

基于网络药理学探究黄芪辅助治疗肺结核的作用机制

朱燕丽¹, 李池川¹, 陈洁¹, 张志松², 刘媛^{1*}

1. 昆明市第三人民医院 药学部, 云南 昆明 650041

2. 昆明医科大学 海源学院, 云南 昆明 650106

摘要: **目的** 通过网络药理学方法探究黄芪治疗肺结核的作用机制。**方法** 运用 TCMSP 数据库筛选黄芪的活性成分及其作用靶点; 借助 GeneCard 数据库筛选肺结核疾病靶点, 并获得交集靶点; 利用 STRING 数据库构建靶点蛋白相互作用网络; 将交集靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析。**结果** 筛选得到黄芪的活性成分 20 个, 活性成分主要包括槲皮素、异鼠李素、异黄酮等, 其治疗肺结核的相关靶点为 TNF、RELA、IL-6、AKT1、MAPK1、MAPK14、IL-1B、MAPK8、IL-10、IFNG、STAT1 等; KEGG 分析结果表明黄芪可能通过干预 Toll 样受体信号通路、结核病通路、T 细胞受体信号通路及 TNF 信号通路等发挥治疗肺结核的作用。**结论** 黄芪治疗肺结核具有多成分-多靶点-多通路的特点, 多与炎症、免疫机制相关, 为黄芪的实验研究和临床合理用药提供科学依据。

关键词: 黄芪; 肺结核; 网络药理学; 作用机制; 信号通路; 槲皮素; 异鼠李素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)01-0042-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.01.006

To explore the mechanism of *Astragali Radix* in treatment of pulmonary tuberculosis based on network pharmacology

ZHU Yan-li¹, LI Chi-chuan¹, CHEN Jie¹, ZHANG Zhi-song², LIU Yuan¹

1. Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China

2. Haiyuan College of Kunming Medical University, Kunming 650106, China

Abstract: **Objective** To investigate the pharmacology mechanism of *Astragali Radix* for pulmonary tuberculosis based on network pharmacology. **Methods** The TCMSP database was used to screen the active ingredients of *Astragali Radix* and their targets, the GeneCard database was used to screen the pulmonary tuberculosis targets and obtain the intersecting targets, the STRING database was used to construct the target protein interaction network, the intersecting targets were subjected to GO and KEGG enrichment analysis. **Results** Twenty active components of *Astragali Radix* were screened, the active ingredients mainly include quercetin, isorhamnetin, and isoflavone, and their relevant targets for the treatment of pulmonary tuberculosis were TNF, RELA, IL-6, AKT1, MAPK1, MAPK14, IL-1B, MAPK8, IL-10, IFNG, STAT1, etc. The results of KEGG analysis indicated that *Astragali Radix* may interfere with the Toll-like receptor signaling pathway, tuberculosis pathway, T-cell receptor signaling pathway and TNF signaling pathway to play a role in treatment of pulmonary tuberculosis. **Conclusion** *Astragali Radix* has multi-component-multi-target-multi-pathway characteristics in the treatment of pulmonary tuberculosis, mostly related to inflammation and immune mechanism, which provides scientific basis for experimental research and rational clinical use of astragalus.

Key words: *Astragali Radix*; pulmonary tuberculosis; network pharmacology; mechanism; signal pathway; quercetin; isorhamnetin

肺结核是由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病, 其临床表现为发热、咳嗽、咳痰和咯血等, 主要以呼吸道传播为主。我国每年约有 90 万新发

肺结核患者, 是世界上 30 个肺结核高发病率的国家和地区之一, 发病率居世界第 3 位, 特别是中西部和乡村地域, 形势十分严峻^[1-2]。肺结核目前治疗多采取

收稿日期: 2021-08-17

基金项目: 昆明市卫生科技人才培养项目 (2020-SW[后备]-60); 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目 (2021-16-01-0010)

作者简介: 朱燕丽, 主管药师, 主要从事医院药学研究。E-mail: 42890269@qq.com

*通信作者: 刘媛, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为中药药理学。E-mail: ly869163966@163.com

西医化疗手段,常用的药物有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等,但使用这些药物治疗不良反应大且易复发。肺结核患者治疗应遵循早期、规律、全程、适量以及联合治疗的原则,根据患者病情差异以及用药剂量调整,可将整个治疗阶段归纳为巩固期以及强化期^[3]。因此,深入探究肺结核发生的病理机制,寻找多靶点、高效性、低副作用的治疗药物刻不容缓。肺结核属于中医“肺癆”“癆瘵”范畴,中医学认为该病位在肺,长期则会伤及脾、肾两脏,主要表现以阴虚为主。目前最常见的证型为肺阴虚、阴虚火旺、气阴两虚、阴阳两虚,脾肺两虚、肺肾两虚等多种证候^[4]。

