

艾纳香总黄酮调控 TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路干预大鼠慢性咽炎的作用与机制研究

魏永耀¹, 刘畅², 刘薇¹, 曹明未², 牛梦伟², 庞玉新^{1,2*}

1. 广东药科大学 中药资源学院, 广东 云浮 527300

2. 贵州中医药大学 药学院, 贵州 贵阳 550025

摘要: **目的** 探究艾纳香总黄酮干预慢性咽炎的作用及其可能机制。**方法** 利用网络药理学与分子对接分析艾纳香总黄酮干预慢性咽炎的生物调控过程与信号通路, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络和“成分-靶点”网络。建立氨水诱导的慢性咽炎大鼠模型, 给予艾纳香总黄酮干预后, 采用苏木素-伊红 (HE) 染色观察大鼠咽部组织病理变化; 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测大鼠血清中白细胞介素-6 (IL-6)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 和白细胞介素-10 (IL-10) 水平; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 与蛋白免疫印迹 (Western blotting) 检测大鼠咽部组织 Toll 样受体 4 (TLR4)/磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路上关键基因与蛋白的表达。**结果** 共获得药物与疾病交集靶点 177 个, 网络药理学与分子对接结果显示艾纳香总黄酮可以调节 IL6、磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚单位 α (PI3KCA)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、核因子 κ B1 (NF- κ B1) 等核心靶点, 调节异源性刺激反应等生物学过程, 调控 PI3K/Akt 信号通路, 从而干预慢性咽炎。体内实验结果表明, 艾纳香总黄酮能明显改善大鼠咽部组织病理状态; 显著降低大鼠血清中 IL-6 和 PGE₂ 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 升高 IL-10 水平 ($P < 0.01$); 显著下调大鼠咽部组织 TLR4、PI3KCA、磷脂酰肌醇-3 激酶调节亚基 1 (PI3KR1)、Akt1、核因子 κ B 激酶亚基 β 抑制因子 (IKKB) 和 NF- κ B1 mRNA 表达水平 ($P < 0.01$), TLR4、PI3K、Akt、核因子 κ B p65 (NF- κ B p65) 蛋白表达水平及其磷酸化水平 ($P < 0.05, 0.01$)。 **结论** 艾纳香总黄酮可能通过调控 TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路, 减轻炎症反应, 从而改善慢性咽炎。

关键词: 艾纳香; 慢性咽炎; 网络药理学; TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路; 炎症反应

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)05-1188-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.05.011

Effect and mechanism on total flavonoids from *Blumea balsamifera* regulating TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway on chronic pharyngitis in rats

WEI Yongyao¹, LIU Chang², LIU Wei¹, CAO Mingwei², NIU Mengwei², PANG Yuxin^{1,2}

1. School of Chinese Materia Medicinal Resource, Guangdong Pharmaceutical University, Yunfu 527300, China

2. School of Pharmacy, Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Abstract: Objective To investigate the effects and mechanisms of total flavonoids from *Blumea balsamifera* in rats with chronic pharyngitis (CP). **Methods** The biological regulatory processes and signaling pathways of total flavonoids from *B. balsamifera* on improving CP were predicted by network pharmacology and molecular docking, protein-protein interaction (PPI) network and “component-targets” network were constructed. A rat model of CP induced by ammonium hydroxide was established, and after intervention with total flavonoids from *B. balsamifera*. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe pathological changes in pharyngeal tissue. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the levels of interleukin-6 (IL-6), prostaglandin E₂ (PGE₂), IL-10 in serum. Real-time PCR (qRT-PCR) and Western blotting were used to detect the expression of key genes and proteins in Toll-like receptor 4 (TLR4)/phospholipinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in rat pharyngeal tissue. **Results** A total of 177 interaction targets between active ingredients and diseases. The results of

收稿日期: 2024-11-07

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyyzdxk-2023186); 2023 年贵州“黔六味”道地药材优势特色产业建设
项目“贵州道地药材种质资源库建设”; 贵州中医药大学喀斯特药用资源保护与创新利用科技创新人才团队项目

作者简介: 魏永耀, 硕士研究生, 从事中药民族药开发研究。E-mail: 1834903595@qq.com

*通信作者: 庞玉新, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药民族药开发研究。E-mail: pyxmarx@126.com

network pharmacology and molecules docking showed that total flavonoids from *B. balsamifera* could regulate core targets such as IL6, phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha (PI3KCA), protein kinase B1(Akt1), nuclear factor kappa B1(NF-κB1), regulate biological processes such as response to xenobiotic stimulus, and regulate PI3K/Akt signaling pathway, intervening in CP. The *in vivo* experimental results showed that the total flavones of *B. balsamifera* could improve the damage of pharyngeal tissue in rats with CP, significantly decreased the levels of IL-6, PGE₂ ($P < 0.05, 0.01$), increased IL-10 ($P < 0.01$) in serum significantly down-regulate the expressions of *TLR4*, *PI3KCA*, phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit1 (*PI3KRI*), Akt1, Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta (*IKKB*) and *NF-κB1* mRNA ($P < 0.05, 0.01$), *TLR4*, *PI3K*, Akt, nuclear factor kappa B p65 (NF-κBp65) protein expressions and phosphorylation levels ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** The total flavonoids from *B. balsamifera* probably improve CP by inhibiting *TLR4/PI3K/Akt/NF-κB* signaling pathway, suppressing inflammatory responses.

Key words: *Blumea balsamifera* (L.) DC.; chronic pharyngitis; network pharmacology; *TLR4/PI3K/Akt/NF-κB* signaling pathways; inflammatory response

慢性咽炎以咽黏膜肥厚或萎缩为主要特征, 临床主要表现为咽部干燥、有异物感、灼热感、轻微疼痛或咽痒咳嗽、干呕等, 病程较长, 时轻时重, 难以治愈。西医治疗慢性咽炎主要以抗生素、激素和抗病毒药物为主, 虽然疗效显著, 但是容易反复发作, 长期使用还会引起胃黏膜、肾脏损伤等不良反应^[1]。因此, 迫切需要寻找疗效确切、不良反应小的药物治疗慢性咽炎。慢性咽炎属中医“喉痹”范畴, 具有悠久用药历史, 传统中药因其不良反应小, 多成分、多机制协同作用的特点, 在慢性咽炎的治疗中具有独特优势^[2]。

艾纳香 *Blumea balsamifera* (L.) DC. 是菊科艾纳香属多年生草本植物, 根、嫩枝、叶皆可入药, 具有祛风消肿、活血散瘀之功效, 主治感冒、风湿性关节炎、产后风痛; 外用可治跌打损伤、湿疹、皮炎^[3]。现代研究表明, 艾纳香主要含有挥发油、黄酮类、萜类、苯丙素类等化学成分, 其中挥发油和黄酮类成分含量最为丰富^[4-5], 具有抗菌^[6]、抗氧化^[7]、抗炎镇痛^[8-9]、抑制神经炎症^[10]等多种药理活性。以艾纳香为原料的中成药产品如咽康含片、金喉健喷雾剂、咽立爽口含滴丸等对咽炎具有较好疗效, 但艾纳香总黄酮治疗慢性咽炎的作用与机制尚不清楚。

