

基于网络药理学的脉络舒通丸治疗痔疮作用机制研究[△]

翟弋焱^{1*}, 陈美琳¹, 黄佳奇¹, 时锐¹, 伍超¹, 张景媛¹, 张繁芹¹, 王伟², 程国良², 李冰², 谭影影¹, 黄志鸿¹, 巫志姍¹, 吴嘉瑞^{1#} (1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029; 2. 鲁南制药集团股份有限公司医学部, 山东临沂 276005)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)12-1439-09

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.003



摘要 目的:探讨脉络舒通丸治疗痔疮的潜在活性成分及可能的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台、DisGeNET和GeneCards等数据库获取脉络舒通丸中的化学成分和痔疮的相关靶点。将交集靶点导入STRING数据库进行分析,分析结果导入Cytoscape软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图、脉络舒通丸化学成分-靶点网络图、药物-成分-靶点-通路网络图。通过R语言对关键靶点进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。使用AutoDockTools软件对脉络舒通丸中的活性成分与其对应的关键靶点进行分子对接验证。结果:筛选得到脉络舒通丸中的215个化合物、310个相关靶点、148个化合物与疾病交集靶点,得到关键靶点蛋白激酶B(Akt)1、肿瘤蛋白p53(TP53)、白细胞介素6(IL-6)、表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、雌激素受体1(ESR1)、缺氧诱导因子1A(HIF1A)和肿瘤坏死因子(TNF)。对PPI网络的分析共得到161条KEGG通路,3041条GO功能条目。在GO功能条目中,包括2706条生物过程、140条细胞成分和195条分子功能的相关条目。分子对接结果表明,槲皮素、芒柄花素、木犀草素、汉黄芩素等化合物与Akt1、TNF、TP53、IL-6、EGFR、VEGFA、ESR1有较好的结合活性。结论:脉络舒通丸治疗痔疮是基于多成分、多靶点的作用机制,本研究为下一步的相关机制验证提供了理论基础。

关键词 脉络舒通丸; 痔疮; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

Mechanism of Mailuo Shutong Pills in the Treatment of Hemorrhoids Based on Network Pharmacology[△]

ZHAI Yiyan¹, CHEN Meilin¹, HUANG Jiaqi¹, SHI Rui¹, WU Chao¹, ZHANG Jingyuan¹, ZHANG Fanqin¹, WANG Wei², CHENG Guoliang², LI Bing², TAN Yingying¹, HUANG Zhihong¹, WU Zhishan¹, WU Jiarui¹ (1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shandong Linyi 276005, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the potential active components and possible mechanism of Mailuo Shutong pills in the treatment of hemorrhoids. **METHODS:** Chemical constituents of Mailuo Shutong pills and the related targets of hemorrhoids were obtained by Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, DisGeNET, GeneCards and other databases. The intersection targets were imported into STRING database for analysis, and the analysis results were imported into Cytoscape software to construct protein-protein interaction (PPI) network diagram, Mailuo Shutong pills chemical components-target network diagram and drug-component-target-pathway network. The key targets were analyzed by gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Gene and Genome (KEGG) pathway enrichment analysis by R language. AutoDockTools software was used to verify the molecular docking between the active components of Mailuo Shutong pills and the corresponding key targets. **RESULTS:** A total of 215 compounds, 310 related targets, and 148 compound and disease intersection targets were screened. Key targets including protein kinase B (Akt) 1, tumor protein p53 (TP53), interleukin (IL) 6, epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), ESR1, HIF1A and tumor necrosis factor (TNF) were identified. Based on the analysis of PPI network, there were 161 KEGG pathways and 3 041 GO functional entries were obtained. In the GO functional items, there were 2 706 biological process related items,

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82074284); 国家中医药传承创新团队子项目(No. ZYYCXTD-C-202005-10); 北京中医药大学与鲁南厚普制药有限公司联合项目(No. BUCM-2021-JS-FW-136)

* 硕士研究生。研究方向:临床中药学。E-mail: yiyanouba@163.com

通信作者:教授。研究方向:临床药物上市后再评价。E-mail: exogamy@163.com

140 cellular components, and 195 molecular function related items. The results of molecular docking showed that quercetin, formononetin, luteolin, wogonin, kaempferol and other compounds had good binding activity with Akt1, TNF, TP53, IL-6, EGFR, VEGFA and ESR1. CONCLUSIONS: Mailuo Shutong pills in the treatment of hemorrhoids is based on the mechanism of multi-components and multi-targets. This study provides theoretical basis for further verification of related mechanisms.

