

# 基于网络药理学探讨白薇和丁香对真菌性角膜炎的作用机制

刘韦辰, 丛凡, 李翠\*

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年8月4日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月5日

## 摘要

目的: 应用网络药理学方法研究白薇(*Cynanchum atratum* Bge, CA)和丁香(*Syzygium aromaticum*, SA)对治疗真菌性角膜炎(Fungal keratitis)的有效成分及其治疗机制。方法: 通过中医药系统药理与分析平台(TCMSP)和BATMAN-TEM数据库收集CA/SA的主要有效成分和潜在靶点, 应用GEO、OMIM、CTD、GenCLiP 3、DisGeNET、Malacards和Genecards数据库检索FK的治疗靶点。通过String和Cytoscape 3.7.2构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction)网络, 从而研究CA/SA潜在靶点与FK靶点之间的相互作用。此外, 使用R软件、David和WebGestalt分析了基因本体论(Gene Ontology)和京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of Genes and Genomes)丰富信号通路。结果: 共搜索到71个已分离鉴定的白薇化学成分及434个丁香化学成分, 角膜炎相关靶点2031个, 白薇和丁香治疗真菌性角膜炎的潜在靶点135个, 包含20个直接作用靶点。构建出“成分-靶点-疾病”网络后发现白薇和丁香对治疗真菌性角膜炎与32个靶基因密切相关, GO功能富集分析与KEGG通路富集分析结果显示白薇和丁香对治疗真菌性角膜炎可能涉及的GO功能134个, 信号通路主要包括肿瘤坏死因子信号通路、IL-17通路、Toll受体信号通路、Th17细胞分化通路、HIF-1信号通路等, 绘制“CA/SA关键靶点-主要通路-FK”可视化网络图, 显示出白薇、丁香和真菌性角膜炎与77个共同关键靶点、20条关键靶点作用的通路密切相关。结论: 本研究预测了白薇和丁香的活性成分及潜在靶点, 对于白薇和丁香对真菌性角膜炎的潜在作用及机制进行了初步探索, 为阐明白薇和丁香对真菌性角膜炎的机制提供了科学依据和参考。

## 关键词

白薇, 丁香, 真菌性角膜炎, 网络药理学, 作用机制

## To Explore the Mechanism of Action of *Cynanchum atratum* Bge and *Syzygium aromaticum* for Fungal Keratitis Based on Network Pharmacology

\*通讯作者。

**Weichen Liu, Fan Cong, Cui Li\***

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Aug. 4<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Sep. 5<sup>th</sup>, 2023**Abstract**

**Objective:** To investigate the active ingredients and the therapeutic mechanisms of *Cynanchum atratum* Bge (CA) and *Syzygium aromaticum* (SA) on fungal keratitis (FK) by using a network pharmacology approach. **Methods:** In this study, the main active ingredients and potential targets of CA/SA were collected through the Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and BATMAN-TCM databases. Therapeutic targets of FK were retrieved by using the GEO, OMIM, CTD, GenCLiP 3, DisGeNET, Malacards and Genecards databases. Protein-protein interaction (PPI) network was constructed to concern the interactions of potential targets of CA/SA with targets of FK through the String and Cytoscape 3.7.2. Furthermore, R software, David and WebGestalt were used to analyze gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) signaling pathway enrichment. **Results:** A total of 71 isolated and identified chemical components of CA and 434 chemical components of SA, 2031 targets related to keratitis, 135 potential targets of CA and SA in the treatment of fungal keratitis were searched, including 20 direct targets. After constructing the “component-target-disease” network, it was found that CA and SA were closely related to 32 target genes in the treatment of fungal keratitis. The results of GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis showed that CA and SA might be involved in 134 GO functions for the treatment of fungal keratitis. The signal pathways mainly include tumor necrosis factors signaling pathway, IL-17 signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, Th17 cell differentiation signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and so on. The visual network map of “CA/SA key target-main pathway-FK” was drawn. The results showed that CA/SA and fungal keratitis were closely related to 77 common key targets and 20 key targets. **Conclusion:** This study predicted the active components and potential targets of CA and SA, and explored the potential effect and mechanism of CA and SA on fungal keratitis, which provided scientific basis and reference for elucidating the mechanism of CA and SA on fungal keratitis.

