



# 基于网络药理学和分子对接技术探究 马齿苋抑制猪炎症反应的作用机制

谢婕妤,吴昕怡,罗瑞昌,吕正兵,王 丹

(浙江理工大学,a. 生命科学与医药学院;b. 浙江省家蚕生物反应器和生物医药重点实验室,杭州 310018)

**摘 要:** 采用网络药理学和分子对接等技术,挖掘马齿苋抑制猪炎症反应的主要活性成分及关键靶点,探究其可能的作用机制。在中药系统药理学数据库与分析平台和 Uniprot(Universal protein)中筛选马齿苋有效成分及靶点,通过 GeneCards 和疾病靶点数据库,获得炎症相关的靶点;利用 Venn 网站将马齿苋相关靶点与炎症相关靶点进行映射来构建韦恩图,得到马齿苋抗猪炎症的预测靶点。结合 String 数据库和 Cytoscape 软件对预测靶点进一步筛选,获取关键靶点后对其进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,选取排名靠前的关键靶点和活性成分开展分子对接分析。结果表明:筛选得到  $\beta$ -谷甾醇、山柰酚和木犀草素等马齿苋的 10 个潜在药效成分;马齿苋发挥抗炎作用的核心靶点包括 TNF、ALB 和 TP53 等共 90 个,可参与细胞迁移的正调控、炎症反应、细菌源分子的反应等生物过程,涉及癌症、疟疾、MAPK 等信号通路。该研究揭示了马齿苋多成分、多靶点、多途径抑制猪炎症反应的作用机制,为其在实际畜牧养殖中治疗由炎症反应所导致的猪腹泻性相关疾病的具体机制提供理论依据。

**关键词:** 网络药理学;马齿苋;猪;炎症;分子对接

**中图分类号:** R285

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-3851(2024)04-0548-10

**引文格式:** 谢婕妤,吴昕怡,罗瑞昌,等. 基于网络药理学和分子对接技术探究马齿苋抑制猪炎症反应的作用机制[J]. 浙江理工大学学报(自然科学),2024,51(4):548-557.

**Reference Format:** XIE Jieyu, WU Xinyi, LUO Ruichang, et al. Exploring the mechanism of *Portulaca oleracea* inhibiting inflammatory response in pigs based on network pharmacology and molecular docking techniques[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University,2024,51(4):548-557.

## Exploring the mechanism of *Portulaca oleracea* inhibiting inflammatory response in pigs based on network pharmacology and molecular docking techniques

XIE Jieyu, WU Xinyi, LUO Ruichang, LÜ Zhengbing, WANG Dan

(a. College of Life Sciences and Medicine; b. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Silkworm  
Bioreactor and Biomedicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

**Abstract:** Using such technologies as network pharmacology and molecular docking, the study explored the main active components and key targets of *portulaca oleracea* in inhibiting pig inflammatory response, and investigated its mechanism of action. Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform and Uniprot (Universal Protein) were used to screen the active components of *portulaca oleracea* and their action targets. The GeneCards and Therapeutic Target Database were used to obtain inflammation-related targets. Using the website of Venn, the study constructed a Venn diagram by mapping *portulaca oleracea*-related targets and inflammation-related targets, obtaining the predicted targets of *portulaca oleracea* inhibiting inflammation in pigs. The

收稿日期:2023-10-13 网络出版日期:2024-03-14

基金项目:浙江大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划项目(团委[2023]5号)

作者简介:谢婕妤(1999—),女,江苏无锡人,硕士研究生,主要从事制药工程方面的研究。

通信作者:王 丹,Email:februarydan@zstu.edu.cn

predicted targets were further screened by the database of String and the software of Cytoscape. After the key targets were obtained, GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were carried out, and the top-ranked key targets and active ingredients were finally selected to conduct molecular docking studies. The results show that a total of 10 potential pharmacological components, such as  $\beta$ -sitosterol, kaempferol and lignans, are obtained. *portulaca oleracea* exerts anti-inflammatory effects through 90 core targets including TNF, ALB and TP53. These targets participate in many biological processes such as positive regulation of cell migration, inflammatory response, and the response of molecules of bacterial origin, and are involved in the signaling pathways, such as cancer, malaria, and MAPK. This study reveals the mechanism of action of *portulaca oleracea* as a multi-component, multi-target and multi-pathway inhibitor of porcine inflammatory response, and provides a theoretical basis for its specific mechanism of treating porcine diarrhea-related diseases caused by inflammatory response in actual animal husbandry.

**Key words:** network pharmacology; *portulaca oleracea*; pig; inflammation; molecular docking

## 0 引言

炎症(Inflammation)是机体在受到创伤、感染等刺激后所出现的一种以防御反应为主的基本病理过程,可表现为红、肿、热、痛和机能障碍<sup>[1]</sup>。过度的炎症反应造成组织器官功能暂时下降,使机体内环境稳态失衡,进而引发疾病<sup>[2]</sup>。家畜的炎症性疾病发病率较高,是造成养殖业经济损失的主要因素之一。在生猪养殖过程中,猪的炎症反应通常表现为腹泻,而腹泻也一直是严重影响和制约各种规模化养猪场经济效益的重要因素。在规模猪场中,猪死亡总数的60%~70%约为仔猪的死亡,其中因腹泻导致的死亡数高达20%<sup>[3]</sup>。感染沙门氏菌、魏氏梭菌及猪流行性腹泻病毒等病原微生物的猪出现肠道炎症反应,造成腹泻,可引发猪的群体性流行性腹泻<sup>[4-5]</sup>;而以马齿苋(*Portulaca oleracea*)等为代表的中草药替代抗生素用于防治猪腹泻等相关炎症性疾病取得了良好的疗效<sup>[6]</sup>。

