

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.016

引用格式:王旭,曲艳平,贺文廷,等.基于网络药理学探讨银杏叶提取物治疗脓毒症相关性脑病的作用机制[J].巴楚医学,2024,7(1):97-103.

基于网络药理学探讨银杏叶提取物治疗 脓毒症相关性脑病的作用机制

王旭 曲艳平 贺文廷 董浩 范智东

(大理大学临床医学院[大理大学第一附属医院]麻醉科,云南大理 671000)

摘要: **目的:**本研究旨在探讨银杏叶提取物(GBE)治疗脓毒症相关性脑病(SAE)的作用机制。**方法:**利用 TCMSP 数据库,筛选出 GBE 的主要活性成分;从 GeneCards、OMIM、Disgenet 和 Drugbank 疾病数据库中寻找与 SAE 相关的靶点。获取银杏叶活性成分与 SAE 交集靶点,通过 String 数据库建立蛋白-蛋白互作(PPI)网络,利用 Cytoscape 3.9.1 软件筛选关键靶点。使用 R 语言 Cluster Profiler 软件包对关键靶点进行基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;最后进行分子对接。**结果:**获取药物与疾病交集靶点 101 个,确定 TOP 5 关键靶点为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、肿瘤抑制基因 p53(TP53)、V-Rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物 A(RELA)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)。主要富集通路包括磷酸肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)、白细胞介素 17(IL-17)、TNF-核因子 κ B(NF- κ B)和 Toll 样受体(TLR)信号通路等。分子对接结果显示 TNF-槲皮素、TNF-木犀草素、IL6-山奈酚均能稳定结合。**结论:**GBE 可能通过 AKT1、TP53、RELA、TNF、IL-6 等靶点,调控 PI3K/Akt、IL-17、NF- κ B 及 TLR 信号通路,发挥治疗 SAE 的作用。

关键词: 银杏叶提取物; 脓毒症相关性脑病; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0097-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Mechanism of Ginkgo Biloba Extract in the Treatment of Sepsis-Associated Encephalopathy Based on Network Pharmacology

Wang Xu Qu Yanping He Wenting Dong Hao Fan Zhidong

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, School of Clinical Medicine, Dali University, Dali 671000, China)

Abstract Objective: To investigate the mechanism of ginkgo biloba extract (GBE) in the treatment of sepsis associated encephalopathy (SAE). **Methods:** The main active components of GBE were screened using TCMSP database. SAE related targets were searched from GeneCards, OMIM, Disgenet and Drugbank disease databases. The intersection targets of active components of GBE and SAE were obtained. The protein-protein interaction (PPI) network was established using String database, and key targets were screened using Cytoscape 3.9.1 software. The R language Cluster Profiler software package was used for gene ontology (GO) analysis and pathway enrichment analysis of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) for key targets. Finally, molecular docking is performed. **Results:** A total of 101 intersection targets

基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(No: 2023Y0966)

作者简介:王旭,男,硕士在读,主要从事脓毒症相关性脑病的诊疗和研究。E-mail: wangxu_cool@126.com

通信作者:范智东,男,教授,主要从事脓毒症相关性脑病的诊疗和研究。E-mail: fanzhidong68@163.com

of drugs and diseases were obtained, and the TOP 5 key targets were identified as serine/threonine protein kinase 1 (AKT1), tumor suppressor gene p53 (TP53), V-Rel reticuloendotheliosis virus oncogene homology A (RELA), tumor necrosis factor (TNF), and interleukin-6 (IL-6). The main enrichment pathways include phosphoinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), interleukin-17 (IL-17), TNF, nuclear factor- κ B (NF- κ B) and Toll-like receptor (TLR) signaling pathways, etc. Molecular docking results showed that TNF-queracetin, TNF-luteolin, IL6-kaempferol were stable binding. **Conclusion:** GBE may regulate PI3K/Akt, IL-17, NF- κ B and TLR signaling pathway through AKT1, TP53, RELA, TNF, IL-6 and other targets, and play a role in the treatment of SAE.