KEYWORDS Mailuo Shutong pills; Hemorrhoids; Network pharmacology; Molecular docking; Action mechanism

痔疮为临床常见的疾病,而且发病因素较为复杂,受到自身生理因素与外界环境因素的共同影响,同时该病复发率高,难以完全治愈^[1]。国内流行病学调查结果显示,痔疮的发病率占肛肠类疾病的 87.25%^[2]。中医治疗痔疮的历史非常悠久。张仲景在《金匱要略》中已经记载,“先血后便,此近血也,赤小豆当归散主之”,提出了鉴别痔疮出血的方法以及对应的治疗方药。孙思邈的《千金要方》中记载了多首内治方药,如槐子丸、刺皮丸和内补散等,沿用至今也有明显疗效^[3]。中医认为,痔疮主要是由久坐、久蹲、便秘、泻痢、情志失调和气血虚等因素影响脏腑功能,再加上风、湿、热等邪气下迫大肠阻滞于肛门而产生^[4]。中医对于痔疮的治疗主要为内治法与外治法。内治法以汤剂和中成药为主,多使用清热解毒、清热凉血、活血化痰和清热燥湿类药物;外治法以散、膏、栓等剂型为主,直达病位进行治疗^[5]。脉络舒通丸由黄芪、金银花、黄柏、苍术、薏苡仁、玄参、当归、白芍、甘草、水蛭、全蝎和蜈蚣 12 味药组成,诸药配伍,共奏清热解毒、利湿消肿、化痰通络之功,在临床常被用于治疗湿热瘀阻脉络之静脉曲张性血栓性疾病,但其治疗痔疮的具体作用机制尚不明确,值得深入研究。因此,本研究采用网络药理学方法,结合分子对接技术,探讨脉络舒通丸治疗痔疮的作用机制。

1 资料与方法

1.1 脉络舒通丸活性成分的筛选与靶点预测

使用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/>),以“黄芪”“金银花”“黄柏”“苍术”“薏苡仁”“玄参”“当归”“白芍”“甘草”“水蛭”“蜈蚣”和“全蝎”为关键词检索脉络舒通丸中的化学成分。进行相关参数的设置:口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18。同时检索中国知网、万方数据库、PubMed 等数据库中关于脉络舒通丸化学成分研究的文献,对脉络舒通丸的化合物进行补充。以上述操作筛选后的成分作为活性成分,使用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)查询靶点蛋白对应的基因名称。

1.2 痔疮相关靶点的筛选

使用 DisGeNET (<https://www.Disgenet.org/search/>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库,检索关键词为“hemorrhoids”,获得疾病基因,合并 2 个数据库的结果,去除重复项后得到痔疮的相关靶点。

1.3 脉络舒通丸化学成分-靶点网络图的构建

使用 Cytoscape 3.8.2 软件构建脉络舒通丸化学成分与相关靶点的成分-靶点网络图。根据度值、紧密度和介数等相关参数进行筛选得到关键的靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图的构建与模块分析

对脉络舒通丸靶点与痔疮的靶点取交集,经过 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)分析得到 PPI 网络,将其导入 Cytoscape 软件进行分析,利用 MCODE 插件对 PPI 网络进行模块分析。

1.5 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

使用 R 软件对模块分析后获得的脉络舒通丸治疗痔疮的关键基因进行 GO 与 KEGG 分析,再利用 R 软件对其结果进行可视化。

1.6 分子对接

对 PPI 网络中的介数、紧密度和度值 3 个参数进行筛选得到 8 个关键靶点,对这些靶点与其相对应的化合物进行分子对接。从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获得这些化合物的 SDF 格式文件,使用 Chem 3D 19.0 软件将其转变为 pdb 格式文件。利用软件设置可旋转键与活动键时需要移动的最少的原子数目,将其保存为 PDBQT 格式。蛋白质结构通过 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)筛选获得,同时删除所获得蛋白质中的水分子、原小分子配体等。利用 Autodock Tools 1.5.6 软件对蛋白质进行加电荷、加氢等操作,然后设置 Grid Box 坐标与盒子大小。最后,使用 Autodock Vina 1.1.2 进行运算对接。整理分析对接结果,根据结合能进行排序,选择结合能最低的对接结果使用 PyMol 2.3.2 软件进行可视化处理。

2 结果

2.1 成分-靶点网络图

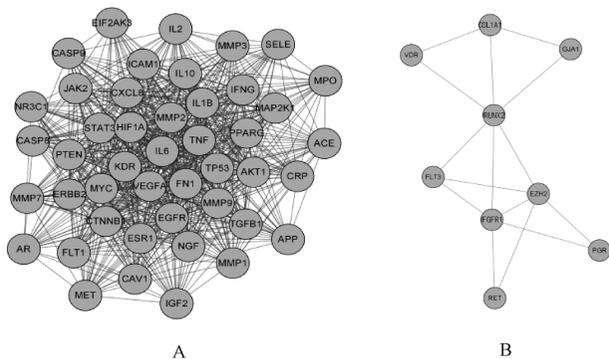
成分-靶点网络图包括 525 个节点,3 121 条边,其中 215 个化合物和 310 个靶点关联,见图 1。

2.2 潜在靶点的 PPI 网络图

对化合物的靶点与疾病的靶点取交集得到 148 个交集靶点,制作韦恩图,见图 2。将交集靶点通过 STRING 网站进行分析,将结果导入 Cytoscape 软件制作 PPI 网络图,见图 3。图 3 中,每个节点的大小代表了其度值,颜色由浅到深代表了紧密中心由大到小;图中有 143 个节点,1 835 条边。使用 MCODE 插件进行模块分析,进行模块可视化,见图 4。聚类得分高的模块意味着其中的靶点关系更密切,共同参与某种生物途径。

