

基于网络药理学的黄芩抗炎作用机制研究

雷奇林¹, 黄雅兰¹, 钟茜¹, 梁杰³, 吴雨晴³, 苏青^{1,2*}

1. 成都医学院药学院, 四川 成都 610083

2. 结构特异性小分子药物研究四川省高校重点实验室, 四川 成都 610083

3. 成都医学院临床医学院, 四川 成都 610500

摘要: **目的** 运用网络药理学的方法探究黄芩抗炎的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学分析平台 (TCMSP) 数据库搜索黄芩中的成分, 结合“类药五原则”与“口服生物利用度>30%”筛选黄芩活性成分。采用 PharmMapper 网络服务器预测其作用靶点, 并采用 Cytoscape 3.4.0 软件构建黄芩活性成分-预测靶点网络。在 TTD 数据库中以“Anti-inflammatory”为关键词搜索抗炎靶点, 使用 String 数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用分析, 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络, 并将其与活性成分-预测靶点融合, 获得黄芩活性成分的抗炎作用靶点。使用 DAVID 数据库对黄芩抗炎作用靶点进行 KEGG 通路富集分析, 以探究黄芩抗炎的作用机制。**结果** 获得黄芩中具有类药性、口服吸收良好的 28 个成分, 包括黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等黄酮类成分, 表小檗碱、黄连碱等生物碱类成分以及二氢木蝴蝶素等酚类物质。黄芩抗炎作用的主要靶点有丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (TNFRSF1A)、表皮生长因子受体 (EGFR)、E-选择素 (SELE) 等。其中丹参素、表儿茶素、黄连碱等成分主要作用于 MAPK14; 红花素等作用于 TNFRSF1A; 二氢木蝴蝶素 A、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄烷酮、黄芩苷等成分主要作用于 EGFR。KEGG 分析得到与黄芩抗炎作用有关的通路 11 条, 主要涉及肿瘤坏死因子信号通路、MAPK 信号通路等。**结论** 黄芩中的活性成分主要通过 MAPK14、EGFR、TNFRSF1A、SELE 等靶点抑制炎症因子的产生、抑制炎症因子与相应受体结合、阻断炎症反应的启动等, 最终发挥抗炎效应。

关键词: 黄芩; 抗炎; 黄芩苷; 表小檗碱; 二氢木蝴蝶素; 丝裂原活化蛋白激酶; 肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A; 表皮生长因子受体

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)15-3523-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.15.009

Anti-inflammatory mechanism of *Scutellariae Radix* based on network pharmacology

LEI Qi-lin¹, HUANG Ya-lan¹, ZHONG Qian¹, LIANG Jie³, WU Yu-qing³, SU Qing^{1,2}

1. College of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China

2. Key Laboratory of Structural Specific Small Molecule Drugs of Universities and Colleges in Sichuan Province, Chengdu 610083, China

3. College of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: Objective To explore the anti-inflammatory mechanism of *Scutellariae Radix* (SR) by the network pharmacology. **Methods** Firstly, the components in SR were searched through TCMSP database and screened with “Lipinski rule” and “Oral Bioavailability > 30%” rules. The targets of above components selected by PharmMapper web server and Cytoscape 3.4.0 was used to build a network between components and targets (component-target network, CTN). Secondly, “anti-inflammatory” targets was searched from Therapeutic Target Database (TTD) with keyword “anti-inflammatory”, and targets retrieved were used to build a protein-protein interaction (PPI) network based on the analysis by String database. To obtain anti-inflammatory targets of the active components in SR, the PPI network was fused with the CTN. Finally, the DAVID database was used to perform KEGG pathway enrichment analysis in order to explore the anti-inflammatory mechanism of SR. **Results** Twenty-eight components in SR were obtained, including flavonoids such as baicalin, baicalein, wogonin, wogonoside, etc, alkaloids such as berberine, and epiberberine,

收稿日期: 2018-02-23

基金项目: 四川省大学生创新训练项目 (201613705079); 四川省大学生创业训练项目 (201613705091)

