

• 论 著 •

基于网络药理学及分子对接技术探讨过敏煎对 特应性皮炎的作用机制*

刘燕娇^{1,2}, 李赵菊¹, 蒋璐毅³, 王睿睿^{1,2}, 张丽娟¹, 张 祎^{1,2△}(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650000; 2. 云南中医药大学/云南省民族特色养生产理论与健康产品
工程实验室, 云南 昆明 650500; 3. 云南民族大学, 云南 昆明 650000)

[摘 要] 目的 基于网络药理学及分子对接技术探究过敏煎对特应性皮炎(AD)的作用机制。

方法 通过 TCMSP 数据库检索获得过敏煎的有效成分及其对应靶标, 使用 OMIM、GeneCards、DrugBank 数据库获取 AD 相关靶点, 利用 Cytoscape3.7.2 软件构建中药成分靶点网络及 STRING 平台进行蛋白质相互作用网络分析; 利用 GO 功能与 KEGG 信号通路数据库进行富集分析, 构建活性成分-靶点-通路网络, 并利用 AutoDockVina 软件进行分子对接。结果 过敏煎与 AD 共同靶点有 123 个; GO 功能富集分析涉及生物过程 641 个条目、细胞组分 68 个条目和分子功能 129 个条目; KEGG 信号通路富集分析筛选出 MAPK、NF- κ B、TNF- α 、JAK-STAT 和 PI3K-Akt 等信号通路。分子对接结果显示过敏煎主要活性成分槲皮素和山柰酚与 FOS、TNF、TGFB1、HIF-1A、IL-1A 具有较高的亲和力。结论 过敏煎可从多靶点、多通路治疗 AD, 为进一步基础研究提供理论依据。

[关键词] 过敏煎; 特应性皮炎; 网络药理学; 炎症

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.13.002

中图法分类号: R285

文章编号: 1009-5519(2024)13-2166-08

文献标识码: A

The mechanism of Guominjian on atopic dermatitis based on network pharmacology and molecular docking techniques*

LIU Yanjiao^{1,2}, LI Zhaoju¹, JIANG Luyi³, WANG Ruirui^{1,2}, ZHANG Lijuan¹, ZHANG Yi^{1,2△}(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650000, China; 2. Yunnan Provincial
Laboratory of Ethnic Characteristic Health Preservation Theory and Health Product Engineering/
Yunnan University of Chinese Medicine; 3. Yunnan Minzu University, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] Objective To explore the mechanism of Guominjian on atopic dermatitis(AD) based on network pharmacology and molecular docking techniques. Methods The active ingredients and corresponding targets of Guominjian were retrieved from TCMSP database, and AD disease related targets were obtained from OMIM, GeneCards and DrugBank database. Cytoscape3.7.2 software was used to construct the Chinese medicine component target network and STRING platform for protein interaction network analysis. GO function and KEGG signal pathway database were used for enrichment analysis, active ingredient-target-pathway network was constructed, and molecular docking was performed with AutoDockVina software. Results There were 123 common targets of Guominjian and AD. GO functional enrichment analysis involved 641 items of biological processes, 68 items of cell components and 129 items of molecular functions. The signaling pathways including MAPK, NF- κ B, TNF- α , JAK-STAT and PI3K-Akt, etc. were selected by enrichment analysis of KEGG signaling pathways. The results of molecular docking showed that quercetin and kaempferol had high affinity with FOS, TNF, TGFB1, HIF-1A and IL-1A. Conclusion Guominjian can treat AD from multi-target and multi-pathway, which providing theoretical basis for further basic experimental research.

[Key words] Guominjian; Atopic dermatitis; Network pharmacology; Inflammation

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82160782); 国家自然科学基金地区基金项目(81760741); 云南省科技厅中医药基础研究联合专项重点项目(202301AZ070001-006); 云南省科技厅中医药基础研究联合专项面上项目(202101AZ070001-187; 202301AZ070001-060)。

作者简介: 刘燕娇(1998—), 硕士研究生, 主要从事中药药理与运用方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 574378413@qq.com。

特应性皮炎(AD)又称湿疹和特应性湿疹,是最常见的炎症性疾病之一。近年来,由于城市化和工业化,越来越多的人患 AD,2017 年儿童 AD 患病率达到 25.9%^[1-3]。许多学者认为 AD 是一种多因子、多通路的复合调节模式,AD 的致病机制与遗传性基因变异、皮肤屏障受损有关,且受免疫功能紊乱、环境因素及微生物的影响。

过敏煎是著名老中医祝湛予之经方验方,由防风、银柴胡、乌梅、五味子 4 味药组成,在临床应用中常作为基础方随症加减治疗各种过敏性疾病,如过敏性鼻炎^[4]、荨麻疹^[5]、花粉症、过敏性鼻炎^[6]、过敏性皮炎^[7]等,应用广泛,疗效显著。过敏煎成分复杂,用于治疗 AD 的作用尚不明确,故本研究通过网络药理学建立“药物-成分-疾病-靶点”的网络关系,并对信号通路进行分析,从而系统预测药物作用的靶点及机制。

