

基于网络药理学探讨苗药复方龙丹胶囊抗炎的作用机制

余 漂¹, 王祥培², 徐 锋¹, 靳风云¹, 吴红梅^{1*}

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²贵州民族大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2021年12月14日; 录用日期: 2022年1月10日; 发布日期: 2022年1月17日

摘 要

目的: 探讨苗药复方龙丹胶囊抗炎潜在活性成分和可能的作用机制。方法: 通过TCMSP、Swiss Target Prediction、Uniprot等数据库并结合文献挖掘苗药复方龙丹胶囊的活性成分和作用靶点, 运用OMIM、Genecards生物数据库筛选出炎症的相关靶点, 取两者交集。将交集靶点导入STRING数据库获得.tsv文件, 导入cytoscape软件, 绘制PPI网络及筛选核心靶点。将核心靶点导入David数据库进行基因本体(GO)功能、京都基因和基因百科全书(KEGG)通路富集分析。结果: 筛选出苗药复方龙丹胶囊117个活性成分和439个潜在靶点, 10876个炎症疾病相关靶点, 药物与疾病共有397个交集靶点。苗药复方龙丹胶囊可能通过调节TP53、EGFR、PIK3R1、PIK3CA、RB1等靶点, 干预PI3K-Akt通路、HIF-1通路、癌症通路等相关信号通路, 从而达到抗炎的作用。结论: 该研究通过网络药理学方式预测了苗药复方龙丹胶囊抗炎的主要活性成分、靶点和相关通路, 可为进一步研究提供参考。

关键词

苗药复方龙丹胶囊, 炎症, 作用机制, 网络药理学

To Discuss the Anti-Inflammatory Mechanism of Miao Medicine Compound Longdan Capsules Based on Network Pharmacology

Piao Yu¹, Xiangpei Wang², Feng Xu¹, Fengyun Jin¹, Hongmei Wu^{1*}

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Guizhou Minzu University, Guiyang Guizhou

*通讯作者。

文章引用: 余漂, 王祥培, 徐锋, 靳风云, 吴红梅. 基于网络药理学探讨苗药复方龙丹胶囊抗炎的作用机制[J]. 药物资讯, 2022, 11(1): 24-34. DOI: 10.12677/pi.2022.111004

Abstract

Objective: To study the potential anti-inflammatory ingredients and possible mechanism of Miao Medicine Compound Longdan Capsules. **Methods:** The TCMSP, Swiss Target Prediction, Uniprot and other databases were used to excavate the active ingredients and targets of Miao Medicine Compound Longdan Capsules combining with literature. Using OMIM and Genecards biological database to screen out related targets of inflammation, and take the intersection of the two. Importing the intersection target into the STRING database to obtain the .tsv file and enter the cytoscape software, and then draw the PPI network and screen the core targets. In addition, the core targets were imported into the David database for gene ontology (GO) function, Kyoto Gene and Encyclopedia of Genes (KEGG) pathway enrichment analysis. **Results:** 117 active ingredients and 439 potential targets of Miao Medicine Compound Longdan Capsules were screened, 10876 disease-related targets, and a total of 397 intersection targets for drugs and diseases. The Compound Longdan Capsule may regulate TP53, EGFR, PIK3R1, PIK3CA, RB1 and other targets, and interfere with PI3K-Akt pathway, HIF-1 pathway, cancer pathway and other related signal pathways to achieve anti-inflammatory effects. **Conclusion:** This study predicts the main active ingredients, targets and related pathways of Compound Longdan Capsule's anti-inflammation through network pharmacology, which can provide reference for further research.

Keywords

Miao Medicine Compound Longdan Capsules, Inflammation, Mechanism of Action, Network Pharmacology

Copyright © 2022 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

子宫内膜异位症(EMs)是一种慢性炎症性疾病,定义为子宫外的子宫内膜组织存在,导致盆腔疼痛和不孕,简称“内异症”,有侵袭性生长、反复发作及转移的特点,其发病率为10%~15%,是育龄期妇女常见妇科良性病变[1],严重影响妇女身心健康和生活质量。已成为广泛关注的疾病,目前临床可用的药物治疗内异症包括非激素治疗如止痛药和非甾体抗炎药[2],以及激素治疗如复方口服避孕药(COC)、孕激素和促性腺激素释放激素类似物[3],由于难以有效缓解病情、容易复发,且存在多种不良反应。而中医药在治疗内异症时具有症状缓解能力强、复发率低、副作用少等优势。

中医学根据其症状,子宫内膜异位症的异位内膜有周期性地出血。将内异症归属于“痛经”“癥瘕”“月经病”“不孕”等范畴,属“离经之血”,其病位在下焦,女子胞。《血症论》“既然是离经之血,虽清血、鲜血,亦是瘀血”血瘀是内异症最基本的病理基础,与多种病理因素相作用,贯穿内异症的发生发展始终。故活血化瘀可作为中医治疗内异症的根本大法[4]。中医在治疗内异症时主要采用活血化瘀的药物,如消癥止痛汤、桂枝茯苓丸、桃核承气汤等复方制剂。中药多成分多靶点的作用方式和其毒性低灵活性高的用药方式在治疗内异症上表现出良好前景[5]。苗药复方龙丹胶囊由赤芍、大黄、当归、莪术、茯苓、杠板归、桂枝、龙血竭、牡丹皮、木香、三棱、山茱萸、延胡索等13味中药材组成,具有活

