

基于整合药理学平台预测黄芩-黄连对溃疡性结肠炎的作用靶点*

肖戈[#] 陆文洪

(湖南中医药大学第二附属医院 长沙 410005)

摘要:目的:基于网络药理学,预测黄芩-黄连药对治疗溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)的有效活性成分及其潜在的作用机制。方法:以“黄芩-黄连”药对为检索词,在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)中按条件查找,逐步筛选出相应活性成分及潜在作用靶点;然后在 GeneCards 数据库中查找出 UC 的疾病靶基因;通过软件分析,得出活性成分与靶点之间,以及疾病各靶点蛋白之间的相互关系,并通过 GO 和 KEGG 富集分析获得黄芩-黄连药对治疗 UC 的潜在作用靶点和通路。结果:通过查找有效成分,分析出黄芩-黄连药对中有有效活性成分共 51 个,其中与 UC 密切相关的靶点共 136 个;通过 GO 富集分析得到 2 226 条与生物过程相关的条目,采用 KEGG 通路富集分析得到 165 条潜在信号通路。结论:磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和 AKT 蛋白酶 b (PI3K-AKT),丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)可能是黄芩-黄连药对治疗 UC 调控的主要信号通路,涉及的靶点包括肿瘤蛋白 53(TP53)、丝/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、转录因子 JUN、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK1)、肿瘤坏死因子(TNF)等,为实验验证该药对治疗 UC 的作用机制提供了证据。

关键词:溃疡性结肠炎;黄芩-黄连药对;网络药理学;作用机制

Prediction of Target of Huangqin-Huanglian Drug Pair in the Treatment of Ulcerative Colitis Based on Integrated Pharmacology Platform*

XIAO Ge[#], LU Wen-hong

(The Second Affiliated Hospital of Hunan University of traditional Chinese medicine, Changsha410005)

Abstract: Objective: To predict the effective active components and potential mechanism of Huangqin-Huanglian drug pair in the treatment of ulcerative colitis (UC) based on network pharmacology. Methods: Took "Huangqin-Huanglian" drug pair as the key word, the corresponding active components and potential targets were gradually screened out according to the conditions in the pharmacology database and analysis platform of Traditional Chinese medicine System (TCMSP). Then, the disease target genes of UC were found in GeneCards database. Through software analysis, the relationship between active components and targets, as well as the target proteins of diseases was obtained, and the potential target and pathway of Huangqin-Huanglian drug pair on the treatment of UC were obtained through GO and KEGG enrichment analysis. Results: By searching for the effective components, 51 effective active components of Huangqin-Huanglian drug pair were analyzed, including 136 targets closely related to UC; 2 266 entries related to biological processes were obtained by GO enrichment analysis, and 165 potential signal pathways were obtained by KEGG pathway enrichment analysis. Conclusion: PI3K-AKT and MAPK may be the main signaling pathways regulated by Huangqin-Huanglian drug pair in the treatment of UC. The targets involved include TP53, AKT1, JUN, MAPK1 and TNF, which provides evidence for the experimental verification of the mechanism of the drug in the treatment of UC.

Key words: Ulcerative colitis; Huangqin-Huanglian drug pair; Network pharmacology; Mechanism of action

中图分类号: R96

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.02.001

* 基金项目:湖南省教育厅科学研究项目(编号:20C1422)

通信作者:肖戈, E-mail:847614792@qq.com

溃疡性结肠炎 (Ulcerative Colitis, UC) 是一种慢性、特发性、非特异性的肠道炎症性疾病,常引起慢性炎症和结肠黏膜层损伤^[1],病变部位可累及整个结肠^[2],以腹泻、脓液、便血、体质量减轻等为主要临床症状,易反复发作,对患者的生活质量造成极为严重的影响^[3]。流行病学调查发现,UC 在亚洲人群中的年发病率约为 6.3 例/10 万人,且发病率呈逐年上升^[4]。由于目前对 UC 的病因和发病机制不明确,治疗仍以药物控制症状为主。中医学将 UC 归属于“脏毒、肠癖、泄泻、肠风、肠痛”等疾病范畴。中医认为湿热是本病发病的基本病理因素之一,在该病的发病和治疗过程中有重要影响^[5],因此中药治疗多以清热燥湿为主。大量研究表明中药有助于改善 UC 患者的临床症状,且中药联合西药能提高该病的治疗效果^[6]。中药作为维持治疗药物在肠道炎症性疾病专家共识意见中也被推荐用于 UC 的治疗^[7]。性味苦寒的黄芩-黄连是清热燥湿的经典药对,二者均入大肠经,擅于清除肠道湿热,在 UC 的临床治疗过程中,二者常常相须而用以增强药效。临床研究发现,葛根芩连汤^[8]、半夏泻心汤^[9]、黄连解毒汤^[10]和芍药汤^[11]均对 UC 有很好的临床疗效,而黄芩-黄连作为药对,是这些方药的主要药味组成。且基于数据分析显示,黄芩-黄连在炎性肠病的治疗中用药频次及药物关联度均较高^[12]。然而,尚未有研究对黄芩-黄连药对治疗 UC 的有效成分和靶点机制进行报道。本研究基于网络药理学分析,对黄芩-黄连药对治疗 UC 的活性成分及靶点机制进行预测,为临床应用黄芩-黄连药对治疗 UC 及进一步实验探寻其作用机制提供理论依据。现报道如下:

1 数据库与分析方法

1.1 查找黄芩-黄连药对活性成分以及作用靶点 将“黄芩”和“黄连”输入中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 中进行查找,根据药动学 (ADME) 条件筛选出有效成分:选择口服生物利用度 $\geq 30\%$ 的有效成分,且其类药性必须 ≥ 0.18 ,同时根据疾病特点将人结肠腺癌 Caco-2 细胞渗透性设定为 ≥ -0.4 ,按照设定参数进行筛选。同时在数据库中查找两味药物的 targets,通过 Perl 软件对靶点信息进行筛选,以获得相应药物活性成分及相应的靶点信息。并通

过 Unitprot 转化为统一的 gene symbol。

1.2 黄芩-黄连药对治疗 UC 的关键靶点筛选 以“ulcerative colitis”为关键词,分别在 GeneCard 和 PharmGk 数据库中查找与 UC 相关的疾病靶点,同时利用 R 软件 (V3.6.1) 上加载的“Venn Diagram”程序包,分析出“黄芩”和“黄连”中有效成分和治疗 UC 疾病的共同靶点,从而获得“黄芩、黄连”治疗 UC 的关键靶点。

1.3 构建并分析“药物成分-靶点-疾病”网络 将筛选出的关键靶点和药物活性成分信息编辑成关系文件和属性文件,利用 Cytoscape3.7.2 软件将结果构建成药物成分-靶点-疾病的交互网络。节点为黄芩、黄连及其药物的活性成分、关键靶点及 UC,边代表黄芩、黄连与其相应的活性成分、活性成分与相关关键靶点、靶点与 UC 之前的相互关系。

1.4 构建蛋白质相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络 通常疾病有多种相关蛋白质分子,其在遗传网络、生物化学及信号转导方面的相关性称为 PPI。在 String 数据库中导入筛选出来的“黄芩-黄连”药对治疗 UC 的潜在作用靶点,在数据库中将“medium confidence”设定为阈值,并将“Homo Sapiens”选择为研究物种,置信度选择 0.4,其余参数选择默认值,分析获取蛋白互作关系。同时将 TSV 格式文件导出,采用 Cytoscape3.7.2 软件将其绘制成蛋白互作网络,通过节点大小反应 degree 值的大小,最终获得 PPI 网络图。

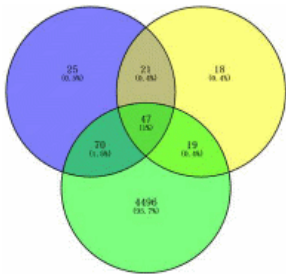
1.5 进行 GO (Gene Ontology) 功能和 KEGG 通路富集分析 分析获得的“黄芩-黄连”对 UC 治疗的潜在作用靶点,并将其导入至 David 数据库中,同样需选择人类为研究物种进行相关富集分析。GO 富集分析主要从 3 个方面进行:生物过程、分子功能和细胞组成,并在 KEGG 数据库中将条件设置为 $P < 0.05$ 、 $Q < 0.05$,分析获得相关作用通路。从而分析出相关活性成分作用靶点显著富集的主要功能和相应通路,进一步明确分析“黄芩、黄连”治疗 UC 的可能作用机制。