研究表明抗炎治疗是治疗咽炎、缓解咽喉疼痛的有效策略, 磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 是一条胞内信号传导的生物学通路, 与炎症疾病的发生过程有密切联系^[11-12]。Toll 样受体 4 (TLR4) 作为一种免疫模式识别受体可使其下游信号分子 PI3K 磷酸化, 从而激活 PI3K/Akt 信号通路, Akt 磷酸化作用激活其下游靶蛋白 NF-κB 导致炎症反应^[13], 由此可知 PI3K/Akt 可能成为有前景的慢性咽炎治疗靶点。基于此, 本研究结合网络药理学与动物实验探究艾纳香总黄酮对慢性咽炎的干预作用

及可能的作用机制, 以期为慢性咽炎的临床治疗提供思路, 同时为艾纳香资源的开发与利用提供参考。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 大鼠 48 只, 体质量 (200±20) g, 雌雄各半, 购于长沙市天勤生物技术有限公司, 生产许可证号: SCXK (湘) 2022-0011, 动物实验经贵州中医药大学伦理委员会审查并批准 (批准号 2024068)。

1.2 药材

实验所用艾纳香采自贵州省罗甸艾源生态药业开发有限公司种植基地, 经贵州中医药大学药学院庞玉新教授鉴定为菊科艾纳香属艾纳香 *B. balsamifera* (L.) DC. 的干燥茎叶。

1.3 药品与试剂

芦丁 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号 J2225643, 质量分数 95%); 清喉利咽颗粒 (桂龙药业有限公司, 批号 Z20083435); 白细胞介素-6 (IL-6) 检测试剂盒 (批号 ZC-36404)、IL-10 检测试剂盒 (批号 ZC-36379)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 检测试剂盒 (批号 ZC-37100) 购自上海茁彩生物科技有限公司; 总 RNA 提取试剂盒 (批号 WMQQG)、反转录试剂盒 (批号 WPHWL)、荧光定量试剂盒 (批号 WUEVM) 购自山东思科捷生物技术有限公司; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 批号 BB12287199)、TLR4 (批号 BD05222726)、Akt (批号 BC04945683)、p-Akt (批号 BD08121865) 抗体购自北京博奥森生物技术有限公司; PI3K (批号 4257)、NF-κB p65 (批号 8242) 抗体购自 Cell Signaling Technology 公司; p-PI3K (批号 AF3242)、p-NF-κB p65 (批号 AF2006) 抗体购自江苏亲科生物研究中心有限公司。

1.4 仪器

SpectraMAX Plus384 型酶标仪 (美谷分子仪器有限公司); Panoramic 250 型数字切片扫描仪 (3DHISTECH); CFX Connect 三通道梯度 PCR 仪; ChemDoc 型凝胶成像仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 艾纳香总黄酮干预慢性咽炎的网络药理学探究

2.1.1 艾纳香黄酮类活性成分的收集 通过查找相关文献搜集艾纳香黄酮类化学成分。ChemDraw 软件画出化合物结构并保存为 sdf 格式, 将文件导入 SwissADME 数据库 (<http://www.swissadme.ch/>), 以类药性 Druglikeness 一栏 5 项中有 3 项及以上为 “Yes” 和胃肠道吸收度 GI absorption 为 “High” 作为筛选条件, 得到艾纳香黄酮类活性成分。

2.1.2 艾纳香黄酮类活性成分作用靶点与慢性咽炎靶点的筛选 将艾纳香黄酮类活性成分 sdf 格式文件导入 SwissTarget Prediction 平台, 属性设置为 “homo sapiens”, 预测成分潜在作用靶点, 将收集得到的靶点合并去重。以 “chronic pharyngitis” 为关键词, 在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 数据库检索与慢性咽炎相关的基因, 再与 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中标准名称比对得到格式完全一致的 Gene symbol, 合并去重。通过 Venny2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 取二者交集, 获得艾纳香总黄酮作用于慢性咽炎的靶点。

2.1.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建 将交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 限定物种 “Homo sapiens”, 选择置信度得分 score ≥ 0.9 , 储存 PPI 相互作用结果信息。将文件导入 Cytoscape 3.10.0 进行拓扑分析。选取度中心性 (degree)、接近中心性 (closeness) 和中介中心性 (betweenness) 较高的目标作为研究的关键靶点。

2.1.4 活性成分-靶点网络的构建 利用 Cytoscape 3.10.0 软件构建 “活性成分-靶点” 网络图, 通过大小、明暗度代表 degree 值, 在网络中确定关键成分。

2.1.5 基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 通过对靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 以研究艾纳香总黄酮治疗慢性咽炎所涉及的关键生物功能过程和信号通路。将目标靶点导入 Metascape 数据库

(<https://metascape.org/>), 微生信平台 (www.bioinformatics.com.cn) 进行可视化处理。

2.1.6 关键成分与核心靶点分子对接 从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载目标靶点蛋白的 3D 结构, 选择物种为 “Homo sapiens”, 分辨率设置区域 2A~3A, 利用 Auto DockTools 1.5.6 软件和 PyMol 2.6.0 对 “2.1.4” 项确定的有效成分和 “2.1.3” 项确定的核心靶点进行分子对接和可视化处理。

2.2 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠的治疗作用与机制研究

2.2.1 艾纳香总黄酮的提取与含量测定 称取艾纳香干燥叶片粉末, 料液比 1:20, 50%乙醇 65 °C 回流下提取 2 次, 2 h·次⁻¹, 合并滤液, 回收乙醇, 石油醚萃取, 除去叶绿素等脂溶性物质, 冷冻干燥成粉末, 得到艾纳香总黄酮, 提取率为 10.24%。于第 1、5、7 天分别精密称定艾纳香总黄酮干燥粉末, 适量 50%乙醇溶解, 采用紫外分光光度法, 以芦丁为对照品, 亚硝酸钠-硝酸铝显色法于 504 nm 波长处检测吸光度^[14], 计算得到总黄酮质量分数为 $(256.24 \pm 6.21) \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 表明得到的总黄酮成分稳定可用于后续实验。

2.2.2 慢性咽炎大鼠模型的建立 48 只 SD 大鼠, 雌雄各半, 平均体质量 $(200 \pm 20) \text{ g}$, 适应性喂养 5 d 后, 将 8 只大鼠作为对照组, 其余大鼠用喉头喷雾器向咽部喷洒 (散布面积约 150 mm^2) 2.5% 氨水持续造模 28 d, 上、下午各 1 次, 每次 3 喷, 对照组以同样方式喷洒蒸馏水^[15]。通过观察大鼠背部毛发颜色与体质量变化及咽部红肿程度判断是否造模成功。

2.2.3 分组与给药 将造模成功的大鼠随机分为 5 组, 即模型组、阳性组 (清喉利咽颗粒, $0.91 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 临床等效剂量) 和艾纳香总黄酮低、中、高剂量 (0.24 、 0.48 、 $0.72 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 参考艾纳香临床剂量并结合总黄酮含量确定^[16]) 组。各组大鼠 ig 给予相应药物, 每天 1 次, 连续 10 d, 对照组与模型组 ig 等量蒸馏水。给药结束后各组大鼠禁食不禁水 12 h, ip 20% 乌拉坦溶液 ($7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) 麻醉, 腹主动脉取血, 处死后取咽部组织。

