

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.04.0332

论著

基于网络药理学和实验验证探讨海蓬子抗氧化和抗炎的作用机制

毕凤荷,王冉冉,乔卫

(天津市临床药物关键技术重点实验室,天津医科大学药学院生药学,天津 300070)

摘要 目的:通过网络药理学结合实验验证海蓬子抗氧化、抗炎的作用机制。方法:使用 PubMed、TCMID、CNKI 等数据库,对海蓬子关键活性成分及其相关目标靶点进行筛选。利用疾病数据库 GeneCards、OMIM 搜索与抗氧化、抗炎相关的疾病靶点。通过在线软件 Venn2.1.0 得到潜在靶点,绘制韦恩图,然后利用 Cytoscape3.9.1、STRING 技术平台,建立“疾病-植物-成分-靶点-信号通路”和蛋白-蛋白互作网络图,将靶点输入 David6.8 数据库进行富集分析,并通过检测谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)等含量指标进行海蓬子抗氧化作用的动物实验验证。结果:研究获得 20 个海蓬子活性成分,与这些成分相关对应靶点 308 个;与抗氧化、抗炎相关靶点分别为 1 222、1 868 个,海蓬子与抗氧化、抗炎的交集靶点为 207 个。对 PPI 网络拓扑分析,得出 5-羟色胺受体 1A (HTR1A)、多巴胺受体 D2 (DRD2)、钠依赖性多巴胺转运体 (SLC6A3) 等多个抗氧化和抗炎的潜在靶点基因。GO 功能富集分析总共得到 989 个候选基因,通过对 KEGG 信号通路富集分析显示主要与磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、脂质和动脉粥样硬化及蛋白聚糖有关。海蓬子提取物各剂量组体重显著降低 ($F=3.85, P<0.01$);与模型组比较,各给药组的 MDA 含量显著降低 ($F=7.84, P<0.001$),GSH 含量显著升高 ($Z=-5.24, P<0.001$)。结论:海蓬子可以通过多个靶点、多个成分发挥抗氧化、抗炎的作用。

关键词 海蓬子;网络药理学;抗氧化;抗炎症

中图分类号 R285.5

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)04-0332-06

Exploring the mechanism of antioxidant and anti-inflammatory effect of *Salicornia europaea* L. based on network pharmacology and experimental validation

BI Fenghe, WANG Ranran, QIAO Wei

(Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, Biopharmacy, College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To explore the mechanism of antioxidant and anti-inflammatory effects of *Salicornia europaea* L. through network pharmacology combined with experimental validation. **Methods:** Screening of key active ingredients and their related targets of *Salicornia europaea* L. was carried out using PubMed, TCMID and CNKI databases. Two disease databases, GeneCards and OMIM, were utilized to search for disease targets related to antioxidant and anti-inflammatory. The potential targets were obtained through the online software Venn2.1.0, the Wayne diagram was drew, and then Cytoscape3.9.1 and STRING technology platforms were utilized to establish the "Disease-Plant-Component-Target-Signaling Pathway" and protein-protein interactions network diagrams. The target points were entered into the David6.8 database for enrichment analysis, and animal experimental verification of the antioxidant effect of *Salicornia europaea* L. was carried out by testing glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and other content indicators. **Results:** Twenty active components and 308 targets related to these components were obtained from *Salicornia europaea* L. The number of targets related to antioxidant and anti-inflammatory were 1 222 and 1 868, respectively, and the number of targets at the intersection between *Salicornia europaea* L. and antioxidant and anti-inflammatory effects was 207. PPI network topology analysis showed that serotonin receptor 1A (HTR1A), dopamine receptor D2 (DRD2) and sodium dependent dopamine transporter (SLC6A3) were potential target genes for antioxidant and anti-inflammatory activities. GO functional enrichment analysis yielded a total of 989 candidate genes, which were mainly related to the PI3K/Akt signaling pathway, lipids, atherosclerosis and proteoglycans, as shown by the enrichment analysis of KEGG signaling pathway. The body weight of each dose group of *Salicornia europaea* L. extract significantly decreased ($F=3.85, P<0.01$). Compared with the model group, the MDA content in each treatment group was significantly reduced ($F=7.84, P<0.001$), while the GSH content was significantly increased ($Z=-5.24, P<0.001$). **Conclusion:** *Salicornia europaea* L. can exert antioxidant and anti-inflammatory effects through multiple targets and components.

