

基于网络药理学及分子对接探讨乌梅丸治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制^{*}

胡燕芳^{1,2} 安明伟^{1,2,3} 唐勇^{1,2,3} 易思彬^{1,2} 周琼^{1,2} 温依琪^{1,3} 赵登^{1,2} 程赛南^{1,2} 张晶^{1,2}

(1. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006; 2. 江西中医药大学, 江西 南昌 330006; 3. 江西省中医肛肠病研究室, 江西 南昌 330006)

【摘要】 目的 基于网络药理学及分子对接探讨乌梅丸改善腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 的作用机制。**方法** 通过中医药系统药理学平台(TCMSP 数据库) 检索和预测乌梅丸中各药物活性成分及对应靶点, 在 GeneCard、OMIM 等数据库筛选 IBS-D 靶点, 利用相关软件分别构建 Venn 图、“中药-活性成分-靶点”作用网络及 PPI 网络, 并进行 GO、KEGG 分析和分子对接及相关结果的可视化。**结果** 乌梅丸治疗 IBS-D 的活性成分 129 个, 治疗靶点 191 个。PPI 网络分析得到 30 个核心靶点, 其中包括 HSP90AA1、JUN、RELA、MAPK1、AKT1、ESR1、IL6、FOS、MAPK8、NCOA1 等。GO 分析显示生物过程有 2177 条, 分子功能有 169 条, 细胞成分有 77 条。KEGG 分析提示 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、Toll-like 受体信号通路和 NF- κ B 信号通路在乌梅丸治 IBS-D 过程中起着关键作用。分子对接显示, 核心靶点 JUN、MAPK1、FOS 与部分活性成分结合较为稳定。**结论** 乌梅丸可能通过活性成分槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚与 HSP90AA1、JUN、RELA、MAPK1、AKT1、ESR1、IL6 等蛋白结合, 进而调节 IL-17、TNF、Toll-like 受体、NF- κ B 等信号通路, 从而减少炎症反应、调节肠道微生物、提高免疫力, 治疗 IBS-D。

【关键词】 乌梅丸; 网络药理学; 分子对接技术; 靶点; 腹泻型肠易激综合征; 作用机制

【中图分类号】 R574.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 04. 008

The mechanism of action of Wumei Pill in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on network pharmacology and molecular docking

HU Yanfang^{1,2}, AN Mingwei^{1,2,3}, TANG Yong^{1,2,3}, YI Sibin^{1,2}, ZHOU Qiong^{1,2},

WEN Yiqi^{1,3}, ZHAO Deng^{1,2}, CHENG Sainan^{1,2}, ZHANG Jing^{1,2}

(1. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi;

3. Jiangxi Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine Anorectal Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi)

【Abstract】 Objective Based on network pharmacology and molecular docking, to explore the mechanism of Wumei Pill in improving diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). **Methods** The active ingredients and corresponding targets in Wumei Pills were retrieved and predicted through the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Platform (TCMSP database), and the IBS-D targets were screened in GeneCard, OMIM and other databases, and Venn diagrams, "Traditional Chinese medicine-active ingredient-target" action network and PPI network, and GO, KEGG analysis and molecular docking and visualization of related results. **Results** Wumei Pills had 129 active ingredients and 191 therapeutic targets in the treatment of IBS-D. PPI network analysis yielded 30 core targets, including HSP90AA1, JUN, RELA, MAPK1, AKT1, ESR1, IL6, FOS, MAPK8, NCOA1, etc. GO analysis revealed 2177 biological processes (BP), 169 molecular functions (MF), and 77 cellular components (CC). KEGG analysis indicated that IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway and NF- κ B signaling pathway played a key role in the treatment of IBS-D with Wumei Pill. Molecular docking showed that the core targets JUN, MAPK1 and FOS were relatively stable in combination with some active ingredients. **Conclusion** Wumei Pills may bind to HSP90AA1, JUN, RELA, MAPK1, AKT1, ESR1, IL6 and other proteins through the active ingredients quercetin,

基金项目: 江西省自然科学基金委员会重点项目(20192ACBL20024)

通讯作者: 安明伟, E-mail: 372027114@qq.com

引用本文: 胡燕芳, 安明伟, 唐勇, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨乌梅丸治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制[J]. 西部医学, 2023, 35(4):

506-511. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 04. 008

β -sitosterol and kaempferol. Furthermore, il-17, TNF, Toll-like receptors, NF- κ B and other signaling pathways are regulated to reduce inflammatory response, regulate intestinal microbes, improve immunity, and treat IBS-D.

