

基于网络药理学和分子对接探讨青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的作用机制

刘俞辰, 刘相志, 王 谦*

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月14日

摘 要

目的: 应用网络药理学方法探究青蒿琥酯(Artesunate, ART)治疗真菌性角膜炎(Fungal keratitis, FK)的作用机制。方法: 通过SwissTargetPredictions数据库筛选青蒿琥酯的潜在作用靶点。采用GeneCards和OMIM数据库搜索与真菌性角膜炎相关的靶点。将数据合并去重后取药物靶点和疾病靶点的交集, 获取青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的潜在作用靶点, 应用Venny2.1平台绘制韦恩图。采用Cytoscape软件构建“青蒿琥酯-真菌性角膜炎-靶点”网络图。将交集靶点导入STRING数据库构建PPI蛋白互作网络并结合拓扑学分析筛选关键靶点。随后通过基因本体(GO)功能富集、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析对交集靶点进一步细化研究, 最后使用Autodock软件对关键靶点与作用的活性化合物进行分子对接。结果: 网络药理学, 筛选青蒿琥酯作用靶点110个; 筛选真菌性角膜炎靶点1809个; 预测得到青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的潜在作用靶点共34个; 蛋白互作网络分析发现, EGFR、STAT3、MMP9、SRC和STAT3可能是青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的核心靶点; 经GO富集分析得到673个细胞生物学过程, 主要涉及细胞对化学刺激的反应、细胞对氧化应激以及对非生物刺激的反应等生物学过程; KEGG通路富集分析获得79条相关信号通路, 主要包括Relaxin、FoxO、TNF、HIF-1、Notch、Rap1等信号通路; 分子对接结果显示, 青蒿琥酯与EGFR的结合稳定性最好, 与STAT3、MMP9、SRC和STAT3的结合比较稳定。结论: 青蒿琥酯可能作用于EGFR、STAT3、MMP9、SRC和STAT3等靶点, 通过Relaxin、FoxO、TNF、HIF-1、Notch、Rap1信号通路等发挥治疗真菌性角膜炎的作用。

关键词

青蒿琥酯, 真菌性角膜炎, 网络药理学, 分子对接, 作用机制

To Investigate the Mechanism of Action of Artesunate in the Treatment of Fungal Keratitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

*通讯作者。

文章引用: 刘俞辰, 刘相志, 王谦. 基于网络药理学和分子对接探讨青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的作用机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1552-1563. DOI: 10.12677/acm.2025.1541092

Yuchen Liu, Xiangzhi Liu, Qian Wang*

Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 14th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the mechanism of Fungal keratitis (FK) treated with artesunate (ART) by network pharmacology. **Methods:** Screening potential targets of ART using SwissTargetPredictions database. GeneCards and OMIM databases were used to search for targets associated with fungal keratitis. The intersection of drug targets and disease targets was obtained by combining the data and removing the data, and the potential targets of ART in the treatment of fungal keratitis were obtained. The Venny 2.1 platform was used to draw the Wayne map. The network diagram of “Artesunate-fungal keratitis-Target” was constructed by Cytoscape software. The intersection targets were imported into STRING database to construct PPI protein interaction network, and the key targets were screened by topological analysis. The intersection targets were further studied by gene ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Finally, Autodock software was used to perform molecular docking between key targets and active compounds. **Results:** 110 targets of ART were screened by network pharmacology. A total of 1809 targets of fungal keratitis were selected. A total of 34 potential targets of ART were predicted for the treatment of fungal keratitis. Protein interaction network analysis showed that EGFR, STAT3, MMP9, SRC and STAT3 may be the core targets of ART in the treatment of fungal keratitis. By GO enrichment analysis, 673 cell biological processes were obtained, which mainly involved cell response to chemical stimulation, cell response to oxidative stress and cell response to abiotic stimulation. KEGG pathway enrichment analysis obtained 79 related signaling pathways, including Relaxin, FoxO, TNF, HIF-1, Notch, Rap1 and other signaling pathways. Molecular docking results showed that ART had the best binding stability with EGFR, and was stable with STAT3, MMP9, SRC and STAT3. **Conclusion:** ART may act on EGFR, STAT3, MMP9, SRC and STAT3, and has therapeutic effects on fungal keratitis through Relaxin, FoxO, TNF, HIF-1, Notch and Rap1 signaling pathways.