血化瘀，补肾固脱，消癥散结，通络止痛的功效，主治子宫内膜异位症。能明显减轻二甲苯所致小鼠耳廓肿胀度，抑制角叉菜胶所致大鼠足趾肿胀，具有抗急性炎症作用；减轻大鼠棉球肉芽肿湿重和干重，具有抗慢性炎症作用[6]。然而，苗药复方龙丹胶囊抗炎的作用机制尚不清楚。鉴于此，本研究基于网络药理学探讨苗药复方龙丹胶囊抗炎的作用机制，以期为进一步临床研究提供参考。

2. 方法

2.1. 苗药复方龙丹胶囊活性成分及靶点的获取

通过中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)结合 NCBI 数据库 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、CNKI 数据库 (<https://www.cnki.net/>)等数据库，检索并筛选 13 味中药活性成分及靶点信息，将筛选出苗药复方龙丹胶囊活性成分对应的靶点，通过 Uniprot (<http://beta.uniprot.org/>)数据库，设定物种为“Homo sapiens”对靶点进行标准化处理，将其转换成与之相对应的基因名称，并使用 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库对靶点信息进行补充，删减重复后并归一整合，最终获得苗药复方龙丹胶囊的活性成分及其靶点数据集。

2.2. 疾病的靶点获取

利用 Genecards 数据库 (<http://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库 (<https://omim.org/>)以“inflammation”为关键词检索疾病相关靶点，删除重复靶点并归一整合获得炎症疾病靶点集。

2.3. “中药 - 成分 - 靶点”网络构建

将筛选后活性成分的作用靶点与炎症相关靶点进行映射，筛选出共同靶点，并绘制韦恩图。将中药活性成分与其靶点数据集导入 cytoscape 3.8.2 软件，利用 cytoscape 3.8.2 软件构建“中药 - 成分 - 靶点”网络。

2.4. 构建蛋白相互作用(PPI)网络

将“2.3”项下筛选出的药物与疾病的交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://www.string-db.org/>)，限定物种“Homo sapiens”隐藏未连接的边，得到的.tsv 文件导入 cytoscape 3.8.2 绘制 PPI 网络图；再进行拓扑分析，分析网络连接度(degree)，degree 值越高，表明该节点在网络中越重要，选择 degree 大于其中位数(median) 2 倍以上的节点作为关键候选靶点。提取候选节点网络关系，分析网络节点的 2 个拓扑特征值“介度中心性(betweenness centrality, BC)”和“接近中心性(closeness centrality, CC)”其中拓扑结构特征值越大，网络节点越重要，选择 2 个特征值均大于其相应中位数的节点作为关键靶点。

2.5. GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析

将“2.4”项下筛选出的关键靶点，导入 DAVID 数据库 (<https://david.abcc.ncifcrf.gov/>)对其进行 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析，以 $P < 0.05$ 进行筛选，基于此得到苗药复方龙丹胶囊治疗炎症的生物学过程和关键信号通路。

3. 结果

3.1. 苗药复方龙丹胶囊潜在活性成分及靶点

通过 TCMSP 数据库限定(口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18)再结合文献检索筛选出赤芍、大黄、当归、莪术、茯苓、杠板归、桂枝、龙血竭、牡丹皮、木香、三棱、山茱萸、延胡索的活性成分总共 117 个，其中赤芍 11 个、大黄 8 个、当归 3 个、莪术 6 个、茯苓 3 个、杠板归 8 个、桂枝 5 个、

龙血竭 6 个、牡丹皮 7 个、木香 7 个、三棱 5 个、山茱萸 10 个、延胡索 38 个，将活性成分对应的靶点输入 Uniprot 数据库，并使用 Swiss Target Prediction 数据库对靶点信息进行补充，删除去重，共筛选出 439 个药物靶点。药物的活性成分见表 1，药物的重复成分见表 2。

Table 1. Active ingredients in 13 medicines

表 1. 13 味药物的活性成分

编号	名称	编号	名称
CS1	ellagic acid	YHS3	Cryptopin
CS2	paeoniflorgenone	YHS4	Dihydrosanguinarine
CS3	baicalein	YHS5	sanguinarine
CS4	sitosterol	YHS6	(S)-Scoulerine
CS5	Spinasterol	YHS7	Cavidine
CS6	Stigmasterol	YHS8	(R)-Canadine
CS7	(+)-catechin	YHS9	sitosterol
CS8	(2R,3R)-4-methoxyl-distylin	YHS10	Hyndarin
CS9	stigmast-7-en-3-ol	YHS11	(-)-alpha-N-methylcanadine
CS10	Ethyl oleate (NF)	YHS12	Capaurine
CS11	campest-5-en-3beta-ol	YHS13	Clarkeanidine
DG1	beta-sitosterol	YHS14	CORYDALINE
DG2	Stigmasterol	YHS15	Corydalmine
DG3	Poriferasterol	YHS16	Corydine
FL1	trametenolic acid	YHS17	Corynoxine
FL2	Ergosterol peroxide	YHS18	dehydrocavidine
FL3	hederagenin	YHS19	13-methyldehydrocorydalmine
GZ1	(-)-taxifolin	YHS20	Izoteolin
GZ2	sitosterol	YHS21	isocorybulbine
GZ3	(+)-catechin	YHS22	leonticine
GZ4	ent-Epicatechin	YHS23	13-methylpalmatrubine
GZ5	taxifolin	YHS24	N-methylaurotetanine
SL1	trans-gondoic acid	YHS25	norglaucing
SL2	hederagenin	YHS26	pontevedrine
SL3	beta-sitosterol	YHS27	pseudocoptisine
SL4	formononetin	YHS28	saulatine
SL5	Stigmasterol	YHS29	Tetrahydrocorysamine
SZY1	Mandenol	YHS30	tetrahydroprotopapaverine
SZY2	Ethyl linolenate	YHS31	ST057701
SZY3	poriferast-5-en-4beta-ol	YHS32	Stigmasterol
SZY4	Diop	YHS33	palmatine

