

本文引文格式:尹菲场,杜若丽,王奕人,等.白花丹素通过 IL-6/STAT3 靶点抑制焦亡减轻脓毒症肝脏损伤[J].右江民族医学院学报,2026,48(3):431-441.

【中医药现代研究】

## 白花丹素通过 IL-6/STAT3 靶点抑制焦亡减轻脓毒症肝脏损伤

尹菲场<sup>1,2</sup>,杜若丽<sup>1</sup>,王奕人<sup>1</sup>,刘月娴<sup>1,2</sup>,洪维灿<sup>1,2</sup>,夏士程<sup>1,2</sup>,何加俊<sup>1,2</sup>,刘珊<sup>1,3</sup>,高琴<sup>1,3</sup>,叶红伟<sup>1,3</sup>

(1. 蚌埠医科大学心脑血管疾病基础与临床重点实验室,安徽 蚌埠 233000;

2. 蚌埠医科大学临床医学院,安徽 蚌埠 233000;

3. 蚌埠医科大学生理学教研室,安徽 蚌埠 233000)

**摘要:**目的 基于网络药理学探讨白花丹素(PLB)是否通过抑制细胞焦亡减轻脓毒症肝脏损伤的相关机制。方法 通过网络药理学方法获得白花丹素与疾病的关键靶点白细胞介素 6(IL-6)、信号转导及转录激活因子 3(STAT3),进行基因本体论分析、京都基因与基因组百科全书分析,并通过分子对接验证结合能。将 32 只 C57BL/6 雄性小鼠随机分为 4 组,8 只/组;Sham 组、盲肠结扎穿孔组(CLP)、PLB(2 mg/kg)+CLP 组和 PLB(4 mg/kg)+CLP 组。采用 CLP 诱导脓毒症小鼠肝脏损伤。苏木精-伊红(HE)染色检测肝脏形态变化;检测小鼠血清谷草转氨酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测小鼠血清 IL-6、白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白细胞介素 18(IL-18)水平。蛋白免疫印迹试验(Western Blot)测定肝脏中靶蛋白(STAT3)及焦亡相关蛋白[磷酸化信号转导及转录激活因子 3(p-STAT3)、Gasdermin D 蛋白(GSDMD)、Gasdermin D 蛋白 N 端片段(GSDMD-N)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 11(Caspase-11)、NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLRP3)和高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)]的蛋白水平。结果 从交集的 19 个基因中筛选出核心靶点,分子对接显示 PLB 与 STAT3、IL-6 结合较好。与 Sham 组相比,CLP 组血清 ALT、AST 及炎症因子水平(IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6)升高( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ),HE 染色显示肝脏损伤,靶蛋白及焦亡相关蛋白表达水平升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ );与 CLP 组相比,PLB 干预后血清 ALT、AST 及炎症因子水平(IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6)降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ),HE 染色显示肝脏损伤减轻,靶蛋白及焦亡相关蛋白表达水平降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 白花丹素可减轻小鼠脓毒症肝脏损伤,其机制可能与抑制 IL-6/STAT3 通路进而减轻细胞焦亡有关。

**关键词:**白花丹素;脓毒症;肝脏损伤;焦亡;网络药理学

**中图分类号:**R631

**文献标识码:**A

**文章编号:**1001-5817(2026)03-0431-11

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.03.016

### Plumbagin alleviates sepsis-induced liver injury by inhibiting pyroptosis via targeting IL-6/STAT3

YIN Feiyang<sup>1,2</sup>, DU Ruoli<sup>1</sup>, WANG Yiren<sup>1</sup>, LIU Yuexian<sup>1,2</sup>,

HONG Weican<sup>1,2</sup>, XIA Shicheng<sup>1,2</sup>, HE Jiajun<sup>1,2</sup>,

LIU Shan<sup>1,3</sup>, GAO Qin<sup>1,3</sup>, YE Hongwei<sup>1,3</sup>

(1. Key Laboratory of Basic and Clinical Research on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, Anhui, China; 2. School of Clinical Medicine, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, Anhui, China; 3. Teaching & Research Section of Physiology, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate whether plumbagin (PLB) attenuates sepsis-induced liver injury by inhibiting pyroptosis and to explore the underlying mechanism based on network pharmacology. **Methods**

**基金项目:**蚌埠医科大学 512 人才项目(by51201102);安徽省省级大学生创新训练项目(S202410367057)

**第一作者:**尹菲场,大学生,E-mail:1206281215@qq.com

**通讯作者:**叶红伟,硕士,副教授,研究方向:心肌损伤与修复研究,E-mail:yehongwei223@163.com

**共同通讯作者:**高琴,博士,教授,研究方向:心肌损伤与修复研究,E-mail:bbmcgq@126.com

Network pharmacology was employed to identify the key targets of PLB in sepsis-induced liver injury, namely interleukin-6 (IL-6) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were performed, and molecular docking was conducted to validate the binding energies. A total of 32 male C57BL/6 mice were randomly divided into four groups ( $n=8$  per group): Sham group, cecal ligation and puncture (CLP) group, PLB (2 mg/kg)+CLP group, and PLB (4 mg/kg)+CLP group. CLP was used to induce sepsis-related liver injury in mice. Hematoxylin and eosin (H&E) staining was used to assess hepatic morphological changes. Mouse serum levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were measured. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed to determine mouse serum concentrations of IL-6, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and interleukin-18 (IL-18). Western blot analysis was conducted to evaluate the hepatic protein levels of the target protein (STAT3) and pyroptosis-related proteins, including phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3), Gasdermin D (GSDMD), N-terminal fragment of Gasdermin D (GSDMD-N), cysteine-aspartate-specific protease 11 (Caspase-11), NLR family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3), and high-mobility group box 1 protein (HMGB1). **Results** Core targets were screened from 19 overlapping genes, and molecular docking demonstrated favorable binding of PLB to STAT3 and IL-6. Compared with the Sham group, the CLP group exhibited elevated serum levels of ALT, AST, and inflammatory cytokines (IL-18, IL-1 $\beta$ , IL-6) ( $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ), H&E staining revealed liver injury, and the expression levels of target proteins and pyroptosis related proteins were elevated ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ). Compared with the CLP group, PLB intervention reduced serum ALT, AST, and inflammatory cytokines (IL-18, IL-1 $\beta$ , IL-6) levels ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ); H&E staining showed alleviated liver injury; and the expression levels of target proteins and pyroptosis related proteins were decreased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** PLB attenuates sepsis-induced liver injury in mice, and its mechanism may be associated with the inhibition of the IL-6/STAT3 pathway, thereby alleviating pyroptosis

**Key words:** plumbagin; sepsis; liver injury; pyroptosis; network pharmacology

脓毒症是一种由宿主对感染反应失控引起的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>。器官功能障碍是脓毒症的主要并发症,肝脏作为重要的代谢与免疫器官,在脓毒症期间负责清除细菌并合成急性期蛋白和细胞因子<sup>[2]</sup>。脓毒症相关肝脏损伤(SALI)是脓毒症一种严重且常见的并发症,发生于约 34%~46% 的患者<sup>[3]</sup>。细菌感染可通过组装并激活炎性小体,从而引发宿主炎症反应。细胞焦亡是近期发现的一种程序性细胞死亡方式,可引发强烈的炎症反应。焦亡广泛参与多种肝脏相关疾病,如肝衰竭、肝癌、非酒精性脂肪性肝病等。研究表明<sup>[4]</sup>,焦亡可调节炎症因子,干预脓毒症发病。因此,寻找能够特异性靶向肝脏介导焦亡通路的新药,已成为缓解脓毒症肝脏损伤的极具前景策略。

