

DOI:10.13350/j.cjpb.240805

• 论著 •

结核分枝杆菌 MazF5 毒素蛋白的生物信息学分析*

冯敏¹, 刘畅¹, 苏继营², 王琳琳², 王晓强², 伊正君², 付玉荣^{1**}

(1. 山东第二医科大学基础医学院, 山东潍坊 261053; 2. 山东第二医科大学医学检验学院)

【摘要】 **目的** 探究结核分枝杆菌 MazF5 蛋白的结构与功能。 **方法** 从 NCBI 数据库获得编码 MazF5 基因信息及氨基酸的序列; 运用 Expasy 的 ProtParam 应用插件分析蛋白理化性质; 运用 ProtScale、SignalP 4.1、TMHMM Serverv. 2.0、NetPhos 3.1、YinOYang 1.2 软件分别预测蛋白的亲疏水性、信号肽、跨膜区、磷酸化位点及糖基化位点; 运用 SOMPA、SWISS-MODEL 软件分别预测蛋白的二级和三级结构; 运用 DoGSiteScorer 软件预测蛋白的小分子结合口袋; 运用 STRING 数据库分析 MazF5 互作蛋白; 运用 BioEdit 软件分析氨基酸序列同源性; 运用 ABCpred 和 SYFPEITHI 对蛋白的 B、Th、CTL 细胞抗原表位进行预测。 **结果** MazF5 蛋白分子式为 $C_{510}H_{866}N_{158}O_{149}S_7$, 所含原子数为 1 690, 由 109 个氨基酸组成。预测的等电点 PI 为 9.00, 半衰期为 30 h, 脂溶性指数是 113.58, 不稳定指数为 51.82, 为不稳定蛋白。此外, MazF5 蛋白无信号肽、为非跨膜蛋白、拥有多个磷酸化及糖基化位点, 二级结构中无规则卷曲含量最多。同时, 它含有多个小分子结合区域, 并能与 MazE5、MazF3、MazF6、MazF9 等多个蛋白相互作用。氨基酸序列同源性分析结果显示结核分枝杆菌与卡内特分枝杆菌同源性较高。MazF5 蛋白还具有多个 B、T 细胞优势抗原表位。 **结论** MazF5 蛋白存在多个位点和抗原表位, 存在蛋白相互作用网络, 具有多个小分子结合位点, 是潜在的结核病检测血清标志物。

【关键词】 结核分枝杆菌; 毒素蛋白; MazF5; 生物信息学

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)08-0891-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Aug.; 19(8):891-895.]

Bioinformatics analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* MazF5 toxin protein

FENG Min¹, LIU Chang¹, SU Jiying², WANG Linlin², WANG Xiaoqiang², YI Zhengjun², FU Yurong¹

(1. School of Basic Medical Sciences, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong, China; 2. School of Medical Laboratory, Shandong Second Medical University)

【Abstract】 **Objective** Probing the structure and function of *Mycobacterium tuberculosis* MazF5 protein. **Methods** Sequences encoding MazF5 gene information and amino acids were obtained from the NCBI database; the physicochemical properties of the protein was analyzed using the ProtParam application plug-in of Expasy; ProtScale, SignalP 4.1, TMHMM Serverv. 2.0, NetPhos 3.1, and YinOYang 1.2 software were used to predict the hydrophilicity, signal peptide, transmembrane region, phosphorylation site, and glycosylation site of the protein, respectively; SOMPA and SWISS-MODEL software were used to predict the secondary and tertiary structures of the protein, respectively; the small molecule binding pockets of the protein were predicted using DoGSiteScorer software; the STRING database was used to analyze the MazF5-interacting proteins; the amino acid sequence homology was analysed using BioEdit software; B, Th and CTL cellular antigenic epitopes of the protein were predicted using ABCpred and SYFPEITHI. **Results** MazF5 protein has a molecular formula of $C_{510}H_{866}N_{158}O_{149}S_7$, contains 1 690 atoms and consists of 109 amino acids. The predicted isoelectric point PI was 9.00, the half-life was 30 h, the lipid solubility index was 113.58, and the instability index was 51.82, suggesting an unstable protein. In addition, the MazF5 protein has no signal peptide, is a non-transmembrane protein, possesses multiple phosphorylation and glycosylation sites, and has the highest amount of irregular curls in its secondary structure. At the same time, it contains several small molecule binding regions and interacts with several proteins including MazE5, MazF3, MazF6, MazF9 and others. Amino acid sequence homology analysis shows high homology between *M. tuberculosis* and *M. canettii*. MazF5 protein also has multiple B and T cell dominant antigenic epitopes. **Conclusion** The presence of multiple sites and antigenic epitopes, a network of protein interactions, and multiple small molecule binding sites make the MazF5 protein a potential serum marker for tuberculosis detection.