2 结果

2.1 黄芩-黄连药对活性成分及作用靶点筛选结果 根据条件在 TCMSP 数据库检索得到黄芩-黄连药

对的活性成分共 51 个,靶点共 631 个,其中黄芩有效成分 36 个,靶点 382 个;黄连有效成分 15 个,靶点 249 个。

2.2 黄芩-黄连药对治疗 UC 关键靶点筛选结果以“ulcerative colitis”为关键词,在 GeneCards 和 PharmGkb 数据库中分别检索到相关基因 4 622 个和 15 个,删除 5 个重复基因后,最终得到 4 632 个 UC 相关基因。通过 Perl 软件最终筛选出黄芩 - 黄连药对和 UC 的交集靶点共 136 个,其中黄芩和 UC 的交集靶点 66 个, 黄连和 UC 的交集靶点 117 个, 黄芩、黄连和 UC 三者的共同靶点 47 个。见图 1。



注:蓝色代表黄芩,黄色代表黄芩,绿色代表 UC。

图 1 黄芩 - 黄连药对与 UC 共同靶点的 Venn 图

2.3 “药物-成分-靶点”网络构建 在 Cytoscape 中导入黄芩、黄连两味中药,以及通过上述方法所得到的 51 个潜在活性成分及 631 个作用靶点,制作出“中药 - 成分 - 靶点”网络图。见图 2。根据 Degree 值进行排名,统计前 9 位的靶点。见表 1。

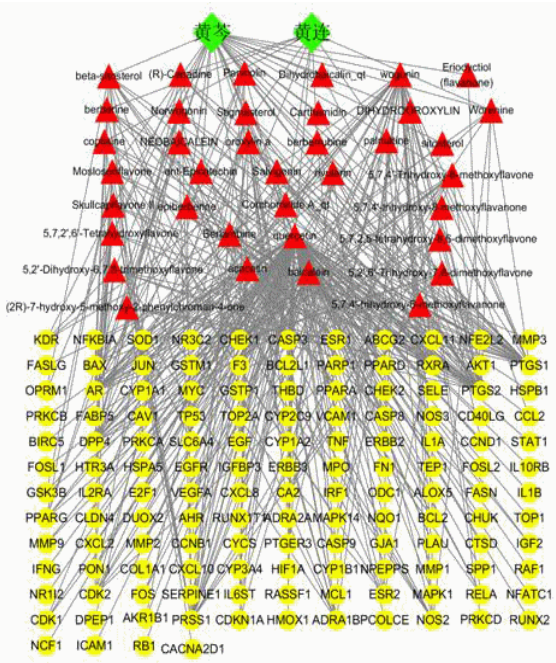


图 2 黄芩 - 黄连药对治疗 UC“药物 - 成分 - 靶点”网络图

表 1 黄芩 - 黄连治疗 UC 的靶点数排名前 8 位成分信息

中药	中药成分		Degree
黄连	槲皮素	Quercetin	109
	巴马丁	Palmatine	10
黄芩	汉黄芩素	Wogonin	33
	黄芩素	Baicalcin	24
	金合欢素	Acacetin	18
	千层纸素	Oroxylin a	15
	苏荠苎黄酮	Moslosooflavone	14
	β- 谷甾醇	Beta-sitosterol	13
	5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone		12

2.4 PPI 构建结果 将查找到的数据导入 Cytoscape3.7.2 软件,构建 PPI 图。在 PPI 图中,节点色彩越明亮,或在同一种色彩下节点的直径越大,则说明该节点的 Degree 值越大。见图 3。将 Degree 值排名前 14 位的蛋白绘制成条形图。见图 4。前 5 个蛋白从大到小分别为肿瘤蛋白 53 (TP53)、丝 / 苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、转录因子 JUN、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK1) 和肿瘤坏死因子 (TNF)。表明这些蛋白质在“黄芩 - 黄连”药对治疗 UC 的过程中发挥重要作用。再将 PPI 分析结果中 Degree 值排名前 20 的蛋白靶点与该药对的有效成分进行网络构建,筛选靶点和活性成分节点之间边数越多说明两者的关联程度越高。根据 Degree 值进行排名,获得的活性成分中前 8 的依次为槲皮素、汉黄芩素、黄芩素、β- 谷甾醇、醋栗素、麝香草黄酮和 5,7,4'- 三羟基 -8- 甲氧基黄酮。见图 5。

