

基于网络药理学探讨土茯苓防治炎症性肠病的作用机制

蒯欢欢, 于骏娣, 李灿涛, 陶可, 夏道宗, 李芬芬*

浙江中医药大学 药学院, 浙江 杭州 310053

摘要: **目的** 通过网络药理学和分子对接技术探讨土茯苓防治炎症性肠病 (IBD) 的作用机制。 **方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库获得土茯苓的活性成分; 在 TTD、OMIM、GeneCards 数据库中去重、合并多平台的 IBD 靶点信息; 获得活性成分和疾病靶点的交集并构建蛋白互作网络图 (PPI)、“药物-成分-靶点-疾病”互作网络图; 利用 Metascape 数据库对交集靶点进行基因本体 (GO) 富集分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路分析, 获得相关生物学过程信息及疾病作用通路; 利用 Cytoscape 获得核心靶点并使用 AutoDock Tools 1.5.7 对其进行分子对接。 **结果** 共获得 15 个活性成分、190 个药效成分靶点、2 171 个疾病靶点, 整理得到 137 个交集靶点, 通过界值筛选得到 28 个核心靶点, 其中 5 个为关键核心靶点, 主要涉及 P53 核内磷酸化蛋白 (TP53)、白细胞介素-6 (IL-6)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1) 等, 并推测磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路是主要作用通路。分子对接结果显示关键核心靶点与土茯苓相关活性成分具有关键的结合活性。 **结论** 通过网络药理学初步揭示了土茯苓在防治炎症性肠病方面的药效成分、靶点及通路, 为土茯苓应用于临床治疗 IBD 提供理论基础。

关键词: 土茯苓; 网络药理学; 分子对接技术; 炎症性肠病; PI3K/Akt 信号通路; 落新妇苷; 薯蓣皂苷元; 柚皮素; 槲皮素
中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)06-1352-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.008

Mechanism of *Smilax glabra* in treatment of inflammatory bowel disease based on network pharmacology

KUAI Huan-huan, YU Jun-di, LI Can-tao, TAO Ke, XIA Dao-zong, LI Fen-fen

School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Objective To discuss the mechanism of *Smilax glabra* in treatment of inflammatory bowel disease based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active components of *S. glabra* were obtained from TCMSP database. Deduplicating and merging IBD target information of multiple platforms in TTD, OMIM and GeneCards databases. Obtain the intersection of active components and targets and construct PPI network diagram and “drug-component-target-disease” interaction network diagram. The GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis of intersection targets were carried out by using Metascape database, and the relevant biological process information and disease pathway were obtained. Using Cytoscape to obtain core target and molecular docking with AutoDock Tools 1.5.7. **Results** A total of 15 active components, 190 active component targets and 2 171 disease targets were obtained, 137 intersection targets were sorted out, and 28 core targets were screened by boundary value, of which 5 were key core targets, mainly involving TP53, IL-6, and AKT1. It is speculated that PI3K/Akt signal pathway is the main action pathway. The results of molecular docking showed that the key core targets had key binding activity with the active components related to *S. glabra*. **Conclusion** The active ingredients, targets and pathways of *S. glabra* in prevention and treatment of inflammatory bowel disease were preliminarily revealed through network pharmacology, which provides a theoretical basis for the clinical application of *S. glabra* in the clinical treatment of IBD.

Key words: *Smilax glabra* Roxb.; network pharmacology; molecule docking technology; inflammatory bowel disease; PI3K/Akt signaling pathway; astilbin; diosgenin; naringin; quercetin

收稿日期: 2023-03-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204726); 浙江中医药大学科研项目 (2021RCZXZK16)

作者简介: 蒯欢欢, 女, 研究方向为食品卫生与营养学。E-mail: 2017341077@qq.com

*通信作者: 李芬芬 E-mail: ncusklifefen@163.com

炎症性肠病 (IBD) 是常见的非特异性慢性肠道炎症, 其临床症状包括腹痛和血便等^[1]。目前, IBD 已成为全球性的公共卫生事件, 其发病率在包括中国在内的多个国家都呈现持续上升趋势^[2]。流行病学调查研究显示, 2011—2020 年宁波鄞州区 IBD 的发病率为 0.015 06%, 其中溃疡性结肠炎的发病率为 0.013 69%^[3]。中国的 IBD 疾病负担不容忽视^[2]。然而, 关于 IBD 的病因及其发病机制尚未有明确结论。研究表明, IBD 可能与包括饮食、免疫在内的多方面因素都有潜在联系^[1, 4]。中医学上将 IBD 归于“泄泻”“肠癖”的范畴, 认为饮食不节、情志不畅所致的湿毒内蕴是该病的主要诱因^[5]。因此, 临床治疗需以健脾益气、化湿和中为基本原则。目前, IBD 常用的临床治疗药物在效果、不良反应和给药途径等方面存在一定的局限性, 可能导致不良反应且成本较高^[6]。中药能够从多维度进行诊断治疗, 具有多途径、多靶点和多环节形成的综合效应, 优势突出^[7]。因此, 寻找疗效高、不良反应小和耐受性好的中药替代品已成为现阶段 IBD 防治药物研究的重点。