【Keywords】 *Mycobacterium tuberculosis*; toxin protein; MazF5; bioinformatics ***

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2021MH401)。

** **【通讯作者】** 付玉荣, E-mail: yifuyurong@163.com

【作者简介】 冯 敏(1998-), 女, 山东济南人, 硕士研究生, 主要研究方向为病原生物学。E-mail: 1481735246@qq.com

结核病是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 感染引起的最致命的传染病之一, 是一个重大的公共卫生问题。全球约四分之一人口潜伏感染结核分枝杆菌^[1], 约 3.4%、18.0% 的结核病新发病例和复发病例耐多药 (MDR) 或利福平耐药^[2]。Mtb 主要通过脂质、荚膜和蛋白质来发挥致病作用^[3], 其游离的毒素蛋白能抑制细菌生长繁殖, 使细菌形成休眠体或进入持留状态, 有利于应激或抗生素条件下的存活。结核分枝杆菌 II 型毒素-抗毒素系统 (TA) 的 MazEF 家族一直备受关注, 它与细菌应激反应和对抗生素耐受有关。迄今为止, 大多数 MazEF 系统的结构及其在 Mtb 的功能尚不清楚。MazF5 是 MazEF 的一种毒素蛋白, 在广泛耐药的 Mtb 临床分离株的转录组学分析中 MazF5 高度上调。因此, 本文通过生物信息学方法预测了 MazF5 蛋白结构和功能, 为解释 Mtb 耐药机制及药物研发提供理论依据, 对认识及揭示结核分枝杆菌的持留及致病机制有着深远的意义。

材料与方法

1 基因来源及有关编码信息

从 NCBI 数据库获取结核分枝杆菌 (H37Rv) 的基因组信息, 登录号为 NC_000962.3。其中, Rv1942c (Gene ID: 885606) 位于全基因组的 2194644-2194973 区域, 基因全长 330 bp。该基因所编码蛋白质 MazF5 在蛋白质库中的登录号为 NP_216458.1。

2 蛋白生物信息学分析

2.1 MazF5 蛋白基本理化性质 运用 ExPASy 的 ProtParam 应用插件分析蛋白的理化性质。

2.2 MazF5 蛋白亲疏水性、信号肽、跨膜区、磷酸化及糖基化位点 运用 ProtScale、SignalP 4.1、TMHMM Serverv. 2.0、NetPhos 3.1、YinOYang 1.2 及 NetNGlyc 1.0 软件分别预测蛋白的亲疏水性、信号肽、跨膜区、磷酸化位点及糖基化位点。

