



基于网络药理学和分子对接技术研究金芪清疏颗粒治疗社区获得性肺炎的潜在机制

陈金涛, 乔子婴, 马明华, 张若曦, 王振伟, 年华

Study on the potential mechanism of JQSG for the treatment of CAP based on network pharmacology and molecular docking technology

CHEN Jintao, QIAO Ziyang, MA Minghua, ZHANG Ruoxi, WANG Zhenwei, NIAN Hua

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202312014>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于网络药理学的金振口服液干预新冠肺炎的机制研究

Mechanism of Jinzhen oral liquid in treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology

药学实践与服务. 2020, 38(3): 193-201 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003163

基于网络药理学与分子对接技术对清开灵干预病毒性感冒的作用机制研究

Mechanism of Qingkailing on influenza based on network pharmacology and molecular docking

药学实践与服务. 2021, 39(3): 193-202 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005077

基于网络药理学和分子对接的荆防败毒散预防新型冠状病毒肺炎的活性成分研究

Study on active ingredients of Jingfang Baidu San for preventing COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking

药学实践与服务. 2020, 38(6): 485-491, 538 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005078

基于网络药理学的青风藤治疗类风湿关节炎的作用机制研究

Mechanism of *Sinomenii caulis* in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology

药学实践与服务. 2021, 39(1): 17-22 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004117

基于网络药理学研究柴胡达胸合剂治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制

The mechanism study on Chaihudaxiong mixture in the treatment of coronavirus disease 2019 with network pharmacology approach

药学实践与服务. 2020, 38(4): 289-295 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004023

基于网络药理学对茵连痛风颗粒抗炎镇痛作用的机制研究

Anti-inflammatory and analgesic activity analysis of Yinlian Tongfeng granules based on network Pharmacology

药学实践与服务. 2021, 39(3): 226-231, 254 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202007014



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

基于网络药理学和分子对接技术研究金芪清疏颗粒治疗社区获得性肺炎的潜在机制

陈金涛¹, 乔子婴², 马明华³, 张若曦¹, 王振伟¹, 年 华¹ (1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437; 2. 上海市虹口区江湾镇街道社区卫生服务中心, 上海 200434; 3. 同济大学附属杨浦医院, 上海 200090)

[摘要] **目的** 采用网络药理学方法及分子对接技术探究金芪清疏颗粒(JQSG)治疗社区获得性肺炎(CAP)的可能作用机制。**方法** 利用TCMSP数据库和SwissTargetPrediction数据库获取和筛选JQSG的活性成分及作用靶点,通过GeneCards、OMIM、TTD、DisGeNET数据库检索CAP预测靶点,两者靶点映射后,导入STRING数据库构建PPI网络筛选关键靶点,利用DAVID数据库进行GO和KEGG通路富集分析,并通过AutoDock Tools软件进行分子对接。**结果** 筛选后得到JQSG 209个活性成分,1041个作用靶点;与CAP共同作用靶点312个,经PPI网络筛选后,得到64个核心靶点。GO富集分析共571个生物过程、68个细胞组分、199个分子功能,KEGG通路富集分析共165条通路,主要涉及蛋白作用,细胞凋亡,MAPK信号通路等。分子对接提示核心靶点与核心成分均具有较好结合能力。**结论** JQSG治疗CAP的作用机制可能与其调控Akt、MAPK信号通路、改善氧化应激等作用途径,发挥抗炎、抗氧化作用有关,为后续进一步深入研究其具体作用机制奠定基础。

[关键词] 金芪清疏颗粒;社区获得性肺炎;网络药理学;炎症反应;氧化应激

[文章编号] 2097-2024(2024)11-0471-08

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202312014

Study on the potential mechanism of JQSG for the treatment of CAP based on network pharmacology and molecular docking technology

CHEN Jintao¹, QIAO Ziyang², MA Minghua³, ZHANG Ruoxi¹, WANG Zhenwei¹, NIAN Hua¹ (1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Community Health Service Center, Jiangwan Town, Hongkou District, Shanghai 200434, China; 3. Yangpu Hospital of Tongji University, Shanghai 200090, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the possible mechanism of action of Jinqi Qingshu granules (JQSG) in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) by network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The TCMSP database and SwissTargetPrediction database were used to obtain and screen the active ingredients and targets of JQSG, and GeneCards, OMIM, TTD, and DisGeNET databases were used to search for the predicted targets of CAP, and the two targets were mapped and then imported into STRING database to construct a PPI network to screen the key targets, and then the GO and KEGG pathway enrichment were analyzed by the DAVID database, and molecular docking was carried out by the AutoDock Tools software. **Results** 209 active ingredients and 1041 targets of JQSG were obtained after screening; 312 targets were co-activated with CAP, and 64 core targets were obtained after PPI network screening. 571 biological processes, 68 cellular components, and 199 molecular functions were analyzed by GO enrichment, and 165 KEGG pathways were analyzed by KEGG pathway enrichment, mainly involved in protein action, apoptosis and MAPK signaling pathway. Molecular docking suggests that the core target and the core components all have good binding ability. **Conclusion** The mechanism of action of JQSG in the treatment of CAP may be related to its regulation of Akt, MAPK signaling pathway, improvement of oxidative stress, and other pathways to exert anti-inflammatory and antioxidant effects, which could lay the foundation for further in-depth study of its specific mechanism of action.