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fish) Bunge var. *mongholicus* (Bunge) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根。入脾、肺经,具有补气升阳、固表止汗、利水退肿、补气养血、祛瘀止痛、托毒消脓、生肌等功效^[5]。药理学研究表明,黄芪具有增强机体免疫功能、保护肝脏、促进尿液的排出、抵抗衰老、抗氧化和抗炎作用^[6]。临床常用含黄芪的方剂及中成药辅助治疗肺结核,均有较好的临床疗效^[7-9]。针对中药的“多成分、多靶点”的特点,本研究通过网络药理学进行黄芪的药物活性成分-有效靶点-疾病的相互作用分析,探讨黄芪治疗肺结核的作用机制,以期为临床用药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 活性成分及靶点的收集

运用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.w.com/tcmspsearch.php>)收集黄芪的活性成分,基于样本量及数据的复杂性,根据药动学参数把药物相似性(DL)≥0.18 以及口服生物利用度(OB)≥30%作为筛选条件,筛选黄芪的有效活性成分及其作用靶点。

1.2 肺结核相关靶点

在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中,输入“tuberculosis”检索肺结核的相关靶点,将这些靶点作为肺结核的关键靶点。

1.3 靶点与肺结核疾病靶点关联分析

将 1.1 和 1.2 项下得到的结果提交给 Uniprot 在线数据库(<https://www.uniprot.org/uniprot/>),标准化处理转换为 Uniprot ID 格式,并提交 Venny 2.1 在线数据库(<https://biofogg.cnb.csic.es/tools/venny/>),

将黄芪的化学成分靶点导入到“List1”,将肺结核的相关靶点导入到“List2”中进行交集比对,最终获得黄芪对肺结核的相关靶点。

1.4 靶点蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络图的构建和分析

将 1.3 项下得到的相关靶点导入至 STRING (<http://string-db.org/>) 数据库,构建黄芪的 PPI 网络图,限定物种为“Homo Sapiens”,将最低要求互动分数设为“最高置信度=0.9”。

1.5 化合物-靶点网络构建

将 1.1 项下收集到的黄芪中化合物和交集靶点信息导入 Cytoscape 3.7.2 软件中进行网络数据可视化分析处理,分析靶点相关的拓扑参数。

1.6 基因本体 (GO) 富集分析

在 DAVID 6.8 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中,依次选择“Official - Gene - Symbol”“Gene list”“Submit list”,物种为“Homo sapiens”,其次再选“Gene Ontology”,然后选中“生物过程 (biological process, BP)”“(细胞成分 cellular component, CC)”“分子功能 (molecular function, MF)”,将 $P < 0.05$ 的数据导入 Sangerbox (<http://sangerbox.com/Tool>) 进行 GO 分析,得到黄芪对肺结核作用靶点的 GO 分析的气泡图。

1.7 KEGG 信号通路分析

在 DAVID 6.8 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中,依次选择,同 1.6 项下,其次选择“Pathway-KEGG”,将 $P < 0.05$ 的数据导入到 Sangerbox 中进行 KEGG 通路分析,结果得到黄芪对肺结核作用靶点的 KEGG 信号通路分析的气泡图。

2 结果

2.1 有效成分、关键靶点的收集与筛选

运用 TCMSP 在线数据库收集到黄芪的活性成分 87 个,以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为条件筛选后得到 20 个黄芪的活性成分,删除无靶点的活性成分后,得到 190 个有效靶点。活性成分主要包括槲皮素、异鼠李素、异黄酮等,见表 1。

2.2 肺结核疾病的相关靶点的筛选

在 GeneCards 数据库中输入“tuberculosis”检索得到 1 544 个肺结核相关基因靶点。

2.3 靶点与肺结核靶点关联分析

利用 Venny 2.1 工具绘制黄芪与肺结核靶点的韦恩图,最终获得 83 个交集靶点(图 1),相关靶点的基本信息见表 2。

表 1 黄芪活性成分
Table 1 Active ingredients of *Astragali Radix*

化合物编码	活性成分	OB/%	DL
MOL000211	mairin	55.38	0.78
MOL000239	jaranol	50.83	0.29
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.74	0.48
MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.72	0.69
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.30
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	36.74	0.92
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42
MOL000387	bifendate	31.10	0.67
MOL000392	formononetin	69.67	0.21
MOL000398	isoflavanone	109.99	0.30
MOL000417	calycosin	47.75	0.24
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000433	FA	68.96	0.71
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	67.67	0.26
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.28	0.62
MOL000442	1,7-dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48
MOL000098	quercetin	46.43	0.28

