

基于网络药理学探讨北沙参的抗炎机制

杨晓君¹, 何洋^{1,2}, 沈秦可², 周静^{1,2}, 韩胜强^{1,2}, 高繁², 胡卫成^{1,2}, 张迹²

(1. 新疆农业大学食品科学与药学院, 新疆乌鲁木齐 830052)

(2. 淮阴师范学院江苏省高校区域现代农业与环境保护协同创新中心, 江苏淮安 223300)

摘要: 北沙参为伞形科植物珊瑚菜的干燥根, 药食两用, 具有清肺热、止咳润肺的功能。现代研究表明, 北沙参还具有抗菌、抗炎、抗氧化的功效。然而其抗炎功效的分子机制尚不明确。本研究运用 TCMSP、PubChem、SEA、UniProt、GeneCards 等数据库, 收集北沙参所含成分中的活性化合物、活性化合物对应的靶点、抗炎作用相关靶点信息。进一步以北沙参的活性成分和抗炎靶点蛋白为网络节点构建“成分-靶点”网络, 并进行基于 String 数据库的蛋白相互作用分析、GO 生物功能注释和 KEGG 通路富集。结果经筛选和分析获得北沙参活性成分 8 个, 包括槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇等。抗炎靶点 92 个, 包括 JUN、CASP3、EGFR、AKT1、HSP90AA1、TGFB1、PGR、MET、PLAU、PIM1、PIK3R1 等, 涉及雌激素信号通路, IL-17 信号通路, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药通路, AGE-RAGE 信号通路, PI3K-Akt 信号通路等与抗炎相关的信号通路。北沙参“多成分-多靶点-多通路”的作用特点, 为进一步开展北沙参抗炎作用的机制研究提供了新路径和新方向。

关键词: 北沙参; 网络药理学; 炎症; GO 富集; KEGG 通路

文章编号: 1673-9078(2021)05-31-37

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.5.0939

Mechanism of Anti-inflammatory Effect of *Radix glehniae* Based on Network Pharmacology

YANG Xiao-jun¹, HE Yang^{1,2}, SHEN Qin-ke², ZHOU Jing^{1,2}, HAN Sheng-qiang^{1,2}, GAO Fan², HU Wei-cheng^{1,2}, ZHANG Ji²

(1. College of Food Science and Pharmacology, Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830052, China)

(2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Regional Modern Agriculture & Environmental Protection, Huaiyin Normal University, Huai'an 223300, China)

Abstract: *Radix glehniae*, the dry root of *Glehnia littoralis*, can be used as medicine and food. It has been used to clear lung heat, to relieve cough and to moisten lung in clinical application. Pharmacological research shows that it possesses anti-bacterial, anti-inflammatory and anti-oxidative effects. However, the molecular mechanism of its anti-inflammatory effect is still not clear. In this study, the databases of TCMSP, PubChem, SEA, UniProt, GeneCards were used to collect the active compounds of *Radix glehniae*, the corresponding targets of these active compounds and the anti-inflammatory targets. The molecular target network was also constructed using the active components and anti-inflammatory target based on the network nodes. Furthermore, the protein-protein interactions, GO enrichment and KEGG enrichment were analyzed based on the network node. Eight components, such as quercetin, β -sitosterol and stigmasterol were obtained as the active components of *Radix glehniae*. There were 92 anti-inflammatory targets, including JUN, CASP3, EGFR, AKT1, HSP90AA1, TGFB1, PGR, MET, PLAU, PIM1, and PIK3R1, which are involved in pathways, such as estrogen signaling pathway, IL-17 signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance pathway, AGE-RAGE signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway etc. The characteristics of multi-components, multi-targets and multi-pathways for *Radix glehniae* can provide a new way and direction for further study on anti-inflammatory mechanism.

引文格式:

杨晓君,何洋,沈秦可,等.基于网络药理学探讨北沙参的抗炎机制[J].现代食品科技,2021,37(5):31-37

YANG Xiao-jun, HE Yang, SHEN Qin-ke, et al. Mechanism of anti-inflammatory effect of *Radix glehniae* based on network pharmacology [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(5): 31-37

收稿日期: 2020-10-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31700304); 江苏省大学生创新创业训练计划项目 (201910323013Z)

作者简介: 杨晓君 (1971-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 天然产物功能性评价; 通讯作者: 张迹 (1982-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养学

Key words: *Radix glehniae*; network pharmacology; inflammatory; GO enrichment; KEGG pathway

