

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.06.04

基于网络药理学探讨苦白石颗粒治疗仔猪 细菌性腹泻的作用机制

马力¹, 宋延平^{2*}, 杨彦平³, 赵林涛², 郭倩¹

(1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西省中医药研究院, 西安 710033; 西安雨田农业科技股份有限公司, 西安 710065)

[收稿日期] 2021-09-17 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 06-0021-10 [中图分类号] S853.74

[摘要] 基于网络药理学研究苦白石颗粒治疗仔猪细菌性腹泻的主要化学成分及其作用机理, 利用分子对接技术进行初步验证。通过 TCMSP 和 BATMAN 数据库检索苦白石颗粒中苦参、白头翁、石榴皮、仙鹤草、肉桂和木香的化学成分, TCMSP 数据库获取其潜在靶点, 在 GEO 数据库使用 R 语言获得仔猪细菌性腹泻的疾病靶点, 映射后得到苦白石颗粒治疗仔猪细菌性腹泻的交集靶点, String 构建 PPI 网络并可视化, Cytoscape 构建药物-活性成分-交集靶点-疾病网络图, 通过 Metascape 对交集靶点基因进行 GO 富集以及 KEGG 通路分析, 并对主要活性成分和关键蛋白进行了分子对接。通过数据库检索和文献补充, 获得苦白石颗粒 88 个活性成分以及 269 个相对应靶点, 仔猪细菌性腹泻相关的基因 479 个, 经过映射获得靶点 32 个。其中潜在活性成分为槲皮素、木犀草素、山奈酚等, 关键仔猪腹泻蛋白是肿瘤坏死因子、白介素 6 和 8、金属蛋白酶和表皮生长因子等。KEGG 通路显示苦白石颗粒主要富集在 IL-17、HIF-1 等信号通路。分子对接结果显示苦白石颗粒中的主要活性成分与关键蛋白有较好的亲和作用。苦白石颗粒可能主要通过抑制炎症反应, 调节免疫细胞因子和直接抗感染等方面对仔猪细菌性腹泻发挥潜在的防治作用。

[关键词] 苦白石颗粒; 仔猪细菌性腹泻; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

Exploring the Mechanisms of Kubaishi Granules for Treatment of Bacterial Piglet Diarrhoea Based on Network Pharmacology

MA Li¹, SONG Yan-ping^{2*}, YANG Yan-ping³, ZHAO Lin-tao², Guo Qian¹

(1. Pharmacy College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, 710003, China;

3. Xi'an Yutian Agricultural Science and Technology Co., Ltd., Xi'an, 710065, China)

Corresponding author: SONG Yan-ping, E-mail: syppd2003@163.com

基金项目: 陕西省重点研发计划(2021ZDLNY05-07)

作者简介: 马力, 硕士, 主要从事中药药理研究。

通讯作者: 宋延平。E-mail: syppd2003@163.com

Abstract: Based on the network pharmacology, it is useful to research the main chemical components and mechanism of Kubaishi granules in the treatment of bacterial piglet diarrhea, and the molecular docking technology was used for preliminary verification. The chemical components of *Radix sophorae flavescens*, *Radix pulsatillae*, *Pericarpium granati*, *Herba agrimoniae*, *Cortex cinnamomic*, *Radix Aucklandiae*. and their potential targets were searched through TCSMP database. The disease targets for bacterial piglet diarrhoea were obtained in GEO database. PPI network was constructed by String, and the drug – ingredient – target – disease network was constructed by Cytoscape. The intersection target genes were subjected to go enrichment and KEGG pathway analysis by metascap. The key components and targets were docked by AutoDock Vina. The 88 active ingredients and 269 targets of Kubaishi granules, 479 genes related to bacterial diarrhea in piglets, and 32 targets were obtained after mapping. The potential active ingredients were quercetin, luteolin, kaempferol, etc., and the key piglet diarrhea proteins were TNF、VEGFA IL6、IL8、ICAM – 1, etc. The KEGG pathway showed that the Kubaishi granules were mainly enriched in IL – 17, HIF – 1 signaling pathways. The molecular docking results showed that the main active ingredients in the Kubaishi granules had better affinity with the key proteins. Kubaishi granules exert potential preventive effects on bacterial piglet diarrhea mainly by inhibiting inflammatory responses, regulating immune cytokines, and direct antiviral infection.

Key words: Kubaishi granules; bacterial piglet diarrhoea; network pharmacology; molecular docking; mechanism

仔猪细菌性腹泻是由于感染大肠杆菌等细菌以及饲养管理不当造成的一种高发的肠道疾病,好发于 10 ~ 30 日龄仔猪,致死率高^[1]。中兽医认为仔猪细菌性腹泻多因机体正气不足,寒湿暑热等外邪趁机入侵、饮食不洁、饲养过饱等,导致脾胃腐熟、运化失调、清浊不分,毒邪滞留肠中,使肠道气滞血瘀,化为脓血,故下痢色白或带脓血;严重者会导致中气下陷,出现脱肛等现象,严重者亡阳虚脱致死;中医治则多采用涩肠止泻、清热燥湿的方剂治疗该病,必要时以扶正固本的中药为辅^[2]。已有文献报道,应用我国传统中医药治疗细菌性仔猪腹泻有良好的效果^[3-5]。