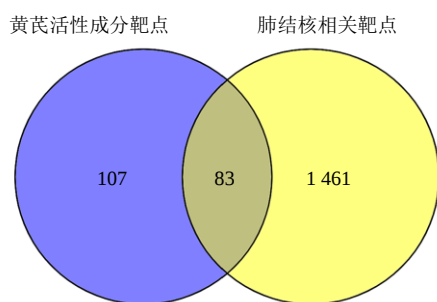


图 1 黄芪与肺结核靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Astragali Radix* and pulmonary tuberculosis targets

2.4 靶点 PPI 网络图的构建与分析

在 STRING 数据库中输入韦恩图中得到的 83 个交叉靶点, 得到蛋白质的相互作用关系及各靶点之间 PPI 网络图 (图 2)。从图 2 可知共有 83 个节点, 270 条边, 平均节点度为 6.51, 平均聚类系数为 0.493。将 83 个靶点导入到 Cytoscape 3.7.0 软件, 分析靶点相关的拓扑参数, 其中网络度值 (degree)

越大则节点越大, 表示黄芪通过此靶点治疗肺结核的可能性越大。治疗肺结核的靶点中度值排在 20 位的靶基因依次为 JUN、TNF、RELA、IL-6、AKT1、TP53、CXCL8、MAPK1、MAPK14、VEGFA、IL-1B、MAPK8、IL-4、IL-2、MYC、CCL2、IL-10、IFNG、STAT1、CXCL2。说明这些基因在黄芪治疗肺结核的作用机制中发挥相对重要的作用。

2.5 靶点功能富集通路分析

利用 David 6.8 数据库分析“2.4”项中得到的 20 个靶基因进行 GO 功能分析, 从 BP、CC、MF 3 个方面进行分类分析。BP 过程包括 RNA 聚合酶 II 启动子转录正调控 (positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、细胞对脂多糖的反应 (cellular response to lipopolysaccharide)、脂多糖介导的信号通路 (lipopolysaccharide-mediated signaling pathway)、免疫反应 (immune response)、凋亡过程的负调控 (negative regulation of apoptotic process) 等, CC 涉

表 2 黄芪治疗肺结核疾病的关键靶点

Table 2 Key targets of *Astragali Radix* in treatment of pulmonary tuberculosis

序号	基因	Uiport ID	序号	基因	Uiport ID
1	NOS2	P35228	43	CDKN1A	P38936
2	DPP4	P27487	44	EIF6	P56537
3	GABRA2	P47869	45	MMP2	P08253
4	GABRA1	P14867	46	MMP9	P14780
5	PPARG	P37231	47	MAPK1	P28482
6	MAPK14	Q16539	48	IL-10	P22301
7	CCNA2	P20248	49	EGF	P01133
8	PPARD	Q03181	50	IL-6	P05231
9	NOS3	P29474	51	TP53	P04637
10	ACHE	P22303	52	POR	P16435
11	RELA	Q04206	53	CASP8	Q14790
12	XDH	P47989	54	TOP1	P11387
13	NCF1	P14598	55	SOD1	P00441
14	OPRM1	P35372	56	HIF1A	Q16665
15	SLC6A4	P31645	57	ERBB2	P04626
16	MET	P08581	58	MYC	P01106
17	JUN	P05412	59	F3	P13726
18	IL-4	P05112	60	IL-1B	P01584
19	SIRT1	Q96EB6	61	CCL2	P13500
20	ATP5F1B	P06576	62	PTGER3	P43115
21	AKT1	P31749	63	CXCL8	P10145
22	BCL2	P10415	64	IL-2	P60568
23	BAX	Q07812	65	PLAT	P00750
24	TNF	P01375	66	THBD	P07204
25	CASP3	P42574	67	SERPINE1	P05121
26	MAPK8	P45983	68	IFNG	P01579
27	MMP1	P03956	69	IL-1A	P01583
28	STAT1	P42224	70	MPO	P05164
29	HMOX1	P09601	71	TOP2A	P11388
30	CYP3A4	P08684	72	NFE2L2	Q16236
31	CYP1A2	P05177	73	CXCL11	O14625
32	CYP1A1	P04798	74	CXCL2	P19875
33	ICAM1	P05362	75	PPARA	Q07869
34	NR1I2	O75469	76	CRP	P02741
35	GSTP1	P09211	77	CXCL10	P02778
36	SLC2A4	P14672	78	SPP1	P10451
37	INSR	P06213	79	CTSD	P07339
38	GSTM1	P09488	80	CD40LG	P29965
39	SLPI	P03973	81	IRF1	P10914
40	MMP3	P08254	82	PON1	P27169
41	EGFR	P00533	83	HK2	P52789
42	VEGFA	P15692			