2.3 MazF5 蛋白二级和三级结构 运用 SOMPA 预测蛋白的二级结构, SWISS-MODEL 软件构建三级结构模型同时用 SAVES v6.0 对模型进行评估。

2.4 MazF5 蛋白小分子结合口袋 运用 DoGSiteScorer 在线工具虚拟筛选与蛋白结合的小分子结合区, 结果通过 Chimera 软件呈现。

2.5 MazF5 相互作用蛋白及氨基酸序列同源性分析 运用 STRING 数据库预测 MazF5 互作蛋白, 通过 NCBI 网站对各菌株 MazF5 氨基酸序列进行比对, 并用 BioEdit 软件分析同源性。

2.6 MazF5 蛋白抗原表位 运用 ABCpred 和 SYFPEITHI 软件对蛋白 B 细胞、Th 细胞及 CTL 细

胞抗原表位预测。

结果

1 MazF5 蛋白基本理化性质

MazF5 蛋白分子式为 $C_{510}H_{866}N_{158}O_{149}S_7$, 分子质量为 11 819.88, (包含) 原子数为 1 690, 等电点 PI 为 9.00, 带正、负电荷残基数分别为 15、12。MazF5 由 109 个氨基酸组成, 其中丙氨酸 (12.8%)、精氨酸 (13.8%)、亮氨酸 (10.1%)、缬氨酸 (13.8%) 所占比例较高。预测该蛋白的半衰期为 30 h, 脂溶性指数是 113.58, 不稳定指数为 51.82, 可能为不稳定蛋白。

2 MazF5 蛋白亲疏水性、信号肽、跨膜区、磷酸化及糖基化位点

ProtScale 预测结果显示最大亲水性值为 2.067, 最小亲水性值为 -1.556, 总平均亲水性为 0.287, 预测该蛋白为疏水蛋白 (图 1A)。信号肽预测软件 SignalP 4.1 结果显示 D 值为 0.177, 未能超过阈值 0.450, 提示该蛋白无信号肽可能不是分泌蛋白 (图 1B)。TMHMM 分析 MazF5 跨膜螺旋数量为 0, 不存在跨膜螺旋, 无跨膜区。磷酸化位点结果显示该蛋白有 11 个可能的磷酸化位点, 其中丝氨酸的磷酸化位点有 8 个, 苏氨酸的磷酸化位点有 3 个 (图 1C)。YinOYang 1.2 预测 O-糖基化位点有 13 个 (图 1D), NetNGlyc 1.0 预测蛋白无 N-糖基化位点。

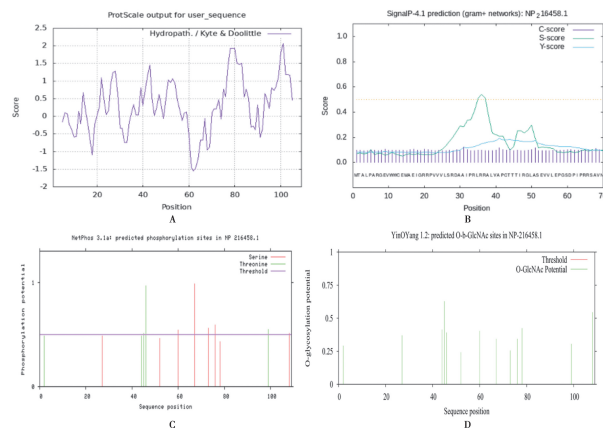


图 1 MazF5 亲疏水性、信号肽、磷酸化及糖基化位点
Fig. 1 Analysis of MazF5 hydrophilicity, signal peptide, phosphorylation and glycosylation sites

3 MazF5 蛋白二级和三级结构

SOMPA 预测 MazF5 蛋白二级结构包括无规则卷曲 (Cc) 45 个, 含量占 41.28%; α -螺旋 (Hh) 35 个, 含量占 32.11%; 伸展链 (Ee) 23 个, 占 21.10%; β -折角 (Tt) 6 个, 含量占 5.50%。运用 SWISS MODEL 软件以 A0A370D668.1.A 为模板, AlphaFold v2 方法对 MazF5 蛋白同源建模 (图 2A), 该模型 GMQE 指数为 0.95。采用 SAVES v6.0 进行模型评估, 拉氏图显示