马齿苋是一种传统的药用植物,其味酸、性寒,具有清热利湿、凉血和解毒等功效;现代药理学研究表明,其具有抗菌、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤、神经保护及降糖等多种活性,临床上常用于治疗细菌性痢疾、急性胃肠炎和急性阑尾炎等<sup>[7]</sup>。此外,马齿苋作为药食两用植物具有天然“抗生素”的美誉,因易得且成本低,在养猪业临床上的使用也较为广泛。鲜马齿苋1000 g和龙芽草250 g,清水煎熬后,将煎液或连同药渣拌入猪饲料,可防治猪白痢病<sup>[8]</sup>。在未经输液和其他任何处理的情况下,仅服用马齿苋煎煮液,就可治愈猪胃肠炎<sup>[9]</sup>。马齿苋、六月雪根、地锦草和铁苋菜各65 g,叶下珠45 g,煎汁灌服,可治疗仔猪黄痢<sup>[10]</sup>。

马齿苋对猪的传染性肠胃炎、仔猪的黄、白痢疾以及仔猪的早期断奶等引起的腹泻均具有较好的疗效<sup>[11-12]</sup>,但马齿苋治疗因肠道炎症反应而引发的猪腹泻确切机制尚未见报道。

网络药理学基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用的关系,能够系统综合地观察马齿苋对于猪炎症性腹泻的干预与影响。本文利用药理学数据库,结合疾病靶点数据库<sup>[13]</sup>,分析马齿苋中抑制猪炎症反应的主要活性成分、作用的核心靶点以及显著的通路,为揭示马齿苋作用提供科学的依据,为开发抗猪炎症性腹泻药物提供的理论基础。

## 1 方法

### 1.1 马齿苋活性成分的筛选

利用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)对马齿苋中的活性成分进行筛选,在搜索框输入马齿苋,根据TCMSP官网标准将搜索结果按照口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 和类药性(Drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$ 进行筛选,共搜索到10个有效成分,依照分子标识号、中文名、OB和DL值的顺序记录成表。

### 1.2 马齿苋活性成分中靶点蛋白名称转换及构建“马齿苋活性成分-作用靶点”网络关系

采用UniProt数据库中的检索系统——UniProt Knowledgebase (UniprotKB)检索与马齿苋药效相关的靶点蛋白名称,筛选出针对“猪”的靶标基因名称,把获得的基因名称导入到Excel表中,删除重复项得到所有可能的蛋白名称。通过Cytoscape 3.9.1软件构建“马齿苋药效组分—潜在靶点”网络图。

### 1.3 炎症相关靶点的获取及蛋白质互作网络的构建

在 Genecards 和疾病靶点数据库 (Therapeutic target database, TTD) 中,通过关键词“inflammation”进行检索,获取炎症相关靶点信息,并将其整合到 Excel 表格中;将上述筛选到的马齿苋活性成分相关靶点与炎症相关靶点导入 Venn 平台进行映射进而构建韦恩图,获得马齿苋抑制猪炎症反应的预测靶点;进一步将结果导入 STRING 数据库,在线构建马齿苋抑制炎症预测靶点的蛋白质互作 (Protein-protein interaction, PPI) 网络图,通过 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化,绘制 PPI 网络图。

### 1.4 关键靶点的 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析

利用 Metascape 数据库对关键作用靶点进行 GO 注释分析,从细胞组成 (Cellular component, CC)、分子功能 (Molecular function, MF) 和生物过程 (Biological process, BP) 进行筛选,获得 GO 注释结果;再选择 KEGG 通路,设置  $p < 0.01$ , 获得马齿苋抑制猪炎症反应的潜在通路。

### 1.5 “成分-靶点-通路”网络图的构建

将马齿苋活性成分与关键靶点的对应关系和重要通路的关键靶点的对应关系导入 Cytoscape 3.9.1 软件中,构建“成分-靶点-通路”网络图。

### 1.6 分子对接验证

从 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 检索马齿苋抑制炎症反应的关键靶点,筛选猪来源的蛋白,并下载其晶体结构,利用 AutoDock 软件进行修饰,以达到降低靶点能量的目的;在 TCMSP 数据库中下载马齿苋活性成分的 MOL2 格式,利用 AutoDock 软件对活性组分进行去配基、加氢、加电荷、确定配体的路径以及进行可旋转键的搜索与定义;使用 AutoDockVina 对马齿苋活性成分与关键靶点展开半柔性对接,选取对接结合能打分排序前 5 位的最佳结合构象用于对接结合模式分析,并用 PYMOL 软件进行分子对接作图。

## 2 结果与讨论

### 2.1 马齿苋活性成分

利用 TCMSP 筛选得到马齿苋中的有效化学成分 (见表 1)。由表 1 可知,根据 TCMSP 官网所要求的  $OB \geq 30\%$  及  $DL \geq 18$  的筛选标准,共筛选得到花生四烯酸、环阿屯醇、 $\beta$ -胡萝卜素、 $\beta$ -谷甾醇、山柰酚、香叶木素、木犀草素、异甜菜素、异甜菜甙和槲皮素共

10 种马齿苋的有效活性成分。木犀草素不仅能改善 DSS 诱导的小鼠结肠炎<sup>[14]</sup>,还可以抑制非洲猪瘟病毒的复制<sup>[15]</sup>;槲皮素可有效缓解猪流行性腹泻病毒感染导致的仔猪肠道损伤,提高仔猪肠道抗氧化能力以及空肠脂质代谢的能力<sup>[16]</sup>;山柰酚可以降低兼性厌氧菌,改善肠道上皮细胞的屏障损伤,从而减轻肠道炎症反应<sup>[17]</sup>。此外,马齿苋中的  $\beta$ -胡萝卜素、香叶木素等也具有一定程度的肠道抗炎活性<sup>[18-19]</sup>。