苦白石颗粒由苦参、白头翁、石榴皮、仙鹤草、肉桂、木香等中药制成,方中苦参、白头翁清热燥湿、凉血止痢^[6,7];仙鹤草、石榴皮可收敛止血止痢、涩肠止泻^[8,9];肉桂^[10]补元阳、暖脾胃,治命门火衰、亡阳虚脱、腹痛泄泻;木香^[11]主治行气止痛、健脾消食,诸药合用,具有清热燥湿、涩肠止泻、扶阳固本、健胃消食的作用,可治疗仔猪湿热下痢,且临床试验表明疗效可靠,安全性实验结果显示对仔猪无毒副作用,是临床值得推广的中兽药方剂^[12-14]。

但是目前苦白石颗粒作用于仔猪腹泻的机制和通路研究较少,无法体现中药通过多成分、多靶点、多通路共同作用的特点。

网络药理学以系统生物学为基础,结合多向药理学、分子网络数据以及计算机模拟分析等技术,通过构建药物—成分—靶点之间的复杂网络关系来阐明药物作用的方法。在这项研究中,首先通过生物利用度和药物相似度筛选获得苦白石颗粒的有效成分,预测了活性成分的潜在靶点并进行了相应的基因本体(GO)分析和京都基因组百科全书(KEGG)富集分析,对方中的关键活性成分和靶点蛋白进行了分子对接。利用网络药理学结合分子对接技术对潜在活性成分作用于靶点和通路的机制进行初步研究,这符合中医治疗疾病的整体观念,也为其深入研究和进一步新药开发提供参考。

1 材料和方法

网络药理学和分子对接的具体研究内容和方法见图 1。

1.1 筛选苦白石颗粒的活性成分 现代中药化学已对苦白石颗粒中 6 味中药进行了很多研究,发现

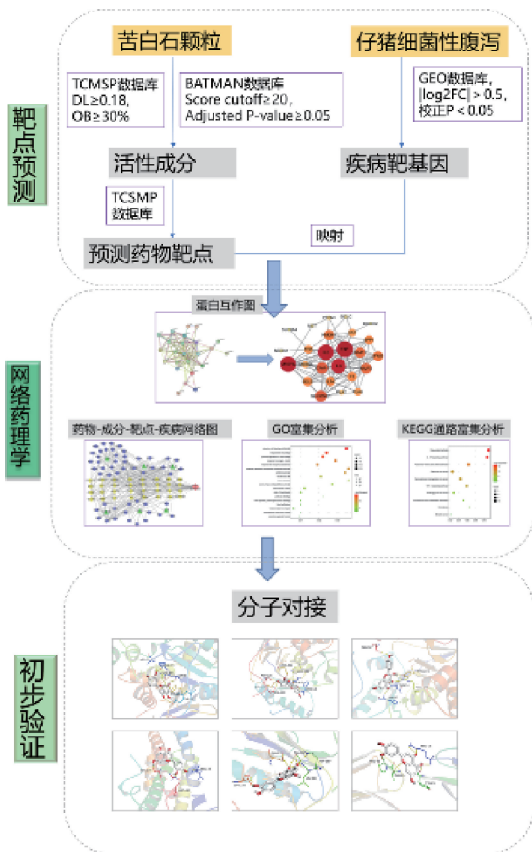


图 1 研究内容和方法流程图

Fig. 1 Flow chart of research contents and methods

其中含有的化合物,有些已被报道具有抑菌^[8]、调节炎症因子^[6]等显著的药理活性。这对利用网络药理学的方法来研究药物在中医药治理论指导下治疗疾病提供了良好的思路。

所有候选化合物中肉桂的活性成分来自于 BATMAN 数据库 (Score cutoff ≥ 20 , Adjusted P-value ≥ 0.05),并录入 TCMSP 以匹配信息;其余 5 种中药均来自于 TCMSP 数据库 (选择 DL ≥ 0.18 和 OB $\geq 30\%$ 为筛选条件^[15]),以及相关文献数据的整理。

1.2 药物靶点预测 预测药物靶点是解释中药进入体内生物作用过程的基础。TCMSP 数据库通过已获取活性成分预测其潜在作用靶点。

1.3 仔猪细菌性腹泻差异表达基因的筛选 芯片数据(GSE28003)^[16]从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)中下载,这个芯片数据是基

于 GPL3533 芯片平台。GSE28003 包含了 18 例样品标本,其中 12 例经产肠毒素大肠杆菌 (ETEC) GIS26 菌株处理,6 例作为正常对照,采用 GEO2R 在线工具筛选由于 ETEC 感染的腹泻仔猪和正常仔猪样本的差异表达基因 (differential expression genes (DEGs)),设置阈值为: $|\log_2FC| > 0.5$, 校正 $P < 0.05$ 。FC (fold change) 代表两组基因表达值间的差异倍数。

1.4 蛋白质互作网络构建及核心靶点筛选 药物预测靶点和疾病靶点映射后得到交集靶点,导入 String (<https://string-db.org/cgi/input.pl>) 将蛋白质互作关系网络数据保存为“.tsv”文件,通过 Cytoscape3.7.2^[17]进行可视化,并利用其内置 network analyzer 分析工具分析网络特征参数,包括连接度中心性 (Degree centrality, DC)、紧密度中心性 (Closeness centrality, CC)、介度中心性 (Betweenness centrality, BC) 等。

1.5 构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络图 构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络主要通过软件 Cytoscape3.7.2 来完成,其中节点代表药物、活性成分、靶点或疾病,边代表它们之间的相互关系;同时利用 network analyzer 计算各个节点的重要属性值,以研究其中较为重要的成分和靶点之间的关系。