(图 2B),95.8%氨基酸位点位于最大允许区(红色区域),3.2%氨基酸位点位于允许区(黄色区域),1.1%氨基酸位点位于不允许区(白色区域),表明所构三级结构模型准确度高。

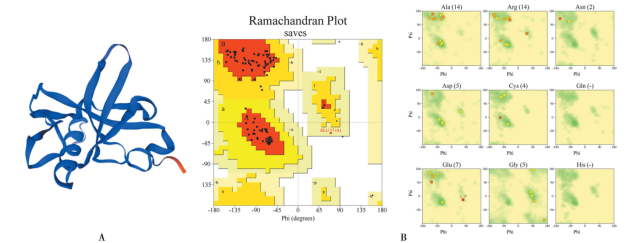


图 2 MazF5 蛋白三级结构模型预测及质量评估
Fig. 2 MazF5 protein tertiary structure model prediction and quality assessment

4 MazF5 蛋白小分子结合口袋

以建模的 MazF 蛋白质三级结构为基础, DoGSiteScorer 共预测 MazF5 蛋白有 5 个结合口袋, 选取前 3 个小分子结合区域, 然后通过 Chimera 软件作图展现(图 3A), 其各自的几何信息如下(图 3B)。

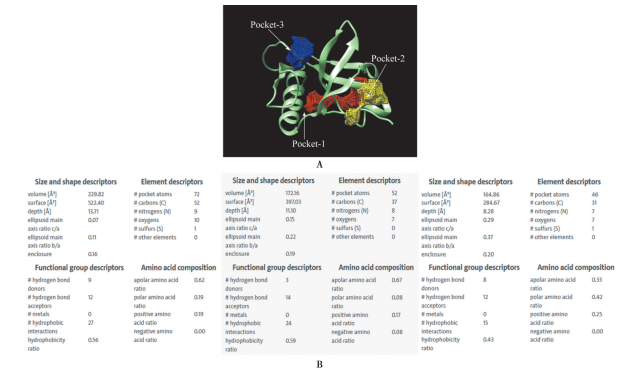


图 3 MazF5 蛋白小分子结合口袋预测

Fig. 3 Prediction of small molecule binding pocket of MazF5 protein

5 MazF5 相互作用蛋白及氨基酸序列同源性

STRING 在线数据库显示 MazF5 存在 10 个相互作用蛋白(图 4A), 与预测的互作蛋白相关性分别为 0. 957 (MazE5)、0. 881 (MazF9)、0. 854 (MazF1)、0. 851 (MazF3)、0. 803 (MazE9)、0. 802 (Rv1944c)、0. 705 (relE)、0. 674 (MazF6)、0. 656 (MazE6)、0. 648 (relF)。通过 NCBI 网站将已知结核分枝杆菌 MazF5 蛋白氨基酸序列与临床常见非结核分枝杆菌例卡内特分枝杆菌(*Mycobacterium canettii*)、堪萨斯分枝杆菌(*M. pseudokansasi*)、胃分枝杆菌(*M. gastri*)、亚洲分枝杆菌(*M. asiaticum*)、森冈分枝杆菌(*M. moriokaense*)、蟾蜍分枝杆菌(*M. xenopi*)、玛尔摩分枝杆菌(*M. malmoense*)、鸟分枝杆菌(*M. avium*)、胞内分枝杆菌(*M. intracellulare*)的氨基酸序列进行对比, 利用 BioEdit 软件分析同源性(图 4B)。结果显示

结核分枝杆菌 MazF5 蛋白与卡内特分枝杆菌的同源性较高。

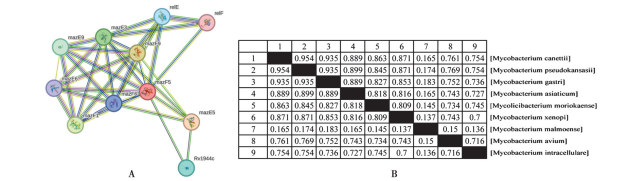


图 4 MazF5 相互作用蛋白及氨基酸序列同源性
Fig. 4 MazF5 interacting proteins and amino acid sequence homology