[基金项目] 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2020LP019);上海市卫生健康委员会传染病中医药防治能力建设项目(ZYYB-NLPY-13);上海市卫生健康委员会治未病技术推广项目;上海市医院中药制剂产业转化协同创新中心项目;上海人才发展基金项目;上海中医药大学杏林传承型人才培养计划;岳阳医院中医肺病专科建设项目(YWC-ZK2020-005);虹口区“国医强优”三年行动计划(HKGYQYXM-2022-39)

[作者简介] 陈金涛, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 呼吸系统疾病临床研究, Email: c13195567872@163.com

[通信作者] 王振伟, 主任医师, 研究方向: 呼吸系统疾病临床研究, Email: luckyctm@126.com; 年 华, 主任药师, 研究方向: 医院药学、中药临床药学, Email: jackynian@126.com

[Key words] JQSG; community-acquired pneumonia; network pharmacology; inflammatory reaction; oxidative stress

社区获得性肺炎(CAP)是指在院外由于多种微生物引起的肺实质的急性感染,临床表现以发热、咳嗽、咯痰、气短、胸闷或胸痛等症状为主^[1-2]。2019年全球疾病负担研究(GBD)的数据显示,包括肺炎和细支气管炎在内的下呼吸道感染影响了全球4.89亿人^[3]。全球估计每年约有320万人死于CAP,超过了包括结核病、艾滋病毒感染和疟疾在内的所有其他感染,使其成为全球传染病死亡的主要原因,其中小于5岁的儿童及大于70岁的成年人是受影响最大的人群^[4]。

近年来,有大量的临床研究、实验观察以及医学报道表明,中西医联合治疗CAP取得了较好的疗效。在使用抗菌药物的基础上,加用中药能够缩短病程,尽量减少细菌耐药性的发生。同时中药在治疗过程中有着多靶点、多环节的作用机制。金芪清疏颗粒(备案号:沪药制备字Z20200011001)是上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院呼吸科专家在长期临床治疗肺脾气虚证呼吸道疾病基础上所得出的经验效方,以玉屏风散和四君子汤经典名方为基础加减化裁而成。它由金银花、黄芪、黄芩、柴胡、太子参、茯苓、白术、佩兰、防风、甘草10味药组成,具有益气清疏,健脾补肺固表,培土生金之效。现代药理学研究表明^[5-15],方中所用诸药具有广泛抗炎、调节氧化应激、解热、抗菌、调节免疫等多种功效。但由于中药成分治疗靶点的复杂性,目前有关金芪清疏颗粒治疗CAP的具体机制尚不明确。本研究基于网络药理学、分子对接等方法探究其潜在作用机制,拟为后续实验研究提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 金芪清疏颗粒活性成分的筛选及作用靶点的获取

本研究利用TCMSP数据库^[16],以金银花、黄芪、黄芩、柴胡、太子参、茯苓、白术、佩兰、防风、甘草为关键词检索药物成分,设置口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18,其他参数为默认值,进行药物成分筛选,通过查阅文献对不满足筛选要求,但含量高或者相关药物活性强的予以手动筛选添加。最终获取金芪清疏颗粒的活性成分,并通过PubChem数据库^[17]获取活性成分SMILE号。若PubChem数据库未能检索出的活性成分,则通过TCMSP平台下载相关的活性成分的mol2文件,在novopro平台上将mol2文件转换为SMILE

号。将所有活性成分的SMILE号导入SwissTarget Prediction数据库中获取各个化学成分的预测作用靶点,其中物种参数设置为Homo sapiens,置信度阈值(Probability>0)。利用Cytoscape3.10.0软件^[18]构建金芪清疏颗粒活性成分与作用靶点网络,预测金芪清疏颗粒核心成分。

1.2 社区获得性肺炎相关靶点获取

以“Community acquired pneumonia”为检索词,分别在OMIM、TTD^[19]、DisGeNET和GeneCards 4个数据库中检索CAP作用靶点,种属选择“Homo sapiens”,重复靶点仅保留1个。

1.3 网络构建及分析

通过JVEEN(www.bioinformatics.com.cn)^[20]将金芪清疏颗粒活性成分的预测靶点与CAP相关靶点进行映射,获得金芪清疏颗粒作用于CAP的潜在靶点。利用String平台构建金芪清疏颗粒作用于CAP的靶点蛋白相互作用(PPI)网络。再利用Cytoscape3.10.0软件的“Centiscape2.2”插件对PPI网络进行拓扑分析,以度数(Degree)、中介性(Betweenness)、接近中心性(Closeness)筛选出该网络的关键靶点,按Degree值进行排序,得出TOP9靶点为核心靶点,并通过Cytoscape3.10.0进行可视化分析。