**Keywords***Cynanchum atratum* Bge, *Syzygium aromaticum*, Fungal Keratitis, Network Pharmacology, Mechanism

Copyright © 2023 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**

本文提出了一种基于网络药理学方法，以阐明白薇、丁香治疗真菌性角膜炎的多组分、多靶点和多途径的潜在作用模式。真菌性角膜炎在发展中国家是最常见的致盲眼病[1]，其中最常见的致病菌包括镰刀菌属、曲霉菌属、念珠菌属，治疗不当可能会发展成眼内炎、角膜穿孔，威胁患者视力，因此真菌性角膜炎的研究机制是十分必要的，白薇和丁香是治疗真菌感染的著名中药[2]。白薇(*Cynanchum atratum* Bge, CA)为萝藦科鹅绒藤属植物，白薇性寒，味苦、咸，具有清热凉血、利尿通淋、解毒疗疮等多种功

效, 白薇具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗肿瘤、改善记忆、免疫抑制、退热、皮肤美白和肝脏保护等多种药理作用[3]。国内外对白薇的研究报道还是相对较少, 并且大多集中于研究白薇中甾体皂苷类的化学成分和药理作用, 对其他成分的研究报道较少[4]。丁香(*Syzygium aromaticum*, SA), 为桃金娘科植物丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb 的干燥花蕾, 主产于桑给巴尔、马达加斯加等地, 丁香具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗心肌缺血、抗肿瘤等多种作用[5]。本研究应用生物信息学数据库和在线分析软件, 获得及分析白薇和丁香的活性成分、靶点、真菌性角膜炎等信息, 预测潜在作用靶点, 利用“白薇丁香-靶点-真菌性角膜炎”网络关系, 研究白薇和丁香可能治疗角膜炎的作用机制, 提供了科学依据和信息参考。研究实验步骤的流程图如图 1。

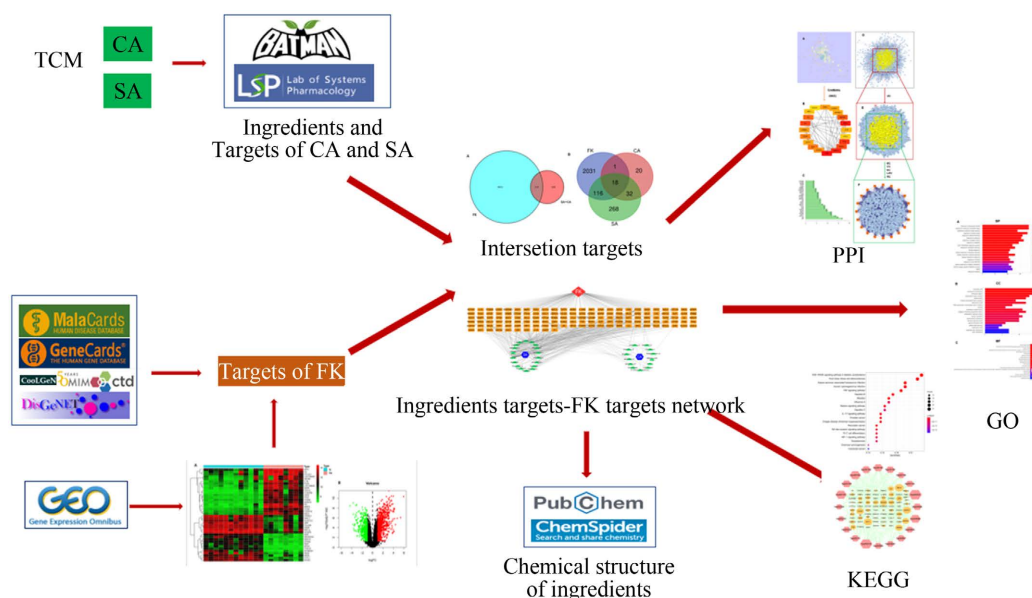


Figure 1. Flow chart of the mechanism of action of CA and SA on fungal keratitis based on network pharmacology  
图 1. 基于网络药理学探讨白薇和丁香对真菌性角膜炎的作用机制流程图

## 2. 材料与方法

### 2.1. 数据准备

#### 2.1.1. 有效成分及相关靶标筛选

我们使用了 TCMSP (<http://tcmsp.com/tcmssp.php>)和 BATMAN-TEM [6] (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 专为中药设计的在线分析平台数据库, 搜索关键词“baiwei”、“dingxiang”, 收集这两种中药中的有效候选成分和相关靶点。口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)和类药物度(Drug like, DL)是药物筛选中的两个主要药代动力学参数。在 TCMSP 中, 我们选择了  $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$  (DrugBank 数据库的平均值)的成分作为 CA 和 SA 的潜在有效成分[7]。在这项工作中, 根据这些筛选标准, 最初省略了包括丁香酚及其衍生物在内的几种化学成分。然而, 由于它们广泛的药理活性, 它们仍然被列入候选成分进行进一步分析[8]。我们搜索了 CA 和 SA 的相关靶点。然后, 使用 UniProt 数据库将靶标转换为人类相关基因符号[9]。在本研究中, 还利用 BATMAN-TEM 数据库补充了 CA 和 SA 的有效成分和靶点(靶点预测分数: 20; 调整后的 P 值: 0.05)。

