

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.10.12

基于网络药理学探讨马针颗粒治疗仔猪腹泻的作用机制

曲雪嘉, 李涪铨, 王春花*

(牡丹江师范学院生命科学院, 黑龙江牡丹江 157000)

[收稿日期] 2022-04-05 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 10-0069-07 [中图分类号] S859.3

[摘要] 基于网络药理学方法, 利用 TCMSP、Drugbank、STRING、DAVID、BIOGPS 等数据库分析马针颗粒的重要化合物、靶点、调控通路及归经, 探讨马针颗粒治疗仔猪腹泻的作用机制。结果显示, 马针颗粒通过异甜菜甙、异甜菜素、花生四烯酸、 β -胡萝卜素、槲皮素作用 TP53、TNF、JUN、CASP3 等靶点调节炎症、免疫来改善仔猪腹泻。

[关键词] 马针颗粒; 网络药理学; 仔猪; 腹泻

To Explore the Mechanism of Ma Zhen Granule in the Treatment of Piglet Diarrhea Based on Network Pharmacology

QU Xue-jia, LI Fu-xin, WANG Chun-hua*

(College of Life Science, Mudanjiang Normal University, Mudanjiang, Heilongjiang 157000, China)

Corresponding author: WANG Chun-hua, E-mail: swxwch@126.com

Abstract: Based on network pharmacology method, the important compounds, targets, regulatory pathways and meridians of Ma Zhen granule were analyzed by using TCMSP, Drugbank, STRING, DAVID, BIOGPS and other databases, to explore the action mechanism of Ma Zhen granule in the treatment of piglet diarrhea. The results showed that the effect of Ma Zhen granule on piglets diarrhea is related to isobetanin-qt, isobetanidin, arachidonic acid, beta-carotene and quercetin regulating inflammation and immunity by the targets of TP53, TNF, JUN, CASP3 and so on.

Key words: Ma Zhen granule; network pharmacology; piglet; diarrhea

仔猪腹泻为规模化养殖场断奶仔猪最常见疾病。产肠毒素大肠杆菌是早期断奶仔猪腹泻高发的重要诱因之一, 由于药物的不规范使用, 导致临床上的大肠杆菌普遍耐药。中药具有低毒低耐药

等特点, 马针颗粒由马齿苋、三颗针两味中药组成, 为我国三类新兽药, 临床研究发现马针颗粒对仔猪黄、白痢治愈率高达 100%^[1-3], 但其药效成分与作用机制目前并不十分清楚。

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(HL2021C096); 黑龙江省教育厅青年项目(1353MSYQN014); 黑龙江省博士后面上项目(LBH-Z21102)

作者简介: 曲雪嘉, 硕士, 从事动物药学相关研究。

通讯作者: 王春花。E-mail: swxwch@126.com

中药成分多而复杂,网络药理学技术为中药研究的难点与瓶颈问题提供了新的思路与方法^[4-8]。网络药理学是以系统生物学和多向药理学理论为基础,采用生物分子网络分析的方法,为中医药治疗疾病机理的研究与阐述提供了新途径。它突破传统的“一个基因一个药物一个疾病”理念,从系统层面揭示中药对机体调控网络作用^[9-10]。目前,网络药理学技术在中兽药与中药功能性饲料添加剂领域的应用还处于初始阶段,值得深入探索,具有可观的应用前景。本研究基于网络药理学技术,通过对马针颗粒成分、靶点、生物功能、调控通路与靶点器官定位分析,探讨马针颗粒防控仔猪腹泻的药效物质基础与作用机制,为马针颗粒治疗仔猪腹泻机制的揭示及拓展应用范围奠定基础。

1 材料与方法

1.1 马针颗粒活性化合物构建靶点网络 利用 TCMSP(<http://tcmsp-e.com>)、Drugbank (<https://www.drugbank.ca>)数据库进行检索与收集马齿苋与三颗针的化合物与靶点,依据 Degree≥10 靶点选取,应用 Cytoscape3.7.1 软件构建化合物-靶点网络,确定马针颗粒的关键化合物与靶点。