1.4 GO功能注释及KEGG通路富集分析

将“1.3”项中得到的金芪清疏颗粒-CAP的关键靶点的编码基因导入DAVID数据库,DAVID数据库的基因列表中,选择“OFFICIAL GENE SYMBOL”,选定物种为“Homo sapiens”,进行GO功能及KEGG通路富集分析,利用JVEEN制作富集气泡图,进行数据可视化。

1.5 分子对接

从TCMSP数据库查询“1.1”项中关键成分结构,并保存为mol2格式。从PDB数据库下载“1.3”项核心靶点的3D结构,保存为PDB格式,使用PyMol软件删除蛋白结构的水分子和小分子配体,并导入AutoDockTools进行加氢等预处理。将活性成分和靶点蛋白均转换成pdbqt格式文件。最后运行AutoDockTools对活性成分和靶点蛋白分别进行对接,保存最低结合能数据作为分子对接的结果。

2 结果

2.1 金芪清疏颗粒活性成分及靶点的筛选

根据筛选得到金银花23个、黄芪21个、黄芩

36个、柴胡17个、太子参8个、茯苓15个、白术7个、佩兰11个、防风18个和甘草92个活性成分,删去重复值及没有作用靶点的成分,共得到金芪清疏颗粒活性成分209个,通过Swiss Target Prediction数据库预测相应作用靶点,删去重复值共得到1041个作用靶点。通过Cytoscape3.10.0软件将活性成分-靶点进行可视化,得到“活性成

分-靶点”相互作用网络。该网络共有1291个节点和16408条边,见图1。通过软件分析得出Degree值, Degree值越高,作用关系越密切,重要性越大,按Degree值排序,得出top9的成分为: Quercetin、Kaempferol、Luteolin、Isorhamnetin、Mandenol、Jaranol、Wogonin、Acacetin和Sitosterol,见表1。

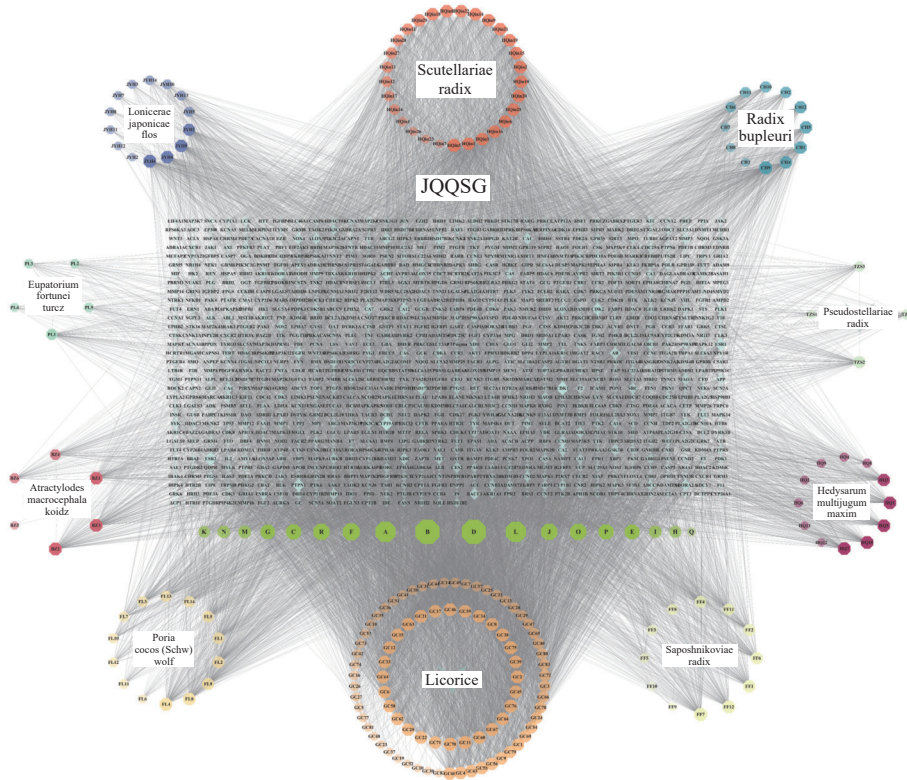


图1 金芪清疏颗粒“活性成分-靶点”相互作用网络

注:不同颜色六边形代表不同药物活性成分,其中绿色六边形代表多种药物共同作用成分;棱形代表药物作用靶点,其中颜色越深,图形越大,代表相互作用关系越密切,其重要性越大。

2.2 CAP疾病相关靶点获取结果

以“Community acquired pneumonia”为检索词分别从OMIM、DisGeNET、GeneCards(评分>3.6)、TTD 4个数据库得到645、73、1566和3个疾病靶点,删去重复值后共得到2149个CAP相关靶点。

2.3 网络构建及分析结果

将1041个金芪清疏颗粒活性成分作用靶点与2149个CAP相关靶点进行映射,得到312个共同靶点,绘制VEEN图,见图2。这些靶点被认为是金芪清疏颗粒治疗CAP的潜在靶点。

