

· 研究报告 ·

基于网络药理学探讨苣荬菜治疗脓毒血症的化学成分及其作用机制

胡冰悦^{1,2}, 张欣康², 岑金凤², 吕重宁¹, 路金才¹, 肖 凯² (1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 海军军医大学海军医学系防化医学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的** 基于文献挖掘及网络药理学探究苣荬菜中化学成分治疗脓毒血症的潜在作用机制。**方法** 以文献中化学成分为研究对象, 借助 Swiss Target Prediction 数据库预测成分的潜在作用靶点; 使用 GeneCards、OMIM、TTD 数据库筛选脓毒血症相关靶点; 通过 Venny 2.1.0 获得苣荬菜成分与脓毒血症的共同靶点; 采用 Cytoscape 软件构建“药物成分-疾病靶点”网络; 运用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用(PPI)网络; 运用 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析。**结果** 获得苣荬菜中化学成分 71 个, 药物作用靶点 579 个, 疾病相关靶点 3437 个, 交集靶点 272 个。GO 功能富集条目 1366 个, 包括分子功能(MF)245 个, 生物过程(BP)1002 个, 细胞组成(CC)119 个; KEGG 信号通路 166 个。**结论** 苣荬菜的主要活性成分包括亚油酸、亚麻酸、油酸等, 它们可能通过作用于 TNF、AKT1、IL-6、IL-1 β 、TP53 等靶点, 调节类固醇、鞘脂等各种激素以及表皮因子、趋化因子的表达, 产生抗炎作用进而发挥治疗脓毒血症的功效。

[关键词] 苣荬菜; 脓毒血症; 网络药理学; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子

[文章编号] 2097-2024(2023)04-0245-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202301001

Discussion on the chemical compositions and treatment mechanism of sepsis of *Sonchus arvensis* L. by network pharmacology

HU Bingyue^{1,2}, ZHANG Xinkang², CEN Jinfeng², LV Chongning¹, LU Jincan¹, XIAO Kai² (1. School of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Lab of Toxicology & Pharmacology, Faculty of Naval Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effective constituents from *Sonchus arvensis* L. and the potential mechanism in treating sepsis by network pharmacology. **Methods** The chemical ingredients reported in the literature were taken as research objects and Swiss Target Prediction database was used to collect the identify the potential targets of those ingredients. The GeneCards, OMIM and TTD databases were applied to screen the sepsis related molecular targets. The cross targets were obtained and used to construct the active ingredient-disease target network. In addition, the targets were also imported into STRING database to construct a PPI network. Finally, GO and KEGG enrichment analysis were performed on the target genes to predict the mechanism via DAVID database. **Results** 71 components from *S. arvensis* L. were obtained, which corresponded to 579 potential drug targets. There were 3437 related targets of sepsis. *S. arvensis* L. and sepsis shared 272 common targets. The results showed that 1366 terms were found by GO function enrichment, including 245 molecular functions (MF), 1002 biological processes (BP), and 119 cell composition (CC). The KEGG enrichment analysis suggested that 166 signaling pathways were involved. **Conclusion** The study revealed that TNF, AKT1, IL-6, IL-1 β , TP53 and some other targets might be affected by potentially active ingredients of *S. arvensis* L. such as linoleic acid, linolenic acid and oleic acid to regulate the expression of steroids, sphingolipids hormones as well as epidermal factors and chemokines in treating sepsis.

[Key words] *Sonchus arvensis* L.; sepsis; network pharmacology; IL-6; TNF

脓毒血症(sepsis)是指由细菌等病原微生物侵入机体引起的全身炎症反应综合征^[1-2]。机体产生脓毒血症时会出现免疫功能失衡的现象, 即抗炎反

应和促炎反应交替发生, 多器官炎症同时爆发最终引起炎症风暴^[3-4]。中医上将炎症称为热证或湿热火毒, 主要使用清热解毒或清湿热类的药物。目前对于脓毒血症缺乏专门的预防和治疗方案^[5], 寻找治疗脓毒血症的新方法及作用机制是医学亟待解决的问题^[6]。

苣荬菜(*Sonchus arvensis* L.)是菊科苦苣菜属的干燥全草, 茎直立, 全株有白色乳汁, 又称败酱

[作者简介] 胡冰悦, 硕士研究生, 研究方向: 中药资源学, Email: hubingyue33@163.com

[通信作者] 路金才, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药新药研究和道地药材资源研究, Email: jincailu@126.com; 肖 凯, 教授, 博士生导师, 研究方向: 天然产物活性研究, Email: kaixiaocn@163.com

