

基于网络药理学预测桂枝茯苓丸治疗 盆腔炎性疾病后遗症的作用机制

王敏洁¹,徐传花²

(1.南京中医药大学研究生院,江苏 南京 210023;

2.南京中医药大学附属医院常州市中医医院妇科,江苏 常州 213000)

摘要:目的 基于网络药理学预测桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症的作用机制。方法 在中药系统药理学数据库与分析平台数据库(TCMSP)中,检索桂枝茯苓丸药物成分及成分相关靶点;以“sequelae of PID”为关键词在人类基因数据库(GeneCards)数据库检索盆腔炎性疾病后遗症疾病的靶点;构建韦恩图,获取药物与疾病的重复靶点;利用 STRING 数据库、Cytoscape 3.8.0 软件构建药物—疾病交集靶点蛋白互作网络及药物—成分—疾病—靶点网络;通过 DAVID 数据库对药物与疾病的重复靶点进行 GO 分析、KEGG 富集分析,并将富集结果可视化。结果 共获得桂枝茯苓丸药物活性成分 36 个,包括槲皮素、山萘酚、 β -谷甾醇、(+)-儿茶素等;有效成分相关靶点 187 个,疾病相关靶点 199 个,药物—疾病交集靶点 38 个,包括白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素 1- β (IL1 β)、趋化因子配体 2(CCL2)、细胞肿瘤抗原(TP53)等;GO 富集分析功能条目 123 条,其中生物过程(BP)86 条,细胞组分(CC)11 条,分子功能(MF)26 条,包括 RNA 聚合酶 II 启动子的转录正调控、脂多糖细胞的反应等;KEGG 信号通路共 71 条,包括肿瘤坏死因子信号转导通路、Toll 样受体信号通路、癌症信号通路、MAPK 信号通路等。结论 桂枝茯苓丸通过槲皮素、山萘酚、 β -谷甾醇、(+)-儿茶素等有效成分作用于 IL-6、TNF、IL1 β 、CCL2、TP53 等关键靶点通过抗氧化、抑制炎症反应、抑制肿瘤细胞生长等作用机制,最终达到治疗盆腔炎性疾病后遗症的作用。

关键词:桂枝茯苓丸;盆腔炎性疾病后遗症;网络药理学;药物成分;作用靶点;信号通路

中图分类号:R271.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.18.004

文章编号:1006-1959(2023)18-0021-06

The Mechanism of Guizhi Fuling Pill in the Treatment of Sequelae of Pelvic Inflammatory Disease Based on Network Pharmacology

WANG Min-jie¹,XU Chuan-hua²

(1.Graduate School of Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210023,Jiangsu,China;

2.Department of Gynecology,Changzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine,Affiliated Hospital of Nanjing University
of Chinese Medicine,Changzhou 213000,Jiangsu,China)

Abstract: Objective To predict the mechanism of Guizhi Fuling Pill in the treatment of sequelae of pelvic inflammatory disease based on network pharmacology. **Methods** In the Traditional Chinese Medicines Systems Pharmacology Platform (TCMSP), the drug components and component-related targets of Guizhi Fuling Pill were searched. Retrieving the targets of sequelae of pelvic inflammatory disease in the human gene database (GeneCards) with the key word "sequelae of PID"; the Wayne diagram was constructed to obtain the repeated targets of drugs and diseases. STRING database and Cytoscape 3.8.0 software were used to construct drug-disease intersection target protein interaction network and drug-component-disease-target network. GO analysis and KEGG enrichment analysis were performed on the repeated targets of drugs and diseases through the DAVID database, and the enrichment results were visualized. **Results** A total of 36 active components of Guizhi Fuling Pills were obtained, including quercetin, kaempferol, β -sitosterol, (+)-catechin, etc. There were 187 active ingredient-related targets, 199 disease-related targets and 38 drug-disease intersection targets, including interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1- β (IL1 β), chemokine ligand 2 (CCL2), cell tumor antigen (TP53), etc. There were 123 functional items in GO enrichment analysis, with 86 items of biological processes (BP), 11 items of cellular components (CC) and 26 items of molecular functions (MF), including positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription, lipopolysaccharide cell response, etc. There were 71 KEGG signaling pathways, including tumor necrosis factor signal transduction pathway, Toll-like receptor signaling pathway, cancer signaling pathway, MAPK signaling pathway and so on. **Conclusion** Guizhi Fuling Pill acts on key targets such as IL-6, TNF, IL1 β , CCL2 and TP53 through effective components such as quercetin, kaempferol, β -sitosterol and (+)-catechin, and through anti-oxidation, inhibition of inflammatory response, inhibition of tumor cell growth and other mechanisms, and ultimately achieve the treatment of sequelae of pelvic inflammatory disease.

