

基于网络药理学探讨圣草酚对树突状细胞成熟的影响及分子机制*

刘晓颖¹, 阿力木·艾麦尔¹, 樊栩¹, 王为兰¹, 王新绘², 李金耀^{1†}

(1. 新疆大学 生命科学与技术学院, 新疆生物资源基因工程重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830017;

2. 新疆大学 资源与环境科学学院, 新疆 乌鲁木齐 830017)

摘要: 为探讨圣草酚对树突状细胞(dendritic cell, DC)成熟影响及其分子作用机制, 基于网络药理学, 通过多个数据平台获得圣草酚对DC、免疫抑制及炎症反应的相关靶点. 采用Cytoscape 3.6.1软件构建活性成分潜在靶点网络, 并利用String平台构建蛋白相互作用(PPI)网络. 利用Metascape平台进行GO和KEGG富集分析, 利用Autodock Vina软件进行分子对接. 不同浓度(210 μ M、280 μ M和350 μ M)圣草酚单独或与细菌脂多糖(LPS)联用处理DC, 流式细胞术检测细胞表面分子表达, ELISA检测细胞因子表达, Western blot检测基质金属蛋白MMP9的表达. 获得圣草酚作用靶点96个, DC相关72个, 免疫抑制相关14个, 炎症反应相关48个, 共有核心靶点包括AKT1、SRC、MMP9及MMP2等, 主要关联氧化应激及细胞迁移等生物学过程, 涉及癌症的信号通路、Ras信号通路、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂抗性、c型凝集素受体信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等信号通路. 分子对接显示, 圣草酚与MMP9具有更强的结合作用. 体外实验显示, 圣草酚能显著抑制LPS诱导的DC表面分子CD40 ($P<0.01$)和CD86 ($P<0.001$)、细胞因子TNF- α ($P<0.001$)及IL-6 ($P<0.001$)以及基质金属蛋白酶MMP9 ($P<0.01$)的表达. 圣草酚通过抑制DC表面共刺激分子CD40和CD86、促炎细胞因子TNF- α 和IL-6表达及MMP9等抑制DC成熟及迁移.

关键词: 圣草酚; 树突状细胞; 网络药理学; 免疫抑制

DOI: 10.13568/j.cnki.651094.651316.2021.04.10.0002

中图分类号: R967; Q946.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-7675(2022)03-0331-09

引文格式: 刘晓颖, 阿力木·艾麦尔, 樊栩, 王为兰, 王新绘, 李金耀. 基于网络药理学探讨圣草酚对树突状细胞成熟的影响及分子机制[J]. 新疆大学学报(自然科学版)(中英文), 2022, 39(3): 331-339+349.

英文引文格式: LIU Xiaoying, Alimu Aimaier, FAN Xu, WANG Weilan, WANG Xinhui, LI Jinyao. Effect of eriodictyolon the maturation of dendritic cell and the molecular mechanism based on network pharmacology[J]. Journal of Xinjiang University(Natural Science Edition in Chinese and English), 2022, 39(3): 331-339+349.

Effect of Eriodictyolon the Maturation of Dendritic Cell and the Molecular Mechanism Based on Network Pharmacology

LIU Xiaoying¹, Alimu Aimaier¹, FAN Xu¹, WANG Weilan¹, WANG Xinhui², LI Jinyao¹

(1. Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, School of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang 830017, China; 2. School of Resource and Environment Sciences, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang 830017, China)

Abstract: To investigate the effect of eriodictyol on dendritic cell(DC) maturation and the molecular mechanism, based on network pharmacology, the related targets for DC, immunosuppression and inflammatory response were obtained through multiple data platforms. Cytoscape 3.6.1 software was used to construct the active component-potential target network, and the String was used to construct the protein interaction(PPI) network. GO and KEGG enrichment analysis were performed using Metascape, and the molecular docking was performed using Autodock Vina software. DCs were treated with different concentrations(210 μ M, 280 μ M and 350 μ M) of eriodictyolin the absence or presence of lipopolysaccharides(LPS). The expression of cell surface molecules was det-

* 收稿日期: 2021-04-10

基金项目: 国家自然科学基金(31760260); 新疆大学博士科研启动基金(BS160261).

作者简介: 刘晓颖(1982-), 女, 博士生, 从事天然产物及免疫学研究, E-mail: liuxyeye@163.com.

† 通讯作者: 李金耀(1981-), 男, 博士, 教授, 主要从事免疫学研究, E-mail: ljyxju@xju.edu.cn.

ected by flow cytometry, cytokine secretion was detected by ELISA, and matrix metalloprotein MMP9 expression was detected by Western blot. 96 related targets were screened, 72 of them related to DC, 14 of them related to immunosuppression, and 48 of them related to inflammatory response. The core targets included AKT1, SRC, MMP9 and MMP2, etc., which were involved in biological processes such as the oxidative stress and the cell migration and signaling pathways including pathways in cancer, Ras signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, c-type lectin receptor signaling pathway and TNF signaling pathway. The molecular docking showed that eriodictyol had stronger binding effect with MMP9. In vitro, eriodictyol significantly suppressed LPS-induced DC maturation characterized by the decreased levels of CD40($P<0.01$), CD86($P<0.001$), TNF- α ($P<0.001$), IL-6($P<0.001$) and MMP9($P<0.01$). Eriodictyol inhibited the maturation and migration of DC through co-stimulatory molecules CD40 and CD86, pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6, and MMP9.