表 1 马齿苋的有效活性成分

分子 ID	中文名	OB/%	DL
MOL001439	花生四烯酸	45.57	20
MOL003578	环阿屯醇	38.69	78
MOL002773	$\beta$ -胡萝卜素	37.18	58
MOL000358	$\beta$ -谷甾醇	36.91	75
MOL000422	山柰酚	41.88	24
MOL005100	香叶木素	47.74	27
MOL000006	木犀草素	36.16	25
MOL006657	异甜菜素	59.73	52
MOL006662	异甜菜甙	30.16	52
MOL000098	槲皮素	46.43	28

### 2.2 马齿苋活性成分-潜在作用靶点网络构建

将上述筛选得到的马齿苋 10 种活性成分进行潜在作用靶点预测,并对靶点基因名进行修正,结合 Uniprot 数据库,最终共得到 162 个独立的靶点。将马齿苋 10 个活性成分及 162 个潜在作用靶点通过 Cytoscape 3.9.1 软件可视化,构建了“马齿苋活性成分-潜在作用靶点”网络 (见图 1)。由图 1 可见:马齿苋的 10 个活性成分与预测靶点之间存在着错综复杂的相互作用。

### 2.3 马齿苋活性成分抑制猪炎症反应的靶点预测及蛋白互作图

在 Genecards 和 TTD 数据库中,输入关键词“inflammation”进行检索,获得与炎症相关的靶点分别为 1327 个和 155 个。对上述筛选结果进行整合,删除重复项,得到 1437 个药物靶点。将 162 个马齿苋活性成分靶点与 1437 个疾病靶点导入韦恩平台,对其进行映射,构建韦恩图 (见图 2)。由图 2 可见,马齿苋抑制猪的炎症反应的预测靶点有 90 个。将这 90 个预测靶点导入 String 数据库构建 PPI 网络,得到蛋白互作关系图 (图 3)。由图 3 可见,靶点之间产生连线表明可以相互作用,连线越多的靶点表明在马齿苋活性成分抑制猪炎症反应中发挥越关键的作用。进一步将上述结果以 TSV 格式导出到 Cytoscape 3.9.1 软件,进行可视化绘制蛋白互作网络。