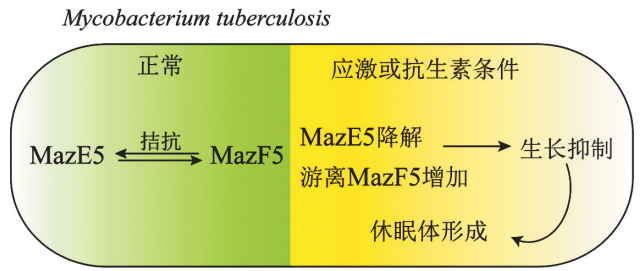


图 5 MazF5 蛋白的作用
Fig. 5 Role of the MazF5 protein

6 MazF5 蛋白抗原表位

利用 ABCpred 软件预测 MazF5 蛋白 B 细胞抗原表位, SYFPEITHI 软件预测 Th 细胞和 CTL 细胞抗原表位, 结果显示 B 细胞优势抗原表位得分 > 0. 5 的有 12 个(表 1), Th 细胞优势抗原表位得分 > 20 的有 18 个(表 2), CTL 细胞优势抗原表位得分 > 20 的有 8 个(表 3)。

表 1 MazF5 蛋白 B 细胞优势抗原表位预测
Table 1 Prediction of B-cell dominant antigenic epitopes of MazF5 protein

排名 Rank	序列 Sequence	起始位置 Start position	得分 Score
1	LEPGSDPIPRRSVNL	86	0. 92
2	SHRVMTALPARGEVWW	27	0. 91
3	RLGRLADIRMRAICTA	115	0. 88
4	SRDAAIPRLRRALVAP	57	0. 84
5	RGEVWCCMAEIGRRP	37	0. 83
6	CEMAEIGRRPVVLSR	43	0. 82
7	MYCACTERIMTERCLS	10	0. 81
8	PTXINMAFMYCACTER	2	0. 8
9	RMRAICTALEVAVDCS	123	0. 79
10	CTTTIRGLASEVVLEP	73	0. 68
11	PRLRRALVAPCTTTIR	63	0. 64
12	SAVNLDSESVSVAVL	97	0. 59

讨 论

结核病是一种高度传染性的疾病, 是全球死亡的主要原因之一。潜伏性结核感染不表现临床症状但仍具有传染性, 临床上不易被发现控制, 被认为是根除结核病的关键障碍^[4]。耐药结核是当前全球重要的公共

卫生问题,也是我国亟待解决的难题。我国肺结核患者对多种药物产生耐药性的概率已经 $>8\%$ 。长期的潜伏感染和广泛使用抗结核药物为结核病的诊断和治疗带来了严重挑战^[5]。

表 2 MazF5 蛋白 Th 细胞优势抗原表位预测
Table 2 Prediction of Th cell dominant antigenic epitopes of MazF5 protein

排名 Rank	起始位置 Start position	序列 Sequence	得分 Score
1	44	TTTIRGLASEVVLEP	32
2	68	AVNLDSVESVSAVL	29
3	51	ASEVVLEPGSDPIR	26
3	79	VAVLVNRLGRLADIR	26
4	20	RRPVVLSRDAAIPR	25
5	12	WCEMAEIGRRPVVVL	24
5	22	PVVVLSRDAAIPRLR	24
5	29	DAAIPRLRRALVAPC	24
5	36	RRALVAPCTTTIRGL	24
5	60	SDPIRRSAVNLDV	24
5	83	VNRLGRLADIRMRAI	24
6	41	APCTTTIRGLASEVV	23
6	52	SEVVLEPGSDPIRR	23
6	65	RRSAVNLDVESVSV	23
6	86	LGRLADIRMRAICTA	23
7	19	GRRPVVLSRDAAIP	22
7	71	LDSVESVSAVLVNR	22
7	91	DIRMRAICTALEVAV	22