1 资料与方法

1.1 网络药理学分析

1.1.1 过敏煎活性成分及靶点筛选 采用中药系统药理学分析平台 TCMSP(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)检索过敏煎所有化学成分,以口服生物利用度(OB)≥30%和化合物类药性(DL)≥0.18 为条件^[8],筛选过敏煎的活性成分;采用 TCMSP 数据库收集其活性成分靶点,通过 Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)数据库对靶点信息进行标准化处理。

1.1.2 AD 相关靶点及药物-疾病共同靶点的获取 使用数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 和 Drug-Bank(<https://go.drugbank.com/>),以“Atopic dermatitis”为检索词,得到 AD 相关靶点,汇总去重后得到 AD 对应靶点;使用在线作图工具 Venny2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对活性成分靶点和 AD 相关靶点取交集,从而得到过敏煎治

疗 AD 的关键靶点。

1.1.3 中药-成分-交集靶点网络构建 将过敏煎活性成分、疾病和成分交集靶点导入 Cytoscape3.7.2 软件,构建中药-成分-共同靶点网络图,运用 Network Analysis 功能对其节点进行分析得到 degree 值,degree 值越大该节点所代表的活性成分或靶点在交集网络中越重要,从而进一步明确其关键活性成分^[8]。

1.1.4 蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将疾病和成分交集靶点导入 STRING(<https://cn.string-db.org/>)数据库中,物种选择为 Homosapiens,删去无关联靶点,将得到的 PPI 网络图输出为 tsv 文件,使用 Cytoscape3.7.2 软件进行优化,通过 CentiScap 插件分析 PPI 网络的 degree(degreeunDir)、介数中心性(betweennessunDir)和接近中心性(closenessunDir),将高于各值中位数的靶点定义为过敏煎治疗 AD 的核心靶点。

1.1.5 GO 功能与 KEGG 富集分析 使用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库对过敏煎和 AD 的交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析,将得到的结果绘制为条形图和气泡图。

1.1.6 分子对接 在 TCMSP 数据库中下载过敏煎关键有效成分的 mol2 文件,利用 PDB(<https://www.rcsb.org/>)数据库下载关键靶点的蛋白结构,使用 ADT 软件进行去除配体、水分子等预处理。使用 AutoDockVina 软件将得到的核心化合物与目标蛋白进行对接,最后选择对接结果中结合能最高的构象使用 PyMOL 软件进行可视化展示。

2 结 果

2.1 过敏煎活性成分和预测靶点 通过 TCMSP 数据库检索过敏煎活性成分,以 OB≥30%和 DL≥0.18 为条件,筛选得到 32 个化合物及其对应的 351 个靶点,去重后得到 189 个靶点信息。

表 1 过敏煎主要活性成分

编号	MOL 编码	名称	OB(%)	DL
FF1	MOL000011	(2R,3R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihydro-pyrano ^[5,6-h] [1,4]benzodioxin-9-one	68.83	0.66
FF2	MOL011730	11-hydroxy-sec-o-beta-d-glucosylhamaudol_qt	50.24	0.27
FF3	MOL011732	anomalin	59.65	0.66
FF4	MOL011737	divaricacatid	87.00	0.32
FF5	MOL011740	divaricatol	31.65	0.38
FF6	MOL001941	ammidin	34.55	0.22
FF7	MOL011747	ledebouriellol	32.05	0.51
FF8	MOL011749	phelloptorin	43.39	0.28
FF9	MOL011753	5-O-methylvisamminol	37.99	0.25
FF10	MOL002644	phellopterin	40.19	0.28

续表 1 过敏煎主要活性成分

编号	MOL 编码	名称	OB(%)	DL
FF11	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
FF12	MOL000173	wogonin	30.68	0.23
FF13	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
FF14	MOL001494	mandenol	42.00	0.19
FF15	MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.23
FF16	MOL003588	prangenidin	36.31	0.22
FF17	MOL007514	methylicosa-11,14-dienoate	39.67	0.23
FF18	MOL013077	decursin	39.27	0.38
WM1	MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	42.36	0.21
WM2	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
WM3	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
WM4	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
WM5	MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71
WM6	MOL008601	methylarachidonate	46.90	0.23
WM7	MOL000953	CLR	37.87	0.68
WM8	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
WWZ1	MOL004624	longikaurin A	47.72	0.53
WWZ2	MOL005317	deoxyharringtonine	39.27	0.81
WWZ3	MOL008956	angeloylgomisin O	31.97	0.85
WWZ4	MOL008957	dchizandrer B	30.71	0.83
WWZ5	MOL008968	gomisin A	30.69	0.78
WWZ6	MOL008974	gomisin G	32.68	0.83
WWZ7	MOL008978	gomisin R	34.84	0.86
WWZ8	MOL008992	wuweizisu C	46.27	0.84
YCH1	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
YCH2	MOL004355	spinasterol	42.98	0.76
YCH3	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
YCH4	MOL007691	stigmast-7-enol-glucoside_qt	37.42	0.75
YCH5	MOL007701	dichotomine D	38.80	0.36
YCH6	MOL007702	3-[3-[5-(2-carboxyethyl)-2-hydroxy-3-methoxyphenyl]-5-methoxy-4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]propanoic acid	31.60	0.74
YCH7	MOL007704	dichotomoside B	48.57	0.69
YCH8	MOL007706	dichotomoside C	48.87	0.70
YCH9	MOL007707	dichotomoside D	49.69	0.59
YCH10	MOL007709	butyl3-[3-methoxy-4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl]propanoate	32.98	0.46