#### 2.1.2. FK 相关靶点的收集

FK 相关靶点从以下六个数据库中收集: Genecards 数据库(<https://www.genecards.org/>); Malacards 数

数据库(<https://www.malacards.org>); DisGeNET 数据库(<http://www.disgenet.org/>); OMIM 数据库(<https://omim.org>); GenCLiP3 数据库(<http://ci.smu.edu.cn/genclip3/analysis.php>); CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)。计算机检索“真菌角膜炎”、“烟曲霉菌角膜炎”、“镰刀菌角膜炎”、“白色念珠菌角膜炎”等关键词,仅检索“人类”相关基因/蛋白。

从 NCBI-GEO 数据库(GSE58291)获取与 FK 相关的数据集,以确定非感染性角膜(NC, n = 12)和真菌性角膜炎(n = 8)之间表达基因(DEG)的差异。以 $|\text{LogFC}| > 1$  为标准,用 R 软件 3.6.2 (pheatmap, limma bioconductor)检测 NC 与 FK 之间的差值,并调整 P 值  $< 0.05$ 。因此,从上述包括 GEO 数据库在内的七个数据库中获得了与 FK 相关的目标。然后,剔除与 FK 相关的重复目标,共选择 2031 个目标。此外,通过 R 软件 3.6.2 和生物信息学及进化基因组数据库(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)将 CA/SA 相关靶点与 FK 相关靶点进行比较,选择重叠的靶点作为 CA/SA 治疗 FK 的潜在靶点。

## 2.2. 网络构建

### 2.2.1. 成分 - 靶点 - 疾病网络构建

本研究利用成分 - 靶点 - 疾病网络研究中药成分(CA 或 SA)、FK 和靶点之间的复杂关系。将以上收集的所有结果整合在一起,通过 Cytoscape 软件(3.7.2 版)建立图形网络。在这个网络中,节点代表生物成分(中药活性成分、靶标)或 FK,边代表分子间相互作用(成分 - 靶点或靶点 - FK)。然后,从 NCBI-PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)或 ChemSpider 数据库(<https://www.chemspider.com/>)中检索该网络中活性成分的 2D 化学结构。

### 2.2.2. 蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)数据

识别的靶点由 STRING 数据库(<http://string-db.org/>)处理,以获得有关蛋白质相互作用的信息。在本研究中,通过软件,设置置信度为 $\geq 0.95$ ,构建了 PPI 网络。然后,利用 Cytoscape 3.7.2 中的 CytoHubba 插件和 R 软件分析了这个 PPI 网络的前 20 个核心基因。在 PPI 网络中,核心基因由与其相连的边数来表示。然后,我们从 PPI 网络中选择了前 30 个核心基因( $\geq 4$  个边),利用 Cytoscape 中的 BisGenet 插件构建了一个相互作用网络。利用 CytoNCA 插件评估节点的网络拓扑属性,包括度中心度(Degree centrality, DC)、介数中心度(Betweenness centrality, BC)、贴近度中心度(Closeness centrality, CC)、特征向量中心度(Eigenvector centrality, EC)、网络中心度(Network centrality, NC)和局部平均连通度(Local average connectivity, LAC) 6 个参数。这六个参数代表了网络中每个节点的拓扑重要性。节点的六个量化值越高,该节点在该网络中的重要性就越大。

### 2.2.3. 靶点的 GO 和 KEGG 富集度分析

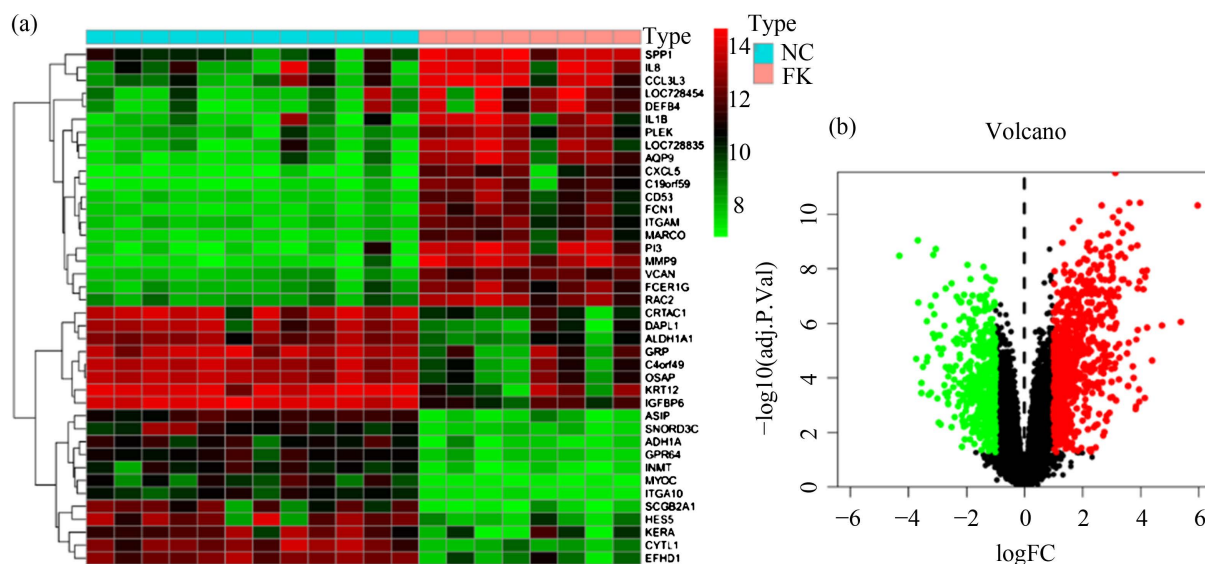
此外,重叠靶点的 GO 和 KEGG 途径的富集度均通过 Cytoscape 和 R 3.6.2 (ClusterProfiler、Rich Plot、Date、Colorspace、Strigi、Gggploy Package)进行可视化, P 值为 $\leq 0.05$ 。这些数据也被上传到 WebGestalt 数据库(<http://www.webgestalt.org/>),用于制作 KEGG 路径的火山图。同时,在 David 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>)和 WebGestalt 数据库中搜索潜在的靶基因,以更深入地了解 GO 的三类富集物:生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞定位(CC)。