炎症是机体在各种致炎因子作用下,具有血管系统的组织对损伤因子所产生的,由单核巨噬细胞、中性粒细胞及嗜酸性细胞等吞噬细胞参与的复杂的防御反应^[1,2]。适度的炎症有利于激活免疫系统清除病原体,同时促进组织愈合,比如吞噬搬运坏死组织,消除致病因子等。如果细胞因子、趋化因子等炎症介质产生过量,产生级联放大效应,将导致更严重的炎症损伤,从而增加多种疾病的发病率和死亡率^[3,4]。引起炎症的因素很多,主要有细菌、病毒、支原体等病原微生物感染,此外还包括物理、化学、机械性刺激等^[5]。细菌内毒素性致病是一个发病环节十分复杂的病理过程,致病作用非常广泛。内毒素休克是临床常见的危重病症,常并发于感染、创伤、烧伤、放射损伤及失血性休克等,死亡率高达 30%~60%^[6]。

北沙参(*Radix Glehniae*)是伞形目伞形科植物珊瑚菜(*Glehnia littoralis* Fr. Schmidt ex Miq.)的干燥根,为药食两用植物,具有滋阴清肺,祛痰止咳,生津养胃的功效,中医临床常用滋阴药,用于治疗肺燥干咳、热病伤津、口渴等症状^[7]。咳与痰均与炎症密切相关。现代药理研究表明,北沙参具有调节机体免疫功能、抗炎、抗氧化等多方面活性^[8]。北沙参的化学成分复杂,主要为香豆素类、木脂素类、苯丙素类、黄酮类、挥发油以及多糖等^[9-11]。近年来,针对北沙参抗炎的研究不断深入,但利用大数据系统深度挖掘和揭示北沙参抗炎作用机制的研究甚少。网络药理学通过构建药物、靶点、疾病网络,可以将植物多成分、多靶点的复杂药理学作用机制转化成直观的图像模型。网络药理学所具有的整体性、系统性及强调疾病发展的长期性与复杂性,注重药物、靶点、疾病三者之间互相协同、互相作用的特点。本文采用网络药理学分析方法对北沙参成分进行研究,分析其抗炎活性作用的主要通路,为科学研究活性成分、开发标准化功能性食品提供参考依据。

表 1 本文所用数据库网址

Table 1 Database URL used in this article

数据库名称	数据库网址
TCMSP	http://tcmspw.com/index.php/
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
UniProt	https://www.uniprot.org/
SEA	http://sea.bkslab.org/
GeneCards	https://www.genecards.org/
String	https://string-db.org/
Omicshare	https://www.omicshare.com/tools/

1 资料与方法

1.1 资料数据

网络药理学研究以借助网络数据库平台为主,本文所用数据库网址见表 1。

1.2 方法

1.2.1 北沙参中目标化合物筛选

借助中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索北沙参所含有的化学成分,再以化合物的药动力学参数中口服药物利用度(OB)≥30,类药性(DL)≥0.18 为限制条件,筛选出北沙参中主要的有效活性成分。将活性成分输入 PubChem 搜索平台,检索并分析其对应信息。

1.2.2 北沙参活性成分作用靶点收集

通过 TCMSP 内置的成分信息,检索获得北沙参活性成分对应的蛋白靶点。将每种成分对应的蛋白靶点以表格形式保存至 EXCEL 中,并对数据进行一定的处理,让数据更有条理性,以便下一步的操作。

1.2.3 北沙参活性成分作用靶点对应基因收集

利用 UniProt 知识库,搜索获得北沙参活性成分的蛋白靶点对应的基因,选择分类为 Human/Homo(人类)的基因,保存至相应蛋白靶点之后。若有部分搜索不到或数据过于繁冗的成分,则可在 PubChem 平台搜索该成分对应的 SMILES,将对应 SMILES 复制至 Similarity ensemble approach (SEA),以获得该蛋白靶点对应的基因。

1.2.4 人体抗炎相关基因检索

通过 GeneCards 数据库(一个可搜索的包括基因组学,转录组学,蛋白质组学等综合数据库)搜索关键词抗炎(Anti-inflammatory)。下载搜索结果并保存为 EXCEL 格式,即完成人体所有的抗炎相关基因数据收集。

1.2.5 北沙参抗炎作用的基因靶点筛选

将北沙参活性成分作用靶点对应的基因集复制粘贴至新的 EXCEL 中,剔除重复项。然后通过查重公式将处理后的靶点基因集与人体抗炎相关基因集进行对比,筛选出北沙参抗炎作用的基因靶点。最后通过活性成分-基因靶点的对比,列出基因靶点对应的活性成分。

