

吴德胜, 王伟然, 丁金雪, 等. 基于数据挖掘、网络药理和分子对接分析中药组方专利治疗奶牛乳房炎的作用机制 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (6): 63-71.

WU D S, WANG W R, DING J X, et al. Analysis of the mechanism of the national patented traditional Chinese herbal compounds for the treatment of dairy cow mastitis based on data mining, network pharmacology and molecular docking [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (6): 63-71.

基于数据挖掘、网络药理和分子对接分析中药组方专利治疗奶牛乳房炎的作用机制

吴德胜¹, 王伟然¹, 丁金雪¹, 胡梦馨¹, 孟晋武¹, 王文佳^{2*}, 刘家国^{1*}

(1. 南京农业大学动物医学院, 江苏 南京 210095;

2. 宁夏大学动物科技学院, 宁夏 银川 750021)

摘要: 旨在分析专利中复方中药治疗奶牛乳房炎的用药规律及作用机制。筛选并建立相关中药组方专利的数据库, 进行频次、性味、归经、关联规则和高频药物聚类分析。通过在线数据库和相关文献获得核心药对活性成分和奶牛乳房炎的相关靶点。采用 STRING 数据库构建蛋白-蛋白互作信息网络, 应用 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。将获得的核心药物和核心靶点进行分子对接验证。结果: 共纳入 178 个专利组方, 药性以寒、温为主, 药味以苦、甘、辛为主, 归经主入肝、肺、胃经, 关联规则分析出 14 组药物组合, 聚类分析将药物分为 4 类。核心药对蒲公英-紫花地丁和奶牛乳房炎共同靶点 28 个, 主要富集于 56 条 GO 和 72 条 KEGG 信号通路。分子对接结果显示 6 个核心靶点与 5 种活性成分均具有结合的可能性。专利组方治疗奶牛乳房炎主要以清热解毒、益气活血调经、行气止痛等治法为主。核心药对可通过磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (PTEN)、V-rel 网状内皮细胞病毒癌基因同源物 A (RELA)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2 (IL-2) 和 γ 干扰素 (IFNG) 等靶点调控白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子 (TNF)、核因子 κ B (NF- κ B)、PI3K-Akt 和 NOD 样受体等信号通路, 发挥抗炎、免疫调节等作用来防治奶牛乳房炎。

关键词: 乳房炎; 网络药理; 分子对接; 中药; 专利

中图分类号: S853. 7

文献标志码: A

文章编号: 0529-5130(2024)06-0063-09

Analysis of the mechanism of the national patented traditional Chinese herbal compounds for the treatment of dairy cow mastitis based on data mining, network pharmacology and molecular docking

WU Desheng¹, WANG Weiran¹, DING Jinxue¹, HU Mengxin¹, MENG Jinwu¹, WANG Wenjia^{2*}, LIU Jiaguo^{1*}

(1. College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China;

2. College of Animal Science and Technology, Ningxia University, Yinchuan 750021, China)

Abstract: This study aimed to analyze the dosing pattern and mechanism of the national patented compounds of traditional Chinese medicines for the treatment of mastitis in dairy cows. A database of relevant TCM compound patents was screened and established. Then, analyses of the related parallel frequency, flavor, attribution, association rules and high-frequency drug clustering were performed. The relevant targets of the core drugs on active components and cow mastitis were obtained with reference to the online database and related literature. Next, the STRING database was used to construct a PPI network, and the DAVID database was applied to GO function and KEGG pathway enrichment analysis. Finally, the obtained core drugs and core targets were validated by molecular docking. The results were that a total of 178 patented compound prescriptions were included, with cold and warm medicinal properties, bitter, sweet and pungent medicinal flavours; which were attributed to the main meridians of the liver, lung and stomach. 14 groups of drug combinations were analyzed by association rules, and clustering analysis was performed to classify the drugs into 4 categories. The core drug pairs of *Taraxaci herba-Violae herba* and cow mastitis shared 28 common targets, which were mainly enriched in the 56 GO and 72 KEGG signaling pathways. The molecular docking results

收稿日期: 2024-01-02; 修回日期: 2024-05-26

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFD1801102)

第一作者: 吴德胜, 男, 硕士研究生

* 通信作者: 王文佳, 讲师, 研究方向为动物疫病防治, E-mail: 13629579208@163.com; 刘家国, 教授, 研究方向为临床兽医学, E-mail:

liujiaguo@njau.edu.cn。

showed that 6 core targets had binding potential to all five active ingredients. The patented compound treatment of mastitis in dairy cows was mainly based on the treatment of clearing heat and removing toxins, benefiting Qi, activating blood and regulating menstruation, and promoting Qi and relieving pain. The key pairs could regulate the signaling pathways, such as IL-17, cancer, TNF, NF- κ B, PI3K-Akt and NOD-like receptors by means of the targets of PTEN, RELA, IL-6, IL-1 β , IL-2 and IFNG, and play the roles of anti-inflammatory and immune regulation to prevent and control mastitis in dairy cows.