作者简介: 雷奇林 (1994—), 学士, 从事计算机辅助药物设计研究。Tel: 15520831667 E-mail: 1144120488@qq.com

*通信作者 苏青, 硕士生导师, 主要从事中药提取物质量研究。Tel: 13551266357 E-mail: 743591781@qq.com

and phenols such as dihydromyricetin, etc. Mitogen-activated protein kinase (MAPK14), tumor necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A), epidermal growth factor receptor (EGFR), and E-selectin (SELE) were the main targets of SR' anti-inflammatory effect. Salvigenin, epicatechin, and astragalusine mainly acted on MAPK14; Carthamidin acted on TNFRSF1A; Dihydromubutin A, 5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone, 5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone, baicalin, and other components mainly acted on EGFR. There were 11 KEGG pathways, mainly related to TNF signaling pathways, MAPK signaling pathway, etc. **Conclusion** There are three main anti-inflammatory mechanisms in SR, which can inhibit the production of inflammatory factors, inhibit the binding of inflammatory factors to their respective receptors, and block the initiation of inflammatory reactions.

Key words: *Scutellariae Radix*; anti-inflammatory; baicalin; epiberberine; dihydrooroxylin; mitogen-activated protein kinase; tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A; epidermal growth factor receptor

黄芩始载于《神农本草经》，为唇形科多年生草本植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根。其味苦、性寒，具有清热燥湿、止血安胎、泻火解毒、抗炎、抗癌、抗菌、抗病毒等功效^[1]，但其抗炎的作用机制研究较多地停留在整体动物指标层面，应用网络药理学方法的研究较少。与化学药通常作用于单一靶点不同，中医药的治疗作用体现在对复杂疾病的辨证施治，强调整体性，体现了中药多成分-多靶点-多途径作用的理念^[2]。但中药复杂的作用机制使得其深入研究存在较大的困难。随着系统生物学的出现，运用网络药理学方法可以建立复杂成分的分子网络与多重靶点、基于靶点蛋白的蛋白质与基因的相互作用关系，以促进活性化合物的研究^[3]，为探究活性化合物与其作用靶点之间的相互关系提供更好的方法。本研究旨在寻找黄芩中具有成药性、口服吸收较好的成分，并预测这些成分的抗炎作用靶点及相关信号通路，为黄芩抗炎作用的深入研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 黄芩活性成分的搜集与筛选

在中药系统药理学分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 中输入关键词“黄芩”，得到 286 种活性成分信息。类药五原则是化合物成药的必需条件^[4]，包括相对分子质量 < 500、氢键供体数目 (Hdon) < 5、氢键受体数目 (Hacc) < 10、油水分配系数 (AlogP) < 5、可旋转键的数量不超过 10 个。口服给药是中药制剂最常见的给药途径^[5]，口服生物利用度 (OB) 是评价中药临床药效的有效指标。本研究结合“类药五原则”与“OB > 30%”^[6]及文献报道^[7]筛选出黄芩中可被口服吸收的 28 种活性成分。

1.2 黄芩活性成分作用靶点的预测与筛选

通过 TCMSP 数据库和 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)^[8]查找并导出 28 个活性

成分的三维化学结构数据，保存为 mol2 格式。为了预测黄芩潜在的作用靶点，将这 28 种成分以 mol2 格式输入 PharmMapper (<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/index.php>) 活性成分服务器中执行反向对接^[9]。将选择靶点集 (select target set) 设置为“仅人类蛋白质靶点” [human protein targets only (v2010, 2241)]，其余参数不变。下载每个成分的反向对接预测结果，将对接得分 Z 值以降序排列，选取每个成分的前 50 个靶点用于后续研究。

1.3 活性成分-预测靶点网络的构建

将黄芩的活性成分与相关预测靶点导入 Cytoscape 3.4.0 (<http://www.cytoscape.org/>)^[10]软件中构建活性成分-靶点网络，以探究黄芩的药理学作用机制。Cytoscape 是一个开放源码的生物信息分析软件，其核心架构是网络，每个节点 (node) 是基因、蛋白质或分子，节点与节点之间的连接 (edge) 代表这些生物分子之间的相互作用，一个节点的度 (degree) 值表示网络中节点与节点相连的数目，度值越大，则这个靶点越有可能是化合物的关键作用靶点。