1.2.6 北沙参抗炎作用对应基因靶点关系分析

通过 String 数据库(一个搜索已知蛋白质之间和

预测蛋白质之间相互作用的数据库), 选择“Multiple Proteins”选项, 输入北沙参抗炎作用的基因靶点, “Organism”选项选择“*Homo Sapiens*”, 获得基因对应的蛋白质之间相互作用关系图。如果一个靶点与其他靶点之间的连线越多, 就说明这个靶点越重要, 是关键节点。保存 String 数据库中的关系图。将获得的靶点及其对应成分导入 Cytoscape version 3.7.0 专业绘图软件, 绘制活性成分-作用靶点网络结构图。

1.2.7 北沙参抗炎作用靶点基因 GO 和 KEGG 通路富集分析

借助 Omicshare 云平台“动态 GO 富集分析”和“动态 KEGG 富集分析”在线工具对北沙参抗炎作用对应的靶点基因集进行 GO 和 KEGG 富集分析。将靶点基

因集分别导入“动态 GO 富集分析”和“动态 KEGG 富集分析”在线工具进行富集分析, 并设置 $P\text{ value}<0.01$, 绘制 GO 和 KEGG 富集数量统计图。选取前 20 条通路绘制 KEGG 通路富集显著性气泡图。

2 结果与讨论

2.1 北沙参中含有的目标化合物

依据北沙参中目标化合物的筛选条件, 从中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 中筛选到 8 种有效化合物, 具体信息见表 2。其中槲皮素和异欧前胡素具有较高的口服利用度, β -谷甾醇和豆甾醇具有较高的类药性。

表 2 北沙参中含有的活性药物成分

Table 2 Active pharmaceutical ingredients in *Radix glehniae*

Mol ID	Molecular name	OB/%	DL
MOL000098	槲皮素 (Quercetin)	46.43	0.28
MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	36.91	0.75
MOL000449	豆甾醇 (Stigmasterol)	43.83	0.76
MOL001939	别异欧前胡素 (Alloisoperimperatorin)	34.8	0.22
MOL001941	欧前胡素 (Ammidin)	34.55	0.22
MOL001942	异欧前胡素 (Isoimperatorin)	45.46	0.23
MOL001951	佛手柑素 (Bergapten)	41.73	0.42
MOL001956	异珊瑚菜素 (Cnidilin)	32.69	0.28

表 3 北沙参活性成分对应的抗炎靶点

Table 3 Anti-inflammatory targets corresponding to active components of *Radix glehniae*

活性成分	靶点基因
Quercetin	CYP1B1, AKR1B1, LPO, DAPK1, NOX4, CYP2C8, ELAVL1, ABCG2, ABCB1, CA4, ABCC1, CCR4, ALOX5, ALOX12, PKN1, MPO, XDH, ALOX15, NT5E, PLA2G1B, ADORA1, AXL, CAMK2B, CXCR1, FLT3, MAOA, ADORA2A, CSNK2A1, CDK1, CA2, PYGL, PIK3R1, AVPR2, CYP1A2, AURKB, BACE1, GSK3B, CA9, PTK2, MMP9, PIM1, CYP2C9, AKT1, MET, EGFR, MMP3, MMP2, IGF1R, CA1, DRD4
β -Sitosterol	HTR2A, ADRA1A, BAX, BCL2, ADRB2, CASP3, CASP8, CASP9, PDE3A, HSP90AA1, MAP2, CHRM1, CHRM2, CHRM3, OPRM1, CHRNA7, NCOA2, PIK3CG, KCNH2, ERG, PGR, PTGS1, PTGS2, PON1, SLC6A4, HTT, JUN, TGFB1
Stigmasterol	PGR, NR3C2, NCOA2, RXRA, NCOA1, PTGS1, PTGS2, SLC6A2, NAT1, NET1, ADRB2, PLAU, LTA4H, MAOB, MAOA, CHRM3, CHRM1, ADRB1, HTR2A, ADRA1A, CHRM2, CHRNA7
Alloisoperimperatorin	AR, HSP90AB1, HSP90AA1, PIK3CG, PTGS1, PTGS2, RXRA
Ammidin	MAOB, DPP4, CHRM1, PIK3CG, PTGS2, F2
Isoimperatorin	PTGS2
Bergapten	HSP90AB1, HSP90AA1, KCNH2, ERG, PTGS2
Cnidilin	ADRB2, DPP4, HSP90AB1, HSP90AA1, CHRM1, CHRNA7, PIK3CG, PTGS2, RXRA, F2