Key words: eriodictyol; dendritic cell; network pharmacology; immunosuppression

0 引言

树突状细胞(dendritic cell, DC)是最有效的抗原呈递细胞,在上皮及上皮组织形成网络结构,感知从机体不同部位进入的病原体,调节先天和适应性免疫应答^[1],并涉及不同的细胞因子和不同的转录因子。DC以不成熟状态分布在外周组织,识别病原微生物等危险信号后,通过模式识别受体(PRRs)激活成为成熟状态DC。不成熟DC抗原吞噬能力强、抗原递呈能力弱,而成熟DC抗原吞噬能力弱、抗原递呈能力强,并且能够迁移到引流淋巴结,将抗原递呈给初始T细胞,诱导产生抗原特异性T细胞反应,清除病原微生物。同时,炎性DC被招募到炎症部位,产生大量的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS),在炎症的启动过程及病原体清除中起关键作用^[2]。

中药具有免疫调节作用,能够通过抑制DC的成熟来抑制对炎症或自身免疫性疾病的免疫应答^[3]。目前已经发现的对DC具有抑制作用的天然产物有多种,如山奈酚^[4]、青藤碱^[5]、黄芩苷和栀子苷^[6]及西瑞香素^[7]等。因此,探讨中药活性成分抑制DC成熟的作用机制已成为研究热点。随着生物学大数据研究的发展,网络药理学已成为一种系统的药物靶点分析和作用机制探讨的方法,推动了从“一靶一药”模式向“网络靶点、多成分治疗”模式的转变,从网络的角度描述机体生物系统、药物和疾病之间的复杂相互作用^[8]。

圣草酚(eriodictyol, ER)是一种二氢黄酮类化合物,广泛存在于蔬菜、水果和中药中,在柑橘类水果中含量最丰富^[9],具有抗氧化、抗炎、抗癌、神经保护、心脏保护、抗糖尿病、抗肥胖、肝保护等作用^[10]。针对圣草酚抗炎机制的研究已有多篇报道,圣草酚在白介素-1 β (IL-1 β)刺激的软骨细胞中通过激活Nrf2/HO-1信号通路抑制NF- κ B途径,降低了iNOS、环氧化酶-2(COX-2)、前列腺素E2(PGE2)和一氧化氮(NO)的产生,抑制了TNF- α 、IL-6和IL-8以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-3和MMP-13的表达,圣草酚抑制了IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症反应^[11]。此外,圣草酚可显著抑制葡聚糖硫酸钠盐(DSS)诱导的溃疡性结肠炎模型中炎症因子TNF- α 和IL-6的表达水平,增加转录因子NF-E2相关因子2(Nrf2)、血红素氧合酶-1(HO-1)和醌氧化还原酶1(NQO1)表达,显示出良好的治疗效果^[12]。圣草酚还对细菌脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)具有保护作用,主要是通过抑制ALI小鼠肺组织中COX-2/NLRP3/NF- κ B信号通路,和小鼠支气管肺泡灌洗液中的炎症介质IL-6、IL-1 β 、PGE2和TNF- α 的表达,减轻肺的干湿比,改善肺的病理变化^[13]。

本文通过网络药理学,系统预测圣草酚抗炎及抑制DC成熟的关键靶点、作用通路以及相互关系,结合分子对接验证,推测圣草酚具有抗炎及免疫抑制的功能,但与DC成熟及功能相关的细胞表面共刺激分子及细胞因子的表达是否具有抑制作用还不明确。在细胞水平测定小鼠骨髓来源的DC成熟及细胞因子表达,探讨圣草酚抗炎及抑制DC成熟的作用机理,为圣草酚作为免疫抑制剂用于治疗炎症及自身免疫性疾病提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

圣草酚购于上海源叶生物科技有限公司(HPLC \geq 98%);RPMI-1640细胞培养基、磷酸盐缓冲液(PBS)购于Gibco公司;胎牛血清购于江苏恩莫阿赛生物技术有限公司;粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)购于PeproTech公司;流式抗体PE-CD40、APC-86购于BD Biosciences公司;Western blot抗体及ELISA试剂盒购于

武汉伊莱瑞特生物科技有限公司; Nc-细胞核/质蛋白抽提试剂盒购于康为世纪生物科技有限公司; BCA蛋白定量试剂盒购于Thermo公司; 细菌脂多糖(LPS)和二甲基亚砜(DMSO)购于Sigma公司; 6~8周龄的BALB/c小鼠购于新疆医科大学实验动物中心.

1.2 圣草酚靶点预测

通过Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>) 数据库对圣草酚进行靶点预测, 使用Uniprot (<https://www.uniprot.org>) 数据库对靶点进行规范化命名并去重.