草、曲麻菜,最早记载于《植物名实图考》,性寒,味苦,具有清热解毒,补虚止咳的功效,常用于治疗虚弱咳嗽,咽喉肿痛及菌痢等疾病^[7-8]。其嫩茎可食用,属于药食同源的植物。苣荬菜分布范围十分广泛,在西北、华北、东北地区都有生长。苣荬菜中主要含有烷烃类、倍半萜类^[8]、三萜类^[9-10]、黄酮类^[11]等化学成分。研究发现,苣荬菜内化学成分具有抗炎的作用^[12-13],但苣荬菜治疗脓毒血症的原理及机制研究尚未见报道。

网络药理学作为生物信息学的新型工具,其“多成分、多途径、多靶点”的研究方法可高效预测植物化学成分的作用机制^[14]。基于此,本研究利用网络药理学预测苣荬菜中潜在作用靶点及其机制,为改善脓毒血症提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 苣荬菜化学成分及靶点获取

以 *Sonchus arvensis* L. 为关键词在中国知网、Pubmed 和 Web of sciences 数据库中检索,挖掘苣荬菜的成分信息,结合本实验室的化学分离情况^[15]确定苣荬菜总成分。将收集到的成分依次通过 Pubmed 数据库检索,得到成分的 Smiles 结构和 2D 结构的 SDF 格式文件。将获得的苣荬菜成分 Smiles 结构或 2D 结构的 SDF 格式文件导入 Swiss Target Prediction 数据库,预测其作用靶点,然后使用 Uniprot 数据库对化合物靶点进行校对。

1.2 脓毒血症相关基因的查找及药物-疾病交集基因的获取

使用 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 数据库,以“sepsis”为关键词进行疾病相关基因查询。将各数据库得到的疾病相关基因进行合并去重以得到疾病的靶基因。将去重后的疾病靶点与化学成分预测的潜在靶点共同输入 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 网站中获取成分靶点与疾病靶点的交集,即得到苣荬菜治疗脓毒血症的潜在靶点。

1.3 化合物靶点网络及蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

将苣荬菜的成分及潜在靶点导入 Cytoscape 3.8.2 软件中,绘制“成分-潜在靶点”网络图。将交集靶点导入到 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>),选择物种为“Homo sapiens”,最低相互作用阈值为 0.4,得到 PPI 网络图,再运用 Cytoscape 3.8.2 软件将 PPI 网络进行可视化处理。

1.4 交集靶点富集分析

将成分与疾病的交集靶点输入 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库中进行基因本体 (GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。将结果以 *P* 值从小到大进行排序,分别筛选前 15 条绘制气泡图。

2 结果

2.1 苣荬菜化学成分及潜在靶点筛选

通过文献挖掘及结合本课题组分离实验结果共得到 71 种化学成分,成分对应的潜在靶点 579 个。具体信息见表 1。

2.2 苣荬菜成分靶点和疾病相关靶点筛选

将苣荬菜成分的 Smiles 号或 2D 结构输入 Swiss Target Prediction 数据库中,以 probability>0 为筛选依据,共得到苣荬菜成分潜在靶点 579 个。

在 OMIM、GeneCards、TTD 数据库检索得到脓毒血症相关靶点,合并去重后共得到 3437 个靶点。将 579 个成分靶点和 3437 个疾病靶点绘制韦恩图,共得到 272 个交集靶点 (见图 1)。

2.3 “化学成分-潜在靶点”网络分析

将苣荬菜的化学成分潜在靶点导入 Cytoscape 3.8.2 软件中进行可视化分析,获取“化学成分-潜在靶点”网络图 (见图 2)。其中包括 71 个成分节点,用菱形表示;272 个成分潜在靶点,用长方形表示。化学成分根据度值前 5 个从大到小排序为:亚油酸、亚麻酸、二氢叶酸、油酸、14-甲基十五烷酸甲酯。相关靶点根据度值排序前 5 个分别是 TNF (肿瘤坏死因子)、AKT1 (丝氨酸/苏氨酸激酶)、IL-6 (白介素-6)、IL-1 β (白介素-1 β)、TP53 (肿瘤蛋白 P53)。

2.4 PPI 网络分析

STRING 数据库中得到 PPI 网络图 (图 3),共有 272 个节点、4464 条边,平均节点度值为 32.8,其中排名前 10 的靶点为 TNF、AKT1、IL-6、IL-1 β 、TP53、VEGFA (血管内皮生长因子 A)、MAPK3 (人丝裂原活化蛋白激酶 3)、EGFR (人表皮生长因子受体)、SRC (非受体酪氨酸激酶)、STAT3 (信号转导及转录激活蛋白 3)。