1.4 抗炎相关靶点蛋白的搜集

Therapeutic Target Database (TTD, <https://db.idrblab.org/ttd/>) 可提供已知或正在探索的可用作治疗的蛋白靶点和核苷酸靶点信息，以及与之相对应的疾病、通路和相应的药物/配体信息^[11]。以“anti-inflammatory”为关键词进行搜索，收集与抗炎相关的蛋白信息。

1.5 抗炎相关靶点确认与活性成分-抗炎靶点网络的构建

将 TTD 中得到的靶点输入 String 10.0^[12]中预测靶点与靶点之间的相互作用关系，选取打分值大于 0.7 作为蛋白之间相互作用的高置信度依据。将结果分别输入 Cytoscape 3.4.0 中构建抗炎靶点蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络。

使用 Cytoscape 3.4.0 中 Merge 功能将化合物-预测靶点网络与抗炎的 PPI 网络合并,选取网络中的交集,存在交集的蛋白即黄芩抗炎作用靶点。通过构建的抗炎靶点网络,系统分析黄芩抗炎的靶点。

1.6 KEGG 通路富集分析

使用 DAVIDv 6.8 数据库^[13]对黄芩抗炎网络中的蛋白进行 KEGG 生物通路富集分析,并以 $P < 0.05$ 作为显著功能与通路的临界值。利用 Cytoscape 3.4.0 构建黄芩抗炎作用活性成分-靶点-通路网络。

2 结果

2.1 黄芩中的口服可吸收活性成分

口服给药是一种方便且普遍的药物投送方式,一些在水中溶解度不高的天然成分经口服摄入之后

效果不理想。因此,本研究结合“类药五原则”与“OB>30%”筛选出黄芩中 28 个可被吸收的化合物,AlogP、Hdon 及 Hacc 见表 1。

2.2 黄芩活性成分-预测靶点网络

黄芩活性成分-预测靶点网络(图 1)中共包括 312 个节点(28 个化合物节点与 284 个靶点节点),组成了 1 400 条相互作用关系。在黄芩活性成分-预测靶点网络中,靶点的平均度值为 8.97,其中有 10 个靶点能与 15 个及以上化合物发生相互作用(表 2),这体现了黄芩多成分、多靶点共同作用的机制。度值 ≥ 15 的关键靶点包括血管生成蛋白(angiotensin)、细胞分裂蛋白激酶 6(cell division protein kinase 6)、细胞周期蛋白 T1(cyclin-T1)、尿苷一磷酸合酶(uridine 5-monophosphate synthase)、酪氨酸蛋白激

表 1 黄芩中的可吸收活性成分及其参数

Table 1 Absorbable active components and their parameters in *Scutellariae Radix*