Keywords ginkgo biloba extract(GBE); sepsis associated encephalopathy(SAE); network pharmacology; molecular docking

脓毒血症是由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍综合征,每年全球有3 000多万人患脓毒血症^[1]。脓毒症相关性脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE)是脓毒血症引起的一种弥漫性脑功能障碍,约70%脓毒血症患者会并发SAE^[2]。SAE不仅增加了脓毒血症患者的住院时长和死亡率,还会导致不可逆的认知功能障碍^[1,3]。SAE的病理生理过程十分复杂,可能与脓毒血症诱导的神经炎症、氧化应激、血脑屏障破坏、大脑代谢失调等因素有关^[4]。

从银杏干叶中提取的标准银杏叶提取物(ginkgo biloba extract, GBE)含有6%的萜类化合物、24%的黄酮苷类化合物,被认为是GBE的主要药理活性成分^[5]。GBE被广泛应用于阿尔兹海默症、心血管疾病、痴呆、记忆丧失和脑缺血等疾病^[6],具有抗炎、抗氧化、清除自由基和神经保护等多种功效^[7-8]。但其对SAE的治疗机制尚不明确,有待进一步研究。

网络药理学是将生物信息学与系统药理学相结合的一种新兴的研究方法,因其具有能够阐明中药多成分、多靶点的特点而被广泛应用于中药研究^[9]。本研究利用网络药理学的方法,从分子蛋白层面进一步探索GBE在SAE治疗中的具体机制,并通过分子对接实验对预测结果进行验证,为今后SAE的研究及临床用药提供理论支持和新思路。

1 资料与方法

1.1 银杏叶活性成分筛选

利用TCMSP中药系统药理学数据库(<https://tcmsp-e.com/>),在“Herb name”检索栏中输入“银杏叶”检索出银杏叶活性成分,再设置口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$,类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的选项,对银杏叶中的活性成分进行进一步筛选。

1.2 银杏叶活性成分相关靶点收集

将TCMSP数据库获得的活性成分靶点信息与UNIPROT(<https://www.uniprot.org/>)数据库中已验证的人源蛋白质进行信息比对,并进行标准化处理,从而获得银杏叶活性成分靶点信息所对应的基因数据库,同时利用Cytoscape 3.9.1构建“银杏叶活性成分-靶点”网络图。

1.3 GBE治疗SAE潜在靶点收集

分别在OMIM(<https://omim.org/>)数据库、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库、Drugbank(<https://go.drugbank.com/>)数据库和Disgenet(<https://www.disgenet.org/>)数据库中以“Sepsis-associated encephalopathy”作为关键词检索SAE相关靶基因,用R语言汇总数据,获得与该疾病相匹配的靶基因数据库。通过微生信(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)jvenn插件获取银杏叶活性成分与SAE交集靶点,绘制Venn图。

1.4 交集靶点PPI网络构建与关键靶点筛选

将所得交集靶点导入String(<https://cn.string-db.org/>),将物种选项设置为“Homo sapiens”,将最高可信度设置为“0.900”,进行蛋白-蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络构建,将所得数据导入Cytoscape 3.9.1,利用CentiScaPe 2.2 Menu插件,根据度值(Degree > 16.444)、介数中心性(Betweenness > 152.622)及紧密中心值(Closeness > 0.004)三个参数大于阈值来筛选关键靶点,通过度值大小绘制PPI网络。

1.5 GO分析及KEGG通路富集分析

使用R语言对银杏叶活性成分及SAE交集靶点进行基因本体(gene ontology, GO)分析及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,包括生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)及分子功能(molecular function, MF)三个GO

2.3 GBE 治疗 SAE 潜在靶点收集结果

将 OMIM、GeneCards、Drugbank 和 Disgenet 四个数据库中以“sepsis associated encephalopathy”作为关键词检索出的靶点通过 R 语言汇总取并集后共得到 1 535 个与 SAE 相关的靶点。将所得靶点与银杏叶活性成分的 198 个靶点导入微生信平台得到“银杏叶-SAE”交集靶点 101 个,绘制 Venn 图,见图 2。