Key words *Salicornia europaea* L.; network pharmacology; antioxidant; anti-inflammatory

作者简介 毕凤荷 (1987-), 女, 硕士在读, 研究方向: 药学; 通信作者: 乔卫, E-mail: qiaowei@tmu.edu.cn。

氧化应激是生物体氧化还原失衡的一种状态, 由于生物体受到刺激时产生过量的活性氮 (RNS) 或

者活性氧簇(ROS),可导致动态平衡被受到破坏^[1]。炎症是机体对感染和组织损伤的适应性反应^[2],在炎症过程中有多种类型的细胞介质被释放和激活,包括趋化因子、细胞因子、血管活性胺和黏附分子^[3]。越来越多的证据表明氧化应激和炎症之间存在相互联系,ROS/RNS 过量产生会压倒抗氧化防御系统,导致氧化/亚硝化应激,破坏细胞结构和信号通路,最终引发疾病和衰老^[4]。维持氧化还原平衡的相关机制对氧化应激疾病的治疗至关重要,因此越来越多的学者在积极寻找具有明显抗氧化作用的天然药物。

海蓬子(*Salicornia europaea* L.)又称海芦笋、盐葫芦,属于藜科、盐角草属的无叶茎肉质化的双子叶草本植物^[5],在盐碱环境中成长,分布于我国辽宁、山东、江苏等地区,一般生长于含盐量较高的海岸、盐沼地及盐湖旁。《中华本草》记载海蓬子有平肝、利尿、降血脂的功效,主治高血压和头痛等疾病^[6]。目前,已从海蓬子中分离得到黄酮、萜类、多糖、甾醇和生物碱等多种活性成分,具有抗氧化、抗癌、抑菌及抗炎等药理活性,对于肿瘤、糖尿病、肝炎等多种疾病具有预防和治疗的作用^[7-9]。网络药理是一门新兴学科,将网络生物学和药理学结合起来,通过构建“药物-靶标-疾病-信号通路”之间相互关联的网络,来预测和分析药物的作用机制。本研究基于中药通过多组分、多靶点发挥作用的研究思路,拟采用网络药理及实验验证相结合的研究方法,从海蓬子的化学成分、作用靶点和相关疾病入手,阐明其抗氧化和抗炎的作用机制,为今后应用于预防和治疗相关疾病提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 代表性活性成分的检索、筛选 以“海蓬子”为关键词在有机小分子生物活性数据库(PubChem)、中医药综合数据库(TCMID)、医学文献检索服务系统(PubMed)、中国知网(CNKI)等数据库进行检索,筛选得到活性成分,再通过 Swiss Target Prediction 数据库预测药物成分的相关靶点。在此基础上,对收集到成分的基因靶标进行筛选,并通过 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)对其进行规范矫正。

1.2 疾病靶点筛选 将“antiinflammation”和“antioxidant”作为关键词在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、Drugbank (<https://go.drugbank.com/>)和 Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM)数据库(<https://www.omim.org/>)中进行检索,查找与抗炎、抗氧化相关的潜在疾病靶点取交集。在此数据库中,具有高相关性分数的基因被认为是该疾病

的靶标,因此选定 Score>1 分的目标靶点为潜在作用靶点。

1.3 “疾病-植物-活性成分-作用靶点-信号通路”网络图的构建 将疾病相关靶点与药物活性成分整理至 Excel 文档中,通过 Venn 在线平台得到的重叠靶点绘制韦恩图,重叠部分即为海蓬子抗氧化、抗炎的关键靶点,所有数据均在 Cytoscape3.9.1 进行分析和可视化。

1.4 蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络建立与分析 通过 Venn 在线平台得到重叠靶点,将数据发送到在线平台 STRING(<https://cn.string-db.org/>),“人类”作为限定物种,以获得潜在靶点蛋白的交互作用。随即进入在线软件 Cytoscape3.9.1 并使用软件插件“Cytonca”计算 Closeness、Betweenness 和 Degree,根据 Degree 对靶点进行筛选,得到关键靶点,进行可视化分析。

1.5 GO 功能富集分析及 KEGG 信号通路注释分析 为研究潜在靶点在抗炎、抗氧化治疗作用中的生物学功能,通过 DAVID(<https://david.ncicrf.gov/>)平台对重叠靶点进行分析,以 P 为标准从高至低排序,使用在线分析工具微生信对前 10 位进行可视化展示。GO 分析涵盖了生物过程(BP)、细胞组分(CC)以及分子功能(MF)的方面,KEGG 通路分析有助于识别参与生物过程的重要信号通路。