土茯苓为百合科植物光叶菝葜 *Smilax glabra* Roxb. 的干燥根茎。研究表明, 土茯苓中的活性成分具有抗炎、镇痛和调节免疫的作用^[8]。土茯苓作为中医临床常用药, 味甘、淡, 性平, 归肝、胃经^[9], 在痛风、银屑病等炎症相关疾病方面具有较好治疗效果^[10-12]。《本草纲目》记载其具有“健脾胃, 强筋骨, 去风湿, 利关节, 止泄泻”的功效, 与中医学上 IBD 的治疗原则一致。全国中医肛肠名专家张小元在白头翁汤的基础上, 加入土茯苓、苦参、当归、白及等药物治疗 IBD, 其中土茯苓利湿祛热兼可发挥搜剔湿热蕴毒的功效^[5]。临床研究发现, 由白头翁、当归、黄连、土茯苓、车前子等配制的组方肠舒清方可明显改善湿热蕴结型溃疡性结肠炎患者的疾病活动指数评分、Baron 评分和 Geboes 评分, 显著降低患者外周血白细胞介素-6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 治疗效果明显优于美沙拉嗪^[13]。

临床上, 土茯苓虽已用于治疗 IBD 且疗效较好, 但其活性成分与 IBD 之间的作用机制仍缺少有力的科学依据。本研究将运用网络药理学^[14], 预测土茯苓防治 IBD 的有效活性成分以及核心靶点, 阐明其药理基础和作用机制, 并通过分子对接技术找到靶点蛋白和配体分子最佳结合位置及结合强度, 以期

为临床防治 IBD 提供理论依据。

1 方法

1.1 土茯苓有效活性成分及靶点获取

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库得到土茯苓的活性成分, 为进一步获得疗效和作用较完善的活性成分, 再调整口服生物利用度 (OB) 和类药性 (DL) 的阈值, 使其分别高于 30% 和 0.18, 最后将获得的信息进行整理。在 Uniprot 中以靶点名称为关键词进行检索, 筛选得到已经被证实的靶点基因。整理上述资料, 并导入 Cytoscape 3.7.2 软件中绘制中药活性成分与靶点的互作网络图。

1.2 IBD 相关靶点获取

以 “inflammatory bowel disease” 为关键词, 分别在 TTD、OMIM、GeneCards 数据库中检索, 去除重复后得到的靶点即为 IBD 相关疾病靶点。

将获取的土茯苓靶点基因、IBD 靶点输入 Venny 2.1.0 软件, 取交集即为土茯苓 - IBD 交集靶点。

1.3 “土茯苓 - 成分 - 靶点 - IBD” 网络构建

将土茯苓有效活性成分的 MOL ID 及交集靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 调整排列方式、字体样式、颜色等, 得到相互作用的网络图。

1.4 蛋白互作网络 (PPI) 构建

在 String 数据库中导入交集靶点, 得到 PPI 网络图。同时, 将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件中, 利用插件 “CentiScaPe 2.2 Menu” 筛选核心靶点。选取中介中心 (betweenness)、接近中心性 (closeness)、度中心性 (degree) 分别大于阈值的靶点为核心靶点。

1.5 基因本体 (GO) 富集分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路分析

在 Metascape 数据库中导入土茯苓 - IBD 的交集靶点, 选择个性化分析。设置 $P < 0.01$, 分别进行 3 次 GO 富集分析和 KEGG 通路分析, 最后分别选取 -lgQ 最大的前 10 条和前 20 条结果进行可视化展示。

1.6 分子对接

筛选核心靶点中 degree 值排名前 5 的靶点作为关键核心靶点, 通过整理得到其对应的活性化合物。在 TCMSP 数据库中下载目标活性化合物的 3D 结构, 在 PDB 数据库中设置实验方法为 X-ray DIFFRACTION, 筛选 X-ray 对应 A 值较小 (分辨率较高)、macromolecule 较为纯净的蛋白, 并下载其 3D 结构。先使用 PyMol 软件去除靶点蛋白中的溶剂和配

体;再使用 AutoDock Tools 1.5.7 确定对接范围、进行软件运算及分析等,以完成分子对接的全过程。

2 结果

2.1 土茯苓活性成分及靶点

筛选共获得 15 个土茯苓活性成分(表 1)及 190 个对应靶点基因,通过 Cytoscape 3.7.2 绘制出有效活性成分与靶点间相互联系的网络图,见图 1。图中共有节点 205 个,边 285 条,说明网络图节点间相关性较高,即土茯苓活性成分与靶点之间的相关性较高。

2.2 IBD 相关靶点及交集靶点预测

对不同数据库的 IBD 靶点合并去重,共获得 2 171 个 IBD 疾病靶点基因。使用 Venny 2.1.0 得到的图中,交集部位共有 137 个靶点,作为中药与疾病的交集靶点,主要包括 IL-10、内皮型一氧化氮合酶 3 (NOS3)、人丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3),见图 2。