2.4 PPI网络图

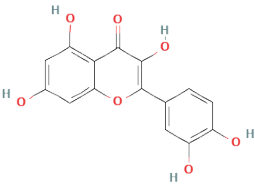
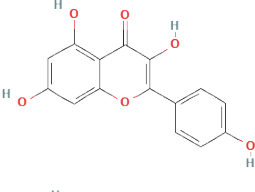
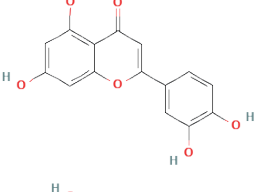
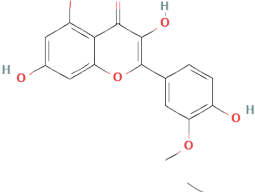
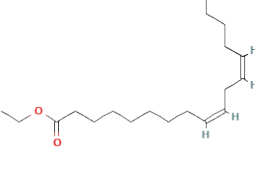
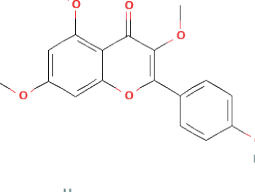
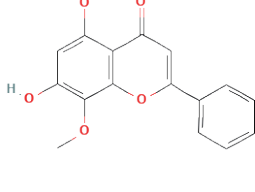
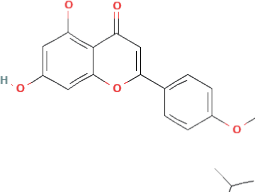
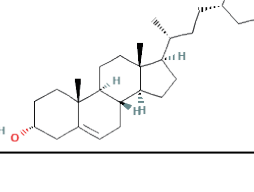
将312个作用靶点导入STRING,构建PPI网络。利用Centiscape2.2插件分析,得到该网络中介性unDir: 302.778,接近中心性unDir: 0.002,度值unDir: 45.910,取大于这三个条件筛选出该网络关

键靶点64个,利用Cytoscape3.10.0进行可视化分析(图3),结果得到TOP10靶点为:GAPDH、AKT1、MAPK3、TP53、EGFR、VEGFA、ALB、TNF、SRC和JUN,见表2。

2.5 GO富集分析及KEGG通路分析

通过David数据库对64个核心靶点进行GO富集分析及KEGG分析。用Bioinformatics^[21]制作富集气泡图。结果显示,共有571个生物过程、68个细胞组分、199个分子功能显示富集。据 $P < 0.01$ 进行筛选后排序,选择前20的结果。GO富集分析主要涉及在正向调节RNA聚合酶II启动子转录,凋亡过程的负调控、信号转导、蛋白磷酸化等生物过程,见图4A;细胞质、细胞核、大分子复合物等细胞组分,见图4B;蛋白质结合、酶结合、蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性,转录因子结

表1 金芪清疏颗粒 TOP9 活性成分表

化合物	分子结构	度值	中介中心性	接近中心性	口服生物利用度 (%)	类药性	中药名称	成分代号 (ID)
Quercetin(槲皮素)		420	0.00350184	0.37422037	46.43	0.28	金银花、黄芪、太子参、甘草	B
Kaempferol(山柰酚)		420	0.00343999	0.37422037	41.88	0.24	金银花、黄芪、柴胡、甘草	D
Luteolin(木犀草素)		315	0.00386583	0.37377633	31.16	0.25	金银花、太子参、佩兰	A
Isorhamnetin(异鼠李素)		315	0.0031137	0.37377633	49.60	0.31	黄芪、柴胡、甘草	L
Mandenol(亚麻油酸乙酯)		230	0.02557745	0.37223043	42.00	0.19	金银花、防风	F
Jaranol(华良姜素)		210	0.00361453	0.3735547	50.83	0.29	黄芪、甘草	J
Wogonin(汉黄芩素)		210	0.00350745	0.37399822	30.68	0.23	黄芩、防风	O
Acacetin(金合欢素)		210	0.00355992	0.37311223	34.97	0.24	黄芩、太子参	R
Sitosterol(谷甾醇)		180	0.00218402	0.35502959	36.91	0.75	黄芩、防风、佩兰、甘草	P

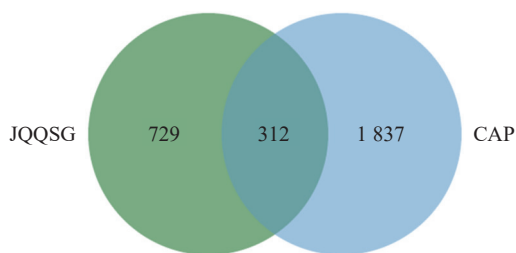


图2 金芪清疏颗粒治疗CAP潜在靶点的韦恩分析图

合等分子功能,见图4C。

KEGG 共富集到 165 条信号通路,选择与 CAP 密切相关的前 20 条,见图 5。主要是 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、趋化因子信号通路、