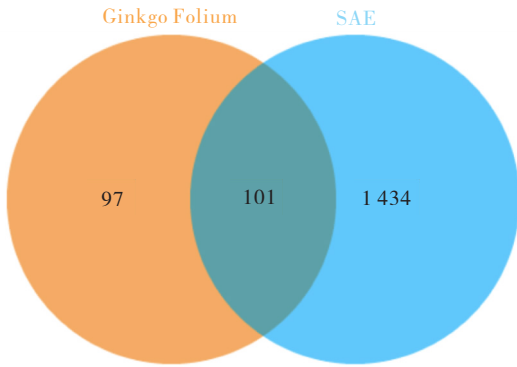


图 2 “银杏叶-SAE”交集靶点 Venn 图

2.4 交集靶点 PPI 网络构建与关键靶点筛选结果

将“银杏叶-SAE”的 101 个交集靶点导入到 String 数据库中,构建 PPI 网络,见图 3,最高可置信度设置为“0.900”,物种选项设置选为“Homo sapiens”后,得到 101 个节点,期待边线数为 559 条,实际所得边线数 2 056 条,平均节点度为 40.7,平均局部聚类系数 0.73,PPI 富集 P 值 $< 1 \times 10^{-16}$ 。

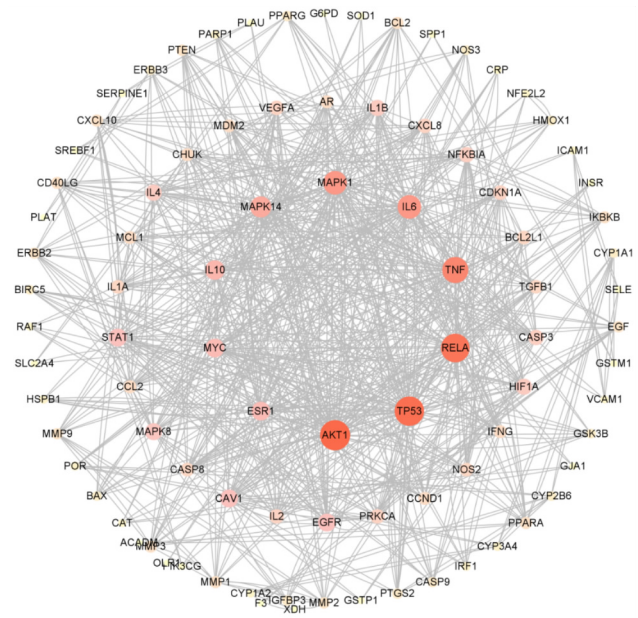


图 3 PPI 网络

确定 TOP 5 关键靶点为 AKT1、肿瘤抑制基因 p53(tumor suppressor gene p53, TP53)、V-Rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物 A(recombinant V-Rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A,

RELA)、TNF 及 IL-6。将 String 数据库所得 TSV 文件导入 Cytoscape 3.9.1,利用 CentiScaPe 2.2 Menu 插件,以 Degree、Betweenness、Closeness 三个参数大于阈值为界限来筛选关键靶点,详见表 2。

表 2 Top10-Hub 基因

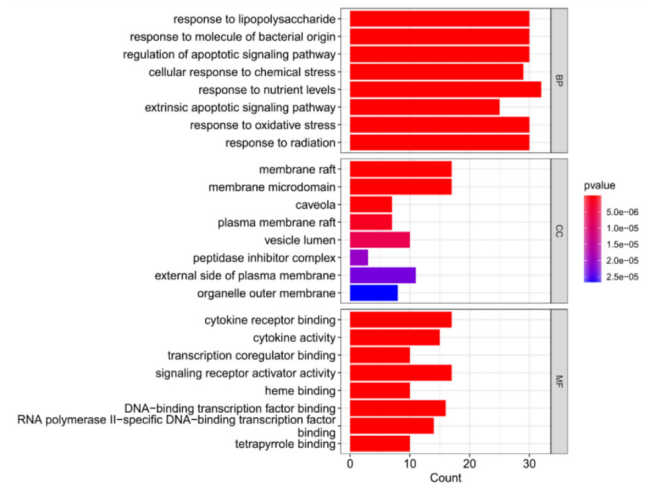
序号	Degree	Betweenness	Closeness
1	AKT1(60)	TP53(995.80)	RELA(0.0058)
2	TP53(58)	AKT1(925.76)	TP53(0.0056)
3	RELA(56)	TNF(876.17)	MAPK1(0.0055)
4	TNF(50)	RELA(688.07)	TNF(0.0055)
5	IL-6(44)	EGFR(661.35)	MAPK14(0.0054)
6	MAPK1(44)	MAPK1(610.89)	AKT1(0.0054)
7	MAPK14(38)	IL-6(575.28)	CAV1(0.0054)
8	IL-10(34)	CAV1(534.61)	IL-6(0.0053)
9	MYC(32)	MAPK14(383.01)	MYC(0.0052)
10	ESR1(32)	STAT1(351.16)	EGFR(0.0050)