表 3 MazF5 蛋白 CTL 细胞优势抗原表位预测
Table 3 Prediction of CTL cell dominant antigenic epitopes of MazF5 protein

排名 Rank	起始位置 Start position	序列 Sequence	得分 Score
1	81	VLVNRLGRL	25
2	78	SVAVLVNRL	24
3	46	TIRGLASEV	23
4	31	AIPRLRRAL	22
4	39	LVAPCTTTI	22
4	55	VLEPGSDPI	22
5	2	TALPARGEV	20
5	69	VNLDVESV	20

毒素-抗毒素系统(TA)在原核生物中广泛存在,它包括 6 种类型。其中,Ⅱ型 TA 系统是数量最多的,通常由两个基因组成,它们位于同一个操纵子中,基因序列连续且存在部分碱基的重叠。上游基因编码抗毒素蛋白,下游基因编码毒素蛋白。当在 Mtb 氧化应激、缺氧等压力应激条件时,不稳定的抗毒素迅速地发生降解,有活性的毒素蛋白就被释放出来影响细胞分裂等功能。应激状态或抗生素存在条件下,释放的游离活性毒素参与调控 Mtb 使其处于休眠状态^[6],并干扰宿主细胞功能^[7]。Mtb 躲避宿主的免疫系统在宿主细胞内保持休眠与 TA 系统在 Mtb 的较大数量存在密切的联系^[8]。单独敲除 Mtb 中的任何一个 MazF 家族成员基因,均能够不同程度地减弱耐药持留菌的形成。因此,MazEF 家族与 Mtb 在应对抗菌药物压

力时的持留性及其耐药的形成之间存在相关性。

Mtb 具有表型多样性,这种特性使其在感染期间遭遇恶劣条件下生存,通过进入不同的生理状态避免免疫杀伤。Srinivas 等^[9]曾发现休眠菌的产生与 MazF 过表达有关。在多重耐药的菌株中有 MazE5 的表达含量明显下降 MazF5 蛋白表达相对增加的现象^[10]。目前,临床对于 Mtb 诊断方法不敏感,需要探寻新的毒力决定因素解决这一困难^[11]。外泌体是参与细胞间通讯和免疫调节的重要载体,它释放到细胞外环境后可以被不同种类的细胞所吸收^[12]。Rv1942c 作为可以编码 MazF5 蛋白的基因能够在 Mtb 感染巨噬细胞来源的外泌体中检测到,对结核病诊断也有很大潜力。Zhang 等^[13]对 MazEF 高表达的耻垢分枝杆菌转录分析时发现参与铁调节、获取、转运、储存的基因也同时表达上调,高表达 MazF5 的结核菌株其铁代谢能力增强。Mtb 主要感染巨噬细胞和树突状细胞^[14],在大多数正常个体中,适应性免疫反应主要通过 T 细胞控制 Mtb 的生长,并分泌 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子促进巨噬细胞控制 Mtb。

MazF5 蛋白可与 MazE5、MazEF6、MazF3、MazF9 等蛋白相互作用,与 MazE5 的相关性更是高达 0.957,作为 TA 中的毒性成分,其毒性作用可通过与同源抗毒素 MazE5 共表达来中和。缺失了与 MazF5 相互作用蛋白的 Mtb 突变体在抗结核药物治疗后存活率明显降低^[7],Zhao 等^[15]研究发现 MazEF3、MazEF6、MazEF9 的 TA 系统促进 Mtb 存活且其耐药株与药敏株存活能力与 MazEF 蛋白表达有关。MazF5 在耻垢分枝杆菌中表达时能抑制菌落的形成,作为序列特异性核糖核酸内切酶,它能切割广泛的 mRNAs,影响整个转录组和翻译组,引起细胞代谢的整体变化。磷酸化是调节和控制蛋白质活性功能的重要机制,主要参与各种病理生理过程,调控细胞的增殖、分化和凋亡,MazF5 磷酸化位点主要在丝氨酸、苏氨酸。Mtb 感染时机体主要发挥细胞免疫作用,T 细胞免疫作为细胞免疫最主要的,它所介导的免疫反应对于控制结核病感染至关重要^[16]。抗原表位的研究是 Mtb 诊断、治疗、预防的重点^[17],筛选出的得分较高的 12 个 B 细胞优势抗原表位、18 个 Th 细胞优势抗原表位和 8 个 CTL 细胞优势抗原表位,具有较好的免疫原性,为新型耐药结核药物的作用靶点指出方向,有助于更好控制和治疗结核病。