1.3 三种模型关键靶点预测

在GeneCards数据库 (<https://www.genecards.org>) 和DrugBank数据库 (<https://www.drugbank.com>) 中分别以“dendritic cell”“immunosuppression”和“inflammatory response”为关键词进行检索, 整合三种模型靶点的基因名. 使用Uniprot数据库对靶点进行规范化命名并去重. 将药物预测靶点与模型靶点绘制韦恩图并取交集部分, 整理共同的靶点基因, 得到关键靶点.

1.4 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络

将整理的关键靶点导入String数据库 (<https://string-db.org/>, version 11.0), 选择物种为“Homo sapiens”, 获取蛋白质相互作用信息, 构建PPI网络, 将得到的“TSV”文件导入Cytoscape 3.6.1软件进行分析, 结果按照degree值排列.

1.5 构建“活性成分-靶点”互作网络图

通过数据整理得到圣草酚与关键靶点的对应关系表, 利用Cytoscape 3.6.1导入对应关系表, 构建“活性成分-靶点”互作网络. 通过软件设置调整, 将活性成分设为绿色菱形, 关键靶点设为蓝色椭圆形, 模型为橙色长方形.

1.6 靶点的KEGG和GO的富集分析

通过Metascape (<http://metascape.org>) 对共同靶点进行KEGG及GO富集分析, 探讨作用靶点涉及的信号通路及参与的生物学功能, 并通过R语言进行可视化.

1.7 核心靶点分子对接验证

选择三种模型共有核心靶点, 在PubChem数据库中下载圣草酚3D结构式, 在PDB数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 中下载核心靶点的蛋白结构, 利用Autodock Vina软件对圣草酚与靶点进行分子对接模拟.

1.8 小鼠骨髓来源DC诱导培养

取BALB/c小鼠股骨和胫骨, 70%乙醇浸泡3 min, PBS洗涤3次, 用RPMI-1640培养基反复吹打骨髓, 制成单细胞悬液, 1 200 r/min离心7 min, 弃上清. 用6 mL RPMI-1640培养基(含10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素和20 ng/mL GM-CSF)接种于60 mm细胞培养皿中, 于37 °C、5%CO₂培养箱中培养. 培养第2天和第5天更换一半培养基, 第3天更换全部培养基, 第7天收集细胞.

1.9 流式细胞术检测DC表面分子表达

不同浓度的圣草酚单独或与LPS联用处理DC 12 h后, 收集细胞, 1 200 r/min离心7 min, 收集上清4 °C保存备用. PBS洗涤1次, 加入PE-CD40、APC-CD86抗体, 常温避光染色15 min; PBS洗涤1次, 用250 μL PBS重悬细胞, 铜网过滤至流式管中, 采用流式细胞仪(BD Biosciences)检测, FlowJo 7.6软件分析数据.

1.10 酶联免疫吸附法(ELISA)检测DC细胞因子的表达

不同浓度的圣草酚单独或与LPS联用处理DC 12 h后, 收集上清, 采用对应的ELISA试剂盒检测TNF-α及IL-6的含量, 具体操作按试剂盒说明书进行, 采用酶标仪检测OD₄₅₀值, 根据标准曲线计算浓度.

1.11 Western blot验证靶点

圣草酚与LPS联用处理DC 12 h后, 不加刺激物为阴性对照组, 以LPS为阳性对照, 按照蛋白抽提试剂盒说明书提取胞质蛋白. 蛋白按照定量试剂盒说明书定量后, 进行12% SDS-PAGE电泳. 凝胶转至NC膜, 5%脱脂奶粉37 °C封闭2 h, TBST缓冲液(20 mmol/L Tris-HCl, 150 mmol/L NaCl, 0.05% Tween 20)洗涤3次, 加入一抗4 °C孵育过夜. TBST洗膜后与HRP标记的二抗(1:1 000) 37 °C孵育2 h, 加入超敏ECL化学发光试剂, 在Image Quant LAS4000mini上曝光并拍照. β-actin作为内参蛋白.

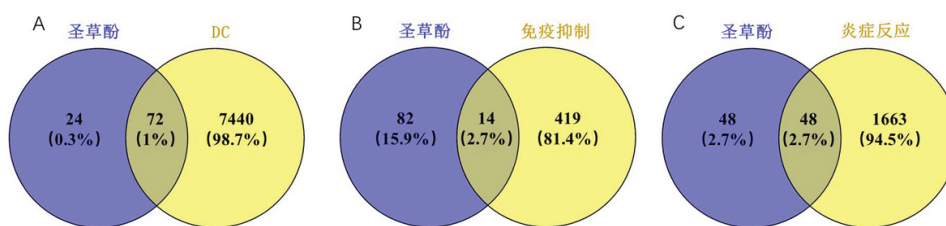
1.12 数据统计分析

数据采用GraphPad Prism 5.0统计学软件进行分析,处理组与对照组用one-way ANOVA进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