及细胞外间隙 (extracellular space)、胞外区 (extracellular region)、质膜外侧 (external side of plasma membrane) 等; MF 包括细胞因子活性 (cytokine activity)、相同蛋白质结合 (homoprotein binding)、酶结合 (enzyme binding) 等, 见图 3~5 (选取 P 值排名前 20 的数据)。

KEGG 富集分析, 共得到 96 条信号通路, $P < 0.05$ 共 92 条, 其中包括 Toll 样受体信号通路、结核通路、T 细胞受体信号通路及 TNF 信号通路等。KEGG 分析结果见图 6 (选取 P 值排名前 20 的信号通路)。由上述 KEGG 结果分析可知黄芪与结核通路有密切关系, 其中主要活性靶点为 TNF、RELA、IL-6、AKT1、MAPK1、MAPK14、IL-1B, MAPK8、IL-10、IFNG、STAT1, 见图 7。

3 讨论

本研究运用网络药理学的方法探讨了黄芪治疗肺结核的作用机制, 筛选其活性成分、作用靶点及相关信号通路。黄芪的主要活性成分为异黄酮、槲皮素、5'-羟基异月桂醇-2', 5'-二-*O*-葡萄糖、9,10-二甲氧基枫杨果聚糖-3-*O*- β -*D*-葡萄糖、芒柄花黄素等。研究表明, 不同类型的黄酮类化合物具有预防和治疗肺部疾病的疗效。异黄酮由于结构因素而具有抗炎、抗氧化作用。有研究结果表明, 黄酮类化合物能有效抑制肺上皮细胞 IL-6 的产生和肺巨噬细胞 NO 的产生^[10]。此外, 肺泡上皮细胞的增殖和肺泡腔结构的破坏能被黄酮类化合物大大减少。槲皮素是一种广泛存在于自然界的黄酮醇类化合物, 具有抗炎、抗菌、抗氧化、免疫抑制等药理作用^[11-12]。Şahin 等^[13]通过槲皮素处理脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞瘤细胞系细胞炎症模型, 测定发现槲皮素可通过降低炎症因子 IL-1、IL-6、IL-10 及 TNF- α 、NF- κ B 的过度表达而达到抗炎的效果。

此外, 槲皮素具有较强的体内外抑菌作用与广谱抗菌性^[14], 对多种细菌都有抑制作用, 例如大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、胶质芽孢杆菌、铜绿假单胞菌、肠球菌和沙门氏菌等, 且对革兰阴性菌的抑菌性强于革兰阳性菌^[15-17]。而黄芪本身具有疏通血气、排毒固本等功效, 故在辅助治疗肺结核时可提高机体的免疫能力, 抵抗结核分枝杆菌, 促进病灶的吸收。