注:Degree:度值; Betweenness:介数中心性; Closeness:紧密中心值

2.5 GO 分析和 KEGG 通路富集分析结果

2.5.1 GO 分析结果

运用 R 语言 Cluster Profiler 软件包对 GBE 治疗 SAE 的 101 个交集靶点进行 GO 分析,根据 $P < 0.05$,筛选结果(详见图 4)。其中 BP 相关 2 316 条,CC 相关 69 条,MF 相关 141 条。分析结果显示,GBE 治疗 SAE 的 BP 与其对脂多糖的反应、细菌源的响应、凋亡信号通路的调节及氧化应激反应等相关;CC 可能包括膜筏、膜微结构域、胞膜窖、质膜筏及囊腔等;MF 可能与细胞因子受体结合、细胞因子活性、转录共调节因子结合、信号受体激活活性及血红素结合等相关。



注:BP:生物过程;CC:细胞组分;MF:分子功能
图 4 银杏叶活性成分抗 SAE 靶点的 GO 分析

2.5.2 KEGG 通路富集分析结果

利用 R 语言 Cluster Profiler 软件包对 101 个 GBE 治疗 SAE 的交集靶点进行 KEGG 通路富集,以 $P < 0.05$ 作为筛选条件得到 175 条通路,通过分析发现 GBE 治疗 SAE 可能与磷酸肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、白介素-17 (interleukin-17, IL-17)、TNF、Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)及核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)受体等信号通路相关,对前 20 条通路以气泡图的形式进行可视化分析(详见图 5)。

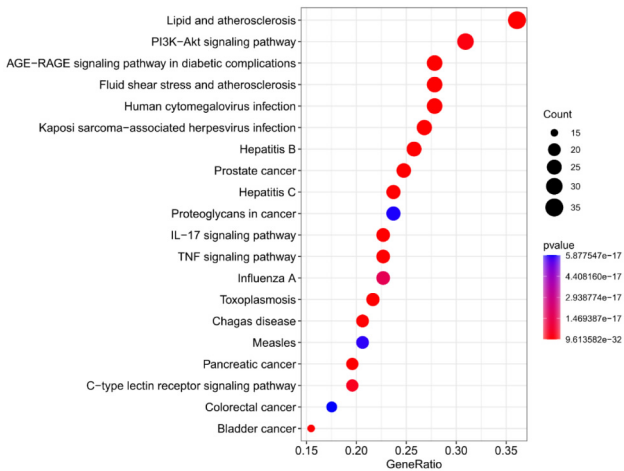


图 5 银杏叶活性成分抗 SAE 靶点的 KEGG 通路富集分析

2.6 分子对接结果

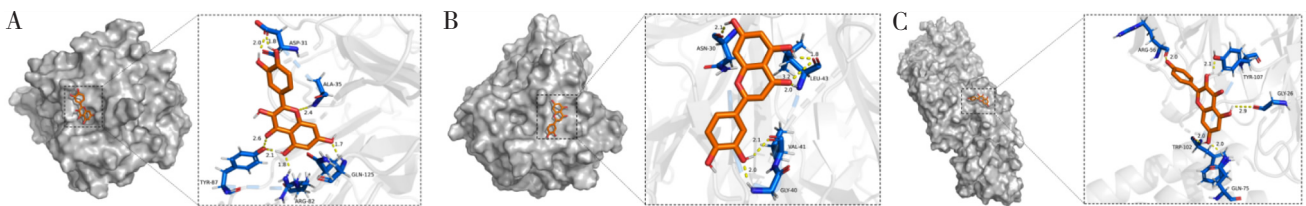
以度值为筛选条件,利用 AutoDock 软件将所得银杏叶 TOP 3 活性成分(槲皮素、木犀草素、山奈酚)分别与 PPI 网络中的 AKT1、TNF、IL-6 关键靶点进

行 9 次分子对接,结合能均小于 $-1.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,见表 3,表示银杏叶活性成分与 SAE 密切相关的关键靶点能够良好地结合。