2.2.4 咽部病理组织学变化 取大鼠咽部组织用 4% 多聚甲醛固定、石蜡包埋、切片、HE 染色, 光学显微镜观察咽部组织病理形态变化。

2.2.5 血清指标检测 大鼠腹主动脉取血后于室温静置 2 h, $3\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 吸取血清,

检测血清中 IL-6、IL-10、PGE₂ 因子的水平。

2.2.6 qRT-PCR 检测咽部组织 TLR4/PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路关键基因的表达 提取大鼠咽部组织 RNA，逆转录为 cDNA，以 *GAPDH* 作为内参。Primer 6.0 软件设计引物，引物序列见表 1，qRT-PCR 扩增检测 *TLR4*、*PI3KCA*、*PI3KRI*、*Akt1*、*IKKBK*、*NF- κ B1* mRNA 表达。2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算各组目标基因 mRNA 相对表达水平。

表 1 引物序列
Table 1 Primer Sequences

基因	序列 (5'-3')
<i>TLR4</i>	F: GGAACAAACAGCCTGAGACACTTG R: CAAGGGATAAGAACGCTGAGAA
<i>PI3KCA</i>	F: GATGAGGCTCAGGCACTATTCCA R: GCAATGAGGGCAGCGTGTA
<i>PI3KRA</i>	F: GGAGAGCCCTGTCTTCAGTCACA R: CCGTCAGAGCACAAAGGACCACT
<i>Akt1</i>	F: CGTGAGCGCGTGTTCAGAA R: GATGTGCCCGTCCTTGTC
<i>IKKBK</i>	F: TGGCTGAGCGTCTGGAGAAGT R: GGTGCCTGTGACCATGTTCAAGA
<i>NF-κB1</i>	F: CAGAAGCTCATGCCCAACTT R: ACTTCCGGTACTCCCTCCAC
<i>GAPDH</i>	F: GGGCTCTCTGCTCCTCCCTGT R: ACGGCCAAATCCGTTACC

表 2 艾纳香黄酮类活性成分

Table 2 Flavonoid active ingredients from *B. balsamifera*

编号	化合物	胃肠吸收度	类药性5项中“YES”个数
ANX1	3,5,7-三羟基-3',4'-二甲氧基黄酮 (3,5,7-trihydroxy-3',4'-dimethoxyflavone)	High	5
ANX2	3,5-二羟基-3',4',7-三甲氧基黄酮 (3,5-dihydroxy-3',4',7-trimethoxyflavone)	High	5
ANX3	7,5'-二甲氧基-3,5,2'-三羟基黄酮 (7,5'-dimethoxy-3,5,2'-trihydroxyflavone)	High	5
ANX4	6,7-二羟基香豆素 (6,7-dihydroxychromen-2-one)	High	3
ANX5	槲皮素-3,7-二甲醚 (quercetin 3,7-dimethyl ether)	High	5
ANX6	槲皮素3,4'-二甲醚 (quercetin 3,4'-dimethyl ether)	High	5
ANX7	樱花亭 (sakuranetin)	High	5
ANX8	异鼠李素 (isorhamnetin)	High	5
ANX9	异甘草酚 (isoglycyrol)	High	5
ANX10	芫花素 (genkwanin)	High	5
ANX11	香叶木素 (diosmetin)	High	5
ANX12	圣草酚 (eriodictyol)	High	5
ANX13	山柰酚 (kaempferol)	High	5
ANX14	羟基芫花素 (hydroxygenkwanin)	High	5

2.2.7 Western blotting 检测大鼠咽部组织 TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路蛋白表达 取大鼠咽部组织制备蛋白样品，经 7.5%聚丙烯酰胺凝胶电泳，转至 PVDF 膜，5%脱脂牛奶封闭后分别置入 TLR4、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、NF- κ B、p-NF- κ B (均为 1:1000) 一抗，4 °C 孵育过夜，TBST 洗涤后，加入二抗 (1:5000)，室温孵育 1 h，TBST 洗涤后 ECL 显色并成像，Image J 软件分析条带灰度值。

2.3 统计学方法

SPSS 27.0 软件对所得数据进行统计分析，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差 (One-wayANOVA) 分析，GraphPad Prism 10.0 绘制柱状图。

3 结果

3.1 药物与疾病交集靶点

筛选得到艾纳香黄酮类活性成分 44 种 (表 2)，SwissTarget Prediction 平台预测作用靶点，合并去重，得到 476 个潜在靶点。通过 GeneCards、DisGeNET、OMIM 等数据库检索得到慢性咽炎相关疾病靶点 1 273 个。绘制艾纳香黄酮类活性成分靶点与疾病靶点韦恩图 (图 1)，得到艾纳香总黄酮作用于慢性咽炎的 177 个靶点。

3.2 PPI 网络的构建

将得到的 177 个共同靶点导入 STRING 数据库，

表 2 (续)

编号	化合物	胃肠吸收度	类药性五项中“Yes”个数
ANX15	木犀草素 (luteolin)	High	5
ANX16	李属素 (padmatin)	High	5
ANX17	金圣草素 (chrysoeriol)	High	5
ANX18	华良姜素 (kumatakenin)	High	5
ANX19	槲皮素-3,3'-二甲醚 (quercetin 3,3'-dimethyl eteh)	High	5
ANX20	槲皮素 (quercetin)	High	5
ANX21	甘草素 (liquiritigenin)	High	5
ANX22	甘草酚 (glycyrol)	High	5
ANX23	橙皮素 (hesperetin)	High	5
ANX24	怪柳黄素 (tamarixetin)	High	5
ANX25	艾纳香素 (blumeatin)	High	5
ANX26	velutin	High	5
ANX27	davidigenin	High	5
ANX28	ayanin	High	5
ANX29	7-O-甲基圣草酚 (7-O-methyleriodictyol)	High	5
ANX30	5,3'-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮 (pilloin)	High	5
ANX31	4'-O-甲基花旗松素 (dihydrotamarixetin)	High	5
ANX32	3,7-二甲氧基-3',4',5-三羟基黄酮 (rhamnazin)	High	5
ANX33	5,7,3',5'-四羟基二氢黄酮 (5,7,3',5'-tetrahydroxyflavanone)	High	5
ANX34	木犀草素-7-甲醚 (luteolin 7-methyl ether)	High	5
ANX35	商路素 (ombuin)	High	5
ANX36	鼠李素 (β -rhamnocitrin)	High	5
ANX37	3',4',7-三甲氧基槲皮素 (quercetin 7,3',4'-trimethyl ether)	High	5
ANX38	二氢槲皮素 (taxifolin)	High	5
ANX39	儿茶素 (catechin)	High	5
ANX40	2,4-二羟基-6-甲氧基苯乙酮[(2,4-dihydroxy-6-methylphenyl)-phenylmethanone]	High	5
ANX41	5,4'-二羟基-7-甲氧基-黄酮 (5,4'-dihydroxy-7-methoxyflavonoids)	High	5
ANX42	4',5,7-三羟基-3,3'-二甲氧基黄酮 (4',5,7-trihydroxy-3,3'-dimethoxyflavone)	High	5
ANX43	3',4',5,7-四羟基-3-甲氧基黄酮 (3',4',5,7-tetrahydroxy-3-methoxyflavonoids)	High	5
ANX44	cirsimaritin	High	5