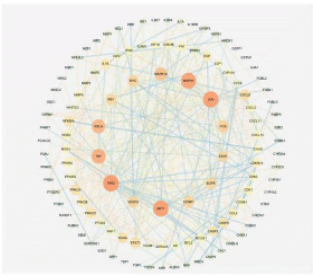


图 3 “黄芩 - 黄连”治疗 UC 的 PPI 图

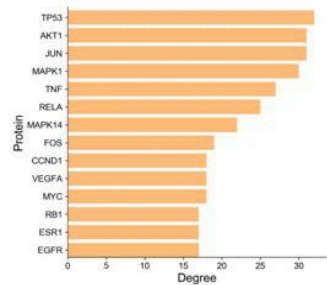
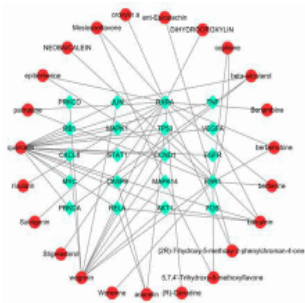


图 4 “黄芩 - 黄连”药对治疗 UC PPI 前 14 位蛋白 Degree 值条形图



注：红色节点为活性成分，绿色节点为主要靶点蛋白，边代表两者之间的关系，边数越多说明二者关联程度越高。

图 5 “筛选靶点 - 成分”网络

2.5 GO 富集分析 GO 富集分析发现，依据 Degree 值排名，在 2 226 条“黄芩 - 黄连”治疗 UC 的关键靶点中涉及生物过程 (BP) 的条目中，前 5 的条目为脂多糖反应细菌来源分子反应、氧化应激、活性氧反应、细胞氧化应激。在细胞组分 (CC) 中，排名前 5 的依次为膜、膜微区、膜区、转录因子复合物和囊腔。血红素结合、核受体活性、转录因子活性 - 直接配体调节序列的特异性 DNA 结合和四吡咯结合是分子功能 (MF) 中前 5 的富集基因。见图 6。

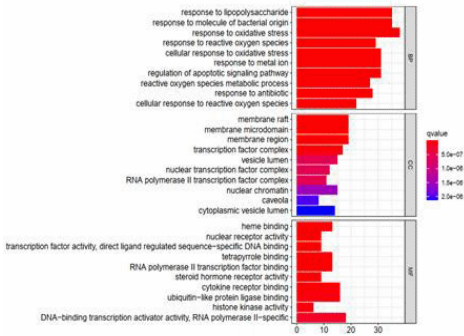


图 6 “黄芩 - 黄连”治疗 UC 关键靶点基因的 GO 功能富集分析

2.6 KEGG 富集分析及“通路-关键靶点”网络构建通过 KEGG 通路富集分析，共获得 165 条与 UC 相关的信号通路，前 10 条分别是：人巨细胞病毒感染、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、乙肝病毒、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 和 AKT/ 蛋白激酶 b (PI3K-AKT) 信号通路、流体剪应力与动脉粥样硬化、丙型肝炎、癌症中的蛋白多糖、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、人乳头瘤病毒和甲型流感病毒感染。见图 7。通过 Cytoscape3.7.2 软件制作出这 20 条通路及相关基因的网络图。见图 8。

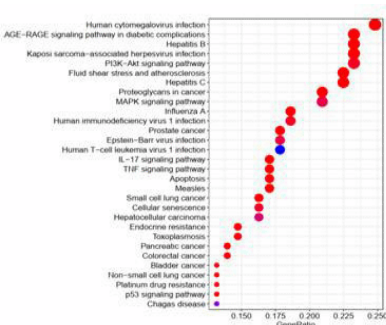
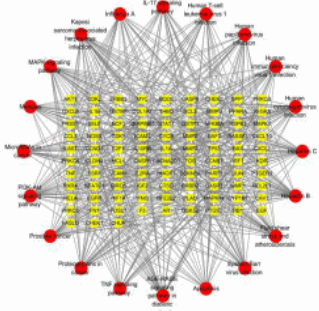


图 7 “黄芩 - 黄连”药对治疗 UC 作用靶点的 KEGG 富集分析



注：图中黄色长方形代表关键蛋白靶点；红色圆形则表示作用通路；边代表通路与关键靶点之间的关系，边数越多说明二者关联程度越高。

图 8 “通路 - 关键靶点”网络图

3 讨论

黄芩和黄连均味苦性寒，为清热燥湿、泻火解毒之要药，同时二者归于肺经、脾经、胆经、大肠经和小肠经，因此黄芩配伍黄连，能使清热燥湿作用增强，可清泻上、中、下三焦之实热，且黄芩还入血分能凉血止血，从而减轻便血症状。朱丹溪在治疗湿热痢疾时指出：“脉大当清热，非芩连不能清”。在历代中医名方中，葛根芩连汤、半夏泻心汤、黄连解毒汤和芍药汤等均以黄芩配伍黄连，用以治疗“下利”等肠道疾病，同时现代研究也表明其均对 UC 有较好的临床疗效。然而，黄芩和黄连作为这些名方中的重要药对，且药理分析发现二者皆具有抗菌与免疫调节两大方面的作用^[13]，符合 UC 治疗的需要。