## 3. 结果

### 3.1. 真菌性角膜炎差异表达基因的鉴定

共分析出 12 个正常非感染性角膜和 8 个 FK 组织,病原菌分别为镰刀菌属(n = 5)、曲霉菌属(n = 2、黄曲霉属和土曲霉属)和链球菌属(n = 1)。我们从 GSE58291 中提取了 1366 差异表达基因,在 FK 中有 536

个下调基因( $\log_{2}FC < 0$ )和 830 个上调基因( $\log_{2}FC > 0$ ) (图 2)。



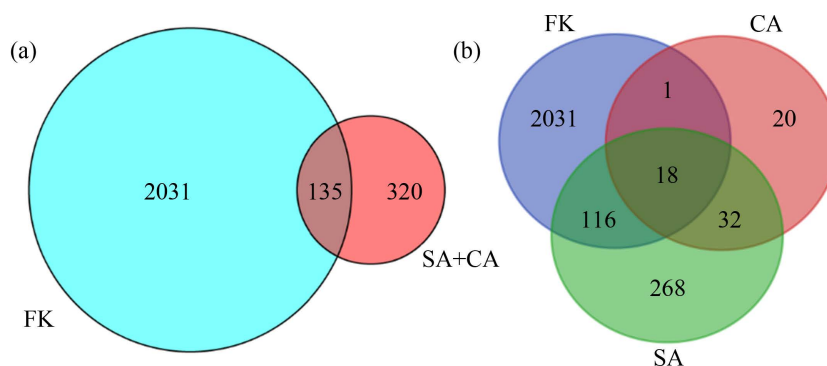
注: (a) 真菌性角膜炎的热图; (b) 真菌性角膜炎的火山图。绿色: 下调的基因; 红色: 上调的基因。

**Figure 2.** Identification of differentially expressed genes in fungal keratitis

**图 2.** 真菌性角膜炎差异表达基因的鉴定

### 3.2. CA 和 SA 治疗 FK 的潜在靶点

在本研究中, 我们分别筛选出了 CA、SA 和 FK 的 71、434 和 2031 个靶点。通过 R 软件, 有 135 个重合靶点在 CA、SA 和 FK (图 3(a))之间重叠。我们利用生物信息学和进化基因组学在线工具(图 3(b)), 根据 CA、SA 和 FK 目标的交叉点维恩图找到了 18 个重要目标。上述 18 个共同基因可能在 FK 的治疗中起重要作用。



注: (a) 左: 2031 个 FK 相关目标(天蓝色); 中: 135 个 CA/SA-FK 共同目标; 右: 320 个 CA 和 SA 目标(红色)。 (b) 蓝色: 2031 个与 FK 相关的目标; 红色: 71 个 CA 目标; 绿色: 434 个 SA 目标。

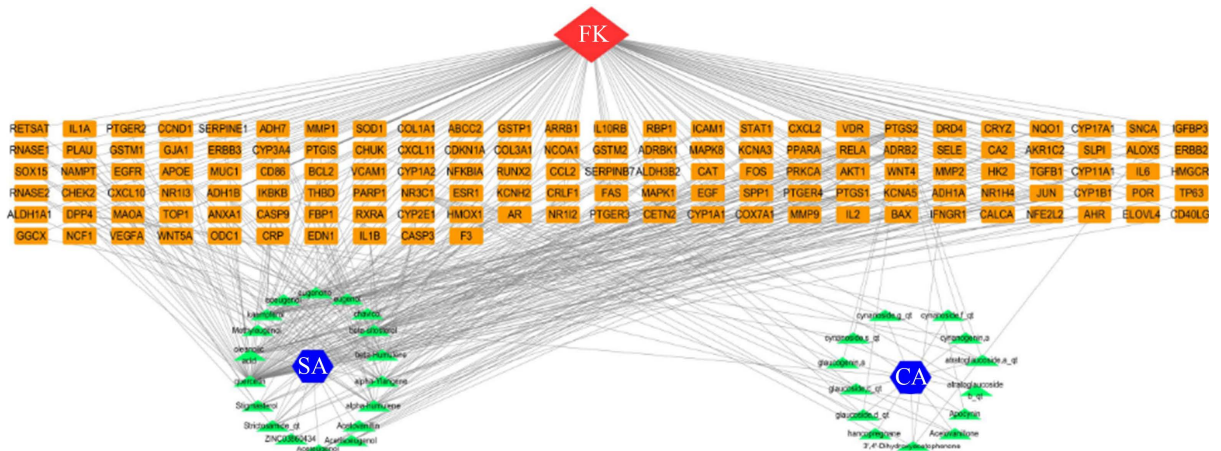
**Figure 3.** Venn diagram showing overlapping targets of CA, SA, and FK