Continued

SZY5	Ethyl oleate (NF)	YHS34	Fumarine
SZY6	sitosterol	YHS35	Isocorypalmine
SZY7	Stigmasterol	YHS36	bicuculline
SZY8	Tetrahydroalstonine	YHS37	C09367
SZY9	Hydroxygenkwanin	YHS38	quercetin
SZY10	Telocinobufagin	MX1	cynaropicrin
EZ1	Curcumin	MX2	Mairin
EZ2	humulene epoxide II	MX3	Stigmasterol
EZ3	(+)-delta-Cadinene	MX4	Benzo[a]carbazole
EZ4	neocurdione	MX5	sitosterol
EZ5	Turmerone	MX6	γ -sitosterol
EZ6	hederagenin	MX7	Poriferasterol
GBG1	quercetin	MDP1	Mairin
GBG2	Kaempferol	MDP2	sitosterol
GBG3	taxifolin	MDP3	kaempferol
GBG4	Physcion	MDP4	(+)-catechin
GBG5	aloe-emodin	MDP5	5-[[5-(4-methoxyphenyl)-2-furyl]methylene]b arbituric acid
GBG6	ellagic acid	MDP6	quercetin
GBG7	beta-sitosterol	MDP7	paeoniflorin
GBG8	isorhamnetin	DH1	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside
LXJ1	Loureirin A	DH2	beta-sitosterol
LXJ2	Loureirin B	DH3	Daucosterol_qt
LXJ3	Loureirin C	DH4	EUPATIN
LXJ4	Broussin	DH5	rhein
LXJ5	Isoliquiritigenin	DH6	(-)-catechin
LXJ6	Liquiritigenin	DH7	aloe-emodin
YHS1	berberine	DH8	Toralactone
YHS2	coptisine		

Table 2. Repeating ingredients of a drug

表 2. 药物的重复成分

编号	成分	来源
A	ellagic acid	CS、GBG
B	paeoniflorin	CS、MDP
C	sitosterol	CS、GZ、SZY、YHS、MDP
D	Stigmasterol	CS、DG、SL、SZY、YHS

Continued

E	(+)-catechin	CS、GZ、MDP
F	Ethyl oleate (NF)	CS、SZY
G	beta-sitosterol	DG、GBG、DH
H	Poriferasterol	DG、MX
I	hederagenin	FL、SL、EZ
J	taxifolin	GZ、GBG
K	quercetin	YHS、GBG、MDP
L	Kaempferol	GBG、MDP
M	Mairin	MDP、MX

注：CS：赤芍、GZ：桂枝、DG：当归、SL：三棱、EZ：莪术、GBG：杠板归、SZY：山茱萸、MDP：牡丹皮、MX：木香、FL：茯苓、YHS：延胡索、DH：大黄。

3.2. 疾病靶点

通过 Genecards 数据库和 OMIM 数据库相交集得到炎症相关靶点共 10876 个，蓝色代表疾病，橙色代表苗药复方龙丹胶囊，由图 1 可知疾病与苗药复方龙丹胶囊相交靶点为 397 个(图 1)。

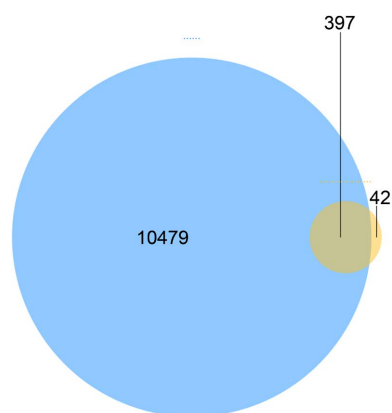


Figure 1. Venn diagram of the targets of Miao Medicine Compound Longdan Capsules in the treatment of inflammation
图 1. 苗药复方龙丹胶囊治疗炎症的靶点韦恩图

3.3. “中药 - 成分 - 靶点”网络的构建

将苗药复方龙丹胶囊各味中药、活性成分、靶点导入 cytoscape 3.8.2 软件构建“中药-成分-靶点”网络(图 2)，结果显示：该网络共有 577 个节点、1764 条边，表示活性成分和潜在靶点之间的作用关系。网络中同一活性成分可作用于不同靶点，而不同活性成分也可共同作用于同一靶点，体现了苗药复方龙丹胶囊治疗疾病时具有多成分多靶点的协同作用特点。