2.2 AD 相关靶点及药物-疾病共同靶点 通过 GeneCards 数据库检索出 1 652 个作用靶点,OMIM 数据库检索出 200 个作用靶点,DrugBank 数据库检索出 686 个作用靶点,合并后去重,最终得到 AD 潜在作用靶点 1 735 个。将过敏煎和 AD 相关作用靶点导入 Venny2.1,得到共有靶点 123 个。

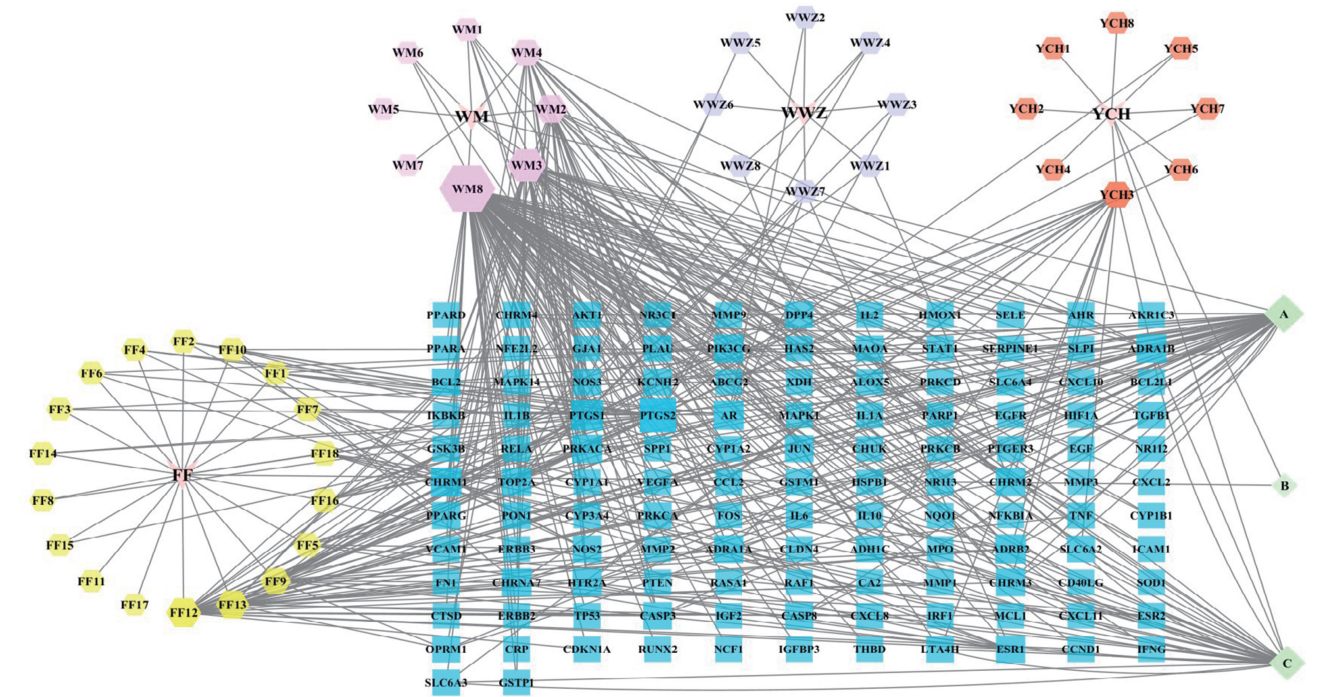
2.3 中药-成分-交集靶点相互作用网络 使用 Cyto-

scape3.7.2 软件,构建中药-成分-交集靶点网络,通过网络分析,选取了 degree≥9 的节点作为该网络关键活性成分和靶点,分别为山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇、汉黄芩素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、紫花前胡素和别欧前胡素等,靶点有 PTGS2、ADRB2、CHRM1、NOS3 和 JUN 等,见图 1。

2.4 PPI 网络 根据“1.1.4”项的方法构建 PPI 网络

图,通过 CentiScap 插件分析 PPI 网络的 degree、betweenness、closeness 值,排名前 10 的有 TNF、IL-6、IL-

