

基于网络药理学和分子对接技术探讨黄精治疗炎症性肠病的作用机制

苏文晓¹, 倪俏一², 任秀贞³, 赵 琴^{4*}

1. 青岛大学附属泰安市中心医院 消化疾病研究所, 山东 泰安 271000

2. 青岛大学附属泰安市中心医院 泰山医学科学院, 山东 泰安 271000

3. 青岛大学附属泰安市中心医院 日间病房科, 山东 泰安 271000

4. 青岛大学附属泰安市中心医院 肝胆胰腺内科, 山东 泰安 271000, 山东 泰安 271000

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄精治疗炎症性肠病的作用机制。**方法** 通过 TCMSP、ETCM、Batman-TCM 数据库检索黄精的活性成分、活性成分的对靶点; 利用 GeneCards、TTD、OMIM、PmarmGKB 数据库检索炎症性肠病靶点; 通过韦恩图绘制平台获取黄精和炎症性肠病共同的作用靶点, 使用 Cytoscape 3.10.3 软件和 String 在线分析平台进行分析, 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, 并筛选出关键活性成分和核心靶点; 基于核心作用靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析; 通过 Autodock tools 1.5.7 软件进行分子对接验证。**结果** 共预测到 16 种黄精有效成分、215 个成分作用靶点、4 298 个炎症性肠病相关靶点、130 个黄精和炎症性肠病共同的作用靶点; degree 值前 5 位的活性成分包括高丝氨酸、黄芩苷元、 β -谷甾醇、天冬氨酸和薯蓣皂苷元; 关键靶点包括蛋白激酶 B1 (Akt1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、雌激素受体 1 (ESR1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)、肿瘤蛋白 53 (TP53); GO 功能富集分析结果显示生物过程主要涉及对外源物质刺激的反应、细胞对含氮化合物的反应和氨基酸代谢过程等; 细胞组分主要为树突、线粒体基质和线粒体膜等; 分子功能主要与蛋白质同源二聚化活性、氧化还原酶活性和蛋白质结构域特异性结合有关。KEGG 主要集中于集中于癌症相关通路、神经活性配体-受体相互作用、脂质和动脉粥样硬化、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路和白细胞介素-17 (IL-17) 信号通路等。**结论** 黄精可能通过多成分、多靶点和多通路整合调节治疗炎症性肠病。

关键词: 黄精; 炎症性肠病; 网络药理学; 分子对接; 高丝氨酸; 黄芩苷元; β -谷甾醇; 天冬氨酸和薯蓣皂苷元

中图分类号: R286.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)04-0861-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.006

Mechanism of *Polygonati Rhizoma* in treatment of inflammatory bowel disease based on network pharmacology and molecular docking

SU Wenxiao¹, NI Qiaoyi², REN Xiuzhen³, ZHAO Qin⁴

1. Digestive Disease Institute, Tai'an City Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Tai'an 271000, China

2. Taishan Academy of Medical Sciences, Tai'an City Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Tai'an 271000, China

3. Department of Day Ward, Tai'an City Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Tai'an 271000, China

4. Hepatobiliary Pancreatic Medicine, Tai'an City Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Tai'an 271000, China

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of *Polygonati Rhizoma* in treating inflammatory bowel disease based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredients and corresponding targets of *Polygonatum sibiricum* were collected from the TCMSP, ETCM, and Batman-TCM database. GeneCards, TTD, OMIM, and PmarmGKB databases were used to search the disease targets of inflammatory bowel disease. The targets shared by *Polygonatum sibiricum* and inflammatory bowel disease were obtained through the Venny diagram platform, and analysis was performed using Cytoscape 3.10.3 software and String online analysis platform to construct PPI networks, and screen out key active ingredients and core targets. Enrichment analysis of GO and KEGG based on the core target. Autodock tools 1.5.7 software was used to verify the molecular docking. **Results** A total of 16 active ingredients, 215 component targets of action, 4 298 inflammatory bowel disease disease-related targets, and 130 targets of

收稿日期: 2025-02-12

基金项目: 山东省医药卫生科技项目 (202403030887)