3.4. 构建 PPI 网络

将上述苗药复方龙丹胶囊与炎症的交集靶点导入 STRING 数据库，得到 PPI 网络信息将其结果的.tsv 文件导入 cytoscape 3.8.2 软件得出节点数分别为 185、边数分别为 862，根据 Degree 值大小绘制其 PPI 网络见图 3；利用 cytoscape 软件再进行拓扑分析，并选取 degree > 2 倍中位数的候选关键靶点 55 个，最后采用 2 个拓扑特征值筛选 16 个关键靶点，其筛选流程图见图 4。

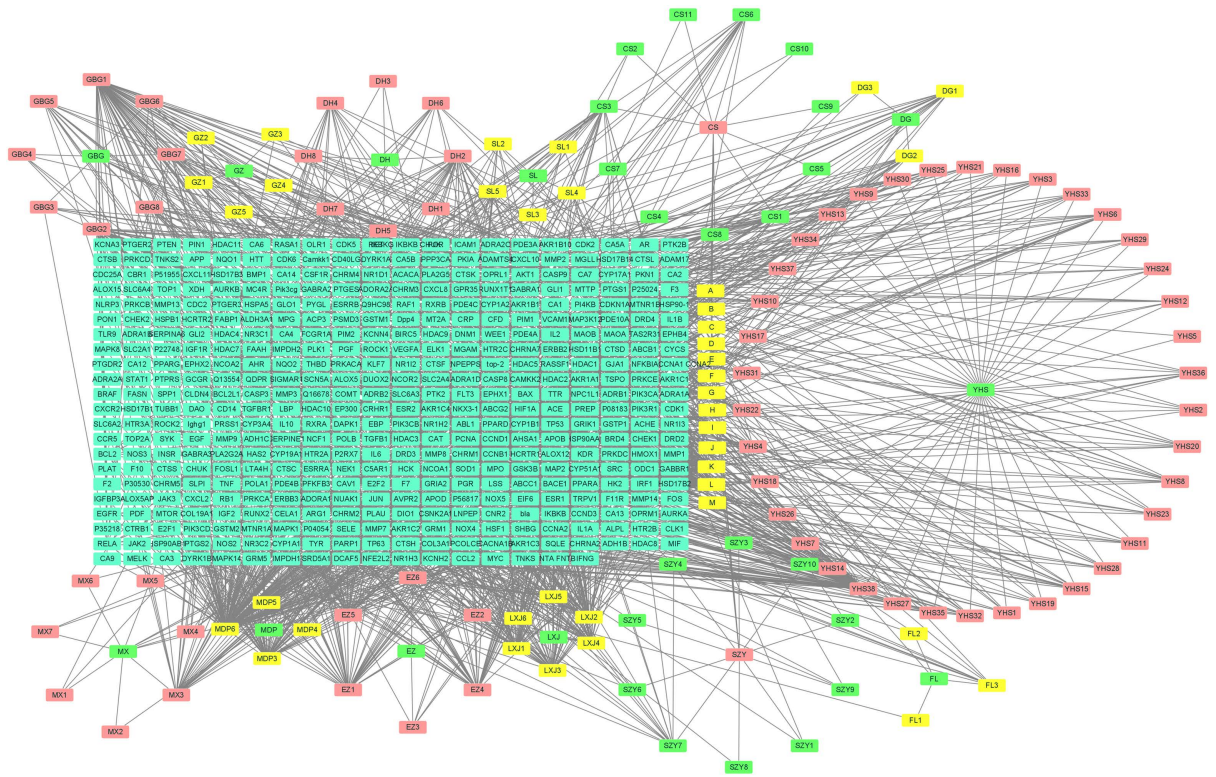


Figure 2. Network diagram of “Traditional Chinese Medicine-Ingredients-Target”
 图 2. 中药 - 成分 - 靶点网络图