表 3 核心成分与关键靶点结合能

成分	靶点	PDB ID	结合能(kcal · mol ⁻¹)
槲皮素	AKT1	1unq	-4.3
MOL000098	TNF	1a8m	-5.91
	IL-6	4o9h	-5.45
木犀草素	AKT1	1unq	-5.1
MOL000006	TNF	1a8m	-5.49
	IL-6	4o9h	-4.5
山奈酚	AKT1	1unq	-4.8
MOL000422	TNF	1a8m	-5.05
	IL-6	4o9h	-5.9

由表 3 可知,槲皮素与 TNF、木犀草素与 TNF、山奈酚与 IL-6 结合最为紧密,因此对此三组对接进行可视化展示,见图 6。图中所示银杏叶活性成分以橘黄色分子结构展示并以黑色虚线圈出,其所附着成分为治疗 SAE 的关键靶点。槲皮素与 TNF 在天冬氨酸-31,丙氨酸-35,谷氨酰胺 (glutamine, GLN)-125,精氨酸 (arginine, ARG)-82,酪氨酸 (tyrosine, TYR)-87 处形成氢键。木犀草素与 TNF 在天冬酰胺-30,异亮氨酸-43,缬氨酸-41,甘氨酸 (glycine, GLY)-40 处形成氢键。山奈酚与 IL-6 在 ARG-56, TYR-107, GLY-26, GLN-75, 色氨酸-102 处形成氢键,黄色虚线为氢键,其数值表示氢键的长度。



注:A:TNF-槲皮素; B:TNF-木犀草素; C:IL6-山奈酚

图 6 银杏叶活性成分与靶蛋白分子对接

3 讨论

SAE 常伴有炎性因子上调、脑内细胞凋亡和认知功能障碍等症状。研究表明^[11],这可能与进入脑组织的炎性细胞因子有关,进而导致机体氧化应激水平变化和脑细胞功能障碍。因此,抑制炎症和氧化应激反应可能是治疗 SAE 的主要策略。Liu 等^[6]发现,GBE 可通过抑制 NF- κ B 信号通路的转录和促炎细胞因子的表达来发挥抗炎作用。GBE 还可抑制总

一氧化氮合酶和诱导型一氧化氮合酶的活性,增强机体对一氧化氮的清除能力,从而提高脓毒血症患者组织氧合状态,减少 28 天的死亡率^[12]。也有研究表明^[13],GBE 可通过抑制炎症、诱导小胶质细胞 M2 表型和改善脑缺血后的白质修复,从而促进脑卒中后的长期神经功能改善。

为了进一步探究 GBE 对 SAE 治疗的分子机制,本研究通过毒物动力学分析和拓扑分析获取了银杏叶的 15 种活性成分,其中主要包括槲皮素、木犀草

素、山奈酚等黄酮类化合物。槲皮素可通过阻断内皮细胞 NF- κ B 和 AP-1 信号通路,抑制 TNF- α 所诱导的炎症反应和细胞凋亡^[14],具有强大的抗氧化作用,抑制神经元氧化损伤从而起到保护神经元的作用^[15-16]。木犀草素可通过上调 Nrf2 蛋白水平和清除自由基起到抗炎和神经保护的作用。其还可以调节 RhoGTP 酶从而自由穿越血脑屏障^[17],对神经炎症产生直接影响^[18]。最新研究表明^[19],木犀草素可降低炎症和氧化应激、控制免疫反应和预防器官损伤,有利于脓毒血症的治疗。山奈酚具有抗炎和抗氧化的作用,并可显著提高脓毒血症动物模型的存活率^[20]。研究发现^[21-22],黄酮类化合物具有抗病毒、抗炎及心脏保护等多种功效。以上研究表明槲皮素、木犀草素、山奈酚等黄酮类化合物可能是 GBE 治疗 SAE 的潜在有效成分。