作为一种具有多种药理活性的天然化合物,白花丹素(Plumbagin, PLB)是从白花丹根中提取的主要活性成分,其抗癌、抗菌及抗炎特性备受关注<sup>[5]</sup>。PLB 的保肝作用在许多肝脏疾病中已得到证实,包括缺血一再灌注肝损伤以及涉及抗氧化和抗炎作用的疾病<sup>[6]</sup>。有研究表明<sup>[7]</sup>,PLB 可以通过调节氧化应激和肝脏炎症反应来减轻大鼠酒精性脂肪肝。基于以上研究,PLB 在肝脏疾病治疗中效果显著。值得注意的

是,已有研究暗示 PLB 可能调控炎症信号<sup>[8]</sup>,但其能否通过干预细胞焦亡来缓解脓毒症肝脏损伤,少见系统研究。

网络药理学可通过构建生物学相互作用网络,评估药物分子机制,进而研究源自各种自然资源的小分子的生物学效应<sup>[9]</sup>。目前,关于 PLB 缓解脓毒症肝损伤的相关研究中,尚缺乏利用网络药理学方法系统阐释其“成分—靶点疾病”相互作用机制的报道,这正是本研究旨在解决的关键问题。因此,基于上述问题,本研究采用网络药理学方法初步筛选 PLB 干预脓毒症肝损伤的潜在靶点,进一步通过基因本体功能富集分析、京都基因与基因组百科全书分析揭示其关键信号通路与生物学过程,并在动物模型中初步验证其药理效应,从而为探讨 PLB 的治疗潜力与作用机制提供新的实验依据和研究方向。

## 1 材料与方法

1.1 药品及试剂 白花丹素(PLB, MCE);天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(南京建成生物工程研究所);碱性磷酸酶强效裂解液(Biosharp);苯甲基磺酰氟、BCA 蛋白试剂盒、5 $\times$ 蛋白上样缓冲液;十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳

试剂盒(上海雅酶生物医药科技有限公司);聚偏二氟乙烯膜和电化学发光试剂盒(Millipore);白介素 6(IL-6)、白介素 18(IL-18)和白介素 1 $\beta$ (Interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )酶联免疫吸附测定试剂盒(江苏晶美生物科技有限公司);信号转导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)(1 : 1000)、NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)(1 : 2000)、重组人高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box-1, HMGB1)(Abcam, 1 : 1000)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 11(Caspase-11)(1 : 1000)、Gasdermin D 蛋白(gasdermin D, GSDMD)(1 : 1000)、磷酸化的信号传导子及转录激活子 3(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3)(1 : 1000)、Gasdermin D 蛋白(gasdermin D n-terminal domain, GSDMD-N)(Affinity, 1 : 1000)和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)(Absin, 1 : 6000);辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)二抗(Biosharp, 1 : 20000)、超氧化物阴离子荧光探针;异氟烷(深圳瑞沃德生命科技股份有限公司);Marker(赛默飞世尔科技)。

**1.2 实验动物** 本研究所用 32 只 C57BL/6 雄性小鼠均为 SPF 级,购自杭州子源实验动物科技有限公司[许可证号:SCXK(浙)2024-0004]。小鼠周龄为 6~8 周,初始体重为 18~22 g。所有动物饲养于屏障环境中,室温恒定维持在 22~26℃,相对湿度 60%~70%,光照/黑暗循环模式为 12 h/12 h。动物自由摄取标准灭菌饲料及纯净饮用水,垫料经高压灭菌并定期更换。本研究所有动物实验操作均严格遵守蚌埠医科大学实验动物福利与伦理审查委员会制定的相关准则和要求(批准文号:[2024]第 581 号),并在实验开始前获得该委员会审查通过。

**1.3 PLB 靶点的获取** 在 NPACT 数据库(<https://ngdc.cnbc.ac.cn/databasecommons/database/id/440>)、SwissTargetPrediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)、SEA 数据库(<https://sea.bk-slab.org/>)和 STITCH 数据库(<https://ngdc.cnbc.ac.cn/databasecommons/database/id/28>)中,以“Plumbagin”为关键词检索获取 PLB 药物靶点,靶点种类设定为 Mouse Only,其余参数设为默认。

**1.4 脓毒症肝脏损伤相关靶点的获取** 通过 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库获取疾病靶点。

**1.5 PLB 治疗脓毒症肝脏损伤潜在靶点的获取** 利用 Venny 2.1.0 在线作图工具对 PLB 药物靶点和脓

毒症肝脏损伤相关疾病靶点进行交集分析,获得 PLB 治疗脓毒症肝脏损伤的潜在靶点。

**1.6 PLB—脓毒症肝脏损伤交集靶点蛋白质互作网络的构建** 利用在线韦恩图(<https://www.bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn/example.html>)分析工具对筛选所得靶点进行比对,获得 PLB 与脓毒症肝脏损伤的共同作用基因,分析 PLB 治疗脓毒症肝脏损伤相关靶点之间的相互作用关系。将该交集基因导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)构建蛋白质互作网络,进一步借助 Cytoscape 3.7.2(<http://www.cytoscape.org/>)软件对网络进行拓扑优化,并基于 cytoHubba 插件辨识关键靶点。

**1.7 基因本体论和京都基因与基因组百科全书富集分析** 基因本体论功能分析可用于阐释交集基因在分子功能、生物过程及细胞组成层次中对脓毒症肝损伤的调控机制,而京都基因与基因组百科全书富集分析则用于系统揭示这些基因参与抗脓毒症肝损伤过程的关键信号通路。随后利用 Metascape 在线分析平台(<https://metascape.org/gp/index.html>),以“Mus musculus”为物种背景,对筛选得到的关键核心靶点进行京都基因与基因组百科全书通路及基因本体论功能富集分析。

**1.8 PLB 与脓毒症肝脏损伤分子对接** 采用中药系统药理学数据库鉴定 PLB 的核心成分,并直接获取小分子结构文件。从蛋白质结构数据库(<https://www.rcsb.org/>)获取目标蛋白的三维结构后,采用 AutoDock 4 进行配体—靶点分子对接及结合模式的可视化分析。结合自由能越低,表明配体与受体的结合稳定性越强,对接结果越理想。分子对接结果通过 PyMOL 软件实现可视化呈现。

### 1.9 实验方法

**1.9.1 药品制备与使用** 溶剂由二甲亚砜、聚乙二醇 300、吐温-80 与生理盐水组成(配比:10%二甲亚砜、40%聚乙二醇 300、5%吐温-80、45%生理盐水)。称量小鼠总体重,将 PLB 按 2 mg/kg 和 4 mg/kg 的剂量溶解于溶剂中,配制成溶液。