本研究通过网络数据库筛选出黄芩 - 黄连药对的活性成分 51 种，通过“药物 - 成分 - 靶点”网络分析，筛选出黄芩 - 黄连药对治疗 UC 可能的主要活性成分为槲皮素、汉黄芩素、黄芩素、金合欢素、千层纸素、苏芳甙黄酮、β- 谷甾醇、巴马汀和 5,7,4'- 三羟基 -8- 甲氧基黄酮。同时通过 PPI 分析发现，UC 治

疗的主要蛋白靶点为 TP53、AKT1、JUN、MAPK1、TNF 和 RELA 等 119 个，将前 20 个蛋白靶点对应的化合物成分构建网络，分析发现，度值排名前 10 的分别是槲皮素、汉黄芩素、黄芩素、醋栗素、麝香草黄酮、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮、 β -谷甾醇、(2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基铬-4-酮和巴马丁。与前面筛选到的 10 种成分，取交集共得到 6 种成分，分别为槲皮素、汉黄芩素、黄芩素、 β -谷甾醇、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮和巴马丁。说明此 6 种成分为黄芩-黄连药对治疗 UC 最可能的有效成分。

现代研究发现，UC 的发病受多种因素相互作用的影响，包括免疫、感染及内部肠道微生物群等方面^[14]。在对 UC 靶点蛋白进行 PPI 分析时，发现 TP53、AKT1、JUN、MAPK1、TNF 是度值排名前 5 的关键靶点。TP53 是一种分子量为 53kDa 的抑癌基因，与肿瘤的相关性最高，在 UC 癌变的患者中可检测到不同的 TP53 突变^[15]。而黄芩黄连药对中的主要活性成分槲皮素通过甲基化可调控 TP53 表达，影响癌细胞的细胞活力，抑制 UC 癌变^[16]，这可能是该药对防止 UC 发生癌变的重要作用机制。同时，TNF 参与机体免疫调节过程，具有促炎作用，参与肠道炎症反应而介导 UC 发病^[17]；c-JUN 也是炎症反应的主要调节因子，在结肠炎症反应的病理过程中发挥重要作用^[18]。而 AKT1 主要通过参与肠上皮细胞自噬来调节慢性肠道炎症^[19]，黄芩中的千层纸素被证实能有效抑制 PI3K/AKT 的表达^[20]。此外，MAPK 是将细胞表面信号转导至细胞内部的重要信号通路，参与细胞的增殖、分裂和凋亡，同时能影响细胞因子和炎症介质释放，与 UC 发病机制密切相关^[21]，药对中的主要活性成分黄芩素和汉黄芩素均对 MAPK 的表达有一定的调控作用^[22]。

GO 富集分析的结果表明，黄芩-黄连药对治疗 UC 通过作用于多种细胞组分参与生物过程，主要包括脂多糖、细菌来源分子的反应、金属离子及活性氧的反应、氧化应激及细胞氧化应激、凋亡信号通路及活性氧代谢的调控等过程。通过 KEGG 通路富集分析，筛选黄芩-黄连药对治疗 UC 涉及的信号通路主要集中在 PI3K-AKT、MAPK、病毒感染(如人巨

细胞病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒及卡波西肉瘤相关疱疹病毒)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、流体剪应力与动脉粥样硬化和癌症中的蛋白多糖信号通路等。到目前为止，实验研究已经证实本研究预测的黄芩-黄连药对中的部分主要活性成分能通过调节相关靶点通路的表达发挥对 UC 的治疗作用。如槲皮素具有良好的抗氧化能力，可有效抑制结肠炎性损伤^[23]，且其还能通过抗炎机制改善结肠炎症^[24]。巴马丁可通过调节肠道菌群及抗炎抗菌作用治疗结肠炎^[25-26]。汉黄芩素能通过改善肠上皮屏障功能减轻结肠炎^[27]；黄芩素可通过调节肠道菌群、短链脂肪酸以及调控 MAPK 通路抑制肠道炎症治疗 UC^[28-29]。同时，研究还发现槲皮素^[30-31]和千层纸素^[32]均能通过调控 PI3K/AKT 信号通路影响肿瘤细胞的活性，这可能是该药对影响 UC 向癌症转变的重要作用机制。然而部分通路，如 AGE-RAGE 等信号通路，与 UC 的发病是否有关，以及黄芩-黄连药对配伍能否通过调控相关通路治疗 UC，仍然不得而知，需进一步验证。