2.3 GO 功能富集与 KEGG 通路富集分析

对 PPI 网络与模块都进行 GO 功能富集与 KEGG 通路富集分析。对 PPI 网络的分析共得到 161 条 KEGG 通路,3 041 条 GO 功能条目。GO 功能条目中,包括 2 706 条生物过



A. 模块 1(聚类得分为 34.682 分); B. 模块 2(聚类得分为 3.75 分)

A. Module 1 (score = 34.682); B. Module 2 (score = 3.75)

图 4 脉络舒通丸治疗痔疮的 PPI 网络模块
Fig 4 PPI network module of Mailuo Shutong pills in the treatment of hemorrhoids

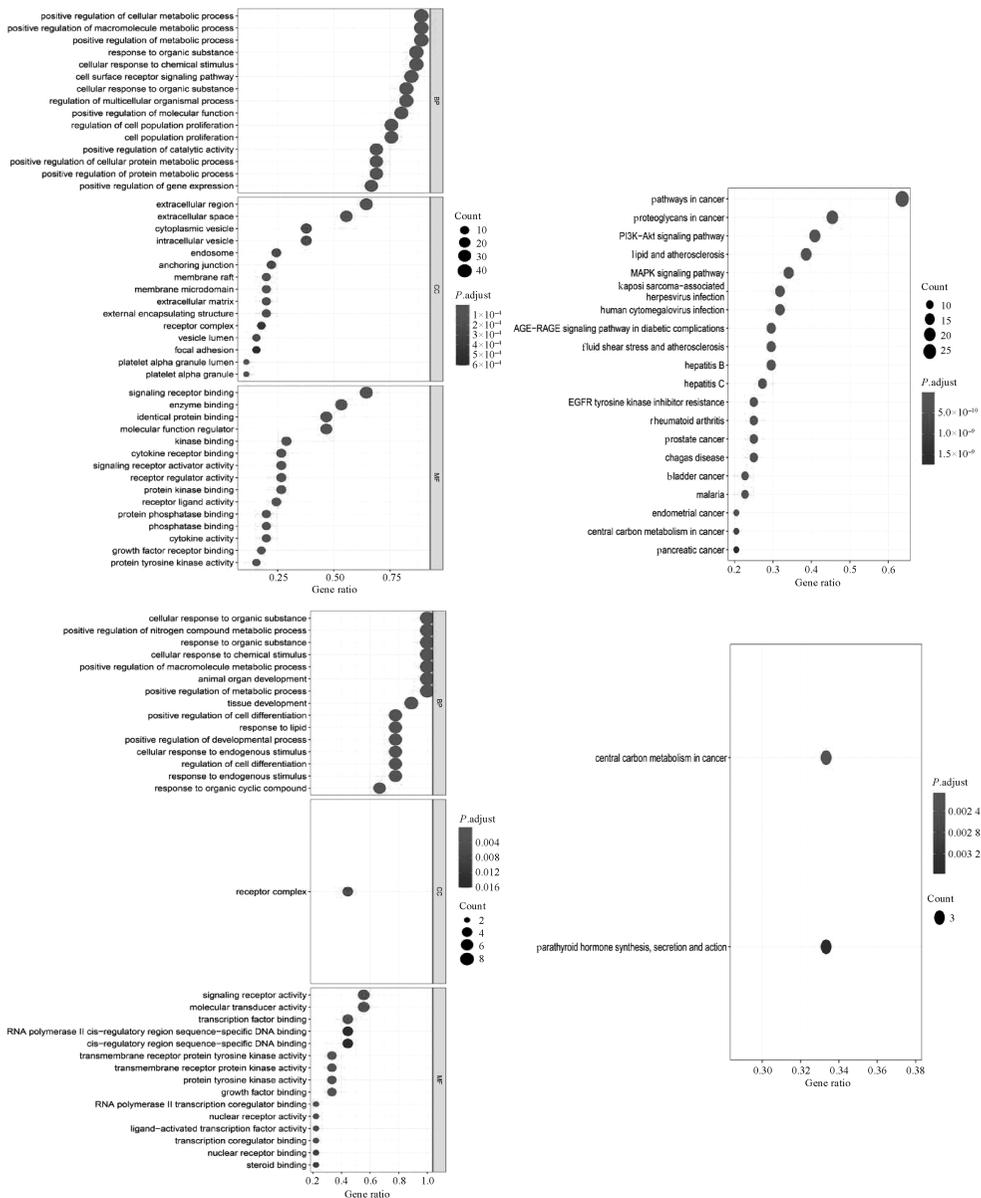


图 5 脉络舒通丸治疗痔疮 PPI 网络模块 GO 和 KEGG 富集分析结果

Fig 5 GO and KEGG enrichment analysis of PPI network module of Mailuo Shutong pills in the treatment of hemorrhoids

流感、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、细胞凋亡、流体切应力与动脉粥样硬化、非小细胞肺癌、胰腺癌、癌症的中枢代谢、结肠癌、子宫内膜癌及膀胱癌,见图 5—6。