Keywords

Artesunate, Fungal Keratitis, Network Pharmacology, Molecular Docking, Action Mechanism

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

真菌性角膜炎(Fungal keratitis, FK)是一种严重的感染性角膜病,会引起角膜损伤和眼内炎,严重导致视力丧失[1]。真菌性角膜炎的发病率呈逐年上升趋势。真菌性角膜炎的主要病原体是镰刀菌和曲霉菌。创伤、免疫功能减弱、眼表疾病和佩戴隐形眼镜是导致真菌性角膜炎的主要原因[2]。真菌性角膜炎药物治疗的难点在于药物渗透性有限、生物利用度低、药代动力学特性差和角膜毒性,以及仅能杀灭病原体并不能有效地抑制过度的炎症反应[3]。因此,寻找具有新的药物对临床治疗至关重要。

青蒿琥酯是一种常用的抗寄生虫药,系具有倍半萜内酯结构的青蒿素的衍生物。近年来,研究发现

青蒿琥酯在脏器官系统、病毒感染等方面都有良好的抗炎效果，主要通过作用于 NF- κ B、Nrf2、PI3K/Akt/mTOR、TLR4/MyD88 等信号通路，涉及凋亡信号转导、介导免疫调节、改善氧化应激等作用[4]。Wang 等人的研究发现，青蒿琥酯可通过剂量依赖性地抑制炎症因子的产生来抑制葡萄膜炎炎症反应[5]。Zhao 等人的研究发现，青蒿琥酯激活 CD71 途径被内化到细胞中，降低细胞膜 CD71 的水平，阻止铁的吸收，发挥抗视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma, RB)的作用[6]。青蒿琥酯被证实可以抑制烟曲霉的活性对抗烟曲霉感染[7]。综合上述，我们推测青蒿琥酯在真菌性角膜炎的治疗方面具有潜力。然而，尚未有研究证实青蒿琥酯能够在真菌性角膜炎中发挥治疗作用。

在本项研究中，我们运用了生物信息学的数据库与在线分析工具来获取并解析青蒿琥酯、真菌性角膜炎的靶点等相关信息，以预测其潜在的关联，从而预测药物的治疗效果，通过构建“青蒿琥酯-真菌性角膜炎-靶点”的网络图，探究青蒿琥酯对于真菌性角膜炎的潜在的治疗机制。本研究运用生物信息学的数据库与在线分析工具初步探索青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的核心靶点和作用机制，通过 GO 和 KEGG 分析寻找青蒿琥酯潜在作用靶点的关键通路，使用分子对接技术进行验证，以此深入了解重要靶点与抗真菌和抗炎作用的关联。研究结果为进一步理解真菌性角膜炎的发病机制和制定新的治疗策略提供理论支持。

2. 材料与方法

2.1. 青蒿琥酯及真菌性角膜炎相关靶点筛选

以青蒿琥酯为关键字使用 PubChem 查询。将查出的 Canonical SMILES 在 SwissTargetPredictions 数据库进行靶点查询并导出结果。筛选出数据库中得到结果可能性大于 0 的结果。在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 数据库中获取真菌性角膜炎对应基因，将数据库数据合并去重。

2.2. 青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎潜在作用靶点 Venn 分析

药物靶点与疾病靶点的交集靶点，即为青蒿琥酯治疗在真菌性角膜炎的潜在作用靶点。在 venny2.1 中分别导入真菌性角膜炎和青蒿琥酯对应基因取交集并保存 Venny 图，对青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎靶点进行可视化处理。