2.5 GO 基因功能富集分析和 KEGG 富集分析结果

2.5.1 GO 基因功能富集分析

将苣荬菜化学成分相关靶点和疾病的交集靶点输入 DAVID 数据库进行 GO 基因功能富集分析,得到 GO 富集条目 1366 个,其中涉及生物过程 (BP) 有关条目 1002 条,包括蛋白质磷酸化、炎症

表 1 莧菜化学成分基本信息

成分编号	成分名称	成分编号	成分名称
SA1	taraxasterol ^[10]	SA37	1-tricosanol ^[16]
SA2	β -Amyrin ^[10]	SA38	2-vinylnaphthalene ^[16]
SA3	α -Amyrin ^[10]	SA39	methyl laurate ^[16]
SA4	lupeol ^[10]	SA40	linolenic acid ^[16]
SA5	psi-taraxasterol ^[10]	SA41	phytol ^[16]
SA6	taraxasterol acetate ^[17]	SA42	linoleic acid ^[16]
SA7	β -sitosterol ^[18]	SA43	methyl linoleate ^[16]
SA8	daucosterol ^[18]	SA44	rutin ^[19]
SA9	santamarine ^[17]	SA45	stigmasterol ^[20]
SA10	fraxetin ^[21]	SA46	ursolic acid ^[20]
SA11	fraxetin ^[21]	SA47	α -amyrenyl acetate ^[20]
SA12	apigenin ^[20]	SA48	β -amyrin acetate ^[20]
SA13	apigenin-7-O-glucuronide ^[19]	SA49	esculetin ^[22]
SA14	acacetin ^[23]	SA50	emodin ^[22]
SA15	linarin ^[10]	SA51	1-heptacosanol ^[15]
SA16	luteolin ^[20]	SA52	β -amyrenone ^[15]
SA17	luteolin-7-O-glucopyranoside ^[19]	SA53	taraxasterone ^[15]
SA18	luteolin 7-galacturonide ^[10]	SA54	squalene ^[15]
SA19	lonicerin ^[10]	SA55	taraxeryl acetate ^[15]
SA20	chrysoeriol ^[23]	SA56	balansenate I ^[15]
SA21	kaempferide ^[23]	SA57	dioctyl phthalate ^[15]
SA22	isorhamnetin ^[23]	SA58	stigmast-4-en-3-one ^[15]
SA23	isorhamnetin-3-O-galactoside ^[10]	SA59	2,4-di-tert-butylphenol ^[15]
SA24	quercetin ^[19]	SA60	oleic acid ^[15]
SA25	hyperoside ^[10]	SA61	ethyl 4-hydroxyphenylacetate ^[15]
SA26	friedelin ^[9]	SA62	dihydroreynsin ^[15]
SA27	taraxerylacetate ^[9]	SA63	ethyl2-(3,4-dihydroxyphenyl)acetate ^[15]
SA28	β -amyron ^[9]	SA64	caffeic acid ethyl ester ^[15]
SA29	bauerenyl acetate ^[9]	SA65	syringaresinol ^[15]
SA30	oleanane ^[9]	SA66	phytenoic acid ^[15]
SA31	palmitic acid ^[19]	SA67	1-heneicosanol ^[15]
SA32	methyl hexadecanoate ^[16]	SA68	lauric acid ^[15]
SA33	chrysanthenone ^[16]	SA69	dammarenediol II ^[15]
SA34	anisole ^[16]	SA70	11 β ,13-dihydro-santamarin ^[15]
SA35	methyl-14methylpentadecanoate ^[16]	SA71	1-hexacosanol ^[15]
SA36	eugenol ^[16]		

反应、胞浆钙离子浓度的正调节、药物反应等多种功能; 涉及细胞组成(CC)有关条目 119 条, 包括质膜、胞液、细胞质、高分子复合物、薄膜筏等; 涉及分子功能(MF)相关条目 245 条, 包括酶结合位点、蛋白激酶活性、同一蛋白质结合、RNA 聚合酶 II

转录因子活性、配体活化序列特异性 DNA 结合、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性等多种功能。各类富集评分值排名前 5 的通路见图 4。

2.5.2 KEGG 通路富集分析

将莧菜化学成分相关靶点和疾病的交集靶

点输入 DAVID 数据库进行 KEGG 基因功能富集分析,得到富集通路 166 个,对其 P 值排名前 15 的通路进行可视化分析,绘制气泡图(见图 5)。结果显示靶点主要富集于癌症通路、脂质与动脉粥样硬化、人巨细胞病毒感染、HIF-1 信号通路、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、鞘磷脂信号通路、化学致癌-活性氧、C 型凝集素受体信号通路、趋化因子信号通路、类固醇激素生物合成、催乳素信号通路等