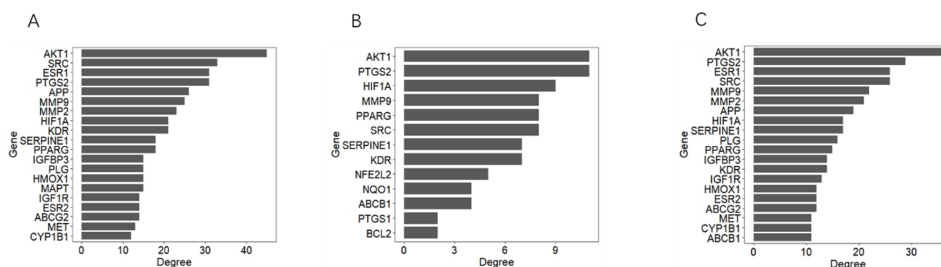
2.1 圣草酚靶点及三种模型靶点预测及相互作用分析

通过Swiss Target Prediction数据库预测到圣草酚96个靶点。通过GeneCards检索到DC相关靶点7 512个,涉及圣草酚72个(图1A)。通过GeneCards检索到免疫抑制相关靶点433个,涉及圣草酚14个(图1B)。通过GeneCards (score>5)和DrugBank共检索到炎症反应相关靶点1 711个,涉及圣草酚48个(图1C)。对PPI网络中靶点进行分析,得到degree值前20位的靶点即核心靶点(图2)。三种模型(DC、免疫抑制及炎症反应)中共有靶点包括AKT1、SRC、PTGS2、HIF1A、MMP9、MMP2及KDR等。



A: DC 相关靶点; B: 免疫抑制相关靶点; C: 炎症反应相关靶点

图 1 圣草酚靶点与三种模型靶点的Vene图



A: DC 相关靶点; B: 免疫抑制相关靶点; C: 炎症反应相关靶点

图 2 PPI网络图中degree值较高的靶点

2.2 构建并分析“活性成分-靶点”网络

将圣草酚和关键靶点对应关系表导入Cytoscape 3.6.1,构建“活性成分-靶点”网络图(图3)。网络图中包含节点(node)81个,节点与节点之间的作用关系,即边(edge)210条,展示了天然产物具有多靶点的作用。

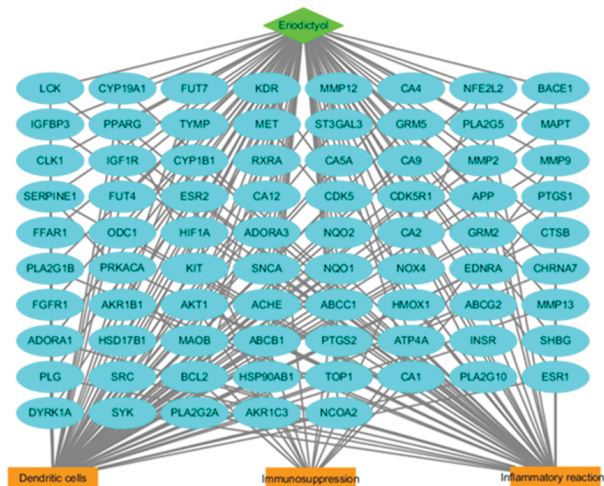
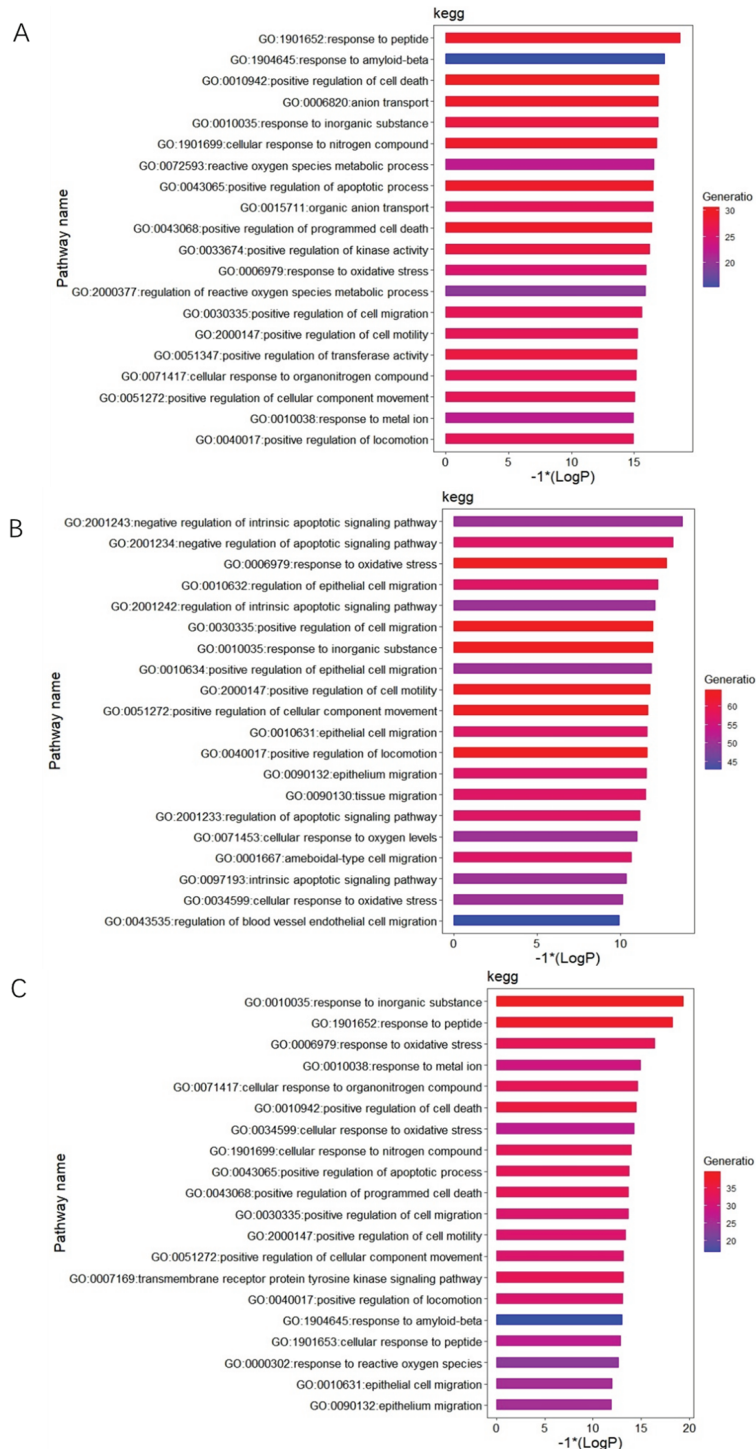