KEGG 富集分析结果显示, 结核通路、TNF、Toll 样受体等信号通路为黄芪治疗肺结核关系最紧密的通路。其中结核通路涉及的靶点基因为 TNF、

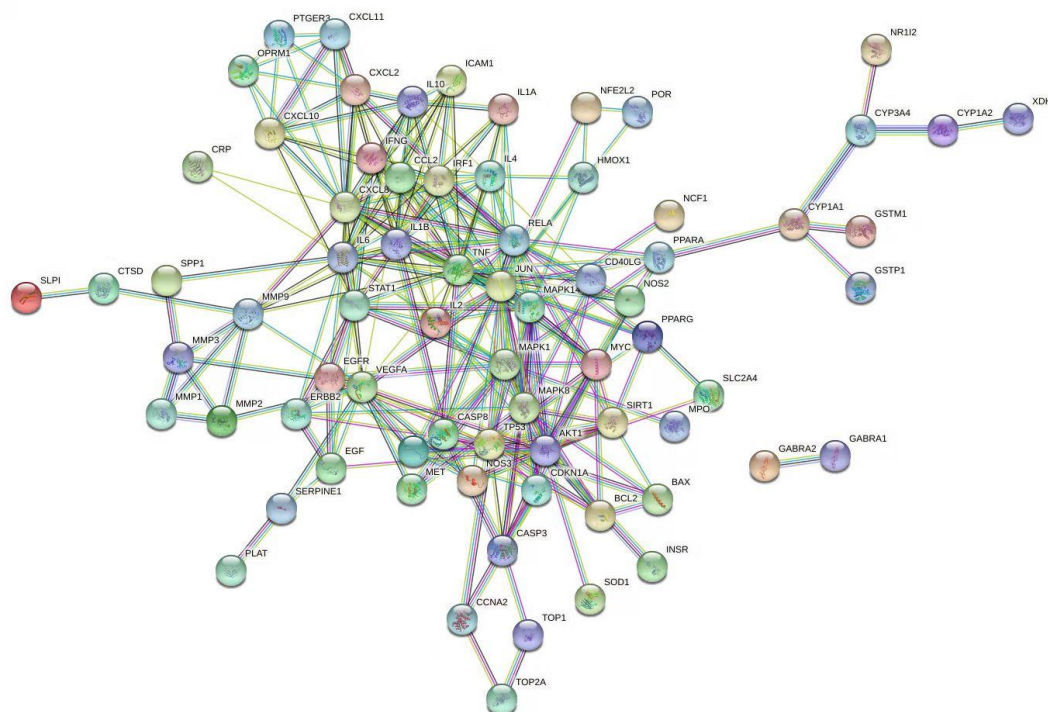


图 2 靶点 PPI 图

Fig. 2 PPI diagram of target

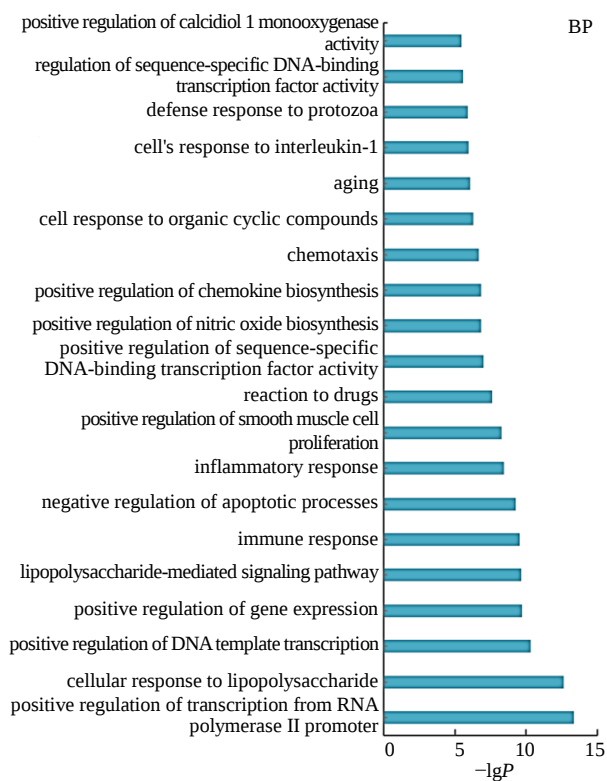


图 3 黄芪治疗肺结核作用靶点的 BP 富集分析

Fig. 3 BP enrichment analysis of the target point of *Astragali Radix* in treatment of pulmonary tuberculosis

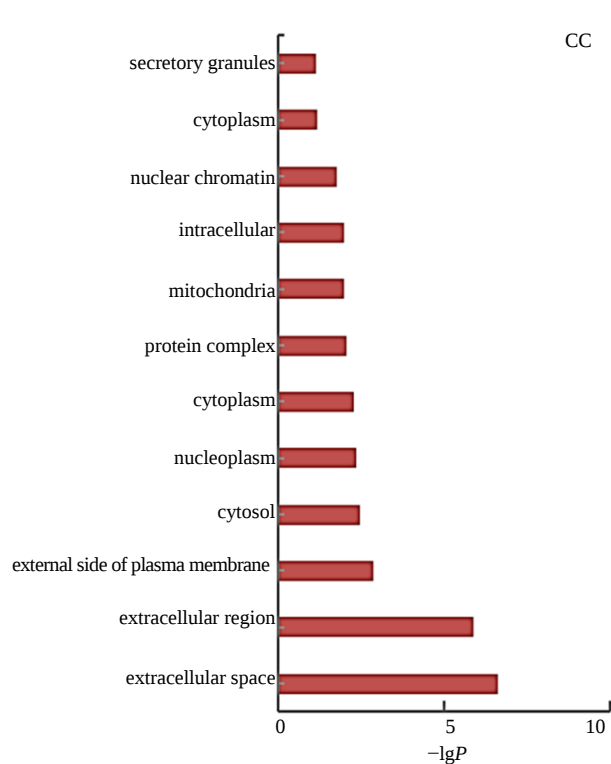


图 4 黄芪治疗肺结核作用靶点的 CC 富集分析

Fig. 4 CC enrichment analysis of the target point of *Astragali Radix* in treatment of pulmonary tuberculosis