1B、AKT1、TP53、JUN、PTGS2、TGFB1 和 HIF-1A 等,结果见图 2。



注:黄色代表防风成分;粉色代表乌梅成分;紫色代表五味子成分;橙色代表银柴胡成分;蓝色代表成分疾病共同靶点。

图 1 中药-成分-交集靶点相互作用网络图

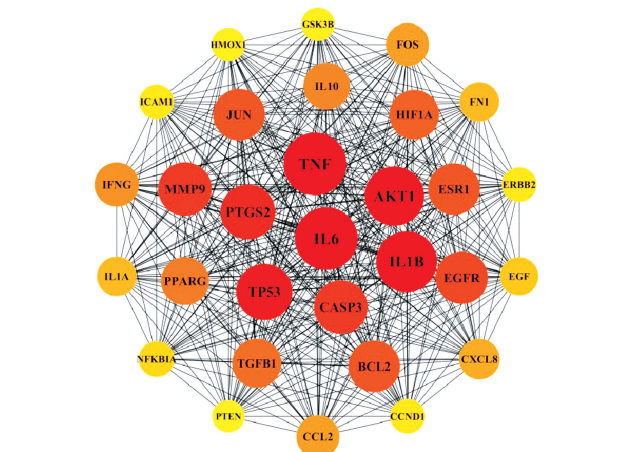


图 2 PPI 网络

2.5 GO 功能与 KEGG 信号通路富集分析 按“1.1.5”项下方法对过敏煎治疗 AD 的交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析,获得生物过程 641 个条目,包括信号转导、基因表达的正向调控、炎症反应、血管生成、蛋白质磷酸化、细胞对脂多糖的反应、细胞内信号转导、细胞对 TNF 的反应、MAPK 级联的积极调节、血管生成的正向调节、ERK1 和 ERK2 级联的正向调节、基因表达的负调控、免疫应答、肽基丝氨酸磷酸化、I-κB 激酶的阳性调节、细胞迁移的积极调节、细胞表面受体信号通路、细胞对活性氧的反应、伤口愈合、MAPK 级联等;细胞组分 68 个条目,包括细胞核、质膜、细胞质、核质的组成部分、细胞外外

泌体、线粒体、染色质、大分子复合物、高尔基体、细胞表面、细胞质的核周区域、内质网膜等;分子功能 129 个条目,包括蛋白质结合、相同的蛋白质结合、酶结合、蛋白质均二聚活性、锌离子结合、脱氧核糖核酸结合、转录因子活性、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、RNA 聚合酶 II 核心启动子近端区域序列特异性 DNA 结合、蛋白激酶活性、蛋白激酶结合、泛素蛋白连接酶结合、蛋白质丝氨酸、转录激活活性、蛋白质异二聚化活性、染色质结合、蛋白质丝氨酸等,根据富集基因数量降序排序,选取每个类别的前 20 条绘制条形图,见图 3。KEGG 信号通路富集分析有 171 条,删去不相关通路后主要有癌症的通路、TNF-α 信号通路、MAPK 信号通路、NF-κB 信号通路、JAK-STAT 信号通路、内分泌抵抗、HIF-1 信号通路、T 细胞受体信号通路和 PI3K-Akt 信号通路等,选取前 20 条绘制气泡图,见图 4。

2.6 分子对接结果 所有受体与配体的结合能均小于 0,表明配体分子均能和受体蛋白自发结合,其中槲皮素和山柰酚与 FOS、TNF、TGFB1、HIF-1A、IL-1A 之间有较强的结合力;汉黄芩素、山柰酚、别欧前胡素、β-谷甾醇、豆甾醇和紫花前胡素与 HIF-1A 之间有良好的结合力,槲皮素、汉黄芩素、山柰酚、β-谷甾醇、豆甾醇、5-O-甲基维斯阿米醇苷、紫花前胡素和别欧前胡素与 FOS 也有较好的结合力,见表 2。部分分子对接结果见图 5。