Keywords: mastitis; network pharmacology; molecular docking; traditional Chinese medicine; patents

奶牛乳房炎是一种多因素引起的乳房实质、间质的炎症,常见的病原菌有无乳链球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和支原体等^[1-2]。近年来,该病高度流行,是全球奶牛养殖业中最具破坏性、成本最高和最难控制的疾病之一。一方面,发病期间,奶牛的健康水平和泌乳性能均会下降^[3];另一方面,防治时大量抗生素的不合理使用使药物残留和抗生素耐药性的风险进一步增大^[4]。因此,亟待开发抗生素替代品用于奶牛乳房炎防治。

中兽医认为奶牛乳房炎是气、血、痰、湿郁结不散的产物。中药及其提取物具有来源广泛、作用靶点多样、副作用低以及不易产生耐药性等优势,且已有许多研究证实多种中药具有防治奶牛乳房炎的作用,具有广阔的应用前景^[2]。中药组方专利具有一定的实用性、创造性和新颖性,是我国中兽医工作者同奶牛乳房炎长期斗争的临床经验的结晶,适用范围较广。专利不仅是现代组方用药筛选、新药研发上市的关键环节之一,而且其有效性均经过现代实验室或临床实践的验证,具有深入挖掘研究的价值。

为进一步挖掘国家专利库中对奶牛乳房炎的中药组方的用药规律和潜在作用机制,采用数据挖掘、网络药理学和分子对接技术进行了探究,以期挖掘复方精粹,为其临床应用和新兽药研发提供参考。

1 材料与方法

1.1 复方数据的来源、整理及挖掘

登录壹专利,以“奶牛乳房炎”和“中药”作为“关键词”进行检索,筛选后建立数据表。检索时间范围为建库至2023年10月8日,将非中医药为主或重复的专利排除。依据2020年版《中国药典》、《中国兽药典》和《中华本草》规范中药名称,《中药学》规范中药的药物功效类别。如“寸冬”规范为“麦冬”,“生甘草”规范为“甘草”,“坤草”规范为“益母草”等。采用Excel对中药的性味和归经进行分析,基于Apriori算法在IBM SPSS Moderler 18.0软件中对规范后的中药组方进行关联规则分析,采用组间联接聚类算法在IBM SPSS Statistics 24.0中对高频药物进行聚类分析。

1.2 核心药对的活性成分和作用靶点的筛选

通过Herb数据库及SwissADME平台对蒲公英和

紫花地丁的药物活性成分进行筛选,并根据文献进行补充。在TCMSP数据库中预测活性成分靶点并构建药物靶点数据集,在UniProt数据库选择物种为“*Bos taurus*”,将靶点规范化处理后,导入Cytoscape 3.8.2软件进行后续分析。

1.3 奶牛乳房炎相关靶点筛选

在GeneCards、OMIM等数据库和相关文献中检索并筛选与奶牛乳房炎的相关的靶点并构建疾病靶点数据集。

1.4 蛋白-蛋白互作信息网络图(PPI)的构建

利用微生信平台获取药物与疾病靶点的交集,将其导入STRING数据库“Multiple proteins”检索栏中,限定物种为“*Bos taurus*”,设定阈值为Score \geq 0.4,将PPI结果导入到Cytoscape 3.8.2软件并利用软件内CytoNAC功能对PPI网络的拓扑结构进行分析,筛选网络核心靶点。

1.5 核心药物-成分-交集靶点网络图的构建

将1.4中交集基因及其所对应的活性成分导入Cytoscape 3.8.2软件中,构建“核心药对-成分-交集靶点”网络图并对成分与靶点的相互作用关系进行相关拓扑学分析。

1.6 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将蒲公英-紫花地丁抗奶牛乳房炎的靶点导入DAVID数据库,选择物种为“*Bos taurus*”,进行GO与KEGG分析,利用微生信平台将富集结果可视化。

1.7 关键药效物质与核心靶点分子对接验证

利用Autodock vina对核心药对的主要活性成分和核心靶蛋白进行分子对接验证。分别在PDB和PubChem数据库下载核心靶点蛋白和效应靶点前5的活性成分的结构。对接完成后借助Pymol 2.4.0将其可视化。

2 结果

2.1 中药统计数据

获得专利复方178首,含313味中药,药物总频次1482次,其中使用频次 \geq 10的中药有34味,频率大于10%的药物见表1。药性以寒(41.85%)、温(26.84%)为主,药味以苦(35.46%)、甘

(25.90%)、辛 (23.51%) 为主, 归经主入肝 (22.21%)、肺 (16.83%)、胃经 (15.28%)。

表 1 治疗奶牛乳房炎中药组方专利高频药物 (≥10 次)

药物	类别	频率/%	药物	类别	频率/%
甘草	补气	37.08	蒲公英	清热解毒	59.55
黄芪	补气	32.58	金银花	清热解毒	38.76
党参	补气	10.67	连翘	清热解毒	32.58
当归	补血	30.90	紫花地丁	清热解毒	28.65
王不留行	活血调经	24.16	鱼腥草	清热解毒	14.61
红花	活血调经	10.67	赤芍	清热凉血	14.04
川芎	活血止痛	12.36	黄芩	清热燥湿	17.98
瓜蒌	清化热痰	14.61	路路通	祛风寒湿	11.24