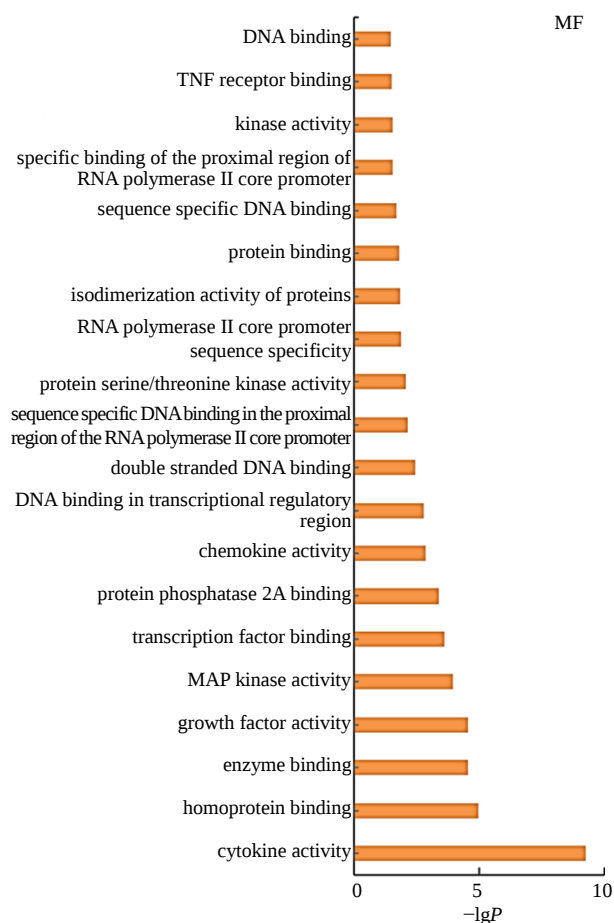


图 5 黄芪治疗肺结核作用靶点的 MF 富集分析

Fig. 5 MF enrichment analysis of the target point of *Astragali Radix* in treatment of pulmonary tuberculosis

RELA、IL-6、AKT1、MAPK1、MAPK14、IL-1B、MAPK8、IL-10、IFNG、STAT1 等。MAPK 是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者，在细胞因子、神经递质等多种因素的刺激下被激活，调节细胞对环境的应激适应性及细胞分化等多种生理、病理过程^[18]。肺组织细胞凋亡与 MAPK 信号通路的过度激活密切相关^[19-21]。巨噬细胞在肺结核的发生、发展及疾病预后过程中起重要作用。TNF- α 、IL-6、IL-1 水平与机体炎性反应的发生、发展相关，其水平升高能激活体内相关信号通路，并调节巨噬细胞的凋亡及自噬。结核分枝杆菌进入机体后，巨噬细胞通过表面受体识别结核分枝杆菌，进入巨噬细胞后与溶酶体融合，在蛋白酶、溶酶体酶等多种酶的作用下杀死结核杆菌，还能被巨噬细胞呈递给 T 淋巴细胞，激活体内特异性免疫过程，而巨噬细胞所产生的高浓度自由基及多种炎性因子也具有