1.6 动物实验验证

1.6.1 材料与设备 海蓬子提取物(SE,实验室自制,取新鲜海蓬子于日光下暴晒并剪成长约 1 cm 的碎渣,晾干。取海蓬子干品研磨过 80 目筛,在 45℃ 下用 6 倍量的石油醚回流至无色,过滤后取滤渣于通风橱晾干后,放入 55℃ 烘箱中至完全干燥,即得干燥脱脂的 SE),维生素 C 片(天津力生制药有限公司),丙二醛(MDA)含量检测试剂盒(南京建成科技有限公司),蛋白质羰基含量检测试剂盒(南京建成科技有限公司),还原性谷胱甘肽(GSH)含量检测试剂盒(南京建成科技有限公司),电子天平(赛多利斯),高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司),U-3900 紫外分光光度计(日本日立)。

1.6.2 实验动物 SPF 级雄性昆明种小鼠 60 只,初体重 18~20 g,周龄为 4 周,购于北京华阜康生物科技股份有限公司,许可证编号:SCXK(京)2014-0004,批号:110324231105324486。正式饲养前,小鼠适应饲养 7 d,室温(22±2)℃,相对湿度 60%~70%,给予 12 h 正常光照,自由饮食、饮水。

1.6.3 氧化损伤小鼠模型建立方法^[9-10] 将适应后的小鼠按简单随机分组法分为 6 组:空白组、高、中、

低 SE 剂量组,维生素 C 对照药组,模型组,每组 10 只。按照表 1 的给药剂量给药,持续灌胃 30 d。于第 30 天给药后,对小鼠均禁食 16 h(空白组除外),再一次性灌胃体积分数为 50%的乙醇溶液(每只小鼠按 12 mL/kg),6 h 后取材,对血清和肝脏组织中脂质氧化产物的含量、蛋白质羰基的含量、GSH 的含量进行测定,其相关含量值用来评价氧化损伤的能力^[11]。

表 1 动物分组及给药方案

Tab.1 Animal grouping and dosing regimen

组别	例数	给药剂量
空白组	10	蒸馏水
模型组	10	蒸馏水
维生素 C 对照组	10	100 mg/kg
高剂量 SE 组	10	3.6 g/kg
中剂量 SE 组	10	2.7 g/kg
低剂量 SE 组	10	1.8 g/kg

注:SE:海蓬子提取物

1.6.4 组织样品取材 采用眼眦取血,后将小鼠断颈处死,采用无菌器械解剖小鼠,获得肝脏组织。

1.6.5 组织样品制备 所得血样放置 30 min 后,于离心机中,以 2 000 r/min 离心 10 min,取上清,备用。将“1.6.4”中所得肝脏,加入生理盐水(1:9),于离心机中,以 2 000 r/min,离心 10 min,取上清,备用。以不同试剂盒使用说明书为依据,分别测定小鼠血清和肝脏组织中的 MDA、蛋白质羰基、GSH 含量。

1.7 统计学处理 采用 IBM SPSS27.0 软件进行统计,符合正态分布的数据使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用单因素方差分析进行各组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中药的活性成分及靶点 通过多个数据库的检索整合,如表 2 所示,最终得到海蓬子活性成分 20 个和相应靶点 707 个;利用 Swiss Target Prediction 网站进行靶点预测整合,删去重复值之后,共获得 308 个总靶点。

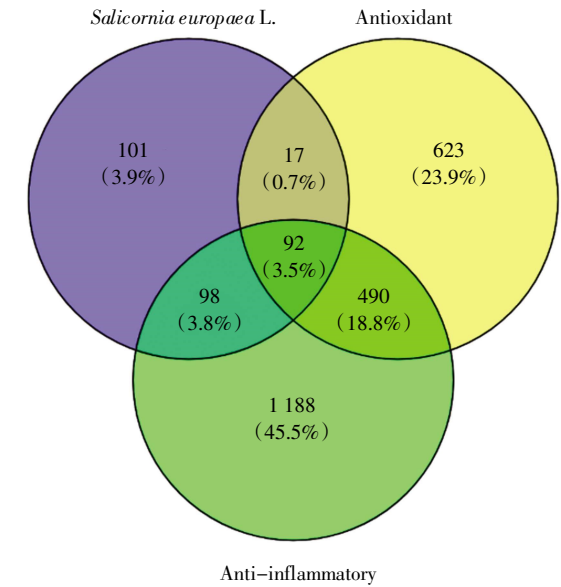
2.2 疾病相关靶点筛选及共同靶点预测 经过 GeneCards 等数据库的分析及筛选,共获得抗炎疾病靶点 1 868 个,抗氧化疾病靶点 1 222 个。将 2.1 项下的 308 个成分靶点与疾病靶点导入在线软件 Venny2.1.0 绘制韦恩图取交集(图 1),得到 207 个药物活性成分与疾病的交集靶点,即为海蓬子抗炎、抗氧化作用的潜在靶点,其中 92 个靶点为海蓬子与抗炎和抗氧化三者共同靶点。