本研究通过对“银杏叶-SAE”的 PPI 网络分析发现 AKT1、肿瘤抑制基因 p53(tumor suppressor gene p53, TP53)、V-Rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物 A(V-Rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A, RELA)、TNF 及 IL-6 这五个靶点可能在 GBE 治疗 SAE 中起到关键作用。AKT1 作为中心节点存在于调节细胞存活的信号通路中,可抑制细胞凋亡信号传导^[23],其介导的神经保护作用在缺血/缺氧的小鼠胶质细胞模型中得到了验证^[24]。值得注意的是关键靶点是 TNF 和 IL-6。TNF 最初被认为是一种引起肿瘤坏死的循环性因子,后被证实与炎症有关^[25]。研究发现^[26],TNF- α 可通过激活蛋白激酶-6 使血脑屏障通透性增加,并通过一氧化氮、胱天蛋白酶途径诱导细胞凋亡和脑水肿进而造成神经元损伤。IL-6 是在感染和炎症的过程中起到关键作用的细胞因子^[27],脓毒血症患者血清中 IL-6 水平随着时间的推移而增高,并与患者的认知障碍程度密切相关^[28]。AKT1、TNF 及 IL-6 等关键靶点的发现,表明 GBE 可能通过调节炎症因子水平来治疗 SAE。将银杏叶活性成分与 SAE 密切相关的靶点通过 AutoDock 软件进行分子对接,结果均能进行良好的结合,进一步验证了此预测的可靠性。

GO 分析结果表明,GBE 对 SAE 的影响包括脂多糖反应、凋亡信号通路的调控和氧化应激在内的几种 BP。其中氧化应激可导致线粒体功能障碍,进而造成长期记忆功能障碍^[29]。据此,可以推测 GBE 通过负性调控氧化应激,改善 SAE 认知功能。KEGG 通路富集分析结果表明,GBE 治疗 SAE 涉及了多条通路,包括 PI3K/Akt、TNF、IL-17、NF- κ B 和 TLR 等信号通路和癌症相关通路。PI3K/Akt 信号通路

可能是脓毒血症的一个新干预靶点,通过对 PI3K/Akt 信号通路的调节可以降低脓毒血症的发病率和死亡率^[30]。TNF 可与 TNFR1 和 TNFR2 两种不同受体结合,产生一系列由信号级联所导致的细胞反应,证实其在炎症中的核心作用^[25]。研究表明^[31],IL-17 家族中的 IL-17A 是脓毒血症的生物标志物和治疗靶点,并在各种感染性疾病、炎症、自身免疫性疾病和癌症中都表现出关键作用。此外,通过调节 NF- κ B 和 TLR 信号通路可抑制 SAE 的炎症反应和神经细胞凋亡^[32-33]。

综上所述,本研究基于网络药理和分子对接的综合策略,通过多种成分、多个靶点和多条途径揭示 GBE 可通过抑制炎症、抑制氧化应激等方面在治疗 SAE 中发挥作用。这项研究的发现加深了我们对 GBE 治疗 SAE 复杂机制的理解,为今后的体内外实验提供了参考依据。

参考文献:

- [1] Pan S W, Lv Z, Wang R, et al. Sepsis-induced brain dysfunction: pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1328729.
- [2] Sieminski M, Szaruta-Raflesz K, Szypienbejl J, et al. Potential neuroprotective role of melatonin in sepsis-associated encephalopathy due to its scavenging and antioxidative properties [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(9): 1786.
- [3] Li N, Ma R H, Zhang E F, et al. Interferon-induced transmembrane protein 3 in the hippocampus: a potential novel target for the therapeutic effects of recombinant human brain natriuretic peptide on sepsis-associated encephalopathy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1182005.
- [4] Catarina A V, Branchini G, Bettoni L, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from pathophysiology to progress in experimental studies [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2770-2779.
- [5] Singh S K, Srivastav S, Castellani R J, et al. Neuroprotective and antioxidant effect of Ginkgo biloba extract against AD and other neurological disorders [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 666-674.
- [6] Liu M, Peng Y L, Che Y L, et al. miR-146b-5p/TRAF6 axis is essential for Ginkgo biloba L. extract GBE to attenuate LPS-induced neuroinflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 978587.
- [7] Zhang Y H, Liu J X, Yang B, et al. Ginkgo biloba extract inhibits astrocytic lipocalin-2 expression and alleviates neuroinflammatory injury via the JAK2/STAT3