【Key words】 Wumei Pill; Network pharmacology; Molecular docking technology; Target; Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; Mechanism of action

近年来随着饮食结构改变,生活节奏加快,社会压力增加,肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)的发病率呈现逐年上升的趋势^[1]。IBS 在欧美国家发病率高达 20%^[2],我国约为 6.5%^[3]。IBS 的四种分型中,以腹泻型为主。但由于腹泻型肠易激综合征(Diarrhea-type irritable bowel syndrome, IBS-D)缺乏客观的影像学、病理学改变、生化学异常,导致诊断难度较大;且其病因及病理机制仍未十分明确,西医只能以对症治疗为主,常采取解痉、止泻、调节肠道动力及微生态等方法^[4]。

IBS-D 临床主要表现为反复腹泻、腹痛、腹胀等,因此,中医常将其归于“泄泻”范畴。研究者认为肝郁脾虚是 IBS-D 的病机关键,临证应采用乌梅丸治疗,以达到平调寒热、缓肝调脾止泻的目的^[5]。乌梅丸载于《伤寒论》原文曰:“主久利”,方中重用乌梅为君药,味酸入肝以敛肝,以附子、干姜、花椒、细辛、桂枝温补脾肾,人参、当归扶正以祛邪,诸药合之以达到平调寒热、温中止泻的目的;《本草蒙筌》^[6]记载乌梅“涩大肠,禁痢止泻”。乌梅丸治疗 IBS-D 控制率高、复发率低,发挥了中医诊治的独特优势,但其作用机制并不明确。研究将从网络药理学及分子对接技术的角度探究乌梅丸与 IBS-D 之间的分子关系,从而了解乌梅丸治疗 IBS-D 的核心机制。

1 资料与方法

1.1 乌梅丸相关靶点筛选 通过 TCMSP 数据库检索乌梅丸中各药物的活性成分及其作用的蛋白质靶点,并在 Uniprot 数据库进行蛋白质靶点规范。

1.2 IBS-D 相关靶点筛选 以“IBS-D”“D-IBS”“Diarrhea irritable bowel syndrome”“Diarrhea irritable bowels yndrome”“Diarrhea-irritable bowel syndrome”“irritable bowels yndrome-Diarrhea”“irritable bowel syndrome-D”和“D-irritable bowel syndrome”为关键词,挖掘 Gene Cards、OMIM、TTD、DRUG-BANK、PharmGkb 数据库分别获得 IBS-D 的相关基因,取交集基因后确定为 IBS-D 相关的靶点。

1.3 PPI 蛋白相互作用网络构建 将乌梅丸与 IBS-D 的共同靶点导入 STRING 数据库中,以人为目标物种,可信度设置为 0.7,生成 TSV 文件。最终将其导入 Cytoscapev3.7.2 软件中构建蛋白相互作用网络(PPI),同时以节点度值为筛选标准,筛选该网络中度

值排名前 30 的靶点,确定为乌梅丸治疗 IBS-D 的潜在核心靶点。

1.4 关键靶点 GO 分析及 KEGG 富集分析 运用 R 语言对候选靶点进行 GO 和 KEGG 分析, P 值小于 0.05 的 GO 术语或 KEGG 通路被认为是具有显著意义的。

1.5 分子对接验证 在 Systems Dock WebSite 将度值排名前 10 的靶点与乌梅丸活性成分进行对接,根据 Docking Score 值评价靶点与活性化合物的结合强度与活性。