2.3. 青蒿琥酯调控网络的构建

收集核心交集靶点数据导入 Cytoscape3.9.1 (<https://cytoscape.org/>)，构建“青蒿琥酯-真菌性角膜炎-靶点”网络。

2.4. PPI 蛋白互作网络的构建及核心靶点筛选

将 2.2 中获得的潜在的相关靶蛋白上传到网上软件 String 数据库中，将“species”选择为“Human”，构建蛋白质-蛋白质相互作用网络图。蛋白质-蛋白质相互作用包括由 String 预测的蛋白质之间的直接和间接相互作用，并对每个蛋白质相互作用信息进行评分和计算。得分越高，蛋白质相互作用强度越高。从 String 数据库中导出节点 A、节点 B、Combined score，将结果导入 Cytoscape 3.10.0 软件进行可视化分析，得到网络分析结果。设置网络中节点大小，颜色、度值、大小等反映综合得分，建立蛋白质相互作用网络图。

2.5. GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

对于基因的细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological

process, BP)和基因功能分别采用 GO (Gene Ontology)和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 进行分析。运用 RStudio 软件包 “ggplot2”、“clusterProfiler”、“enrichplot”、“org.Hs.eg.db”, 对治疗真菌性角膜炎的潜在靶点进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)分析。以 $P_{adj} < 0.05$ 为过滤条件得到最终富集结果, 并对结果进行可视化。

2.6. 青蒿琥酯与主要靶点的分子对接

依据 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)查找青蒿琥酯的 3D 结构, 并借用 OpenBabel3.1.1 (<http://openbabel.org/>)保存为 mol2 格式。基于 RCSB PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)查找核心靶点的蛋白晶体结构, 利用 PyMOL2.5 (<https://pymol.org/>)软件对其进行剥离溶剂及配体、增添极性氢离子等处理, 导出为 pdb 格式。最后利用 AutoDock 软件(<https://autodock.scripps.edu/>)软件进行分子对接分析。计算出配体和受体之间的结合能力, 并用 Pymol 软件进行可视化分子对接结果。

3. 结果与分析

3.1. 青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的靶点预测

通过 R 语言中 venn 包, 将青蒿琥酯的预测靶点与在真菌性角膜炎靶点相匹配获取交集靶点, 绘制韦恩图, 结果药物与疾病之间共有 34 个核心靶点(图 1)。

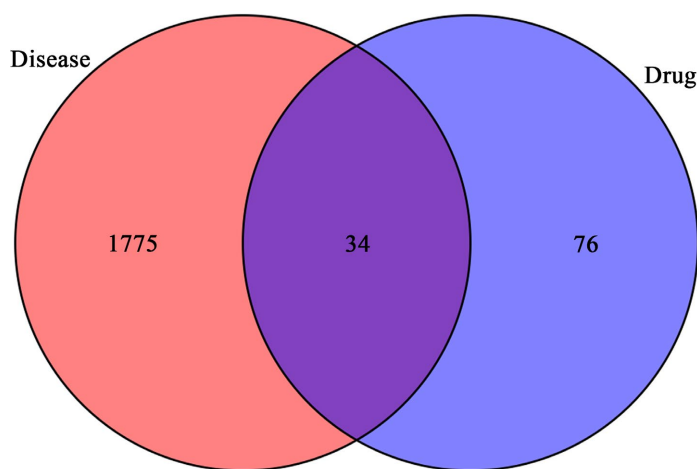


Figure 1. Venn diagram of ART and FK targets
图 1. 青蒿琥酯和真菌性角膜炎靶点的 Venn 图

3.2. 青蒿琥酯调控网络的构建

将青蒿琥酯与真菌性角膜炎预测到共有的 34 个核心靶点导入 Cytoscape3.7.2 软件, 构建“Artesunate-Fungal keratitis-靶点”网络(图 2)。

3.3. 蛋白互作(Protein-Protein Interaction, PPI)网络的构建及核心靶点筛选

将筛选出的 34 个青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的潜在靶点导入 String 数据库, 限定物种为 Human, 生成蛋白互作网络(图 3)。应用 Cytoscape 软件进行可视化分析, 并根据节点度值筛选出潜在的核心作用基因(表 1)。此过程旨在逐步筛选关键靶点, 即青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的关键靶点。