【参考文献】

- [1] Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6):5202.
- [2] Howard NC, Khader SA. Immunometabolism during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Trends Microbiol,

2020,28(10):832-50.

- [3] 冯楠,柳小玲,张杰,等. 结核分枝杆菌 PPE2 的生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(11):1252-5,1260.
- [4] Behr MA, Kaufmann E, Duffin J, et al. Latent tuberculosis: two centuries of confusion[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(2):142-148.
- [5] 杨航,努尔塞力克·努素甫,杨亚军,等. 结核分枝杆菌 rv1985c、rv3807c、rv1981c 基因编码蛋白生物信息学分析以及间接 ELISA 方法的建立[J]. 中国病原生物学杂志,2021,16(2):143-1439.
- [6] 常蕴青,李传友,唐神结,等. 结核分枝杆菌毒素-抗毒素系统与持留相关性的研究进展[J]. 中华传染病杂志,2019(3):189-192.
- [7] Kazemian H, Heidari H, Kardan-Yamchi J, et al. Comparison of toxin-antitoxin expression among drug-susceptible and drug-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. Adv Respir Med, 2021, 89(2):110-114.
- [8] Garcia PK, Martinez BR, Annamalai T, et al. Localization of *Mycobacterium tuberculosis* topoisomerase I C-terminal sequence motif required for inhibition by endogenous toxin MazF4[J]. Front Microbiol, 2022, 13:1032320.
- [9] Srinivas V, Arrieta-Ortiz ML, Kaur A, et al. PerSort facilitates characterization and elimination of persister subpopulation in mycobacteria[J]. mSystems, 2020, 5(6):e01127-1120.
- [10] 王欣妍,鲍朗. 结核分枝杆菌 II 型毒素-抗毒素系统的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2020,48(6):58-62.

- [11] 袁美丽,王楚彤,李敏英,等. 结核分枝杆菌 H37Rv 株 PE₂-PGRS35 蛋白的表达、纯化及其生物信息学分析[J]. 中国生物制品学杂志,2023,36(1):32-38.
- [12] Sun YF, Pi J, Xu JF. Emerging role of exosomes in tuberculosis: from immunity regulations to vaccine and immunotherapy[J]. Front Immunol, 2021, 12:628973.
- [13] Zhang LY, Wang CL, Yan MY, et al. Toxin-Antitoxin systems alter adaptation of mycobacterium smegmatis to environmental stress[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(6):e0281522.
- [14] Layre E. Trafficking of *Mycobacterium tuberculosis* envelope components and release within extracellular vesicles: host-pathogen interactions beyond the wall[J]. Front Immunol, 2020, 11:1230.
- [15] Zhao JL, Liu W, Xie WY, et al. Viability, biofilm formation, and MazEF expression in drug-sensitive and drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Xinjiang, China[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11:345-358.
- [16] Shanmugasundaram U, Bucsan AN, Ganatra SR, et al. Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* control associates with CXCR3- and CCR6-expressing antigen-specific Th1 and Th17 cell recruitment[J]. JCI Insight, 2020, 5(14):e137858.
- [17] 苏继营,卜令广,付玉荣,等. 结核分枝杆菌休眠相关蛋白 Tgs3 的生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(10):1132-1136.