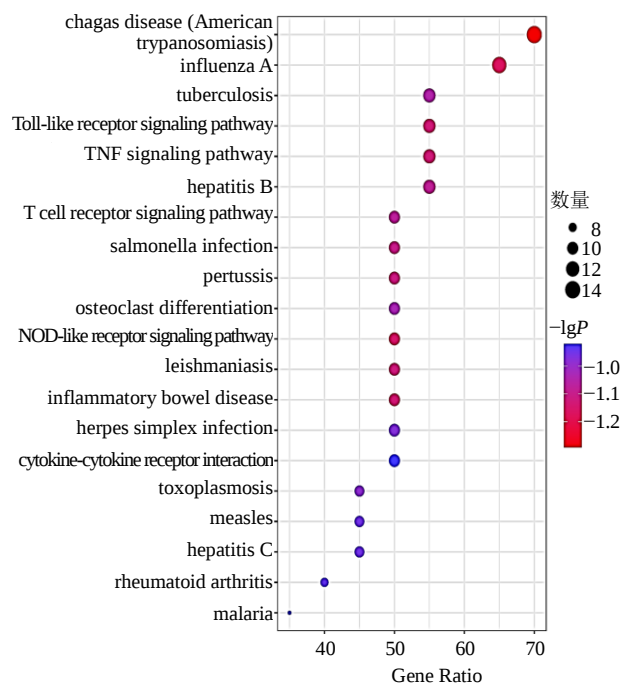
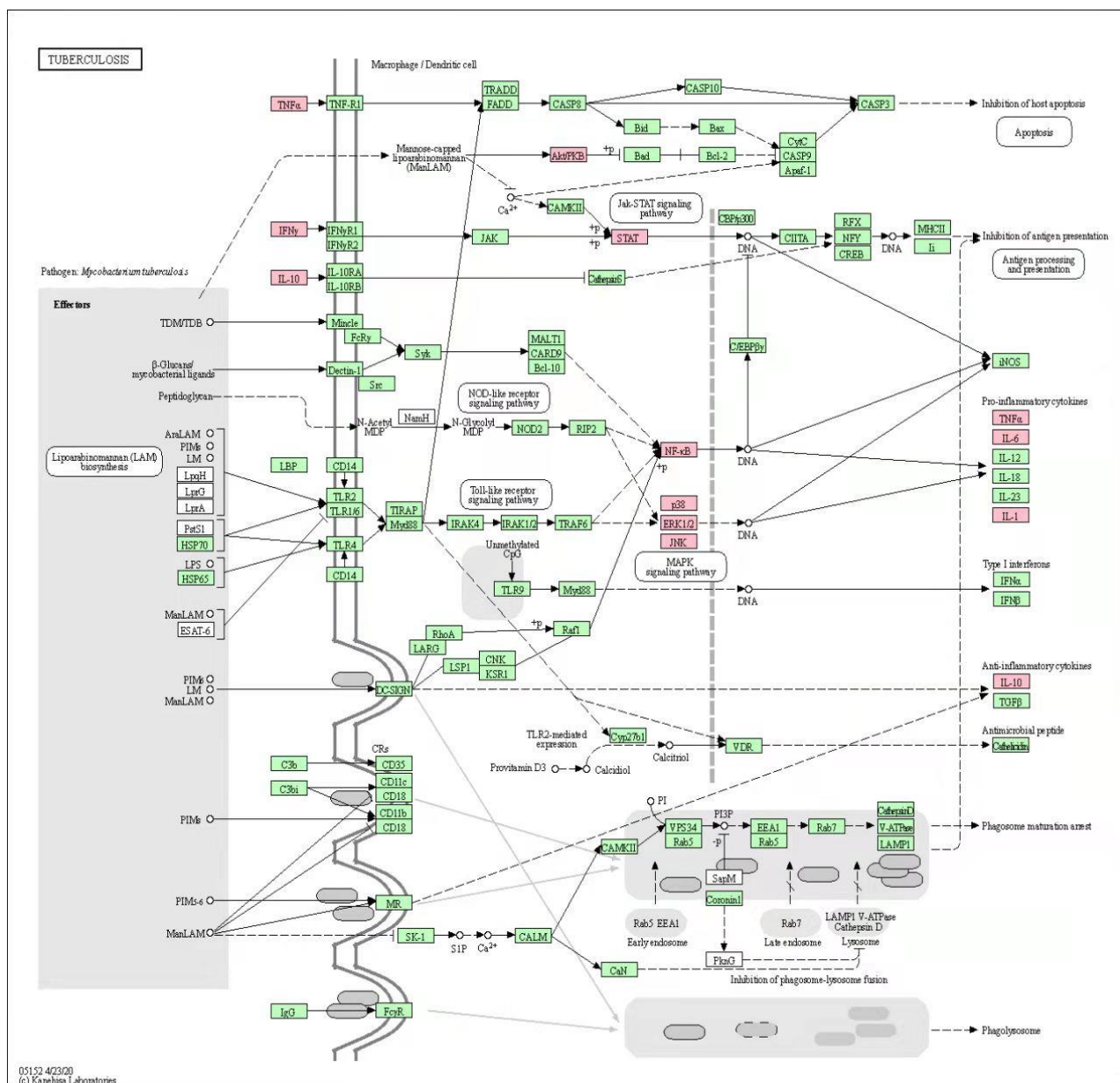


图 6 黄芪对肺结核疾病作用靶点的 KEGG 分析的气泡图

Fig. 6 Bubble diagram of KEGG analysis of *Astragali Radix* on pulmonary tuberculosis

杀死结核分枝杆菌的作用^[22]。结核分枝杆菌感染者的肺部巨噬细胞达到一定程度后，会引起巨噬细胞的外源性凋亡，这一凋亡会促进巨噬细胞内部结核杆菌的释放，加重肺部感染^[23]。任大宾等^[24]研究发现，IL-10 是一种具有调节造血细胞功能的多功能细胞因子，IL-10 的主要功能是参与炎症反应。姚柯桢^[25]研究结果表明，磷酸化 STAT1 激活细胞凋亡通路，发挥病原菌抑制的作用，而非磷酸化 STAT1 会通过多种机制抑制结核菌引起的巨噬细胞凋亡，从而利于结核菌在细胞内存活和增殖，造成细菌免疫逃逸的效应。TNF- α 是一种机体在炎症反应过程中出现的最早的炎症因子，主要由巨噬细胞分泌产生，它能刺激 IL-1，而 IL-1 又刺激其他细胞因子形成串联反应，从而增加组织细胞对 TNF- α 的敏感性，导致白细胞在炎症部位积聚。研究表明，TNF- α 是抗炎反应的关键保护因子，增强机体抵抗感染能力^[26]。据报道，MAPK1 能正向调节 IL-1 和 TNF- α 的表达和分泌，MAPK1 和 MAPK14 还能共同调节 T 细胞和 B 细胞的增殖和分化，调节炎症反应，参与应激反应^[27]。