**1.9.2 动物模型建立** 手术当日,将小鼠置于诱导箱中,以 2.5% 异氟烷/氧混合气体诱导麻醉,待角膜反射消失、呼吸平稳后,进行手术。术中通过面罩持续吸入 1%异氟烷维持麻醉状态。术区皮肤经碘伏消毒后,取腹正中线切口约 2 cm,逐层分离,暴露腹膜并剪开,轻柔提取盲肠。在盲肠远端 1/2~1/3 处用 3-0 无菌丝线结扎,避免闭锁肠系膜血管。结扎后使用 18 G 无菌针头贯穿穿刺盲肠壁,从穿刺孔中轻柔挤压出约米粒大小体积的肠内容物,确认穿孔通畅后,将盲肠还纳腹腔。使用可吸收缝线连续缝合腹膜及皮肤切口。

术后每只小鼠立即皮下注射预温至 37℃ 的生理盐水 1 mL 进行液体复苏,持续观察至苏醒。术后允许小鼠自由饮水并恢复饲料供应。每日记录小鼠体重、活动状态及伤口愈合情况<sup>[10]</sup>。造模后 24 h 处死小鼠并取材。模型建立成功的判定标准为:小鼠毛发杂乱、身形消瘦;活动减少,受刺激时保持静止并出现震颤;眼结膜有乳白色分泌物,眼睑半睁;呼吸减少,体温下降<sup>[11]</sup>。

**1.9.3 动物分组及处理** 实验小鼠饲养于温度 22~26℃、相对湿度 60%~70% 的环境中,适应 1 周后。采用随机数字表法将小鼠分为 4 组( $n=8$ ):假手术组、模型对照组、PLB 低剂量治疗组和 PLB 高剂量治疗组。除假手术组(Sham,仅接受开腹手术)外,其余 3 组均通过盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture,CLP)构建脓毒症模型。其中,CLP 组为疾病模型对照组;另外两组定义为治疗组,分别经单次腹腔注射 2 mg/kg 和 4 mg/kg<sup>[12]</sup> 剂量的 PLB 进行干预。给药组小鼠于 CLP 术前 24 h 腹腔注射不同剂量的 PLB (以生理盐水配制),Sham 组和 CLP 组注射等体积生理盐水。术前 12 h 禁食,自由饮水。

**1.9.4 标本采集** 小鼠造模结束后,以异氟烷进行吸入麻醉。麻醉达标后,采用眼球取血法收集血液样本于离心管中,室温静置 1 h 使其充分凝固。随后在 4℃ 条件下以 1 000 r/min 离心 15 min,分离得到上层血清,分装后保存于 -20℃ 冰箱,用于后续 AST、ALT 活性测定及 ELISA 试剂盒检测。取血完成后采用颈椎脱位法处死小鼠,解剖并留取各组小鼠肝右叶相同部位的组织样本。部分肝组织立即置于 4% 多聚甲醛溶液中固定,用于后续石蜡切片及组织学分析;其余样本迅速转移至 -80℃ 超低温冰箱保存,以备 ELISA、Western Blot 检测使用。

**1.9.5 肝脏组织 HE 染色** 各组肝脏组织经 4% 多聚甲醛固定 48 h 以上,进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining,HE)染色。切片置预处理液处理 1 min 后,使用苏木精染液染色 5 min,洗去染液,置入分化液中分化并洗净,经返蓝液处理及流水冲洗后,用 95% 乙醇脱水 1 min,伊红染液染色 15 s,依次用 80%、90%、95%、100% 的梯度乙醇脱水,经正丁醇和二甲苯透明化处理,最后用中性树胶封片。镜下观察肝脏组织形态并采集图像。

**1.9.6 ELISA 法检测各组小鼠血清中炎症因子 IL-6、IL-18 和 IL-1 $\beta$  的表达** 取各组小鼠血清样本,每孔吸取 50  $\mu$ L,加入等体积 50  $\mu$ L 样品稀释液混匀。严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作,依次添加标准品、待测样本及相应检测抗体,经温育、洗涤、显色等步骤后,于特定波长下测定各孔吸光度值。根据标准曲线

计算各组血清中 IL-6、IL-18 及 IL-1 $\beta$  的浓度。

**1.9.7 Western Blot 检测相关蛋白表达水平** 取各组小鼠肝脏组织约 10 mg,加入适量磁珠及碱性磷酸酶强效裂解液(含 1% 苯甲基磺酰氟)进行机械匀浆,冰上裂解 30 min 后,于 4℃ 条件下 12 000 r/min 离心 15 min,收集上清液即为总蛋白提取物。采用 BCA 法测定蛋白浓度,每组样本取等量蛋白(20  $\mu$ g)与 5 $\times$ 蛋白上样缓冲液混合,金属浴变性 5 min。经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,通过湿转法将蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜,使用快速封闭液室温封闭 30 min。随后将膜与以下一抗 4℃ 孵育过夜:STAT3、P-STAT3、HMGB1、Caspase-11、NLRP3、GSDMD、GSDMD-N 及 GAPDH。用含 0.1% 吐温-20 的磷酸盐缓冲盐水(TBST)洗膜 3 次后,与辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)二抗室温孵育 1 h。再次充分洗膜后,采用化学发光试剂显影,并使用 ImageJ 软件对目标条带进行灰度值分析,以 GAPDH 作为内参进行标准化处理。

**1.10 统计学方法** 数据采用 GraphPad Prism 9.0 进行统计学处理,正态分布计量资料数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示。组间数据比较采用单因素方差分析, $P<0.05$  时认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 PLB 相关靶点获取** 在 NPACT 数据库、SwissTargetPrediction 数据库、SEA 数据库和 STITCH 数据库中,以“Plumbagin”为关键词检索,共获得 PLB 潜在靶点 75 个。将靶点名称上传至 UniProt 数据库(<http://www.uniprot.org/>),限定物种为“Mouse”,校正靶点名称并剔除得分较低的靶点,最终获得 30 个靶点。

**2.2 脓毒血症急性肝损伤相关靶点获取** 在 GeneCards 数据库中以“Sepsis-associated liver injury”为关键词检索相关基因,共筛选出 1 378 个基因,将其全部保留作为疾病靶点。

**2.3 PLB 与脓毒症肝脏损伤的共同靶点** 将 PLB 潜在靶点信息与脓毒症肝脏损伤靶点取交集,得到 PLB 中与脓毒血症急性肝损伤相关发病机制的 19 个作用靶点基因,包括 IL-6、蛋白激酶 B(Akt1)、肿瘤坏死因子(Tnf)、促分裂原活化蛋白激酶 3(Mapk3)、成纤维细胞生长因子 2(FGF2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-17A(IL-17A)、磷酸肌醇 3-激酶  $\gamma$  催化亚基(PIK3CG)、STAT3、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 相关 X 蛋白(Bax)、双特异性磷酸酶 1(DUSP1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)、丝裂原活化蛋白激

酶 8 (MAPK8/JNK1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1/ERK2)、细胞色素 C (CYCS)、干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )。交集靶点韦恩图,见图 1。