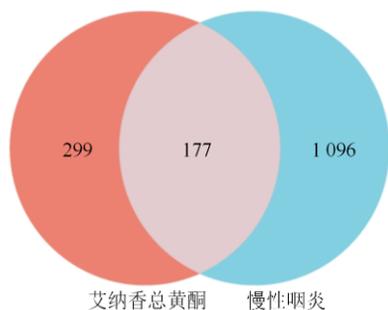


图 1 药物与疾病交集靶点

Fig. 1 Targets at intersection of drugs and diseases

限定物种“Homosapiens”，confidence ≥ 0.9 进行筛选，导出为 tsv 格式。利用 Cytoscape3.10.0 软件构建 PPI 网络，对结果进行可视化处理（图 2），从靶点的颜色与大小可以得到肿瘤坏死因子（TNF）、PI3KCA、PI3KR1、Akt1、表皮生长因子受体（EGFR）、NF- κ B1、IL6 等在网络中处于核心位置。

3.3 活性成分-靶点网络的构建与分析

将艾纳香总黄酮 44 个活性成分与 177 个交集靶点导入 Cytoscape 3.10.0 软件中，得到“活性成分-靶点”网络（图 3）。网络中长方形代表活性成分，



图 2 PPI 网络

Fig. 2 PPI network

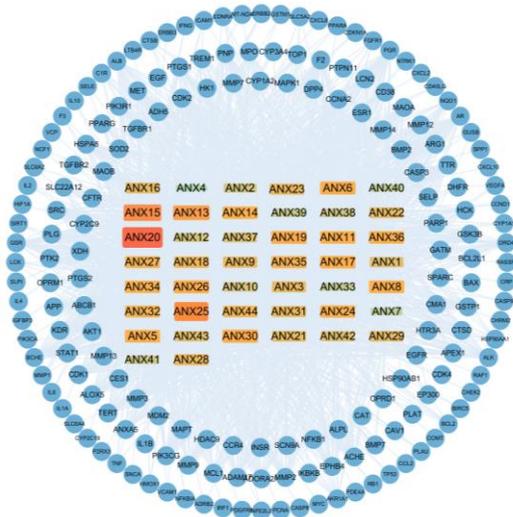


图 3 “活性成分-靶点”网络

Fig. 3 “Active ingredients-targets” network

圆形代表交集靶点，长方形的大小与颜色表示了活性成分本身的重要程度以及与靶点间关系的密切程度。图中可以看出 ANX20（槲皮素）、ANX25（艾纳香素）、ANX15（木犀草素）、ANX13（山柰酚）、ANX30（5, 3'-二羟基-7, 4'-二甲氧基黄酮）等是艾纳香总黄酮干预慢性咽炎的关键活性成分。

3.4 GO 和 KEGG 富集分析

利用 Metascape 平台对交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 根据 $P < 0.05$ 筛选出排名前 10 的 GO 结果 (图 4) 和排名前 20 的 KEGG 通路 (图 5) 进行可视化。GO 富集结果显示在生物学过程 (BP) 方面艾纳香黄酮类活性成分干预慢性咽炎主要涉及细胞对异源性刺激的反应、细胞迁移的正调控等,

在细胞成分 (CC) 中主要涉及微结构域、受体复合物等, 在分子功能 (MF) 方面主要涉及蛋白质结构域特异性结合、蛋白激酶活性等, 表明艾纳香黄酮类活性成分可能通过参与各种生物调节过程发挥改善慢性咽炎的作用。KEGG 富集结果显示艾纳香黄酮类成分改善慢性咽炎主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、EGFR 信号通路、癌症信号通路等。

3.5 关键成分与 TLR4/PI3K/AKT/NF- κ B 通路上核心靶点分子对接

将筛选出的槲皮素、艾纳香素、5,3'-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮等关键成分与 TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B 通路上核心靶点蛋白 IL6、PI3KR1、Akt1、NF- κ B 进行分子对接 (表 3), 对接结果显示化合物与靶点蛋白之间的分子结合能均小于 $-20.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 表明它们之间均具有较好的结合能, 对部分结果可视化处理, 见图 6。

3.6 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠形态与行为的影响

大鼠在造模过程中, 第 1 周末未出现明显症状, 后续造模过程中观察到造模大鼠出现毛色发黄、体质量减轻、口角流涎和脱毛、活动量减少、口抓行为和咳嗽增加的症状, 表明大鼠造模成功。给予药物干预 10 d 后, 与模型组比较, 各给药组大鼠体质量增加, 慢性咽炎症状明显缓解且咽部红肿程度好转。

3.7 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠血清中 IL-6、IL-10、PGE₂ 水平的影响

如表 4 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清 IL-6、PGE₂ 水平显著升高 ($P < 0.01$), IL-10 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠

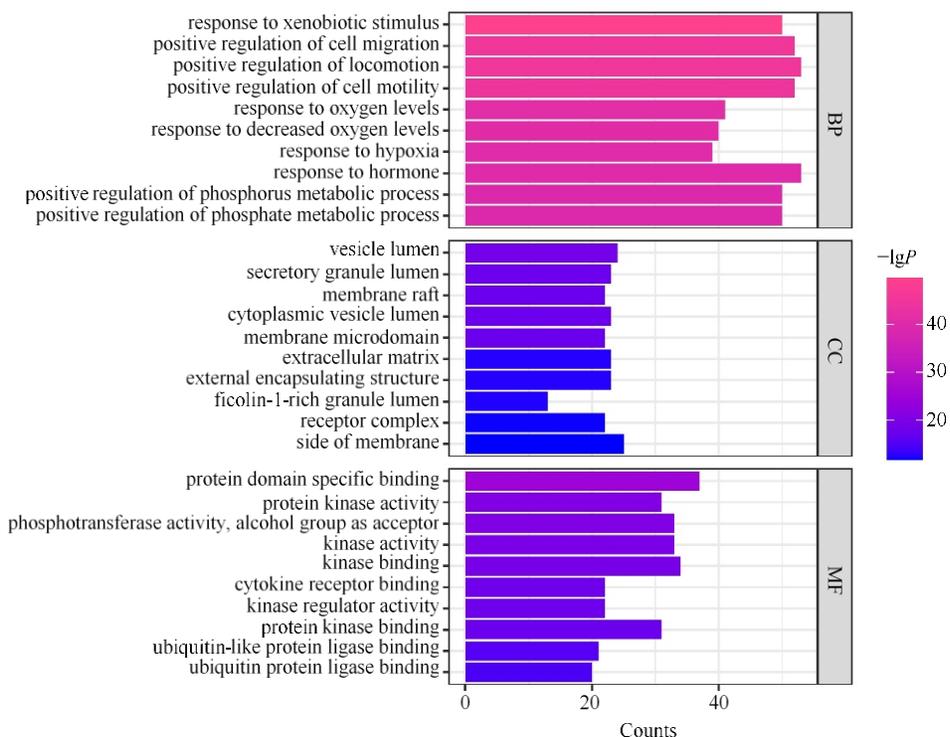


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 Biological process of GO enrichment analysis