2.3 “土茯苓-成分-靶点-IBD”网络的构建

将土茯苓的 15 个活性成分与 137 个交集靶点输入 Cytoscape 3.7.2 后得到所需网络图(图 3)。154

表 1 土茯苓活性成分的基本信息

Table 1 Basic information of active components of *Smilax glabra*

MOL ID	活性成分	OB/%	DL
MOL013117	4,7-二羟基-5-甲氧基-6-甲基-8-甲酰基黄烷	37.03	0.28
MOL013118	新落新妇苷	40.54	0.74
MOL013119	沼菊素	40.56	0.74
MOL013129	(2R,3R)-2-(3,5-二羟基苯基)-3,5,7-三羟基苯并吡喃-4-酮	63.17	0.27
MOL001736	(-)-二氢槲皮素	60.51	0.27
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75
MOL004328	柚皮素	59.29	0.21
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
MOL004567	异黄杞苷	34.65	0.70
MOL004575	落新妇苷	36.46	0.74
MOL004576	二氢槲皮素	57.84	0.27
MOL004580	顺式二氢槲皮素	66.44	0.27
MOL000546	薯蓣皂苷元	80.88	0.81
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28

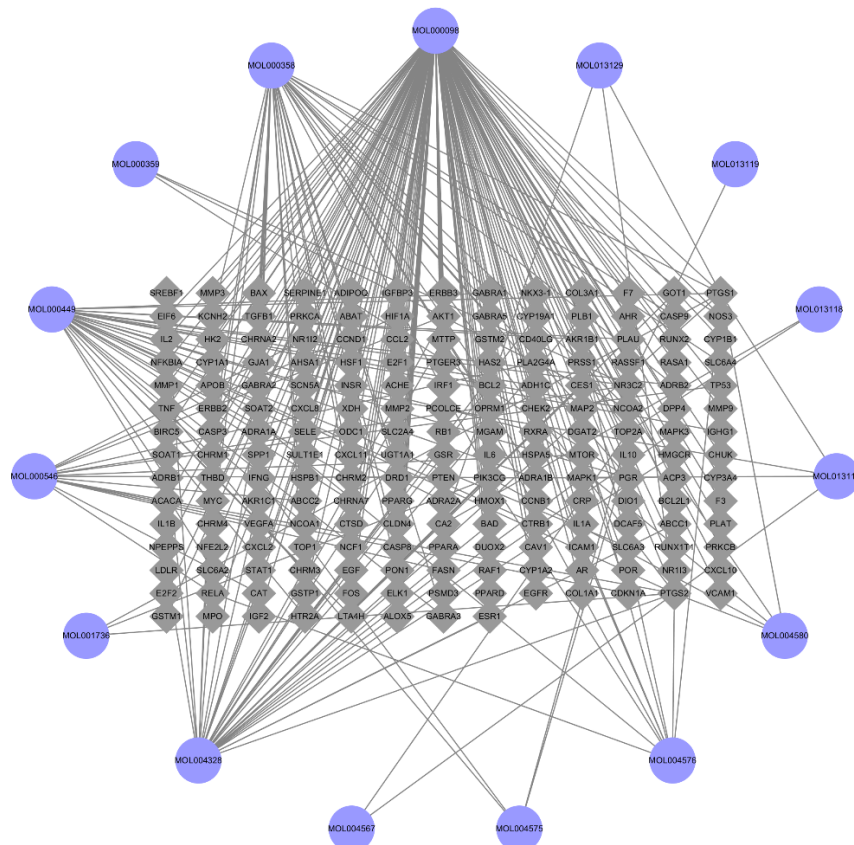


图 1 土茯苓活性成分-靶点网络图

Fig. 1 Map of active constituents and target network of *Smilax glabra*

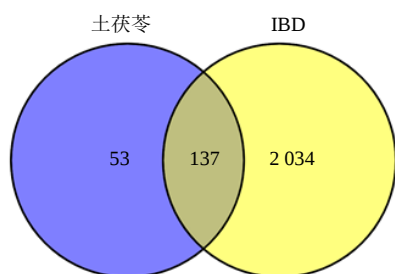


图 2 活性成分-IBD 靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of active component-inflammatory bowel disease

个节点中, 包括 1 个 IBD 节点 (菱形)、1 个土茯苓节点 (八边形)、15 个有效活性成分节点 (正方形)、137 个交集靶点节点 (圆形)。

2.4 PPI 网络的构建

在 String 数据库导入 137 个交集靶点, 绘制 PPI 网络图, 如图 4 所示。根据 Cytoscape 3.7.2 的插件 “CentiScaPe 2.2 Menu” 提供的数据进行筛选, 选取 betweenness、closeness、degree 值分别大于 116.408 759 1、0.004 070 953、37.255 474 45 的靶点, 得到 28 个核心靶点, 见表 2。