2.2 数据关联分析

关联分析中设置最低条件支持度为 10%, 最小置信度为 80%, 最大前项数为 2, 共得到 9 对角药和 5 对药对。其中紫花地丁和蒲公英出现次数最多且支持度最高 (表 2)。关联分析结果如图 1, 线条越密集颜色越偏红表明共现频次越高, 线条越粗表明共现强度越高。

表 2 中药组方专利治疗奶牛乳房炎药物关联分析表

前项	后项	实例 / 个	支持度 / %	置信度 / %	提升度
紫花地丁、连翘	蒲公英	23	12.92	100.00	1.68
紫花地丁、当归	蒲公英	18	10.11	94.44	1.59
连翘、甘草	蒲公英	24	13.48	91.67	1.54
紫花地丁、金银花	蒲公英	23	12.92	91.30	1.53
紫花地丁、甘草	蒲公英	21	11.80	90.48	1.52
连翘、当归	蒲公英	20	11.24	90.00	1.51
党参	黄芪	19	10.67	89.47	2.75
紫花地丁	蒲公英	51	28.65	86.27	1.45
川芎	当归	22	12.36	81.82	2.65
金银花、当归	蒲公英	27	15.17	81.48	1.37
王不留行、当归	黄芪	21	11.80	80.95	2.48
王不留行、当归	甘草	21	11.80	80.95	2.18
路路通	王不留行	20	11.24	80.00	3.31
路路通	当归	20	11.24	80.00	2.59

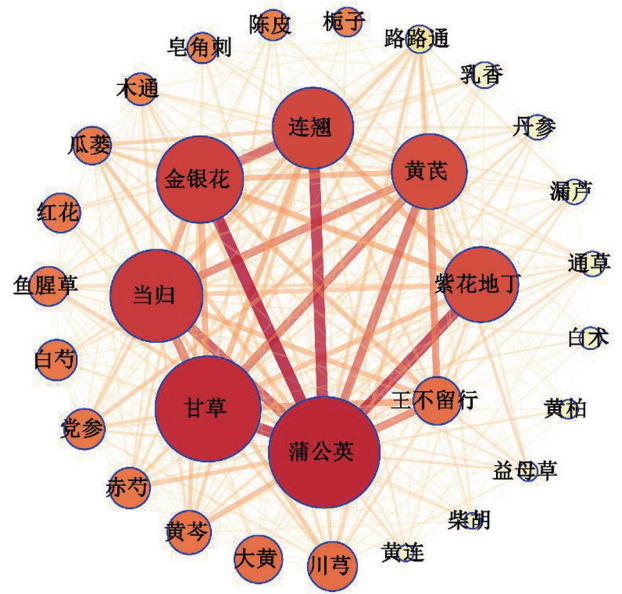
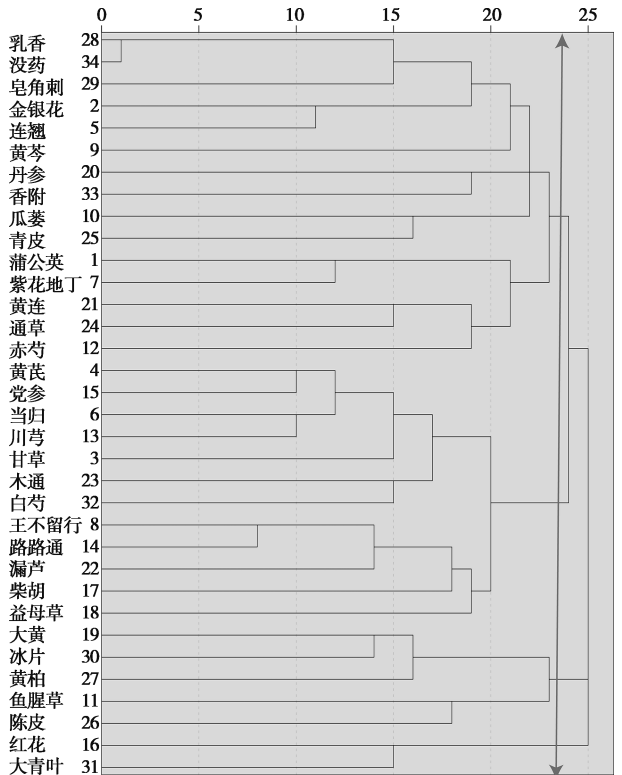