编号	化合物	相对分子质量	AlogP	Hdon	Hacc	OB/%
1	黄芩苷(baicalin)	460.42	0.84	6	11	29.53
2	汉黄芩苷(wogonoside)	460.39	0.82	5	11	N/A
3	表儿茶素(ent-epicatechin)	290.29	1.92	5	6	48.96
4	汉黄芩素(wogonin)	284.28	2.59	2	5	30.68
5	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenyl chroman-4-one	270.30	2.82	1	4	55.23
6	去甲汉黄芩素(norwogonin)	270.25	2.33	3	5	39.40
7	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxy flavone	344.34	2.55	2	7	31.71
8	黄连碱(coptisine)	320.34	3.25	0	4	30.67
9	金合欢素(acacetin)	284.28	2.59	2	5	34.97
10	黄芩素(baicalein)	270.25	2.33	3	5	33.52
11	表小檗碱(epiberberine)	336.39	3.45	0	4	43.09
12	5,8,2'-trihydroxy-7-methoxy flavone	300.28	2.32	3	6	37.01
13	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxy flavone	376.34	2.02	4	9	33.82
14	红花素(carthamidin)	288.27	2.03	4	6	41.15
15	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxy chalcone	302.30	2.62	4	6	69.04
16	二氢黄芩苷(dihydrobaicalin)	272.27	2.30	3	5	40.04
17	枇杷叶醇/黄烷酮(eriodyctiol/flavanone)	288.27	2.03	4	6	41.35
18	丹参素(salvigenin)	328.34	2.82	1	6	49.07
19	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxy flavone	330.31	2.30	3	7	45.05
20	5,7,2',6'-tetrahydroxy flavone	286.25	2.07	4	6	37.01
21	二氢木蝴蝶素 A(dihydrooroxilin A)	286.30	2.55	2	5	38.72
22	黄芩黄酮 II(skullcap flavone II)	374.37	2.54	2	8	69.51
23	降穿心莲黄酮(panicolin)	314.31	2.57	2	6	76.26
24	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxy flavone	300.28	2.32	3	6	36.56
25	黄芩新素(neobaicalein)	374.37	2.54	2	8	104.34
26	二氢木蝴蝶素(dihydrooroxilin)	286.30	2.55	2	5	66.06
27	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxy flavanone	302.30	2.28	3	6	36.63
28	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxy flavanone	302.30	2.28	3	6	74.24

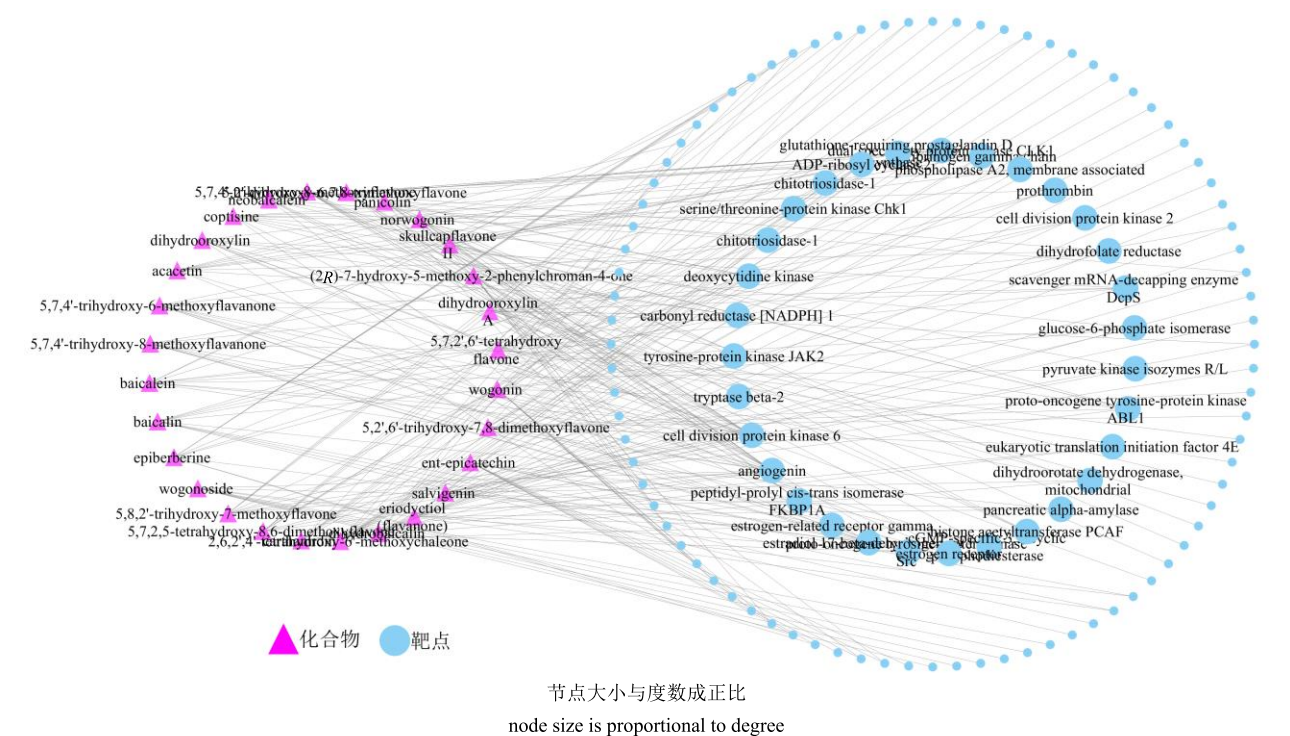


图 1 黄芩活性成分-预测靶点相互作用网络

Fig. 1 Active ingredients-prediction targets interaction network of *Scutellariae Radix*