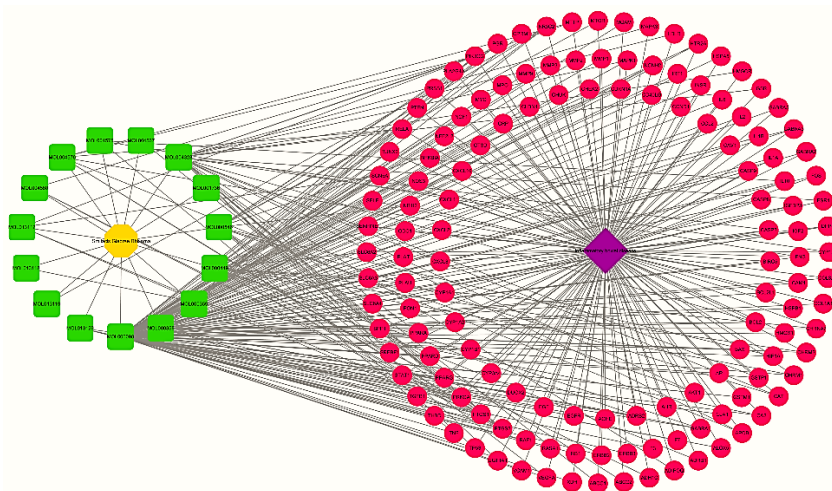


图 3 土茯苓-有效活性成分-靶点-IBD 网络图

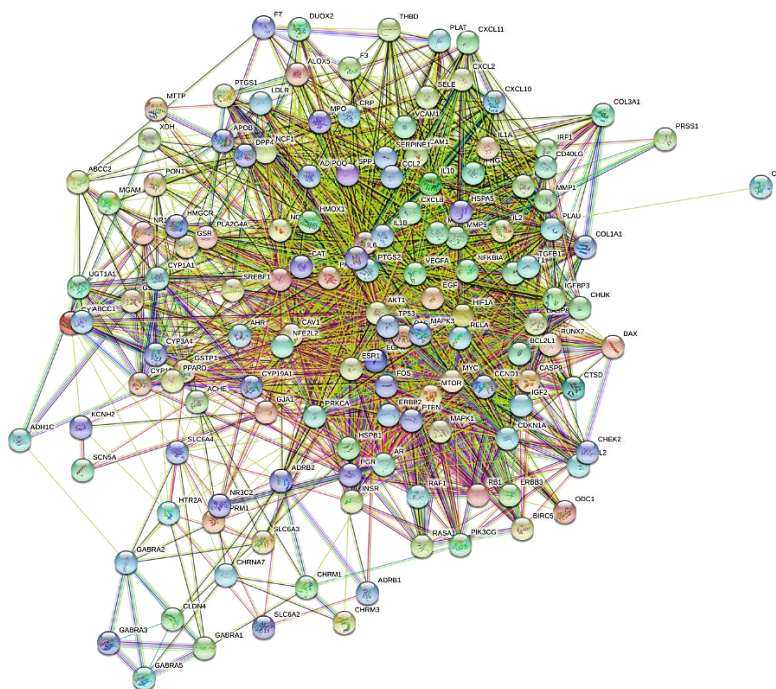
Fig. 3 Network of “*S. glabra*-active component-target-IBD”

图 4 PPI 网络图

Fig. 4 PPI network

表 2 核心靶点

Table 2 Key targets

基因	靶点名称	基因	靶点名称
<i>TP53</i>	cellular tumor antigen p53	<i>SERPINE1</i>	plasminogen activator inhibitor 1
<i>RELA</i>	transcription factor p65	<i>CCL2</i>	C-C motif chemokine 2
<i>ERBB2</i>	receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	<i>MAPK3</i>	mitogen-activated protein kinase 3
<i>EGFR</i>	epidermal growth factor receptor	<i>EGF</i>	pro-epidermal growth factor
<i>CASP3</i>	Caspase-3	<i>PPARG</i>	peroxisome proliferator activated receptor gamma
<i>TNF</i>	tumor necrosis factor	<i>NOS3</i>	nitric-oxide synthase, endothelial
<i>CXCL8</i>	interleukin-8	<i>AKT1</i>	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase
<i>CAT</i>	catalase	<i>MMP9</i>	matrix metalloproteinase-9
<i>IL-1β</i>	interleukin-1 beta	<i>PPARA</i>	peroxisome proliferator-activated receptor alpha
<i>FOS</i>	proto-oncogene c-Fos	<i>HIF1A</i>	hypoxia-inducible factor 1-alpha
<i>CAV1</i>	caveolin-1	<i>ESR1</i>	estrogen receptor
<i>PTGS2</i>	prostaglandin G/H synthase 2	<i>VEGFA</i>	vascular endothelial growth factor A
<i>IL-6</i>	interleukin-6	<i>MYC</i>	myc proto-oncogene protein
<i>HMOX1</i>	heme oxygenase 1	<i>PTEN</i>	phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase and dual-specificity protein