图 1 高频药物关联规则

2.3 聚类分析

结合高频中药系统聚类分析树状图 (图 2) 与临床实践将其分为四类。第一类从乳香、到赤芍; 第二类从黄芪到益母草; 第三类从大黄到陈皮; 第四类为红花、大青叶。



箭头所示为聚类距离为 23.5。

图 2 高频药物聚类分析

2.4 蒲公英-紫花地丁活性成分筛选

蒲公英获得 12 种活性成分, 358 个靶点; 紫花

地丁获得 25 种活性成分, 172 个靶点。去重后, 保留 237 个唯一值, 见表 3。

表 3 蒲公英及紫花地丁活性成分的基本信息

编号	Mol ID	分子名称	编号	Mol ID	分子名称
P1	MOL000008	芹菜素	Z8	MOL000714	苯乙醛
P2	MOL000223	咖啡酸	Z9	MOL000339	异萜萜亭
P3	MOL003871	绿原酸	Z10	MOL000118	(L) - α -松油醇
P4	MOL003441	绿莲皂甙元	Z11	MOL000715	左旋薄荷酮
P5	MOL012976	考迈斯托醇	Z12	MOL001393	肉豆蔻酸
P6	MOL001965	蝙蝠葛碱	Z13	MOL000069	棕榈酸
P7	MOL002881	香叶木素	Z14	MOL001300	PEL
P8	MOL002665	阿魏酸	Z15	MOL000668	2-正戊基呋喃
P9	MOL000665	蔓性千斤拔素 C	Z16	MOL000040	东莨菪内酯
P10	MOL005321	灌木远志酮 A	Z17	MOL000709	(S) - (+) -1-辛烯-3-醇
P11	MOL000675	油酸	Z18	MOL000023	Hemo-sol
P12	MOL000098	槲皮素	Z19	MOL000193	(Z) -caryophyllene
Z1	MOL000122	桉叶素	Z20	MOL000860	硬脂酸
Z2	MOL004461	(2R, 6R) -2, 6-二甲基环己-1-醇	Z21	MOL000879	棕榈酸甲酯
Z3	MOL002786	香草乙酮	Z22	MOL001899	ZINC02169908
Z4	MOL000459	(R) -辛-1-烯-3-醇	Z23	MOL001986	β -谷甾醇
Z5	MOL000676	邻苯二甲酸二丁酯	Z24	MOL004456	秦皮甲素
Z6	MOL000474	石竹素	Z25	MOL004457	10TR, 12C-十八碳二烯酸甲酯
Z7	MOL003837	七叶亭			

2.5 奶牛乳房炎相关靶点筛选及 PPI 网络的构建

以“Bovine mastitis”、“Cow mastitis”、“Bos taurus”和“Mastitis”为关键词, 在 OMIM、GeneCards 等数据库检索。共获得 972 个奶牛乳房炎的靶点基因。核心药对活性成分靶点和奶牛乳房炎靶点的共同靶点有 77 个。PPI 分析表明, 各节点的平均自由度为 9.48, 平均介度中心性为 18.96, 平均接近中心性为 0.023。筛选出自由度、介度中心性、接近中心性数均高于均值靶点 6 个, 分别为: 磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (PTEN)、V-rel 网状内皮细胞病毒癌基因同源物 A (RELA)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2 (IL-2) 和 γ 干扰素 (IFNG) (图 3)。

2.6 核心药对-成分-交集靶点网络图构建

将 28 个共有靶点及其对应的中药化合物数据导入 Cytoscape3.8.2, 构建成分-靶点网络图 (图 4), 最外圈蓝色菱形为交集靶点, 其余为药物活性成分对应的编号, 不同的颜色对应不同的中药。经拓扑学分析可知, 槲皮素 (P12)、芹菜素 (P1)、油酸 (P11)、棕榈酸甲酯 (Z12) 和棕榈酸 (Z13) 是药