表 2 活性成分-预测靶点网络的关键靶点及其拓补学性质
Table 2 Key targets of active ingredients-prediction target network and its topological properties

靶蛋白	靶基因	介数	度数
angiogenin	ANG	0.035 135 57	24
cell division protein kinase 6	CIPK9	0.023 486 47	21
cyclin-T1	CCNT1	0.014 583 52	19
uridine 5-monophosphate synthase	UMPS	0.017 031 43	18
tyrosine-protein kinase HCK	HCK	0.011 560 73	17
ADP-ribosyl cyclase 2	BST1	0.021 121 46	17
carbonyl reductase [NADPH] 1	CBR1	0.008 839 57	15
deoxycytidine kinase	DCK	0.011 381 77	15
glucose-6-phosphate isomerase	G6PI	0.015 059 84	15
fibrinogen gamma chain	FIBG	0.010 897 85	15

酶 HCK (tyrosine-protein kinase HCK)、ADP 核糖基化酶 2 (ADP-ribosylcyclase 2)、NADPH 羧基还原酶 1 (carbonyl reductase [NADPH] 1)、脱氧胞苷激酶 (deoxycytidine kinase)、葡萄糖-6-磷酸异构酶 (glucose-6-phosphate isomerase)、纤维蛋白原 γ 链 (fibrinogen gamma chain)。

2.3 黄芩抗炎作用相关靶点的确证与化合物-抗炎靶点网络的构建

在 TTD 中检测到 9 个与抗炎相关的蛋白 (表 3), 其 PPI 网络 (图 2) 中, 共有 6 个相互作用靶

表 3 TTD 中抗炎相关靶点
Table 3 Anti-inflammatory related targets in TTD

基因	靶点名称
TNFRSF1A	tumour necrosis factor receptor-1 (TNFR1)
Drd2	D(2) dopamine receptor
EGFR	epidermal growth factor receptor
ERBB2	receptor protein-tyrosine kinase erbB-2
SELE	E-selectin
IL23R	interleukin-23 receptor
MIF	macrophage migration inhibitory factor
MAPK14	mitogen-activated protein kinase 14
ALOX15	arachidonate 15-lipoxygenase

点, 组成 6 条相互作用关系。

使用 Cytoscape 3.4.0 merge 功能将活性成分-预测靶点网络与 TTD 中的抗炎靶点 PPI 网络融合, 取其交集部分 (图 3), 得到黄芩中发挥抗炎作用的化合物有 20 个, 作用靶点有有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK14)、受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-2 (ERBB2)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 1A (TNFRSF1A)、表皮生长因子受体 (EGFR)、E-选择素 (SELE)、巨噬细胞移动抑制因子 (MIF), 其拓补学性质见表 4。其中丹参素、表儿茶素、黄连碱等成分主要作用于 MAPK14; 红花素等作用于 TNFRSF1A; 二氢木