本次网络药理学分析预测的黄芩-黄连药对治疗 UC 的主要活性成分中，二者均含有 Degree 值排名靠前的活性成分，且二者所含主要成分的重要程度相当。分析该药对主要活性成分治疗 UC 的最主要靶点通路，预测其发挥治疗作用与以下机理有关：(1) 黄连中的槲皮素在 UC 的治疗过程中具有抗氧化、抗炎及抑制癌变等作用，巴马丁可调节肠道菌群，具有抗炎抗菌作用；(2) 黄芩中的黄芩素、汉黄芩素、千层纸素等能有效调节 UC 肠道菌群，调控 MAPK 通路抑制炎症，并通过调控 PI3K/AKT 信号通路抑制 UC 癌变。同时，二者的主要有效成分已被证实对 UC 有很好的治疗作用。可见，黄芩和黄连相须而用和单味药物使用相比，会增加 UC 治疗的活性成分，并能增加治疗的靶点通路，从而可能提高治疗效果。因此，黄芩和黄连配伍是治疗 UC 的重要药对。

综上所述，黄芩-黄连药对 UC 的治疗作用主要体现在抗炎、抗氧化作用及抑制癌基因的表达等方面，具有“多组分-多靶点-多通路”等特点，可能主要涉及 TP53、AKT1、JUN、MAPK1、TNF 等靶点

及 PI3K-AKT 和 MAPK 等信号通路。然而由于本研究是基于现有数据库信息的分析,并无实验验证,接下来需要进一步实验研究以验证预测的黄芩-黄连药对治疗 UC 的作用机制,从而为该药对在 UC 的临床治疗应用中提供更充足的证据。

参考文献

[1]Zhai LX,Huang T,Xiao HT,et al.Berberine suppresses colonic inflammation in dextran sulfate sodium-induced murine colitis through inhibition of cytosolic phospholipase A2 activity [J].Front Pharmacol,2020,11:576496.

[2]Cai Y,Xu B,Zhou F,et al.Si-Ni-San ameliorates chronic colitis by modulating type I interferons-mediated inflammation [J].Phytomedicine,2021,84:153495.

[3]Lin Y,Wu Y,Su J,et al.Therapeutic role of D-pinitol on experimental colitis via activating Nrf2/ARE and PPAR- γ /NF- κ B signaling pathways[J].Food Funct,2021,12(6):2554-2568.

[4]Lai LJ,Li HY,Feng Q,et al.Multi-factor mediated functional modules identify novel classification of ulcerative colitis and functional gene panel[J].Sci Rep,2021,11(1):5669.

[5]曾思敏,林武红,罗鹏基,等.溃疡性结肠炎的中医药治疗进展[J].辽宁中医杂志,2020,47(6):209-212.

[6]郭玲珑,姜小艳,李娟娟,等.溃疡性结肠炎的中医药治疗研究进展[J].中国当代医药,2020,27(34):26-30.

[7]吴开春,梁洁,冉志华,等.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.

[8]张宁,周晓丽,刘帅.加味葛根芩连汤联合常规治疗对重度湿热型溃疡性结肠炎患者的临床疗效[J].中成药,2020,42(2):351-355.

[9]司马彦.柳氮磺吡啶配合半夏泻心汤治疗溃疡性结肠炎 50 例疗效观察[J].中国肛肠病杂志,2020,40(1):32-33.

[10]靳瑾,周知然.黄连解毒汤对溃疡性结肠炎患者肠道菌群的影响[J].中医学报,2020,35(7):1520-1523,1559.

[11]薛会才,徐艳.加味芍药汤治疗溃疡性结肠炎的临床疗效[J].内蒙古中医药,2021,40(1):35-36.

[12]张艳,崔丽君,韩涛.数据挖掘《临证指南医案》治疗痢疾组方规律[J].中医药信息,2014,31(5):72-75.