作者简介: 苏文晓, 女, 硕士研究生, 研究方向为消化系统疾病。E-mail: 1063013501@qq.com

*通信作者: 赵 琴, 女, 副主任医师, 研究方向为消化系统疾病。E-mail: zqin84@163.com

action common to *Polygonati Rhizoma* and inflammatory bowel disease were predicted. The top five active ingredients with a degree value include homoserine, baicalein, β -sitosterol, aspartic acid, and diosgenin. The key targets include Akt1, MMP9, ESR1, CASP3, and TP53. The results of GO functional enrichment analysis showed that biological processes were mainly involved in response to xenobiotic stimulus, cellular response to nitrogen compound and amino acid metabolic process, etc, cellular components were mainly dendrite, mitochondrial matrix, and mitochondrial membrane, etc, and molecular functions were mainly associated with protein homodimerization activity, oxidoreductase activity and protein domain specific binding. KEGG mainly focuses on pathways in cancer, neuroactive ligand-receptor interaction, lipid and atherosclerosis, MAPK signaling pathway, and IL-17 signaling pathway. **Conclusion** *Polygonati Rhizoma* may integrate modulation for the treatment of inflammatory bowel disease through multi-component, multi-target and multi-pathway integration.

Key words: *Polygonati Rhizoma*; inflammatory bowel disease; network pharmacology; molecular docking; homoserine; baicalein; β -sitosterol; aspartic acid; diosgenin

炎症性肠病作为一种慢性肠道疾病,主要有溃疡性结肠炎、克罗恩病 2 种类型。近期的流行病学显示炎症性肠病的发病率明显上升,此外患者的结直肠癌的易感性明显增加,给患者和国家带来沉重的经济和医疗负担^[1-2]。目前,炎症性肠病的治疗药物有氨基水杨酸类、激素类、小分子免疫抑制剂、生物制剂等,但存在不良反应大,需要长期用药,易反复发作难以完全治愈以及经济负担高等问题。因此,开发安全有效的治疗药物具有非常重要的临床价值。

黄精是我国传统的中药之一,具有补气养阴、强健脾胃、润肺止咳、滋养肾脏等功效。黄精含有多糖、甾体皂苷、黄酮类、生物碱等多种化学成分,有抗炎、抗氧化、调节免疫力、降血糖、调血脂、抗肿瘤等作用^[3-5]。研究发现黄精多糖具有体外抗氧化作用,可通过减少丙二醛(MDA)、脊髓内髓过氧化物酶(MPO)产生,增加超氧化物歧化酶(SOD)含量,减少结肠氧化损伤,减轻肠道炎症反应来发挥对小鼠炎症性肠病的抑制作用;黄精总皂苷通过调节菌群平衡对溃疡性结肠炎有治疗和缓解作用^[6-7]。目前多从单一成分或单一通路阐述黄精对炎症性肠病的治疗作用,本研究旨在通过网络药理学技术^[8-9],以整体性及系统性的角度探讨黄精治疗炎症性肠病的作用机制,为后续研究提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 黄精活性成分和靶点的筛选

通过数据库 TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php>)、Batman-TCM (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>),以“黄精”为关键词,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 或胃肠道吸收为“High”

和类药性(DL) ≥ 0.18 或Lipinsk “Yes”为标准筛选黄精的有效成分及对应靶点信息,将其导入UniProt数据库(<https://www.uniprot.org>)获取作用靶点的标准名称。

1.2 炎症性肠病作用靶点的预测

以“inflammatory bowel disease”为检索词分别在 GeneCards (<https://www.genecards.org>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd>)、OMIM (<https://www.omim.org>)和 PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org>)数据库中检索相关的靶点,去重后得到炎症性肠病相关疾病靶点。

1.3 黄精与炎症性肠病共同靶点的筛选

将黄精有效成分的作用靶点和炎症性肠病相关疾病靶点导入 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线网站中,得到黄精和炎症性肠病交集靶点。

1.4 药物-成分-靶点图的构建

将黄精有效成分及其作用靶点导入 Cytoscape 3.10.3 软件,使用 Network Analysis 功能计算 degree 值,筛选出活性有效作用成分。

1.5 蛋白相互作用(PPI)网络的构建及核心靶点的筛选

将黄精与炎症性肠病的共同靶点导入 String 数据库 (<http://string-db.org/>),构建 PPI 网络,通过 Cytoscape 3.10.3 软件进行分析,利用“CytoNCA”功能筛选出关键基因。