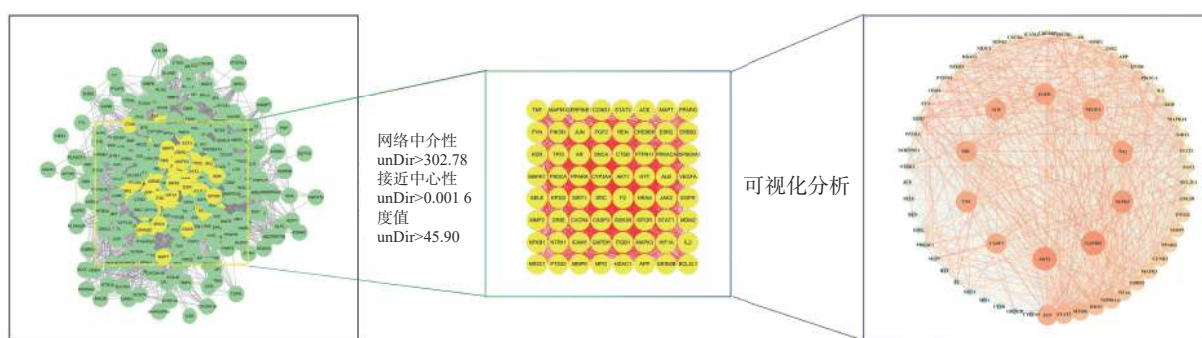


图3 PPI网络关键靶点筛选图

注:颜色越深,图形越大,度值越高,越重要。

表2 PPI网络TOP10靶点表

名称	度值	中介中心性	接近中心性
GAPDH	61	0.0185	0.9692
AKT1	61	0.0195	0.9692
MAPK3	59	0.0167	0.9402
TP53	58	0.0146	0.9265
EGFR	58	0.0149	0.9265
VEGFA	58	0.0145	0.9265
ALB	57	0.0168	0.9130
TNF	57	0.0133	0.9130
SRC	57	0.0127	0.9130
JUN	56	0.0101	0.9000

3 讨论

社区获得性肺炎的发展在很大程度上取决于宿主对气道中微生物的反应,失调的宿主反应因人而异,并对生存和其他结果产生负面影响,会诱导肺部局部和全身炎症反应^[22]。有研究表明出院后的3个月高炎症标志物、死亡率也随之增加。因此,调节机体的免疫及炎症反应对治疗CAP是其关键之一^[4]。

炎症是由不同病原体、刺激物或细胞损伤引起

TNF 信号通路及细胞凋亡信号通路等。

2.6 分子对接

将“2.4”项中筛选得到部分核心靶点(GAPDH、AKT1、MAPK3、EGFR、TNF、SRC、JUN)与“2.1”项中筛选得到的部分核心成分(Quercetin, Kaempferol, Luteolin)进行分子对接。一般认为结合能<0 kJ/mol 表明配体分子可以与受体分子自发结合,结合能<-20.92 kJ/mol 则表示具有较好的结合能力,分子对接显示所有核心活性成分与关键靶点对接的结合能均<-20.92 kJ/mol,见表3。可视化分析结果见图6。

的血管组织中最重要生物反应之一。被认为是生物体对抗病原体诱导的组织损伤的保护机制。在炎症过程中,吞噬细胞的活化会导致 NADPH 氧化酶的组装,急剧增加 ROS 的产生。内源性中和系统的活性饱和会导致 ROS 积累,同时,由于 ROS 的高化学反应性,会导致针对病原体和宿主生物系统的直接非特异性毒性。增加的 ROS 也可通过上调参与炎症反应的几个基因来引发和放大炎症。因此 ROS 通路可能成为炎症治疗的潜在靶点^[23]。

本研究通过网络药理学方法,筛选后得到 Degree 值较高的靶点为 GAPDH、AKT1、MAPK3、EGFR、SRC 和 TNF,这些靶点能通过调节炎症反应和 ROS,在治疗 CAP 的过程中发挥重要作用。其中 GAPDH 能通过影响糖酵解,阻碍巨噬细胞活化,降低促炎细胞因子的产生来抑制炎症反应^[24-25]。Akt 是一种多功能激酶,通过调节血管通透性,导致水肿和白细胞外渗,影响炎症反应^[26-27]。炎症相关基因的表达受到转录因子的严格调控,其中 NF-κB 是参与免疫和炎症反应的众多基因的多效性调节因子。氧化物物质能导致其易位到细胞核中,通过上调各种促炎细胞因子和酶的产生来放大炎症反应,如白介素、TNF-α 和诱导型 NOS,增强 ROS 的细