1.2 马针颗粒靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 马针颗粒靶点利用 STRING 数据库(<https://string-db.org>),物种选择“sus scrofa”,打分值设置>0.9,进行分析马针颗粒与仔猪腹泻靶点间关系,删除单个或无关的靶点后,应用 Cytoscape3.7.1 软件构建

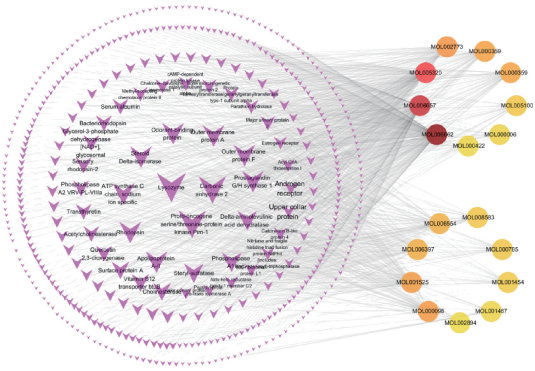
PPI 网络,确定马针颗粒治疗猪腹泻的重要靶点。

1.3 马针颗粒靶点器官定位 通过 BIOGPS 数据库(<http://biogps.org/#goto=welcome>)对马针颗粒重要靶点(Degree 值≥10)进行定位分析,保留基因表达量排名前 3 位的组织与器官,应用 Cytoscape 3.7.1构建马针颗粒核心靶点-定位网络。

1.4 马针颗粒靶点 GO 富集及靶点 KEGG 通路富集分析 马针颗粒靶点上传到 DAVID 数据库(<http://david.ncifcrf.gov>),限定物种为“sus scrofa”,设定阈值 $P < 0.05$,进行 GO (Gene ontology)生物学过程和 KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes)代谢通路富集分析,构建靶点-信号通路网络,分析马针颗粒治疗猪腹泻的调控通路。

2 结果与分析

2.1 马针颗粒化合物-靶点相互作用网络 见图 1。通过 TCMSP、Drugbank 数据库收集、并去除无靶点化合物后收集到的 18 个马针颗粒的化合物和 423 个作用靶点。马针颗粒化合物-靶点网络共包含 441 个节点,214 条边,平均每个化合物有 23.5 个靶点,根据化合物 Degree 值排名前 5 的成分主要为异甜菜甙(isobetanin_qt)、异甜菜素(isobetanidin)、花生四烯酸(arachidonic acid)、β-胡萝卜素(beta-carotene)、槲皮素(querctetin),Degree 值≥30 的化合物为马针颗粒关键成分(表 1)。Degree 值≥10 的靶点为马齿苋-三颗针关键靶点(表 2),根据靶点 Degree 值排名前 5 个关键靶点分别为溶解酵素(lysozyme)、



箭形节点代表靶点,圆形节点代表马针颗粒组方中药化合物,
箭形节点大小与 Degree 成正比,圆形节点颜色深浅(由红到黄)与 Degree 值成正比

图 1 化合物-靶点网络图

Fig 1 Compound target network diagram

表 1 马针颗粒度值≥30 的活性化合物基本信息

Tab 1 Basic information of active compounds with particle size value ≥30 of Ma Zhen Granule		
编号	化学成分名称	度值
MOL006662	异甜菜甙 (Isobetanimin-qt)	273
MOL006657	异甜菜素 (Isobetanimidin)	199
MOL005320	花生四烯酸 (Arachidonic acid)	146
MOL002773	β-谷甾醇 (Beta-sitosterol)	78
MOL000098	槲皮素 (Quercetin)	72
MOL001525	胡萝卜甾醇 (Daucosterol)	70
MOL006397	药根碱 (Iatrorrhizine)	57
MOL006554	蒲公英萜醇 (Taraxerol)	54
MOL000785	巴马亭/掌叶防己碱 (Palmatine)	37
MOL001454	小檗碱 (Berberine)	36