1.6 基因本体(GO)功能及京都基因和基因百科全书(KEGG)通路富集分析

将黄精与炎症性肠病疾病的共同靶点导入 Metascape 数据库,进行 GO 和 KEGG 富集分析,借助微生信在线平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制柱状图和气泡图。

1.7 分子对接技术预测黄精活性成分与潜在靶点的结合能力

从 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载小分子配体, 从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载核心靶蛋白结构, 使用 Autodock tools 1.5.7 软件进行对接, 分析其结合活性。

2 结果

2.1 黄精有效成分

3 个数据库共检索到 16 种黄精有效成分, 见表 1, 其中 TCMSP 数据库有 12 种, ETCM 数据库有 2 种, BATMAN-TCM 数据库有 2 种, 16 种有效成分的作用靶点 215 个。

表 1 黄精的有效成分

Table 1 Active components of *Polygonati Rhizoma*

活性成分	OB/%或胃肠道吸收	DL 或 Lipinsk
薯蓣皂苷元	80.88	0.81
7-羟基-2-羟基-4-铬酮	71.12	0.18
3'-甲氧基大豆苷元	48.57	0.24
4',5-二羟基黄酮	48.55	0.19
(+)-丁香糖醇-O-β-D-葡萄糖苷	43.35	0.77
β-谷甾醇	36.91	0.75
谷甾醇	36.91	0.75
西伯利亚苷 A	35.26	0.86
甲基原薯蓣素	35.12	0.86
中华酸碱	34.72	0.78
黄芩苷元	33.52	0.21
甘草素	32.76	0.18
2,3-二氨基丁酸	High	Yes
异细刺茅醇	High	Yes
天冬氨酸	High	Yes
高丝氨酸	High	Yes

2.2 炎症性肠病靶点的筛选

以 “inflammatory bowel disease” 为关键词进行筛选, 从 GeneCards 数据库得到靶点 4 191 个、TTD 数据库得到靶点 72 个、OMIM 数据库得到靶点 387 个, PharmGkb 数据库得到靶点 1 个, 合并 4 个数据库并删除重复值后共得到 4 298 个炎症性肠病相关靶点, 见图 1。

2.3 黄精治疗炎症性肠病潜在作用靶点的获取

将 215 个黄精有效成分靶点和 4 298 个炎症性肠病靶点输入 Venny 2.1 在线网站绘制韦恩图, 两者取交集后共获得 130 个药物-疾病共同靶点, 见图 2。

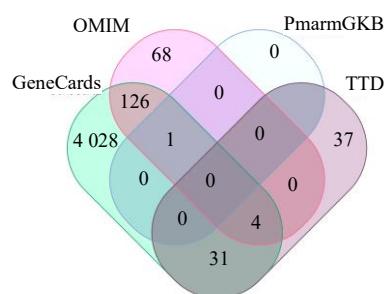


图 1 炎症性肠病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of inflammatory bowel disease targets

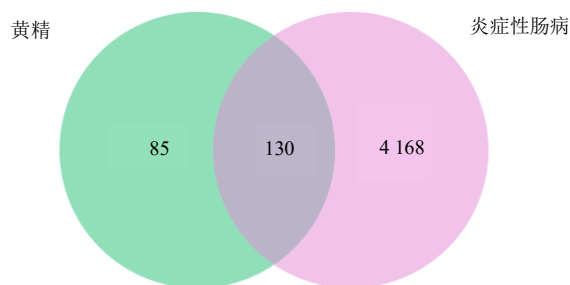


图 2 黄精 - 炎症性肠病共同靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of the common target of *Polygonati Rhizoma* - inflammatory bowel disease

2.4 黄精 - 成分 - 靶点网络图的构建和分析结果

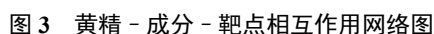
利用 Cytoscape 3.10.3 软件建立“黄精 - 成分 - 靶点”的网络图, 见图 3。根据 degree 值的大小, 进行活性成分的排名, 排名前 5 位的是高丝氨酸、黄芩苷元、β-谷甾醇、天冬氨酸、薯蓣皂苷元。