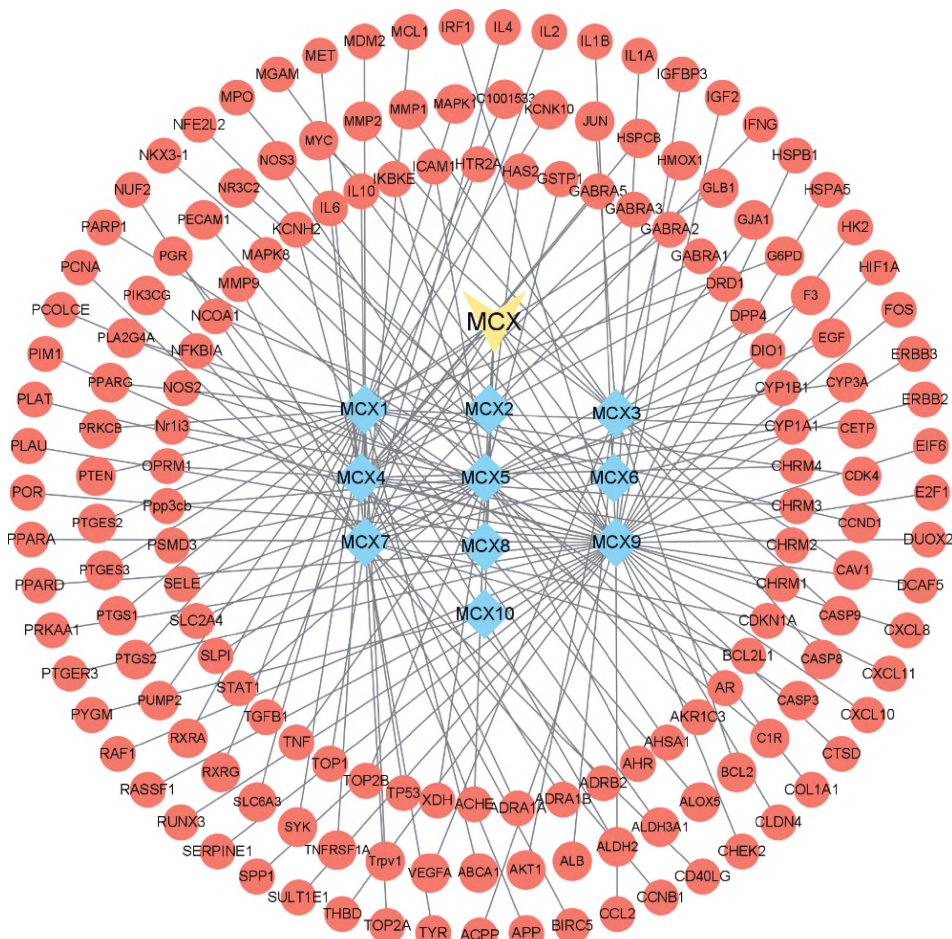


图 1 马齿苋活性成分-潜在作用靶点图

注:黄色代表马齿苋,蓝色代表马齿苋的 10 种活性成分,红色代表马齿苋的 10 种活性成分所对应的“猪”源靶点。

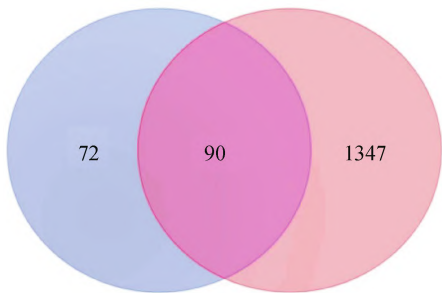


图 2 马齿苋活性成分靶点与猪炎症靶点交集韦恩图

注:蓝色区域为马齿苋活性成分的有效靶点,桔色区域为疾病数据库所含的全部靶点,两种颜色交集区域即马齿苋抑制猪的炎症反应的预测靶点。

为使结果更直观,网络中节点大小通过度值来体现,度值越大,节点越大,其所代表的关键作用靶点在网络中就越重要,最内两圈颜色较深、较大的节点,如 TNF、ALB、TP53 及 IL-6 等都是较为关键的靶点(见图 4)。将排名前 10 的靶点绘制成表格(见表 2)。TNF 和 IL-6 是由单核细胞和巨噬细胞产生的最重要的细胞因子,可以介导机体炎症的全身效应,在体内,适量的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  对感染是有益

的,过量产生就是有害的,如在猪流行性腹泻病毒引发仔猪出现严重腹泻时,IL-6 和 TNF- $\alpha$  明显升高<sup>[20]</sup>。CRP/ALB 则是一种新的炎症标志物,是 CRP 与 ALB 的复合标志物,可以反映机体的炎症及营养状况<sup>[21]</sup>;TP53 作为转录因子,可以调控细胞周期、炎症反应和细胞凋亡等<sup>[22-24]</sup>。

#### 2.4 关键作用靶点的生物功能预测、作用通路分析及“成分-靶点-通路”网络的构建

通过 Metascape 数据库对马齿苋活性成分抑制猪炎症反应的关键靶点进行 GO 注释分析,根据“ $p < 0.01$ ”的筛选依据,GO 富集结果得出 1719 条条目,其中 BP 有 1512 条,CC 有 70 条,MF 有 137 条,各取前 10 条进行可视化处理得到 GO 生物学模块(见图 5)。图 5 显示:BP 模块中富集度较高的条目主要集中在细胞迁移的正调控(Positive regulation of cell migration)、细菌源分子的反应(Response to molecule of bacterial origin)、氧气水平的反应(Response to oxygen levels)、炎症反应(Inflammatory response)、细胞增殖的负调控





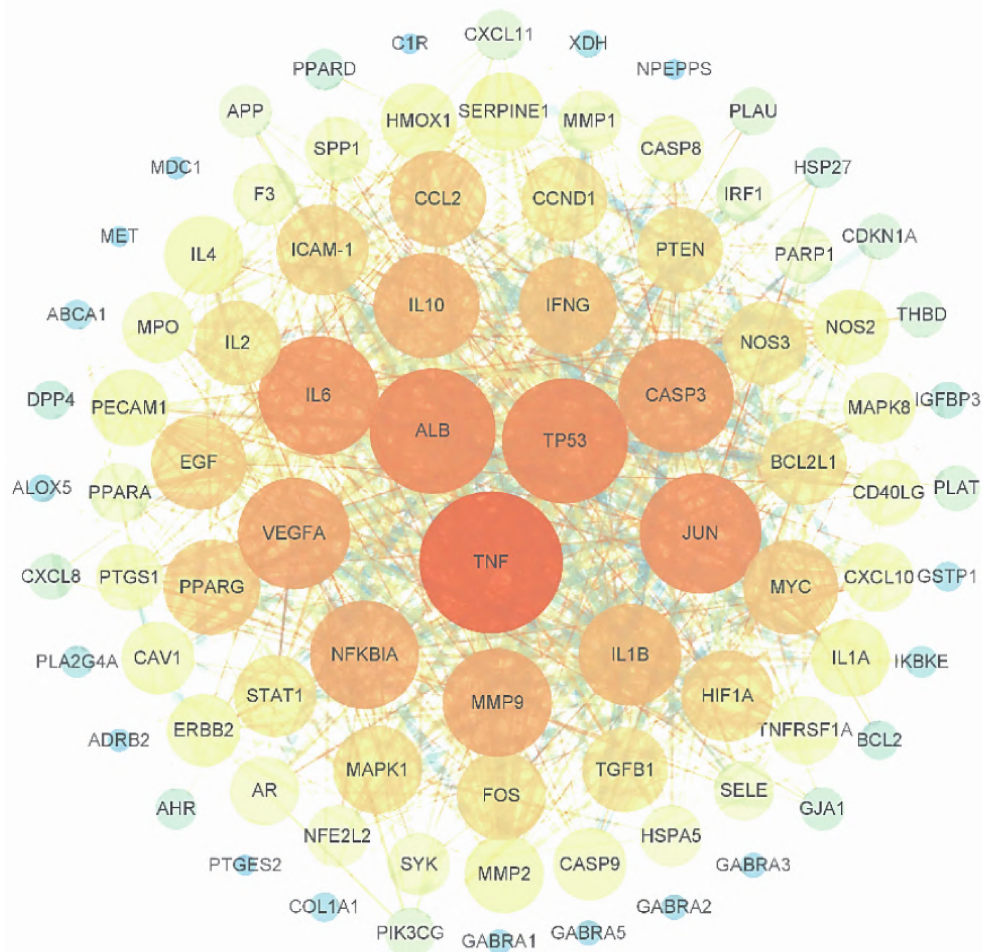


图 4 马齿苋主要成分抑制猪炎症反应的靶点图

注:圆圈均代表马齿苋主要成分抑制猪炎症反应的靶点;连线代表两圆圈的互作关系。  
圆圈颜色越深、越大,且连线越多,代表其在马齿苋主要成分抑制猪炎症反应中发挥的作用越大。