**图 3.** 显示 CA、SA 和 FK 的重叠目标的维恩图

### 3.3. 成分 - 靶点 - 疾病网络

根据我们对 CA/SA 化学活性成分 - 靶点和靶点 - FK 的预测, 使用 Cytoscape 3.7.2 将两种预测结果合并成网络图。在这个网络中, 我们分别从 CA 和 SA 中鉴定出 14 种和 18 种有效成分, 成分和 FK 之间

有 135 个重叠的目标。通过 TCSMP 和 BATMAN-TEM 数据库收集了 32 种成分。也就是说，这些成分是针对 FK 的潜在化合物(图 4)。



注：绿色节点表示成分，橙色节点表示目标，而线条表示它们之间的相互作用。

Figure 4. Network diagram of ingredient-target-disease  
图 4. 成分 - 靶点 - 疾病网络图

### 3.4. 蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)数据

通过 CytoHubba 软件、R 软件及 BisGenet 插件等构建相互作用网络(图 5)。

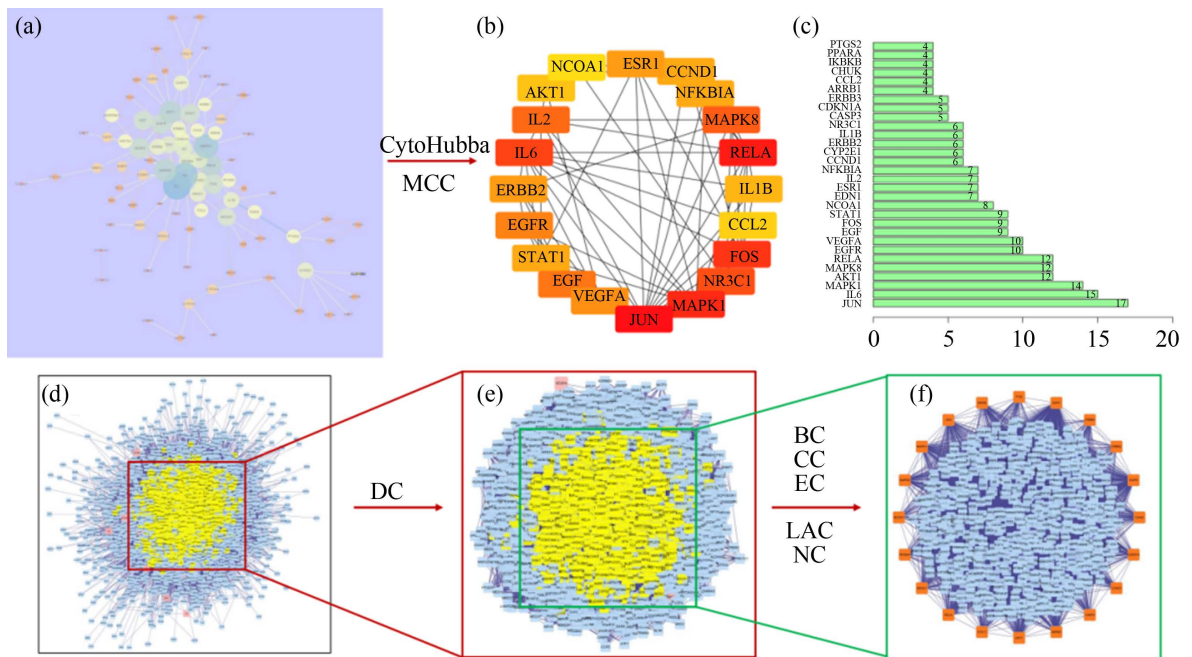