2.5 PPI 网络互作结果

将 130 个交集靶点导入 String 数据库, 利用 Cytoscape 3.10.3 软件构建 PPI 网络, 见图 4, 该网络共包含 127 个节点和 1 950 条边, 使用软件中 CytoNCA 功能进行网络拓扑学分析和计算, 将所得数据分别对中介中心性 (betweenness)、紧密中心性 (closeness)、degree、特征向量中心性 (eigenvector) 进行筛选, 排名前 5 位的分别蛋白激酶 B1 (Akt1)、p53 蛋白的基因 (TP53)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、雌激素受体 1 (ESR1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)。

2.6 GO 功能及 KEGG 富集通路结果

GO 功能富集分析结果见图 5, 显示生物过程 (BP) 主要有对外源物质刺激的反应、细胞对含氮化合物的反应和氨基酸代谢过程等; 细胞组分 (CC) 主要为树突、线粒体基质和线粒体膜等; 分子功能 (MF) 主要与蛋白质同源二聚化活性、氧化还原酶



值排名前 5 位的活性成分进行分子对接验证, 见图 7, 结合能越小配体与受体之间的亲和力越强, 构象越稳定。所有对接的结果结合能均小于 -3 kcal/mol , 表明核心靶点与关键成分能够很好的结合, 选择结合能小于 -8 kcal/mol 的构象在 ymol 中进行可视化, 见图 8。

黄精是百合科黄精属多年生草本植物，药用历史悠久，应用广泛。本研究通过 TCMS、ETCM 和 Batmann-TCM 数据库共筛选出 16 种黄精的活性成分，其中高丝氨酸、黄芩苷元、 β -谷甾醇、天冬氨酸和薯蓣皂苷元是黄精治疗炎症性肠病的关键成分。高丝氨酸是一种天然非蛋白质氨基酸，也是一种肠道代谢产物，Aguanno 等^[10]发现其在肠上皮模型中具有维持肠上皮屏障功能的作用。黄芩苷元是一种黄酮类化合物，具有抗炎、修复肠上皮等多种药理作用。研究发现黄芩苷元可通过三型固有淋巴细胞 (ILC3s) 中芳香烃受体 (AhR) /白细胞介素-22 (IL-22) 通路改善肠上皮屏障，从而改善溃疡性结肠炎^[11]，也可通过抑制 Toll 样受体 (TLR4) /髓样分化因子初次应答基因 88 (MyD88) 信号级联和灭活 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体，在一定程度上减轻了 TNB 诱导的结肠炎^[12]。 β -谷甾醇作为一种天然的植物甾醇，能够有效调节机体



活性和蛋白质结构域特异性结合关。

KEGG 通路富集结果见图 6，主要集中于癌症相关通路、神经活性配体-受体相互作用、脂质和动脉粥样硬化、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路和白细胞介素-17（IL-17）信号通路等。