1.6 富集分析 基因本体论 (GO) 和《京都议定书》百科全书的基因和基因组 (KEGG) 分析获得的生物过程和信号相关通路相关也是研究药物作用于人体的关键。Metascape 平台 (<http://metascape.org>)^[18]可对靶点进行通路富集分析,该平台更新及时,整合了 GO、KEGG、Uniprot 等多个权威的功能数据库,支持对批量基因或蛋白质进行注释、富集分析及构建 PPI 网络,GO 富集分析可分为细胞成分 (CC)、分子功能 (MF) 和生物过程 (BP) 三个部分。将潜在作用靶点导入 Metascape 平台进行 GO 及 KEGG 分析,保存其结果并对其进行可视化。

1.7 分子对接 从 Protein Data Bank (PDB, <http://www.rcsb.org>)^[19]下载关键蛋白结构,从

ZINC database (<http://zinc.docking.org/>)^[20] 中找到主要活性成分的三维结构。将改造后的蛋白和组分引入 AutoDock Vina 进行分子对接,在相同条件下进行分子对接模拟,两者结合能越低,构象越稳定,发生作用可能性越大,一般以结合能绝对值大于 4.25 说明具有结合活性,大于 5.0 表明有较好的结合活性,大于 7.0 说明具有强烈的结合活性^[15];选择构象最高、结合自由能绝对值最大的对接结果,并应用 Pymol 软件将对接结果可视化。

2 结果与分析

2.1 苦白石颗粒的活性成分 在 TCSMP 数据库中通过各组分的 ADME 性质来筛选潜在的活性成分,结果得到了 74 个 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的潜在活性分子(苦参 45 个,白头翁 11 个,石榴皮 7 个,仙鹤草 5 个,木香 6 个);通过 BATMAN 数据库 ($Score\ cutoff \geq 20$, $Adjusted\ P\ -\ value \geq 0.05$),共得到了肉桂 19 个活性成分。最后,共有 93 个化合物被认为是苦白石颗粒潜在的活性化合物。

2.2 获取活性成分的潜在靶点 通过 TCSMP 数据库对 93 种潜在活性化合物的靶点进行了预测,共收集到 269 个靶点。其中,苦参 45 种潜在有效成分共同作用于 203 个靶点;白头翁 11 种潜在有效成分共同作用于 83 个靶点;石榴皮 7 种潜在有效成分共同作用于 197 个靶点;仙鹤草 5 种潜在有效成分共同作用于 182 个靶点;肉桂 19 种潜在有效成分共同作用于 77 个靶点;木香 6 种潜在活性成分共同作用于 32 个靶点。因此,不同的活性化合物可以作用于同一靶点,同一活性化合物也可以作用于不同的靶点,体现了中药复方多组分、多靶点的作用特点。

2.3 苦白石颗粒治疗仔猪细菌性腹泻的靶点基因 GEO 基因数据库筛选仔猪细菌性腹泻差异表达基因,再根据文献报道补充未预测到的有效成分的已知靶点,并利用 Uniprot 数据库将所得靶点标准化,共得到疾病靶点 479 个,其中上调基因 270 个,下调基因 209 个。与 2.2 获取的潜在靶点相映射,得到苦白石颗粒治疗仔猪细菌性腹泻

的靶点 32 个,如图 2。

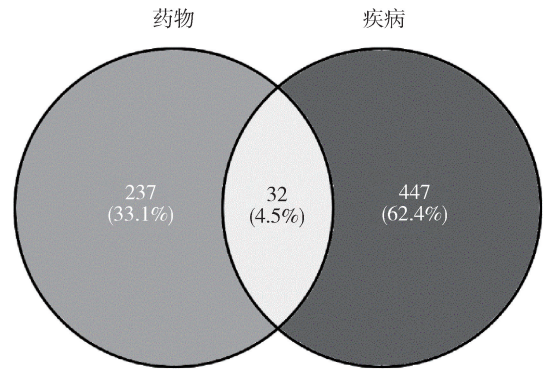


图 2 交集靶点韦恩图

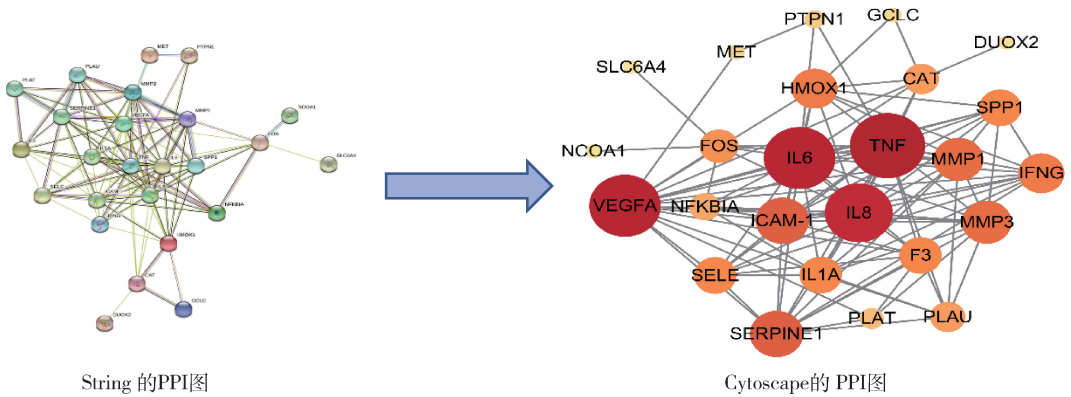
Fig. 2 Venn diagram of intersection target

