.] DOI: [10.16372/j.issn.1004-6364.2015.17.010](https://doi.org/10.16372/j.issn.1004-6364.2015.17.010).
 - 35 于倩, 巫冠中. 木犀草素抗炎机制的研究进展 [J]. *药学研究*, 2019, 38(2): 108–111, 119. [Yu Q, Wu GZ. Research progress of anti–inflammatory properties of luteolin[J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2019, 38(2): 108–111, 119.] DOI: [10.13506/j.cnki.jpr.2019.02.012](https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2019.02.012).
 - 36 Nguyen TLA, Bhattacharya D. Antimicrobial activity of quercetin: an approach to its mechanistic principle[J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2494. DOI: [10.3390/molecules27082494](https://doi.org/10.3390/molecules27082494).
 - 37 Wang W, Xia T, Yu X. Wogonin suppresses inflammatory response and maintains intestinal barrier function via TLR4–MyD88–TAK1–mediated NF–κB pathway in vitro[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64: 423–431. DOI: [10.1007/s00011-015-0822-0](https://doi.org/10.1007/s00011-015-0822-0).
 - 38 Guo QH, Liu GY, Liu XB, et al. Baicalein exerts a protective role in pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae[J]. *Front Biosci*, 2019, 24(5): 849–858. DOI: [10.2741/4755](https://doi.org/10.2741/4755).
 - 39 Periferakis A, Periferakis K, Badarau IA, et al. Kaempferol: antimicrobial properties, sources, clinical, and traditional applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15054. DOI: [10.3390/](https://doi.org/10.3390/)

- IJMS232315054.
- 40 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148–153. [Chen YK, Zeng A, Luo ZH, et al. Advances on pharmacology of β -sitosterol[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical, 2021, 37(1): 148–153.] DOI: [10.16809/j.cnki.2096-3653.2020040801](https://doi.org/10.16809/j.cnki.2096-3653.2020040801).
- 41 Du L, Li J, Zhang X, et al. Pomegranate peel polyphenols inhibits inflammation in LPS-induced RAW264.7 macrophages via the suppression of TLR4/NF- κ B pathway activation[J]. Food Nutr Res, 2019, 63: 3392. DOI: [10.29219/fnr.v63.3392](https://doi.org/10.29219/fnr.v63.3392).
- 42 Guo Q, Jin YZ, Chen XY, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53. DOI: [10.1038/s41392-024-01757-9](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9).
- 43 Nandi I, Aroeti B. Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and enteric bacterial pathogens: a complex interplay[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 11905. DOI: [10.3390/ijms241511905](https://doi.org/10.3390/ijms241511905).
- 44 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. DOI: [10.1038/nrmicro2403](https://doi.org/10.1038/nrmicro2403).
- 45 Vavricka SR, Galván JA, Dawson H, et al. Expression patterns of TNF α , MAdCAM1, and STAT3 in intestinal and skin manifestations of inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2018, 12(3): 347–354. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjx158](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx158).
- 46 Xu Q, Yin S, Yao Y, et al. MAST3 modulates the inflammatory response and proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 77: 105900. DOI: [10.1016/j.intimp.2019.105900](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105900).
- 47 Liu X, Tang R, Xu J, et al. CRIP1 fosters MDSC trafficking and resets tumour microenvironment via facilitating NF- κ B/p65 nuclear translocation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Gut, 2023, 72(12): 2329–2343. DOI: [10.1136/gutjnl-2022-329349](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-329349).
- 48 Gilchrist M, Thorsson V, Li B, et al. Systems biology approaches identify ATF3 as a negative regulator of Toll-like receptor 4[J]. Nature, 2006, 441(7090): 173–178. DOI: [10.1038/nature04768](https://doi.org/10.1038/nature04768).
- 49 Zusso M, Lunardi V, Franceschini D, et al. Ciprofloxacin and levofloxacin attenuate microglia inflammatory response via TLR4/NF- κ B pathway[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 148. DOI: [10.1186/s12974-019-1538-9](https://doi.org/10.1186/s12974-019-1538-9).

收稿日期: 2024 年 08 月 12 日 修回日期: 2024 年 12 月 16 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