Key words: Guizhi Fuling Pill; Sequelae of pelvic inflammatory disease; Network pharmacology; Drug components; Target of action; Signaling pathway

基金项目:1.国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(编号:国中医药人教函[2022]1号);2.常州高层次卫生人才培养计划(编号:2016CZBJ051)

作者简介:王敏洁(1999.10-),女,河南周口人,硕士研究生,主要从事中医药治疗月经不调、不孕症、多囊卵巢综合征的研究

通讯作者:徐传花(1977.1-),女,山东青岛人,硕士,主任中医师,硕士生导师,主要从事不孕症与多囊卵巢综合征研究

盆腔炎性疾病后遗症 (sequelae of pelvic inflammatory disease, sequelae of PID) 是盆腔炎性疾病 (pelvic inflammatory disease, PID) 的病变遗留, 包括复发性盆腔炎、慢性盆腔痛、异位妊娠和不孕症等。据文献报道^[1], 长期后遗症的发生率很高。极大地影响了育龄妇女的生殖健康, 降低了妇女的生活质量。该病目前主要治疗方法是联合抗生素, 但长期使用抗生素面临耐药性增加、疗效降低的风险^[2]。因此, 中医药治疗盆腔炎性疾病后遗症具有明显优势。中医并没有盆腔炎性疾病后遗症的名称记载。根据其临床表现, 可分为“癥瘕”“妇女腹痛”“白带”“月经不调”“不孕”等类。根据中医学理论, 该病以血瘀为基础。桂枝茯苓丸是《金匮要略》中的经典方剂, 由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍五味药组成, 具有活血化瘀、消癥止痛、调理气血的功效, 为妇人宿有癥瘕病、癥留胞宫、妊娠胎动不安、漏下不止的主方^[3]。通过数据挖掘分析, 张崴等^[4]发现桂枝茯苓方在临床应用治疗女性生殖系统疾病的文献中排名靠前。然而, 目前对桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症作用机制的研究尚少。网络药理学利用数据挖掘方法分析药物多成分、多靶点、多途径之间的相互作用。本文利用数据可视化分析方法, 预测了药物在疾病治疗中的作用机理, 并利用该网络研究了中药的作用机理为相关实验研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 “桂枝茯苓丸”药物化学成分及其相关靶点的收集 利用中药系统药理学数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database And Analysis Platform, TCMSP) 搜索桂枝茯苓丸的有效成分, 按照口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-like, DL) ≥ 0.18 的标准筛选所有有效成分, 将过滤过的化合物输入 Uniport 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)。确定物种为人 (Human), 范围为已验证 (Reviewed), 寻找相应的靶点蛋白, 获得遗传基因名称、Uniport ID 等信息。

1.2 疾病相关靶点与药物—疾病交集靶点 通过人类基因数据库收集盆腔炎性疾病后遗症的疾病靶点, 使用的关键词为“sequelae of PID”。收集到的目标导入到 UniProt 数据库标准化处理。将“桂枝茯苓丸”的有效成分相关的靶点和“盆腔炎性疾病后遗