表 2 马齿苋抑制猪炎症反应的关键靶点

英文缩写	中文全称(英文全称)	度值
TNF	肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor)	69
ALB	白蛋白(Albumin)	58
TP53	细胞肿瘤抗原 p53(Cellular tumor antigen p53)	58
JUN	智人 Jun 原癌基因(Homo sapiens Jun proto-oncogene)	55
IL6	白细胞介素-6(Recombinant Interleukin 6)	54
CASP3	胱天蛋白酶 3(Recombinant Caspase 3)	51
VEGFA	血管内皮生长因子 A(Vascular endothelial growth factor A)	49
NFKBIA	核因子 $\kappa$ B 抑制剂 $\alpha$ (Nuclear factor-kappa-B-inhibitor alpha)	47
MMP9	基质金属蛋白酶 9(Matrix metalloproteinase 9)	47
IL10	白细胞介素-10(Recombinant Interleukin 10)	45

2.5 分子对接结果

根据度值,将马齿苋的活性成分以及马齿苋抑制猪炎症反应的关键靶点进行排序,绘制马齿苋有效活性成分度值表(见表 3)。从表 3 中取度值排序前 5 位的马齿苋活性成分(槲皮素、花生四烯酸、山柰酚、木犀草素和  $\beta$ -谷甾醇),并从表 2 中取前 5 位

的关键靶点(TNF、ALB、TP53、JUN 和 IL6),依次对它们进行分子对接,结果见图 8 所示。从图 8 可见:前 25 组蛋白受体-活性成分对接结果中有 9 组结合能均低于-5.0,表明对接结果良好,马齿苋的活性成分如槲皮素、山柰酚和木犀草素均能与 TNF 和 ALB 等靶点进行半柔性对接,其中 ALB 靶点与