2.4 药物-成分-靶点-通路网络图

对模块网络中的度值、紧密度和介数 3 个参数进行筛选得到 8 个核心基因,分别为蛋白激酶 B (Akt) 1、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、白细胞介素 6 (IL-6)、表皮生长因子受体 (EGFR)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、雌激素受体 1 (ESR1)、缺氧诱导因子 1A (HIF1A) 和肿瘤坏死因子 (TNF)。对其进行分析,选择其中的部分通路进行了可视化,见图 7;将分析结果导入 Cytoscape 软件绘制药物-成分-靶点-通路网络图,见图 8。

2.5 分子对接

使用 AutoDockTools 1.5.6 软件对 8 个关键靶点及其相对应的化合物进行分子对接。选择部分对接结果进行可视化处理,见图 9。一般来说,结合能越小,对接效果越好。

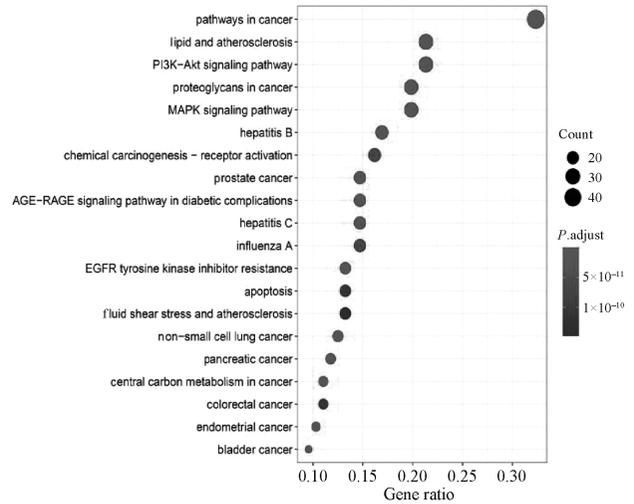
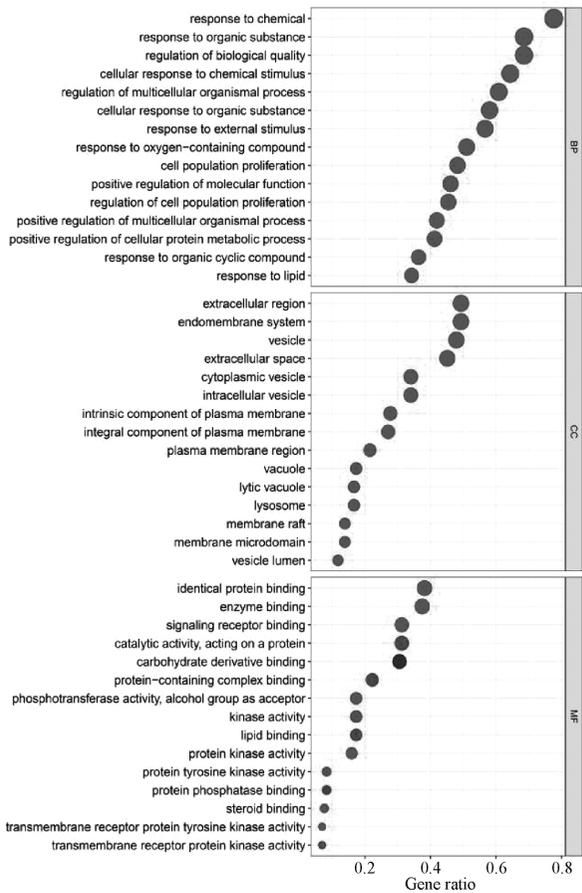