症”的疾病靶点导入到 Venny 2.1.0 中, 获得药物—疾病交叉靶点和 Venn 图。

1.3 药物—成分—疾病—靶点网络构建 以桂枝茯苓丸的有效成分靶点和盆腔炎性后遗症疾病靶点为基础, 构建药物—活性成分—靶点—疾病 Excel 文件, 导入 Cytoscape3.8.0 构建药物—活性成分—靶点—疾病网络图, 从而查明桂枝茯苓丸及其活性成分、靶点与疾病的关系。

1.4 药物—疾病蛋白相互作用网络构建 将药物和疾病的交叉靶点导入 STRING 软件 (<https://string-db.org/>) 中, 物种仅局限于人 (homo sapiens), 查看并保留蛋白质相互作用关系 ≥ 0.4 数据, 结果以 TSV 格式导出, 并使用 Cytoscape 3.8.0 软件建立蛋白质相互作用 (PPI) 网络图。

1.5 GO 生物功能及 KEGG 信号通路富集分析 利用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对药物与疾病交叉靶点进行京都基因与基因组百科全书信号通路富集分析 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 和基因本体生物学过程分析 (gene ontology, GO)。将标准设置为 P 小于 0.05, 将 P -value 最小的 GO 生物功能及 KEGG 信号通路前 20 条结果制成气泡图进行可视化分析。

2 结果

2.1 “桂枝茯苓丸”药物化学成分及其相关靶点 利用 TCMSP 进行检索, 并设定 OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18 , 筛选得到桂枝茯苓丸组方药物活性成分, 其中桂枝 7 个、茯苓 15 个、牡丹皮 11 个、白芍 13 个、桃仁 23 个, 合并去重后共 59 个。其中共有成分有 7 个, 见表 1。借助 TCMSP、Uniport 进行靶基因预测, 删除没有靶基因的成分 23 个, 最终获得化学成分 36 个, 对应候选靶点 187 个, 部分候选靶点见表 2。

表 1 桂枝茯苓丸中各个药物的共有活性成分

药物	共有成分
桂枝、白芍、牡丹皮	MOL000492
白芍、牡丹皮	MOL000422
桂枝、白芍、牡丹皮	MOL000359
桂枝、白芍、桃仁	MOL000358
桃仁、茯苓	MOL000296
白芍、牡丹皮	MOL000211
白芍、牡丹皮	MOL001925

表 2 桂枝茯苓丸化学成分候选靶点

化学成分	靶点	化学成分	靶点
MOL000073	PTGS1、ESR1、PTGS2 等	MOL000098	PTGS1、AR、PPARG 等
MOL000273	NR3C2、NCOA2	MOL000275	NR3C2
MOL000282	PGR	MOL000283	PGR
MOL000358	PGR、NCOA2、PTGS1 等	MOL000359	PGR、NCOA2、NR3C2 等
MOL000492	PTGS1、ESR1、PTGS2 等	MOL000493	PGR、PTGS1、PTGS2 等
MOL001328	PTGS1、CHRM1、PTGS2 等	MOL001329	PTGS2、CA2、GABRA1 等
MOL001342	PGR	MOL000211	PGR
MOL001351	NR3C2、GABRA1、GABRA6	MOL000279	NR3C2
MOL001355	PTGS2、GABRA1、CHRNA7 等	MOL000296	PGR、NCOA2、CHRM3 等
MOL001361	PTGS2、CA2	MOL000422	NOS2、PTGS1、AR 等
MOL004576	PTGS1、PTGS2、HSP90AA1 等	MOL001323	PGR、PTGS2、GABRA1 等
MOL001919	PGR、NR3C2	MOL001340	CHRM3、CHRM1、PTGS2 等
MOL001344	PGR	MOL001349	NR3C2、PGR
MOL001352	F10、PTGS2、PTPN1	MOL001353	GABRA2、GABRA3、CHRM2 等
MOL001358	CHRM3、CHRM1、PTGS2 等	MOL001360	GABRA2、GABRA1、camC、GRIA2
MOL001368	PTGS1、PTGS2、PTPN1 等	MOL001736	PTGS1、PTGS2、HSP90AA1、PIK3CG
MOL007374	ESR1、GSK3B、HSP90AA1、CDK2、PRKACA	MOL001918	GABRA1
MOL001924	TNF、IL6、CD14、LBP	MOL007374	ESR1、GSK3B、HSP90AA1、CDK2、PRKACA