2 结果

2.1 乌梅丸活性成分及候选靶点的筛选 在本研究中,最终从 TCMSP 数据库中筛选出了 129 个活性成分,两种以上药材中有 14 个重复的活性成分,见表 1。在 TCMSP 和 Swisstarget 数据库对活性成分进行靶点预测,整理后共获得 2707 种潜在作用靶点。同时,在 GeneCards、OMIM、TTD、DRUGBANK、PharmGkb 数据库检索 IBS-D 后共获得共 191 个疾病靶点。通过 Uniprot 平台将乌梅丸各药物和 IBS-D 的相关靶点转换成标准基因名。交集处理之后获得两者的共同靶点 150 个,见图 1。“中药-活性成分-靶点”网络中含有 268 个节点和 1680 条边,其中网络节点连接度值前 10 名的活性成分见表 2。提示槲皮素、 β -谷甾醇、山奈酚等可能是乌梅丸治 IBS-D 的关键活性成分。

表 1 乌梅丸中共有成分的信息
Table 1 Information on common ingredients in Wumei Pill

MOL ID	Molecule Name	OB (%)	DL	Herb
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	花椒、黄柏、黄连、乌梅
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	当归、干姜、桂枝、花椒、黄柏、人参、乌梅
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	附子、干姜、桂枝
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	人参、乌梅、细辛
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	当归、黄柏、人参、乌梅
MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19	黄柏、黄连
MOL000762	Palmidin A	35.36	0.65	黄柏、黄连
MOL000785	palmatine	64.6	0.65	黄柏、黄连
MOL000787	Fumarine	59.26	0.83	黄柏、人参
MOL001454	berberine	36.86	0.78	黄柏、黄连
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	黄柏、黄连
MOL002501	S-Bioallethrin	62.52	0.31	干姜、细辛
MOL002663	Skimmianin	40.14	0.2	花椒、黄柏
MOL002668	Worenine	45.83	0.87	黄柏、黄连
MOL002894	berberrubine	35.74	0.73	黄柏、黄连
MOL013352	Obacunone	43.29	0.77	黄柏、黄连

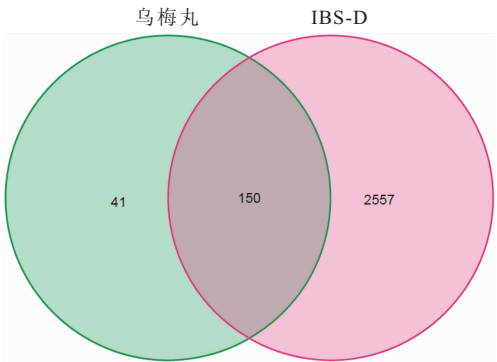


图 1 乌梅丸与 IBS-D 交集靶点

Figure 1 The intersection target of Wumei Pill and IBS-D

2.2 乌梅丸治疗 IBS-D 的 PPI 网络分析 将 150 个共同靶点导入 STRING 数据分析平台构建 PPI 网络, 见图 2。在 PPI 网络中, 以度值大小作为评价指标, 获得排名前 30 的候选靶点, 分别是 HSP90AA1、JUN、RELA、MAPK1、AKT1、ESR1、IL6、FOS、MAPK8、NCOA1 等, 见图 3。我们通常将这些靶点看作乌梅丸治疗 IBS-D 的关键靶点。

2.3 乌梅丸治疗 IBS-D 功能途径注释 为了研究乌梅丸治疗 IBS-D 的潜在生物学功能和作用途径, 本研究利用 R 语言对共同靶点进行了 GO 和 KEGG 分析, 见图 4、5。

表 2 网络节点连接度值前 10 名的活性成分

Table 2 The top 10 active ingredients of network node connectivity value

MOL ID	化合物	所属中药	中心度值	紧密中心度值	节点连接度值
MOL000098	quercetin	花椒、黄柏、黄连、乌梅	0.574222	0.560924	520
MOL000358	beta-sitosterol	当归、干姜、桂枝、花椒、黄柏、人参、乌梅	0.057492	0.402108	209
MOL000422	kaempferol	人参、乌梅、细辛	0.103417	0.421136	155
MOL000449	Stigmasterol	当归、黄柏、人参、乌梅	0.057762	0.39497	107
MOL000787	Fumarine	黄柏、人参	0.022416	0.385838	49
MOL000790	Isocorypalmine	黄柏	0.029478	0.385838	30
MOL000785	palmatine	黄柏、黄连	0.007366	0.377119	30
MOL001455	(S)-Canadine	黄柏	0.023299	0.383621	28
MOL001454	berberine	黄柏、黄连	0.003924	0.376056	28
MOL002903	(R)-Canadine	黄连	0.016133	0.378187	26