2.5 GO 富集分析和 KEGG 通路分析

进一步研究土茯苓对治疗 IBD 的生物学效应。将 137 个交集靶点输入 Metascape 数据库, 设置 $P < 0.01$, 得到生物过程 (BP) 214 项、细胞组分 (CC) 122 项、分子功能 (MF) 152 项。分别选取各组分中 q -value 最小的前 10 条结果做图 (图 5)。其中, BP 包括细胞群增殖的负调控 (negative regulation of cell population proliferation) 等, CC 包括丝氨酸型肽酶复合物 (serine-type peptidase complex) 等, MF 包括磷酸酶结合 (phosphatase binding) 等。

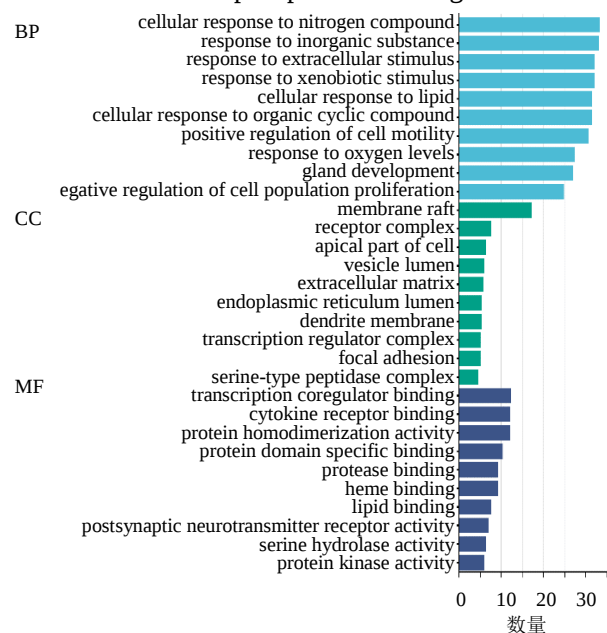


图 5 GO 分析

Fig. 5 GO analysis

为进一步体现网络药理学分析的全面性和系统性, 同时展开 KEGG 通路分析。结果显示, 137 个交集靶点富集于 200 条通路 ($P < 0.01$)。选择 $-\lg P$ 最大的前 20 条通路进行展示, 主要包括 pathways in cancer、lipid and atherosclerosis、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、TNF 等信号通路, 见图 6。