2.2 北沙参抗炎靶点

从 TCMSP 数据库中共获得 274 个北沙参活性成

分作用靶点, 删除重复项后, 将其与人体抗炎相关基因集进行交叉比对, 获得交叉重复靶点共 92 个(表 3)。如表 3 所示, 其中槲皮素对应的抗炎靶点有 50 个, 占

总靶点数量的 18.25%; β -谷甾醇对应的抗炎靶点有 28 个, 占总靶点数量的 10.22%; 豆甾醇对应的抗炎靶点有 22 个, 占总靶点数量的 8.03%; 别异欧前胡素对应的抗炎靶点有 7 个, 占总靶点数量的 2.55%; 欧前胡素对应的抗炎靶点有 6 个, 占总靶点数量的 2.19%; 异欧前胡素对应的抗炎靶点有 1 个, 占总靶点数量的 0.36%; 佛手柑素对应的抗炎靶点有 5 个, 占总靶点数量的 1.83%; 异珊瑚菜素对应的抗炎靶点有 10 个, 占总靶点数量的 3.65%。

2.3 北沙参活性成分-抗炎靶点网络

沙参富含多种具有药理活性的化学成分, 是其发挥药效的重要物质基础。于亮^[12]等人归纳发现北沙参抗炎活性突出。运用 Cytoscape version 3.7.0 软件将北沙参 8 个化合物和 92 个靶点进行映射, 构建北沙参抗炎作用中活性成分-作用靶点网络结构图 (图 1)。基于活性成分-作用靶点网络结构图, 可以进行网络拓扑

分析, 其 Degree 值越大的化合物, 在生理生化作用中越重要, 即越可能是北沙参抗炎作用的主要作用成分。如图 1 所示, 其中槲皮素的 Degree 值远超其他 7 种活性化合物。抗炎是槲皮素的核心药理作用之一^[13], 槲皮素可以通过调控 IL-6、IL-10、IKK、STAT3 等炎症因子的表达来发挥抗炎作用^[14,15], 可以通过 PI3K/AKT/NF- κ B 等信号通路^[16]以及 AMPK/Sirt1 通路^[17]发挥抗炎作用。 β -谷甾醇^[18]和豆甾醇^[19]是常见的植物甾醇, 具有优良的抗炎、抗氧化等药理活性。冯思敏等^[20]研究发现豆甾醇和 β -谷甾醇可抑制炎症因子和相关酶的过表达, 对小鼠结肠炎均有显著的治疗作用。欧前胡素、异欧前胡素、别异欧前胡素、异珊瑚菜素、佛手柑素等活性物质均为北沙参中富含的香豆素类化合物^[12], 香豆素类化合物是一大类重要的天然化合物, 具有显著的抗炎、抗菌等多方面药理活性^[21,22]。基于此, 我们预测北沙参可以通过这 8 种活性物质及其对应的抗炎靶点起到抗炎作用。

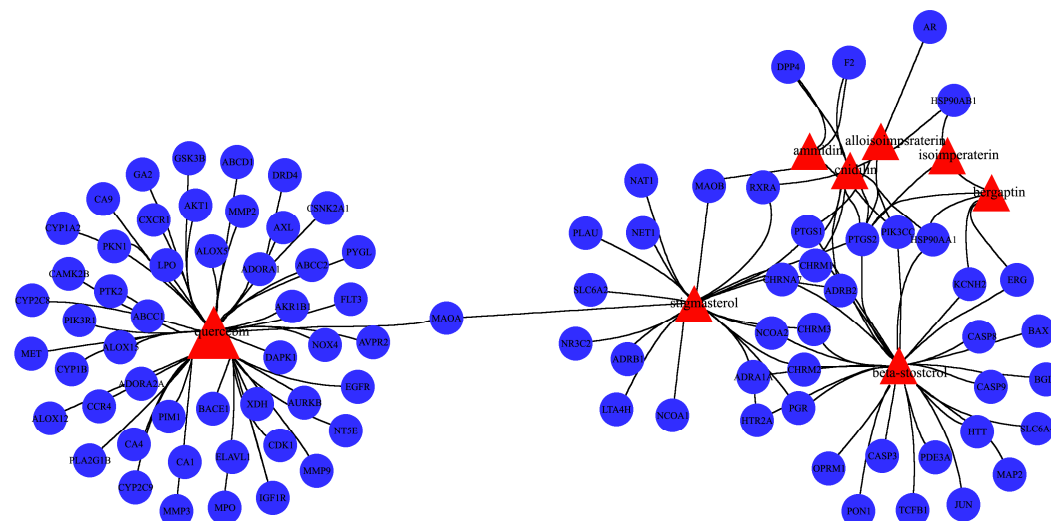


图 1 北沙参抗炎作用中活性成分-作用靶点网络结构图

Fig.1 Structure diagram of active ingredient-target network in anti-inflammatory effect of *Radix glehniae*