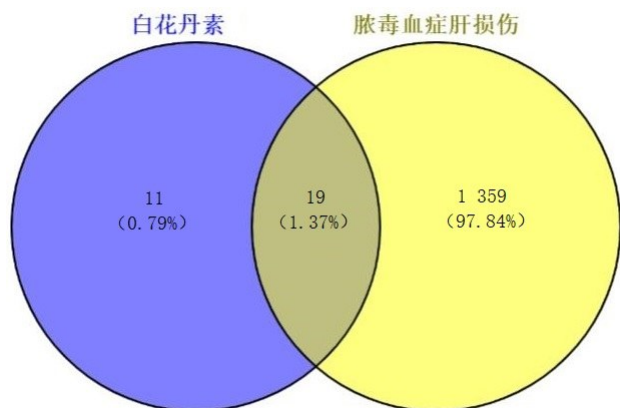


图 1 PLB-脓毒症肝脏损伤韦恩图

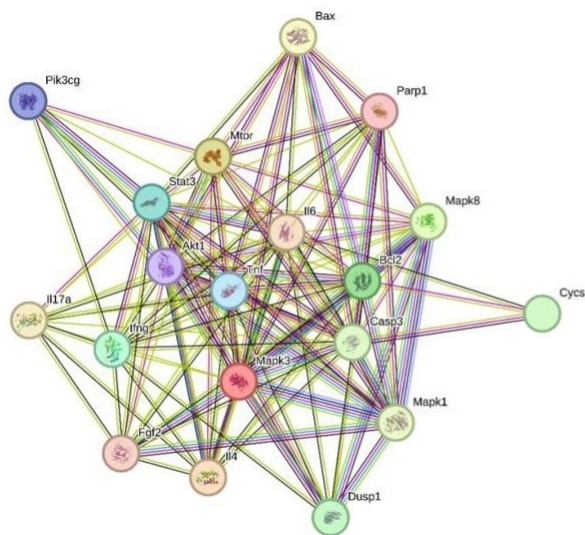
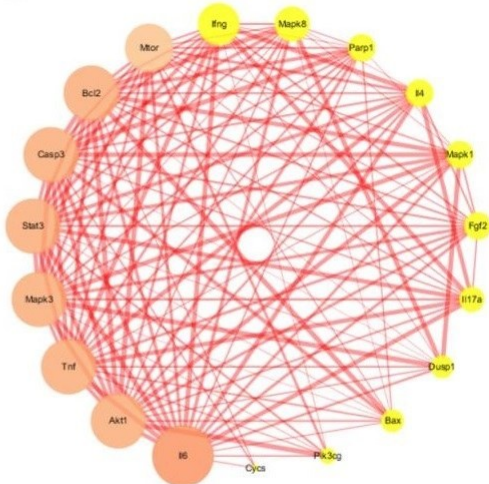


图 2 蛋白质互作(PPI)网络及核心靶点网络图

2.4 PPI 网络及 PLB 治疗脓毒症肝脏损伤的关键靶点 将 PLB 与脓毒症肝脏损伤交集靶点导入 STRING 数据库,物种限定为 *Mus musculus*,获得蛋白互作网络。利用 cytoHubba 插件筛选出 Degree 值较高的治疗脓毒症肝脏损伤的关键靶点,包括 IL-6、Tnf、Akt1、Mapk3、Bcl-2 等,提示其可能在治疗中发挥重要作用,关键靶点详细信息见图 2A。为进一步筛选关键靶点,利用 Cytoscape 软件计算度中心性(degree centrality, DC)值并按大小降序排列,得到靶点排名见图 2B。节点颜色越深,排名越靠前,表明该节点与 PLB 治疗脓毒症肝脏损伤的相关性越大,可能成为核心靶点。排名前 5 的核心靶点分别为 IL-6、Akt1、Tnf、Mapk3 和 STAT3,提示这些靶点在 PLB 治疗脓毒症肝脏损伤中起主要作用。



2.5 京都基因与基因组百科全书通路富集分析结果

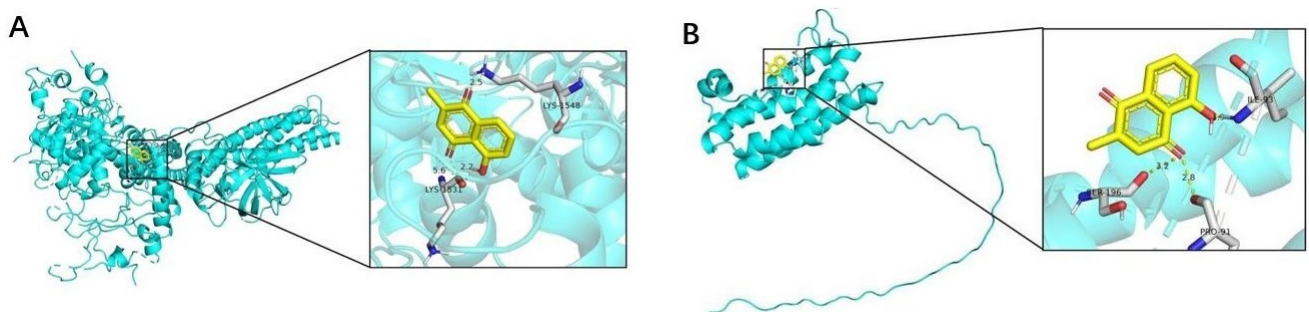
京都基因与基因组百科全书通路富集分析共筛选出 139 个富集项,其中低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、糖基化终产物受体(AGE-RAGE)信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路等可能为重要通路。“PLB-主要通路-脓毒症急性肝损伤”网络见图 3,其中通路图中红色区域表示信号上调。在 HIF-1 信号通路中可见 IL-6/STAT3 位于该通路上游,见图 4。

2.6 分子对接结果 将 PLB 与 STAT3 和 IL-6 进行分子对接, PLB 与 STAT3 的结合能为  $-4.97$  kcal/mol, PLB 与 IL-6 的结合能为  $-5.62$  kcal/mol。分子对接结果提示 PLB 与 STAT3 和 IL-6 结合良好, 结构较稳定, 见图 5。