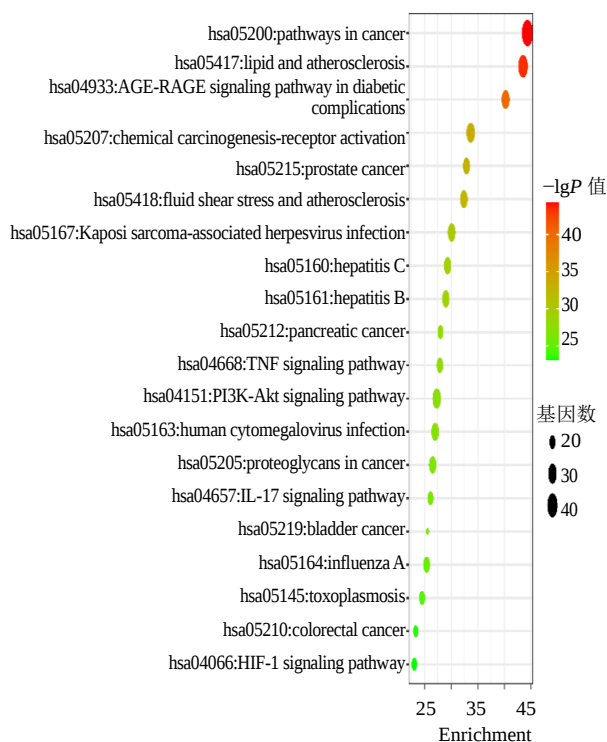


图 6 KEGG 分析

Fig. 6 KEGG analysis

2.6 分子对接

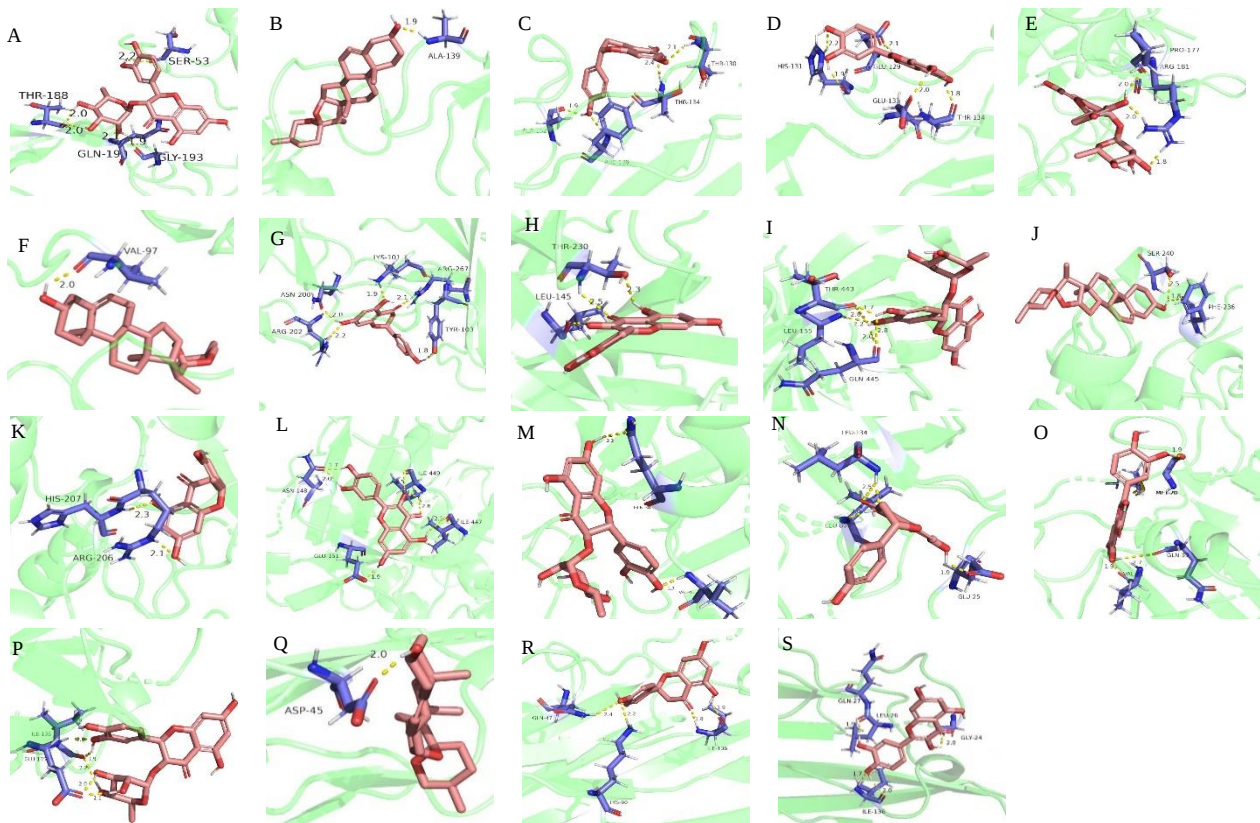
根据 degree 值进行排序, 将 28 个核心靶点中排名前 5 的靶点作为关键核心靶点, 包括 TP53、TNF、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、IL-1 β 、IL-6, 将它们与 4 种土茯苓活性成分, 即落新妇苷、薯蓣皂苷元、柚皮素、槲皮素进行分子对接, 分子对接能量结果见表 3。两者的对接能量越小, 表明活性物质与目标蛋白之间的结合越强; 对接能量小

于-17.79 kJ/mol 时表示两者之间有结合紧密的能力, 对接能量小于-29.3 kJ/mol 时表示结合得非常紧密^[15]。本研究中, 结合能在-36.88~-16.99 kJ/mol, 说明以 AKT1 为代表的靶点基因与以落新妇苷为代表的活性成分具有一定的结合能力, 其中落新妇苷与不同靶点基因的结合能均小于-29.3 kJ/mol, 推测土茯苓中的落新妇苷可能是土茯苓防治 IBD 的关键成分。分子对接可视化结果见图 7。

表 3 土茯苓与 IBD 能量对接结果

Table 3 Results of energy docking between *S. glabra* and IBD

化合物	结合能/(kJ·mol ⁻¹)				
	TP53	TNF	AKT1	IL1 β	IL6
落新妇苷	-35.66	-30.93	-36.88	-36.67	-32.02
薯蓣皂苷元	-26.62	-23.65	-25.45	-22.35	-21.01
柚皮素	-18.88	-21.05	-20.22	-17.62	-16.99
槲皮素	-24.07	-28.34	-24.45	-27.04	-28.30



A~D 为 IL-6 分别与落新妇苷、薯蓣皂苷元、柚皮素、槲皮素结合, E~H 为 TP53 分别与落新妇苷、薯蓣皂苷元、柚皮素、槲皮素结合, I~L 为 AKT1 分别与落新妇苷、薯蓣皂苷元、柚皮素、槲皮素结合, M~O 为 IL-1 β 分别与落新妇苷、柚皮素、槲皮素结合, P~S 为 TNF 分别与落新妇苷、薯蓣皂苷元、柚皮素、槲皮素结合

A—D is IL-6 combined with astilbin, diosgenin, nargenin and quercetin, E—H is TP53 combined with astilbin, diosgenin, nargenin and quercetin, I—L is AKT1 combined with astilbin, diosgenin, nargenin and quercetin, M—O is IL-1 β combined with astilbin, nargenin and quercetin, P—S is TNF combined with astilbin, diosgenin, nargenin and quercetin

图 7 土茯苓与 IBD 关键核心靶点分子对接可视化结果

Fig. 7 Visualized docking results of *S. glabra* with key core target molecules of IBD