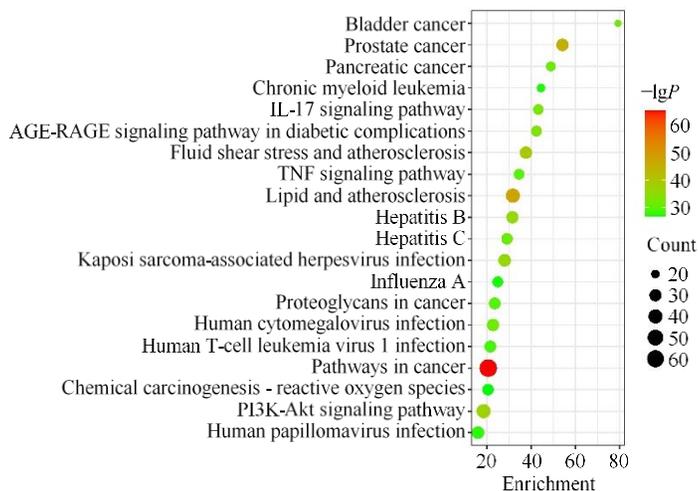


图 5 KEGG 富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

表 3 关键成分与核心靶点蛋白间分子结合能

Table 3 Binding energy between key ingredients and core target protein molecules

化合物名称	结合能/(kJ mol ⁻¹)				
	IL6	PI3KCA	PI3KR1	Akt1	NF-κB1
槲皮素	-33.98	-26.37	-40.00	-34.15	-30.18
木犀草素	-32.10	-27.46	-39.21	-31.52	-34.27
山柰酚	-34.48	-24.91	-41.01	-32.60	-34.27
5,3'-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮	-29.05	-27.96	-37.33	-34.69	-34.53
艾纳香素	-32.19	-27.63	-41.13	-34.15	-35.45

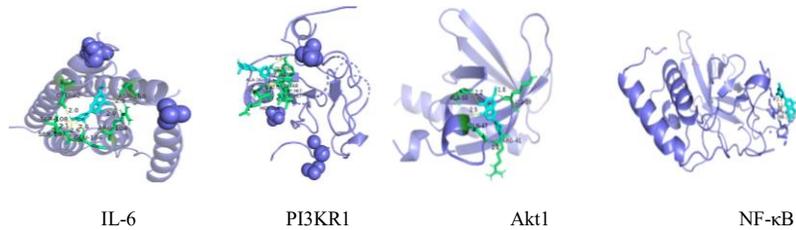


图 6 艾纳香素与 IL-6、PI3KR1、Akt1、NF-κB 对接可视化处理

Fig. 6 Molecular docking diagrams between blumeatin and IL6, PI3KR1, AKT1 and NF-κB

表 4 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠血清中 IL-6、IL-10 和 PGE₂ 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)Table 4 Effect of total flavonoids from *B. balsamifera* on levels of IL-6, PGE₂ and IL-10 in serum of rats with chronic pharyngitis ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/(g kg ⁻¹)	IL-6/(pg mL ⁻¹)	IL-10/(pg mL ⁻¹)	PGE ₂ /(pg mL ⁻¹)
对照	—	30.52 ± 7.51	8.00 ± 2.10	117.51 ± 27.08
模型	—	55.13 ± 11.03**	4.41 ± 1.67**	169.27 ± 36.02**
清喉利咽	0.91	33.18 ± 9.38##	7.88 ± 1.96##	126.36 ± 24.08##
艾纳香总黄酮	0.72	40.07 ± 10.93##	7.26 ± 2.00##	132.18 ± 29.22#
	0.48	46.57 ± 9.11	6.54 ± 1.84#	141.93 ± 25.58
	0.24	51.72 ± 7.55	6.18 ± 2.12	153.78 ± 25.90

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

血清 IL-6、PGE₂ 水平均呈降低趋势, IL-10 水平均呈升高趋势, 清喉利咽组和艾纳香总黄酮高剂量组大鼠血清 IL-6、PGE₂ 水平显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), IL-10 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 艾纳香总黄酮中剂量组大鼠血清 IL-10 水平显著升高 ($P < 0.05$), 提示艾纳香总黄酮可减轻慢性咽炎大鼠的炎症反应。

3.8 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠咽部组织病理变化的影响

如图 7 所示, 对照组大鼠咽部组织未见明显病理变化, 与对照组相比, 模型组大鼠咽部黏膜层片状坏死, 见坏死区域黏液腺萎缩、坏死, 黏液腺上皮细胞崩解, 结构模糊, 伴较多炎症细胞浸润。清喉利咽组大鼠咽部可见肌层及外膜层结构相对完整, 部分黏液腺轻微萎缩, 仅有少量炎症细胞浸润; 艾纳香总黄酮低、中剂量组大鼠咽部组织可见部分黏液腺萎缩、坏死, 黏膜层部分片状坏死并伴有炎症细胞浸润; 艾纳香总黄酮高剂量组大鼠咽部组织可见固有层内黏液腺排列较为紧密, 未出现明显坏死, 极少量炎症细胞浸润。

3.9 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠咽部组织 TLR4、PI3KCA、PI3KR1、Akt1、IKKB 和 NF-κB1 mRNA 表达的影响

如图 8 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠咽部

组织 TLR4、PI3KCA、PI3KR1、Akt1、IKKB 和 NF-κB1 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 清喉利咽组、艾纳香总黄酮高剂量组大鼠咽部组织 TLR4、PI3KCA、PI3KR1、Akt1、IKKB 和 NF-κB1 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.01$); 艾纳香总黄酮低、中剂量组大鼠咽部组织 TLR4、PI3KCA、PI3KR1、Akt1、IKKB 和 NF-κB1 mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05, 0.01$)。

3.10 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠咽部组织 TLR4、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、NF-κB p65、p-NF-κB p65 蛋白表达的影响

如图 9、10 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠咽部组织中 TLR4、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 和 NF-κB p65、p-NF-κB p65 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01, 0.05$); 与模型组比较, 艾纳香总黄酮高剂量组大鼠咽部组织 TLR4、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 和 NF-κB p65、p-NF-κB p65 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05, 0.01$)。

4 讨论

咽黏膜的炎症过程是慢性咽炎发病机制的根源^[17], 当咽部受到细菌、病毒或外部异物刺激时, 炎症细胞释放出 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等促炎因子^[18-19], 促炎因子的增加使吞噬细胞加速活化、聚集并释放 PGE₂ 等炎症介质, 引起咽部发热、红肿。因此通过