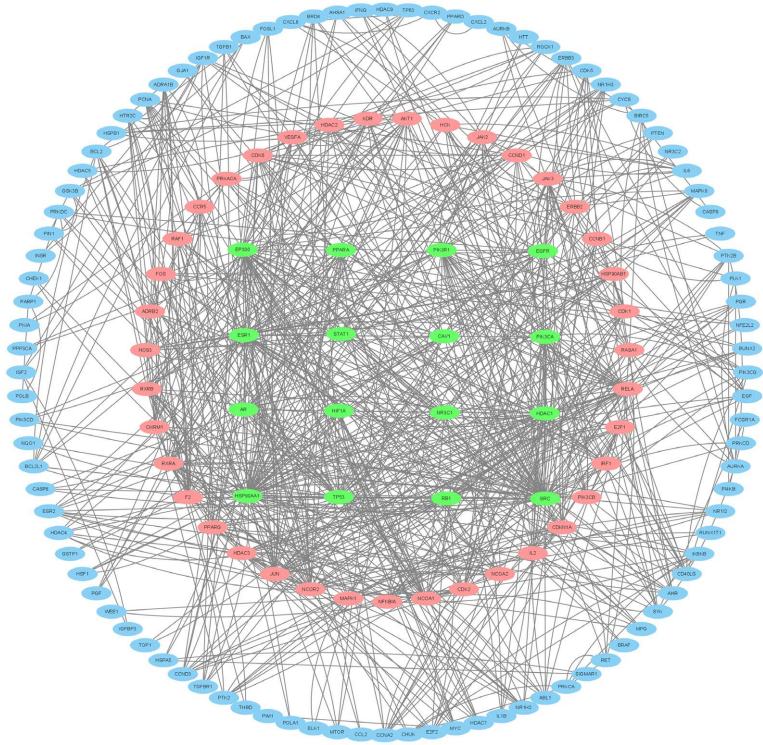


Figure 3. The PPI network of Miao Medicine Compound Longdan Capsules in the treatment of inflammation
 图 3. 苗药复方龙丹胶囊治疗炎症的 PPI 网络

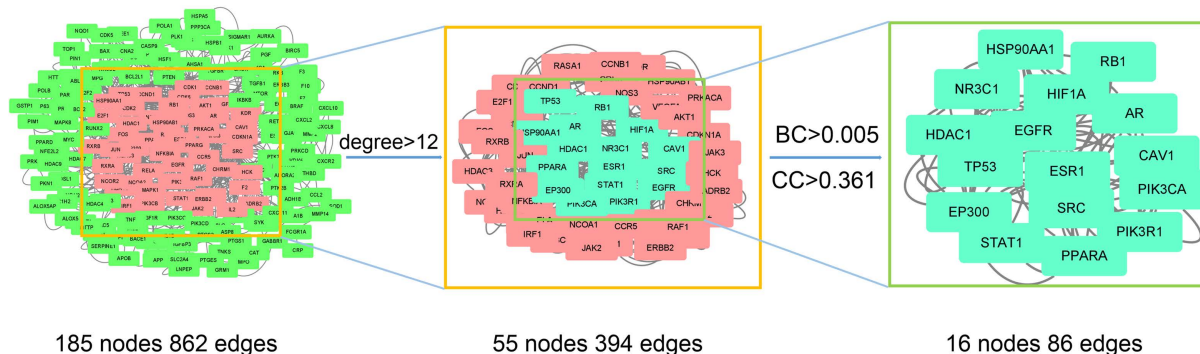


Figure 4. Target screening flowchart of key nodes of Miao Medicine Compound Longdan Capsules

图 4. 苗药复方龙丹胶囊关键节点的目标筛选流程图

3.5. GO 富集分析

为了更全面且深入研究苗药复方龙丹胶囊抗炎的作用机制，苗药复方龙丹胶囊抗炎的关键靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 生物过程分析。结果显示，苗药复方龙丹胶囊抗炎的关键靶点涉及共 180 条 GO 生物过程($P < 0.05$)，包括生物学过程(BP)106 条，分子功能(MF)53 条，细胞组成(CC) 21 条，绘制各类别前 10 的条目的点线图(见图 5)；在 Cytoscape 软件中应用 ClueGo 插件对关键靶点进行 GO 分析(见图 6)。结果显示：主要存在于细胞外隙、细胞溶质、细胞外区，并涉及了细胞凋亡、蛋白质结合、酶的结合、细胞因子活性、炎症反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物学过程，体现了苗药复方龙丹胶囊可能通过调控多个复杂的生物过程来治疗发挥抗炎的作用。