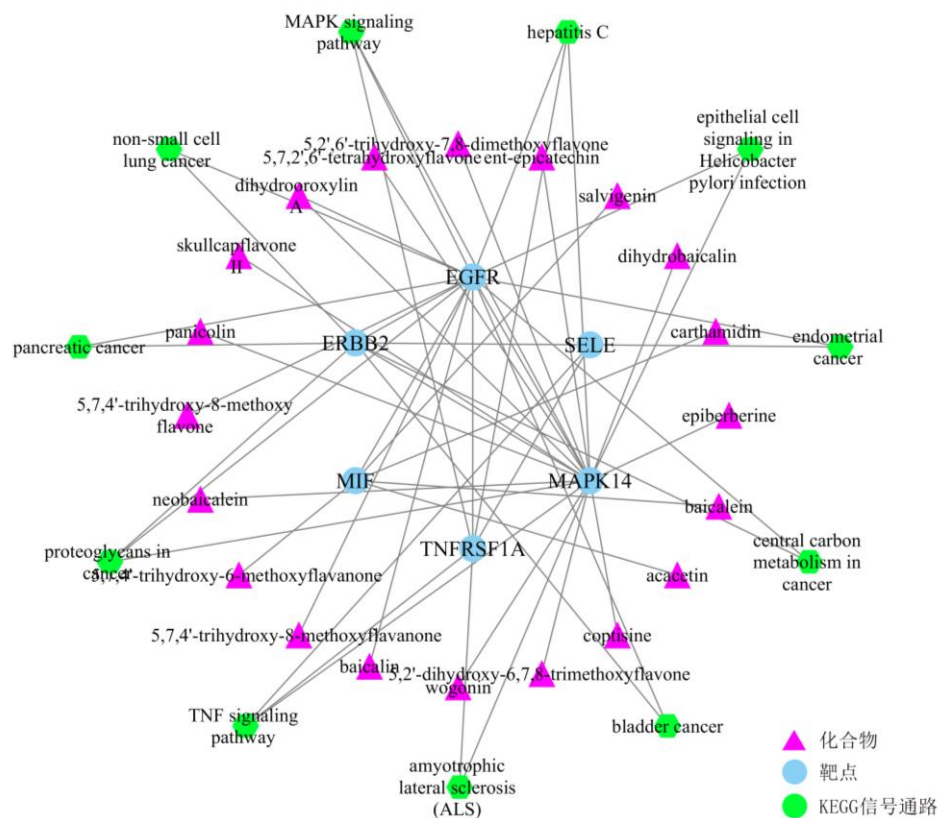


图4 黄芩抗炎活性成分-靶点-KEGG 通路网络

Fig. 4 Active components-targets-KEGG pathway network map

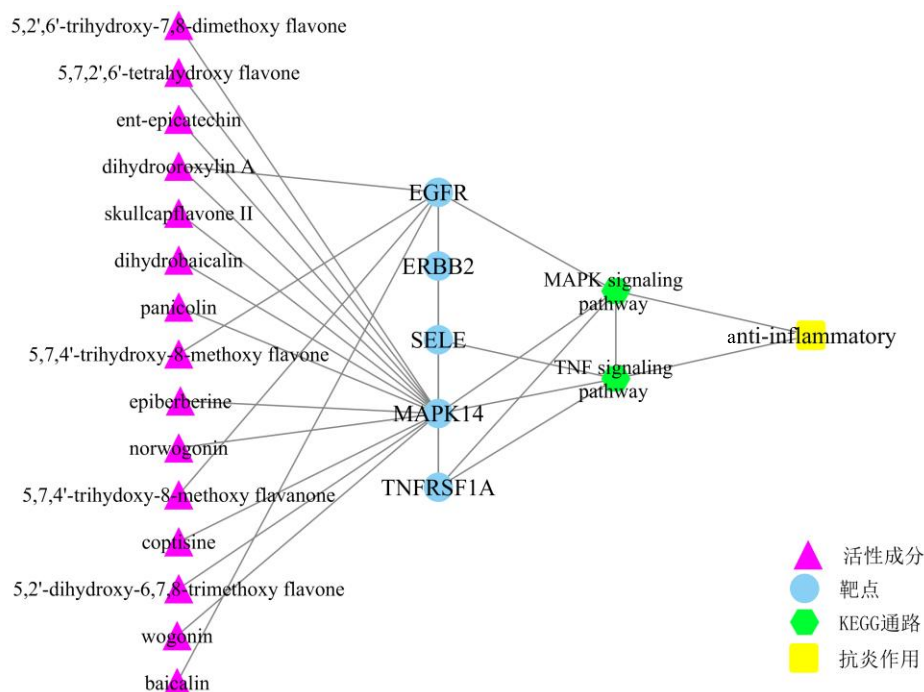


图5 与抗炎相关的活性成分-靶点-KEGG 通路网络图

Fig. 5 Anti-inflammatory-related active ingredient-target-KEGG pathway network map