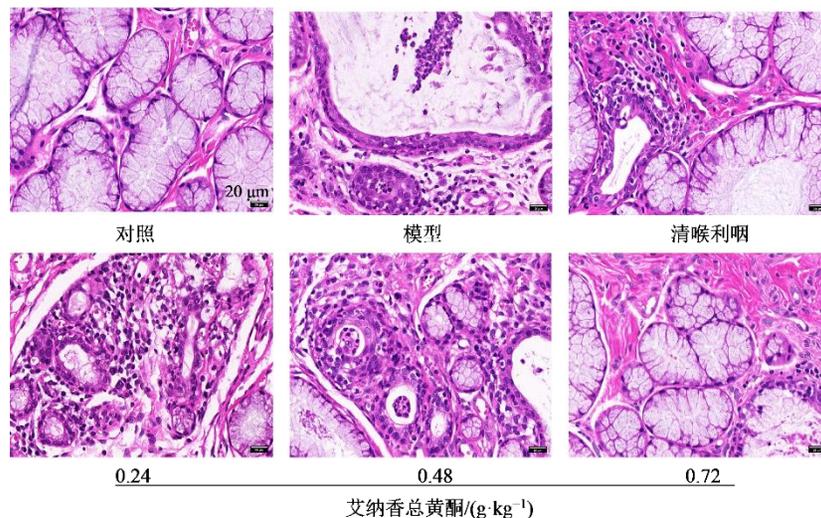
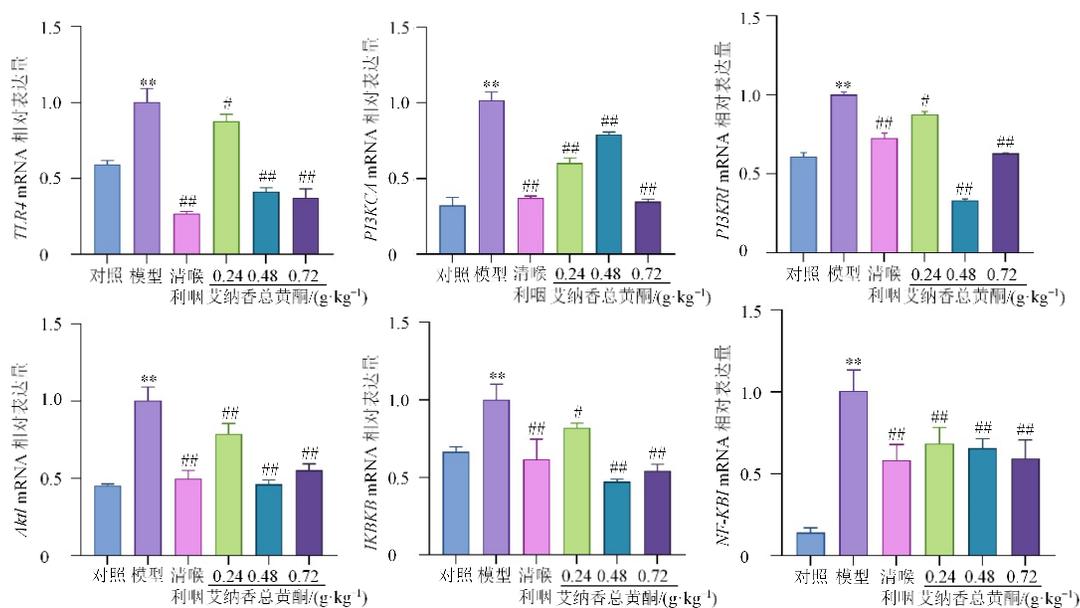


图 7 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠咽部组织病理变化的影响 (HE, ×400)

Fig. 7 Effect of total flavonoids from *B. balsamifera* on pathological changes of pharynx in rats with chronic pharyngitis (HE, ×400)



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$.
** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 8 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠咽部组织 *TLR4*、*PI3KCA*、*PI3KR1*、*Akt1*、*IKKB* 和 *NF-κB1* mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 8 Effect of total flavonoids from *B. balsamifera* on *TLR4*, *PI3KCA*, *PI3KR1*, *Akt1*, *IKKB* and *NF-κB1* mRNA expressions in pharyngeal tissue of rats with chronic pharyngitis ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

调控炎症信号通路,降低炎症反应是药物治疗慢性咽炎的关键途径^[20]。艾纳香中含有大量的黄酮类成分,包括黄酮醇类、二氢黄酮类、查耳酮类等,是艾纳香发挥抗炎镇痛作用的重要有效成分^[21-22]。

本研究通过持续向大鼠咽部喷入 2.5%氨水建立慢性咽炎大鼠模型,探讨艾纳香总黄酮对慢性咽

炎的干预作用,造模期间大鼠出现频繁抓挠口咽、口腔分泌物增多等症状。对模型进行评价后,各给药组连续 ig 给药 10 d。HE 染色表明艾纳香总黄酮可以有效减轻大鼠因氨水导致的病理症状,改善大鼠咽部上皮组织脱落坏死情况,降低大鼠咽部血管充血扩张,炎症细胞浸润现象。另外,大鼠血清中

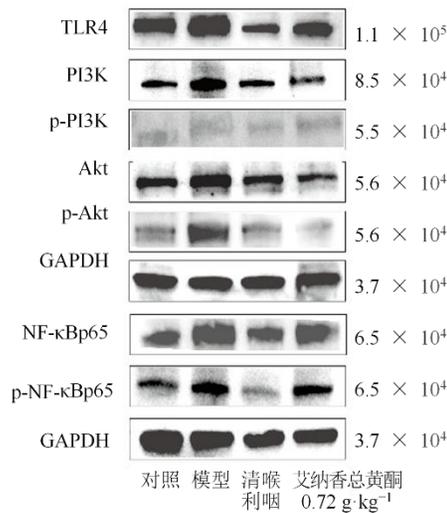


图 9 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠咽部组织 TLR4、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 和 NF-κB p65、p-NF-κB p65 蛋白表达的影响

Fig. 9. Effect of total flavonoids from *B. balsamifera* on TLR4, PI3KCA, PI3KR1, Akt1, IKKB and NF-κB1 protein expressions in pharyngeal tissue of rats with chronic pharyngitis