3 讨论

将网络药理学相关分析和分子对接相结合,以获得土茯苓防治 IBD 的理论基础。通过 PPI 网络和拓扑分析得到 TP53、ERBB2、EGFR、CASP3、TNF 等 28 个土茯苓防治 IBD 的关键靶点,并筛选 degree 值前 5 的关键核心靶点作进一步分析,整理得到关键核心靶点对应的 4 种活性成分即落新妇苷、薯蓣皂苷元、柚皮素、槲皮素。基于 BP、CC 和 MF 对土茯苓防治 IBD 展开 GO 分析,得到土茯苓防治 IBD 的生物学过程;同时进行 KEGG 分析,在得到的相关信号通路中,选择与抗炎机制最密切的 PI3K/Akt 信号通路进行研究。此外,以落新妇苷为代表的活性成分和以 AKT1 为代表的交集靶点进行分子对接,得到的结合能初步显示了两者的结合能力。

研究发现,落新妇苷通过 PI3K 等通路激活 T 细胞来发挥治疗 IBD 及其他炎症相关性疾病^[16]。薯蓣皂苷元能发挥较好的抗过敏及抗炎作用,减轻肠道过敏,治疗多种炎症性疾病(如 IBD)^[17-18]。薯蓣皂苷元能够抑制炎症因子的产生,同时调节炎症反应相关的信号转导过程,从多环节、多靶点发挥抗炎作用^[19]。研究表明,柚皮素可增强结肠组织中 miR-30a-3p 的表达,抑制促炎细胞因子的产生并抑制细胞凋亡,发挥抗炎作用^[20-21]。槲皮素有良好的抗炎作用,可以明显抑制 IL-6 等炎症因子和炎症介质一氧化氮的分泌与释放,且该抗炎机制在一定程度上呈剂量相关性^[22]。综上所述,推测柚皮素、槲皮素、薯蓣皂苷元及落新妇苷可能是土茯苓抗炎的理论物质基础。

本研究共预测得到 TP53、ERBB2、EGFR、CASP3、TNF 等 28 个土茯苓防治 IBD 的关键靶点,并以 TP53、TNF、AKT1、IL-6、IL-1 β 作为关键核心靶点,对此展开分析。基因 TP53 表达的是 p53 蛋白^[23],后者是炎症的负调节因子^[24],已被证实与 GHRH 拮抗剂的抗炎活性有关^[25-26]。AKT1 是一种广泛存在于人体组织中的细胞信号网络关键分子,可以促进脉管系统中的急性炎症反应^[27],对研究溃疡性结肠炎十分重要。IL-6 是人体内的一种炎症因子,它可以直接参与和介导非特异性炎症反应,临床研究发现 IBD 患者血清中 IL-6 含量明显增高^[28]。在对风湿性关节炎患者的临床试验中发现, TNF 通过调节 IL-6、血管内皮生长因子等的产生,将炎症细胞聚集在关节部位而发挥作用,影响炎症相关的

生物学效应^[29],因此将 TP53、AKT1 等关键核心靶点作为防治炎症性肠病的重点,调节其表达水平将有效抑制炎症的发生。为使研究结果更加可靠,本研究对关键核心靶点和土茯苓活性成分进行了分子对接。分子对接结合能均在理论范围内,进一步说明了靶点与活性成分间结合能量较强、关系密切。

基于 KEGG 分析的结果,本研究将重点放在 PI3K/Akt 信号通路上。目前研究认为,该信号通路可促进炎症相关物质(如炎症因子、介质等)的生成^[30],并且发现 PI3K/Akt 活化可以激活核因子- κ B,从而诱导促炎细胞因子转录引发炎症^[31],推测炎症反应的发生可能与 PI3K/Akt 信号通路活化、炎症介质的分泌有关。研究表明,大黄酸、青蒿素、LY294002 (PI3K/Akt 抑制剂)、人参败毒散等通过抑制 PI3K/Akt 通路的活化可有效改善溃疡性结肠炎等炎症相关疾病^[32-35]。因此,本研究认为阻断 PI3K/Akt 信号通路很有可能缓解炎症。

综上所述,土茯苓可从多成分、多靶点防治 IBD。就理论而言,其关键靶点有 TP53、ERBB2、EGFR、CASP3、TNF、IL-6、IL-1 β 、AKT1 等,通过落新妇苷、薯蓣皂苷元、槲皮素、柚皮素等关键活性成分和 PI3K/Akt 信号通路对肠道的炎症反应起调节作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 马玲玲,冀建斌.炎症性肠病肠道微生态新进展[J].医学理论与实践,2022,35(9):1472-1474.
- [2] Cui G L, Yuan A P. A systematic review of epidemiology and risk factors associated with Chinese inflammatory bowel disease [J]. *Front Med*, 2018, 5: 183.
- [3] 贺冰洁,刘志科,沈鹏,等.2011—2020 年宁波市鄞州区炎症性肠病发病的流行病学研究[J].北京大学学报:医学版,2022,54(3):511-519.
- [4] Kim M, Gu B, Madison M C, et al. Cigarette smoke induces intestinal inflammation via a Th17 cell-neutrophil axis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 75.
- [5] 赵高斯,张小元,崔龙.张小元运用参白灌肠方治疗溃疡性结肠炎的经验[J].中国肛肠病杂志,2018,38(5):62-63.
- [6] Duan L S, Cheng S Y, Li L, et al. Natural anti-inflammatory compounds as drug candidates for inflammatory bowel disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 684486.
- [7] 苏晓兰,国嵩,张涛,等.炎症性肠病诊治现状及中医药治疗特色与优势[J].北京中医药,2020,39(3):211-215.