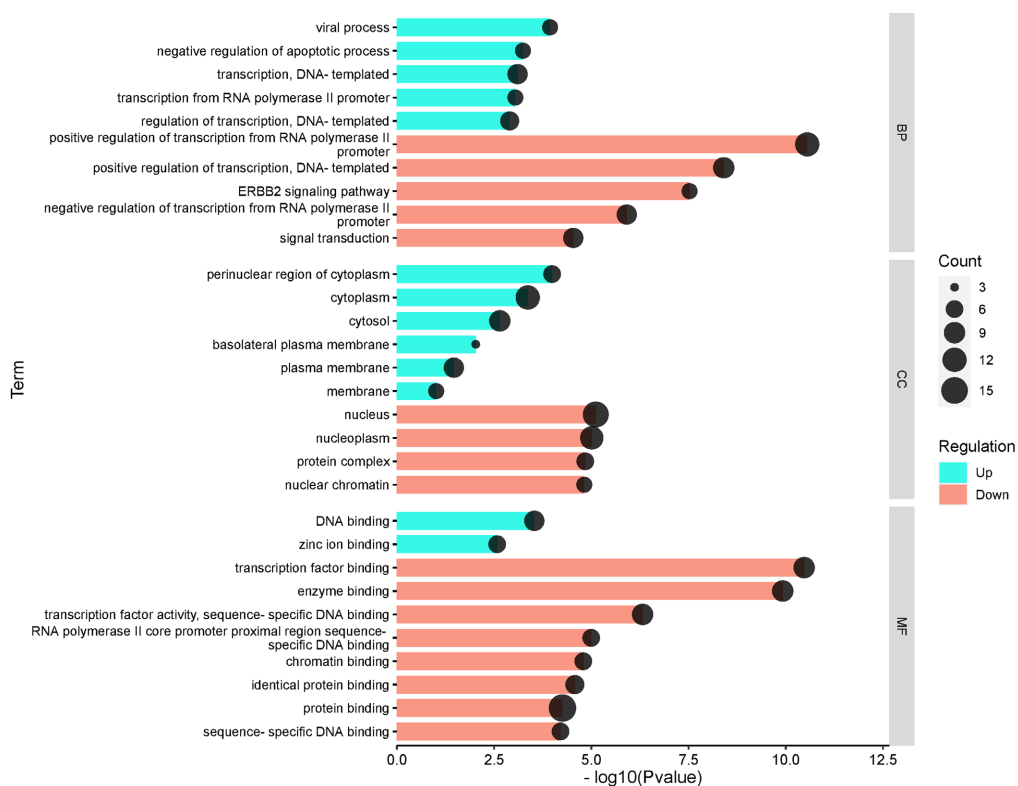


Figure 5. GO enrichment analysis dot line graph

图 5. GO 富集分析点线图

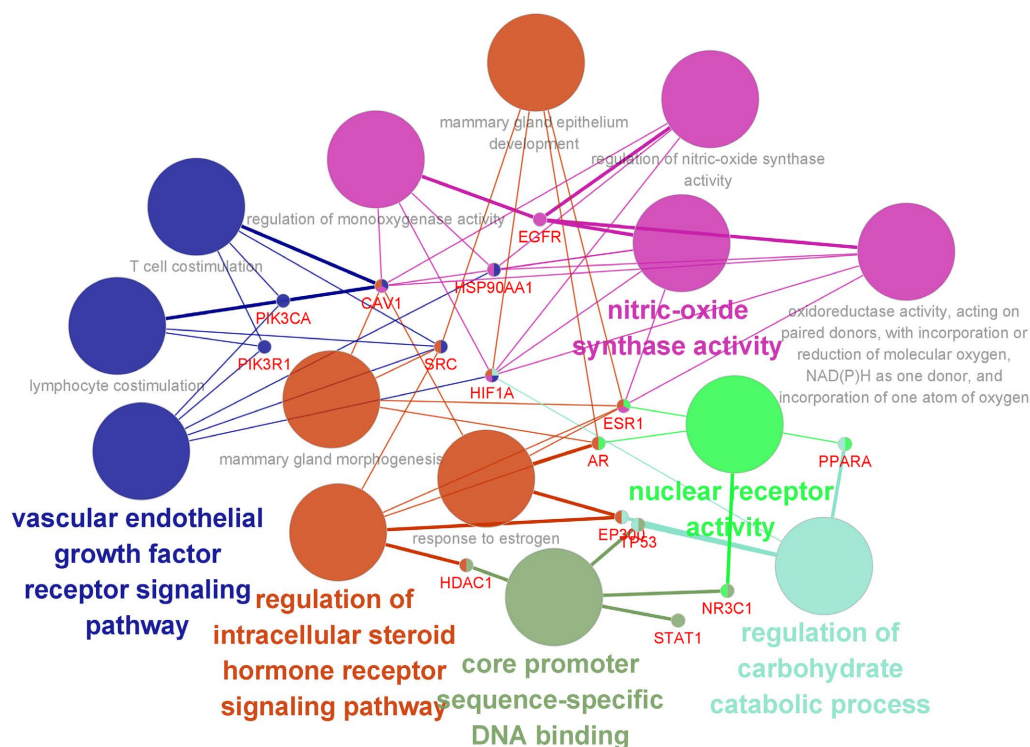


Figure 6. ClueGo functional analysis of biological process interaction network
图 6. ClueGo 功能分析生物学过程互作网络

3.6. KEGG 信号通路分析

苗药复方龙丹胶囊抗炎的关键靶点导入 DAVID 数据库进行 KEGG 信号通路富集分析, 结果显示: 得到 49 条 ($P < 0.05$) 可能与苗药复方龙丹胶囊发挥抗炎作用及机制有关的信号通路, 按照 $-\lg P$ 值排序, 选取前 20 条通路绘制靶点通路图及气泡图, 见图 7, 结果显示关键靶点 TP53、EGFR、PIK3R1、PIK3CA、RB1 等主要调控 PI3K/Akt 通路、癌症通路、肝炎通路、HIF-1 通路等相关信号通路。X 横坐标的基因最大比率达到 ≈ 0.7 的值, 表明有 70% 通路中的基因过度表达。同一靶点可调控不同的信号通路如: TP53、EGFR、PIK3R1、PIK3CA、RB1 等靶点可参与调控癌症通路、HIF-1 通路、PI3K/Akt 通路。提示苗药复方龙丹胶囊通过作用于多条通路来抗炎且这些通路间存在着复杂的相互作用关系。

4. 讨论

苗药复方龙丹胶囊由赤芍、大黄、当归、莪术、茯苓、杠板归、桂枝、龙血竭、牡丹皮、木香、三棱、山茱萸、延胡索等 13 味药材组成, 诸药合理配伍, 具有活血化瘀、补肾通络、清热利湿、消癥止痛的功效[7]。