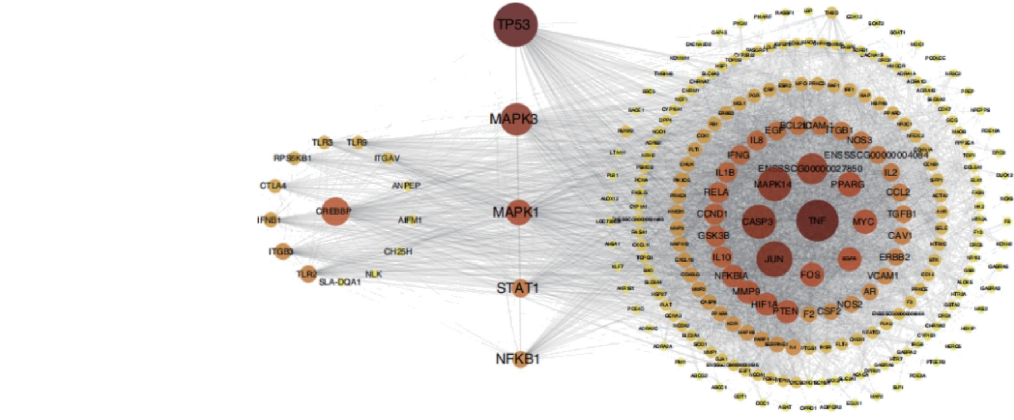
CA2 蛋白酶(Carbonic anhydrase 2)、原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 pim - 1 (Proto - oncogene serine/threonine - protein kinase Pim - 1)、载脂蛋白 A - II (Apolipoprotein A - II)、视紫红质(rhodopsin)。

2.2 马针颗粒 - 猪腹泻靶点蛋白 PPI 网络 如图 2 所示,PPI 网络马针颗粒作用靶点与 19 个腹泻靶点直接相关,其中包括 TP53 (肿瘤蛋白 53)、MAPK3 (丝裂原活化蛋白激酶 3)、MAPK1 (丝裂原活化蛋白激酶 1)、STAT1 (信号转导和转录激活子 1)与 NFKB1 (核因子 κB 亚基 1)5 个猪腹泻与马针颗粒共有靶点。根据 Degree 值大小排名 TP53、TNF (肿瘤坏死因子)、JUN (jun 原癌基因)、CASP3

表 2 马针颗粒度值≥10 的靶点基本信息

Tab 2 Basic information of the target of Ma Zhen Granule equine needle particle size value ≥10	
靶点	度值
溶解酵素 (lysozyme)	19
CA2 蛋白酶 (Carbonic anhydrase 2)	18
原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 pim - 1 (Proto - oncogene serine/threonine - protein kinase Pim - 1)	16
载脂蛋白 A - II (Apolipoprotein A - II)	16
视紫红质 (rhodopsin)	13
ATP 合酶 C 链 (ATP synthase C chain)	13
类甾醇 δ - 异构酶 (Steroid delta - isomerase)	13
气味结合蛋白 (Odorant - binding protein)	13
外膜蛋白 A (Outer membrane protein A)	13
外膜蛋白 F (Outer membrane protein F)	13
前列腺素 G/H 合酶 1 (Prostaglandin G/H synthase 1)	13
磷脂酶 A1 (Phospholipase A1)	13
甾醇硫酸酯酶 (Steryl - sulfatase)	12
胆碱酯酶 (Cholinesterase)	12
维生素 B12 转运体 (Vitamin B12 transporter btuB)	12

(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 - 3)、MAPK14 (丝裂原活化蛋白激酶 14)、MAPK3、MAPK1、PPARG (过氧化物酶体增生激活受体 γ)、MYC (myc 癌基因)等,与猪腹泻靶点相互关系最紧密,为马针颗粒治疗猪腹泻的重要靶点 (Degree >65)。