注: 红色三角形标记为北沙参活性成分; 蓝色圆形标记为抗炎作用靶点。

2.4 北沙参抗炎靶点蛋白间的相互作用 (PPI)

为进一步研究北沙参通过相应靶点抗炎的作用机制, 将北沙参抗炎靶点导入 String 数据库获得其蛋白间的相互作用关系 (PPI)。如图 2 所示, 北沙参 92 个抗炎靶点蛋白之间具有复杂的相互作用关系, 其中绝大多数靶点蛋白之间皆有一至多条互作关系。同一蛋白上的连线越多, 则这一靶点蛋白等级越高。靶点蛋白之间的连线越多, 则说明靶点蛋白之间的结合度越高。将 String 关系图简化之后, 更能直观的体现这种关系, 等级越高的靶点蛋白图示颜色越深。结合度较高的蛋白有: JUN、CASP3、EGFR、AKT1、

HSP90AA1、TGFB1、PGR、MET、PLAU、PIM1、PIK3R1 等共 11 个, 推测这 11 个蛋白是北沙参活性成分抗炎作用的主要靶点蛋白, 在抗炎作用中起重要作用。

2.5 北沙参抗炎靶点 GO 功能分析

借助 OmicsShare 云平台在线工具对北沙参抗炎靶点进行 GO 功能富集, 获得了北沙参抗炎靶点的 GO 功能注释。如图 3 所示, 北沙参抗炎靶点被功能注释到生物过程 GO-BP (Biological Process), 分子功能 GO-MF (Molecular Function) 和细胞组成 GO-CC (Cellular Component) 等三个方面。其中在

GO-BP 中, 北沙参抗炎靶点主要被富集注释于细胞过程 (cellular process), 应激反应 (response to stimulus), 生物调控 (biological regulation), 生物过程调控 (regulation of biological process), 代谢过程 (metabolic process), 定位 (localization), 信号传导 (signaling), 生物过程正向调控 (positive regulation of biological process) 等 26 个生物过程; 在 GO-MF 中, 北沙参抗炎靶点基因主要富集在结合 (binding), 催化 (catalytic activity), 分子转导 (molecular transducer activity), 分子功能调控 (molecular function regulator), 转运 (transporter activity), 转录调节 (transcription regulator activity), 分子操纵功能 (hijacked molecular function), 抗氧化 (antioxidant activity) 和结构分子 (structural molecule activity) 等 9 个分子功能。GO-CC 的富集注释结果包括细胞组分 (cell part), 细胞 (cell), 细胞器 (organelle), 细胞膜 (membrane), 细胞器组分 (organelle part), 细胞膜组分 (membrane part), 膜封闭腔 (membrane-enclosed lumen), 蛋白复合物 (protein-containing complex), 胞外区 (extracellular region), 胞外区组分 (extracellular region part), 神经突触 (synapse), 神经突触组分 (synapse part), 细胞连接 (cell junction), 超分子复合物 (supramolecular complex) 等。

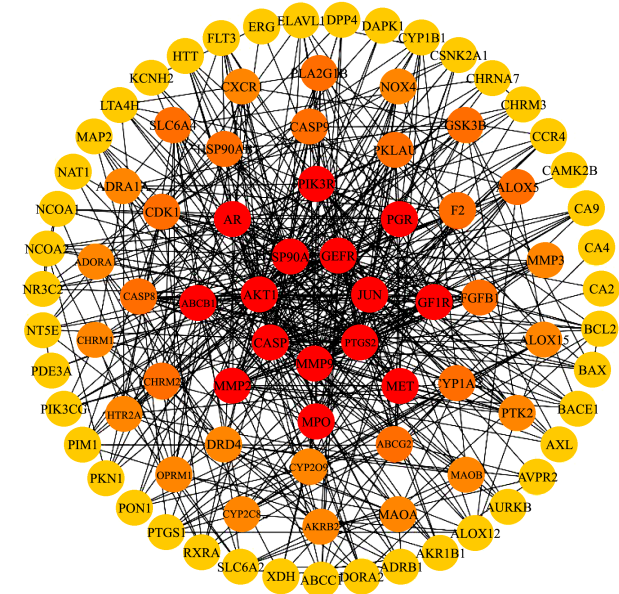


图2 北沙参抗炎靶点蛋白间相互作用网络图 (PPI)