图 6 脉络舒通丸治疗痔疮 PPI 网络 GO 和 KEGG 富集分析结果

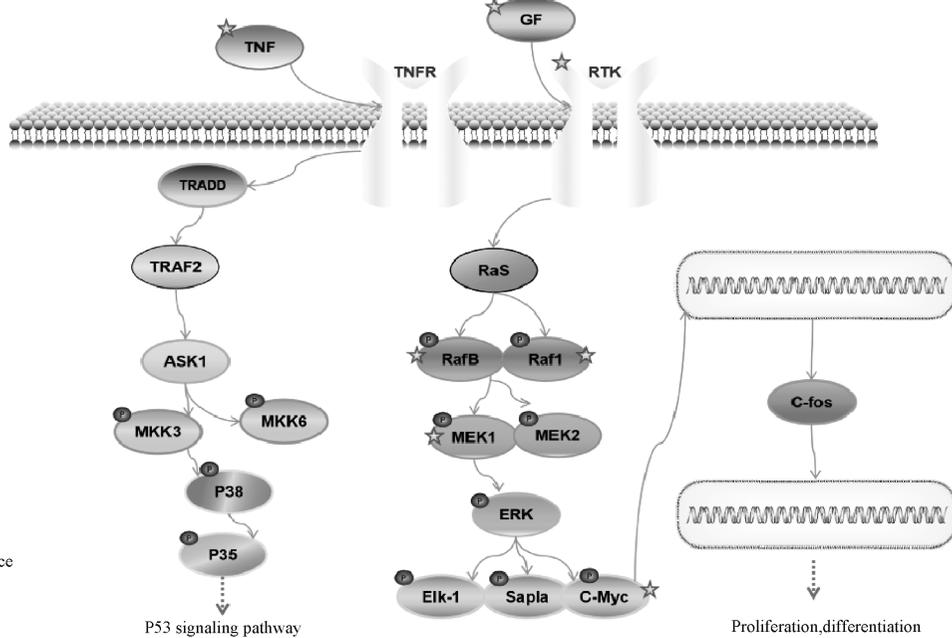
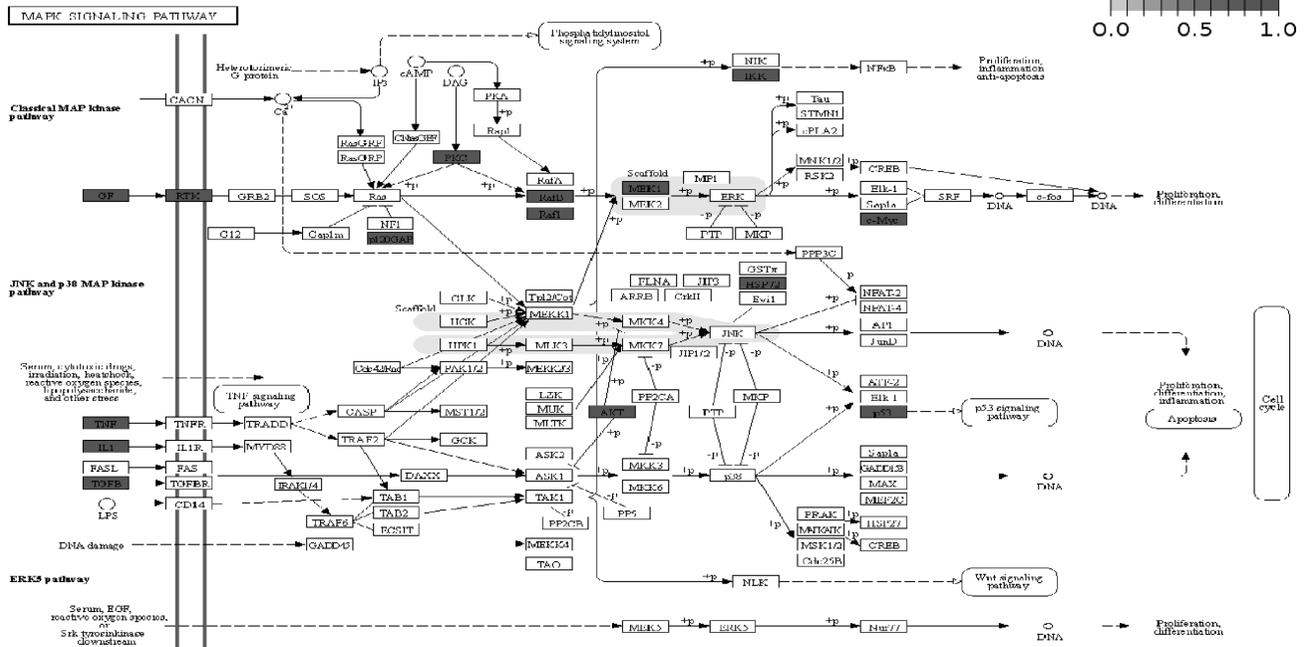
Fig 6 GO and KEGG enrichment analysis of PPI network of Mailuo Shutong pills in the treatment of hemorrhoids

3 讨论

痔疮是肛管皮肤下静脉丛扩张、屈曲形成的柔软静脉团，其主要特征为肛门疼痛、有坠胀感、瘙痒和肛周湿疹等。该病是常见的肛肠类疾病，可发生于任意年龄。研究结果发现，痔疮在 20~40 岁人群中较多见，且随着年龄的增长而加重^[6]。部分患者由于患有痔疮，恐惧排便，久之导致便秘，反而加重原有痔疮的病情。余文美等^[7]的研究结果发现，脉络舒通丸对于痔疮过程中的红肿热痛以及术后的创面恢复具有显著疗效，能有效抑制炎症反应。

本研究通过网络药理学与分子对接的方法预测了脉络舒通丸治疗痔疮的作用机制。通过数据库与文献检索得到脉络舒通丸中的 215 个化合物与 310 个靶点，通过关键靶点的筛选以及分子对接的验证发现了脉络舒通丸发挥作用可能的关键化学成分。如芒柄花素是黄芪和甘草中的化学成分，为异黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化、提高免疫功能、抗肿瘤及雌激素样作用等功效^[8]。张彦平等^[9]通过动物实验发现，芒柄花素可以提升小鼠胸腺及脾脏的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞数量，促进小鼠免疫相关细胞因子、淋巴细胞增殖，进一步提高机体细胞免疫和体液免疫的功能。槲皮素是黄芪、黄柏、金银花和甘草的共有化学成分，为黄酮类化合物，具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤及调节免疫等功效^[10]。司丽君等^[11]的研究结果发现，槲