【收稿日期】 2024-02-09 【修回日期】 2024-05-03

(上接 890 页)

- [11] Li Y, Yu P, Fu W, et al. Ginsenoside Rd inhibited ferroptosis to alleviate CCl₄-induced acute liver injury in mice via cGAS/STING pathway[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(1):91-105.
- [12] 邢金月,杨涵童,韩莲花,等. 人参及其药对的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2022,40(5):176-179.
- [13] 向叶舟,汪子铃,肖含先之,等. 人参皂苷 Rg1 拮抗 D-半乳糖致羧丸间质细胞雄激素分泌障碍的机制研究[J]. 中国细胞生物学学报,2021,43(7):1437-1445.
- [14] Shi L, Fu W, Xu H, et al. Ginsenoside Rc attenuates myocardial ischaemic injury through antioxidative and anti-inflammatory effects[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1):1038-1046.
- [15] Ning C, Gao X, Wang C, et al. Hepatoprotective effect of ginsenoside Rg1 from Panax ginseng on carbon tetrachloride-induced acute liver injury by activating Nrf2 signaling pathway in mice[J]. Environ Toxicol, 2018, 33(10):1050-1060.
- [16] Zhou Q, Peng Z, Huang X. Establishment of a stable acute drug-induced liver injury mouse model by sodium cyclamate[J]. J Inflamm Res, 2022, 15:1599-1615.
- [17] Liu A, Zhao W, Zhang B, et al. Cimifugin ameliorates imiquimod-induced psoriasis by inhibiting oxidative stress and inflammation via NF- κ B/MAPK pathway[J]. Bioscience Reports, 2020, 40(6):BSR20200471.
- [18] 郑碧丹,王晓婉,王思玉,等. 雷公藤内酯三醇通过 Nrf2/Keap1 信号通路抑制氧化应激和炎症减轻雷公藤甲素诱导的肝损伤[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(4):509-519.
- [19] Guo H, Sun J, Li D, et al. Shikonin attenuates acetaminophen-induced acute liver injury via inhibition of oxidative stress and

inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112:108704.

- [20] Rius-Perez S, Tormos AM, Perez S, et al. p38 α deficiency restrains liver regeneration after partial hepatectomy triggering oxidative stress and liver injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):3775.
- [21] 李沅耕. Lewis 肺癌和/或 PD-1 单抗加重小鼠免疫性肝炎的机制及人参皂苷 Rd 的干预作用[D]. 吉林:吉林大学,2023.
- [22] 吴奇. 人参皂苷 Rg1 延缓神经干细胞衰老与调控 Nrf2/ARE 信号通路关系的研究[D]. 重庆医科大学,2020.
- [23] Chinnappan R, Mir TA, Alsalameh S, et al. Aptasensors are conjectured as promising ALT and AST diagnostic tools for the early diagnosis of acute liver injury[J]. Life (Basel), 2023, 13(6):1273.
- [24] Bardallo GR, Panisello-Rosello A, Sanchez-Nuno S, et al. Nrf2 and oxidative stress in liver ischemia/reperfusion injury [J]. FEBS J, 2022, 289(18):5463-5479.
- [25] Farina M, Vieira LE, Buttari B, et al. The Nrf2 pathway in ischemic stroke: A review[J]. Molecules, 2021, 26:1-31.
- [26] Song C, Zhang A, Zhang M, et al. Nrf2/PINK1-mediated mitophagy induction alleviates sodium fluoride-induced hepatic injury by improving mitochondrial function, oxidative stress, and inflammation[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 252:114646.
- [27] Meng M, Zhang R, Han R, et al. The polysaccharides from the *Grifola frondosa* fruiting body prevent lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury via the miR-122-Nrf2/ARE pathways[J]. Food Funct, 2021, 12(5):1973-1982.

【收稿日期】 2024-03-24 【修回日期】 2024-06-11