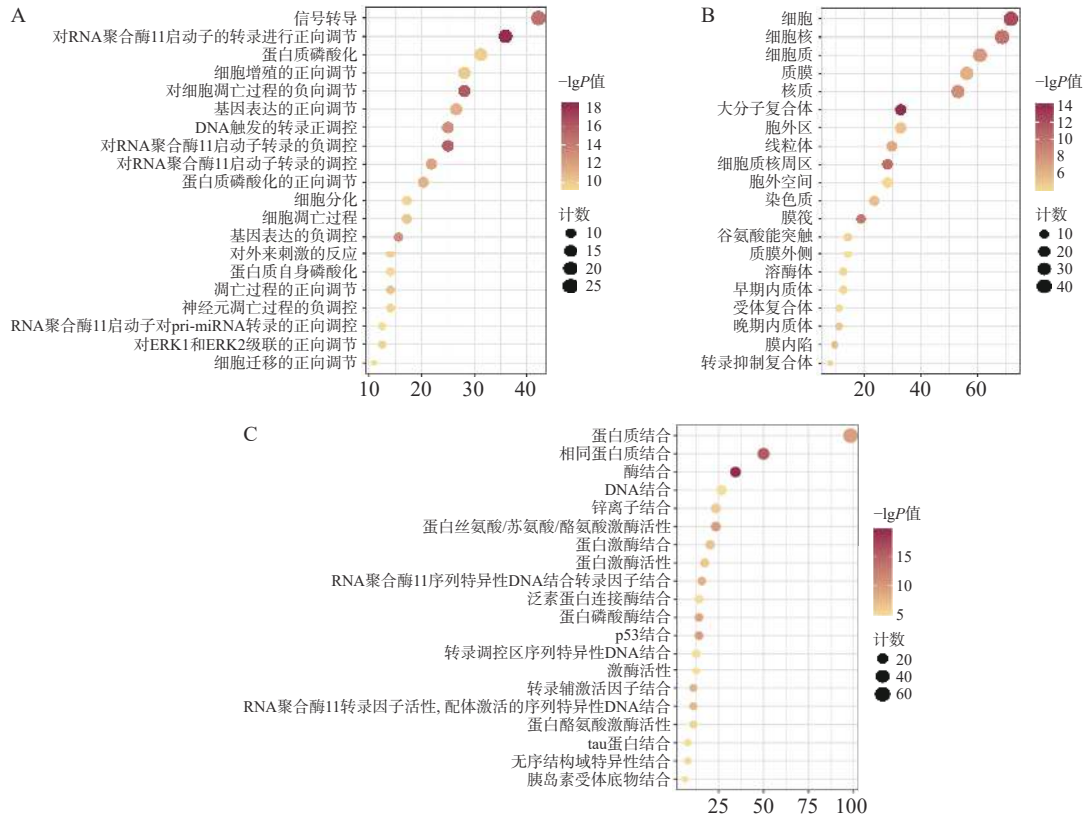


图4 GO富集分析气泡图

A.生物过程; B.细胞组分; C.分子功能

注: P 值显示为各节点的颜色变化, 基因数显示为气泡大小。

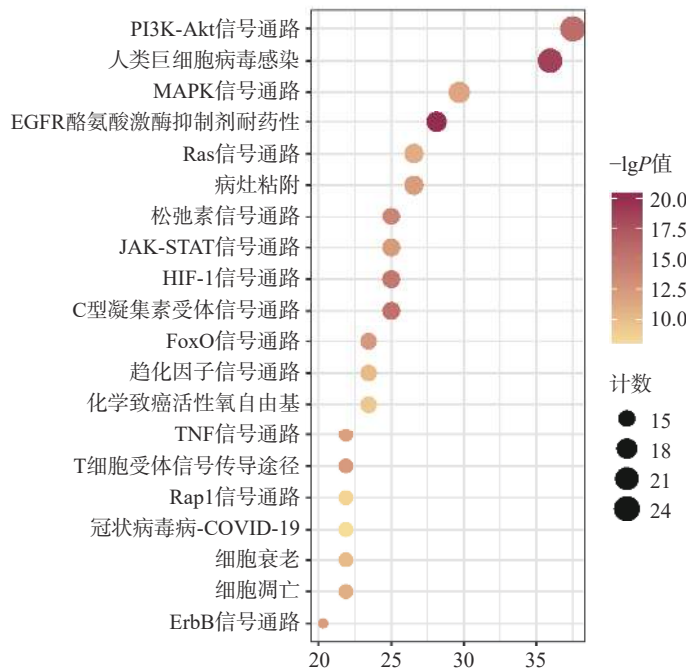


图5 KEGG通路富集分析气泡图

胞毒性作用。MAPK 参与 NF- κ B 转录活性的调节,影响炎症反应和凋亡介质的合成。激活的 EGFR 也依赖于 NF- κ B 信号传导途径,进一步调节促炎因子表达^[28-30]。酪氨酸激酶(Src)作为 NF- κ B 和

MAPKs 的主要调节蛋白酪氨酸激酶之一,它可控制 NADPH 氧化酶活化和 ROS 产生,是 ROS 产生和细胞内稳态的主要调节因子,通过调节 Src 可抑制氧化应激及改善肺损伤中的炎症级联反应^[31-33]。

表3 部分核心成分与核心靶点分子对接结果

受体蛋白	PDB入口	配位基	亲和力(kJ/mol)
GAPDH	8P5F	槲皮素	-30.79
		山柰酚	-29.16
		木犀草素	-30.92
AKT1	7NH5	槲皮素	-31.67
		山柰酚	-32.47
		木犀草素	-31.46
MAPK3	4QTB	槲皮素	-29.37
		山柰酚	-27.36
		木犀草素	-29.29
EGFR	8A2A	槲皮素	-34.56
		山柰酚	-36.40
		木犀草素	-32.05
TNF	5UUI	槲皮素	-26.94
		山柰酚	-26.40
		木犀草素	-27.32
SRC	7NG7	槲皮素	-28.45
		山柰酚	-30.04
		木犀草素	-28.66
JUN	5T01	槲皮素	-26.40
		山柰酚	-26.28
		木犀草素	-26.57