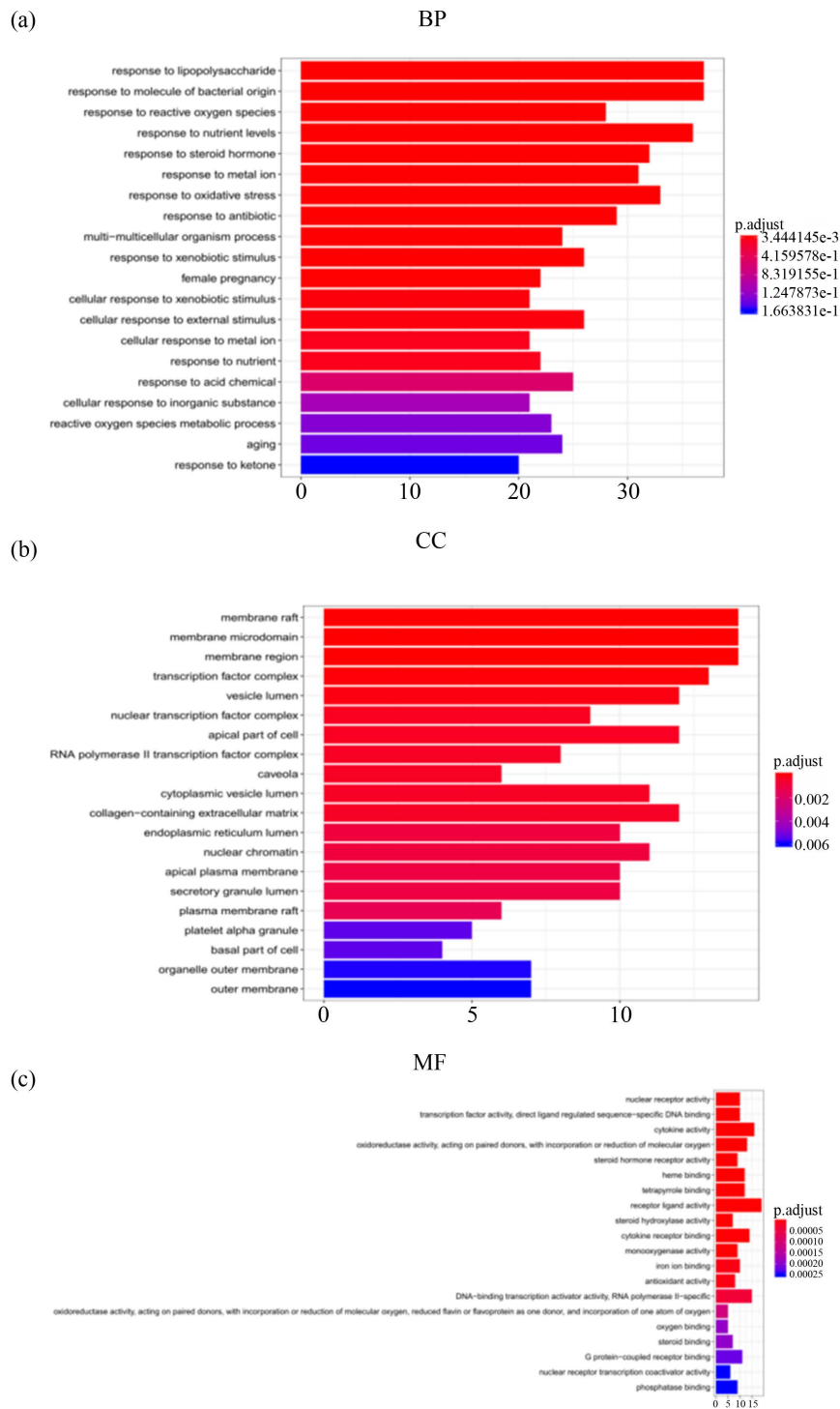


Figure 5. Protein-protein interaction networks flow chart  
图 5. PPI 网络流程图

### 3.5. CA/SA-FK 共同靶点的 GO 生物功能富集分析

GO 富集分析共有 GO 条目 134 个,通过 R 语言,根据 FDR 由小到大的顺序分别筛选出可能与 CA/SA

治疗 FK 的作用密切相关的前 20 个条目，潜在靶点富集于脂多糖反应、活性氧反应等生物过程，多数为膜区、囊泡腔等细胞定位，主要用于核受体活化、细胞因子活性等功能(图 6)。



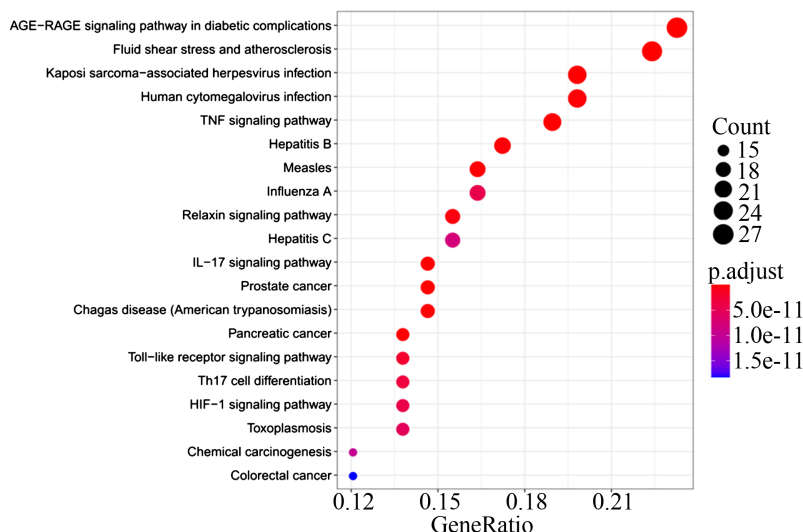
注：(a) 生物过程，(b) 细胞定位，(c) 分子功能。

**Figure 6.** GO functional enrichment analysis of potential targets for the treatment of fungal keratitis with CA/SA active ingredients