皮素具有良好的抗炎活性，能减少炎症细胞活性氧和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的释放，可以选择性抑制环氧合酶 2 (COX-2)，还能促进小鼠脾淋巴细胞的增殖。任改艳等^[12]通过实验证实了槲皮素对脂多糖诱导小鼠 RAW264.7 细胞炎症具有抑制作用，具体的机制可能是槲皮素参与调控 Toll 样受体 4/核因子 κ B (NF- κ B) 通路，从而抑制 COX-2 和细胞炎症因子 IL-6、TNF- α 及白细胞介素 1 β 的表达。木犀草素是金银花的活性成分，为黄酮类化合物，具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗氧化和抗病毒等多种功效^[13]。研究结果表明，木犀草素具有显著的抗炎作用，主要通过降低多种促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 和白细胞介素 8 等)、趋化因子(如 MCP-1) 的表达而发挥作用^[14]。木犀草素的抗炎活性还与其调控促炎基因相关。NF- κ B 是促炎基因表达调节的因子之一，正常情况下 NF- κ B 与其抑制蛋白互相结合存在于细胞质中不表达活性，一旦受到刺激，抑制蛋白被降解，NF- κ B 被释放，从而诱导多种靶基因转录，加剧炎症反应^[15-16]。Kim 等^[17]的研究结果发现，木犀草素可以通过干扰 P300 与 TNF- α 启动子区间结合，减少乙酰化酶(HAT)与 NF- κ B 和 TNF- α 乙酰化的相互作用，进而抑制 NF- κ B 下游促炎因子转录，减轻炎症反应。汉黄芩素是苍术的活性成分，为黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗病毒和神经保护等功效。有研究结果表明，汉黄芩素能抑制脂多糖诱导的炎症介



五角星表示脉络舒通丸作用的靶点

Five pointed star represents the target of Mailuo shutong pills

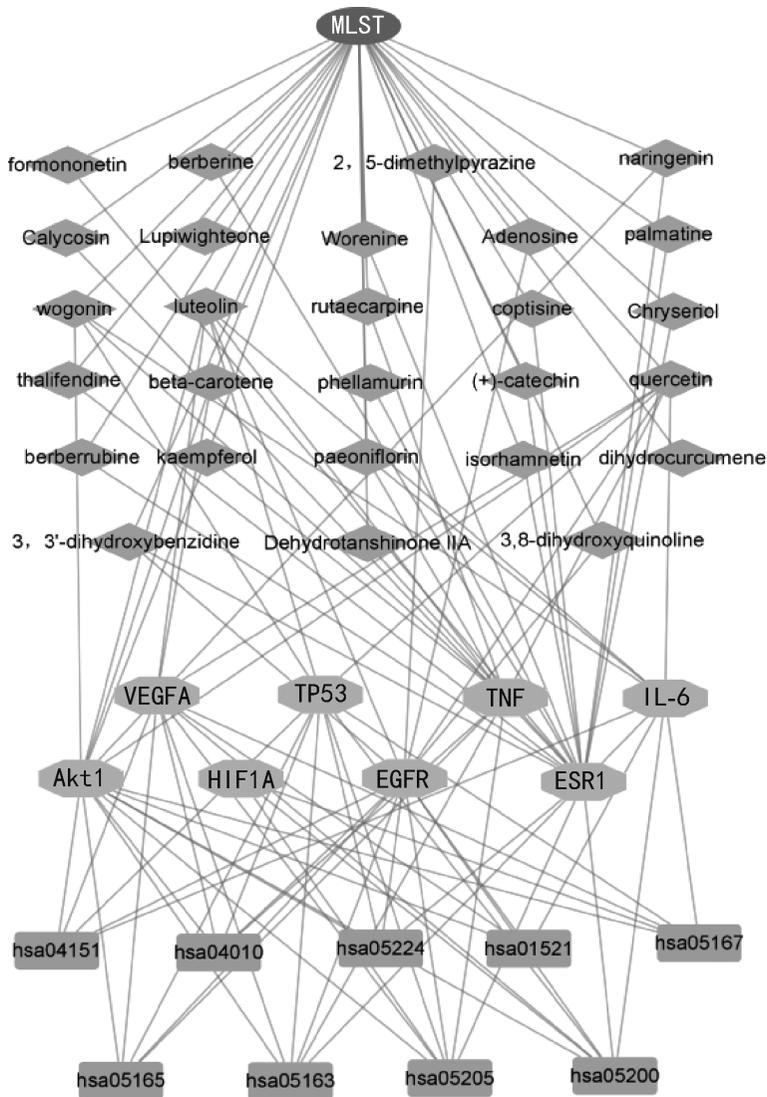
图7 脉络舒通丸作用于MAPK信号通路示意图

Fig 7 Schematic diagram of MAPK signaling pathway acted by Mailuo Shutong pills

质一氧化氮和前列腺素 E2 的产生,同时对 COX-2 有直接的抑制作用^[18]。Tang 等^[19]发现,汉黄芩素能够提高自然杀伤细胞的杀伤作用和巨噬细胞的吞噬作用,剂量依赖性地增加细胞因子白细胞介素 1 α 、TNF- α 的转录水平,抑制 NF- κ B 的下游表达,表明汉黄芩素有良好的抗炎活性。