2.7 各组小鼠一般情况 Sham 组小鼠整体状态良好,被毛光滑顺贴,眼神清澈,无分泌物;行为活跃,表

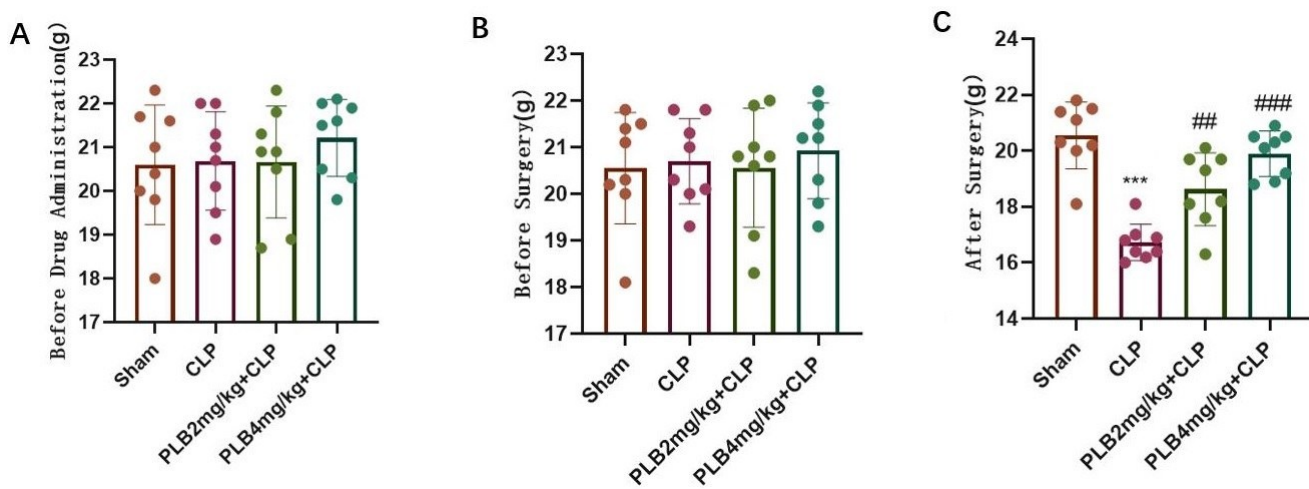
现为频繁自主摄食与饮水,运动协调性强,攀爬、打斗等探索与社会行为明显;对声音、轻触等外界刺激反应迅速敏捷,逃避或探究行为典型;呼吸平稳,节律均匀无异常呼吸音。CLP 组小鼠呈现典型疾病状态,被毛杂乱无光、明显竖毛,体重明显减轻;眼部可见大量脓性分泌物,精神萎靡,蜷缩少动;摄食与饮水行为显著减少;多数个体行动迟缓或长时间静止不动;呼吸频率显著低于正常,部分可见呼吸困难表现。PLB 干预组(PLB 2 mg/kg + CLP 及 PLB 4 mg/kg + CLP)小鼠整体状态较 CLP 组有明显改善;被毛略显蓬松但较模型组整齐,眼角分泌物减少;精神状态回升,开始恢复自主活动,摄食与饮水次数有所增加;部分小鼠可进行短距离移动;呼吸频率趋于平稳,呼吸窘迫表现减轻;体重较 CLP 组减轻幅度较小。其中,高剂量组(PLB 4 mg/kg)在行为改善、体重减轻程度和体征恢复方面总





注：A 为 PLB 与 STAT3 对接图；B 为 PLB 与 IL-6 对接图。

图 5 分子对接结果

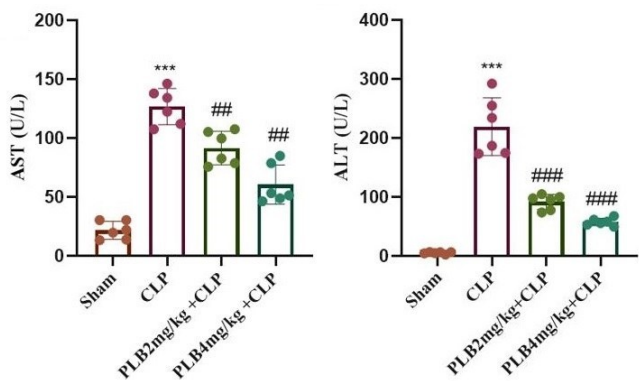


注：A 为给药前体重；B 为术前体重；C 为术后体重。

\*\*\*  $P < 0.001$  vs Sham 组；##  $P < 0.01$ ，###  $P < 0.001$  vs CLP 组。

图 6 给药前、术前及术后小鼠体重变化结果

2.8 各组小鼠 AST、ALT 的表达变化 与 Sham 组相比，CLP 组血清中 AST、ALT 含量升高 ( $P < 0.001$ )；与 CLP 组相比，PLB 2 mg/kg+CLP 组、PLB 4 mg/kg+CLP 组小鼠血清 AST 及 ALT 水平均出现不同程度降低，且呈剂量依赖性下降趋势，其中 PLB 4 mg/kg+CLP 组降低更为明显 ( $P < 0.01$ )，见图 7。



注：\*\*\*  $P < 0.001$  vs Sham 组；##  $P < 0.01$ ，  
###  $P < 0.001$  vs CLP 组。

图 7 各组小鼠血清 AST 和 ALT 水平

2.9 各组小鼠肝脏形态学变化 小鼠肝脏 HE 染色显示，Sham 组小鼠肝脏组织中细胞形态完整，边界清晰，肝细胞索呈放射状，排列规律且整齐，细胞核清晰可见，无炎症细胞浸润。CLP 组小鼠肝组织排列紊乱，局部出现肝细胞肿胀，偶见炎症细胞浸润。与 CLP 组相比，PLB 2 mg/kg+CLP 组和 PLB 4 mg/kg+CLP 组肝组织细胞仍有部分肿胀，但肝脏小叶结构完整性及炎症坏死病变均有所改善，见图 8。

2.10 各组小鼠血清中炎症因子 IL-18、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达变化 与 Sham 组相比，CLP 组血清中 IL-18 含量升高 ( $P < 0.001$ )；与 CLP 组相比，PLB 2 mg/kg+CLP 组和 PLB 4 mg/kg+CLP 组 IL-18 含量降低 ( $P < 0.001$ )。与 Sham 组相比，CLP 组血清中 IL-1 $\beta$  含量升高 ( $P < 0.01$ )；与 CLP 组相比，PLB 2 mg/kg+CLP 组和 PLB 4 mg/kg+CLP 组 IL-1 $\beta$  含量降低 ( $P < 0.01$ )。与 Sham 组相比，CLP 组血清中 IL-6 含量升高 ( $P < 0.01$ )；与 CLP 组相比，PLB 2 mg/kg+CLP 组和 PLB 4 mg/kg+CLP 组 IL-6 含量降低 ( $P < 0.05$ )。见图 9。

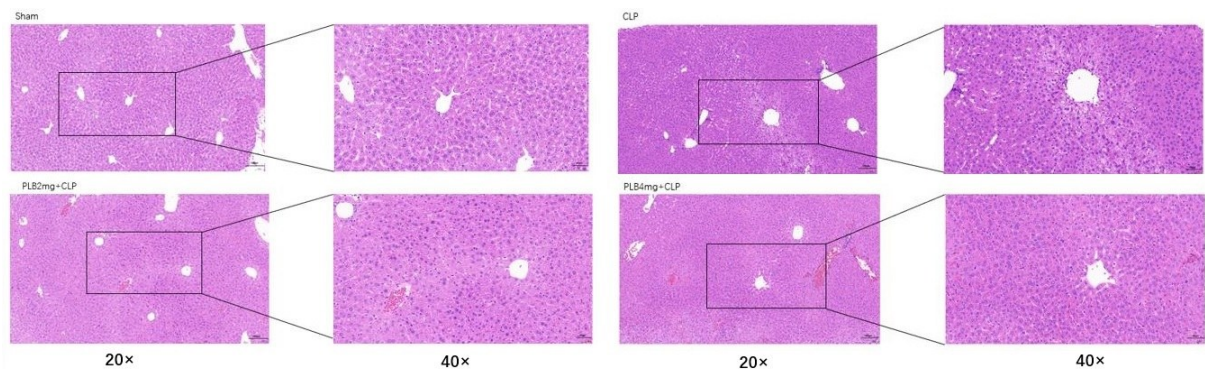
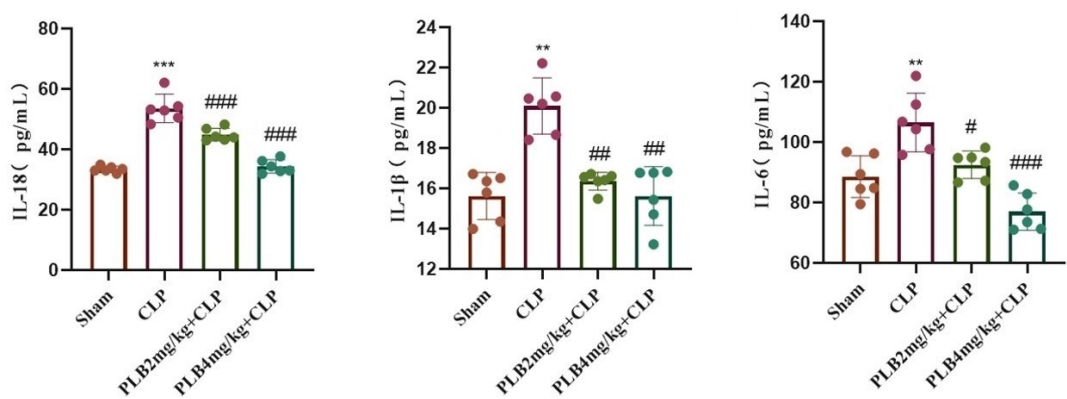