2.4 蛋白互作网络的构建与分析 将获得的 32 个交集靶点基因导入 String 数据库,限定物种为“*Sus scrofa*”,将获得的数据导入 Cytoscape 3.7.2 软件构建靶点蛋白相互作用网络图(隐藏掉没有交集的靶点)。结果显示,该网络共涉及 25 个节点、106 条边,如图 3 所示节点颜色越深,形状越大,说明其在网络中越重要。不难发现 TNF、VEGFA IL6、IL8、ICAM-1、SERPINE1、MMP1、MMP3 等靶点与其他靶点相互作用较强,药物作用于机体时这些靶点发挥重要作用。

2.5 “药物-活性成分-靶点-疾病”网络构建与分析 靶点与其对应的潜在活性成分导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建了苦白石颗粒治疗仔猪细菌性腹泻的“药物-活性成分-靶点-疾病”网络图。其中绿色三角代表药物, Piglet diarrhoea 代表疾病,主要的活性成分用蓝紫色的圆形表示,黄色的四边形代表靶点(图 4)。对化学成分进行度值计算,发现度值较高的槲皮素、木犀草素、山奈酚等潜在活性成分可能是防控仔猪细菌性腹泻的关键成分。

2.6 苦白石颗粒治疗仔猪细菌性腹泻通路富集结果分析及可视化

2.6.1 GO 富集分析 对核心靶点分别进行 GO-CC、GO-BP 和 GO-MF 富集分析,并将基因结果进行可视化,如图 5。生物过程的富集结果主要集中在对脂多糖和氧含量的调节、损伤反应、细胞运



String 的 PPI 图 Cytoscape 的 PPI 图

图 3 蛋白相互作用网络图

Fig. 3 Protein - protein interaction network

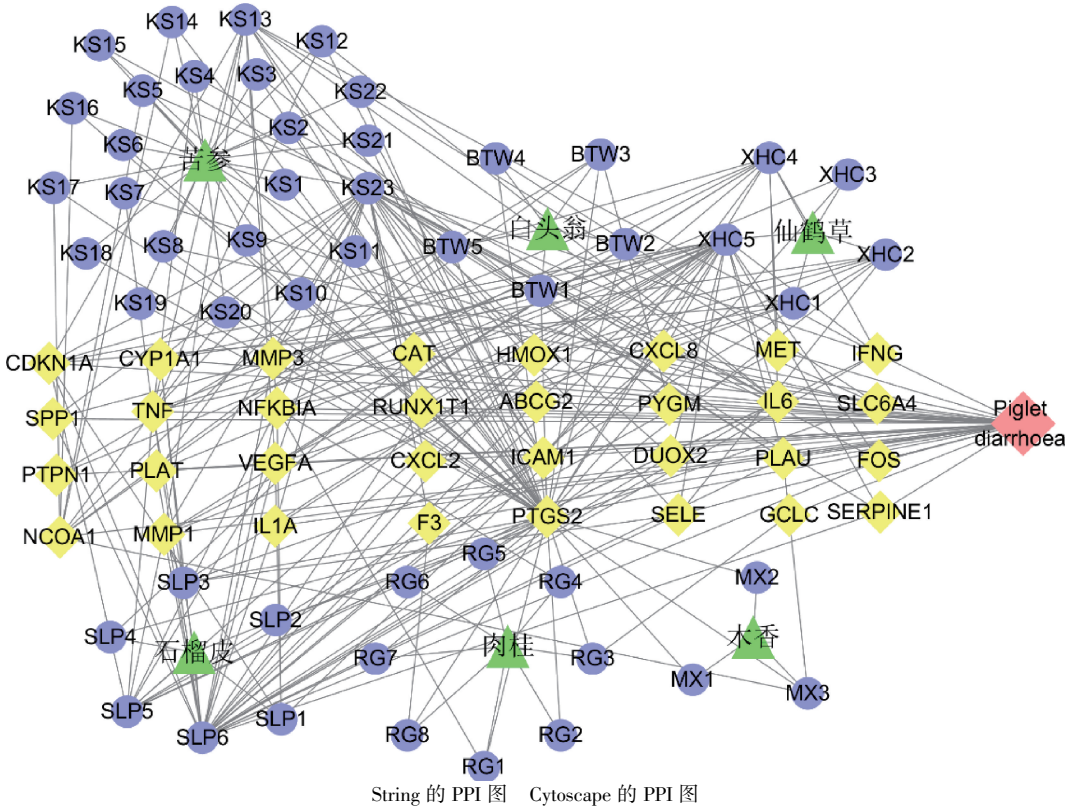


图 4 药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病网络图

Fig. 4 Drug - active ingredient - target - disease network

动的正调节以及凋亡信号通路的负调控等。细胞组成主要包括参与膜筏组织的蛋白、细胞外基质、粘着斑、线粒体被膜、内质网内腔以及分泌颗粒内腔等,表明药物的活性成分会与多种蛋白相结合而发挥治疗疾病的作用。就分子功能而言,药物治疗

仔猪细菌性腹泻的作用主要与细胞因子的活性、血红素的结合、蛋白酶结合以及与 DNA 结合转录因子结合等分子功能相关,这些分子功能主要参与炎症反应、蛋白质和药物的选择性作用,从而影响机体的结构和功能。