对成分-靶点网络和 PPI 网络进行分析,同时查阅相关文献,最终发现 Ak1、TP53、IL-6、EGFR、VEGFA、ESR1、HIF1A 和 TNF 可能是药物发挥作用的关键靶点。脉络舒通丸可能通过

抑制炎症反应、提高免疫和促进细胞增殖等多个分子机制来发挥治疗痔疮的作用。在痔疮的发生发展以及愈合的过程中会引发一系列的炎症反应^[20]。IL-6、TNF- α 是重要的促炎因子,在炎症反应中发挥了重要作用^[21-23]。IL-6、TNF- α 等炎症因子所诱导的免疫机制在抗菌抗感染的同时,也会不可避免的对感染部位造成一定的炎症病理性损害^[24-25]。林巧娟等^[26]对大鼠痔疮术后的创面愈合阶段中血清炎症因子的表达量进行了研究,发现使用肛愈散治疗后 IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达量



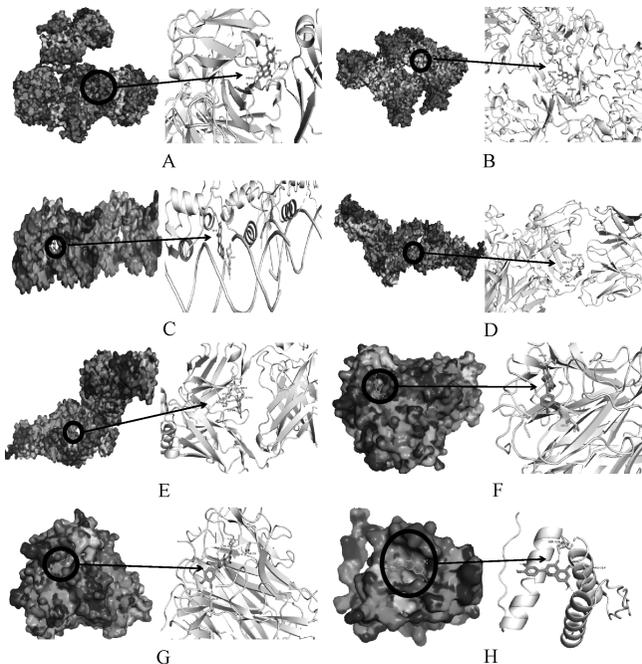
圆形代表药物,菱形代表关键化合物,正八边形代表关键靶点,矩形代表通路;hsa05200 为癌症通路,hsa05205 为癌症中的蛋白多糖,hsa05163 为人类巨细胞病毒感染,hsa05165 为人乳头瘤病毒感染,hsa05167 为卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染,hsa04151 为 PI3K-Akt 信号通路,hsa01521 为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性,hsa04010 为 MAPK 信号通路,hsa05224 为乳腺癌
 circles represent drugs, diamonds represent key compounds, regular octagons represent key targets, and rectangles represent pathways.
 hsa05200 means cancer pathway, hsa05205 means proteoglycan in cancer, hsa05163 means human cytomegalovirus infection, hsa05165 means human papillomavirus infection, hsa05167 means Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection, hsa04151 means PI3K-Akt signaling pathway, hsa01521 means EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, hsa04010 means MAPK signaling pathway, and hsa05224 means breast cancer

图 8 药物-成分-靶点-通路网络图

Fig 8 Drug-component-target-pathway network

均显著降低。分子对接结果表明,脉络舒通丸中槲皮素、木犀草素等化合物与 IL-6、TNF- α 有较强的结合能力,并且能抑制 TNF- α 、IL-6 的产生^[27]。EGFR 是广泛分布于人体各组织细胞膜上的糖蛋白,具有酪氨酸激酶的活性,EGFR 及其配体是细胞信号传导系统的一部分,研究表明,EGFR 的信号传导关乎细胞的凋亡、增殖、分化、迁移和细胞周期循环^[28]。有研究结果发现,EGFR 可以加速创面细胞分裂,促进细胞增殖,改变细胞的趋化性,增加细胞的迁移从而加速创面愈合^[29]。

VEGFA 是作用较强的一种促血管生长因子,是新生血管形成中心调控因子的有丝分裂原,其表达对血管内皮细胞的异常增殖具有重要作用^[30]。胡春华等^[31]通过对临床患者组织微血管的观测,认为 VEGFA 参与了痔疮的形成过程,抑制 VEGFA 的表达有利于痔疮的恢复。槲皮素是脉络舒通丸的一种有效成分,分子对接结果显示,其与 VEGFR 和 EGFR 有较强的结合能力。王晓庆等^[32]通过血管增生模型观测槲皮素对于血管生成的影响,发现槲皮素能抑制 VEGF 和碱性成纤维生长因子所