图 8 各组小鼠肝脏组织 HE 染色

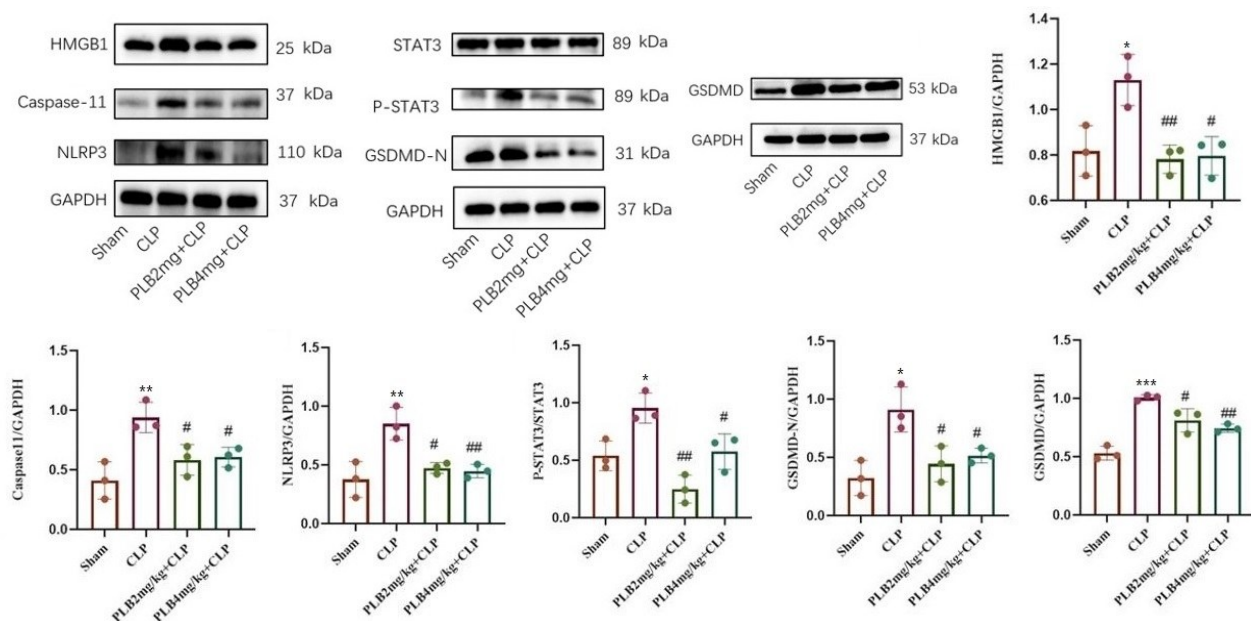


注：\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs Sham 组；#  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , ###  $P < 0.001$  vs CLP 组。

图 9 各组小鼠血清 IL-18、IL-1β 和 IL-6 的变化

2.11 Western Blot 检测相关蛋白表达水平 与 Sham 组相比,CLP 组小鼠肝脏 GSDMD、Caspase-11、HMGB1、NLRP3、p-STAT3、STAT3 和 GSDMD-N 蛋白表达水平显著升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ );与 CLP 组相比,PLB(2mg/kg) + CLP 组和

PLB(4mg/kg) + CLP 组小鼠肝脏 GSDMD、Caspase-11、HMGB1、NLRP3、p-STAT3、STAT3 和 GSDMD-N 蛋白表达水平呈不同程度降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),见图 10。



注：\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs Sham 组；#  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$  vs CLP 组。

图 10 各组小鼠肝脏组织 GSDMD、Caspase-11、HMGB1、NLRP3、p-STAT3、STAT3 和 GSDMD-N 蛋白表达水平

### 3 讨论

脓毒症是由感染引发的致命性并发症,已成为全球范围内导致死亡的重要原因之一,对各国医疗保健系统构成严峻的公共卫生挑战<sup>[13]</sup>。其特点是严重的炎症和免疫应答异常,导致危及生命的器官功能障碍,具有高发病率和高死亡率<sup>[14]</sup>。肝脏由于其特殊的解剖位置,是受脓毒症影响最严重的器官之一<sup>[15]</sup>。中草药在几个世纪以来一直被用于治疗炎症。有研究发现,中药“复方振珠”胶囊可保护糖尿病小鼠免受肾损伤和炎症<sup>[16]</sup>,伪麻黄碱可减轻炎症引起的肺损伤<sup>[17]</sup>。目前,关于中草药活性成分缓解脓毒症诱导的肝损伤的作用机制研究仍相对有限,其具体的药理靶点与通路尚未被充分阐明。近期有研究发现,传统中草药可改善脓毒症患者的血清炎症指标,提高免疫力并降低死亡率<sup>[18]</sup>,但未分析具体的有效成分及其对应靶点。

为此,采用网络药理学探究 PLB 与脓毒症肝脏损伤机制之间的关系,利用生物信息学方法锁定与药物及疾病相关的关键靶点<sup>[19]</sup>。本研究基于网络药理学筛选出 PLB 治疗脓毒症肝脏损伤的 19 个核心靶点,包括 IL-6、Akt1、Tnf、Mapk3、STAT3 等,这些靶点可能是 PLB 发挥抗脓毒症诱导肝脏损伤保护作用的关键。其中,IL-6 是一种具有炎症特性的多效性细胞因子,在感染和自身免疫中起关键作用,其大部分作用发生在肝脏,在那里它被加工并启动炎症级联反应<sup>[20]</sup>。STAT3 蛋白介导响应细胞刺激的多种基因表达,因此在许多细胞过程中起关键作用<sup>[21]</sup>,其激活可调控免疫反应、细胞凋亡、增殖、炎症和血管生成相关的转录过程<sup>[22]</sup>。STAT3 信号通路的活化与多种炎症疾病的发生发展密切相关,如胃癌<sup>[23]</sup>、食管炎<sup>[24]</sup>、骨关节炎<sup>[25]</sup>等。京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析结果显示,涉及肝炎通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路等,提示 PLB 可能通过调控多个信号通路发挥抗肝脏损伤作用。有研究表明<sup>[26]</sup>,促炎性 IL 家族成员(包括 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17A 和 IL-29)可通过激活 NF- $\kappa$ B、STAT3 及 NLRP3 炎性小体促进氧化应激和细胞焦亡。同时,分子对接结果显示,PLB 与 STAT3 和 IL-6 的受体结合界面均存在稳定相互作用;PLB 与 STAT3 的结合能为 -4.97 kcal/mol,与 IL-6 的结合能为 -5.62 kcal/mol,结合能越低表明结合效能越好。以上结果提示,PLB 可能通过抑制核心成分 STAT3 和 IL-6,减轻脓毒症炎症反应和肝脏损伤。因此,本实验旨在证实 PLB 能否通过 STAT3 和 IL-6 缓解脓毒症诱导的肝损伤。