2.7 分子对接

选取炎症性肠病密切相关的核心靶点与 degree

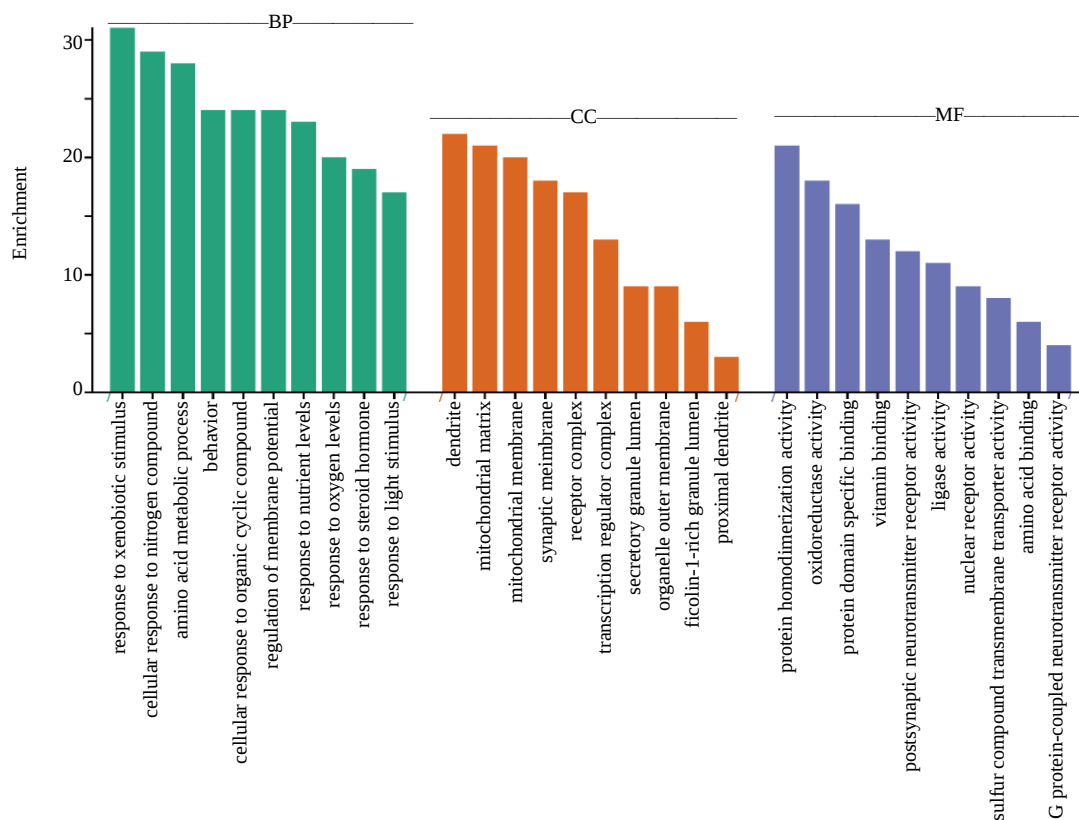


图 5 GO 富集分析结果柱状图

Fig. 5 Histogram of GO enrichment analysis results

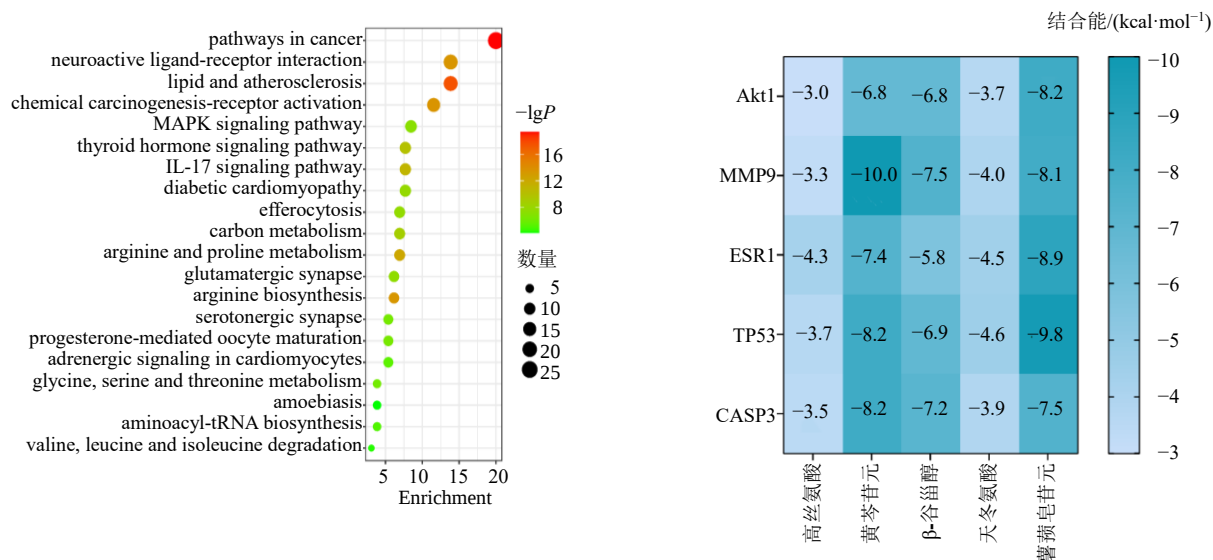


图 6 KEGG 富集分析通路气泡图

Fig. 6 Bubble diagram of KEGG enrichment analysis pathway

的免疫系统,维持免疫稳态,也可调节肠道菌群的组成,抑制炎症反应、核因子- κ B (NF- κ B) 活化,缓解葡聚糖硫酸钠诱导的 C57BL/6J 小鼠结肠炎^[13]。天冬氨酸作为一种功能性氨基酸,能被氧化以进行能量和线粒体代谢,也可通过动态调节肠道菌群和