2.3 “疾病-植物-活性成分-靶点-作用通路”网络构建的网络图清晰地表明,海蓬子通过多种成分、

表 2 海蓬子主要活性成分信息

Tab.2 Information table of active ingredients of *Salicornia europaea* L.

序号	活性成分	英文名
1	槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	Quercetin -3 -O -β -D -glucop - yranoside
2	6,7-二甲氧基色原酮	6,7-dimethoxychromone
3	7-羟基-6-甲氧基色原酮	7-hydroxy-6-methoxychromone
4	芦丁	Rutin
5	槲皮素	Quercetin
6	3,5-二咖啡酰奎宁酸	Isochlorogenic acid A
7	3,4-二咖啡酰奎宁酸	Isochlorogenic acid B
8	阿魏酸戊二酯	Pentadecyl ferulate
9	邻苯二甲酸二丁酯	Dibutyl phthalate
10	东莨菪碱	Scopoletin
11	齐墩果酸 28-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	Oleanolic acid 28-O-β-Dglucop- yranoside
12	3-O-β-D-吡喃葡萄糖基-齐墩果酸	3-O-β-D -glucuronopyranosyl- oleanolic acid
13	β-谷甾醇	β-sitosterol
14	菠菜甾醇	Stigmasterol
15	7-豆甾烯醇	7-Stigmastenol
16	麦角甾醇	Ergosterol
17	24-甲基胆甾-5-烯-3β-醇	24-methylcholest-5-en-3β-ol
18	γ-亚麻酸	γ-Linolenic acid
19	刺五加苷 B	Isolated acanthoside B
20	香草醛	Vanillic aldehyde



注:Salicornia europaea L.: 海蓬子;Antioxidant: 抗氧化;Anti-inflammatory: 抗炎

图 1 药物成分基因和抗氧化、抗炎的潜在靶点

Fig.1 Drug component genes and potential targets of antioxidant and anti-inflammatory

靶点和信号通路发挥着抗氧化、抗炎的作用,活性成分根据基因度值(Degree)由高至低排序(图 2)。

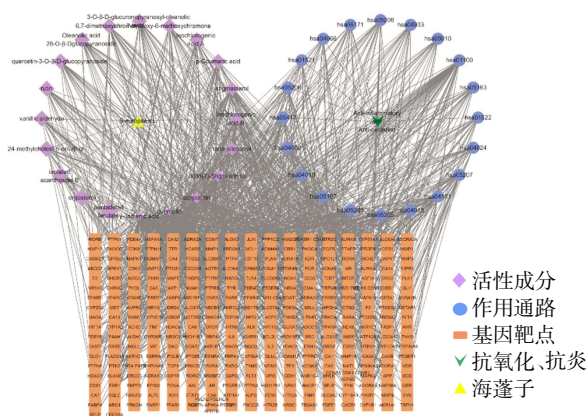


图2 海蓬子“疾病-植物-活性成分-靶点-作用通路”网络图

Fig.2 "Disease-plant-active ingredient - target-action pathway" network diagram of *Salicornia europaea* L.