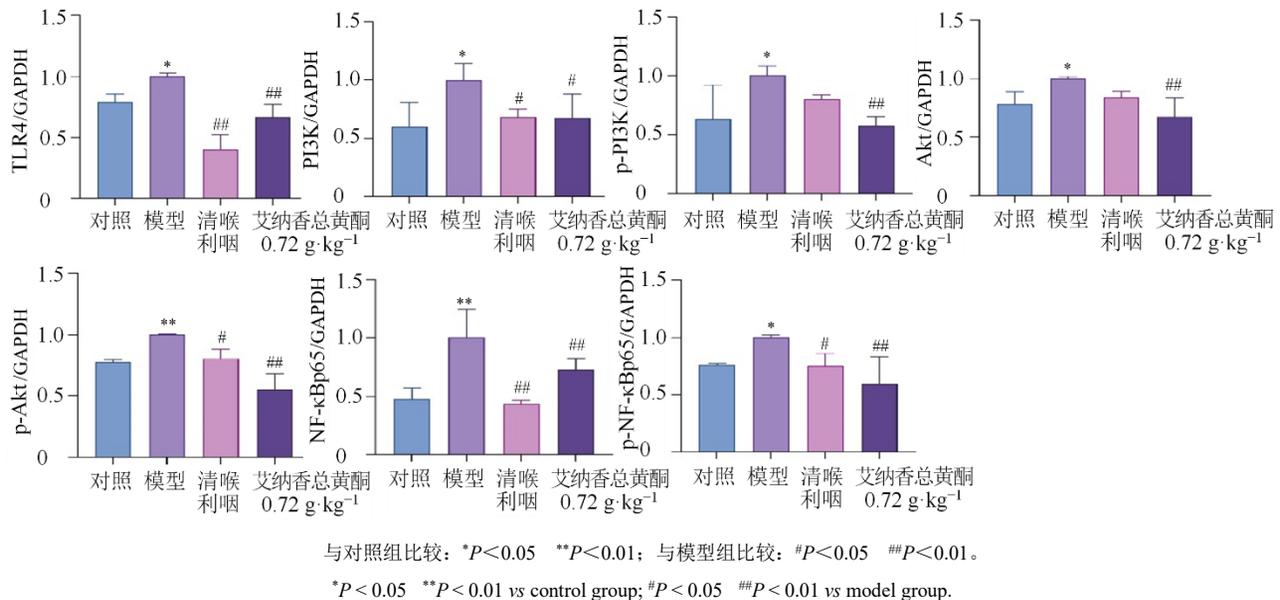


图 10 艾纳香总黄酮对慢性咽炎大鼠咽部组织 TLR4、PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 和 NF-κBp65、p-NF-κBp65 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 10 Effect of total flavonoids from *B. balsamifera* on TLR4, PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt and NF-κBp65, p-NF-κBp65 protein expressions in pharyngeal tissue of rats with chronic pharyngitis ($\bar{x} \pm s, n=3$)

低 LPS 刺激的巨噬细胞中 IκB 的磷酸化, 具有较好的抗炎活性^[25]。PPI 网络与 KEGG 富集结果显示艾纳香总黄酮可能通过调控 PI3K-Akt 通路干预慢性咽炎, 分子对接结果表明艾纳香素、槲皮素、5,3'-二

羟基-7,4'-二甲氧基黄酮等化合物与 PI3K-Akt 通路上核心靶点具有较好的结合能力, 说明活性化合物与核心靶点存在相互作用, 且可以形成结合能低、活性高、结构稳定的构象, 提示艾纳香总黄酮可能

IL-6、PGE₂ 炎症因子水平显著降低, 抗炎因子 IL-10 水平显著升高, 提示这种抗慢性咽炎作用可能是通过下调炎症因子介导的。为了探究艾纳香总黄酮干预慢性咽炎的可能机制, 本研究通过对艾纳香总黄酮的活性成分和靶标的数据挖掘, 并进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。结果显示, 艾纳香 44 个黄酮类成分可以通过 177 个靶点干预慢性咽炎, 其中关键成分为艾纳香素、槲皮素、木犀草素、5,3'-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮等, 可通过激活 IL6、PI3KR1、Akt1、NF-κB 等核心靶点, 作用于蛋白激酶活性、蛋白质磷酸化等生物学过程。研究表明, 艾纳香素能抑制 LPS 致 RAW264.7 细胞 TLR4 信号通路下游蛋白 IκB 的降解和磷酸化以及 NF-κB p65 磷酸化, 进一步抑制 NF-κB p65 的入核, 从而抑制细胞因子 IL-6、IL-1β 的分泌^[23]; 槲皮素是天然黄酮类化合物, 具有较好抗炎作用, 槲皮素、木犀草素和黄芩素 3 种中药单体复方对家兔慢性咽炎有良好的治疗效果^[24]; 5,3'-二羟基-7,4'-二甲氧基黄酮能抑制 NF-κB 活化并降

通过作用于 PI3K-Akt 信号通路发挥抗炎、调节细胞周期等作用干预慢性咽炎。因此, 后续实验以 PI3K-Akt 信号通路为切入点探究艾纳香总黄酮干预慢性咽炎的作用机制。

PI3K-Akt 信号通路能调控细胞凋亡、生长增殖、新陈代谢, 在炎症性疾病中发挥重要作用, 可被多种上游信号通路所激活, 如 Toll-like 受体信号通路、JAK/STAT 信号通路等^[26-27]。TLR4 是一类天然免疫模式识别受体, 可以激活其下游信号 PI3K, PI3K 磷酸化后进而使得具有 PH 结构域的 Akt 被激活, 磷酸化后的 Akt 影响其下游效应分子 NF-κB 活化并进入细胞核, 最终促进 IL-1β、IL-6 等炎症因子的释放^[27-28]。qRT-PCR 和 Western blotting 结果显示艾纳香总黄酮能显著降低大鼠咽部组织 *TLR4*、*PI3KCA*、*PI3KR1*、*Akt1*、*NF-κB1* 等 mRNA 的表达; 下调 TLR4、PI3K、Akt、NF-κBp65 蛋白的表达及其磷酸化水平。这些结果提示艾纳香总黄酮可能通过调节 TLR4/PI3K/Akt/NF-κB 通路来减轻机体炎症反应, 从而干预慢性咽炎。

综上所述, 本研究采用网络药理学与分子对接预测了艾纳香总黄酮改善慢性咽炎的可能机制, 并通过慢性咽炎模型大鼠考察了艾纳香总黄酮对慢性咽炎的药效作用及机制。发现艾纳香总黄酮可能通过 TLR4 通道介导 PI3K/Akt/NF-κB 通路减轻炎症反应, 改善咽部组织炎症损伤, 从而改善慢性咽炎。然而对艾纳香总黄酮通过多通路协同调控干预慢性咽炎未作深入研究, 后续将结合多组学技术和体外实验进一步探究艾纳香总黄酮治疗慢性咽炎的作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王梓丞, 白丽君, 任德祥. 中医药治疗慢性咽炎的研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(2): 110-112.
Wang Z C, Bai L J, Ren D X. Research progress in TCM treatment of chronic pharyngitis [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2024, 38(2): 110-112.

[2] Ji S L, Xu F, Zhu R F, et al. Mechanism of Yinquin Oral Liquid in the treatment of chronic pharyngitis based on network pharmacology [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 4413-4421.

[3] 庞玉新, 谢小丽, 陈振夏, 等. 艾纳香本草考证 [J]. 贵州农业科学, 2014, 42(6): 10-13.
Pang Y X, Xie X L, Chen Z X, et al. Textual research of *Blumea balsamifera* [J]. Guizhou Agric Sci, 2014, 42(6):

10-13.

[4] 范东生, 李玲, 王可可, 等. 艾纳香化学成分及药理活性的研究进展 [J]. 中国药房, 2022, 33(10): 1274-1280.
Fan D S, Li L, Wang K K, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Blumea balsamifera* [J]. China Pharm, 2022, 33(10): 1274-1280.