通过对苗药复方龙丹胶囊中的有效成分进行分析, 部分化合物已经被证实具有抗炎的作用, 尤其是一些与基因关联较多的活性成分植物甾醇、芍药苷、豆甾醇、儿茶素、槲皮素、 β -谷甾醇等, 植物甾醇通过减弱炎症模型下的细胞活力、降低吞噬能力以及 NO、TNF- α 的生成从而减轻 LPS 诱导的巨噬细胞模型炎症反应的炎症反应的症状[8]; 芍药苷通过调节巨噬细胞样滑膜细胞中促炎介质的产生和 FLS 中蛋白激酶的磷酸化发挥抗炎作用[9]; 豆甾醇能明显减少由脂多糖(LPS)刺激增多的致炎因子环氧化酶-2 (COX-2)和诱生型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 的表达, 同时通过减少 PGE2 和 NO 的释放发挥其抗炎作用[10]。儿茶素明显抑制促炎性因子(IL-1、IL-6 和 IL-12)及炎性酶(iNOS 和 COX-2)基因的表达, 促进抗炎性因子(IL-4

和 IL-10)基因的表达, 并且提高 AMPK 和 SIRT1 的磷酸化水平[11]; 槲皮素是选择性的 COX-2 抑制剂, 具有良好的抗炎活性, 能促进小鼠脾淋巴细胞增殖, 抑制 T、B 细胞增殖和细胞因子的分泌[12]; β -谷甾醇给大鼠腹腔注射, 显著抑制大鼠角叉菜胶性足肿胀, 与口服消炎痛的作用基本相当, 抑制热烫肿、巴豆油气囊肉芽组织增生[13]等。