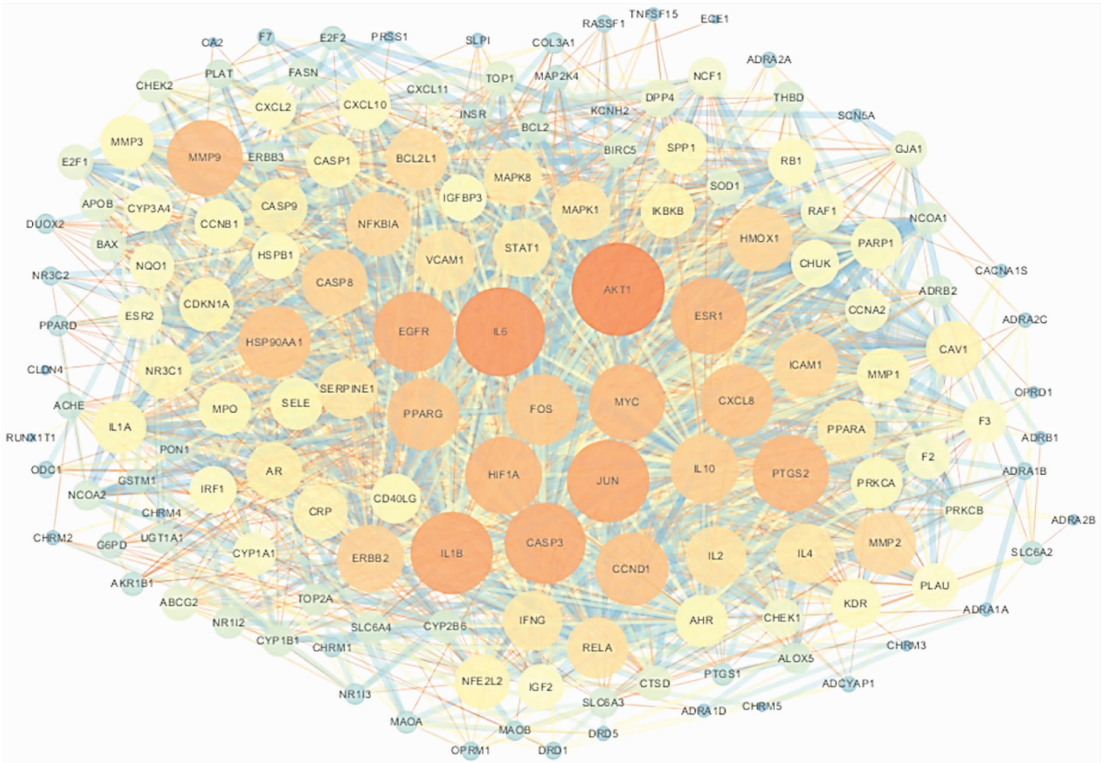


图 2 乌梅丸治疗 IBS-D 潜在作用靶点 PPI 网络图

Figure 2 PPI network diagram of potential targets of Wumei Pill in the treatment of IBS-D

2.4 分子对接 将度值最高的 10 活性成分与 PPI 网络图中 10 个核心蛋白进行分子对接。结合能越低,结合越稳定,结果表明部分活性成分与核心蛋白结合良好,见表 3。将对接结果进行可视化,输出三维图见图 6。