2.2“盆腔炎性疾病后遗症”疾病靶点的搜集结果通过 GeneCards 数据库并结合相关文献，获得疾病靶点 199 个。将桂枝茯苓丸药物成分相关靶点、盆腔炎性疾病后遗症疾病相关靶点导入 Venny 2.1.0 在线作图工具,共获得 38 个交集靶点及韦恩图,见图 1。

2.3 药物-成分-疾病-靶点网络构建 将药物-活性成分-靶点-疾病 Excel 文件导入 Cytoscape 3.8.0 软件并进行映射，构建药物-活性成分-靶点-疾病网络图,见图 2。该网络共 71 个节点,包括 1 个药方节点、5 个药物节点、26 个活性成分节点、38 个作用靶

标节点及 1 个疾病节点,164 条边。利用 Cytoscape 软件中的 NetworkAnalyzer 分析工具得出有效成分的 Degree 值,见表 3。

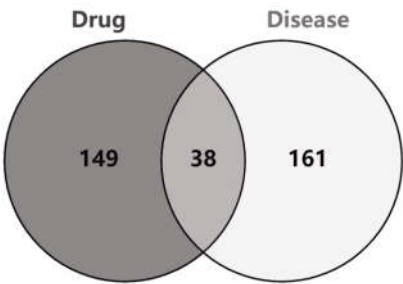


图 1 桂枝茯苓丸-盆腔炎性疾病后遗症交集靶点及韦恩图

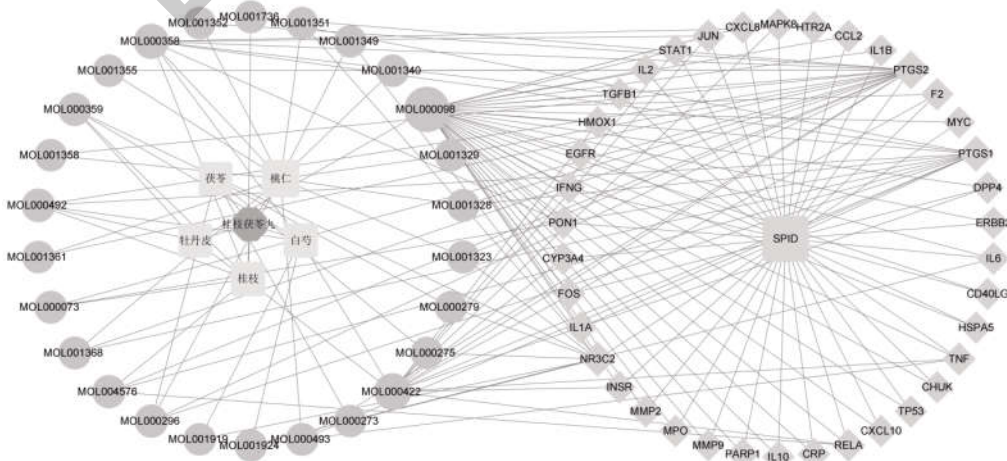


图 2 桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症“药物-成分-疾病-靶点”网络图

表 3 桂枝茯苓丸药物有效成分及 OB、DL 值(Degree 值前 7 位)