Fig.2 Protein-protein interaction network diagram of *Radix glehniae* anti-inflammatory target (PPI)

注: 靶点图示颜色由黄向红渐变, 颜色越深表示该靶点蛋白等级越高, 连线越多表示该靶点蛋白结合度越高。

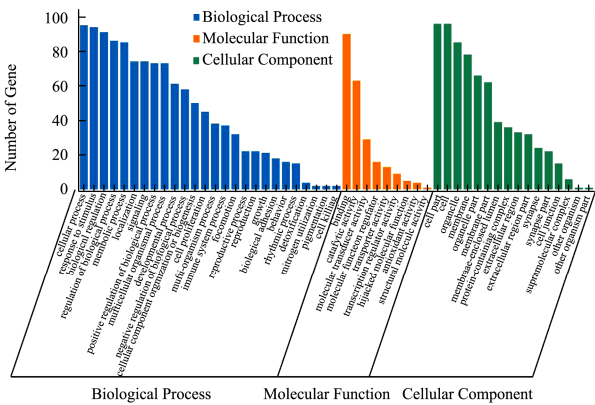


图3 北沙参抗炎靶点 GO 功能富集图

Fig.3 The enrichment map of GO function of anti-inflammatory target of *Radix glehniae*

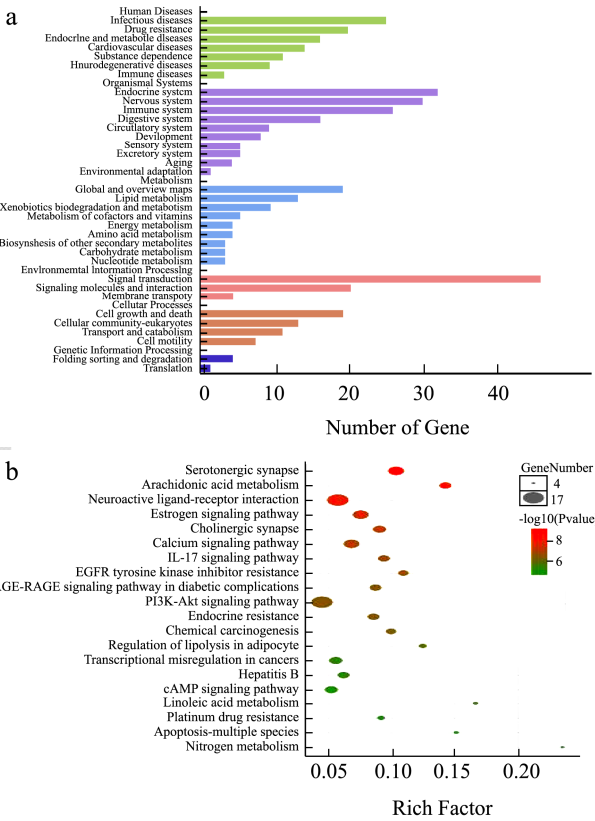


图4 北沙参抗炎靶点基因 KEGG 通路富集

Fig.4 Enrichment of the anti-inflammatory target gene KEGG pathway of *Radix glehniae*

注: a: KEGG 通路富集数量统计图; b: KEGG 通路富集显著性统计气泡图。

2.6 KEGG 通路富集分析

利用 Omicshare 在线云平台动态 KEGG 富集分析工具对北沙参抗炎靶点基因进行 KEGG 通路富集分析。如图 4a 所示, 北沙参抗炎靶点基因富集于人类疾病 (Human Diseases), 生物体系统 (Organismal

Systems), 新陈代谢 (Metabolism), 环境信息处理 (Environmental Information Processing), 细胞过程 (Cellular Processes), 遗传信息处理 (Genetic Information Processing)等6大类信号通路。选取KEGG富集显著性统计前20条通路绘制气泡图(图4b)。KEGG通路富集分析显示北沙参抗炎靶点涉及多条与炎症密切相关的信号通路,如雌激素信号通路,IL-17信号通路,EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药通路,AGE-RAGE信号通路,PI3K-Akt信号通路等,推测北沙参主要通过这些途径起到抗炎作用^[23-25]。