表 6 黄芩抗炎成分与 MAPK14 和 EGFR 反向对接得分
Table 6 Reverse docking score of anti-inflammatory components in *Scutellariae Radix* with MAPK14 and EGFR

化合物	反向对接靶点得分	
	MAPK14	EGFR
表儿茶素	1.410 05	
汉黄芩素	1.097 94	
5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	1.212 31	
黄连碱	0.926 65	
表小檗碱	1.575 36	
二氢黄芩苷	2.398 19	
5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxy flavone	0.977 49	
5,7,2',6'-tetrahydroxy flavone	1.111 13	
二氢木蝴蝶素 A	1.143 91	1.167 35
黄芩黄酮 II	1.096 30	
降穿心莲黄酮	1.141 91	
黄芩新素	1.080 79	
5,7,4'-trihydroxy-8-methoxy flavone		1.326 73
5,7,4'-trihydroxy-8-methoxy flavanone		1.354 94
黄芩苷 (baicalin)		2.414 64

3 讨论

文献报道^[14-17]黄芩中的黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素等黄酮类化合物具有抗炎活性。本研究结果显示黄芩中的黄连碱、表小檗碱等生物碱及二氢木蝴蝶素、二氢木蝴蝶素、降穿心莲黄酮等成分也显示了抗炎活性。MAPK14、TNFRSF1A、EGFR、SELE 等是黄芩抗炎的主要作用靶点，黄芩中的抗炎活性成分可直接作用于 MAPK14、EGFR 发挥抗炎作用，也可间接作用于其他靶点而发挥抗炎作用（图 5）。MAPK14 是 4 个 p38 MAPKs 之一，p38 MAPKs 在由促炎细胞因子或者物理刺激等细胞外刺激所引发的细胞级联反应中起重要作用，能够使广泛的蛋白质磷酸化，这些蛋白质各自可具有 200 至 300 个底物。一些促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 是一些炎症病理生理反应最重要的调节因子^[18-19]。由 p38 MAPKs 调节的转录级联会导致 IL- β 与 TNF- α 等促炎细胞因子的产生，并导致与炎症反应相关的重要的酶的激活^[20]。因此，推测黄芩中的抗炎活性物质通过抑制 MAPK14 基因使 IL- β 与 TNF- α 等促炎细胞因子释放减少，从而发挥抗炎作用^[21-22]。EGFR 是表皮生长因子 (EGF) 受体，同时也是 TGF- α 受

体。因此推测黄芩中的活性成分通过与 EGFR 相互作用而阻断促炎细胞因子与 EGFR 的结合而发挥抗炎作用。TNFRSF1A 是 I 型 TNFR，主要通过活化核转录因子- κ B (NF- κ B)、诱导细胞凋亡、诱导 IL-6 释放而介导炎症反应^[23]。因此推测黄芩中的抗炎活性成分通过与 TNFRSF1A 相互作用，减少 IL-6 等促炎性细胞因子释放，进而发挥抗炎作用。E-选择素是一种细胞表面糖蛋白，能够介导细胞与细胞、细胞与胞外基质相互黏附。E-选择素的表达是启动炎症反应的关键步骤之一^[24]。在炎症反应中，白细胞通过与血管内皮细胞的黏附引起血浆外渗，进而造成组织水肿，同时也导致炎症反应。在此过程中，E-选择素介导 CD11/CD18 复合物与 ICAM-1 结合形成更紧密的复合物，使白细胞进入血管周围的基质，产生白细胞浸润效应^[25]。因此推测黄芩中的活性成分通过抑制 E-选择素的表达而达到抗炎的作用。

炎症反应是一个复杂的过程，涉及到多基因与信号通路。黄芩中的活性成分众多，这使得黄芩抗炎作用机制的研究更加困难。本研究结合“类药五原则”与 OB>30%筛选出黄芩中口服吸收较好的 28 种成分。结合靶点与通路分析，发现黄芩中可能通过以下 3 种方式发挥抗炎作用：减少促炎细胞因子的产生、阻断促炎因子与相应受体的结合、抑制启动炎症反应的关键蛋白的表达。