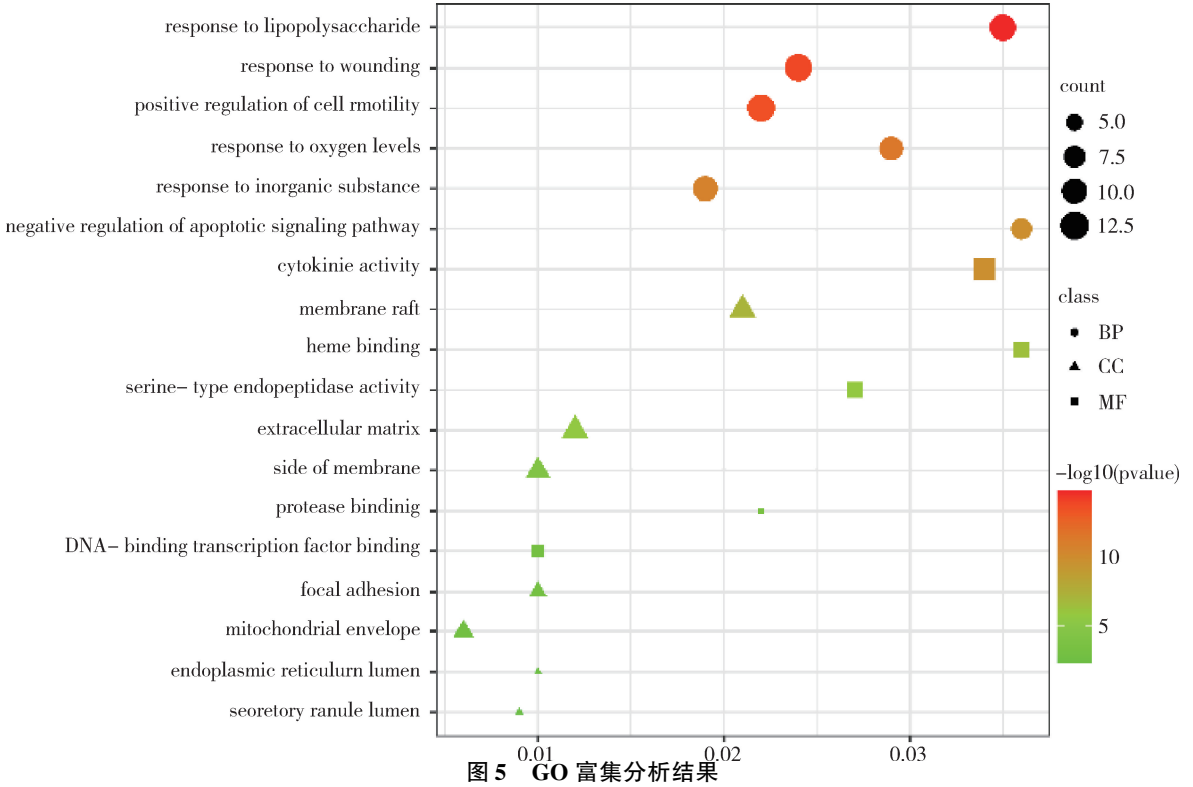


Fig. 5 GO enrichment analysis results

2.6.2 KEGG 通路分析 将核心靶点进行 KEGG 通路富集分析,不难发现 IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路(排除与仔猪腹泻无关的通路)等主要在炎症反应、免疫调节以及细胞凋亡等方面发挥作用,这与 GO 富集结果具有一致性,说明苦白石颗粒主要活性成分的作用靶点是多条不同通路、多种成分、多个靶点相互作用的,如图 6。

2.7 对接结果 分子对接结果显示,苦白石颗粒中 DC 值最高的 3 个化合物分别与治疗核心靶点一一进行对接,这些关键成分与核心靶点蛋白的结合能普遍较高,如表 3,这进一步表明 AG 可能通过多组分靶通路模式发挥治疗仔猪细菌性腹泻的作用,部分可视化结果如图 7。

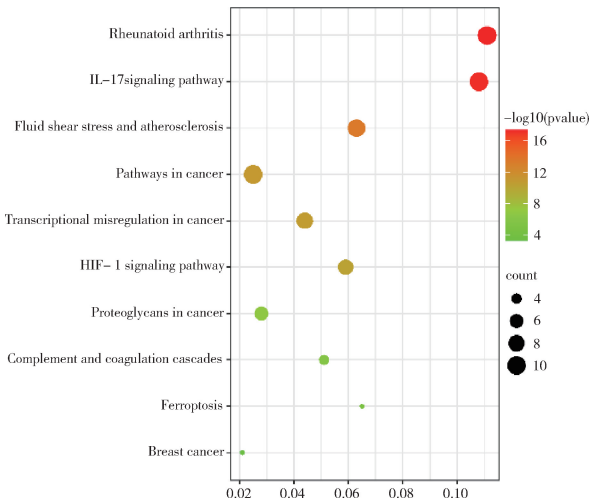
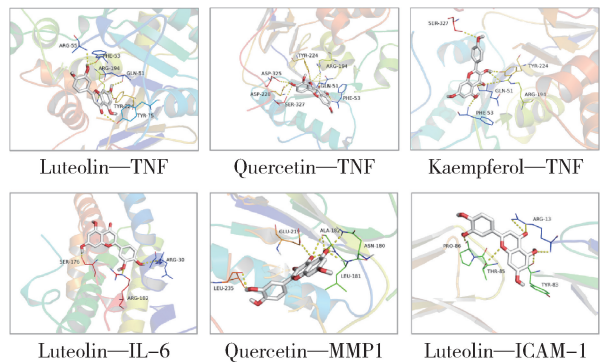