- pathway after ischemic brain stroke[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 518.
- [8] Zhang L J, Li G, Tao S H, et al. Ginkgo biloba extract reduces cardiac and brain inflammation in rats fed a HFD and exposed to chronic mental stress through NF- κ B inhibition [J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 2408598.
- [9] Qian Y, Yin J Z, Ni J M, et al. A network pharmacology method combined with molecular docking verification to explore the therapeutic mechanisms underlying simiao pill herbal medicine against hyperuricemia[J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 2507683.
- [10] 曾晓涛, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于网络药理学-分子对接-实验验证的地锦草效应物质基础与作用机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(9): 1205-1217.
- [11] Shen Y N, Jing L, Zhang Y, et al. CXCR5 knockdown attenuates hippocampal neurogenesis deficits and cognitive impairment in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. *Neuroscience*, 2020, 433: 212-220.
- [12] 刘亚晶, 李春明, 亢宏山, 等. 舒血宁注射液对脓毒症患者 Lac、Presepsin 和 NOS 水平的影响[J]. *中成药*, 2017, 39(9): 1795-1799.
- [13] Dong W, Gong T, Zhao S Y, et al. A novel extract from Ginkgo biloba inhibits neuroinflammation and maintains white matter integrity in experimental stroke [J]. *Neuroscience*, 2023, 523: 7-19.
- [14] Chen T L, Zhang X D, Zhu G L, et al. Quercetin inhibits TNF- α induced HUVECs apoptosis and inflammation via downregulating NF- κ B and AP-1 signaling pathway in vitro[J]. *Medicine*, 2020, 99(38): e22241.
- [15] Khan H, Ullah H, Aschner M, et al. Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease[J]. *Biomolecules*, 2019, 10(1): 59.
- [16] Singh P, Arif Y, Bajguz A, et al. The role of quercetin in plants[J]. *Plant Physiol Biochem*, 2021, 166: 10-19.
- [17] Ashaari Z, Hadjzadeh M A R, Hassanzadeh G, et al. The flavone luteolin improves central nervous system disorders by different mechanisms: a review[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(4): 491-506.
- [18] Daily J W, Kang S N, Park S. Protection against Alzheimer's disease by luteolin: role of brain glucose regulation, anti-inflammatory activity, and the gut microbiota-liver-brain axis[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 218-231.
- [19] Vajdi M, Karimi A, Karimi M, et al. Effects of luteolin on sepsis: a comprehensive systematic review[J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154734.
- [20] Harasstani O A, Tham C L, Israf D A. Kaempferol and chrysin synergies to improve septic mice survival[J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 92.
- [21] Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci A K. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(15): 1475-1488.
- [22] Yi Y S. Regulatory roles of flavonoids on inflammasome activation during inflammatory responses[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(13): e1800147.
- [23] Balasuriya N, Davey N E, Johnson J L, et al. Phosphorylation-dependent substrate selectivity of protein kinase B (AKT1) [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(24): 8120-8134.
- [24] Ruankham W, Suwanjang W, Wongchitrat P, et al. Sesamin and sesamol attenuate H₂O₂-induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway[J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(2): 90-101.
- [25] Bradley J R. TNF-mediated inflammatory disease[J]. *J Pathol*, 2008, 214(2): 149-160.
- [26] Kuperberg S J, Wadgaonkar R. Sepsis-associated encephalopathy: the blood-brain barrier and the sphingolipid rheostat[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 597.
- [27] Hunter C, Jones S A. Corrigendum: IL-6 as a keystone cytokine in health and disease [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(11): 1271.
- [28] Jiang S F, Shi D D, Bai L, et al. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling improves survival and prevents cognitive impairment in a mouse model of sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110169.
- [29] Gu M, Mei X L, Zhao Y N. Sepsis and cerebral dysfunction: BBB damage, neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy as key mediators and the potential therapeutic approaches[J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(2): 489-503.
- [30] Williams D L, Ozment-Skelton T, Li C. Modulation of the phosphoinositide 3-kinase signaling pathway alters host response to sepsis, inflammation, and ischemia/reperfusion injury[J]. *Shock*, 2006, 25(5): 432-439.
- [31] Ge Y, Huang M, Yao Y M. Biology of interleukin-17 and its pathophysiological significance in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1558.
- [32] Chen S L, Tang C G, Ding H G, et al. Maf1 ameliorates sepsis-associated encephalopathy by suppressing the NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 594071.
- [33] Luo X Y, Ying J H, Wang Q S. miR-25-3p ameliorates SAE by targeting the TLR4/NLRP3 axis [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(6): 1803-1813.