- [8] 程双, 彭财英, 潘玲玲, 等. 中药土茯苓的现代研究进展 [J]. 江西中医药, 2021, 52(3): 69-76.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1120.
- [10] 肖战说, 邹建华, 林建国, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨土茯苓治疗银屑病的作用机制 [J]. 世界中医药, 2022, 17(5): 658-663.
- [11] 王特, 张晓宇, 张薇, 等. 土茯苓防治痛风的作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1): 215-217.
- [12] 李腾飞, 周妍妍, 杨素清, 等. 土茯苓-槐花药对治疗银屑病作用机制的网络药理学研究 [J]. 中国中医急症, 2022, 31(7): 1134-1139.
- [13] 陈淑君, 刘晓博, 陈俊, 等. 肠清舒方治疗湿热蕴结型溃疡性结肠炎 32 例 [J]. 中医研究, 2021, 34(8): 21-24.
- [14] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [15] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [16] Sen, H. Astilbin promotes the induction of regulatory NK_{1.1}⁺ CD4⁺ NKG2D⁺ T cells through the PI3K, STAT3, and MAPK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106143.
- [17] Huang C H, Ku C Y, Jan T R. Diosgenin attenuates allergen-induced intestinal inflammation and IgE production in a murine model of food allergy [J]. *Planta Med*, 2009, 75(12): 1300-1305.
- [18] Marahatha R, Gyawali K, Sharma K, et al. Pharmacologic activities of phytosteroids in inflammatory diseases: Mechanism of action and therapeutic potentials [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(9): 5103-5124.
- [19] 刘梦萱, 张凤霞. 薯蓣皂苷元抗炎作用及其机制研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(6): 205-207.
- [20] 陈琼, 梅红, 王宝香, 等. 柚皮素对溃疡性结肠炎小鼠肠组织中 miR-30a-3p/PTEN 信号轴表达的影响 [J]. 西部医学, 2022, 34(7): 960-965.
- [21] Zhang X X, Li M, Wu H, et al. Naringenin attenuates inflammation, apoptosis, and ferroptosis in silver nanoparticle-induced lung injury through a mechanism associated with Nrf2/HO-1 axis: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Life Sci*, 2022, 311(Pt A): 121127.
- [22] 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.
- [23] 孙然, 张小卿, 吴景东. 基于网络药理学和分子对接探讨桃红四物汤治疗光老化的机制 [J/OL]. [2022-11-26]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20221125.1248.004.html>.
- [24] Gudkov A V, Gurova K V, Komarova E A. Inflammation and p53: A tale of two stresses [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(4): 503-516.
- [25] Barabutis N, Schally A V, Siejka A. P53, GHRH, inflammation and cancer [J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 557-562.
- [26] Schaeffer E M. Re: Antagonists of growth hormone-releasing hormone inhibit proliferation induced by inflammation in prostatic epithelial cells [J]. *J Urol*, 2018, 200(5): 925.
- [27] Wang R, Wang Y M, Wu J M, et al. Resveratrol targets AKT1 to inhibit inflammasome activation in cardiomyocytes under acute sympathetic stress [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 818127.
- [28] 施颖琦, 杨艳梅, 沈美琴, 等. 炎症性肠病患者活动期与缓解期 miRNA-10a 表达与血清 TNF- α 及 IL-6 水平的相关性分析 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(8): 579-584.
- [29] Feldmann M, Maini R N. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: What have we learned? [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 163-196.
- [30] 张续腾, 刘芳, 陈军, 等. PI3K/AKT 信号通路在心房颤动中的研究进展 [J]. 天津医药, 2022, 50(5): 556-560.
- [31] 黄晓丽, 甘华田, 郝清华. 磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 在溃疡性结肠炎中的表达 [J]. 现代预防医学, 2008, 35(9): 1733-1735.
- [32] Dong L L, Du H L, Zhang M Y, et al. Anti-inflammatory effect of rhein on ulcerative colitis via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and regulating gut microbiota [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(5): 2081-2094.
- [33] Efferth T, Oesch F. The immunosuppressive activity of artemisinin-type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(6): 3023-3061.
- [34] Chen Q Y, Duan X Y, Fan H, et al. Oxymatrine protects against DSS-induced colitis via inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 149-157.
- [35] Ye Z, Li Y Z, She Y Q, et al. Renshen Baidu Powder protects ulcerative colitis via inhibiting the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 880589.