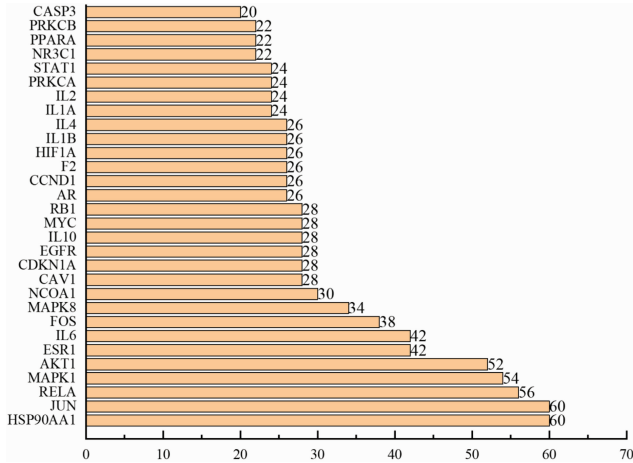


图 3 乌梅丸治疗 IBS-D 的核心靶点

Figure 3 The core targets of Wumei Pill in the treatment of IBS-D

表 3 核心活性成分与核心蛋白靶点结合能

Table 3 Binding energies of core active ingredients and core protein targets

MOL ID	靶点/蛋白质	UniPort ID	PDB ID	结合能
MOL 000098	AKT1	P31749	7NH5	-9.80
MOL 000098	FOS	P01100	1A02	-8.20
MOL 000098	HIF1A	Q16665	1H2K	-7.40
MOL 000098	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50
MOL 000098	IL2	P60568	1IRL	-6.80
MOL 000098	IL6	P05231	1ALU	-7.00
MOL 000098	JUN	P05412	1A02	-9.40
MOL 000098	MAPK1	P28482	1PME	-8.50
MOL 000098	RELA	Q04206	1NFI	-7.30
MOL 000358	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50
MOL 000358	JUN	P05412	1A02	-9.40
MOL 000422	AKT1	P31749	7NH5	-9.80
MOL 000422	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50
MOL 000422	JUN	P05412	1A02	-9.40
MOL 000422	RELA	Q04206	1NFI	-7.30
MOL 000785	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50
MOL 000785	ESR1	P03372	7RS8	-7.00
MOL 000787	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50
MOL000790	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50
MOL 001454	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50
MOL 001454	ESR1	P03372	7RS8	-7.00
MOL 001455	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50
MOL 002903	HSP90AA1	P07900	7LT0	-9.50