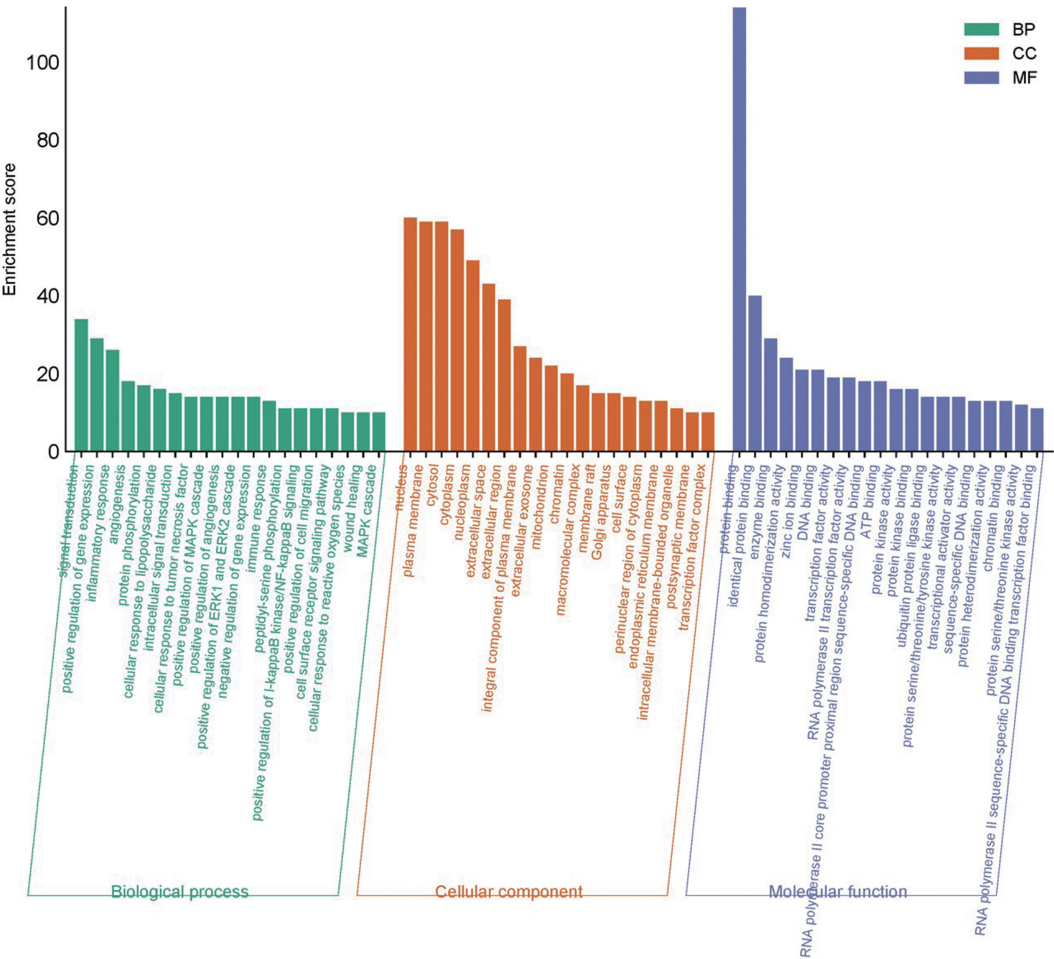


图 3 GO 功能富集分析

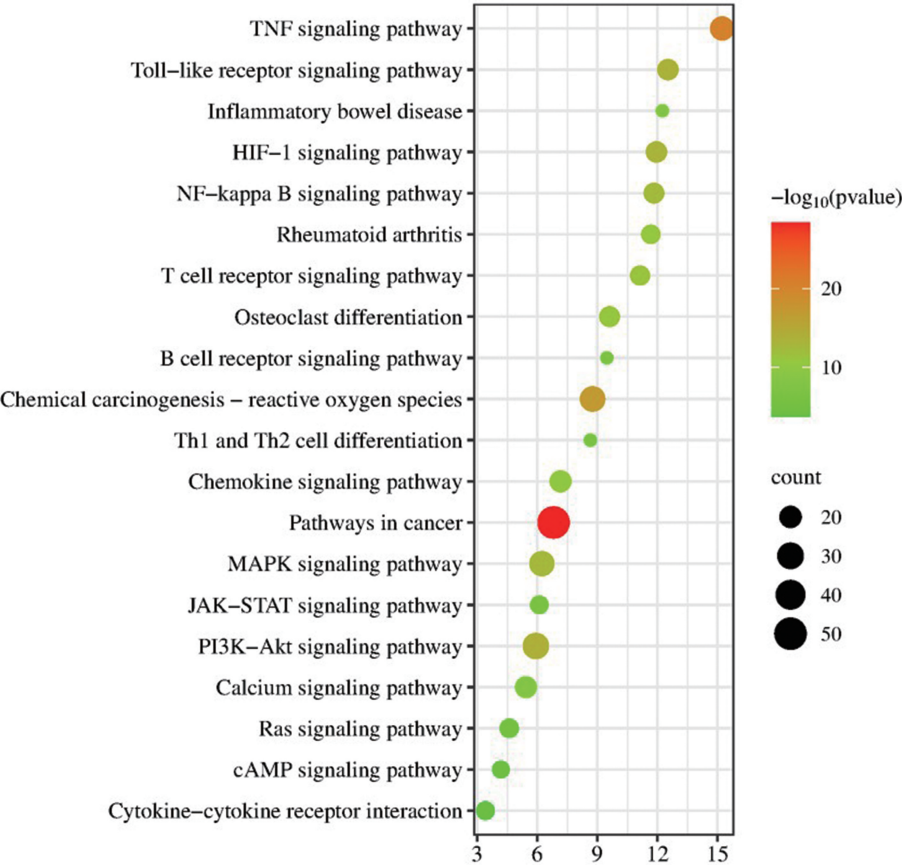


图 4 KEGG 信号通路富集分析

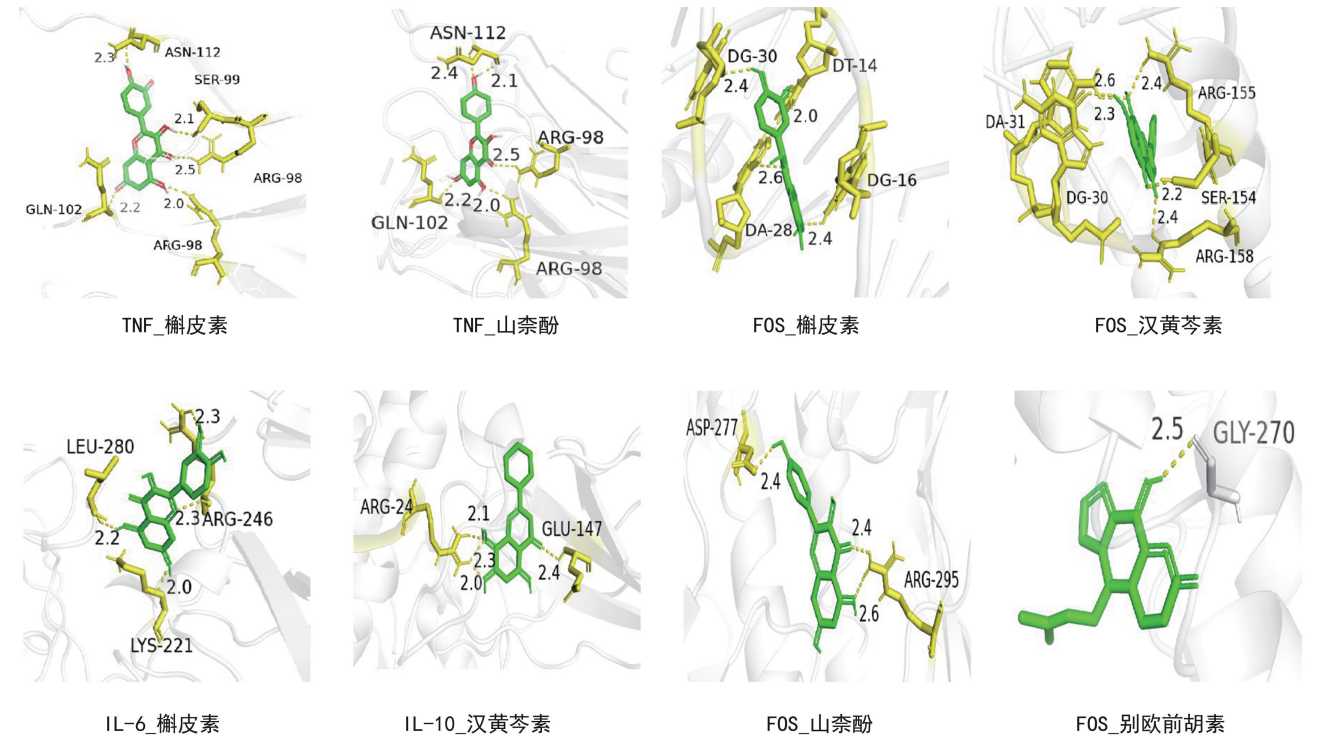


图 5 成分-靶点对接模式

表 2 过敏煎关键活性成分与核心靶点的分子对接结合能			
靶点名称	PDBID	成分	结合能 (kcal/mol)
IL-6	1ALU	槲皮素	−6.3
		汉黄芩素	−6.4
		山柰酚	−6.1
		β-谷甾醇	−6.5
		豆甾醇	−6.3
		5-O-甲基维斯阿米醇苷	−6.3
		紫花前胡素	−6.7
		别欧前胡素	−6.4
		槲皮素	−8.5
		汉黄芩素	−9.0
FOS	1FOS	山柰酚	−7.9
		β-谷甾醇	−7.9
		豆甾醇	−6.2
		5-O-甲基维斯阿米醇苷	−8.1
		紫花前胡素	−8.0
		别欧前胡素	−7.3
		槲皮素	−9.1
TNF	2E7A	汉黄芩素	−8.3
		山柰酚	−9.0
		β-谷甾醇	−6.3
		豆甾醇	−6.1
		5-O-甲基维斯阿米醇苷	−8.3
		紫花前胡素	−8.3
		槲皮素	−8.5