GO 及 KEGG 通路富集分析显示主要涉及蛋白结合、蛋白磷酸化、细胞凋亡及 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路等发挥关键作用。金芪清疏颗粒的核心活性成分主要为槲皮素、山柰酚、木犀草素,皆为黄酮类药物,具有广泛的抗炎、抗氧化、抗微生物作用。其中槲皮素通过激活细胞内 MAPK 通路,增加细胞内 GSH 水平,并在清除自由基反应中提供氢供体来源,从而提高细胞的抗氧化能力,抑制氧化应激^[34]。还可通过清除 NF-κB 活化所必需的 ROS,阻断 TNF-α 依赖的 NF-κB 核转移,降低 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平和 NF-κB 表达来减轻早期炎症^[23]。此外还有研究表明槲皮素可减轻中性粒细胞气道炎症,抑制铁细胞凋亡和 M1 巨噬细胞极化^[35]。山柰酚能减少 ROS 形成,抑制 iNOS、环氧合酶和一氧化氮表达水平,降低炎症反应,并抑制 MAPK 途径的表达,减少趋化因子和 IL-8 的产生而降低炎症负荷^[36-37]。木犀草素则能通过抑制 NO 及 ROS 产生、清除 ROS 和活化抗氧化酶、抑制促炎细胞因子表达、调节 NF-κB 通路、AKT 和 MAPK 通路等途径发挥抗炎抗氧化作用^[38-40]。在分子对接过程中核心靶点与核心活性成分均具有较好的结合能力,与当前研究相符。

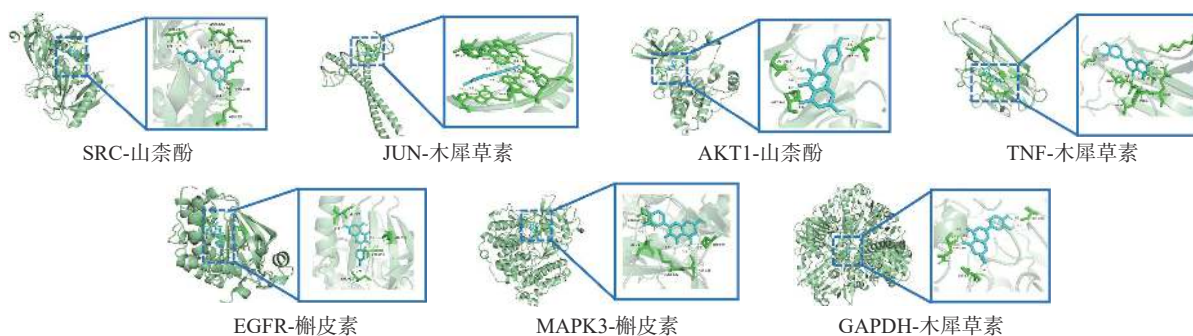


图6 成分-靶点分子对接模式图

综上所述,本研究通过网络药理学探讨了金芪清疏颗粒治疗 CAP 的作用机制,发现金芪清疏颗粒可能通过槲皮素、山柰酚、木犀草素等多种活性成分,作用多个疾病靶点,通过调控 Akt、MAPK 信号通路、改善氧化应激,发挥抗炎、抗氧化作用,从而明显改善肺部感染的炎症反应及肺部损伤,发挥保护作用。本研究证明金芪清疏颗粒具有多成分、多靶点、多通路的作用特点,为后续进一步深入研究其具体作用机制奠定基础。但仍缺乏相关实验验证,后续应进一步围绕氧化应激与炎症作用机制开展实验设计。

【参考文献】

- [1] LANKS C W, MUSANI A I, HSIA D W. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3): 487-501.
- [2] 中华中医药学会内科分会, 中华中医药学会肺系病分会, 中国民族医药学会肺病分会. 社区获得性肺炎中医诊疗指南(2018 修订版)[J]. *中医杂志*, 2019, 60(4): 350-360.
- [3] TORRES A, CILLONIZ C, NIEDERMAN M S, et al. Pneumonia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 25.
- [4] WUNDERINK R G, WATERER G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults[J]. *BMJ*, 2017, 358: j2471.
- [5] 沈玲玲, 胡志军, 王志良, 等. 金银花中总黄酮的提取及其清除自由基的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(5): 1169-1171.