[13]白垚,王少辉,张家塘,等.基于《中华医典》的溃疡性结肠炎药性、药理研究[J].西部中医药,2020,33(4):74-78.

[14]黄友,杨莎莎,林夏,等.基于网络药理-分子对接研究附子理中丸治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J].药学报,2020,55(8):1812-1822.

[15]Hirsch D,Hardt J,Sauer C,et al.Molecular characterization of ulcerative colitis-associated colorectal carcinomas [J].Mod Pathol,2021,34(6):1153-1166.

[16]Ahmed Youness R,Amr Assal R,Mohamed Ezzat S,et al.A methoxylated quercetin glycoside harnesses HCC tumor progression in a TP53/miR-15/miR-16 dependent manner [J].Nat Prod Res,2020,34(10):1475-1480.

[17]Thorsteinsdottir S,Gudjonsson T,Nielsen OH,et al.Pathogenesis and biomarkers of carcinogenesis in ulcerative colitis [J].Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2011,8(7):395-404.

[18]Sharma A,Tirpude NV,Kulurkar PM,et al.Berberis lycium fruit

extract attenuates oxi-inflammatory stress and promotes mucosal healing by mitigating NF- κ B/c-Jun/MAPKs signalling and augmenting splenic Treg proliferation in a murine model of dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis [J].Eur J Nutr,2020,59(6):2663-2681.

[19]Zhu Y,Shi Y,Ke X,et al.RNF8 induces autophagy and reduces inflammation by promoting AKT degradation via ubiquitination in ulcerative colitis mice[J].J Biochem,2020,168(5):445-453.

[20]Ding Y,Zhou Y,Li Z,et al.Oroxlylin a reversed fibronectin-induced glioma insensitivity to temozolomide by suppressing IP3R1/AKT/ β -catenin pathway[J].Life Sci,2020,260:118411.

[21]Gao WY,Wang CH,Yu L,et al.Chlorogenic acid attenuates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway[J].Biomed Res Int,2019,2019:6769789.

[22]Ji Y,Han J,Lee N,et al.Neuroprotective effects of baicalein,wogonin, and oroxylin a on amyloid beta-induced toxicity via NF- κ B/MAPK pathway modulation[J].Molecules,2020,25(21):5087.

[23]Sotnikova R,Nosalova V,Navarova J.Efficacy of quercetin derivatives in prevention of ulcerative colitis in rats [J].Interdiscip Toxicol,2013,6(1):9-12.

[24]Riemschneider S,Hoffmann M,Slanina U,et al.Indol-3-Carbinol and quercetin ameliorate chronic DSS-induced colitis in C57BL/6 mice by AhR-mediated anti-inflammatory mechanisms [J].Int J Environ Res Public Health,2021,18(5):2262.

[25]Zhang XJ,Yuan ZW,Qu C,et al.Palmatine ameliorated murine colitis by suppressing tryptophan metabolism and regulating gut microbiota [J].Pharmacol Res,2018,137:34-46.

[26]Mai CT,Wu MM,Wang CL,et al.Palmatine attenuated dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis via promoting mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation [J].Mol Immunol,2019,105:76-85.

[27]Huang S,Fu Y,Xu B,et al.Wogonoside alleviates colitis by improving intestinal epithelial barrier function via the MLCK/pMLC2 pathway[J].Phytomedicine,2020,68:153179.

[28]Zhu L,Xu LZ,Zhao S,et al.Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance,gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis [J].Appl Microbiol Biotechnol,2020,104(12):5449-5460.

[29]Liang S,Deng X,Lei L,et al.The comparative study of the therapeutic effects and mechanism of baicalin,baicalein,and their combination on ulcerative colitis rat[J].Front Pharmacol,2019,10:1466.

[30]Lan CY,Chen SY,Kuo CW,et al.Quercetin facilitates cell death and chemosensitivity through RAGE/PI3K/AKT/mTOR axis in human pancreatic cancer cells[J].J Food Drug Anal,2019,27(4):887-896.

[31]Lu X,Yang F,Chen D,et al.Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer via androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways[J].Int J Biol Sci,2020,16(7):1121-1134.

[32]Xuan L,Zhang J, Ji J,et al.Oroxlylin a wxerts its antitumor effects in human gallbladder cancer via inhibition of the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J].Biol Pharm Bull,2020,43(10):1511-1518.

(收稿日期: 2021-09-01)