3 结论

本文基于网络药理学方法,对北沙参活性成分及其对应抗炎靶点进行筛选和分析,构建北沙参抗炎的“成分-靶点-通路”作用机制。结果表明,北沙参主要是以槲皮素等8种活性成分为物质基础,以JUN、CASP3、EGFR、AKT1、HSP90AA1、TGFB1、PGR、MET、PLAU、PIM1、PIK3R1等11个蛋白作为主要作用靶点,经由雌激素信号通路,IL-17信号通路,EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药通路,AGE-RAGE信号通路,PI3K-Akt信号通路等抗炎相关通路起到抗炎作用。本文预测的北沙参这一“多成分-多靶点-多通路”的作用机制,可为进一步深入开展北沙参抗炎作用机制研究提供新的路径和方向。

参考文献

- [1] Low A, Mak E, Rowe J B, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. Ageing Research Reviews, 2019, 53: 100916
- [2] Trépanier M O, Hopperton K E, Mizrahi R, et al. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review [J]. Molecular Psychiatry, 2016, 21(8): 1009-1026
- [3] Alcorn J L. Innate Immunity and Pulmonary Inflammation: A Balance between Protection and Disease [M]. Translational Inflammation: Academic Press, 2019: 153-175
- [4] 闫曙光,许小凡,李倩,等.基于 Notch/NF- κ B/NLRP3 信号通路的巨噬细胞活化与溃疡性结肠炎的研究进展[J].中南大学学报(医学版),2019,44(10):1174-1178
YAN Shu-guang, XU Xiao-fan, LI Qian, et al. Progress in the study of macrophage activation and ulcerative colitis from the Notch/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. Journal of Central South University (Medical Science), 2019, 44(10): 1174-1178
- [5] Zhong Z, Sanchezlopez E, Karin M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment [J]. Cell, 2016, 166(2): 288-298
- [6] Jang J C, Li J, Gambini L, et al. Human resistin protects against endotoxic shock by blocking LPS-TLR4 interaction [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(48): 10399-10408
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2015年版.一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:100
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: 2015 Edition. One [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2015: 100
- [8] Li C, Lin G, Zuo Z. Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of *Radix scutellariae* and its bioactive flavones [J]. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 2011, 32(8): 427-445
- [9] 刘伟,李中燕,田艳,等.北沙参的化学成分及药理作用研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(3):43-46
LIU Wei, LI Zhong-yan, TIAN Yan, et al. Pharmacological effects and chemical components of *Radix glehniae*: research advances [J]. Journal of International Pharmaceutical Research, 2013, 40(3): 43-46
- [10] Ji S, Wang Q, Qiao X, et al. New triterpene saponins from the roots of *Glycyrrhiza yunnanensis* and their rapid screening by LC/MS/MS [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 90: 15-26
- [11] 魏联杰.北沙参化学成分的研究[J].国际中医中药杂志, 2007,29(4):203-204
WEI Lian-jie. Study on chemical compounds of *Radix glehniae* [J]. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2007, 29(4): 203-204
- [12] 于亮,孟俊,徐伟娜,等.北沙参的化学成分及其药理活性研究进展[J].食品与药品,2020,22(1):83-90
YU Liang, MENG Jun, XU Wei-na, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Radix glehniae* [J]. Food and Drug, 2020, 22(1): 83-90
- [13] 马纳,李亚静,范吉平.槲皮素药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(8):221-224
MA Na, LI Ya-jing, FAN Ji-ping. Research progress on pharmacological action of quercetin [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 20(8): 221-224
- [14] 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
ZHOU Xiao-nan, HAN Chao, SONG Peng-yan, et al. Anti-inflammatory effects of luteolin and quercetin *in vitro* [J].