- [6] 鄢宇梅, 米佳佳, 付英豪, 等. 基于 Nrf2/HO-1 通路的黄芪-灯盏细辛成分伍对缺氧缺糖 PC12 细胞氧化损伤研究 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 159-164.
- [7] 巩克民, 季宏建. 白术多糖对 Ang-II 诱导的血管平滑肌细胞增殖及氧化应激的作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(1): 235-239.
- [8] 杨馨, 张金娟, 宛蕾, 等. 太子参抗心肌细胞缺氧/复氧损伤的活性部位筛选及作用机制研究 [J]. *中国药房*, 2018, 29(14): 1958-1964.
- [9] WANG Z, LIAO S G, HE Y, et al. Protective effects of fractions from *Pseudostellaria heterophylla* against cobalt chloride-induced hypoxic injury in H9c2 cell[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 540-545.
- [10] 刘双利, 姜程曦, 赵岩, 等. 防风化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(10): 2146-2152.
- [11] GUI Y J, SUN L J, LIU R, et al. Pachymic acid inhibits inflammation and cell apoptosis in lipopolysaccharide(LPS)-induced rat model with pneumonia by regulating NF- κ B and MAPK pathways[J]. *Allergol Immunopathol*, 2021, 49(5): 87-93.
- [12] 任丽娟, 杨广林, 陈文静, 等. 茯苓酸调节 Nrf2/Keap1/ARE 信号通路改善脂多糖诱导肺泡上皮细胞氧化应激损伤研究 [J]. *中国药师*, 2022, 25(9): 1525-1530.
- [13] 魏道智, 宁书菊, 林文雄. 佩兰的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(7): 1782-1783.
- [14] 季宇彬, 姜薇, 范玉玲, 等. 甘草黄酮的研究进展 [J]. *中草药*, 2004, 35(9): 1081-1082.
- [15] 管燕, 谢强敏. 甘草黄酮对肺部炎症小鼠细胞因子表达和氧化反应的调节作用 [J]. *中草药*, 2009, 40(8): 1254-1259.
- [16] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [17] KIM S, CHEN J, CHENG T J, et al. PubChem 2023 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1373-D1380.
- [18] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [19] ZHOU Y, ZHANG Y T, LIAN X C, et al. Therapeutic target database update 2022: facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D1398-D1407.
- [20] BARDOU P, MARIETTE J, ESCUDIÉ F, et al. Jvenn: an interactive Venn diagram viewer[J]. *BMC Bioinformatics*, 2014, 15(1): 293.
- [21] TANG D, CHEN M, HUANG X, et al. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing[J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0294236.
- [22] ROMBAUTS A, ABELANDA-ALONSO G, CUERVO G, et al. Role of the inflammatory response in community-acquired pneumonia: clinical implications[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, 20(10): 1261-1274.
- [23] CARULLO G, CAPPELLO A R, FRATTARUOLO L, et al. Quercetin and derivatives: useful tools in inflammation and pain management[J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(1): 79-93.
- [24] GALVÁN-PEÑA S, CARROLL R G, NEWMAN C, et al. Malonylation of GAPDH is an inflammatory signal in macrophages[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 338.
- [25] LIAO S T, HAN C, XU D Q, et al. 4-Octyl itaconate inhibits aerobic glycolysis by targeting GAPDH to exert anti-inflammatory effects[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5091.
- [26] DI LORENZO A, FERNÁNDEZ-HERNANDO C, CIRINO G, et al. Akt1 is critical for acute inflammation and histamine-mediated vascular leakage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(34): 14552-14557.
- [27] NIE Y J, HU Y D, YU K K, et al. Akt1 regulates pulmonary fibrosis via modulating IL-13 expression in macrophages[J]. *Innate Immun*, 2019, 25(7): 451-461.
- [28] FENG F F, JIN Y F, DUAN L J, et al. Regulation of ozone-induced lung inflammation by the epidermal growth factor receptor in mice[J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(12): 2016-2027.
- [29] VALLATH S, HYND S R E, SUCCONY L, et al. Targeting EGFR signalling in chronic lung disease: therapeutic challenges and opportunities[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(2): 513-522.
- [30] YAMAOKA T, ARATA S, HOMMA M, et al. Blockade of EGFR activation promotes TNF-induced lung epithelial cell apoptosis and pulmonary injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 4021.
- [31] LI H, ZHAO C P, TIAN Y, et al. Src family kinases and pulmonary fibrosis: a review[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 127: 110183.
- [32] REN Q, GUO F, TAO S B, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109772.
- [33] BYEON S E, YI Y S, OH J, et al. The role of Src kinase in macrophage-mediated inflammatory responses[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 512926.
- [34] QI W D, QI W X, XIONG D W, et al. Quercetin: its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6545.
- [35] WANG Y, WAN R J, PENG W, et al. Quercetin alleviates ferroptosis accompanied by reducing M1 macrophage polarization during neutrophilic airway inflammation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175407.
- [36] DEVI K P, MALAR D S, NABAVI S F, et al. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 1-10.
- [37] ALAM W, KHAN H, SHAH M A, et al. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing[J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4073.
- [38] AZIZ N, KIM M Y, CHO J Y. Anti-inflammatory effects of luteolin: a review of *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* studies[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 225: 342-358.
- [39] CONTI P, CARAFFA A, GALLENGA C E, et al. Powerful anti-inflammatory action of luteolin: potential increase with IL-38[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 165-169.
- [40] KURE A, NAKAGAWA K, KONDO M, et al. Metabolic fate of luteolin in rats: its relationship to anti-inflammatory effect[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(21): 4246-4254.

[收稿日期] 2023-12-06 [修回日期] 2024-02-28

[本文编辑] 陈盛新