A. 槲皮素与 VEGFA (结合能: -38.0744 kJ/mol); B. 槲皮素与 EGFR (结合能: -33.8904 kJ/mol); C. 小檗碱与 ESR1 (结合能: -40.5848 kJ/mol); D. 木犀草素与 IL-6 (结合能: -35.1456 kJ/mol); E. 槲皮素与 IL-6 (结合能: -33.8904 kJ/mol); F. 槲皮素与 TNF (结合能: -29.7064 kJ/mol); G. 木犀草素与 TNF (结合能: -30.1248 kJ/mol); H. 木犀草素与 TP53 (结合能: -29.2880 kJ/mol)

A. quercetin act on VEGFA (affinity: -38.0744 kJ/mol); B. quercetin act on EGFR (affinity: -33.8904 kJ/mol); C. berberine act on ESR1 (affinity: -40.5848 kJ/mol); D. luteolin act on IL-6 (affinity: -35.1456 kJ/mol); E. quercetin act on IL-6 (affinity: -33.8904 kJ/mol); F. quercetin act on TNF (affinity: -29.7064 kJ/mol); G. luteolin act on TNF (affinity: -30.1248 kJ/mol); H. luteolin act on TP53 (affinity: -29.2880 kJ/mol)

图 9 分子对接

Fig 9 Molecular docking

诱导的血管生成,同时对内皮细胞增殖具有抑制作用^[33]。脉络舒通丸可能是通过调节上述靶点来发挥治疗痔疮的作用。

GO 与 KEGG 富集分析结果显示,脉络舒通丸有效成分调控的靶点集中在多种 BP、CC 和 MF 上,如细胞对化学刺激的反应、多细胞生物过程的调控、细胞对有机物质的反应、对外部刺激的反应、对含氧化合物的响应、细胞增殖及对分子功能的正向调节等。脉络舒通丸治疗痔疮可能是作用于 PI3K-Akt 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、MAPK 信号通路、癌症通路、癌症中的蛋白多糖、人类巨细胞病毒感染、人乳头瘤病毒感染、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染及乳腺癌等信号通路。这些通路与痔疮的发生发展关系密切。MAPK 信号通路主要调控炎症相关基因的表达、细胞能量代谢、细胞增殖和凋亡等,该通路的激活途径相对保守^[34-35]。

综上所述,脉络舒通丸可以通过调控炎症反应来治疗痔疮以及痔疮术后创面的愈合。本研究采用网络药理学方法,探索

了脉络舒通丸治疗痔疮的作用机制并通过分子对接验证。在系统层面揭示了脉络舒通丸可能是通过抑制炎症反应、提高免疫、促进细胞增殖等多个分子机制来发挥治疗痔疮的作用。然而,本研究主要基于数据分析开展研究,因此需要进一步的体内、体外实验来验证研究结果。

参考文献

- [1] 杨洋. 痔疮的发病与治疗[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(88): 40-41.
- [2] 王斌. 吻合器痔上黏膜环切术与传统痔疮切除术治疗痔疮的效果比较研究[J]. 继续医学教育, 2017, 31(6): 93-94.
- [3] 关威, 李师, 张晓明. 中医治“痔”的古代文献研究[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(6): 10-13, 18.
- [4] 郭增, 刘春强. 中医药治疗痔疮的研究进展[J]. 大众科技, 2018, 20(12): 22-25.
- [5] 李梦丽, 宋红旗. 痔疮的临床治疗研究进展[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(3): 88-89.
- [6] 张慧, 史圣华, 莫日根, 等. 痔病发病原因的总结与分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(5): 43-44.
- [7] 余文美, 王建民. 基于血清 IL-6、IFN- γ 观察脉络疏通丸治疗湿热壅滞型混合痔术后水肿的临床疗效[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(1): 34-36.
- [8] 白月, 王红芳, 黄怀鹏. 芒柄花素药理作用的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(2): 425-432.
- [9] 张彦平, 邓康, 贾宁, 等. 芒柄花素对免疫抑制小鼠免疫功能影响的研究[J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(3): 922-930.
- [10] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.
- [11] 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.
- [12] 任改艳, 张步有, 黄剑林. 槲皮素对 LPS 诱导小鼠 RAW264.7 细胞炎症的保护作用[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1795-1799.
- [13] 王琪, 李坤伟, 周长征. 木犀草素的药理作用及制剂研究进展[J]. 北京联合大学学报, 2022, 36(1): 59-63.
- [14] 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.
- [15] 韩宁馨, 孙雅丽, 盛帅, 等. 木犀草素对氧化应激和炎症的调控机制[J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 2856-2861.
- [16] KRACHT M, MÜLLER-LADNER U, SCHMITZ M L. Mutual regulation of metabolic processes and proinflammatory NF- κ B signaling[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(4): 694-705.
- [17] KIM E, YOON K D, LEE W S, et al. Syk/Src-targeted anti-inflammatory activity of Codariocalyx motorius ethanolic extract[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(1): 185-193.
- [18] 任晓东, 符伟, 张晓芸, 等. 天然产物汉黄芩素的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(9): 777-784.
- [19] TANG N Y, YANG J S, CHANG Y H, et al. Effects of wogonin on the levels of cytokines and functions of leukocytes associated with NF-kappa B expression in Sprague-Dawley rats[J]. In Vivo, 2006, 20(4): 527-532.

(下转第 1450 页)