物发挥作用的关键成分。

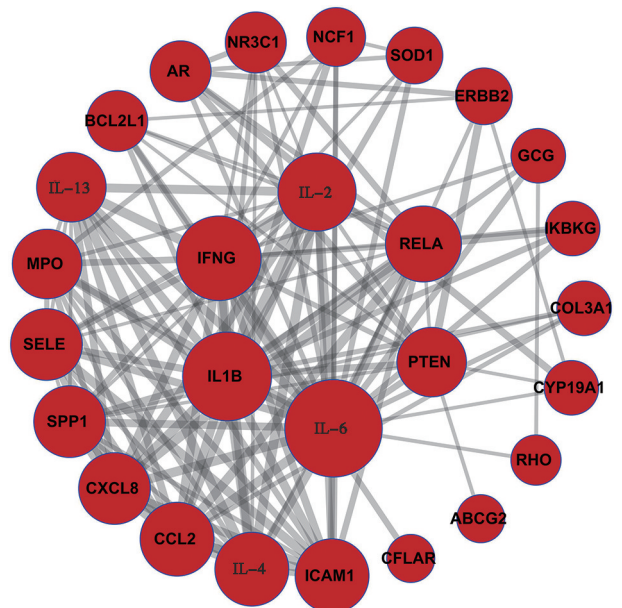


图 3 PPI 网络

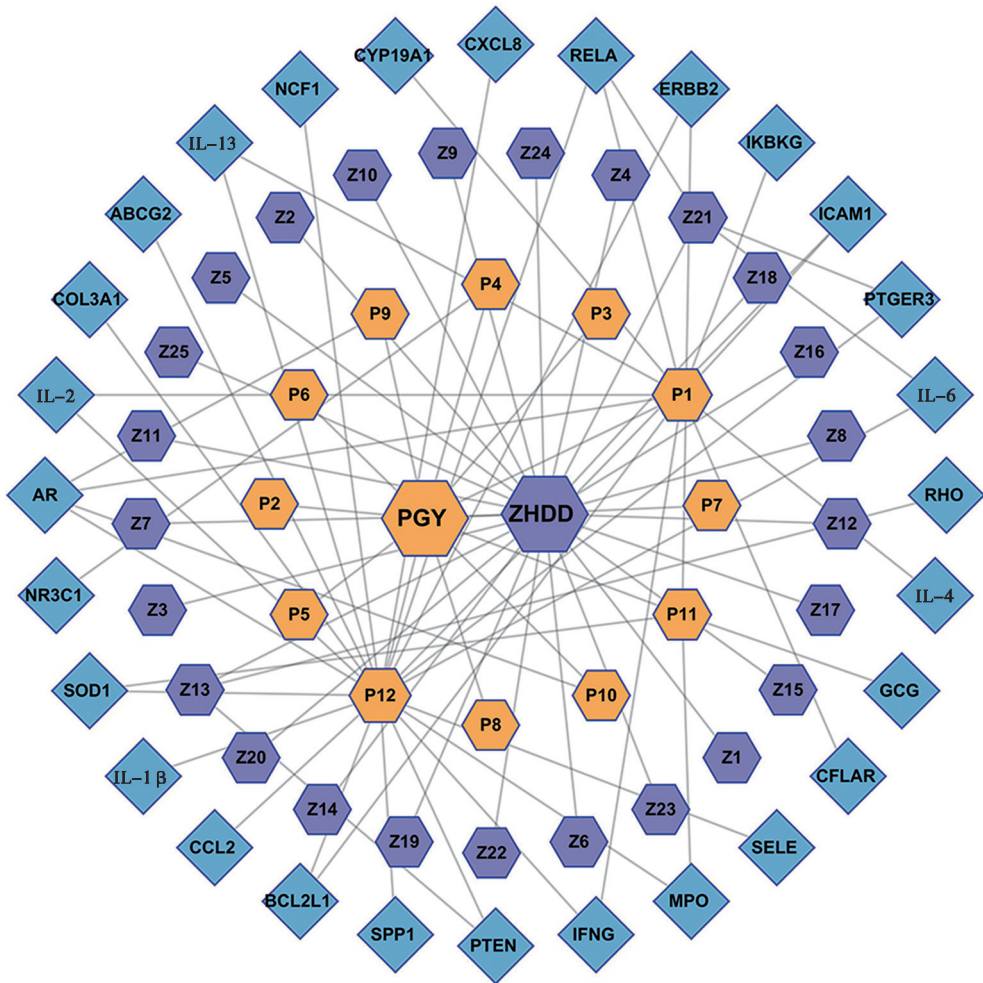


图4 核心药对-活性成分-交集靶点网络

2.7 交集靶点的 GO 和 KEGG 富集分析

使用微生信对 GO 和 KEGG 富集分析结果进行可视化操作,结果如图 5 所示,节点面积大小代表所富集基因的数量,节点颜色深浅代表富集程度。GO 富集分析结果显示 56 个条目与核心药对治疗奶牛乳房炎 ($P < 0.05$) 有关。其中 BP 分析获得 48 个条目,主要涉及胰岛素分泌、炎症应答、细胞因子响应等。CC 分析中富集条目 2 个,为细胞外空间、细胞质。MF 分析中获得条目 6 个,涉及细胞因子活性、整合素结合、生长因子活性等。共获得 72 条 KEGG 信号通路,排名靠前的通路主要有 IL-17 通路、癌症通路、TNF 通路、NF- κ B 通路、PI3K-Akt 和 NOD 样受体通路等,按 P 值对排名前 20 的通路绘制富集分

析气泡图。

2.8 关键药效物质与核心靶点分子对接

关键药效物质槲皮素、芹菜素、油酸、棕榈酸甲酯、棕榈酸和治疗奶牛乳房炎节点度值前 6 的核心靶点 PTEN (1d5r)、RELA (1nfi)、IL-6 (1alu)、IL-1 β (5r8k)、IL-2 (1z92) 和 IFNG (1d9c) 的编码蛋白进行小分子-蛋白分子对接。据图 6A 可知,结合能均小于 0,表明药物分子和蛋白质之间均具有结合的可能性。图 6B 为利用 PyMol 2.4.0 所作部分关键药效物质与核心靶点分子对接模式图,黄色表示连接的氢键,紫色标记出受体蛋白中与化合物分子连接的氨基酸残基。