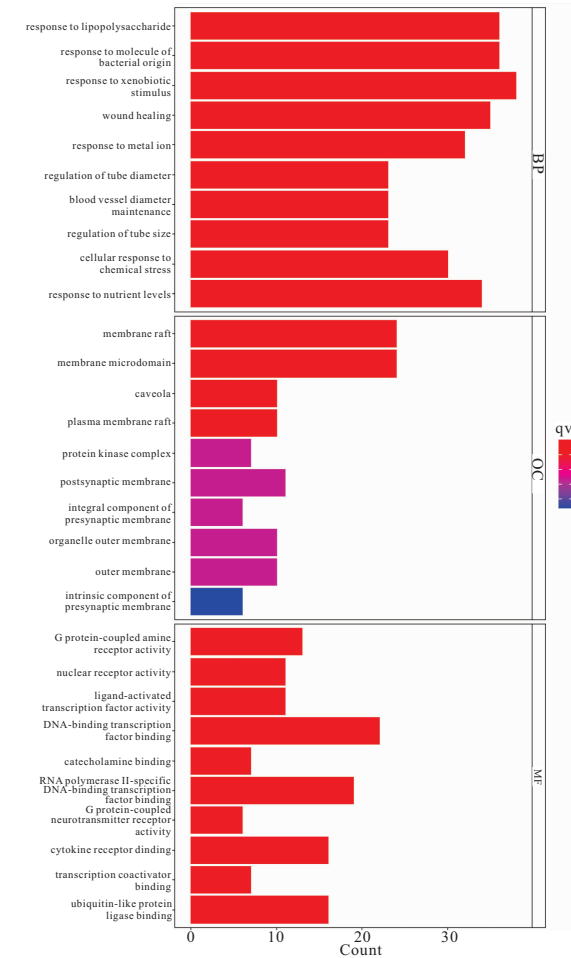


图 4 GO 功能富集分析

Figure 4 GO function enrichment analysis

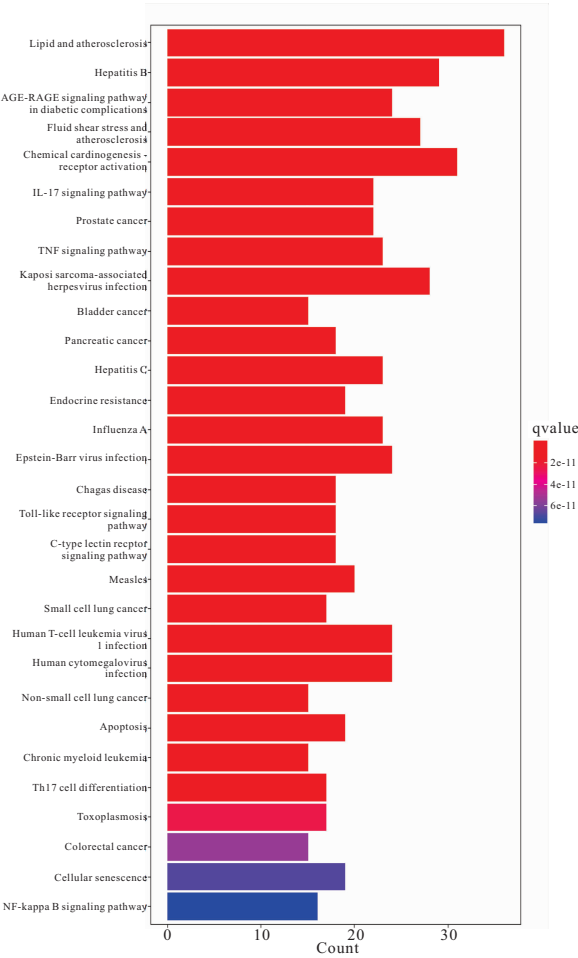


图 5 KEGG 通路富集分析

Figure 5 KEGG pathway enrichment analysis

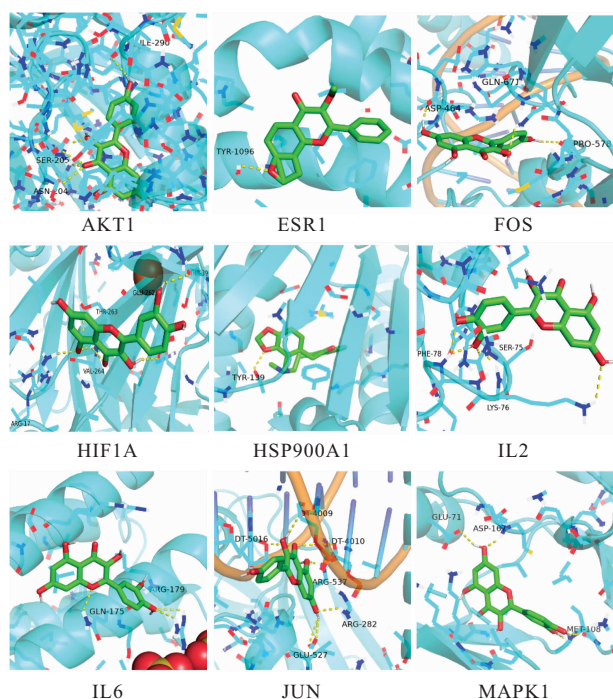


图 6 分子对接结果图

Figure 6 Molecular docking result diagram

3 讨论

IBS-D 除腹痛、腹泻等主要症状外,常伴有焦虑抑郁、失眠等症状^[7];目前,西医认为 IBS-D 的发生与内脏高敏感性、肠道菌群紊乱、炎症因子刺激密切相关^[8]。乌梅丸主要活性成分有槲皮素、β-谷甾醇、山柰酚等,这些活性成分有较好的抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用。槲皮素通过减少促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-17 的产生抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路以降低肠道炎症反应^[9-11]。此外,槲皮素在降低小鼠中 IL-1β、TNF-α 等的表达,阻止细胞中 TAK1、IKK 和 JNK2 的磷酸化达到抑制 TLR 信号通路来减轻小鼠腹痛等症状^[12]。山柰酚在脂多糖诱导的小鼠肺损伤中通过抑制 NF-κB 信号通路的激活呈现了显著的抗炎作用^[13]。槲皮素和山柰酚均可通过抑制大鼠结肠纵肌的收缩,达到解除肠道痉挛的作用^[14]。Choi 等^[15]发现 β-谷甾醇可通过抑制 NF-κB 的过度表达从而在肠道炎症的发病机制中发挥重要作用,进而防止肠道黏膜发生损伤。此外 Fraile、Zhao 等^[16-17]研究发现 β-谷甾醇有较强的免疫调节功能,槲皮素则可调节肠道微生物^[18-19]。