图左侧为仔猪腹泻靶点,右侧为马针颗粒化合物靶点,中间为仔猪腹泻与化合物的共同靶点,节点大小、颜色深浅(由红到黄)与 Degree 值成正比

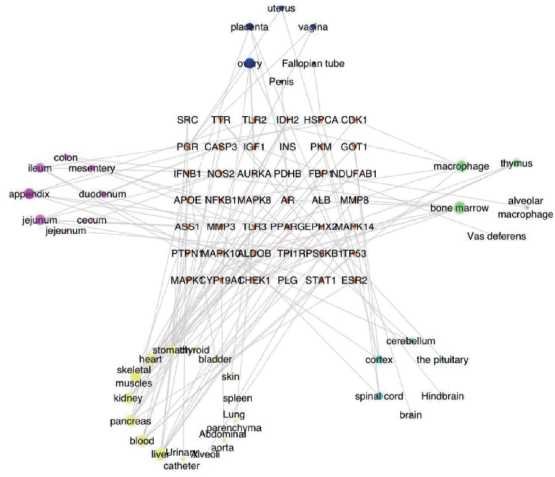
图 2 马针颗粒 - 关键靶点 - 疾病网络

Fig 2 Ma Zhen Granule - key target - disease network

2.3 靶点定位分析与归经理论的相关性分析

如图 3 所示,马针颗粒重要靶点主要分布在空肠 (Jejunum, Degree = 6), 巨噬细胞 (Macrophage, Degree = 6), 骨髓 (Marrow, Degree = 5), 回肠 (Ileum, Degree 值 = 4), 胸腺 (Thymus, Degree = 3), 十二指肠 (Duodenum, Degree = 2), 说明马针颗粒在肠道、免疫功能中具有重要作用,这也马针颗粒具有较好的仔猪腹泻治疗作用的主要原因。另外,马针颗粒重要靶点在卵巢 (Ovary, Degree = 5), 胎盘 (Placenta, Degree = 3), 子宫 (Uterus, Degree = 2) 的分布也较多,推测马针颗粒可能在妊娠母猪应用中具有一定风险,具体具有何种风险能否应用于妊娠母猪值得进一步研究。

2.4 靶点通路分析 将马针颗粒调控猪腹泻的核心靶点蛋白输入 DAVID 数据库,GO 功能富集分析得到 GO 条目 114 个 ($P < 0.05$), 其中生物过程 (BP) 条目 75 个,占总比例的 66%, 分子功能 (CC)