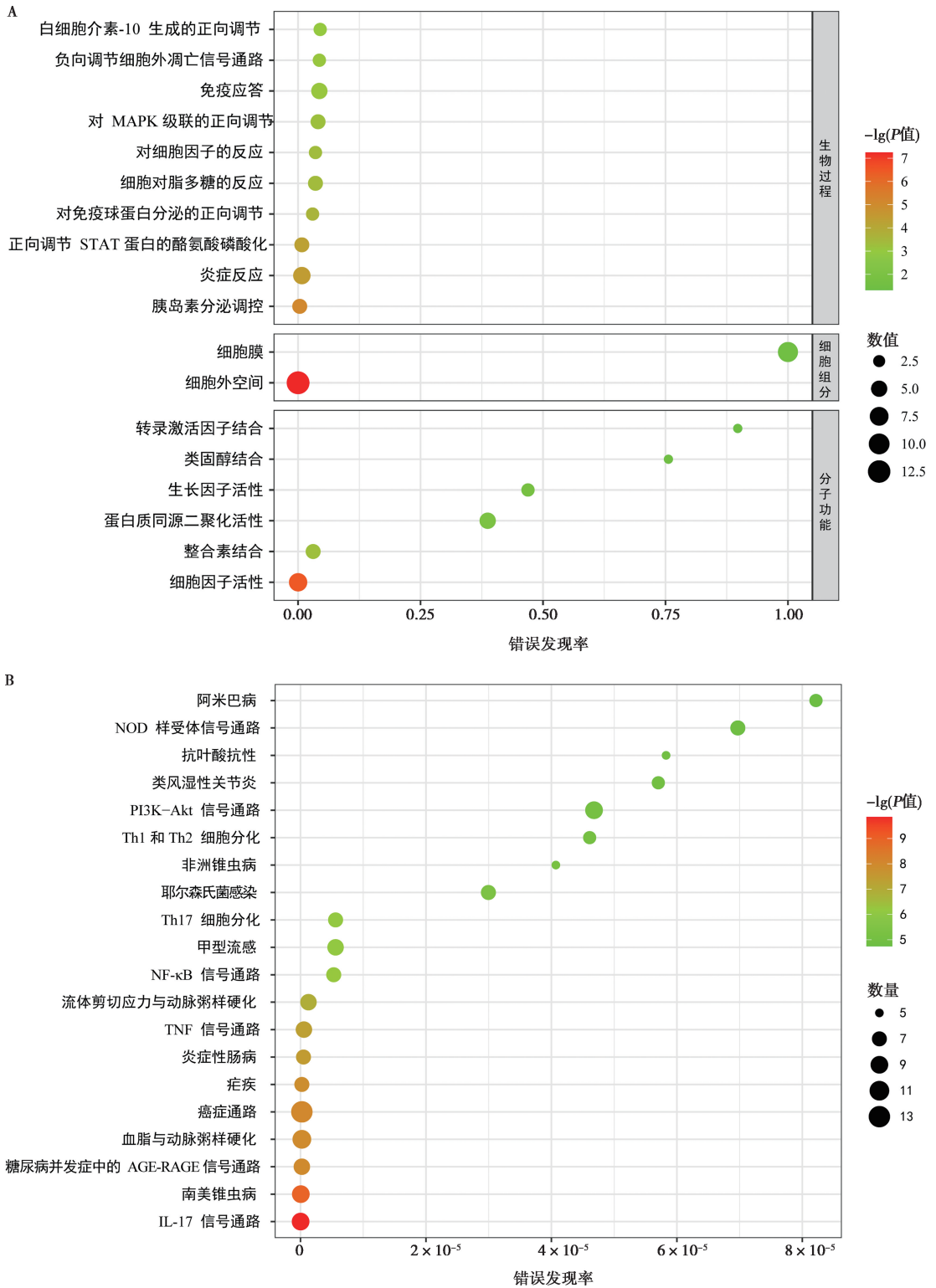
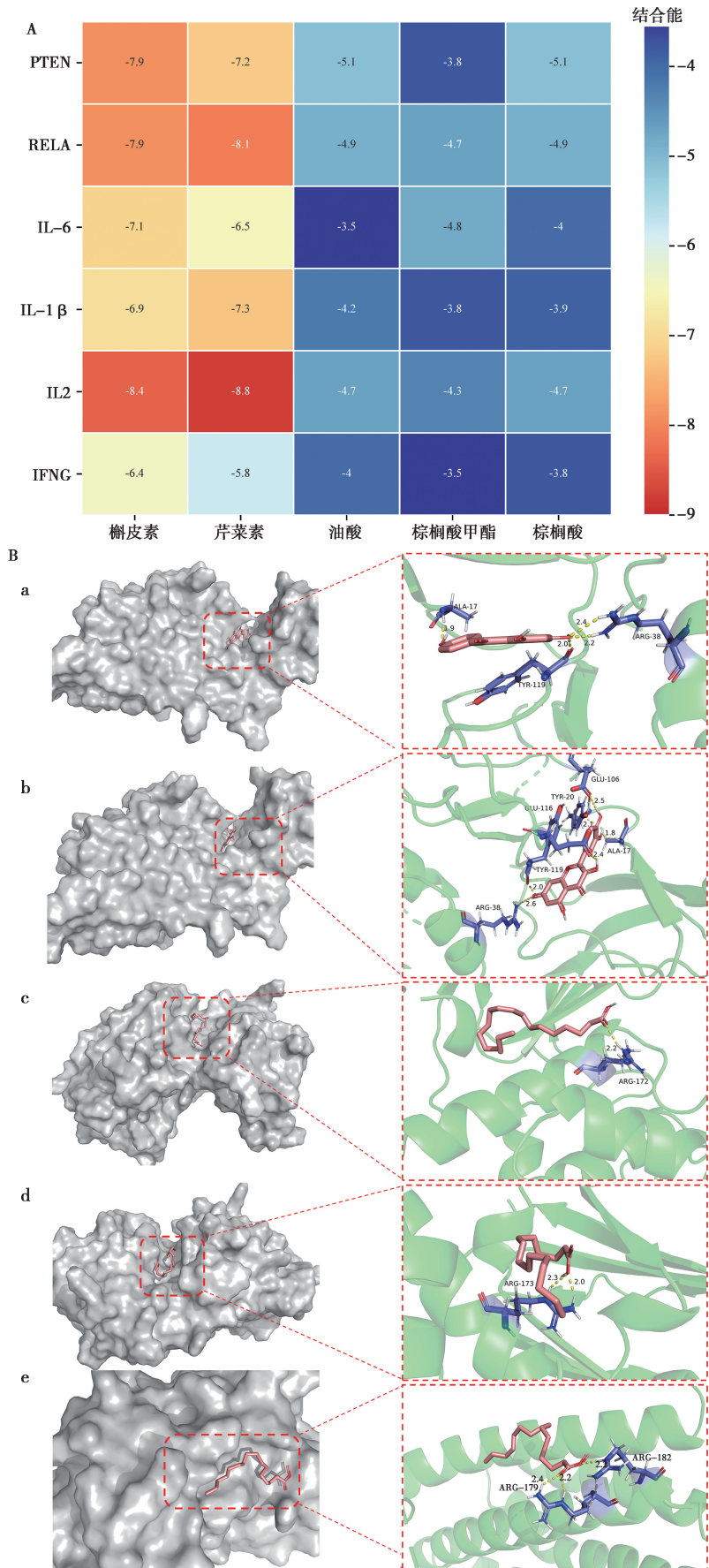