细胞焦亡在脓毒症相关多器官功能障碍的发病机制中至关重要,除肝脏损伤外,细胞焦亡还被证实广泛参与脓毒症急性肺损伤<sup>[4]</sup>、脓毒症相关脑病<sup>[27]</sup>和脓毒

症急性肾损伤<sup>[28]</sup>等。在脓毒症发病初期,宿主免疫系统迅速启动防御机制,通过激活免疫细胞的程序性死亡以清除受损或感染的细胞。细胞焦亡作为程序性细胞死亡的一种重要形式,积极参与免疫应答过程,可有效抑制细胞内病原体的复制,还能促进免疫细胞对病原体的吞噬和杀伤作用,从而增强机体对感染的清除能力<sup>[29]</sup>。这不仅会导致直接的细胞破坏,还会诱发脓毒症中的炎症级联反应<sup>[30]</sup>。有研究表明<sup>[31]</sup>,PLB 可以通过抑制核转录因子  $\kappa$ B 信号通路和激活核红细胞 2 相关因子 2 通路,降低促炎细胞因子水平,发挥抗炎作用。鉴于 PLB 具有显著的抗炎特性,本研究旨在探讨其是否通过调控细胞焦亡这一与炎症反应密切相关的细胞死亡方式,从而减轻脓毒症所致的肝脏损伤。

IL-6/STAT3 通路炎症及焦亡密切相关。已有实验证明,抑制 IL-6/STAT3 信号通路可减轻脓毒症中的过度炎症反应,从而改善脓毒症小鼠的全身血液循环和肝损伤<sup>[32]</sup>。Janus 激酶-信号转导子和转录激活因子 3(JAK/STAT3)信号转导轴是 IL-6 激活的经典下游通路。抑制 JAK/STAT3 信号通路可改善脓毒症肝功能,降低肝细胞凋亡水平、凋亡相关蛋白表达和炎症因子释放,减轻肝脏损伤。本研究重点观察了非经典焦亡途径在脓毒症发病机制中的作用。非经典炎症小体通路通过 Caspase-11 与革兰氏阴性菌产生的胞内脂多糖直接结合而启动。Caspase-11 的活化可诱导 NLRP3 炎性小体的激活及成熟 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[33]</sup>。活化的 Caspase-11 裂解 GSDMD 的连接区,释放其 N 端成孔结构域;该结构域在质膜中寡聚化并形成孔洞,允许细胞内容物(如促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18、ATP 及其他警报蛋白)外泄<sup>[34]</sup>。有研究表明<sup>[35]</sup>,在致死性脓毒症中,HMGB1 可介导 Caspase-11 诱导的细胞焦亡。因此,本研究测定 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平及 Caspase-11、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3、HMGB1 蛋白表达,以观察脓毒症肝损伤中细胞焦亡的变化。

本研究中,应用脓毒症动物模型金标准——CLP 诱导小鼠肝脏损伤。造模过程中,CLP 组小鼠损伤显著;HE 染色结果显示,CLP 组小鼠肝组织排列紊乱,局部出现肝细胞肿胀,偶见炎症细胞浸润等变化;CLP 组小鼠 AST、ALT 明显升高,提示脓毒症小鼠模型构建成功。本实验结果观察到,CLP 组小鼠肝脏组织中 IL-6、p-STAT3/STAT3 表达水平增加,表明脓毒症诱导的肝损伤与 IL-6/STAT3 信号通路的异常激活密切相关。经不同剂量 PLB 干预后,IL-6、p-STAT3/STAT3 表达均降低。上述结果表明,PLB 可能通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路活化,减轻炎症反应,从而有效改善脓毒症所致的小鼠肝脏组织损伤。本研究通过动物实验,系统评价了 PLB 对脓毒症肝损伤中 IL-6/

STAT3 信号通路的调控作用。以上结果提示,PLB 可能通过抑制核心靶点 IL-6、STAT3,减轻脓毒症炎症反应和肝脏损伤。为了明确 PLB 对脓毒症肝损伤的保护作用是否与调控细胞焦亡通路相关,本研究从组织形态学、炎症因子释放及焦亡关键蛋白表达 3 个层面进行了系统评价。HE 染色结果显示,不同浓度 PLB 干预后,小鼠肝脏病理损伤减轻,组织中 IL-18 与 IL-1 $\beta$  等炎症因子释放减少,同时焦亡相关蛋白 Caspase-11、GSDMD、GSDMD-N、NLRP3 及 HMGB1 表达减少。上述结果表明,PLB 可能通过抑制细胞焦亡通路,降低炎症反应,从而有效缓解脓毒症诱导的肝脏损伤。

综上所述,本研究通过网络药理学系统筛选出 PLB-脓毒症肝脏损伤关键靶点,基因本体论分析和京都基因与基因组百科全书分析揭示了核心信号通路及分子机制。利用分子对接技术验证了 PLB 与核心靶点之间具有良好的结合活性,进一步通过动物实验证实,PLB 可能通过调控 IL-6/STAT3 通路,减轻细胞焦亡及相关炎症反应,改善脓毒症肝脏损伤。本研究可为 PLB 临床应用于脓毒症肝脏损伤治疗提供研究依据,为相关抗炎药物研发提供新的思路和方法。

参考文献:

[1] HAN J X, HOU J Y, LIU Y, et al. Using network pharmacology to explore the mechanism of *Panax notoginseng* in the treatment of myocardial fibrosis[J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 8895950.

[2] XU X Q, YANG T Y, AN J P, et al. Liver injury in sepsis: manifestations, mechanisms and emerging therapeutic strategies[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1575554.

[3] CHEN J W, LIU C Y, LI S, et al. Sepsis-associated liver injury: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(42): 4518-4522.

[4] 严静, 谢娟娟, 刘园园, 等. 重症心痹方调控焦亡关键蛋白 NLRP3、ASC、caspase1 干预肠源性脓毒症合并心肌损伤的作用机制研究[J]. 中国中医急症, 2025, 34(9): 1441-1446.

[5] 李雪莹, 蔡泳源, 吴晖, 等. 基于三焦膜腠理论探讨脓毒症胃肠功能障碍发病机制[J]. 光明中医, 2024, 39(6): 1104-1107.

[6] PAN P H, WANG Y Y, LIN S Y, et al. Plumbagin ameliorates bile duct ligation-induced cholestatic liver injury in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113133.

[7] PAI S A, MUNSHI R P, PANCHAL F H, et al. Plumbagin reduces obesity and nonalcoholic fatty liver disease induced by fructose in rats through regulation of lipid metabolism, inflammation and oxidative stress[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 686-694.