图中橘色节点代表马针颗粒重要靶点,紫色、绿色、湖蓝色、深蓝色、黄色节点代表各类组织器官

图 3 马针颗粒靶点 - 归经网络

Fig 3 Target meridian network of Ma Zhen Granule

条目 16 个,占 14%, 细胞组成 (MF) 相关条目 23 个,占 20%, 主要条目如图 4 所示。

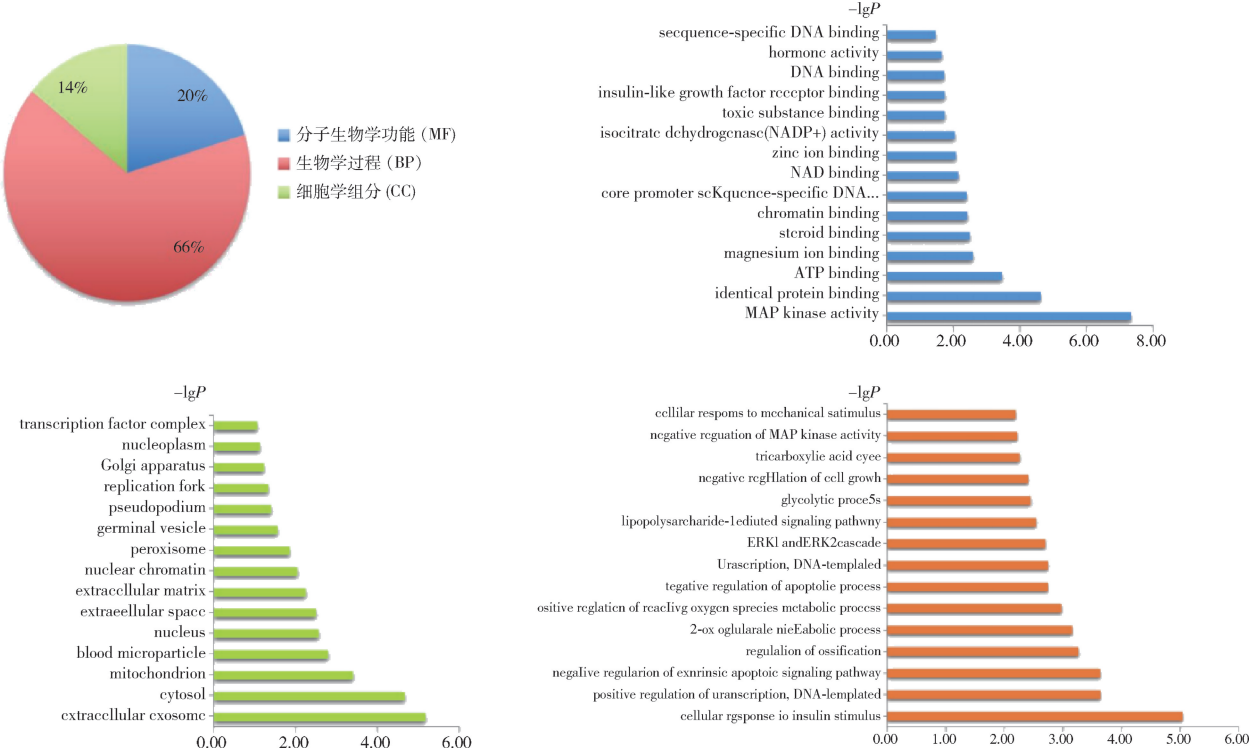


图 4 马针颗粒靶点 GO 富集

Fig 4 GO enrichment at Ma Zhen Granule targets

KEGG 通路注释分析,发现信号通路 282 条 ($P < 0.05$),按 P 值排在前 15 的信号通路(图 5)包括 Toll 样受体信号通路(Toll-like receptor signaling pathway)、TNF 信号通路(tumor necrosis factor signaling pathway)两个重要炎性反应信号调控通路,其中靶点 MAPK3、MAPK10、MAPK8 等在通路中出现的次数较多。另外,MAPK3 为马针颗粒与猪腹泻共有靶点,在马针颗粒治疗仔猪腹泻靶点与机制研究中值得重点关注。

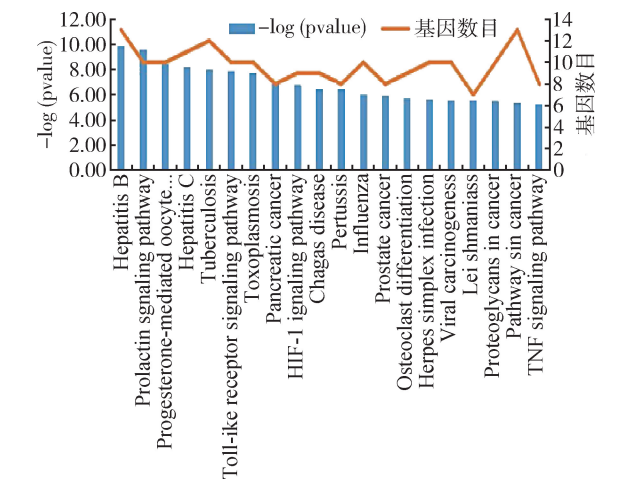


图 5 马针颗粒靶点 KEGG 通路

Fig 5 KEGG pathway of Ma Zhen Granule target

3 讨论

近些年,防控仔猪腹泻的替抗产品研究主要集中在益生菌、有机酸、酶制剂、植物提取物、发酵饲料、中短链脂肪酸以及低蛋白质饲料^[9]。这些产品多以改善断奶仔猪肠道健康为目的,具有提高生产性能、降低腹泻率的作用,文献显示植物提取物降低腹泻率优于其他替抗物质,更接近抗生素的防控腹泻效果^[10],这可能与一些植物提取物具有抗菌、抗病毒、抗氧化、增强免疫等多重功效有关^[10-12]。中药具有多成分多靶点,防控猪腹泻同时还可改善脾胃功能、提高仔猪生长性能,是其他类型替抗产品无法替代的,在防控仔猪腹泻特别是 ETEC 导致的断奶仔猪腹泻中应更具有前景性^[13]。马针颗粒是由马齿苋和三颗针组成的中药制剂,为我国三类新兽药,在防治仔猪黄、白痢中具有显著疗效^[1-3],