图 6 KEGG 富集分析结果

Fig. 6 KEGG enrichment analysis results



Luteolin-TNF Quercetin-TNF Kaempferol-TNF
Luteolin-IL6 Quercetin-MMP1 Luteolin-ICAM-1

图 7 分子对接可视化结果

Fig. 7 Visualization results of molecular docking

表 1 3 个化合物与核心靶点分子对接结果

Table 1 Docking results of three compounds with core target molecules

化合物	对接蛋白	结合能(kcal/mol)	结合位点
Luteolin	TNF	-7.9	ARG-194、GLN-51、PHE-53、TYR-224、TYR-75、ARG-55
Quercetin	TNF	-8.2	ARG-194、GLN-51、PHE-53、TYR-224、SER-327、ASP-228、ASP-325
Kaempferol	TNF	-8.3	ARG-194、GLN-51、PHE-53、TYR-224、SER-327
Luteolin	VEGFA	-5.1	GLN-79、GLU-30、MET-78
Quercetin	VEGFA	-5.0	GLN-79
Kaempferol	VEGFA	-4.7	GLN-79、MET-55
Luteolin	IL6	-5.5	ARG-30、ARG-182、SER-176
Quercetin	IL6	-5.0	ARG-30、ARG-182、ARG-179、GLN-175
Kaempferol	IL6	-4.8	ARG-30、ARG-179、
Luteolin	IL8	-4.4	GLN-37、ARG-45、ARG-61
Quercetin	IL8	-4.2	GLN-37、ARG-45、LYS-39、GLU-81、GLN-42
Kaempferol	IL8	-4.1	GLN-37、ARG-45、LYS-39、GLU-81
Luteolin	ICAM-1	-5.4	ARG-13、THR-85、PRO-86、TYR-83
Quercetin	ICAM-1	-5.3	ARG-13、THR-85、PRO-86、GLU-87
Kaempferol	ICAM-1	-5.1	ARG-13、THR-85
Luteolin	SERPINE1	-5.5	THR-369、VAL-184
Quercetin	SERPINE1	-5.4	GLN-370、ASN-185、ASP-24
Kaempferol	SERPINE1	-5.3	GLN-370、ASN-185、GLN-372
Luteolin	MMP1	-10.1	LEU-181、GLU-219、ALA-182、ASN-180、LEU-235
Quercetin	MMP1	-10.0	LEU-181、GLU-219、ALA-182、ASN-180、LEU-235
Kaempferol	MMP1	-9.6	LEU-181、GLU-219、ALA-182、ASN-180、
Luteolin	MMP3	-10.0	LEU-164、ALA-165、TYR-220、ALA-217、PRO-221
Quercetin	MMP3	-9.5	LEU-164、ALA-165、TYR-220、
Kaempferol	MMP3	-9.4	LEU-164、ALA-165
Luteolin	HMOX1	-7.1	
Quercetin	HMOX1	-7.0	ARG-136、ASP-140
Kaempferol	HMOX1	-7.0	ARG-136、GLN-38

3 讨论与结论

武超^[21]利用网络药理学分析了苦参止痢颗粒治疗仔猪腹泻的有效成分及作用机制,陈志飞^[22]研究了黄芪防控猪繁殖与呼吸综合证的物质基础及靶点信息,均是中兽医药领域通过网络药理学手段对中药复方进行的有益探索。中兽医学具有整体观念和辨证论治的中医理论特点,中药复方通过多组分、多途径、多靶点协同发挥作用;中药网络药理学则是对药物分子-靶点-疾病构建的生物信

息网络进行综合分析,从而识别中药的有效成分,阐释其作用机制,两者不谋而合,为中兽药的开发提供了新的研究思路 and 手段^[23]。

研究发现,木犀草素、槲皮素等通过干扰 PEDV 复制影响感染初期,具有抗猪流行性腹泻的活性,与化学药物利巴韦林、干扰素- α 等相比,具有低毒高效的优势^[24,25]。对 LPS 诱导的氧化应激体外实验^[26]发现,木犀草素具有抗氧化和抗菌活性,能有效地保护猪肠上皮细胞抵抗革兰氏阴性菌,预防

和治疗猪胃肠道感染;通过减缓体重减轻,降低腹泻评分,抑制十二指肠、结肠的绒毛缩短、空泡化,促进粘液蛋白的生成,预防和治疗小鼠肠黏膜炎引起的肠道损伤^[27]。槲皮素作为天然抗氧化剂,可缓和脱氧雪腐镰刀菌烯醇诱导的家畜胃肠道细胞毒性和氧化应激反应,通过促进肠上皮细胞 Nrf2 蛋白丰度、调节 GSH 相关氧化还原稳态来减轻肠细胞损伤,对弗氏志贺菌诱导的大鼠感染性腹泻,槲皮素显著降低粪便密度和含水量,并恢复血液参数、抗氧化状态和促炎细胞因子(IL-6 和 TNF- α)表达,这些发现证实槲皮素在维持肠道稳态中的作用和有效的抗腹泻活性^[28-30]。山奈酚具有抗氧化、抗凋亡等多种生物活性,能够改善猪肠上皮细胞的氧化损伤和凋亡,减轻肠屏障功能障碍^[31]。

TNF- α 是导致胃肠道炎症易感和恶化的主要介质,可在受损的肠粘膜中大量表达,表达量越高,其病变范围越大、越严重,仔猪感染腹泻后,TNF- α 显著提高了 IL-6 和 IL-8 的表达水平,促炎细胞因子通过直接诱导信号分子或间接刺激细胞增殖,从而在免疫应答中发挥重要作用^[32]。