成分 ID	中文名称	英文名称	口服生物利用度(OB%)	类药性(DL)	度值(Degree)	药物
MOL000098	槲皮素	Quercetin	46.43	0.27	36	牡丹皮
MOL000422	山奈酚	Kaempferol	41.88	0.24	14	白芍、牡丹皮
MOL000358	β-谷甾醇	Beta-Sitosterol	36.91	0.75	9	桂枝、白芍、桃仁
MOL000492	(+)-儿茶素	(+)-Catechin	54.83	0.24	5	桂枝、白芍、牡丹皮
MOL000359	谷甾醇	Sitosterol	36.91	0.75	4	桂枝、白芍、牡丹皮
MOL004576	黄杉素	Taxifolin	57.84	0.27	4	桂枝
MOL000296	常春藤皂甙元	Hederagenin	36.91	0.75	4	桃仁、茯苓

2.4 药物-疾病蛋白相互作用网络构建 将药物-疾病的 38 个交集靶点导入 STRING 软件中,设置置信度为 $\text{Score} \geq 0.400$,导出 TSV 数据文件,导入 Cytoscape 3.8.0 软件,共得到 38 个节点,810 条边,平均节点度值为 42.6,连接度越大,靶点越关键,见图 3。利用 EXCEL 计算桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症 PPI 网络中靶点的度中心性(degree centrality,DC)、中介中心性(betweenness centrality,BC)、接近中心性(closeness centrality,CC)值,以不小于 DC (42.63 157 895)、BC (0.012 407 144)、CC (0.715 035 917)平均值为条件,筛选得到 PPI 网络的核心基因,IL6、TNF、IL1 β 、CCL2、TP53、IL10、EGFR、FOS、CRP 等。核心靶点蛋白互作 PPI 网络图见图 4,提示其可能是桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症的重要作用靶点。

2.5 桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症作用靶点
GO 生物功能富集分析结果 采用 DAVID 数据库对桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症作用靶点进行

GO 生物功能富集分析,共获得 P 值小于 0.05 的 GO 功能条目 123 条,包括生物过程(biological process, BP)86 条,细胞组分(cellular component, CC)11 条,分子功能(molecular function, MF)26 条。生物过程主要在炎症应答、RNA 聚合酶 II 启动子的转录正调控、脂多糖细胞的反应、一氧化氮生物合成过程的正向调控、免疫应答等方面;细胞组分主要富集在细胞外间隙、胞外区、外侧细胞膜、细胞表面、内质网膜等;分子功能主要富集在细胞因子活性、蛋白作用活性、受体信号转导蛋白酪氨酸激酶活性、血红素结合、转录因子结合、生长因子活性等,见图 5。

2.6 桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症作用靶点 KEGG 信号通路富集分析结果 通过 DAVID 数据库对桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症作用靶点进行 KEGG 信号通路富集分析, 共获得 P 值小于 0.05 的 KEGG 信号通路 71 条, 根据 P 值对前 20 条信号通路绘制气泡图, 见图 6。前 10 位信号通路富集细节, 见表 4。