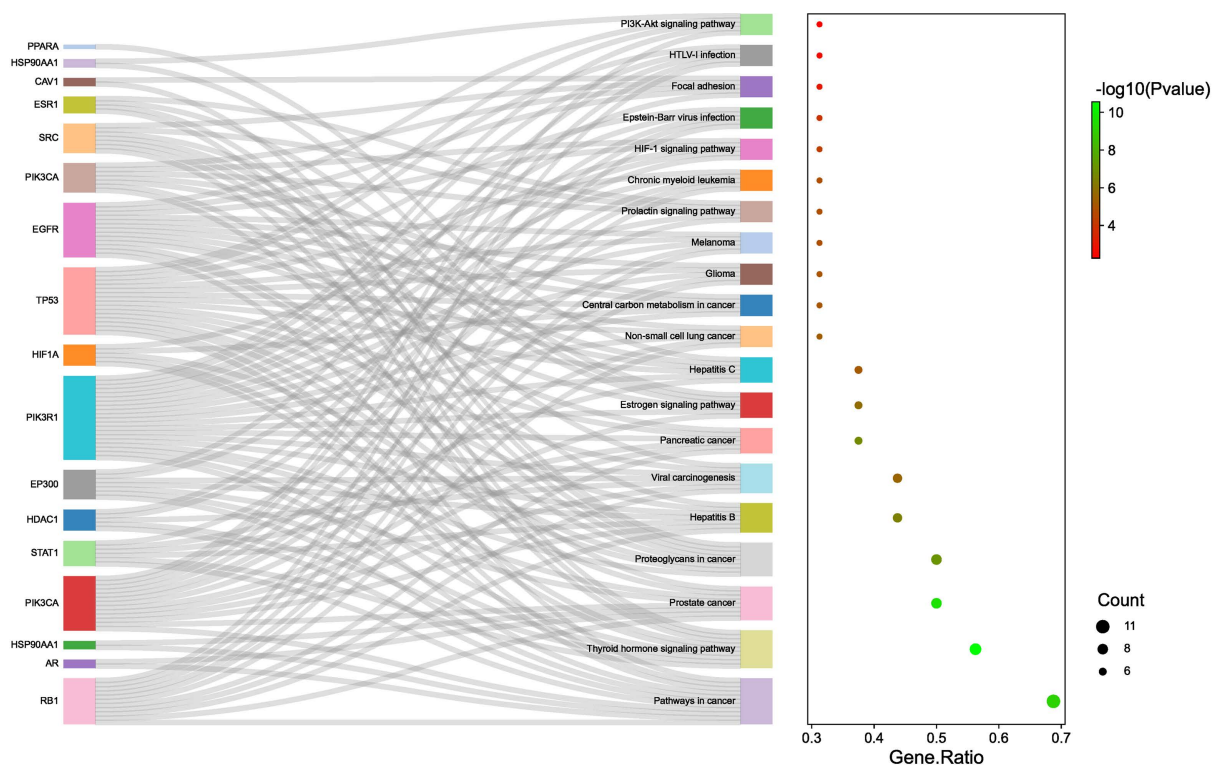


Figure 7. KEGG target pathway diagram + bubble diagram

图 7. KEGG 靶点通路图 + 气泡图

通过对苗药复方龙丹胶囊 PPI 网络和富集分析, 核心靶点为 CAV1、PIK3CA、EGFR、PPARA、PIK3R1、EP300、SRC、RB1、HIF1A、STAT1、TP53、HDAC1、ESR1、AR、HSP90AA1、NR3C1 等, 主要通过干预 PI3K-Akt 通路、肝炎通路、HIF-1 通路、癌症通路等相关信号通路达到抗炎的作用。查阅文献可知, β -谷甾醇干预颗粒细胞后 P-AKT 和 P-PI3KCA 表达上调, β -谷甾醇组促进颗粒细胞增殖[14]; 儿茶素通过 PI3K-Akt 调节 CCL21 抑制 LPS 诱导的 BV-2、C6 和 NG108-15 细胞神经炎症[15]; 棘霉素抑制 HIF-1 α 通路治疗 TP53 突变的急性髓系白血病[16]; LncRNA HIF1A-AS1 通过靶向 miR-138 在柯萨奇病毒 B3 诱导的心肌炎中起到促凋亡和促炎症作用[17]。大黄素能减少 Kupffer 细胞活化水平, 同时大黄素能提高小鼠肝组织 PI3K、AKT 表达, 能通过调控 PI3K/AKT/NF- κ B 信号传导通路, 减轻非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织脂肪变程度, 减轻肝脏炎症, 起到治疗非酒精性脂肪性肝炎的作用[18]。

综上所述, 苗药复方龙丹胶囊抗炎主要通过 PI3K-Akt 通路、肝炎通路、HIF-1 通路、癌症通路等通路途径, 以达到控制炎症的发生发展, 但本研究只是在分子机制上进行探讨预测, 具体药物作用机制仍需进一步分子对接及实验进行验证。

参考文献

- [1] Chapron, C., Marcellin, L., Borghese, B. and Santulli, P. (2019) Rethinking Mechanisms, Diagnosis and Management

- of Endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 666-682. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>
- [2] Brown, J., Crawford, T.J., Allen, C., Hopewell, S. and Prentice, A. (2017) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Pain in Women with Endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, Article No. CD004753. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004753.pub4>
- [3] Streuli, I., de Ziegler, D., Santulli, P., Marcellin, L., Borghese, B., Batteux, F., *et al.* (2013) An Update on the Pharmacological Management of Endometriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **14**, 291-305. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.767334>
- [4] 陈亚杰, 闻姬. 子宫内膜异位症中西医认识及治疗研究进展[J]. 陕西中医, 2021, 42(10): 1486-1489.
- [5] 王景辉. 药物与靶点多层次互作机制研究[D]: [博士学位论文]. 大连: 大连理工大学, 2017.
- [6] 靳风云, 李德鑫, 姚鹏, 等. 一种治疗子宫内膜异位症的中药制剂及其制备方法[P]. 中国专利, CN201610632470.9. 2016-11-16.
- [7] 国家药典委员会. 中国药典(一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [8] 张帆. 植物甾醇的生物活性与构效关系初探[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [9] Chang, X., Zhang, P., Xu, X.X. and Pang, B. (2021) Total Glucosides of Paeony Inhibited Autophagy and Improved Acute Kidney Injury Induced by Ischemia-Reperfusion via the lncRNA TUG1/miR-29a/PTEN Axis. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 2229-2242. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S286606>
- [10] Pandith, H., Zhang, X., Thongpradithote, S., Wongkrajang, Y., Gritsanapan, W. and Baek, S.J. (2013) Effect of Siam Weed Extract and Its Bioactive Component Scutellarein Tetramethyl Ether on Anti-Inflammatory Activity through NF- κ B Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **147**, 434-441. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.033>
- [11] 程安玮, 张梦迪, 王厚伟, 孙金月, 王新坤, 刘超, 等. 儿茶素对巨噬-脂肪细胞共培养体系中细胞因子基因表达及 AMPK/SIRT1 磷酸化水平的影响[J]. 中国食品学报, 2021, 21(4): 64-70.
- [12] 司丽君, 王雪, 王林林, 黄华. 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.
- [13] Tan, M.A., Takayama, H., Aimi, N., Kitajima, M., Franzblau, S.G. and Nonato, M.G. (2008) Antitubercular Triterpenes and Phytosterols from *Pandanus tectorius* Soland. var. *Laevis*. *Journal of Natural Medicines*, **62**, 232-235. <https://doi.org/10.1007/s11418-007-0218-8>
- [14] 赵帅, 陈冬梅, 虎娜, 杨张杰, 王宇欣, 马会明. β -谷甾醇通过 PI3K/AKT 通路影响颗粒细胞增殖及凋亡[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(4): 339-344.
- [15] Kamarudin, M.N.A., Abdul Kadir, H. and Mohd Raflee, N.A. (2013) Catechin Suppressed LPS-Induced Neuroinflammation in BV-2, C6 and NG108-15 Cells by Modulating CCL21 through PI3K-Akt. *Journal of the Neurological Sciences*, **333**, e337. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.07.1246>
- [16] Wang, Y., Liu, Y., Bailey, C., Zhang, H., He, M., Sun, D., *et al.* (2020) Therapeutic Targeting of TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia by Inhibiting HIF-1 α with Echinomycin. *Oncogene*, **39**, 3015-3027. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1201-z>
- [17] Cao, H., Yang, B., Zhao, Y., Deng, X. and Shen, X. (2020) The Pro-Apoptosis and Pro-Inflammation Role of LncRNA HIF1A-AS1 in Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis via Targeting miR-138. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **10**, 1245-1255. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-545>
- [18] 刘鸣昊, 张丽慧, 马庆亮, 赵文霞. 基于 PI3K/AKT/NF- κ B 信号传导通路探讨大黄素对非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1428-1432.