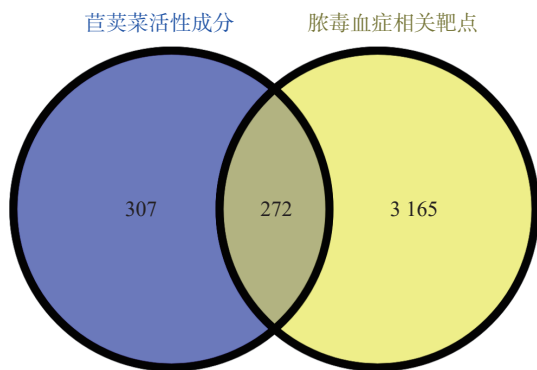


图 1 苣荬菜相关靶点与脓毒血症相关靶点的 Venn 图

多条通路上。

3 讨论

《黄帝内经·热论》曰:“今夫热病者,皆伤寒之类也”。脓毒血症发病病因是外感或内伤温热毒邪,传于脏腑,属于热病、温病的范畴。在治疗上应该以清热解毒,凉血化瘀为主。脓毒血症在发病过程中炎症因子或内毒素会随血液循环到达各脏器,引起多器官的衰竭及凝血功能障碍,严重时危及生命。临床病理特征主要表现为 TNF、IL-6、IL-1 β 、COX-2 和 iNOS 等促炎因子的增加。

本研究在文献数据挖掘的基础上基于网络药理学对苣荬菜中化学成分的相关靶点及脓毒血症相关靶点进行预测,并进行一系列的计算分析。结果发现苣荬菜化学成分有 71 个,相关靶点 579 个,疾病靶点 3437 个,交集靶点 272 个。其中主要的化学成分是亚油酸、亚麻酸、二氢黄酮酸、油酸等,其主要作用靶点为 TNF、AKT1、IL-6、IL-1 β 等。