图 3 圣草酚与靶点网络

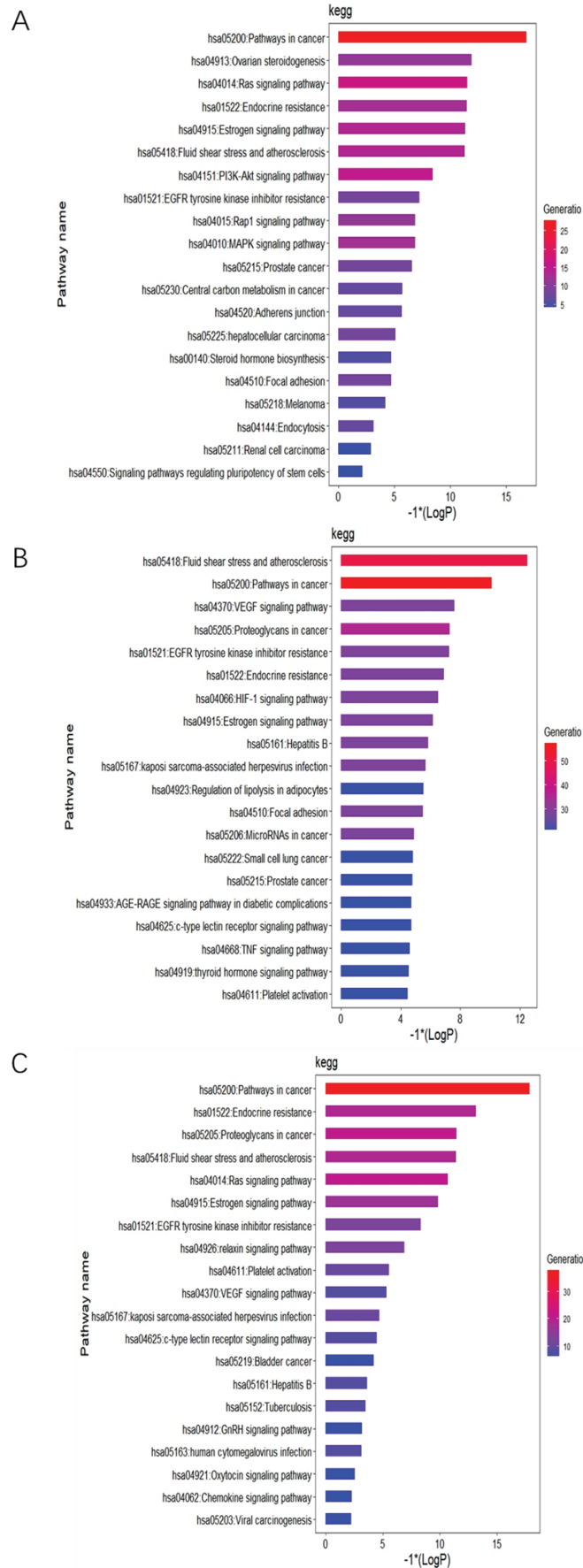
2.3 GO生物学过程富集分析和KEGG富集分析

通过Metascape数据库对77个关键靶点进行GO生物学过程及KEGG通路富集分析. 主要分析GO生物学过程(GOBP)和KEGG通路富集结果, 前20位富集分析结果见图4、图5. 三种模型富集的GOBP主要集中在response to oxidative stress, positive regulation of cell migration, positive regulation of cell motility等, 说明圣草酚与细胞的迁移及抗氧化作用相关. KEGG通路富集分析结果显示, 主要涉及Pathways in cancer, Ras signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, c-type lectin receptor signaling pathway及TNF signaling pathway等, 说明圣草酚可能具有免疫调节及抗炎的功能.