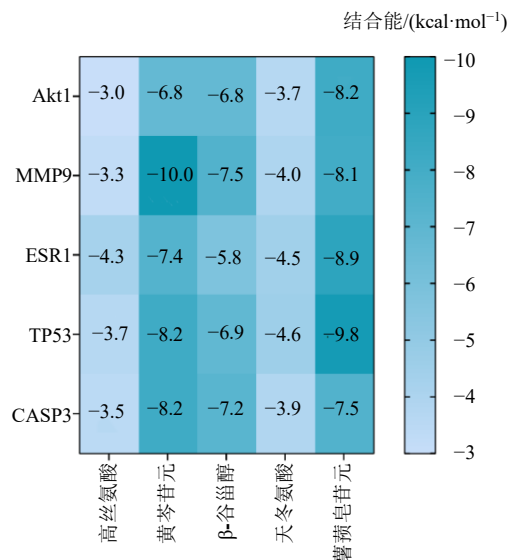


图 7 分子对接分数的热图

Fig. 7 Heat map of molecule docking scores

RIP 依赖性线粒体功能来减轻氧化应激,改善肠道健康^[14]。薯蓣皂苷元是一种植物甾体皂苷元,它可以通过抑制 NF- κ B/核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B- α) 和细胞凋亡调节因子 (Bax)/胱天蛋白酶 1 (Caspase-1)

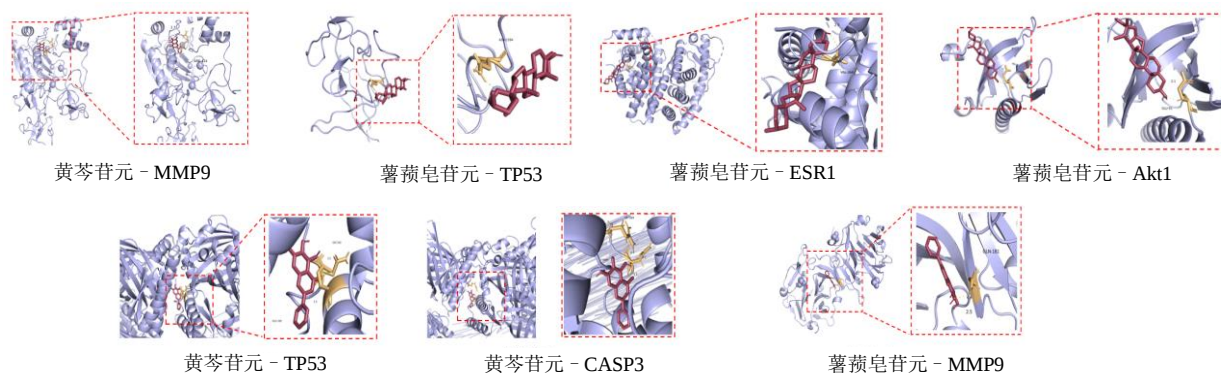


图 8 分子对接模式图

Fig. 8 Molecular docking model diagram

信号通路来改善实验性结肠炎中氧化亚硝化应激和促炎细胞因子[肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、 γ 干扰素(IFN- γ)]以及炎症标志物[诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化酶-2(COX-2)]的产生,从而发挥其结肠保护作用^[15]。

本研究共预测得到 Akt1、ESR1、MMP9、CASP3 和 TP53 等 130 个黄精治疗炎症性肠病的关键靶点。Akt 由 Akt1、Akt2、Akt3 3 种亚型组成,该通路能整合炎症和代谢信号,对巨噬细胞的反应过程以及其活化后的表型起到调控作用^[16-17]。越来越多的证据表明,炎症性肠病与免疫反应有关,而免疫反应是由炎症细胞浸润(尤其是巨噬细胞)引发的。巨噬细胞迁移到发炎的结肠黏膜并释放氧、氮和蛋白酶的反应性代谢物,进而促使细胞外基质发生降解。Akt 信号通路及其下游作用靶点,在巨噬细胞活化进程里扮演着核心调节因子的关键角色, Liu 等^[18]发现小檗碱可上调巨噬细胞中 Akt1 的表达水平,抑制 M1 型极化,从而预防葡聚糖硫酸钠(DSS)诱发的结肠炎。雌激素在调节免疫应答中起关键作用,并可能与炎症性肠病的发病机制有关,雌激素通过与其受体结合来发挥其生物学作用,雌激素受体主要存在 2 种亚型,即 α 亚型与 β 亚型,它们分别由不同的基因进行编码,肠上皮细胞中 ER β 的激活可以减轻炎症性肠病^[19-20]。炎症性肠病的特征是肠道组织的慢性变化,包括淋巴细胞和浆细胞的强烈浸润和结缔组织的深度重塑,导致细胞外基质成分的周转增加。细胞外基质成分的降解受到基质金属蛋白酶(MMPs)酶活性的严格控制,这些蛋白在炎症性肠病的发病机制中起重要作用,上皮来源的 MMP9 是结肠炎组织损伤的重要介质,在炎症性肠