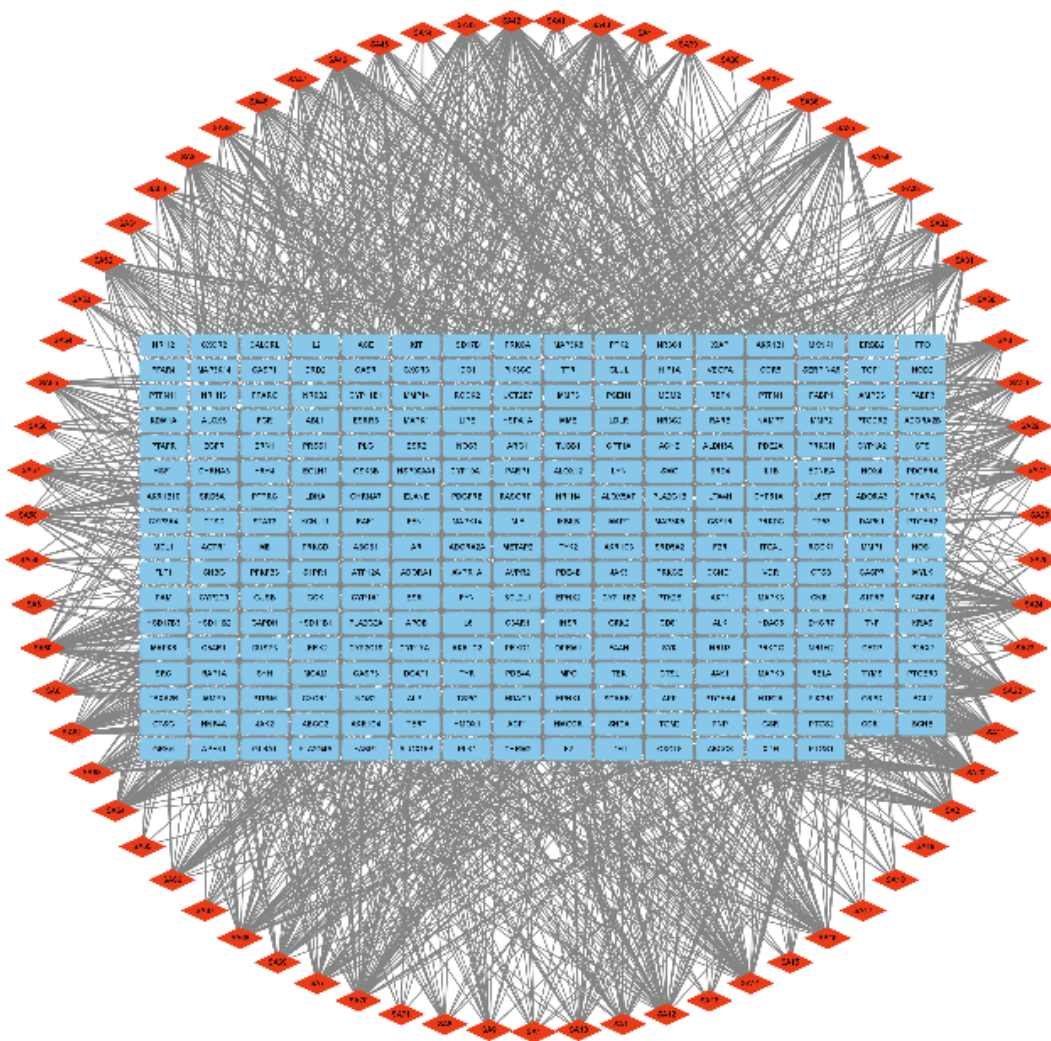


图 2 苣荬菜“化学成分-疾病靶点”相互作用网络

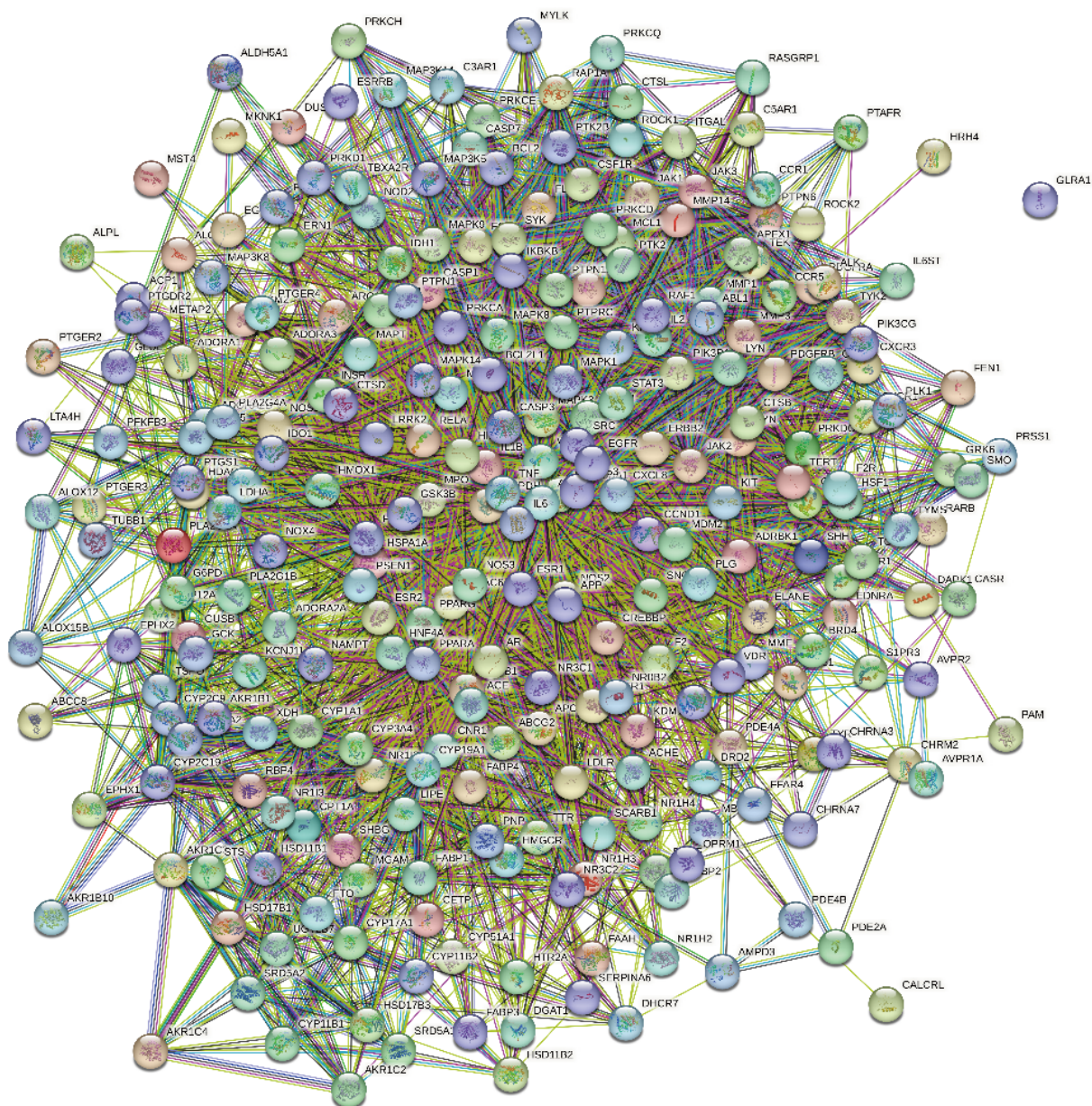


图 3 苣荬菜活性成分和疾病交集靶点相互作用网络图

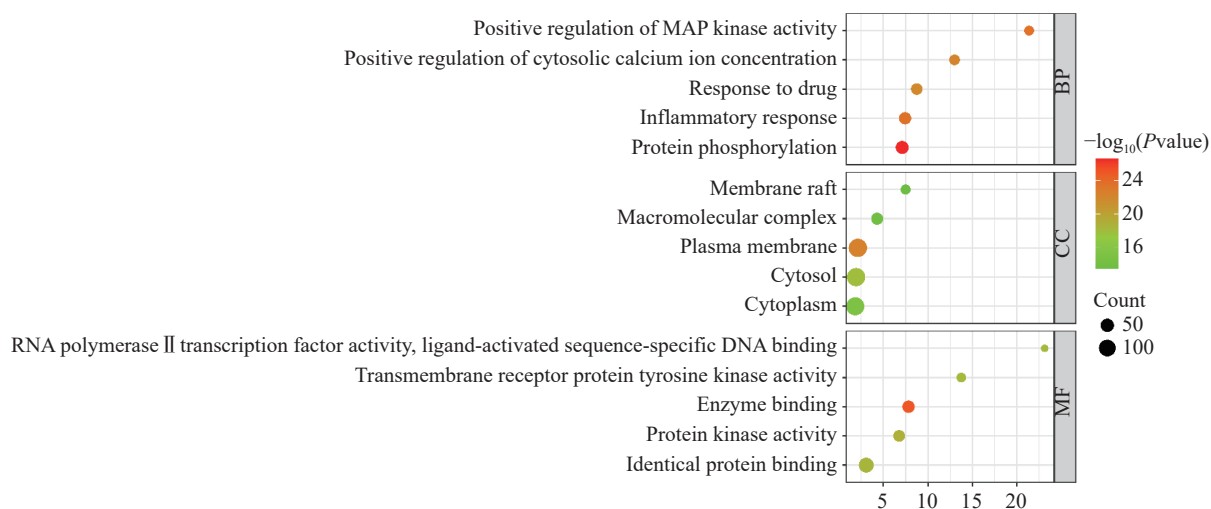


图 4 苣荬菜化学成分 GO 基因功能富集分析

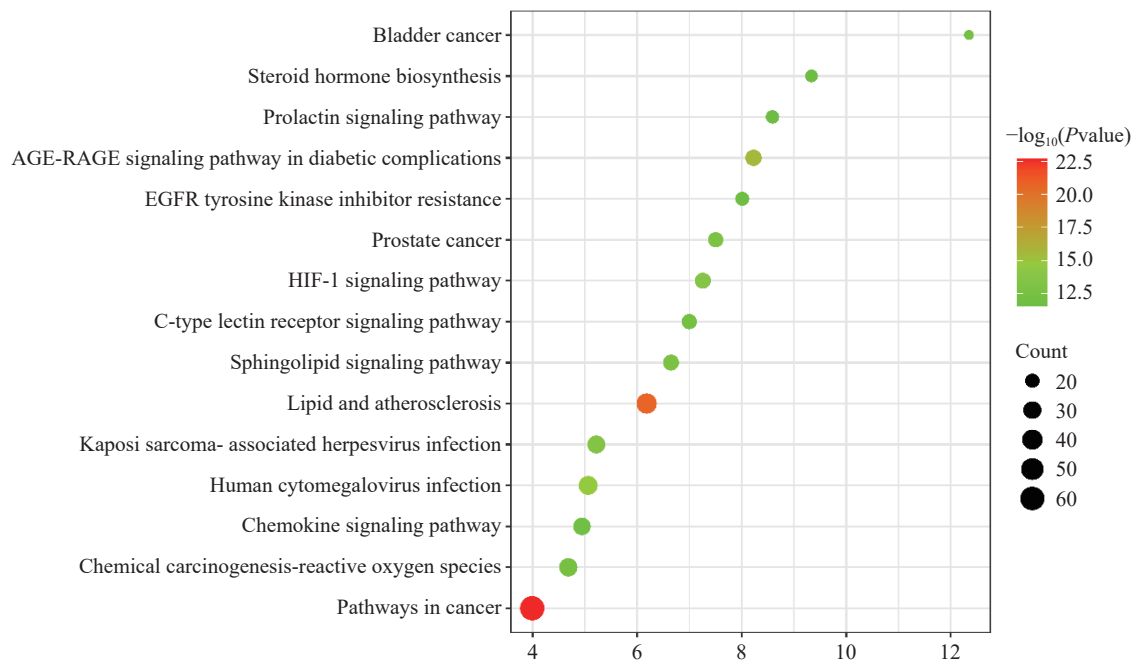


图5 苜蓿菜化学成分 KEGG 基因富集分析

亚油酸可以与一氧化氮和亚硝酸盐衍生物反应生成亲电脂肪酸硝基烯烃衍生物,具有抗炎特性。实验研究发现小鼠全身给药亚油酸硝基化物后降低中性粒细胞和单核细胞对脂多糖的动员反应,减弱 5-羟基二十碳烯酸的生成抑制肺损伤^[24]。并且亚油酸作为 ω -3 型的不饱和脂肪酸可以通过下调 COX-2、一氧化氮合酶(NOS)和 TNF- α 的表达来缓解血管内皮紊乱^[25]。龙碧莹^[26]研究了油酸对脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞的炎症作用,利用 EDU 细胞增殖等实验研究发现,油酸可以通过调控 NF- κ B 通路抑制炎症因子的表达。