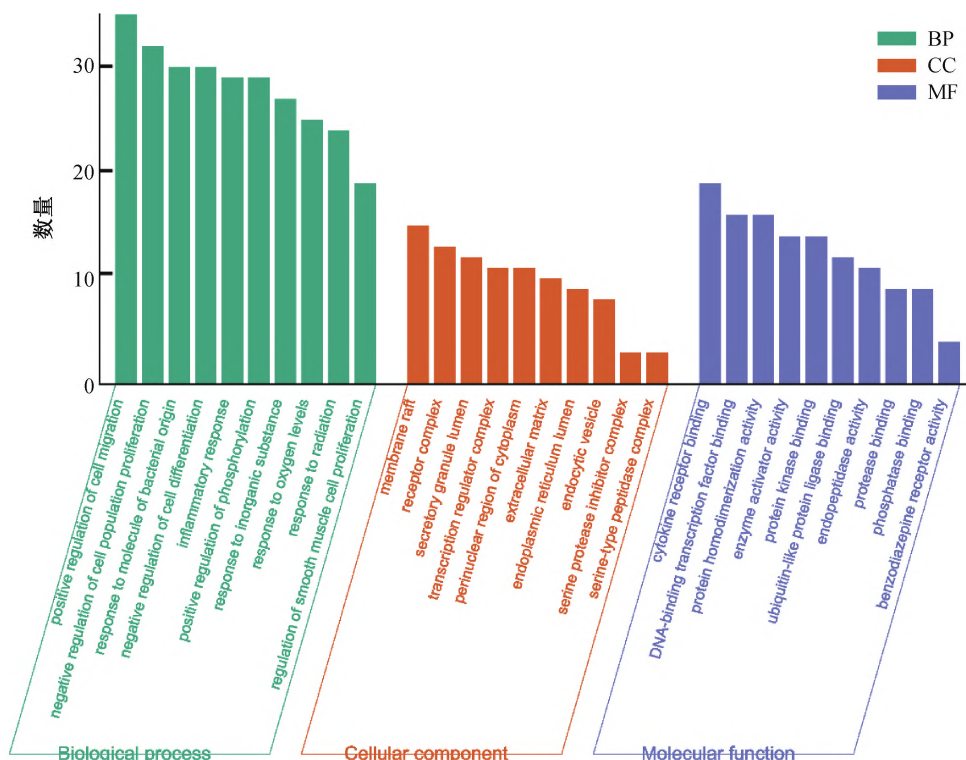


图 5 GO 生物学模块

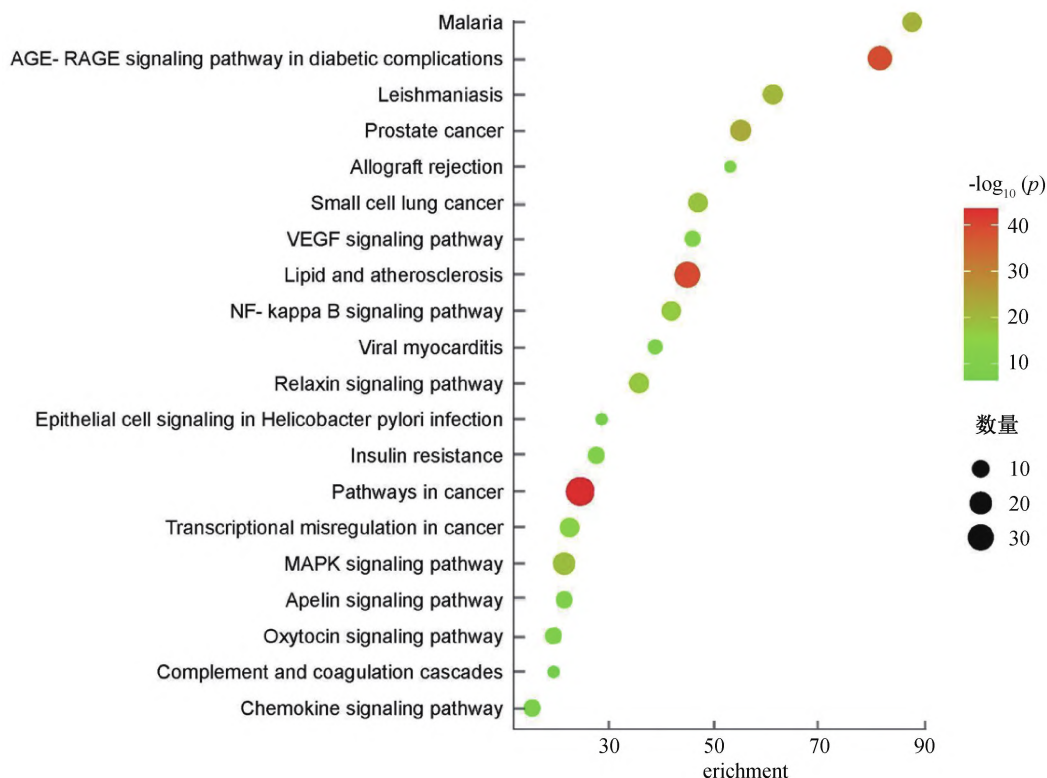


图 6 KEGG 富集分析图前 20 条通路

$\beta$ -谷甾醇的结合能最低,为 $-8.62 \text{ kcal/mol}$ ,结合最稳定。选取结合能最低的前 5 个组合,即  $\beta$ -谷甾醇与 ALB、木犀草素与 ALB、 $\beta$ -谷甾醇与 IL6、 $\beta$ -谷甾醇与 TNF、山柰酚与 ALB,利用 pymol 软件进行对

接可视化,使分子对接结果更直观(见图 9)。

### 3 结 论

本文采用网络药理学和分子对接方法对马齿苋



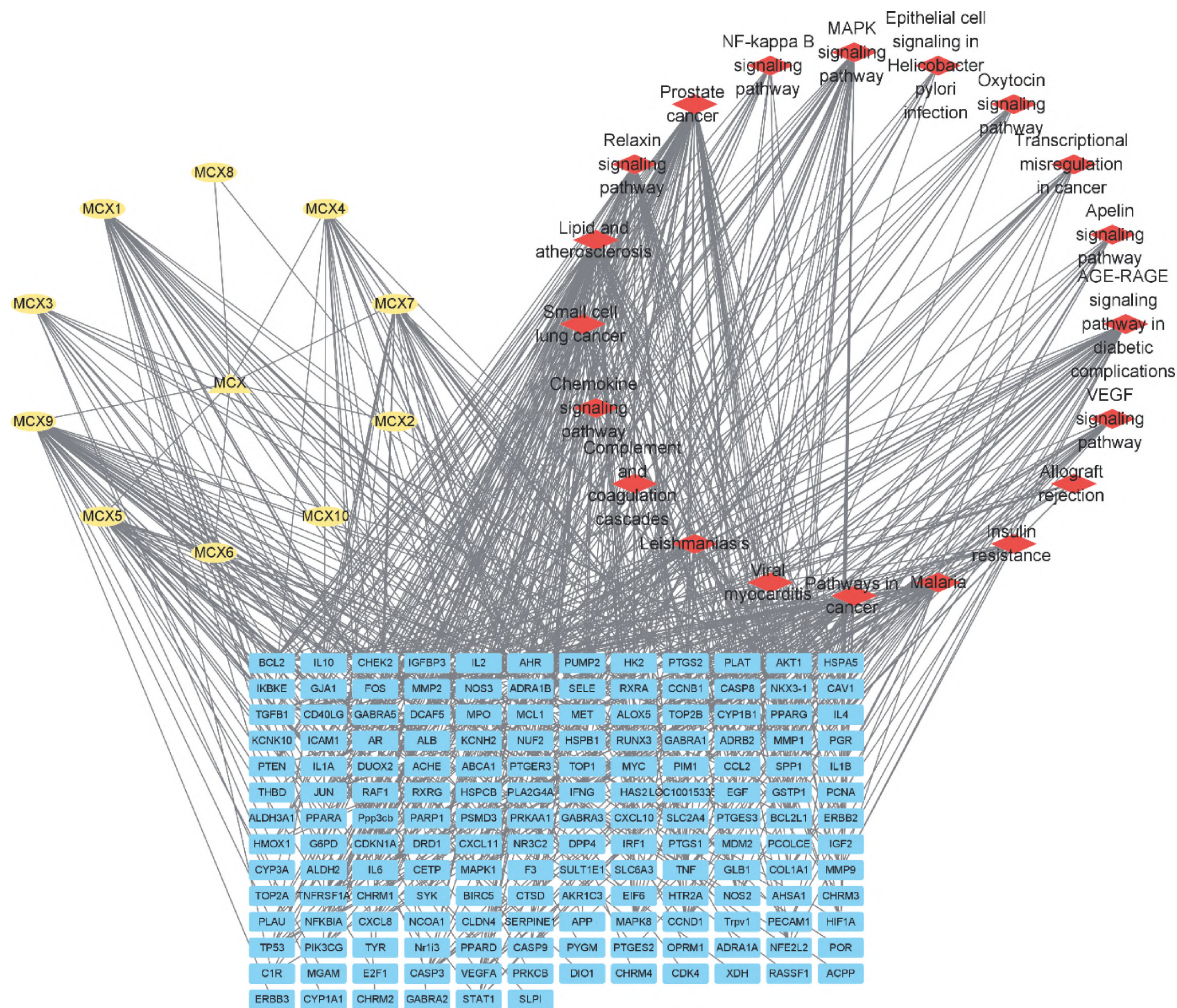


图 7 “成分-靶点-通路”图

注:MCX 代表马齿苋,黄色部分为马齿苋的 10 个主要活性成分,蓝色部分为马齿苋活性成分抑制猪炎症反应的 162 个关键靶点,红色部分为关键靶点的重要的 20 条富集通路,连线代表两者间的互作关系。