**图 6.** CA/SA 活性成分治疗真菌性角膜炎潜在靶点的 GO 功能富集分析

### 3.6. CA/SA-FK 共同靶点的 KEGG 通路富集分析

KEGG 通路富集分析，以  $FDR < 0.05$  为筛选依据，按 FDR 值由小到大排序选出前 20 条代谢通路，绘制气泡图，由图可见，主要涉及肿瘤坏死因子信号通路、IL-17 通路、Toll 受体信号通路、Th17 细胞分化通路、HIF-1 信号通路等，以上信号通路可能与 CA/SA 治疗 FK 的作用密切相关(图 7)。

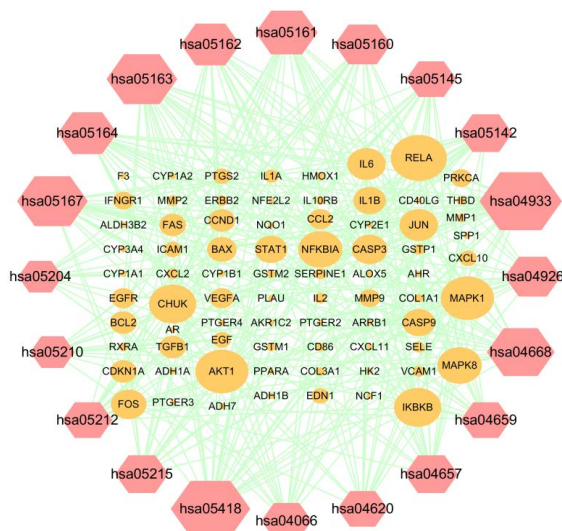


注：纵轴表示富集的 KEGG 通路，横轴代表富集在该 KEGG 上的基因数目比率。圆圈颜色代表 P 值，圆圈越红代表基因在该 KEGG 上的富集程度越高；圆圈大小代表基因数据数目，圆圈越大代表基因在该 KEGG 上的数目越多。

Figure 7. Display KEGG pathway bubble chart (Top 20)

图 7. 显示 KEGG 富集结果气泡图(前 20)

### 3.7. CA/SA 关键靶点 - 主要通路 - FK 网络的构建



注：黄色节点代表关键靶点，红色节点代表关键靶点作用的通路的 hsa 号。节点越大反映与该靶点相关的通路越多。

Figure 8. Network analysis of CA/SA key target-main pathway-FK

图 8. 显示 CA/SA 关键靶点 - 主要通路 - FK 的网络分析



运用 Cytoscape 软件绘制“CA/SA 关键靶点 - 主要通路 - FK”可视化网络图, 结果如图所示, 网络图展示了与 CA/SA 和 FK 相关联的 77 个共同关键靶点、20 条关键靶点作用的通路。结果充分体现了 CA/SA 通过作用于多个靶点、再交叉作用于多个通路而发挥治疗 FK 的作用特点(图 8)。

#### 4. 讨论

本研究运用网络药理学对白薇和丁香治疗真菌性角膜炎的活性成分、治疗靶点及分子机制进行分析及预测。其中从白薇分离鉴定的 14 个有效成分, 包括  $\beta$ -谷甾醇、木犀草苷、直立白薇根含白薇素、白薇苷 F、G、对羟基苯乙酮、3',4'-二羟基苯乙酮、罗布麻宁等, 丁香中分离鉴定的 18 个有效成分, 包括山奈酚、异长春花苷内酰胺、槲皮素、齐墩果酸、丁香酚、阿魏醇、B-石竹烯、丁香酮等, 它们可能是治疗真菌性角膜炎的活性成分。贾奕奕等人[10]研究证实山奈酚能够减少真菌负荷、减轻炎症细胞聚集以及减少炎症相关介质 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MIP-2 的表达, 其机制是通过发挥对模式识别受体 Dectin-1 和促炎通路 p38 MAPK 的抑制作用。Yin J 等人[11]证实槲皮素能减轻炎症过程中中性粒细胞募集和浸润, 通过下调 TLR-4、TLR-2、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 HMGB1 的产生治疗真菌性角膜炎, 槲皮素具有明显抗炎和抗真菌的作用。