- Progress in Veterinary Medicine, 2017, 38(10): 56-61
- [15] Kleemann R, Verschuren L, Morrison M, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human *in vitro* and *in vivo* models [J]. Atherosclerosis, 2011, 218(1): 44-52
- [16] 刘鸣昊,张丽慧,马庆亮,等.槲皮素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响[J].中成药,2019,41(8):1820-1825
LIU Ming-hao, ZHANG Li-hui, MA Qing-liang, et al. Effects of quercetin on rats with non-alcoholic steatohepatitis [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2019, 41(8): 1820-1825
- [17] 檀昕,程安玮,孙金月,等.茶多酚和槲皮素对炎性脂肪细胞信号通路和炎性因子的影响[J].中国农学通报,2018,34(5): 25-30
TAN Xin, CHENG An-wei, SUN Jin-yue, et al. Effects of tea polyphenols and quercetin on inflammatory adipose cell signaling pathways and inflammatory factor [J]. Chinese Agricultural Science Bulletin, 2018, 34(5): 25-30
- [18] 刘威良,姬昱,黄艾祥. β -谷甾醇的研究及开发进展[J].农产品加工学刊,2019,1:77-79,82
LIU Wei-liang, JI Yu, HUANG Ai-xiang. Research and development progress of β -sitosterol [J]. Academic Periodical of Farm Products Processing, 2019, 1: 77-79, 82
- [19] 周志远,卢群,刘洋,等.豆甾醇的研究及开发进展[J].中国当代医药,2015,22(24):15-17
ZHOU Zhi-yuan, LU Qun, LIU Yang, et al. Research and development progress of stigmasterol [J]. China Modern Medicine, 2015, 22(24): 15-17
- [20] 冯思敏,宁可,邵平,等. β -谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J].中国粮油学报,2018,33(12):80-86,94
FENG Si-min, NING Ke, SHAO Ping, et al. Research on the β -sitosterol and stigmasterol therapeutic effect of acute colitis in mice [J]. Journal of the Chinese Cereals and Oils Association, 2018, 33(12): 80-86, 94
- [21] 杨亮,姚晓远,丁伟.香豆素类化合物的抑菌活性研究[J].天然产物研究与开发,2018,30(2):332-338
YANG Liang, YAO Xiao-yuan, DING Wei. The advances on antibacterial activity of coumarins [J]. Natural Product Research and Development, 2018, 30(2): 332-338
- [22] 孔令雷,胡金凤,陈乃宏.香豆素类化合物药理和毒理作用的研究进展[J].中国药理学通报,2012,28(2):23-26
KONG Ling-lei, HU Jin-feng, CHEN Nai-hong. Advances in pharmacology and toxicology of coumarins [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2012, 28(2): 23-26
- [23] Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, et al. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling [J]. Molecular Systems Biology, 2005, 1(1): 1-17
- [24] Wang D, Dubois R N. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment [J]. Carcinogenesis, 2015, 36(10): 1085-1093
- [25] Sun S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. Nature Reviews Immunology, 2017, 17(9): 545-558

(上接第 99 页)

- [26] 吉梦雯.基于均匀设计的强力旋压连杆衬套工艺参数优化研究[D].太原:中北大学,2019
JI Meng-jie. Research on optimization of process parameters of power spinning connecting rod bushing based on uniform design [D]. Taiyuan: North University of China, 2019
- [27] 苗文娟,刘兰馨,任晶晶,等.响应面法优化大米肽饮料工艺及其贮藏稳定性分析[J].滁州学院学报,2017,19(5): 28-33
MIAO Wen-juan, LIU Lan-xin, RENG Jing-jing, et al. Response surface methodology to optimize the process of rice peptide beverage and its storage stability analysis [J]. Journal of Chuzhou University, 2017, 19(5): 28-33
- [28] 梁贵秋,吴婧婧,董桂清,等.食用桑椹酵素发酵工艺研究[J].食品与发酵科技,2016,52(6):36-40
LIANG Gui-qiu, WU Jing-jing, DONG Gui-qing, et al. Study on fermentation technology of edible mulberry enzyme [J]. Food and Fermentation Sci & Tech, 2016, 52(6): 36-40
- [29] 张春岭,刘慧,刘杰超,等.响应面试验优化红枣乳酸发酵饮料工艺[J].中国食物与营养,2019,25(1):39-42,57
ZHANG Chun-ling, LIU Hui, LIU Jie-chao, et al. Optimization of red jujube lactic acid fermentation beverage technology by response surface experiment [J]. Food and Nutrition in China, 2019, 25(1): 39-42, 57
- [30] Tchabo W, Ma Y, Kwaw E, et al. Statistical interpretation of chromatic indicators in correlation to phytochemical profile of a sulphur dioxide-free mulberry (*Morus nigra*) wine submitted to non-thermal maturation processes [J]. Food Chemistry, 2018, 239: 470-477
- [31] Kwaw E, Ma Y K, Tchabo W, et al. Effect of *Lactobacillus* strains on phenolic profile, color attributes and antioxidant activities of lactic-acid-fermented mulberry juice [J]. Food Chemistry, 2018: 250(1): 148-154