病炎症结肠黏膜、血清、尿液和粪便样本中高表达^[21-23]。在肠上皮细胞的生理活动进程中,紧密连接蛋白(Occludin)扮演着关键角色,它能够促使 CASP3 的表达量上升。炎症性肠病患者肠上皮细胞中 Occludin 和 CASP3 水平的降低可能会促进炎症状态下黏膜稳态的恢复^[24]。此外,研究发现相较于普通人群,炎症性肠病患者罹患结直肠癌的风险明显增加。炎症和遗传不稳定性促进了炎症性肠病相关结直肠肿瘤的发展。通常在散发性结直肠癌中观察到的癌基因和肿瘤抑制基因的一系列改变在炎症性肠病结直肠癌的发生中也很重要,其中 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)和 TP53 的突变已经证明与散发性结直肠癌的肿瘤进展密切相关^[25]。

KEGG 通路富集分析结果表明,黄精治疗炎症性肠病的作用靶点涉及到多条关键信号通路。MAPK 信号通路作为一种高度保守的信号转导途径,参与代谢、细胞增殖、存活和分化等各种生物过程^[26],介导细胞对内质网应激和 NOD2 诱导的肠道炎症,鸢尾黄素通过灭活 MAPK 信号通路抑制小鼠炎症性肠病和脂多糖刺激的巨噬细胞的炎症反应^[26-28]。IL-17 信号通路与免疫和炎症密切相关,在肠道微环境中,IL-17 发挥着关键的病理作用。当它作用于结肠上皮皮下成纤维细胞时,会激发一系列复杂的生物学效应。IL-17 与细胞表面的特异性受体相结合,通过激活细胞内的信号传导通路,诱导成纤维细胞大量产生 MMP、IL-6、IL-8^[29-30]。

综上所述,本研究借助网络药理学方法对黄精的有效成分及黄精治疗炎症性肠病的潜在作用机制进行了系统性预测,为后续深入探究黄精治疗炎症性肠病的药效物质基础搭建了理论框架,提供了