HSP90AA1 介导线粒体外膜中 TOMM70 与 IRF3 或 TBK1 的联系,促进宿主抗病毒反应。多项研究发现当机体受到外来刺激时,AP1 被激活,由 c-Fos 和 c-Jun 组成的二聚体参与细胞增殖、分化、凋亡等多个调节过程^[20-23],对 IBS-D 相关临床症状的缓解

起着重要作用^[24-25]。当 NF-κB 被激活后,RELA 则可起到调节胃肠道炎症及免疫应答的功能^[26]。MAPK1 在炎症过程中活跃度较高,并调节 IBS-D 基因的表达^[27]。本研究通过 PPI 交集网络图,筛选得出乌梅丸治疗 IBS-D 的关键靶点有 HSP90AA1、JUN、RELA、MAPK1、AKT1、ESR1、IL6 等,体现出中药治疗的多靶点特点。根据分子对接结果,核心蛋白与核心活性成分的结合能均 ≤ -6 kcal/mol,表示乌梅丸核心化合物与核心受体蛋白稳定结合,可起到治疗 IBS-D 的作用,其中 JUN、MAPK1、FOS 与部分活性成分对接结果较好。

Choghakhori 等^[28]发现 IL-17 与 IL-17 受体结合后可激活肠上细胞中的 NF-κB 和 MAP 激酶以介导肠道炎症反应。NF-κB 信号通路通过破坏炎症因子 TNF-α 的平衡使 IBS-D 患者出现肠道炎症和内脏高敏感性^[29-30]。Toll-like 受体信号通路通过活化下游信号分子 NF-κB 调节肠道免疫。研究发现 IBS-D 患者 Toll 样受体的 mRNA 表达水平升高与肠道菌群水平密切相关。相关研究认为 Toll 样受体可以维持肠道微生态平衡,提高机体免疫力^[31]。此外,KEGG 通路结果表明 IL-17、TNF、Toll-like 受体和 NF-κB 等信号通路在治疗 IBS-D 中发挥至关重要的作用。

4 结论

乌梅丸可能通过活性成分槲皮素、β-谷甾醇、山柰酚与 HSP90AA1、JUN、RELA、MAPK1、AKT1、ESR1、IL6 等蛋白结合,进而调节 IL-17、TNF、Toll-like 受体、NF-κB 等信号通路,从而减少炎症反应、调节肠道微生物、提高免疫力,治疗 IBS-D。

【参考文献】

- [1] 朱佳杰,刘珊,赵鹏程,等. 肠易激综合征的流行病学研究进展[J]. 国际消化病杂志,2017,37(5):271-273.
- [2] SAITO Y A, SCHOENFELD P, LOCKE GR 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review[J]. Am J Gastroenterol,2002, 97(8):1910-1915.
- [3] 张璐,段丽萍,刘郎首,等. 中国人群肠易激综合征患病率和相关危险因素 Meta 分析[J]. 中华内科杂志,2014, 53(12): 969-975.
- [4] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome[J]. Lancet,2020,396(10263):1675-1688.
- [5] 李中玉,陈婷,王阳,等. 经方辨治腹泻型肠易激综合征的理论与方法研究[J]. 中国中西医结合杂志,2022, 42(1):5.
- [6] 陈嘉谟. 本草蒙筌[M]. 北京:北京中医古籍出版社,2009.
- [7] 杨俭勤,唐旭东. 肠易激综合征与抑郁症关系的中西医思考世界中医药学会联合会消化病专业委员会首届消化病国际学术大会 2010: 552-556.
- [8] 汪龙德,张萍,任培培,等. 腹泻型肠易激综合征相关发病机制及治疗的研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2022, 36(1):4.