续表 2 过敏煎关键活性成分与核心靶点的分子对接结合能			
靶点名称	PDBID	成分	结合能 (kcal/mol)
CCL2	2NZ1	别欧前胡素	−7.9
		槲皮素	−6.5
		汉黄芩素	−7.5
		山柰酚	−7.3
		β-谷甾醇	−7.5
		豆甾醇	−7.3
		5-O-甲基维斯阿米醇苷	−6.5
		紫花前胡素	−6.7
		别欧前胡素	−7.3
		槲皮素	−7.2
TGFB1	4KV5	汉黄芩素	−7.2
		山柰酚	−7.6
		β-谷甾醇	−6.7
		豆甾醇	−7.2
		5-O-甲基维斯阿米醇苷	−6.4
		紫花前胡素	−6.9
		别欧前胡素	−7.2
HIF-1A	5L9V	槲皮素	−6.9
		汉黄芩素	−8.3
		山柰酚	−8.5
		β-谷甾醇	−7.8
		豆甾醇	−7.8
		5-O-甲基维斯阿米醇苷	−6.5
		槲皮素	−8.5

续表 2 过敏煎关键活性成分与核心靶点的分子对接结合能

靶点名称	PDBID	成分	结合能 (kcal/mol)
IL-1A	5UC6	紫花前胡素	-7.9
		别欧前胡素	-8.4
		槲皮素	-6.9
		汉黄芩素	-7.4
		山柰酚	-7.1
		β -谷甾醇	-8.2
		豆甾醇	-7.6
		5-O-甲基维斯阿米醇苷	-6.5
		紫花前胡素	-7.3
IL-10	6X93	别欧前胡素	-7.0
		槲皮素	-7.1
		汉黄芩素	-7.6
		山柰酚	-5.7
		β -谷甾醇	-5.7
		豆甾醇	-6.4
		5-O-甲基维斯阿米醇苷	-6.0
		紫花前胡素	-6.4
		别欧前胡素	-4.7

注:1 kcal=4.184 kJ。

3 讨 论

AD 是一种慢性炎症性疾病,通常由多种细胞、细胞因子、趋化因子和信号通路共同作用的结果^[9],在 AD 病变部位巨噬细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞等免疫细胞被招募到此^[10],进而释放更多的细胞因子和炎症介质,从而加重 AD。MAPK/NF- κ B 信号通路激活释放的细胞因子和趋化因子对免疫细胞炎症和皮肤屏障功能至关重要^[11]。NF- κ B 是 AD 炎症和免疫反应的重要介质。NF- κ B 受 MAPKs 调控,在细胞核内激活 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等促炎性细胞因子的基因转录和释放^[12]。而 IL-6 和 TNF- α 等炎性细胞因子传递炎症信号,又激活其他炎症通路如 JAK-STAT,进而加重 AD 的发展^[13]。一氧化氮(NO)和前列腺素 E2(PGE2)在炎症反应中起关键作用^[14-15]。有研究表明,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶-2(COX-2)的启动子中含有 NF- κ B 的结合序列^[16]。在炎症条件下,NF- κ B 的激活,促进 iNOS 产生大量的 NO,NO 又激活促炎信号产生氧化应激,进而加重 AD 患者组织损伤。COX-2 释放的 PGE2 炎症和感染过普遍存在,随后引发疼痛和发热,进而加重 AD 患者的负担。因此,抑制 MAPK、NF- κ B、JAK-STAT 信号通路的激活,减少炎症介质 NO、PGE2 和细胞因子的释放对于预防和治疗 AD 非常重要^[17]。

本研究采用网络药理学及分子对接技术对过敏煎改善 AD 的机制进行研究,构建中药-成分-交集靶点网络过敏煎的药效物质基础可能是山柰酚、槲皮素、 β -谷甾醇、汉黄芩素、5-O-甲基维斯阿米醇苷、紫花前胡素和别欧前胡素等;通过 PPI 网络分析得到过敏煎可能通过 TNF、IL-6、IL-1B、TP53、AKT1、JUN 和 PTGS2 等靶点治疗 AD;通过 KEGG 信号通路富集分析得到过敏煎可能通过调控 MAPK、NF- κ B、TNF- α 、JAK-STAT 和 PI3K-Akt 等信号通路治疗 AD。分子对接结果表明山柰酚、槲皮素、 β -谷甾醇、汉黄芩素和 5-O-甲基维斯阿米醇苷等与 FOS、TNF、TGFB1、HIF-1A、IL-1A 和 IL-10 有较好的结合力。

本研究利用网络药理学及分子对接技术阐述了过敏煎是通过“多成分”“多靶点”“多通路”治疗 AD 的,为后期的作用机制研究及临床应用提供一定的参考依据。但本研究仍存在一定的不足,目前数据库中的数据仍不全面,且中药复方药物与药物之间可能存在相互作用,其具体机制尚需更进一步的深入研究及临床试验证明。

参考文献

[1] LANGAN S M, IRVINE A D, WEIDINGER S. Atopic dermatitis[J]. Lancet, 2020, 396 (10247): 345-360.

[2] HA J, LEE S W, YON D K. Ten-year trends and prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis among the Korean population, 2008-2017[J]. Clin Exp Pediatr, 2020, 63 (7): 278-283.

[3] OH I, LEE J, AHN K, et al. Association between particulate matter concentration and symptoms of atopic dermatitis in children living in an industrial urban area of South Korea [J]. Environ Res, 2018, 160: 462-468.