表 3 马齿苋有效活性成分度值

中文名	度值	中间性	紧密性
槲皮素	45	0.23	0.41
花生四烯酸	31	0.17	0.40
山奈酚	27	0.16	0.39
木犀草素	25	0.11	0.38
$\beta$ -谷甾醇	20	0.16	0.37
$\beta$ -胡萝卜素	16	0.04	0.37
异甜菜苷	2	0.01	0.33
异甜菜素	2	0.01	0.33
香叶木素	2	0.01	0.33
环阿屯醇	2	0.01	0.33

注:中间性指的是一个节点担任连接其他两个节点之间最短路的“桥梁”的次数,一个节点充当“桥梁”的次数越高,它的中间性就越高;亲密性则指的是一个节点距离其他节点越近,它的亲密性越高。这两个指标也进一步证实了排名靠前的靶点的重要性。

抑制猪炎症反应的活性成分与潜在靶点等的生物学

机制进行了探索性分析,为马齿苋在兽医临床上的应用提供理论数据支持。本研究主要结论如下:

a)马齿苋主要活性成分中的槲皮素和木犀草素等可能是马齿苋抑制猪炎症反应的药效学基础,为相关药物开发提供了更精确的指向。

b)TNF、IL6、ALB 和 TP53 为马齿苋抑制猪炎症反应的关键靶点;分子对接的结果也证实马齿苋中的有效活性成分与上述关键靶点结合活性强,TNF、IL6、ALB 和 TP53 靶点可能在马齿苋抑制猪炎症反应中起重要作用。

c)马齿苋中的槲皮素和木犀草素等有效活性成分通过调控 NF- $\kappa$ B 等信号通路,作用于 TNF、IL6 等主要炎症靶点,从而发挥抑制猪炎症反应的作用;为后续进一步开展细胞及动物实验,以期明确马齿苋抗猪炎症反应的关键作用靶点及信号通路奠定理论基础。



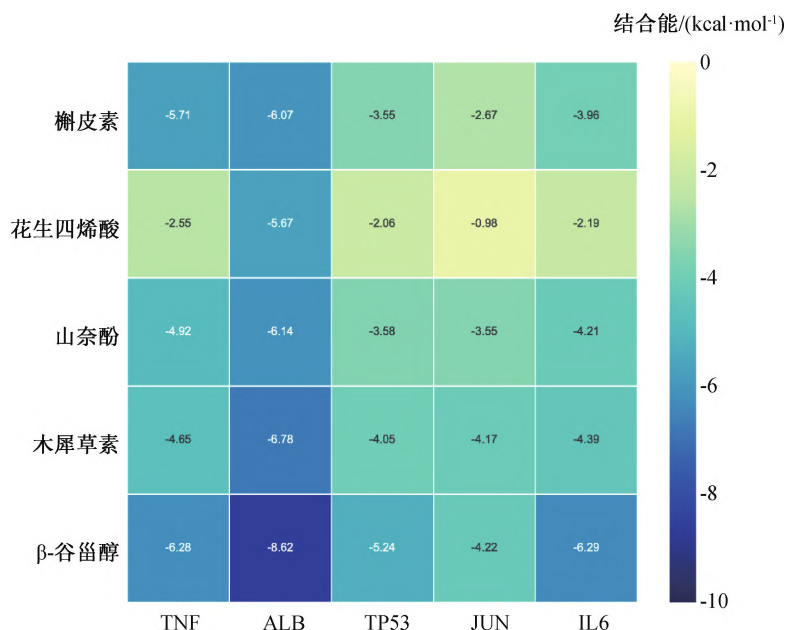


图 8 分子对接结合能图

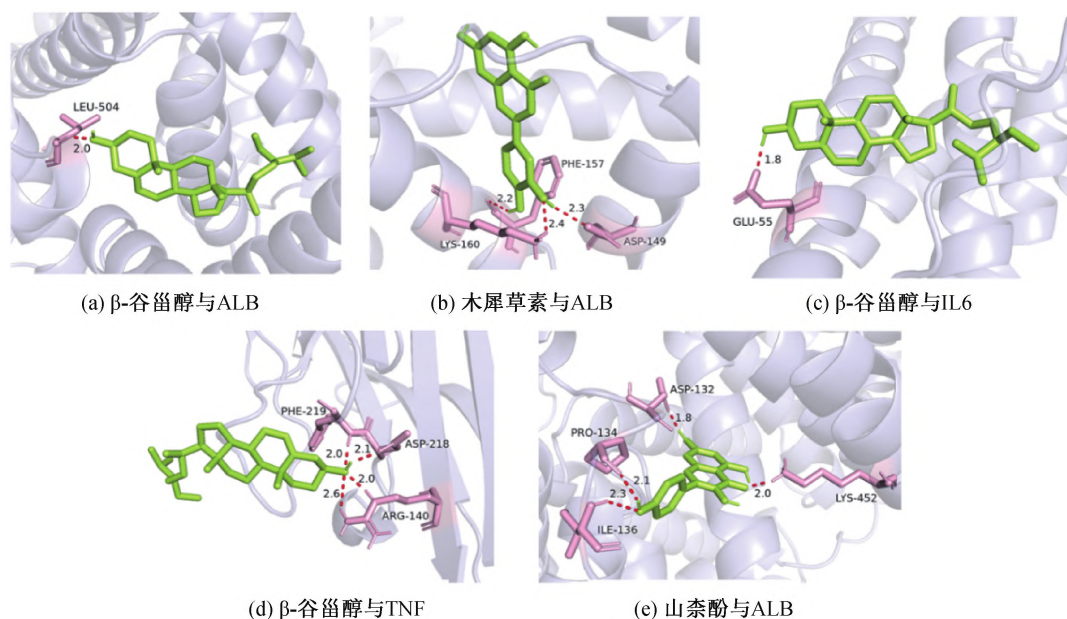


图 9 马齿苋的部分核心化合物与猪炎症反应关键靶点的分子对接模式

注:图中灰色螺旋状部分代表靶点蛋白,绿色棍状结构代表马齿苋有效活性成分的分子结构,粉色棍状结构则代表马齿苋有效活性成分与靶点蛋白连接的具体氨基酸残基,红色虚线则表示氢键的长度。