本实验首次运用网络药理学的方法报道黄芩的抗炎作用机制，成功地预测了黄芩抗炎作用主要作用的靶点与相关的信号通路，发现黄芩通过多成分作用于多靶点发挥抗炎作用，但研究结果仍需要通过进一步的实验加以证明。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 韩彦琪, 孟凡翠, 许 浚, 等. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 526-532.
- [3] Xie W, Ji L, Zhao T, *et al.* Identification of transcriptional factors and key genes in primary osteoporosis by DNA microarray [J]. *Med Sci Monit*, 2015, doi: 10.12659/MSM.894111.
- [4] 田 盛. 基于中药资源的计算机辅助药物分子设计 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [5] 李明玥, 倪 健, 尹兴斌. 改善中药口服生物利用度的制剂技术研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 307-311.
- [6] Yassen A, Fidel R, Sven-Eric S, *et al.* Computing

- topological parameters of biological networks [J]. *Bioinformatics*, 2008, 24(2): 282-284.
- [7] 汤立建, 赵良才, 李庆林, 等. 黄芩黄酮类成分抗肿瘤作用及机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(1): 21-23.
- [8] Wang Y, Xiao J, Suzek T O, *et al.* PubChem: A public information system for analyzing bioactivities of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, doi: 10.1093/nar/gkp456.
- [9] Wang X, Shen Y H, Wang S W, *et al.* Pharm Mapper 2017 update: A web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, doi: 10.1093/nar/gkx374.
- [10] 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.
- [11] Li Y H, Yu C Y, Li X X, *et al.* Therapeutic target database update 2018: Enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics [J]. *Nucleic Acid Res*, 2018, doi: 10.1093/nar/gkx1076.
- [12] Szklarczyk D, Morris J H, Cook H, *et al.* The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible [J]. *Nucleic Acid Res*, 2017, doi: 10.1093/nar/gkw937.
- [13] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.
- [14] 申云富, 范小青. 汉黄芩苷的药理活性研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(4): 98-101.
- [15] 付 璟, 石继和. 黄芩素体外抑菌与体内抗炎作用研究 [J]. 中国药房, 2014, 25(23): 2136-2138.
- [16] 侯艳宁, 朱秀媛, 程桂芳. 黄芩苷的抗炎机理 [J]. 药理学学报, 2000, 35(3): 161-164.
- [17] 高光武, 李 玲. 黄芩提取物的抗炎作用及其作用机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(6): 550-552.
- [18] Zwerina J, Hayer S, Redlich K, *et al.* Activation of p38 MAPK is a key step in tumor necrosis factor-mediated inflammatory bone destruction [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(2): 463-472.
- [19] Ravindra G K, Achaiah G, Sastry G N. Molecular modeling studies of phenoxyprimidinyl imidazoles as p38 kinase inhibitors using QSAR and docking [J]. *Eur J Med Chem*, 2008, doi: 10.1016/j.ejmech.2007.06.009.
- [20] Kim D K, Lim J H, Lee J A, *et al.* Synthesis and biological evaluation of trisubstituted imidazole derivatives as inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(14): 4006-4010.
- [21] Kong T T, Zhang C M, Liu Z P. Recent developments of p38 α MAP kinase inhibitors as antiinflammatory agents based on the imidazole scaffolds [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(15): 1997-2016.
- [22] 刘 钰. 基于 NEI 网络系统研究四妙君逸软膏止痛-促愈-抗炎的作用机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [23] 陈 晨. 肿瘤坏死因子 α 受体基因多态性对强直性脊柱炎易感性与病情的影响 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012.
- [24] 刘振权. 脑心通胶囊治疗缺血性中风作用机制的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [25] 刘振权, 徐秋萍, 张文生, 等. 脑心通胶囊对脑缺血再灌注损伤大鼠脑水肿作用及机制研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(4): 235-238.