[4] 叶小凯. 过敏煎联合布地奈德福莫特罗治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 中外医学研究, 2019, 17(35): 143-145.

[5] 钟如彬. 加味过敏煎治疗营卫不和型慢性荨麻疹的临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.

[6] 李媛, 冷辉. 过敏煎对过敏性鼻炎患者鼻腔分泌物嗜酸粒细胞浸润的影响[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2018, 33(6): 477-478.

[7] 郭军军, 向红, 韩志敏, 等. 常克教授以调和营卫法治疗过敏性皮肤病经验览要: “过敏煎”治疗小儿过敏性皮炎 50 例临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(5): 155-156.

[8] 王涛,郝俊杰,李艳芹,等. 基于网络药理学和动物实验探究九转黄精丸对代谢相关脂肪性肝病的保护作用[J]. 中成药,2023,45(3):979-986.

[9] KIM J E,KIM J S,CHO D H,et al. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: Atopic dermatitis[J]. Int J Mol Sci,2016,17(8):1234.

[10] NOMURA T,KABASHIMA K J. Advances in atopic dermatitis in 2015[J]. J Allergy Clin Immunol,2016,138(6):1548-1555.

[11] HAN J H,JU J H,LEE Y S,et al. Astaxanthin alleviated ethanol-induced liver injury by inhibition of oxidative stress and inflammatory responses via blocking of STAT3 activity[J]. Sci Rep,2018,8(1):14090.

[12] SUN S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J]. Nat Rev Immunol,2017,17(9):545-558.

[13] WOJDASIEWICZ P,PONIATOWSKI Ł A,SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Mediators Inflamm,2014,2014:561459.

[14] GOLDRING M B,BERENBAUM F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: Prostaglandins and nitric oxide [J]. Clin Orthop Relat Res,2004(427 Suppl): S37-S46.

[15] KIM H S,PARK J W,KWON O K,et al. Anti-inflammatory activity of a methanol extract from ardisia tinctoria on mouse macrophages and paw edema[J]. Mol Med Rep,2014,9(4): 1388-1394.

[16] JI L L,GOMEZ-CABRERA M C,VINA J. Role of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase signaling in exercise-induced antioxidant enzyme adaptation[J]. Appl Physiol Nutr Metab,2007,32(5):930-935.

[17] ZHANG J M,CYTOKINES A J. Inflammation, and pain[J]. Int Anesthesiol Clin,2007,45(2):27-37.

(收稿日期:2023-12-14 修回日期:2024-03-10)

(上接第 2165 页)

[18] 王晨,王祖龙,华众,等. 基于男子以肾为本理论浅述从肾论治男科疾病[J]. 中华中医药杂志,2021,36(12):7152-7155.

[19] 阎基,王琦,朱斌,等. 生精类中成药治疗男性少弱精子症的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊,2018,36(4):793-797.

[20] 孟晓彤,廖礼彬,马伊萱,等. 菟丝子黄酮对少弱精子症大鼠睾丸 GM-CSF 表达的影响[J]. 中华男科学杂志,2020,26(7):639-644.

[21] QIAN L. Modulation of cytokine level and sperm quality of mice by lycium barbarum polysaccharides[J]. Int J Biol Macromol,2019,126: 475-477.

[22] 邓伟民,孙大林,蔡滨,等. 淫羊藿苷基于 PLC γ 1/AKT/eNOS/NO 信号通路改善大鼠少弱精症[J]. 中药材,2023,46(7):1772-1776.

[23] 孙元琳,马国刚,汤坚. 当归多糖对亚慢性辐射损伤小鼠的防护作用研究[J]. 中国食品学报,2009,9(4):33-37.

[24] 郑琴,吴玲,张科楠,等. 覆盆子研究概况及产品开发趋势分析[J]. 中药材,2019,42(5):1204-1208.

[25] 张昕贤,黄迪,刘楠楠,等. 雷公藤多苷诱导小鼠睾丸生殖相关基因异常表达及补肾中药的干预作用[J]. 中华男科学杂志,2012,18(5):466-471.

[26] TVRDÁ E,MICHALKO J,ÁRVAY J,et al. Characterization of the omija (schisandra chinensis) extract and its effects on the bovine sperm vitality and oxidative profile during in vitro storage[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2020,2020:7123780.

[27] 胡珂,许亚辉,刘殿龙,等. 基于网络药理学的五子衍宗丸抗睾丸炎症作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(12):218-224.

[28] 刘红娟,吴德玲,童小慧,等. 五子衍宗丸干预线粒体通透性转换孔抑制精子凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(21):34-39.

[29] 高云霄,刘保兴,秦茂,等. 五子衍宗丸通过增强支持细胞自噬改善生精功能[J]. 中华中医药杂志,2019,34(3):961-964.

(收稿日期:2023-12-11 修回日期:2024-03-22)