图 5 GO (A) 和 KEGG (B) 功能富集分析



A. 分子对接结合能热图；B. 各药物与部分核心靶点分子对接模式图，a. 芹菜素于 IL-2；b. 槲皮素于 IL-2；c. 油酸于 PTEN；d. 棕榈酸于 PTEN；e. 棕榈酸甲酯于 IL-6。

图 6 核心药对关键活性成分与核心靶点的分子对接

3 讨论

乳房为“宗经之所”，阳明胃经贯乳中，厥阴肝经绕乳头而行。乳汁由血气生化而来，肝藏血主疏泄，肺主气，脾为气血生化之源。因此，乳房炎与肝肺脾胃的功能密切相关，这与专利中所涉及的 313 味中药归经主入肝经、肺经、胃经的结果高度契合。高频药物以清热解毒、益气活血调经、行气止痛等治法为主，这与中兽医认为乳房炎主要是肝郁气滞、气血两虚、乳汁瘀滞和胃热壅滞的病机基本吻合^[5]。

根据频次统计与关联规则，确定蒲公英和紫花地丁药对为核心中药，《惠直堂经验方》中对由二味中药组成的地丁膏的描述为“治乳吹并一切毒俱效”，这一定程度上验证了本研究数据挖掘的科学性。蒲公英，又称黄花地丁，具清热解毒，消肿散结，利尿通淋之功，历来为乳痈要药。近年来，诸多临床病例报导蒲公英单独使用或与其他中药或抗生素配合使用均具有较好的疗效^[6]。紫花地丁清热解毒，凉血消肿，在体外对耐抗生素的乳房炎大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有较好的抑制效果，能有效治疗小鼠和奶牛乳房炎^[7]。

PPI 网络图显示治疗奶牛乳房炎的核心靶点为 PTEN、RELA、IL-6、IL-1 β 、IL-2 和 IFNG 等。研究表明牛磺酸可能通过激活 PTEN 相关信号通路，缓解乳房链球菌感染引起的奶牛乳腺炎症反应和细胞损伤^[8]。RELA 是 NF- κ B 经典信号通路中的关键转录因子，该通路参与炎症、天然免疫、应激反应等多种生理过程位点，还与牛奶的乳蛋白率、乳脂率等多个性状显著关联^[9]。奶牛乳清或血清中 IL-1 β 和 IL-6 含量的变化可作为奶牛乳房炎的诊断指标，在炎症中发挥重要作用^[10]。IL-2 又称 T 细胞生长因子，是引起 T 细胞增殖的主要细胞因子，可增强 NK 细胞的增殖分化，促进 IFN- γ 的产生。IFN- γ 能进一步激活机体细胞免疫应答反应，达到清除病原菌的目的^[11]。综上，以上核心靶点的编码蛋白与奶牛乳房炎的发病密切相关，核心药对可能通过这些靶蛋白发挥作用。

根据 Degree 值筛选核心药物的核心成分，结合分子对接结果进行分析，芹菜素与槲皮素的所有分子对接结合能均小于 -20.9 J/mol，表明其是核心药对发挥作用的关键成分。槲皮素具有抗凋亡、抗氧化、抗炎和抗菌的作用，能显著降低奶牛乳房炎的体细胞计数。研究表明，槲皮素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路缓解 LPS 诱导的牛乳腺上皮细胞的炎症反应^[12]。芹菜素是一种天然的小分子黄酮类物质，能抗病毒、抗氧化、抗炎，可通过诱导乳腺癌细胞的凋亡与自噬、免疫调节等多种途径起到抗乳腺癌的作