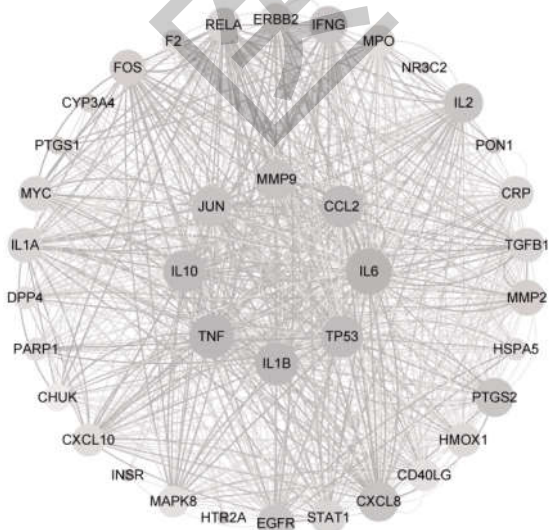


图3 桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症作用
靶点蛋白互作(PPI)网络图

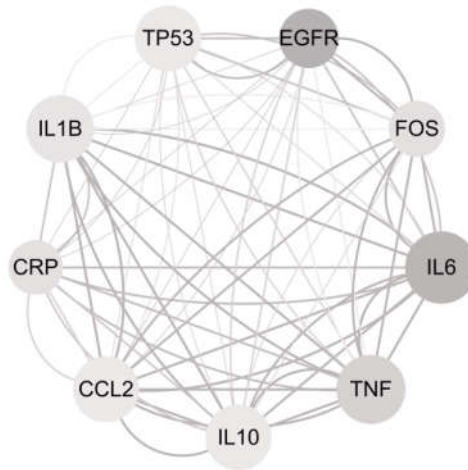


图4 桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症
核心靶点蛋白互作(PPI)网络图

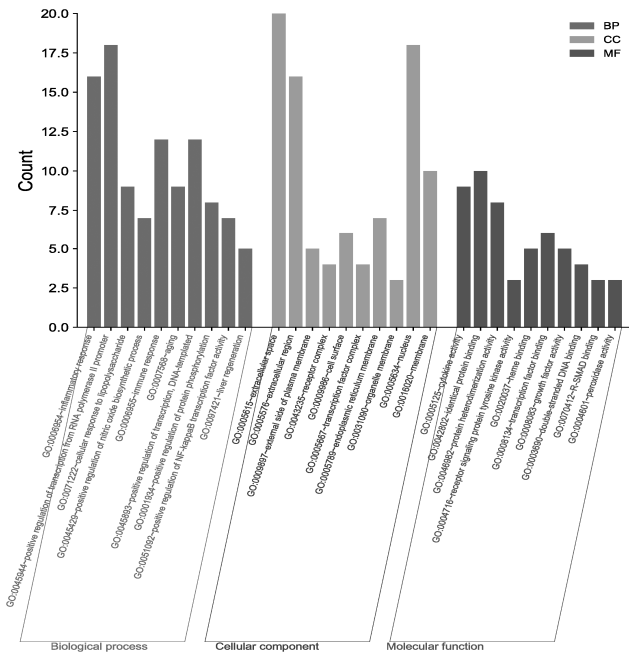


图 5 桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病
后遗症作用靶点 GO 分析

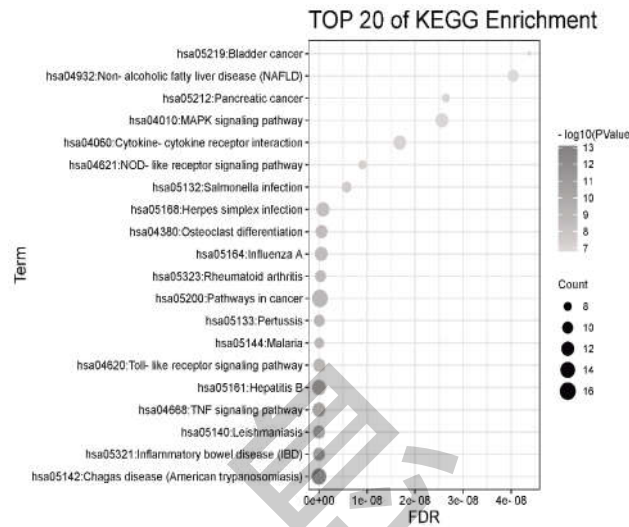


图 6 桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病
后遗症作用靶点 KEGG 分析

表 4 桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症前 10 位信号通路富集细节

条目	ID	基因数	基因
Chagas disease(American trypanosomiasis)	hsa05142	14	IL10,JUN,TGFB1,CXCL8,CHUK,FOS,TNF,IL2,RELA,IL6,MAPK8,IFNG,IL1 β ,CCL2
Inflammatory bowel disease(IBD)	hsa05321	11	IL10,IL1A,IL6,JUN,TGFB1,IFNG,STAT1,IL1 β ,TNF,RELA,IL2
Leishmaniasis	hsa05140	11	IL10,IL1A,JUN,TGFB1,IFNG,STAT1,IL1 β ,FOS,PTGS2,TNF,RELA
TNF signaling pathway	hsa04668	12	CXCL10,IL6,JUN,MAPK8,CHUK,IL1 β ,CCL2,FOS,PTGS2,TNF,MMP9,RELA
Hepatitis B	hsa05161	13	JUN,TGFB1,CXCL8,CHUK,STAT1,FOS,TNF,MMP9,RELA,IL6,MAPK8,MYC,TP53
Toll-like receptor signaling pathway	hsa04620	11	CXCL10,IL6,JUN,MAPK8,CXCL8,CHUK,STAT1,IL1 β ,FOS,TNF,RELA
Malaria	hsa05144	9	IL10,IL6,TGFB1,CXCL8,CD40LG,IFNG,IL1 β ,CCL2,TNF
Pertussis	hsa05133	10	IL10,IL1A,IL6,JUN,MAPK8,CXCL8,IL1 β ,FOS,TNF,RELA
Pathway sincancer	hsa05200	16	JUN,TGFB1,CXCL8,CHUK,STAT1,MMP2,FOS,PTGS2,MMP9,EGFR,RELA,IL6,MAPK8,MYC,ERBB2,TP53