A: DC相关靶点; B: 免疫抑制相关靶点; C: 炎症反应相关靶点

图4 关键靶点的GO富集分析

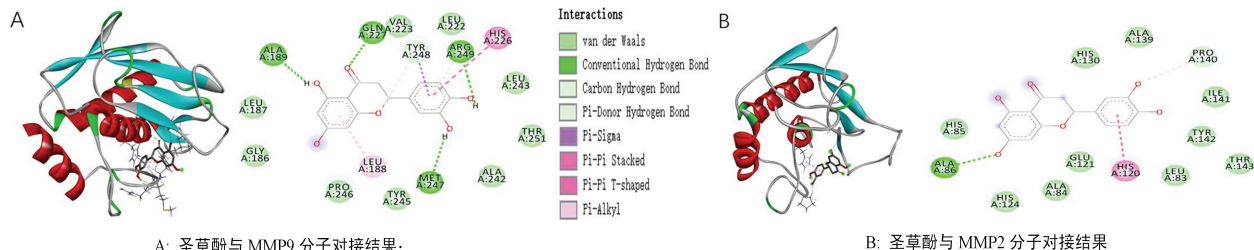


A: DC相关靶点; B: 免疫抑制相关靶点; C: 炎症反应相关靶点

图 5 关键靶点的KEGG通路富集分析

2.4 分子对接结果

基质金属蛋白酶在DC穿过细胞外基质的迁移中发挥了关键作用^[14], 迁移后的DC表达更高水平的CD40、CD80和CD86共刺激分子并诱导T细胞增殖^[15]. 因此选择MMP9、MMP2与圣草酚做分子对接(图6). 其中与MMP9对接亲和力(affinity)为-10.4 kcal/mol, 与MMP2对接亲和力为-7.1 kcal/mol, 表明MMP9与圣草酚相互作用更强.



A: 圣草酚与 MMP9 分子对接结果;

B: 圣草酚与 MMP2 分子对接结果

图 6 圣草酚与MMPs分子对接结果

2.5 圣草酚对DC表面分子表达的影响

成熟的DC会增加细胞表面共刺激分子如CD40、CD80和CD86的表达^[16]. 不同浓度(210 μ M、280 μ M和350 μ M)圣草酚单独处理DC时, 对细胞群状态及比例无显著影响, 对细胞表面分子CD40及CD86的表达也无显著抑制作用(图7A). 与LPS联用处理DC时, 所选三个浓度均对细胞群状态及比例无影响, 280 μ M的圣草酚能极显著抑制细胞表面分子CD40及CD86的表达($P < 0.001$) (图7B), 说明圣草酚能显著抑制LPS诱导的DC成熟.