综上所述，黄芪辅助治疗肺结核主要与炎症和免疫反应密切相关。黄芪中的槲皮素、异黄酮等有效成分可能通过作用于 TNF、RELA、IL-6、AKT1、



粉红色代表黄芪活性靶点
Pink represents active astragalus targets

图 7 肺结核信号通路
Fig. 7 Signaling pathway

MAPK1、MAPK14、IL-1B、MAPK8、IL-10、IFNG、STAT1 等靶点调控结核病、TNF、Toll 样受体等信号通路，进而发挥治疗肺结核的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孔群松, 寇艳. 结核感染 T 细胞与结核分枝杆菌抗体联合检测对肺结核患者诊断效能的影响 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(9): 1360-1362.
- [2] 许达, 热萨拉提·依明, 地尔木拉提·吐孙, 等. 2010—2019 年新疆喀什地区巴楚县肺结核病流行特征分析

[J]. 疾病监测, 2021, 36(2): 161-166.

- [3] 邢丽, 田瑞飞, 慕杨娜. 肺结核治疗药物发展现状及合理应用 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(30): 179-181.
- [4] 李新. 肺结核中西医结合治疗现状 [J]. 智慧健康, 2021, 7(1): 52-55.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 302-303.
- [6] 郭泽, 邹娟, 张贤, 等. 黄芪总黄酮小鼠体内抗炎作用研究 [J]. 动物医学进展, 2015, 36(9): 64-66.
- [7] 邵姚君, 姚应水, 郑童, 等. 黄芪注射液联合抗结核药治疗肺结核的疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(3): 285-289, 297.

- [8] 张金辉. 肺结核(TB)治疗中黄芪注射液的应用效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(64): 142.
- [9] 马小宁. 黄芪在治疗肺结核中的运用[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(13): 68.
- [10] 俞文英, 张欢欢, 吴月国, 等. 黄酮类化合物的构效关系及其在肺部炎症疾病中的应用[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4912-4918.
- [11] 杨颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展[J]. 特种经济动植物, 2020, 23(5): 24-28.
- [12] 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.
- [13] Şahin T D, Gocmez S S, Duruksu G, *et al.* Resveratrol and quercetin attenuate depressive-like behavior and restore impaired contractility of vas deferens in chronic stress-exposed rats: Involvement of oxidative stress and inflammation [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(5): 761-775.
- [14] 周霄楠, 韩超, 宋鹏琰, 等. 木犀草素和槲皮素体外抗炎作用研究[J]. 动物医学进展, 2017, 38(10): 56-61.
- [15] 滕楠. 槲皮素抑菌作用的体内和体外研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2015.
- [16] 房伟, 李永年, 察雪湘, 等. 槲皮素和黄芪甲苷对多药耐药铜绿假单胞菌抗菌活性的研究[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2015, 27(2): 119-121.
- [17] 秦晓蓉, 张铭金, 高绪娜, 等. 槲皮素抗菌活性的研究[J]. 化学与生物工程, 2009, 26(4): 55-57, 78.
- [18] Liu H, Chen X, Han Y, *et al.* Rho kinase inhibition by fasudil suppresses lipopolysaccharide-induced apoptosis of rat pulmonary microvascular endothelial cells via JNK and p38 MAPK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(3): 267-275.
- [19] 罗梓垠, 项冰倩, 宋冬, 等. 右美托咪定对小鼠肺缺血再灌注时 JNK 表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(6): 762-764.
- [20] 严春霞, 何国产, 闻人庆, 等. 解毒清肺合剂对肺炎支原体感染大鼠肺组织 NF- κ B 和 p38 MAPK 通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(5): 926-932.
- [21] Zhao G, Seng J, Beagle J, *et al.* Heparin reduces overcirculation-induced pulmonary artery remodeling through p38 MAPK in piglet [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(5): 1677-1684.
- [22] Borah K, Beyß M, Theorell A, *et al.* Intracellular Mycobacterium tuberculosis exploits multiple host nitrogen sources during growth in human macrophages [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(11): 3580-3591.
- [23] Ma J, Chen X L, Sun Q. microRNA-579 upregulation mediates death of human macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(2): 219-226.
- [24] 任大宾, 孙仁宇. 白介素-10 的抗炎功能及其分子机制[J]. 国外医学: 呼吸系统分册, 2005(3): 175-178.
- [25] 姚柯桢. 结核分枝杆菌感染巨噬细胞过程中 STAT1 介导的信号转导和免疫调控的机理研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017.
- [26] 杜春艳. 大叶性肺炎患儿血清和支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10、HMGB1 的水平变化及意义[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.
- [27] 刘子菡, 王喻淇, 杨爱琳, 等. 基于网络药理学研究黄芪增强免疫功能的机制[J]. 中南药学, 2020, 18(10): 1661-1667.

[责任编辑 高 源]