Rheumatoidarthritis	hsa05323	10	IL1A,IL6,JUN,TGFB1,CXCL8,IFNG,IL1 β ,CCL2,FOS,TNF

3 讨论

盆腔炎性疾病后遗症持续时间长且难以治愈。盆腔炎的发生发展经历了病原体感染、宿主免疫系统激活和抗感染因子释放 3 个阶段^[9]。本研究采用网络药理学方法,通过数据可视化分析发现,槲皮素、山奈酚、 β -谷甾醇、(+)-儿茶素等成分可能是治疗盆底炎性疾病后遗症的关键药物成分。通过药

物-疾病作用靶点富集分析结合相关文献的分析,发现桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症的关键靶点基因是白细胞介素 6(interleukin6,IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、白细胞介素 1- β (interleukin 1- β ,IL1 β)、趋化因子配体 2(C-C motif chemokine ligand 2,CCL2)、细胞肿瘤抗原(Cellular tumor antigen p53,TP53)等。

槲皮素和山奈酚均为黄酮类化合物。大量文献报道黄酮类化合物可抑制 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α ，从而发挥抗炎作用。槲皮素的抗炎机制是抑制炎症因子的形成^[6,7]。山奈酚可以减少炎症因子的产生，如巨噬细胞衍生趋化因子（macro phage derived chemokine, MDC）、干扰素诱导蛋白-10（interferon induced protein -10, IP-10）、白细胞介素-8（interleukin-8, IL-8）等，发挥抑制炎症的作用^[8,9]，从而促进人体健康，预防癌症、慢性炎症、糖尿病、神经退行性疾病、骨质疏松等疾病。 β -谷甾醇是一种常见的植物甾醇其抗炎作用是通过抑制表皮细胞、巨噬细胞中炎症小体 NLRP3 的激活，减少 CAS1 的产生及 MAPK 信号通路的活化，最终造成细胞中的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 生成显著减少的结果^[10,11]。儿茶素在清除自由基、调节细胞信号通路和作用于氧化酶方面发挥抗氧化作用^[12]。趋化因子是具有细胞招募功能的小分子蛋白质。当炎症、损伤和病原体入侵在体内发生时，趋化因子的表达增加，免疫细胞被招募到受损部位，导致身体产生免疫反应^[13]。通过对桂枝茯苓丸治疗盆腔炎性疾病后遗症的作用靶点进行 KEGG 富集分析，结合相关文献，发现肿瘤坏死因子信号转导通路、Toll 样受体信号通路、肿瘤信号通路和 MAPK 信号通路是盆腔炎性疾病后遗症治疗的关键通道。基于网络药理学和分子对接验证，张新庄等研究了桂枝茯苓胶囊治疗痛经、子宫肌瘤、盆腔炎的分子机制，推测桂枝茯苓胶囊可能通过多种成分作用于多种生物通路，抑制子宫平滑肌增殖、促进子宫内膜血管生成和血液循环、减少雌激素和孕激素的分泌、子宫平滑肌肉收缩和前列腺素等炎症因子的合成或释放，从而缓解痛经、减轻子宫肌瘤引起的炎症和疼痛、减少炎症反应，进一步提高患者的生活质量^[14,15]。