[5] 胡璇, 王鸿发, 于福来, 等. 基于指纹图谱和多成分含量测定的艾纳香药材质量评价 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3679-3688.
Hu X, Wang H F, Yu F L, et al. Quality evaluation of *Blumea balsamifera* based on fingerprint analysis and quantitative analysis of multi-components [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(12): 3679-3688.

[6] 袁媛, 庞玉新, 元超. 艾纳香乙酸乙酯部位抗菌活性成分研究 [J]. 热带作物学报, 2018, 39(6): 1195-1199.
Yuan Y, Pang Y X, Yuan C. Antibacterial constituents of ethyl acetate extract from *Blumea balsamifera* (L.) DC [J]. Chin J Trop Crops, 2018, 39(6): 1195-1199.

[7] 韦睿斌, 杨全, 庞玉新, 等. 艾纳香不同部位多酚和黄酮类抗氧化活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(7): 1242-1247, 1286.
Wei R B, Yang Q, Pang Y X, et al. A comparative study on antioxidant activity of total phenolic acid and flavonoids from different parts of *Blumea balsamifera* [J]. Nat Prod Res Dev, 2015, 27(7): 1242-1247, 1286.

[8] 吕依婷, 王溢晨, 冯贻东, 等. 艾纳香总黄酮对急性心肌梗死模型大鼠的药效作用及机制研究 [J]. 中国药房, 2023, 34(11): 1332-1336.
Lv Y T, Wang Y C, Feng Y D, et al. Study on the pharmacodynamics and mechanism of *Blumea balsamifera* total flavonoids against acute myocardial infarction model rats [J]. China Pharm, 2023, 34(11): 1332-1336.

[9] 许罗凤, 王丹, 庞玉新, 等. 艾纳香总黄酮对大鼠皮肤创伤愈合的作用及机制研究 [J]. 热带农业科学, 2017, 37(1): 75-79, 83.
Xu L F, Wang D, Pang Y X, et al. The effect of total flavonoids extracted from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on skin wound healing and its mechanism of rats [J]. Chin J Trop Agric, 2017, 37(1): 75-79, 83.

[10] Ma J, Ren Q H, Dong B J, et al. NO inhibitory constituents as potential anti-neuroinflammatory agents for AD from *Blumea balsamifera* [J]. Bioorg Chem, 2018, 76: 449-457.

[11] Li D, Guo Y Y, Cen X F, et al. Lupeol protects against cardiac hypertrophy via TLR4-PI3K-Akt-NF-κB pathways [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(8): 1989-2002.

- [12] Chen C W, Chen C C, Jian C Y, et al. Attenuation of exercise effect on inflammatory responses via novel role of TLR4/PI3K/Akt signaling in rat splenocytes [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2016, 121(4): 870-877.
- [13] Li J F, Wang W, Yuan Y, et al. *Pinellia ternata* lectin induces inflammation through TLR4 receptor and mediates PI3K/Akt/mTOR axis to regulate NF- κ B signaling pathway [J]. *Toxicology*, 2023, 486: 153430.
- [14] 和银霞, 董一昕, 冶泽青, 等. 艾纳香总黄酮提取工艺优化及其含量测定方法研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(11): 35-37.
- He Y X, Dong Y X, Ye Ze Q, et al. Study on extraction technology optimization and content determination of total flavones in *Blumea balsamifera* DC [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2016, 18(11): 35-37.
- [15] Chen Y H, Luo R, Lei S S, et al. Anti-inflammatory effect of Ganluyin, a Chinese classic prescription, in chronic pharyngitis rat model [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 265.
- [16] 贵州省食品药品监督管理局. 贵州省中药材民族药材质量标准 [S]. 2003.
- Food and Drug Administration of Guizhou Province. The quality standard of medicinal herbs, traditional medicines of Guizhou province [S]. 2003.
- [17] Kosyakov S Y, Angotoeva I B, Isamov A N. Non-infectious causes of chronic pharyngitis [J]. *Med Sov*, 2018(20): 112-115.
- [18] 权伟, 刘畅, 周英, 等. 基于 NF- κ B/STAT 信号通路探究朱砂根治疗大鼠急性咽炎的作用机制 [J]. *中草药*, 2022, 53(19): 6083-6092.
- Quan W, Liu C, Zhou Y, et al. Mechanism of *Ardisia crenata* on rats with acute pharyngitis based on NF- κ B/STAT signaling pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(19): 6083-6092.
- [19] 党兆岩, 刘畅, 何倩倩, 等. 基于网络药理学的山豆根调控白细胞跨内皮迁移通路改善急性咽炎的作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(2): 348-356.
- Dang Z Y, Liu C, He Q Q, et al. Mechanism of *Sophora tonkinensis* Gagnep regulating leukocyte transendothelial migration pathway in improving acutepharyngitis based on network pharmacology [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(2): 348-356.
- [20] Chen X M, Lai Y F, Song X C, et al. Polysaccharides from *Citrus grandis* associate with luteolin relieves chronic pharyngitis by anti-inflammatory via suppressing NF- κ B pathway and the polarization of M1 macrophages [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32: 2058738418780593.
- [21] 齐维金, 刘瑞秀, 潘淑娟, 等. 艾纳香中艾纳香素的提取工艺优化及抗菌消炎活性评价 [J]. *中国药房*, 2023, 34(19): 2323-2327.
- Qi W J, Liu R X, Pan S J, et al. Optimization of extraction process and evaluation of the antibacterial and anti-inflammatory activity of blumeatin from *Blumea balsamifera* [J]. *China Pharm*, 2023, 34(19): 2323-2327.
- [22] Fazilatun N, Nornisah M, Zhari I. Superoxide radical scavenging properties of extracts and flavonoids isolated from the leaves of *Blumea balsamifera* [J]. *Pharm Biol*, 2005, 43(1): 15-20.
- [23] 龙利, 彭俊超, 杨会, 等. 艾纳香中抗炎活性成分虚拟筛选及麦角甾醇过氧化物对 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(9): 1357-1363.
- Long L, Peng J Z, Yang H, et al. Virtual screening of anti-inflammatory components in *Blumea balsamifera* (L.) DC. and effect of ergosterol peroxide on NF- κ B signaling pathways [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2022, 38(9): 1357-1363.
- [24] 刘涛. 三素中药单体复方对慢性咽炎的治疗作用 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2015.
- Liu T. Therapeutic effect of sansu Chinese medicine monomer compound on chronic pharyngitis [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2015.
- [25] Tsai Y C, Wang S L, Wu M Y, et al. Pilloin, A flavonoid isolated from *Aquilaria sinensis*, exhibits anti-inflammatory activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3177.
- [26] Burke J E, Triscott J, Emerling B M, et al. Beyond PI3Ks: Targeting phosphoinositide kinases in disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(5): 357-386.
- [27] He Y, Sun M M, Zhang G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 425.
- [28] Zhong J, Qiu X, Yu Q, et al. A novel polysaccharide from *Acorus tatarinowii* protects against LPS-induced neuroinflammation and neurotoxicity by inhibiting TLR4-mediated MyD88/NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 464-475.

[责任编辑 齐静雯]