本研究基于网络药理学技术,通过虚拟筛选确定马针颗粒的核心化合物与作用靶点,进一步探讨了马针颗粒核心化合物对仔猪腹泻的调控机制。

马针颗粒核心化合物异甜菜甙、异甜菜素、花生四烯酸、 β -胡萝卜素、槲皮素具有抗炎、抗菌、抗病毒与调节免疫系统作用,是马针颗粒防治猪腹泻性疾病的重要物质基础。研究显示,槲皮素具有广泛的抗病毒抗菌作用,对流行性猪腹泻病毒 PEDV 3CLpro 有抑制作用^[14],可提高肠道细胞 Occludin 和 ZO-1 mRNA 水平。饲料中添加槲皮素可改善肥育猪的猪肉品质以及提高抗病力肥育猪,还可促进畜禽饲料利用率,提高仔猪生长性能^[14]。花生四烯酸在免疫细胞的磷脂中含量较高,代谢物 PGE、PGI₂ 和 LTs 为治疗炎症感染的重要因子,其代谢物中前列腺素 D2 和脂氧素 B2 浓度增高可进一步抑制炎症反应^[15-16]。 β -胡萝卜素能抑制炎症因子 IL-18、IL-6、TNF- α 等信号传导,在炎症修复中发挥重要作用^[17]。

通过化合物-靶点分析发现马针颗粒关键靶点与炎症等疾病相关,其重要靶点 TP53、TNF、JUN、CASP3、MAPK14、MAPK3、MAPK1 等与脂多糖引起的炎症反应过程、蛋白转运、腺苷酸环化酶调控、细胞凋亡有关。TP53 可通过调节细胞周期、凋亡、DNA 修复和代谢变化相关基因的表达参与应激诱导反应^[18]。TP53 与结肠粘膜炎症密切相关,TP53 降低可导致凋亡前基因 Casp3 活性的增加^[19]。CASP3 是 Caspase 依赖途径中凋亡的执行者^[20],与仔猪营养吸收与肠道损伤的发生有关。ETEC 感染会导致仔猪空肠中 CASP3 激活与细胞凋亡显著增加^[21],CASP3 激活可抑制脂肪酸在肠内的吸收,其机制可能与 CD36 和 FATP4 基因有关^[22]。TNF 在机体自稳、防御反应中发挥重要作用,研究显示粘膜炎症水平与组织 TNF 水平呈正相关,TNF 针对性治疗手段常被用于治疗炎症性肠病^[23]。MAPK1 (ERK2)、MAPK3 (ERK1)、MAPK14 (p38MAPK) 为 MAPK 信号通路重要成员,在胃肠道的发生发展、免疫性炎症异常激活中起着至关重要的作用^[24-26]。研究显示,ERK1/ERK2 和 p38MAPK 与

IBD 引起的肠粘膜损伤密切相关, ERK1/ERK2 表达增加可以减少肠道炎症和上皮细胞凋亡^[27]。KEGG 分析发现这些核心靶点主要富集于肿瘤坏死因子信号途径(TNF signaling pathway)、Toll 样受体信号途径(Toll like receptor signaling pathway)等炎性反应与免疫调控相关信号通路,说明马针颗粒干预猪腹泻过程可能与介导 TNF、TLR 信号通路调控炎性反应与免疫过程有关,作用 CASP3 靶点结果为马针颗粒应用与研究提高猪生长性能提供基础与方向,值得进一步研究确认。通过靶点定位得到马针颗粒靶点主要分布在肠道与免疫系统中,这可能是马针颗粒在防治仔猪腹泻具有显著疗效的重要原因。

综上所述,马针颗粒防治仔猪腹泻作用与异甜菜甙、异甜菜素、花生四烯酸、 β -胡萝卜素、槲皮素等化合物作用于 TP53、TNF、JUN、CASP3、MAPK14、MAPK3、MAPK1 等核心靶点,调控 TNF、TLR 等炎性反应通路抑制或减轻炎症有关。

参考文献:

- [1] 刘娜, 吴亚芹, 路美玉, 等. 马针颗粒治疗仔猪黄白痢效果观察[J]. 中国动物保健, 2020, 22(03): 61-62.
Liu N, Wu Y Q, Lu M Y, *et al.* Effect of treating piglet yellow white dysentery with Ma Zhen granule[J]. China Animal Health, 2020, 22(03): 61-62.
- [2] 王艳艳, 耿雅丽, 段鹏, 等. 马针颗粒的药理作用及其在兽医临床中的应用[J]. 中国动物保健, 2019, 21(10): 31-34.
Wang Y Y, Gene Y L, Duan P, *et al.* Pharmacological action of Ma Zhen granule and its application in veterinary clinic[J]. China Animal Health, 2019, 21(10): 31-34.
- [3] 张巧玉. 马针颗粒治疗仔猪黄白痢的效果研究[J]. 国外畜牧学(猪与禽), 2021, 41(02): 50-51.
Zheng Q Y. Effect of Ma Zhen granule on yellow white dysentery of piglet[J]. Animal Science Abroad(Pigs and Poultry), 2021, 41(02): 50-51.
- [4] 董朕, 白东东, 刘利利, 等. 基于网络药理学分析归芪益母汤治疗牛气血两虚证的作用机制[J]. 畜牧兽医学报, 2018, 49(12): 2733-2744.
Dong Z, Bai D D, Liu L L, *et al.* The mechanism of Gui Qi Yimu decoction powder in treating cow qi and blood two

deficiency syndrome based on network pharmacology[J]. Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2018, 49(12): 2733-2744.

- [5] 白东东, 李新圃, 杨峰, 等. 基于网络药理学分析白头翁汤治疗猪腹泻的作用机制[J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(10): 2866-2875.
Bai D D, Li X P, Yang F, *et al.* The mechanism analysis of Baitouweng decoction in treating swine diarrhea based on network pharmacology[J]. China Animal Husbandry Veterinary Medicine, 2018, 45(10): 2866-2875.
- [6] 秦俊杰, 侯晓礁, 朱浩, 等. 基于网络药理学的苦参止痢颗粒治疗仔猪腹泻机理探究[J]. 中兽医医药杂志, 2020, 6: 25-29.
Qin J J, Hou X Q, Zhu H, *et al.* Study on mechanism of sophora flavescens check dysentery granule in treating piglet diarrhea based on network pharmacology[J]. Journal of Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2020, 6: 25-29.
- [7] 王春花, 孙雪芳. 基于网络药理学探讨葛根芩连汤治疗猪腹泻的靶点与通路[J]. 畜牧兽医学报, 2020, 51(11): 2875-2885.
Wang C H, Sun X F. The target and pathway of Gegen Qinlian decoction in treating swine diarrhea base on network pharmacology[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 2020, 51(11): 2875-2885.
- [8] Zhang Y, Yu F, Hao J, *et al.* Study on the effective material basis and mechanism of traditional Chinese medicine prescription (QJC) against stress diarrhea in mice[J]. Front Vet Sci, 2021, 4(8): 724491.
- [9] 王永华, 李燕. 系统药理学: 原理、方法及应用[M]. 大连: 大连理工大学出版社, 2016.
Wang Y H, Li Y. Systems pharmacology: principles, methods and applications[M]. Dalian: Dalian University of Technology Press, 2016.
- [10] Li S. Network pharmacology[M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2021.
- [11] 易宏波, 唐青松, 侯磊, 等. 断奶仔猪肠道健康分级及其无抗营养策略[J]. 动物营养学报, 2020, 32(10): 4501-4517.
Yi H B, Tang Q S, Hou L, *et al.* Antibiotic-free nutritional strategies based on intestinal health grade classification of weaned piglets[J]. Chinese Journal of Animals Nutrition, 2020, 32(10): 4501-4517.
- [12] 李滔. 植物提取物对断奶仔猪的生产性能及肠道功能的影响研究[D]. 湖南农业大学, 2012.