综上所述，本研究通过网络药理学的方法，发掘和阐述桂枝茯苓丸的有效成分及其治疗盆腔炎性疾病后遗症的多成分、多靶点、多途径的机制，并初步推断桂枝茯苓丸可能通过槲皮素、山奈酚、 β -谷甾醇、(+)-儿茶素等活性成分作用于 IL-6、TNF、IL1 β 、CCL2、TP53 等关键靶点基因通过抗氧化、抑制炎症反应、抑制肿瘤细胞生长等作用机制，最终

达到治疗盆腔炎性疾病后遗症的作用。然而，这项研究还存在一些不足之处，需要后期进一步的实验验证。

参考文献：

- [1]徐信,宗春晓,刘君.基于数据挖掘中医药治疗盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔痛的证候分布及用药规律研究[J].世界中西医结合杂志,2020,15(12):2166-2172.
- [2]《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组.中成药治疗盆腔炎性疾病后遗症临床应用指南(2020年)[J].中国中西医结合杂志,2021,41(3):286-299.
- [3]李冀,左铮云.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2021.
- [4]张巍,宋殿荣,蔺凯丽.桂枝茯苓方临床应用文献研究与现状分析[J].中国中药杂志,2020,45(23):5789-5796.
- [5]易丽贞,刘欣,吴雪芬.妇科千金片对盆腔炎大鼠 TLR4、PI3K、AKT 表达的影响[J].中国处方药,2021,19(1):31-34.
- [6]刘晟文.槲皮素对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的保护效应及 Nrf-2/ARE 信号通路的影响 [D]. 遵义:遵义医科大学,2019.
- [7]司丽君,王雪,王林林,等.槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究[J].中国医药导报,2021,18(27):26-29,34.
- [8]张伟贤.山奈酚改善对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤的作用及其机制研究[D].广州:广东药科大学,2019.
- [9]陈丹.山奈酚的抗炎镇痛作用及其机制研究[D].南京:南京中医药大学,2021.
- [10]万星,李相国,李修贤. β -谷甾醇通过抑制 TNF- α -NF- κ B 和 T β R1-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.
- [11]Liao PC,Lai MH,Hsu KP,et al.Identification of β -Sitosterol as in Vitro Anti-Inflammatory Constituent in Moringa oleifera [J].J Agric Food Chem,2018,66(41):10748-10759.
- [12]谢明杰,陈穗保.基于 PI3K/AKT 信号通路探讨表儿茶素对口腔癌细胞的作用[J].医学信息,2022,35(15):46-50.
- [13]李鸿雁,李彤,倪家骧.趋化因子及其受体在疼痛过程中的机制和作用[J].中国全科医学,2017,20(29):3675-3678.
- [14]贾菲菲,郭苏兰,梁国琼,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨桂枝茯苓丸治疗子宫肌瘤的分子作用机制[J].现代药物与临床,2022,37(9):1965-1974.
- [15]于子茹,李莉,王金华.桂枝茯苓胶囊原料药及其组分对来源乳腺癌细胞株增殖的影响[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):202-207.

收稿日期:2022-10-28;修回日期:2022-11-25

编辑/肖婷婷