另外, 白薇 - 丁香治疗真菌性角膜炎涉及 18 个核心基因, 包括 MAOA、BCL2、Ptgs2、ESR1、IKBKB、NCOA1、CASP9、ALOX5、DPP4、KCNH2、NR3C1、Chuk、ADRB2、CASP3、PTGS1、Jun、Bax、PRKCA; 经 GO 分析, 潜在靶点富集于脂多糖反应、活性氧反应、类固醇激素反应、氧化应激反应等生物过程, 多数为膜区、转录因子复合体、囊泡腔等细胞定位, 主要用于核受体活化、细胞因子活性、转录因子活性, 配体调节特异的 DNA 结合等分子功能; KEGG 结果表明白薇 - 丁香治疗真菌性角膜炎涉及的信号通路主要包括糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、流体切应力和动脉粥样硬化信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染信号通路、人巨细胞病毒感染通路、肿瘤坏死因子信号通路、乙型肝炎信号通路、麻疹信号通路、甲型流感信号通路、松弛素信号通路、丙型肝炎信号通路、IL-17 通路[12]、前列腺癌信号通路、查加斯病(美国锥虫)信号通路、胰腺癌信号通路、Toll 受体信号通路、Th17 细胞分化通路、HIF-1 信号通路、弓形虫病信号通路、化学致癌信号通路、癌信号通路。目前关于真菌性角膜炎主要涉及 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路、Nrf2/HO-1 信号通路等, 于冰等人[13]研究证实丁香酚在烟曲霉菌性角膜炎中发挥抗炎和抗真菌作用。丁香酚通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路, 抑制炎症介质的表达。此外, 丁香酚起到减轻孢子黏附, 破坏真菌生物膜的作用。

综上所述, 白薇 - 丁香治疗真菌性角膜炎具有多系统、多成分、多靶点的调控作用, 通过网络药理学对其分子学机制分析, 阐释了白薇 - 丁香活性成分可能作用于 MAPK1、AKT1、CASP9、IL-1 $\beta$  等靶点(图 7), 通过 HIF-1 信号通路、Toll 受体信号通路、肿瘤坏死因子等信号通路发挥抗炎、抑菌等活性作用。真菌性角膜炎的复杂机制尚未清楚, 因此, 通过网络药理学所体现的多途径通路为临床应用提供科学依据, 也奠定了进一步开展实验研究的基础。

#### 参考文献

- [1] Sharma, N., Bagga, B., Singhal, D., et al. (2022) Fungal Keratitis: A Review of Clinical Presentations, Treatment Strategies and Outcomes. *The Ocular Surface*, **24**, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.12.001>
- [2] 吴晶. 中药抗真菌的活性筛选及作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 第二军医大学, 2017.
- [3] 苏允思, 张秀云, 郭庆梅. 白薇化学成分及药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(11): 171-177.
- [4] Zhang, Y.Q., Yang, Y.Q., Yan, C.Z., et al. (2022) A Review of the Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of *Cynanchum atratum*. *Journal of Ethnopharmacology*, **284**, Article ID: 114748. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114748>

- 
- [5] 常晖, 马存德, 杨祎辰, 等. 丁香非挥发性成分及其药理活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(11): 1954-1968.
- [6] Liu, Z.Y., Guo, F.F., Wang, Y., *et al.* (2016) BATMAN-TCM: A Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 21146. <https://doi.org/10.1038/srep21146>
- [7] 解晶, 李丰, 石彬彬, 等. 系统药理学: TCMSP 解析中医基础理论研究进展[J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2627-2635.
- [8] Marchese, A., Barbieri, R., Coppo, E., *et al.* (2017) Antimicrobial Activity of Eugenol and Essential Oils Containing Eugenol: A Mechanistic Viewpoint. *Critical Reviews in Microbiology*, **43**, 668-689. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1295225>
- [9] 罗静初. UniProt 蛋白质数据库简介[J]. 生物信息学, 2019, 17(3): 131-144.
- [10] Jia, Y.Y., Li, C., Yin, M., *et al.* (2022) Kaempferol Ameliorate the Prognosis of *Aspergillus fumigatus* Keratitis by Reducing Fungal Load and Inhibiting the Dectin-1 and p38 MAPK Pathway. *Experimental Eye Research*, **216**, Article ID: 108960. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.108960>
- [11] Yin, J., Peng, X.D., Lin, J., *et al.* (2021) Quercetin Ameliorates *Aspergillus fumigates* Keratitis by Inhibiting Fungal Growth, Toll-Like Receptors and Inflammatory Cytokines. *International Immunopharmacology*, **93**, Article ID: 107435. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107435>
- [12] 符郁, 符密, 何福桃, 等. 感染性角膜炎病原学及 IL-17/IL-23 炎症通路检测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(1): 124-128.
- [13] Yu, B., Li, C., Gu, L.W., *et al.* (2022) Eugenol Protects against *Aspergillus fumigatus* Keratitis by Inhibiting Inflammatory Response and Reducing Fungal Load. *European Journal of Pharmacology*, **924**, Article ID: 174955. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174955>