[8] 王亚茹, 许佩佩, 李士荣. 白花丹素对 AECOPD 大鼠炎症反应及氧化应激的影响及机制[J]. 中国药房, 2025, 36(18): 2250-2255.

[9] LIU T F, WANG J L, TONG Y, et al. Integrating network pharmacology and animal experimental validation to investigate the action mechanism of oleanolic acid in obesity[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 86.

[10] HUANG Y H, LI L, LI Y P, et al. Knockdown of LncRNA Lcn2-204 alleviates sepsis-induced myocardial injury by regulation of iron overload and ferroptosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2024, 192: 79-93.

[11] SULZBACHER M M, SULZBACHER L M, PASSOS F R, et al. Adapted murine sepsis score: improving the research in experimental sepsis mouse model[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 5700853.

[12] ZHANG Z X, DENG W J, KANG R, et al. Plumbagin protects mice from lethal sepsis by modulating immunometabolism upstream of PKM2[J]. Mol Med, 2016, 22(1): 162-172.

[13] FLEISCHMANN-STRUZEK C, RUDD K. Challenges of assessing the burden of sepsis[J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2023, 118(Suppl 2): 68-74.

[14] LIANG H Y, SONG H, ZHANG X J, et al. Metformin attenuated sepsis-related liver injury by modulating gut microbiota[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 815-828.

[15] WANG B, WU X Y, CHENG J F, et al. Regulatory role of S1P and its receptors in sepsis-induced liver injury[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1489015.

[16] YANG Y Q, TAN H B, ZHANG X Y, et al. The Chinese medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi capsule protects against renal injury and inflammation in mice with diabetic kidney disease [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 292: 115165.

[17] WANG W B, LI J T, HUI Y, et al. Combination of pseudoephedrine and emodin ameliorates LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage M1/M2 polarization through the VIP/cAMP/PKA pathway [J]. Chin Med, 2022, 17(1): 19.

[18] WEN Y T, FENG C F, CHEN W, et al. Effect of traditional Chinese medicine on serum inflammation and efficacy in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(12): 12456-12466.

[19] YE J H, LI L, HU Z X. Exploring the molecular mechanism of action of Yinchen Wuling Powder for the treatment of hyperlipidemia, using network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9965906.

[20] PANDOLFI F, FRANZA L, CARUSI V, et al. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21

(15):5238.

[21] ZHANG W F,GONG M Y,ZHANG W N,et al. Thio- strepton induces ferroptosis in pancreatic cancer cells through STAT3/GPX4 signalling[J]. Cell Death Dis, 2022,13(7):630.

[22] SAADH M J, HAMID J A, MALATHI H, et al. STAT3-related lncRNAs in colorectal cancer progres- sion;special focus on immune cell’s evasion[J]. Pathol Res Pract,2025,266;155810.

[23] OUYANG S M,LI H X,LOU L L,et al. Inhibition of STAT3-ferroptosis negative regulatory axis suppresses tumor growth and alleviates chemoresistance in gastric cancer[J]. Redox Biol,2022,52;102317.

[24] MARELLA S,SHARMA A,GANESAN V,et al. IL-13- induced STAT3-dependent signaling networks regulate esophageal epithelial proliferation in eosinophilic esoph- agitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 152(6): 1550- 1568.

[25] LI J D,ZHANG W C,LIU X R,et al. Endothelial Stat3 activation promotes osteoarthritis development[J]. Cell Prolif,2023,56(12):e13518.

[26] SIERSBÆK R,SCABIA V,NAGARAJAN S,et al. IL6/ STAT3 signaling hijacks estrogen receptor  $\alpha$  enhancers to drive breast cancer metastasis[J]. Cancer Cell,2020, 38(3):412-423. e9.

[27] JING G Q,ZUO J,FANG Q,et al. Erbin protects against sepsis-associated encephalopathy by attenuating micro- glia pyroptosis via IRE1 $\alpha$ /Xbp1s-Ca<sup>2+</sup> axis[J]. J Neu- roinflammation,2022,19(1):237.

[28] KOUNATIDIS D,VALLIANOU NG,PSALLIDA S,et al. Sepsis-associated acute kidney injury: where are we now? [J]. Medicina,2024,60(3):434.

[29] ZHENG X T,CHEN W W,GONG F C,et al. The role and mechanism of pyroptosis and potential therapeutic targets in sepsis;a review[J]. Front Immunol,2021,12; 711939.

[30] PAN S W,LV Z,WANG R,et al. Sepsis-induced brain dysfunction:pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022;1328729.

[31] PETROCELLI G,MARRAZZO P,BONSI L,et al. Plumbagin,a natural compound with several biological effects and anti-inflammatory properties[J]. Life,2023, 13(6):1303.

[32] BI J N,WANG Y J,WANG K C,et al. FGF1 attenuates sepsis-induced coagulation dysfunction and hepatic injury *via* IL6/STAT3 pathway inhibition[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2024,1870(7):167281.

[33] SEOK J K,KANG H C,CHO Y Y,et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome by post-translational modifi- cations and small molecules[J]. Front Immunol, 2021, 11;618231.

[34] LI L P,DICKINSON M S,COERS J,et al. Pyroptosis in defense against intracellular bacteria[J]. Semin Immu- nol,2023,69;101805.

[35] WANG G Z,JIN S Y,HUANG W C,et al. LPS-induced macrophage HMGB1-loaded extracellular vesicles trigger hepatocyte pyroptosis by activating the NLRP3 inflam- masome[J]. Cell Death Discov,2021,7(1):337.

收稿日期:2025-12-21;修回日期:2026-03-16

(本文编辑 钟琳)

(上接第 430 页)

[7] CHEN C M. CiteSpace II :detecting and visualizing emer- ging trends and transient patterns in scientific literature [J]. J Am Soc Inf Sci Technol,2006,57(3):359-377.

[8] VAN ECK N J,WALTMAN L. Software survey: VOS- viewer, a computer program for bibliometric mapping [J]. Scientometrics,2010,84(2):523-538.

[9] 陈淑珍. 中药单体治疗哮喘的作用与机制研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(10):89-93.

[10] 王子平. 肺俞穴贴敷配合电针治疗慢性支气管哮喘 60 例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2015,24(24):55- 57.

[11] 邓亚胜,林江,郗域江,等. 哮喘气道重塑发病机制及中 药干预机制研究进展[J]. 中国中药杂志,2025,50(8): 2050-2070.

[12] 曹悦,王鹏,刘施,等. 基于数据挖掘探讨王鹏教授治疗 支气管哮喘的用药规律[J]. 中国医药导报,2024,21 (5):15-18.

[13] 岑田粉. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗支 气管哮喘慢性持续期用药规律及作用机制研究[D]. 武 汉:湖北中医药大学,2024.

[14] 戴静. 川贝母茎叶及其药渣综合利用开发研究[D]. 成 都:成都大学,2023.

[15] 杜文静,董竞成,蔡萃,等. 淫羊藿苷对哮喘小鼠肺内嗜 酸性粒细胞凋亡和 Bcl-2、Bax 基因蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(9):1248-1253.

收稿日期:2025-10-10;修回日期:2025-11-26

(本文编辑 钟琳)