## 参考文献:

- [1] Larsen G L, Henson P M. Mediators of inflammation [J]. Annual Review of Immunology, 1983, 1: 335-359.
- [2] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. Nature, 2008, 454(7203): 428-435.
- [3] 朱长生, 王勇飞. 马齿苋的生理作用及在猪饲料中的应用[J]. 饲料广角, 2016(12): 39-41.
- [4] 焦安琪, 郭效珍, 陈智, 等. 猪流行性腹泻病毒变异株分离鉴定及攻毒模型建立[J]. 生物学杂志, 2023, 40(3): 69-73.
- [5] 莫光湖. 关于猪腹泻疾病的治疗研究[J]. 中国动物保健, 2023, 25(6): 26-27.
- [6] 王鑫源, 董晓雪, 张莹, 等. 中草药替代抗生素在猪生产中的应用研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2022(17): 42-45.
- [7] 张喜军, 诸婧, 许惠华. 马齿苋在皮肤病中的临床应用[J]. 中国社区医师, 2019, 35(13): 120-122.
- [8] 郭金海. 马齿苋治疗猪白痢病[J]. 福建农业, 1996(1): 26-27.

- 16.
- [9] 刘燕, 蒋明琴. 利用马齿苋治疗猪胃肠炎的研究[J]. 当代畜禽养殖业, 2015(8): 3-4.
- [10] 颜邦斌. 马齿苋治猪病妙方[J]. 农村百事通, 2005(12): 50-51.
- [11] 李志君, 鲁孟佳, 张雯, 等. 中药复方对猪源多重耐药大肠埃希氏菌的耐药性消除研究[J]. 动物医学进展, 2022, 43(2): 76-80.
- [12] 陆华生, 林柏良. 马齿苋治疗猪胃肠炎的效果分析[J]. 兽医导刊, 2020(9): 111.
- [13] 彭修娟, 许海燕, 陈衍斌, 等. 当归六黄汤治疗糖尿病的网络药理学作用机制分析[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 952-958.
- [14] Xue L W, Jin X S, Ji T T, et al. Luteolin ameliorates DSS-induced colitis in mice via suppressing macrophage activation and chemotaxis[J]. International Immunopharmacology, 2023, 124: 1567-5769.
- [15] Chen Y, Guo Y C, Song Z B, et al. Luteolin restricts ASFV replication by regulating the NF- $\kappa$ B/STAT3/ATF6 signaling pathway[J]. Veterinary Microbiology, 2022(273):109527.
- [16] 王帅杰, 谭子涵, 李晗博, 等. 槲皮素对 PEDV 感染幼龄仔猪肠道形态、抗氧化功能及空肠脂质代谢基因表达的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49(9): 3391-3399.
- [17] 王晓杰. 山柰酚对脱氧雪腐镰刀菌烯醇致肠道屏障损伤的预防作用及机制[D]. 无锡: 江南大学, 2021: 1-117.
- [18] Fuke N, Aizawa K, Suganuma H. Effect of combined consumption of lactobacillus brevis KB290 and  $\beta$ -carotene on minor diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome-like symptoms in healthy subjects: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial[J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2017, 68(8): 973-986.
- [19] 杨阳, 曹俊阳, 周协琛, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨马齿苋治疗腹泻型肠易激综合征靶点分析[J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2023, 35(4): 87-95.
- [20] Sun P, Wang M G, Li J, et al. Inhibitory effect of buddlejasaponin IVb on porcine epidemic diarrhea virus *in vivo* and *in vitro* [J]. Veterinary Microbiology, 2022, 272: 109516.
- [21] Liu Z, Shi H, Chen L. Prognostic role of pre-treatment C-reactive protein/albumin ratio in esophageal cancer: A meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1161.
- [22] Hu W, Chen S, Thorne RF, et al. TP53, TP53 target genes (DRAM, TIGAR), and autophagy [J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019, 1206: 127-149.
- [23] Pietrocola F, Izzo V, Niso-Santano M, et al. Regulation of autophagy by stress responsive transcription factors[J]. Seminars in Cancer Biology, 2013, 23(5): 310-322.
- [24] Chappell W H, Candido S, Abrams S L, et al. Influences of TP53 and the anti-aging DDR1 receptor in controlling Raf/MEK/ERK and PI3K/Akt expression and chemotherapeutic drug sensitivity in prostate cancer cell lines[J]. Aging, 2020, 12(11): 10194-10210.
- [25] Wang L, Qiao X, Zhang S, et al. Porcine transmissible gastroenteritis virus nonstructural protein 2 contributes to inflammation via NF- $\kappa$ B activation[J]. Virulence, 2018, 9(1): 1685-1698.
- [26] 卢晓星, 张小强, 苗歆雨, 等. 原花青素对 LPS/ATP 诱导的 NLRP3 炎症小体激活及 NF- $\kappa$ Bp65 磷酸化的抑制作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020(8): 1111-1118.

(责任编辑:张会巍)