- Li T. Effects of phytogetic feed additive on growth performance and Intestinal function of weanling piglets [D]. Hunan Agricultural University, 2012.
- [13] Xu B, Fu J, Zhu L, *et al.* Overall assessment of antibiotic substitutes or pigs: a set of meta - analyses [J]. J Anim Sci Biotechnol, 2021, 12(1): 3.
- [14] 李 盼. 中草药复合制剂对仔猪大肠杆菌性腹泻治疗效果研究 [D]. 吉林农业大学, 2015.
- Li P. Study of Therapeutic Effect on Chinese herbal compound preparation for escherichia coli - induced diarrhea of piglet [D]. Jilin Agricultural University, 2015.
- [15] Li Z H, Cao H, Cheng Y F, *et al.* Inhibition of porcine epidemic diarrhea virus replication and viral 3C - like protease by quercetin [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21 (21): 8095.
- [16] 蒋加拉, 刘素纯, 陈学武, 等. 花生四烯酸的生理学功能及利用真菌生产的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2010, 31 (06): 389 - 392, 395.
- Jiang J L, Liu S C, Chen X W, *et al.* Research progress in the biological function of arachidonic acid and its production by fungi [J]. Science and Technology of Food Industry, 2010, 31(06): 389 - 392, 395.
- [17] 蔡亚玮, 刘建宏, 马 宁. 花生四烯酸靶向代谢组学在炎症中的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (19): 2721 - 2723, 2728.
- Cai Y W, Liu J H, Ma N. Research status of arachidonic acid - targeted metabonomics in inflammation [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(19): 2721 - 2723, 2728.
- [18] 左珊珊, 李 阳, 马 露, 等. β - 胡萝卜素的生物活性研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11 (21): 7694 - 7699.
- Zuo S S, Li Y, Ma L, *et al.* Advances in bioactivity of β - carotene [J]. Food Safety and Quality Detection Technology, 2020, 11(21): 7694 - 7699.
- [19] Green D R, Chipuk J E. P53 and metabolism: inside the target [J]. Cell, 2006, 126(1): 30 - 32.
- [20] Rosman - Urbach M, Niv Y, Brik Y, *et al.* A high degree of aneuploidy, loss of p53 gene, and low soluble p53 protein serum levels are detected in ulcerative colitis patients [J]. Diseases of the Colon and Rectum, 2004, 47(3): 304 - 313.
- [21] Lorente L, Martin M M, Perez - Cejas A, *et al.* Sustained high serum caspase - 3 concentrations and mortality in septic patients [J]. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018, 37(2): 281 - 288.
- [22] Xia Y Y, Bin P, Liu S J, *et al.* Enterotoxigenic *Escherichia coli* infection promotes apoptosis in piglets [J]. Microbial Pathogenesis, 2018, 125: 290 - 294.
- [23] Liu H Y, Kai L X, Du H H, *et al.* LPS inhibits fatty acid absorption in enterocytes through TNF - α secreted by macrophages [J]. Cells, 2019, 8(12): 1626.
- [24] Ray K. IBD; Tracking TNF and anti - TNF agents in inflamed gut tissue [J]. Nature Review Gastroenterology Hepatology, 2015, 12 (4): 189.
- [25] 伍宁波, 孙宏翔, 杨晓东, 等. MAPK 信号通路肠道疾病靶向应用前景 [J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(3): 299 - 306.
- Wu N B, Sun H X, Yang X D, *et al.* MAPK signaling pathway and the application prospect of targeting intestinal diseases [J]. Chinese Journal of Immunology, 2016, 32(3): 299 - 306.
- [26] Oda M, ShiiharA R, Ohmae Y, *et al.* Clostridium perfringens alpha - toxin induces the release of IL - 8 through a dual pathway via TrkA in A549 cells [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2012, 1822(10): 1581 - 1589.
- [27] Waetzig G H, Dirk S, Rosenstiel P, *et al.* P38 mitogen - activated protein kinase is activated and linked to TNF - alpha signaling in inflammatory bowel disease [J]. Journal of Immunology, 2002, 168(10): 5342 - 5351.
- [28] Miampamba M. 743 rdea119, a potent and highly selective MEK inhibitor ameliorates murine colitis [J]. Gastroenterology, 1986, 134(4): A - 107.

(编 辑:李文平)