TNF 是肿瘤坏死因子家族中一种可以引起细胞死亡或细胞凋亡的细胞因子。在脓毒血症实验中主要研究由巨噬细胞产生的 TNF- α 。IL-6 是一种炎症介质,与细胞膜上的 IL-6R 和糖蛋白 gp130 结合激活信号通路。IL-1 β 是 IL-1 家族的重要成员,可以上调黏附分子,促进淋巴细胞的聚集,激活免疫细胞,产生强促炎活性。当 TNF- α 与 TNFR1 受体结合时会产生促炎作用,与 IL-6 等炎症因子协同导致炎症反应;同时, TNF- α 也会协同 IL-1 等因子产生炎症风暴,导致组织损伤或心肌阻滞等^[27]。

脓毒血症中宿主的防御反应主要体现在炎症^[28],表现为炎症细胞会分泌细胞因子和免疫趋化因子作用于癌症信号通路,影响肿瘤微环境。NF- κ B 通路在癌症信号通路中起着重要作用。NF- κ B 是炎症相关基因的重要转录调节因子,该通路激活后会增加 IL-6 和 TNF- α 等细胞因子的分泌,产生病理

性损伤^[29]。药物可以通过调控 NF- κ B,减轻脓毒血症大鼠中炎症因子的表达,从而减轻炎症反应^[30]。

另外,在炎症条件下,活性氧、肝素酶和其他蛋白酶会破坏血管内皮细胞中的糖萼结构,使其产生脱落,进而使 E-选择素、细胞间黏附分子 1 和其他黏附分子暴露在血管内皮中,同时召集血小板和中性粒细胞,形成血栓和纤维蛋白^[31]。杨汉东等^[32]研究证明 TNF- α 可通过调控丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶来促进血管内皮 VEGFA 的增生,转录过程与脂质和动脉粥样硬化通路相关。

综上,本研究在收集苜蓿菜化学成分的基础上,运用网络药理学的方法预测其抗脓毒血症的靶点及作用机制,发现亚油酸、亚麻酸、二氢槲皮素、油酸和 14-甲基十五烷酸甲酯等抗脓毒血症的活性成分通过作用于 TNF、AKT1、IL-6、IL-1 β 、TP53 等潜在关键靶点以及癌症和脂质与动脉粥样硬化等重要相关通路发挥其抗炎作用,为进一步开展苜蓿菜抗脓毒血症的临床应用提供依据。

本研究依然存在很多不足之处,如苜蓿菜化学成分相关报道较少,化学成分相关靶点预测精确度存在局限等,不能完整地反映苜蓿菜抗脓毒血症的整体情况,需要进一步的实验验证。

【参考文献】

- [1] BECKER KL, SNIDER R, NYLEN ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 941-952.
- [2] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving

- Sepsis campaign: international guidelines for management of Sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [3] PASPARAKIS M, VANDENABEELE P. Necroptosis and its role in inflammation [J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 311-320.
- [4] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Pyroptosis [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(13): R568-R572.
- [5] POLAT G, UGAN R A, CADIRCI E, et al. Sepsis and septic shock: current treatment strategies and new approaches [J]. *Eurasian J Med*, 2017, 49(1): 53-58.
- [6] RUDD K E, KISSOON N, LIMMATHUROTSAKUL D, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 232.
- [7] 吴其濬. 植物名实图考-上册: 三十八卷[M]. 新第1版 北京: 中华书局, 1963.
- [8] 中国科学院. 中国植物志[M]. 科学出版社, 2004.
- [9] 武斌, 张朝凤, 张勉. 苣荬菜全草中的三萜类成分 [J]. *药学与临床研究*, 2010, 18(3): 276-278.
- [10] 张洪民, 渠桂荣, 吴立军, 等. 裂叶苣荬菜的研究进展 [J]. *中草药*, 1997, 28(11): 691-693.
- [11] 张霞, 刘伟锐, 姜蕊, 等. 不同产地、采收时间的苣荬菜地上部位总黄酮含量的考察 [J]. *中南药学*, 2015, 13(4): 417-420.
- [12] PARISA N, HIDAYAT R, MARITSKA Z, et al. Evaluation of the anti-gout effect of Sonchus Arvensis on monosodium urate crystal-induced gout arthritis via anti-inflammatory action - an in vivo study [J]. *Med Pharm Rep*, 2021, 94(3): 358-365.
- [13] CHEN L, LIN X, XIAO J B, et al. Sonchus oleraceus Linn protects against LPS-induced sepsis and inhibits inflammatory responses in RAW_{264.7} cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236: 63-69.
- [14] WANG Y Y, YANG H B, CHEN L X, et al. Network-based modeling of herb combinations in traditional Chinese medicine [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(5): bbab106.
- [15] 陈永春. 苣荬菜改善芥子气中毒损伤的有效成分及初步机制研究[D]. 海军军医大学, 2019.
- [16] 乔春燕, 刘宁. 苣荬菜挥发油化学成分的GC-MS分析 [J]. *东北农业大学学报*, 2008, 39(6): 112-114.
- [17] 渠桂荣, 王素贤, 吴立军, 等. 裂叶苣荬菜的化学成分研究 [J]. *中草药*, 1992, 23(8): 412.
- [18] XIA Z, LU L H, LI L. Cytotoxic Steroids from Sonchus arvensis [J]. *Chem Nat Compd*, 2020, 56(6): 1094-1099.
- [19] 蒋雷, 姚庆强, 解砚英. 苣荬菜化学成分的研究 [J]. *食品与药品*, 2009, 11(3): 27-29.
- [20] 徐扬军. 苣荬菜和鹿蹄藁化学成分及生物活性研究[D]. 兰州 兰州大学, 2008.
- [21] 罗集鹏, 楼之岑. 中药败酱草的形态组织学研究——Ⅲ. 菊科苦苣菜属、莧苣属和苦苣菜属植物 [J]. *药学报*, 1985, 20(9): 666-681.
- [22] XIA Z X, LIANG J Y. Steroids and phenols from Sonchus arvensis [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(4): 267-269.
- [23] 渠桂荣, 刘建, 李新新, 等. 裂叶苣荬菜黄酮成分的研究 [J]. *中草药*, 1995, 26(5): 233-235.
- [24] TU T H, KIM H, YANG S, et al. Linoleic acid rescues microglia inflammation triggered by saturated fatty acid [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(1): 201-206.
- [25] HASSAN A, IBRAHIM A, MBODJI K, et al. An α -linolenic acid-rich formula reduces oxidative stress and inflammation by regulating NF- κ B in rats with TNBS-induced colitis [J]. *J Nutr*, 2010, 140(10): 1714-1721.
- [26] 龙碧莹. 油酸对脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞炎症反应的影响及其机制[D]. 衡阳 南华大学, 2019.
- [27] CHOUSTERMANN B G, SWIRSKI F K, WEBER G F. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517-528.
- [28] SETHI G, SHANMUGAM M K, RAMACHANDRAN L, et al. Multifaceted link between cancer and inflammation [J]. *Biosci Rep*, 2012, 32(1): 1-15.
- [29] VALLABHAPURAPU S, KARIN M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 693-733.
- [30] MENG J, JIANG S J, JIANG D, et al. Butorphanol attenuates inflammation via targeting NF- κ B in septic rats with brain injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3 Suppl): 18643[pii].
- [31] TAYLOR F B Jr, TOH C H, HOOTS W K, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(5): 1327-1330.
- [32] 杨汉东. 丝/苏氨酸蛋白激酶Pim-3被肿瘤坏死因子- α 调节并促进血管内皮细胞芽生[D]. 武汉 武汉大学, 2012.
- [收稿日期] 2023-01-01 [修回日期] 2023-02-17
[本文编辑] 崔俐俊