2.4 PPI 网络构建及潜在靶点筛选 将上述的 207 个交集靶点导入至在线数据平台 STRING 进行进一步分析,得到 PPI 网络图(图 3),该图包含 13 个节点和 49 条边。一个节点对整个网络的贡献程度可以通过一个连接数来确定,称为度,度值越大,对差异表达基因集的调控作用越强。图中基因度值(Degree)排名靠前的分别为 DRD2、HTR1A、SLC6A3、胆碱能受体(CHRNA4)、去甲肾上腺素转运受体(SLC6A2)、5-羟色胺受体 2C(HTR2C)等,上述靶点可能为海蓬子抗氧化、抗炎的潜在靶点。

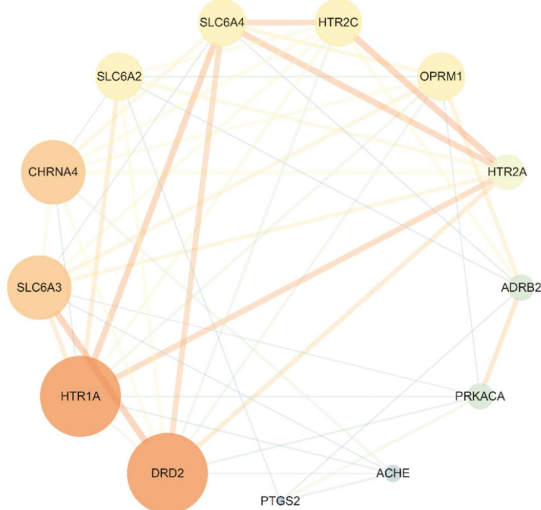


图3 交集靶点 PPI 网络图

Fig.3 PPI network diagram of intersection targets

2.5 GO 富集分析 为了进一步研究海蓬子抗氧化、抗炎的作用机制,将 207 个交集靶点导入数据平台 DAVID,进行富集分析。共富集到 989 个相关条目,其中主要包含 BP:信号转导RNA、聚合酶 II 启动子的转录正调控、凋亡过程负向调控;CC:胞质、等离子体膜、核;MF:蛋白结合、相同的蛋白质结合、ATP 结合(图4)。

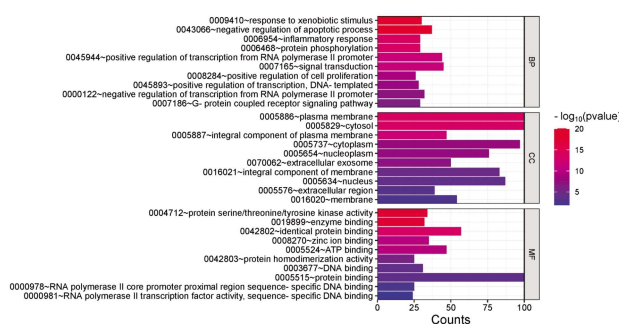


图4 GO-BP、GO-CC、GO-MF 分析结果条形图

Fig.4 Bar graphs of GO-BP, GO-CC, GO-MF analysis results

2.6 KEGG 分析 对 207 个抗氧化、抗炎的交集靶点进行 KEGG 信号通路分析(图 5)。结果表明,海蓬子抗氧化、抗炎作用主要涉及信号通路包括:癌症中的蛋白聚糖、脂质和动脉粥样硬化、化学致癌-活性氧、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(P13K-Akt)等。

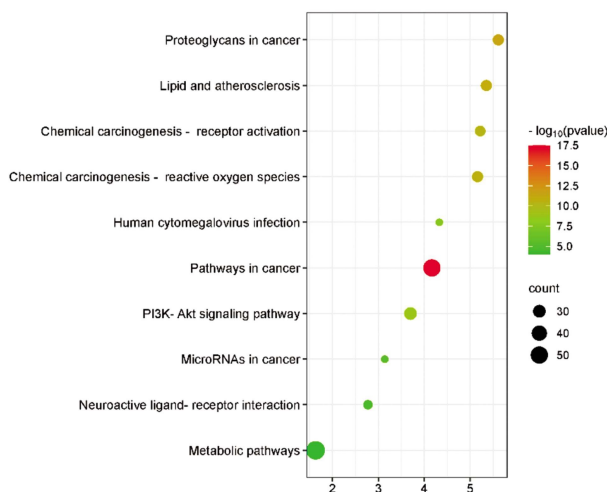


图5 KEGG 富集分析通路

Fig.5 Pathway diagram of KEGG enrichment analysis

2.7 小鼠体重测定 造模开始时各组小鼠体重无明显差异,于给药 14 d 后,SE 各剂量组较模型组体重显著降低(均 $P < 0.01$)。在第 21 天后,与模型组比较,各组小鼠体重相差不大,均无显著性差异(表3)。