- [9] HALEAGRAHARA N, MIRAND AHER NANDEZ S, ALIM M A, *et al.* Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis[J]. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, 90: 38-46.
- [10] GUAZZELLI C, STAURENGOFERRARI L, ZARPELON A C, *et al.* Quercetin attenuates zymosan-induced arthritis in mice[J]. *Biomedicine and pharmacotherapy*, 2018, 102: 175-184.
- [11] 司天雷. DHA 与槲皮素的抗炎作用及其对 NF- κ B、MAPK 信号通路影响的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2015.
- [12] JI C, XU Y, HAN F, *et al.* Quercetin alleviates thermal and cold hyperalgesia in a rat neuropathic pain model by inhibiting toll-like receptor signaling[J]. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, 94: 652-658.
- [13] CHEN X, YANG X, LIU T, *et al.* Kaempferol regulates MAPKs and NF- κ B signaling pathways to attenuate LPS induced acute lung injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14 (2): 209-216.
- [14] NIGUSSE T, ZHANG L, WANG R, *et al.* Flavonoids in a crude extract of *Catha edulis* inhibit rat intestinal contraction via blocking Ca^{2+} channels[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31 (7): e13602. DOI: 10.1111/nmo.13602.
- [15] CHOI J N, CHOI Y H, BLEE J M, *et al.* Anti-inflammatory effects of beta-sitosterol-beta-D-glucoside from *Trachelospermum jasminoides* (Apocynaceae) in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 murine macrophages[J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26 (24): 2340-2343.
- [16] FRAILE L, CRISCI E, CORDOBA L, *et al.* Immunomodulatory properties of beta sitosterol in pig immune responses[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 316-321.
- [17] ZHAO D H, ZHENG L W, QI L, *et al.* Structural features and potent antidepressant effects of total sterols and β sitosterol extracted from *sargassum horneri* [J]. *Mar Drugs*, 2016, 14 (7): 123.
- [18] DANDREA G. Quercetin: a flavonol with multifaceted therapeutic applications? [J]. *Fitoterapia*, 2015, 106: 256-271. DOI: 10.1016/j.fitote.2015.09.018.
- [19] ESPELEY R V, BUTTS C A, LAING W A, *et al.* Dietary flavonoids from modified apple reduce inflammation markers and modulate gut microbiota in mice[J]. *J Nutr*, 2014, 144(2): 146-154. DOI: 10.3945/jn.113.182659.
- [20] LEE W, MITCHELL P, TJIAN R. Purified transcription factor AP-1 interacts with TPA-inducible enhancer elements[J]. *Cell*, 1987, 49(6): 741-752.
- [21] SHAULIAN E, KARIN M. AP-1 as a regulator of cell life and death[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(5): E131-136.
- [22] JIA J, YE T, CUI P, *et al.* AP-1 transcription factor mediates EGF-induced endothelial cell migration and Proliferation[J]. *Microvasc Res*, 2016, 105: 103-108.
- [23] 韩畅畅, 万福生. AP-1 的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39(10): 1357-1362.
- [24] 杨波. 抑制 NF- κ B 与 AP-1 的激活减轻大鼠体外循环后全身炎症反应[D]. 上海: 上海交通大学医学院, 上海交通大学, 上海第二医科大学, 2003.
- [25] 贺小举. 转录因子 NF- κ B、AP-1 在清肺培元颗粒干预免疫低下肺部感染 BALB/c 小鼠模型免疫与炎症进程中的作用研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [26] 耿云峰, 杜鸿斌, 刘琳琳, 等. NF- κ B 家族成员 RelA 的翻译后修饰及其生理病理作用的研究进展[J]. *生命科学*, 2022, 31(5): 431-438.
- [27] WANG X, LIU B, WEN F, *et al.* Micro RNA-454 inhibits the malignant biological behaviours of gastric cancer cells by directly targeting mitogen-activated protein kinase 1 [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 1494-1504.
- [28] CHOUGHAKHORI R, ABBASNEZHAD A, HASANVAND A, *et al.* Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life[J]. *Cytokine*, 2017, 93: 34-43.
- [29] 白婷婷, 杨欣, 孙宏文. 信号通路调控腹泻型肠易激综合征的研究进展[J]. *广西医学*, 2021, 43(12): 4.
- [30] DARKOH C, COMER L, ZEWDIE G, *et al.* Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93144.
- [31] CHUNG H, KASPER D L. Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2010, 22: 455-460.

(收稿日期: 2022-05-09; 修回日期: 2022-07-06; 编辑: 黎仕娟)