通路分析结果发现,IL-17 信号通路是苦白石颗粒治疗仔猪细菌性腹泻过程中最重要的信号通路之一,该通路在急、慢性炎症反应中起着举足轻重的作用,IL-17 是 T 细胞诱导的炎症反应的早期启动因子,可以促进 T 细胞的激活和刺激上皮细胞等产生多种细胞因子如 IL-6、IL-8、CAM-1 等,放大炎症反应^[33]。另外,多种胃肠道疾病的病因与氧化应激有关,研究发现药物作用使 HIF-1 信号通路中 HIF-1 α 表达降低,下游 COX-2 的表达上调,表明肠粘膜对缺氧的适应性反应,减轻了仔猪肠道的损伤^[34]。

从网络药理学的角度探讨了苦白石颗粒在仔猪细菌性腹泻防治中的有效成分及作用机制,并利用分子对接技术进行了初步验证,木犀草素、槲皮素、山奈酚等活性成分作用于 TNF、VEGFA IL6、IL8、ICAM-1、SERPINE1、MMP1、MMP3 等靶点,进而调控 IL-17、HIF-1 等信号通路,参与抑制炎症反应、调节免疫、抗感染等生物过程。下一步将通

过实验验证的方法对苦白石颗粒作用的靶点和通路进行充分研究。

参考文献:

- [1] 杨登林,杨颖. 仔猪白痢防治[J]. 四川畜牧兽医, 2018, 45(4):52-53.
Yang D L, Yang Y. Prevention and treatment of piglet white dysentery[J]. Sichuan animal & veterinary science, 2018, 45(4):52-53.
- [2] 吴应寿. 中西医结合预防和治疗仔猪白痢病[J]. 兽医导刊, 2018(21):62-63.
Wu Y S. Prevention and treatment of piglet white dysentery with integrated traditional Chinese and Western Medicine [J]. Veterinary orientation, 2018, (21):62-63.
- [3] 赵布和,高娃,巴图. 猪腹泻的中草药防治[J]. 畜牧兽医科技信息, 2021(03):151-152.
Zhao B H, Gao W, Ba T. Prevention and treatment of pig diarrhea with Chinese herbal medicine [J]. Animal husbandry and veterinary science and technology information, 2021, (03):151-152.
- [4] 武丽敏. 中药治疗猪腹泻病[J]. 今日畜牧兽医, 2020, 36(08):94.
WU L M. Treatment of pig diarrhea with traditional Chinese medicine [J]. Today animal husbandry and veterinary medicine, 2020, 36(08):94.
- [5] 蒙元红. 中药治疗猪腹泻效果分析[J]. 吉林畜牧兽医, 2020, 41(01):96+98.
Meng Y H. Effect analysis of traditional Chinese medicine on porcine diarrhea [J]. Jilin animal husbandry and veterinary medicine, 2020, 41(01):96+98.
- [6] 斯琴塔娜,金亮. 苦参的研究进展[J]. 北方药学, 2015(08):85-87.
Schentana, JIN L, Research progress of Sophora flavescens [J]. Journal of north pharmacy, 2015, (08):85-87.
- [7] 张合全,和义瑞. 自拟白头翁散治疗家畜各种腹泻症[J]. 中兽医学杂志, 2018(06):48.
Zhang Q H, He Y R. Selfmade pulsatilla powder for the treatment of various diarrhea in livestock [J]. Chinese Journal of Traditional Veterinary Science, 2018, (06):48.
- [8] 张衣国. 仙鹤草治疗细菌性痢疾的疗效分析[J]. 中国校医, 2018, 32(12):937-938.
Zhang Y G. Analysis of curative effect of Agrimonia on bacillary dysentery [J]. Chin J School Doctor, 2018, 32(12):937-938.

- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015 年版一部[S]. Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the people's Republic of China, 2015 Edition part 1[S].
- [10] 陈旭, 刘畅, 马宁辉, 等. 肉桂的化学成分、药理作用及综合应用研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2581-2584. Chen X, Liu C, MA N H, *et al.* Research Progress on chemical constituents, pharmacological effects and comprehensive application of cinnamon [J]. China Pharmacy, 2018, 29(18): 2581-2584.
- [11] 王阳, 范潇晓, 杨军, 等. 木香的萜类成分与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24): 5917-5928. Wang Y, Fan X X, Yang J, *et al.* Research progress on terpenes and pharmacological effects of Saussurea lappa[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(24): 5917-5928.
- [12] 安慧青, 谢小东, 陈志洪, 等. 苦白石颗粒治疗仔猪白痢实验性临床试验[J]. 动物医学进展, 2020, 41(01): 131-136. An H Q, Xie X D, Chen Z H, *et al.* Experimental Clinical Treatment Trial of White Scour of Piglets by Kubaishi Granules [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2020, 41(01): 131-136.
- [13] 谢小东, 陈志洪, 安慧青, 等. 苦白石颗粒靶动物(猪)安全性试验[J]. 动物医学进展, 2019, 40(06): 60-63. Xie X D, Chen Z H, An H Q, *et al.* Safe Test Kubaishi Granule Preparation in Swine [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2019, 40(06): 60-63.
- [14] 谢小东, 陈志洪, 安慧青, 等. 苦白石颗粒治疗仔猪白痢的临床应用效果[J]. 广西畜牧兽医, 2019, 35(03): 99-102. Xie X D, Chen Z H, An H Q, *et al.* Clinical application of kubaishi granule in the treatment of piglet dysentery [J]. Guangxi animal husbandry and veterinary medicine, 2019, 35(03): 99-102.
- [15] 熊佳惠, 侯恩存, 唐友明, 等. 基于分子对接及网络药理学方法研究附子理中汤治疗晚期胃癌的作用机制[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 164-171. Xing J H, Hou E C, Tang Y M, *et al.* Study on the mechanism of Fuzi Lizhong Decoction in the treatment of advanced gastric cancer based on molecular docking and network pharmacology [J]. Acta Chinese medicine, 2020, 35(1): 164-171.
- [16] Loos M, Geens M, Schauvliege S, *et al.* Role of heat-stable enterotoxins in the induction of early immune responses in piglets after infection with enterotoxigenic Escherichia coli [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41041.
- [17] Shannon P, Markiel A, Ozier O, *et al.* Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [18] Zhou Y, Zhou B, Pache L, *et al.* Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1523.
- [19] Berman H M, Westbrook J, Feng Z, *et al.* The Protein Data Bank[J]. Nucleic Acids Research, 2000, 28(1): 235-242.
- [20] Sterling T, Irwin J J. ZINC 15 - Ligand Discovery for Everyone [J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2015, 55(11): 2324-2337.
- [21] 武超, 秦俊杰, 侯晓礁, 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, 39(06): 25-29+105. W U C, Qin J J, Hou X J, *et al.* Study on mechanism of sophora flavescens check dysentery granule in treating piglet diarrhea based on Network pharmacology [J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2020, 39(06): 25-29+105.
- [22] 陈志飞, 司广斌, 蔡蔚游, 等. 基于网络药理学分析黄芪防控猪繁殖与呼吸综合征的物质基础及靶点信息[J]. 中国动物检疫, 2021, 38(01): 69-74. CHEN ZF, SI GB, CAI WY, *et al.* Analysis on the Material Basis and Drug Targets of Astragalus Membranaceus in Prevention and Control of PRRS Based on Network Pharmacology [J]. China Animal Health Inspection, 2021, 38(01): 69-74.
- [23] 刘晓曦, 刘明江, 尹朋, 等. 中兽药网络药理学研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2014, 45(06): 859-862. Liu X X, Liu M J, Yin P, *et al.* A review on the traditional Chinese veterinary medicine network pharmacology [J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 2014, 45(06): 859-862.
- [24] Choi H J, Kim J H, Lee C H, *et al.* Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus. Antiviral Res. 2009 Jan; 81(1): 77-81.
- [25] Li Z, Cao H, Cheng Y, *et al.* Inhibition of Porcine Epidemic Diarrhea Virus Replication and Viral 3C-Like Protease by Quercetin. Int J Mol Sci. 2020 Oct 30; 21(21): 8095.
- [26] Kovács D, Karancsi Z, Farkas O, *et al.* Antioxidant Activity of Flavonoids in LPS-Treated IPEC-J2 Porcine Intestinal Epithelial Cells and Their Antibacterial Effect against Bacteria of Swine Origin. Antioxidants (Basel). 2020 Dec 13; 9(12): 1267.
- [27] Boeing T, de Souza P, Specia S, *et al.* Luteolin prevents irinotecan-induced intestinal mucositis in mice through antioxidant and anti-inflammatory properties. Br J Pharmacol. 2020 May; 177(10): 2393-2408.
- [28] Pomotho J M, Gatt K, Jerzsele Á, *et al.* The impact of quercetin on a porcine intestinal epithelial cell line exposed to deoxyini-

- valenol. *Acta Vet Hung.* 2021 Feb 24;68(4):380–386.
- [29] Jia H, Zhang Y, Si X, *et al.* Quercetin Alleviates Oxidative Damage by Activating Nuclear Factor Erythroid 2 – Related Factor 2 Signaling in Porcine Enterocytes. *Nutrients.* 2021 Jan 26;13(2):375.
- [30] Hirudkar J R, Parmar K M, Prasad R S, *et al.* Quercetin a major biomarker of *Psidium guajava* L. inhibits SepA protease activity of *Shigella flexneri* in treatment of infectious diarrhoea. *Microb Pathog.* 2020 Jan;138:103807.
- [31] Jin Y, Zhai Z, Jia H, *et al.* Kaempferol attenuates diquat – induced oxidative damage and apoptosis in intestinal porcine epithelial cells. *Food Funct.* 2021 Aug 2;12(15):6889–6899.
- [32] Wu Z, Cheng L, Xu J, *et al.* The accessory protein ORF3 of porcine epidemic diarrhea virus inhibits cellular interleukin – 6 and interleukin – 8 productions by blocking the nuclear factor – κ B p65 activation. *Vet Microbiol.* 2020 Dec; 251:108892.
- [33] 张 婷, 崔伯塔, 张发明. 细胞因子在炎症性肠病治疗中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(07):724–728.
Zhang T, Cui B T, Zhang F M. Progress of cytokines in treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol.* 2016, 25(07):724–728.
- [34] 范长友. 刺五加多糖对脂多糖刺激断奶仔猪肠粘膜损伤的影响研究[D]. 沈阳农业大学, 2020.
Fan C Y. Effects of *Acanthopanax senticosus* polysaccharides on intestinal mucosal injury in immune stress weaned piglets[D]. Shenyang Agricultural University, 2020.

(编辑:陈 希)