有力的理论支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wei S C, Sollano J, Hui Y T, *et al.* Epidemiology, burden of disease, and unmet needs in the treatment of ulcerative colitis in Asia [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(3): 275-289.
- [2] Ng S C, Shi H Y, Hamidi N, *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [3] Jing Y, Yan M, Zhang H, *et al.* Effects of extraction methods on the physicochemical properties and biological activities of polysaccharides from *Polygonatum sibiricum* [J]. *Foods*, 2023, 12(10): 2088.
- [4] Zhang H, Li H Z, Pan B C, *et al.* Integrated 16S rRNA sequencing and untargeted metabolomics analysis to reveal the protective mechanisms of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide on type 2 diabetes mellitus model rats [J]. *Curr Drug Metab*, 2023, 24(4): 270-282.
- [5] 陶爱恩, 张晓灿, 杜泽飞, 等. 黄精属植物中黄酮类化合物及其药理活性研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(9): 2163-2171.
- [6] 薛学彬, 房树华, 汪华君. 黄精多糖体外抗氧化作用及其对小鼠炎症性肠病的作用研究 [J]. *中国现代医生*, 2017, 55(29): 27-30.
- [7] Cao R, Fang X Y, Li Z Y, *et al.* Effect of *Polygonatum sibiricum* saponins on gut microbiota of mice with ulcerative colitis [J]. *Fitoterapia*, 2024, 174: 105855.
- [8] 毛永馨, 周莉, 秦菲, 等. 基于数据挖掘、网络药理学、分子模拟和实验验证探究中药治疗糖尿病足溃疡用药规律及作用机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(16): 5559-5572.
- [9] Zhao W B, Wang B Y, Li S. Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence/artificial intelligence [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 558-560.
- [10] Aguan D, Coquant G, Postal B G, *et al.* The intestinal quorum sensing 3-oxo-C12:2 acyl homoserine lactone limits cytokine-induced tight junction disruption [J]. *Tissue Barriers*, 2020, 8(4): 1832877.
- [11] Li Y Y, Wang X J, Su Y L, *et al.* Baicalein ameliorates ulcerative colitis by improving intestinal epithelial barrier via AhR/IL-22 pathway in ILC3s [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(6): 1495-1507.
- [12] Jang J Y, Im E, Kim N D. Therapeutic potential of bioactive components from *Scutellaria baicalensis* Georgi in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1954.
- [13] Ma L Y, Ma Y, Liu Y X. β -sitosterol protects against food allergic response in BALB/c mice by regulating the intestinal barrier function and reconstructing the gut microbiota structure [J]. *Food Funct*, 2023, 14(10): 4456-4469.
- [14] Jin S S, Wu J, Wang C Y, *et al.* Aspartate metabolism-driven gut microbiota dynamics and RIP-dependent mitochondrial function counteract oxidative stress [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(11): e2404697.
- [15] Tang X B, Huang G Z, Zhang T, *et al.* Elucidation of colon-protective efficacy of diosgenin in experimental TNBS-induced colitis: Inhibition of NF- κ B/I κ B- α and Bax/Caspase-1 signaling pathways [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(9): 1903-1912.
- [16] Deng R M, Zhou J. The role of PI3K/AKT signaling pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110714.
- [17] Vergadi E, Ieronymaki E, Lyroni K, *et al.* Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization [J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 1006-1014.
- [18] Liu Y X, Liu X, Hua W W, *et al.* Berberine inhibits macrophage M1 polarization via AKT1/SOCS1/NF- κ B signaling pathway to protect against DSS-induced colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 121-131.
- [19] Chakraborty B, Byemerwa J, Krebs T, *et al.* Estrogen receptor signaling in the immune system [J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(1): 117-141.
- [20] Gao Z S, Ding C C, Huang X, *et al.* Estrogen receptor α aggravates intestinal inflammation via promoting the activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113425.
- [21] Petrey A C, de la Motte C A. The extracellular matrix in IBD: A dynamic mediator of inflammation [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33(4): 234-238.
- [22] Mei K, Chen Z L, Wang Q, *et al.* The role of intestinal immune cells and matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1067950.
- [23] Lucifò M, Pugnetti L, Bramuzzo M, *et al.* Long non-coding RNA GAS5 and intestinal MMP2 and MMP9 expression: A translational study in pediatric patients with IBD [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5280.
- [24] Kuo W T, Shen L, Zuo L, *et al.* Inflammation-induced occludin downregulation limits epithelial apoptosis by suppressing Caspase-3 expression [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1323-1337.
- [25] Du L J, Kim J J, Shen J H, *et al.* KRAS and TP53 mutations

- in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: A Meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 22175-22186.
- [26] Asl E R, Amini M, Najafi S, *et al.* Interplay between MAPK/ERK signaling pathway and MicroRNAs: A crucial mechanism regulating cancer cell metabolism and tumor progression [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119499.
- [27] Peng S Y, Zhao Y, Jiang W, *et al.* MAPK signaling mediated intestinal inflammation induced by endoplasmic reticulum stress and NOD2 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025. doi: 10.1007/s11010-025-05212-3.
- [28] Huang H, Tang S H, Zhou Y H, *et al.* Tectorigenin inhibits inflammatory responses in murine inflammatory bowel disease and LPS-stimulated macrophages via inactivating MAPK signaling pathway [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(5): e1077.
- [29] Liu H W, Yuan S G, Zheng K, *et al.* IL-17 signaling pathway: A potential therapeutic target for reducing skeletal muscle inflammation [J]. *Cytokine*, 2024 181: 156691.
- [30] Berry S P D, Dossou C, Kashif A, *et al.* The role of IL-17 and anti-IL-17 agents in the immunopathogenesis and management of autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 102: 108402.

[责任编辑 高源]