2.8 MDA 含量测定 如表 4 所示,与空白组相比,模型组小鼠血清中 MDA 含量显著升高($P < 0.01$),表明小鼠氧化损伤造模成功。此外,与模型组相比,各给药组的 MDA 含量值显著降低(均 $P < 0.001$)。

2.9 小鼠肝脏中蛋白质羰基及 GSH 含量测定 结果如表 5 所示,与模型组相比,各给药组肝脏中蛋白质羰基含量均降低(均 $P < 0.001$)。与模型组相比,高、中、低 SE 剂量组肝脏中 GSH 含量均较高,且中剂量组 GSH 含量显著升高($P < 0.001$)。

表 3 海蓬子植物盐对小鼠体重的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)
Tab.3 Effect of *Salicornia europaea* L. plant salts on body weight in mice($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
空白组	21.52±1.38	29.44±1.94	33.80±3.24	36.56±3.28	39.84±2.74
维生素 C 组	22.44±3.10	30.34±1.73	37.01±1.95	40.07±2.43**	40.84±2.06
模型组	21.83±0.95	29.92±1.23	36.16±1.39	36.92±2.68	40.54±2.13
高剂量 SE 组	22.18±1.38	28.29±2.46°	32.87±3.24***	36.71±3.69	38.86±4.93
中剂量 SE 组	22.50±0.95	28.77±1.72	33.52±2.45**	37.61±2.50	39.63±3.43
低剂量 SE 组	22.20±1.39	28.30±1.86	33.52±2.16**	37.97±3.22	38.65±3.62
F	0.486	2.35	3.85	1.90	0.69
P	0.78	<0.05	<0.01	<0.1	0.62

注:SE:海蓬子提取物;与模型组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$

表 4 各组小鼠血清中 MDA 含量($\bar{x}\pm s, n=10$)
Tab.4 MDA content in serum of mice in each group($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	MDA (nmol/mL)
空白组	6.03±1.17**
模型组	7.92±2.45
维生素 C 对照组	4.53±1.36***
高剂量 SE 组	4.61±0.94***
中剂量 SE 组	5.73±1.11***
低剂量 SE 组	4.86±1.05***
F	7.84
P	<0.001

注:SE:海蓬子提取物;与模型组相比,** $P<0.01$,*** $P<0.001$

表 5 各组小鼠肝脏中蛋白质羰基含量和 GSH 含量($\bar{x}\pm s, n=10$)
Tab.5 Protein carbonyl content and GSH content in the liver of mice in each group($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	蛋白质羰基(nmol/mg prot)	GSH(nmol/mg prot)
空白组	3.86(3.39,4.62) ^a	5.59(3.33,8.29) ^a
模型组	6.54(4.11,7.75)	0.71(0.62,0.96)
维生素 C 对照组	2.18(1.60,3.82) ^a	1.16(0.78,2.78) ^a
高剂量 SE 组	5.41(1.32,6.71)	0.99(0.80,1.26)
中剂量 SE 组	4.58(3.03,5.33)	2.97(2.03,4.16) ^a
低剂量 SE 组	2.65(2.11,4.41) ^a	1.29((.03,4.16) ^a
Z	-0.65	-5.24
P	0.51	<0.001

注:SE:海蓬子提取物;与模型组相比,* $P<0.01$

3 讨论

本文通过网络药理学方法,以海蓬子为研究对象,筛选出了其具有抗氧化、抗炎的活性成分及对应靶点,通过分析生物网络图发现,海蓬子共有 20 个活性成分与抗炎和抗氧化作用有关,其中重要活性成分为:十五烷基阿魏酸、麦角甾醇、刺五加苷 B 等。研究发现,从海蓬子乙酸乙酯提取的天然产物十五烷基阿魏酸具有抗氧化和抗肿瘤活性^[12]。Karthivashan 等^[13]从海蓬子乙醇提取物中分离得到了刺五加苷 B,通过东莨菪碱诱导的小鼠遗忘模型,证实了刺五加苷 B 具有抗氧化、抗炎和抗遗忘等作用。麦角甾醇是类异戊二烯化合物家族的一部分,已被证实具有抗炎、抗癌、免疫调节、抗氧化、神经保护等作用,是一种天然抗氧化剂^[14]。