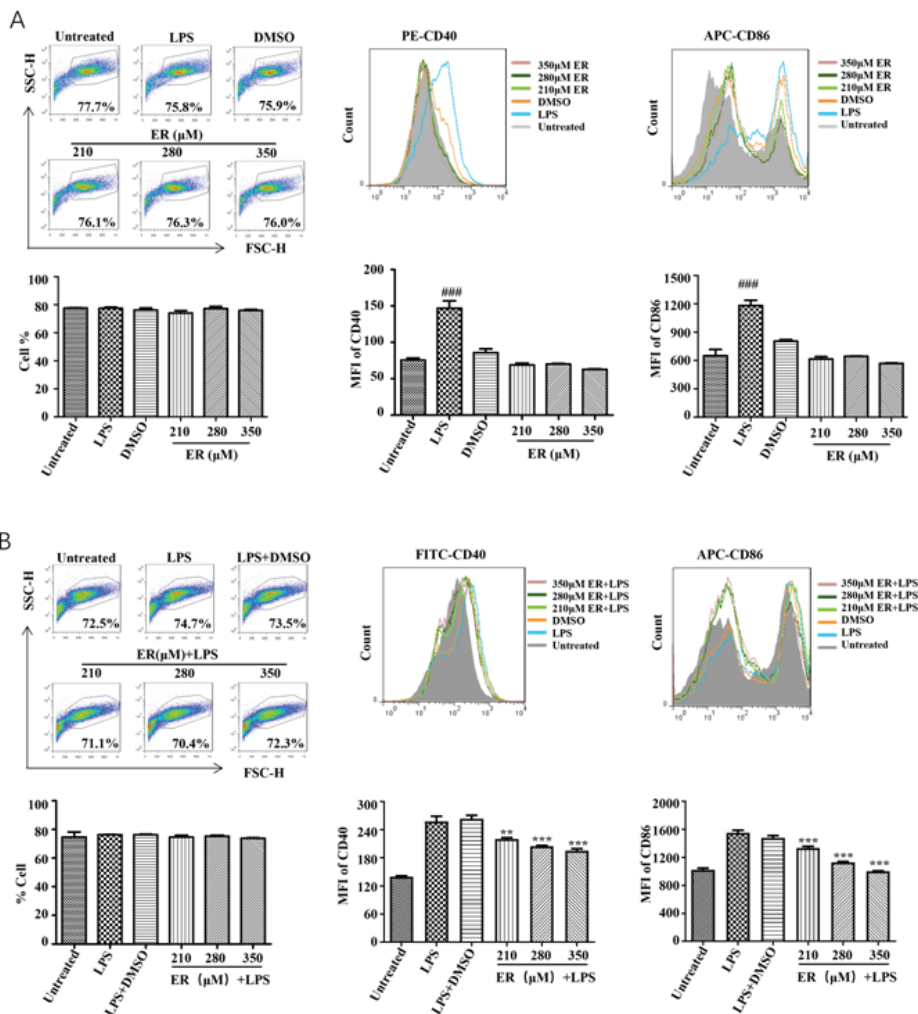


图 7 圣草酚对DC成熟的影响

注: ###为 $P < 0.001$, 与未处理组相比; **为 $P < 0.01$, ***为 $P < 0.001$, 与LPS组相比, $n = 3$.

2.6 圣草酚对DC细胞因子表达的影响

不同浓度(210 μM 、280 μM 和350 μM)圣草酚单独处理DC时,与未处理组相比,TNF- α 的表达无显著性差异,但极显著降低了IL-6的表达($P < 0.001$) (图8A). 与LPS联用时,与LPS组相比,圣草酚极显著抑制了TNF- α 和IL-6的表达($P < 0.001$) (图8B).

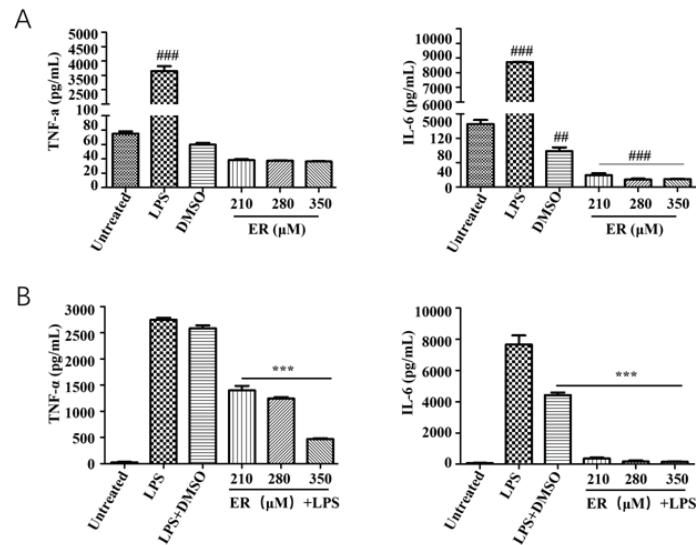


图 8 圣草酚对DC细胞因子表达的影响

注:##为 $P < 0.01$,###为 $P < 0.001$,与未处理组相比;***为 $P < 0.001$,与LPS组相比, $n = 3$.

2.7 圣草酚抑制MMP9表达

基于上述结果,确定圣草酚体外抑制DC的最佳浓度为280 μM .因此选用280 μM 圣草酚与LPS联用处理DC,12 h后收集细胞,提取蛋白质,Western blot检测MMP9表达.结果显示,圣草酚可以极显著降低LPS诱导的DC胞内MMP9的表达($P < 0.01$) (图9),这与网络药理学及细胞水平检测结果一致,证明圣草酚可以通过抑制MMPs的表达抑制DC迁移,进而影响DC功能.

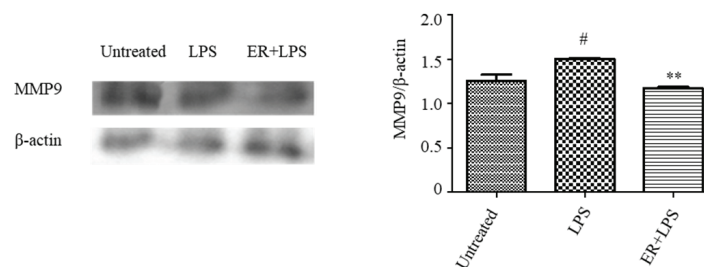


图 9 圣草酚对MMP9表达的影响

注:#为 $P < 0.05$,与未处理组相比;**为 $P < 0.01$,与LPS组相比, $n = 3$.

3 讨论

本研究经预测发现,圣草酚作用于DC、免疫抑制、炎症的共有靶点包括AKT1、SRC、PTGS2、HIF1A、MMP9、MMP2及KDR等;主要涉及癌症的信号通路、Ras信号通路、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂抗性、c型凝集素受体信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等信号通路,表现了圣草酚免疫调节及抗炎的功能.

磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号转导通路被认为是炎症相关疾病发生发展的重要途径.作为一种膜蛋白,PI3K接收来自酪氨酸激酶受体、细胞因子受体、CD19、B细胞受体和G蛋白偶联受体的传入信号,直接或间接激活Akt及其下游因子. Akt具有调控蛋白质合成、细胞凋亡、细胞周期调节、葡萄糖代谢和神经

变性等功能^[17-19]。肉桂醛(CA)是从肉桂树皮中分离得到的一种活性物质,具有抗真菌、抗细菌、抗炎、抗突变和抗氧化等作用。研究发现,CA抑制RA-FLS中PI3K/Akt信号通路的激活,明显改善II型胶原诱导的大鼠类风湿性关节炎,同时减少促炎因子表达,抑制成纤维样滑膜细胞增殖和转移^[20]。植物衍生物激动子皂苷(KD)与血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)激酶结构域结合,抑制DC和DC调节的CD8⁺T细胞代谢相关的PI3K-Akt通路,降低线粒体膜电位和糖脂利用率,阻断DC诱导的CD8⁺T细胞免疫应答,从而抑制自身免疫性肝损伤^[21]。研究表明,圣草酚通过抑制Akt通路的激活,增加关节炎成纤维样滑膜细胞FOXO1的表达,具有潜在治疗类风湿性关节炎的作用^[22]。本研究通过网络药理学预测的圣草酚作用信号通路Ras signaling pathway和EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance参与细胞的迁移、生长及存活等过程。网络药理学预测发现圣草酚作用的关键靶点之一血管内皮生长因子受体-2(KDR)能激活另一个关键靶点SRC,通过PI3K-Akt途径促进MMP合成^[23],从而影响细胞迁移。MMP调节发育、损伤及修复中的生理及病理活动,如形态发生、血管生成、细胞外基质重塑、细胞迁移等^[24]。与此相一致,我们的实验证明,圣草酚能够抑制LPS诱导的DC胞内MMP9的表达,推测圣草酚能够通过阻断DC迁移抑制炎症反应。

网络药理学预测的圣草酚作用靶点PTGS2又称前列腺素内过氧化物合成酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2),具有促进血管生成及通过NF- κ B途径参与炎症反应的作用,核心靶点HIF1A参与Th17细胞的分化过程,进而影响炎症反应及自身免疫性疾病发生。PI3K/Akt途径激活下游NF- κ B途径,进而调控DC促炎因子TNF- α 和IL-6的表达,NF- κ B也调控CD40和MMP9的表达,我们的实验发现,圣草酚能极显著降低LPS诱导的CD40和CD86的表达及TNF- α 和IL-6的分泌水平,进而抑制DC的成熟及功能,因此,圣草酚能通过多个靶点及多条途径参与抗炎及免疫调节作用。

综上所述,圣草酚可能通过调控PI3K-Akt信号通路等多条信号通路,作用于MMP等多个关键靶点,抑制DC成熟和迁移,具有潜在的治疗炎症相关疾病的作用。但其对信号分析的调控及分子作用机制仍需进一步探究。

参考文献:

- [1] LI J, WANG X, WANG W, et al. Pleurotus ferulae water extract enhances the maturation and function of murine bone marrow-derived dendritic cells through TLR4 signaling pathway[J]. *Vaccine*, 2015, 33(16): 1923-1933.
- [2] BOLTJES A, WIJK F V. Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation[J]. *Frontiers in Immunology*, 2014, 5: 131.
- [3] AZEGULI H, LI J Y, ZHOU F F, et al. Capparis spinosa fruit ethanol extracts exert different effects on the maturation of dendritic cells[J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 97.
- [4] LIN M K, YU Y L, CHEN K C, et al. Kaempferol from Semen cuscatae attenuates the immune function of dendritic cells[J]. *Immunobiology*, 2011, 216(10): 1103-1109.
- [5] ZHAO Y, LI J, YU K, et al. Sinomenine inhibits maturation of monocyte-derived dendritic cells through blocking activation of NF-kappa B[J]. *International Immunopharmacology*, 2007, 7(5): 637-645.
- [6] LIU L, LIAO P, WANG B, et al. Oral administration of baicalin and geniposide induces regression of atherosclerosis via inhibiting dendritic cells in ApoE-knockout mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2014, 20(1): 197-204.
- [7] CHEN C A, LIU C K, HSU M L, et al. Daphnoretin modulates differentiation and maturation of human dendritic cells through down-regulation of c-Jun N-terminal kinase[J]. *International Immunopharmacology*, 2017, 51: 25-30.
- [8] ZHANG R Z, YU S J, BAI H, et al. TCM-mesh: the database and analytical system for network pharmacology analysis for TCM preparations[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 2821.
- [9] WANG Z, LAN Y, CHEN M, et al. Eriodictyol, not its glucuronide metabolites, attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2017, 14(9): 2937-2951.
- [10] ISLAM A, ISLAM S, RAHMAN K, et al. The pharmacological and biological roles of eriodictyol[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2020, 43(6): 582-592.
- [11] WANG Y S, CHEN Y, CHEN Y, et al. Eriodictyol inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 107: 1128-1134.

(下转第349页)