用，还可通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路用于预防和治疗奶牛乳腺炎^[13-14]。饱和脂肪酸能引起巨噬细胞的炎症反应，而不饱和脂肪酸则引起巨噬细胞的抗炎反应。油酸和棕榈酸甲酯均为不饱和脂肪酸，后者是一种血管活性分子，具有广泛的生物学活性，能抗氧化、杀螨、抗炎，对 LPS 诱导的急性肺损伤具有保护作用，其潜在机制可能涉及抑制 NF- κ B 活化^[15]。棕榈酸是饱和脂肪酸，一种 TLR 激动剂，可以诱导炎症反应、内质网应激以及激活 NF- κ B 的信号通路^[16]。

本研究仍存在一定局限性，一是采用数据挖掘方法仅简单地统计了用药的频次、性味和归经，未能充分考虑中兽医辨证分型的特点；二是未能采用体内外试验验证获得的关键蛋白靶点和信号通路。

4 结论

奶牛乳房炎核心病机以瘀、虚、热为主，专利库中组方用药多入肝肺胃经，治以清热解毒、益气活血调经、行气止痛为主。核心药对紫花地丁-蒲公英可通过 PTEN、RELA、IL-6、IL-1 β 、IL-2、IFNG 等靶点调控 IL-17、TNF、NF- κ B、PI3K-Akt 和 NOD 样受体等信号通路，发挥抗炎和免疫调节等作用来防治奶牛乳房炎。

参考文献：

- [1] CANESCHI A, BARDHI A, BARBAROSSA A, et al. Plant essential oils as a tool in the control of bovine mastitis: an update [J]. *Molecules*, 2023, 28 (8): 29.
- [2] KASEKE T B, CHIKWAMBI Z, GOMO C, et al. Antibacterial activity of medicinal plants on the management of mastitis in dairy cows: a systematic review [J]. *Vet Med Sci*, 2023, 9 (6): 2800-2819.
- [3] SHARUN K, DHAMA K, TIWARI R, et al. Advances in therapeutic and management approaches of bovine mastitis: a comprehensive review [J]. *Vet Q*, 2021, 41 (1): 107-136.
- [4] NARANJO-LUCENA A, SLOWEY R. Invited review: antimicrobial resistance in bovine mastitis pathogens: a review of genetic determinants and prevalence of resistance in European countries [J]. *J Dairy Sci*, 2023, 106 (1): 1-23.
- [5] 魏志胜, 张永峡. 中医药对奶牛乳房炎的治疗 [J]. *甘肃畜牧兽医*, 2018, 48 (12): 49-51.
- [6] 刘昊阳, 徐媛媛, 李思, 等. 中医对奶牛乳痈的辨证论治及蒲公英的防治研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2022, 43 (11): 108-113.
- [7] 张武豪. 抗奶牛乳房炎主要病原菌的中药筛选及秦皮乙素治疗小鼠乳房炎的作用机制研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2022.
- [8] 王正磊. 牛磺酸通过激活乳腺上皮细胞自噬缓解乳房链球菌感染的机制 [D]. 南京: 南京农业大学, 2019.

- [9] 陈星. 奶牛乳房炎相关天然免疫基因的筛选及其功能研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2016.
- [10] 尹柏双, 王秋竹, 付连军, 等. 隐性乳房炎病牛乳清中 IL-1 β 及 IL-6 变化研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2017 (2): 117-118.
- [11] 薛银, 张传亮, 胡松华, 等. 胸腺五肽对隐性乳房炎奶牛奶样主要指标的影响 [J]. 中国畜禽种业, 2023, 19 (3): 92-98.
- [12] JIANG M C, LV Z Y, HUANG Y H, et al. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in bovine mammary epithelial cells by suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Front Vet Sci, 2022, 9: 11.
- [13] 林沈国, 毛怡雯, 赵亚新. 芹菜素抗乳腺癌作用及机制的研究进展 [J]. 浙江医学, 2023, 45 (2): 213-219.
- [14] 余世田. 芹菜素抗 LPS 诱导的 MAC-T 细胞炎症反应及其分子通路 [D]. 重庆: 西南大学, 2020.
- [15] 刘洋. 油酸促进 Treg 分化及缓解溃疡性结肠炎的作用与机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [16] KORBECKI J, BAJDAK-RUSINEK K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms [J]. Inflamm Res, 2019, 68 (11): 915-932.



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

CERTIFICATE OF SOURCE JOURNAL
FOR CHINESE SCIENTIFIC AND TECHNICAL PAPERS AND CITATIONS

畜牧与兽医

经过多项学术指标综合评定及同行专家
评议推荐, 贵刊被收录为“中国科技核心
期刊”(中国科技论文统计源期刊)。

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2023年9月

证书编号: 2022-H218-1565
有效期至: 2024年12月