通过构建海蓬子抗氧化和抗炎的相关靶点 PPI 网络并对其进行拓扑分析表明,DRD2、HTR1A、SALC6A3、CHRNA4、SLC6A2 等为抗氧化和抗炎的关键靶点。DRD2 为基因 Dopamine Receptor D2 的简称,它是一种多巴胺受体,位于大脑内的蛋白质,其在机体内起到重要作用,并通过多种信号传递系统影响脑神经细胞中内源性激素的数量和比例。它在大脑的行为控制中起着关键作用,比如视觉、情绪和记忆、睡眠和愉悦等。大多数神经药物反应都集中在多巴胺能通路上,这是精神类疾病药物的主要功能机制之一,特别是 DRD2 基因^[5]。5-羟色胺(5-HT)是一类主要分布于大脑皮质和突触中的神经递质,它的缺乏会导致多种情绪症状,如焦虑、抑郁、注意力不集中等。5-HT 受体亚型家族较广,其中 HTR1A 受体激动剂具有抗焦虑作用^[16]。HTR1A 与 5-HT 功能失调有非常紧密的联系,其在大脑皮层和海马及下丘脑等脑区分布较广^[17]。激活 HTR1A 表达会抑制动物焦虑行为且 HTR1A 激活会减少细胞外调节蛋白激酶磷酸化。有研究证明,HTR1A 基因与多种精神疾病密切相关,HTR1A 受体是 5-羟色胺能抗抑郁药物的关键靶点^[16]。SLC6A2、SLC6A3 均为涉及多巴胺通路和去甲肾上腺素通路的基因,研究发现 SLC6A3 突变与多种疾病有关,基因在突触间多巴胺浓度调节中发挥重要作用,影响帕金森患者的左旋多巴治疗反应^[18]。CHRNA4 编码的神经元烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)的亚基之一,是一种重要的信号传递分子,在神经系统中发挥着重要作用^[19]。

KEGG 通路富集分析结果表明,海蓬子主要通过脂质和动脉粥样硬化、化学致癌-ROS、PI3K-Akt 等信号通路发挥抗氧化和抗炎的作用。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,其适应性免疫系统可以促进或抵抗动脉粥样硬化,ROS 的产生能够加速动脉粥样硬化。ROS/RNS 的过量产生会改变细胞的正常功能,引起组织损伤,进而促进多种疾病的发生和进展,包括癌症、阿尔茨海默病和糖尿病等许多慢性疾病^[20-21]。前期本实验室已经证明,SE 能纠正糖尿病造成的脂代谢紊乱,具有一

定的抗过氧化作用^[22]。氧化应激是动脉粥样硬化的主要致病因素之一^[23-24],氧化应激会造成体内细胞受损,进而诱发人体出现炎症。研究者发现,过氧化脂质可以诱导 RPE 细胞炎症发生^[25]。细胞内重要的信号通路之一是 PI3K/Akt 信号通路,它可以调节细胞生长、分化和凋亡以及代谢的过程,是调节炎症因子产生的经典信号通路。有研究证实,PI3K/Akt 信号通路的激活具有诱导小胶质细胞 M2 表型、减轻炎症与保护神经的作用^[26]。以上研究表明,减少脂质和动脉粥样硬化对抗氧化有一定的作用,调控 PI3K/Akt 信号通路可能成为抗炎和抗氧化疾病的关键机制,抗氧化和抗炎作用之间存在相关性。

氧化损伤模型有多种,其中乙醇诱导的氧化损伤动物模型具有实验周期短、毒性低等优势^[27]。本研究选用 GSH、MDA 等作为抗氧化的评价指标,GSH 主要来源为肝细胞,可通过促进 GSH 的表达识别过氧化损伤;MDA 是一种醛类的反应产物,过量可损伤细胞结构导致疾病的发生。实验结果表明 SE 可使 MDA、蛋白质羰基含量降低,GSH 含量升高,说明 SE 具有明显的抗氧化作用。

综上,本研究通过构建“疾病-植物-成分-作用靶点-信号通路”网络图、交集靶点 PPI 图等,从多方面分析了海蓬子的抗氧化及抗炎的作用机制,并通过实验验证了其抗氧化作用,研究结果将为海蓬子发挥抗氧化和抗炎作用用于相关疾病的治疗提供理论基础。

参考文献:

- [1] TABELI Y, ABE H, SUZUKI S, et al. Sedanolide activates KEAP1-NRF2 pathway and ameliorates hydrogen peroxide-induced apoptotic cell death[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16532.
- [2] WANG J, LIU Y, GUO Y, et al. Function and inhibition of P38 MAP kinase signaling: targeting multiple inflammation diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 220: 115973.
- [3] FEEHAN K T, GILROY D W. Is resolution the end of inflammation?[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(3): 198-214.
- [4] WADLEY A J, VELDHUIJZEN VAN ZANTEN J J, ALDRED S. The interactions of oxidative stress and inflammation with vascular dysfunction in ageing: the vascular health triad[J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(3): 705-718.
- [5] 扶庆权. 响应面法优化微波辅助提取海蓬子籽油工艺[J]. *食品科学*, 2014, 35(20): 98-104.
- [6] 国家中医药管理局. 中华草本[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [7] 吕忠进, EDWARD P G, ROY M H, 等. 全海水灌溉的作物——北美海蓬子(上)[J]. *世界农业*, 2001, 2(262): 14-16.
- [8] KONG C S, KIM J A, QIAN Z J, et al. Protective effect of isorhamnetin 3-O-beta-D-glucopyranoside from *Salicornia herbacea* against oxidation-induced cell damage[J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(8): 1914-1920.
- [9] ALBANO E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage[J]. *Proc Nutr Soc*, 2006, 65(3): 278-290.
- [10] ALBANO E. Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(1-2): 9-16.
- [11] 白银花, 刘婧, 李晓, 等. 不同配方芦荟银杏复合制剂对乙醇氧化损伤模型小鼠的抗氧化作用比较[J]. *食品研究与开发*, 2014, 35(13): 126-129.
- [12] WANG X, ZHANG M, ZHAO Y, et al. Pentadecyl ferulate, a potent antioxidant and antiproliferative agent from the halophyte *Salicornia herbacea*[J]. *Food Chem*, 2013, 141(3): 2066-2074.
- [13] KARTHIVASHAN G, PARK S Y, KWEON M H, et al. Ameliorative potential of desalted *Salicornia europaea* L. extract in multifaceted Alzheimer's-like scopolamine-induced amnesic mice model[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7174.
- [14] KIM S, LEE E Y, HILLMAN P F, et al. Chemical structure and biological activities of secondary metabolites from *salicornia europaea* L[J]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2252.
- [15] TAHERI N, PIRBOVEIRI R, SAYYAH M, et al. Association of DRD2, DRD4 and COMT genes variants and their gene-gene interactions with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 781.
- [16] 杨蒙蒙, 李丹, 张怀亮. 三调汤对失眠伴焦虑患者血清因子及 HTR1A, HTR2C, DRD2 表达的影响[J]. *国医论坛*, 2022, 37(5): 28-31.
- [17] NAUTIYAL K M, HEN R. Serotonin receptors in depression: from A to B[J]. *F1000Res*, 2017, 6: 123.
- [18] 计敏, 孙慧敏, 甘彩婷, 等. SLC6A3 rs393795 基因多态性参与帕金森病异动症的机制研究[J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30(4): 369-376.
- [19] 张欣, 赵丹阳, 李光健, 等. 14 个常染色体显性遗传夜间额叶癫痫家系患者的临床特点及脑电图分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2020, 33(4): 278-282.
- [20] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689-709.
- [21] MOLONEY J N, COTTER T G. ROS signalling in the biology of cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 80: 50-64.
- [22] 王冉冉, 唐生安, 宋伟, 等. 海蓬子提取物对四氧嘧啶致糖尿病小鼠血糖血脂的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(12): 2873-2876.
- [23] WANG T, JIANG X, RUAN Y, et al. The mechanism of action of the combination of *Astragalus membranaceus* and *Ligusticum sinense* in the treatment of ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(28): e29593.
- [24] WANG T, ZHOU Y, WANG K, et al. Prediction and validation of potential molecular targets for the combination of *Astragalus membranaceus* and *Angelica sinensis* in the treatment of atherosclerosis based on network pharmacology[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(26): e29762.
- [25] 谢丽蓉, 顾青, 尹莉莉. LXR α /ABCA1 调控视网膜色素上皮细胞炎症反应改善脂质过氧化引起的凋亡反应[J]. *临床眼科杂志*, 2021, 29(6): 556-560.
- [26] WANG Y, LIN Y, WANG L, et al. TREM2 ameliorates neuroinflammatory response and cognitive impairment via PI3K/AKT/FoxO3a signaling pathway in Alzheimer's disease mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(20): 20862-20879.
- [27] 张扬, 孙和平, 刘卓, 等. 紫苏油在乙醇诱导氧化损伤模型小鼠体内的抗氧化作用[J]. *食品科学*, 2015, 36(23): 279-282.

(2023-12-14 收稿)