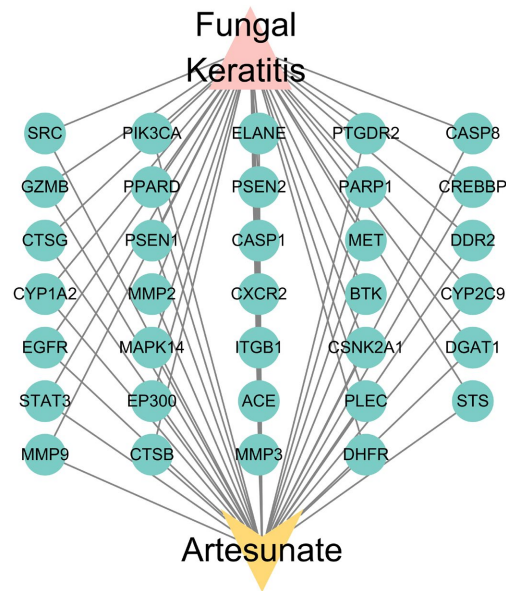


Figure 2. “Drug-Disease-Target” network of ART in the treatment of FK
图 2. 青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的“药物 - 疾病 - 靶点”网络图

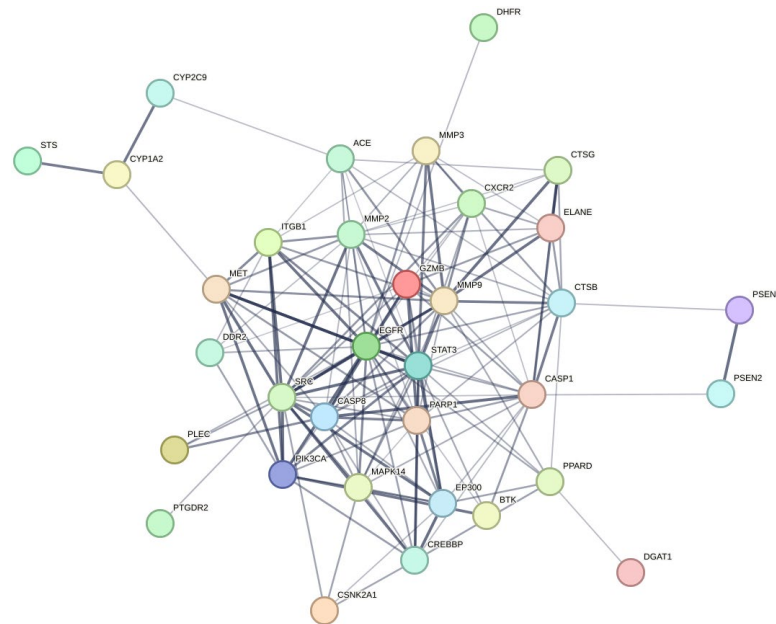


Figure 3. PPI networks of potential targets of artesunate for the treatment of fungal keratitis
图 3. 青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎潜在靶点的 PPI 网络

Table 1. Target genes of artesunate in treatment of Fungal keratitis
表 1. 青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的靶点基因

靶基因蛋白	介数中心性	接近中心性	度值
EGFR	189.461	0.750	23
STAT3	77.247	0.702	20
MMP9	65.468	0.673	18

续表

SRC	119.260	0.635	18
CASP8	29.432	0.611	16
PARP1	16.939	0.600	15
CASP1	98.446	0.600	15
MMP2	41.589	0.611	14
MAPK14	21.143	0.559	13
EP300	18.246	0.559	12
CTSB	81.556	0.569	12
PIK3CA	19.390	0.541	12
GZMB	13.104	0.541	11
CREBBP	15.011	0.550	11
MET	115.844	0.559	10
CXCR2	8.253	0.532	10
ITGB1	12.068	0.550	10
ACE	64.319	0.541	9
MMP3	3.257	0.500	8
ELANE	3.531	0.485	8
PPARD	65.998	0.508	7
CTSG	3.892	0.485	7
DDR2	1.309	0.471	5
BTK	0.548	0.471	4
CSNK2A1	0.000	0.429	4
PLEC	0.000	0.458	3
DHFR	0.000	0.434	3
PTGDR2	0.000	0.393	2
PSEN2	3.560	0.388	2
PSEN1	2.610	0.375	2
CYP1A2	67.543	0.384	1
CYP2C9	6.976	0.375	1
DGAT1	0.000	0.340	1
STS	0.000	0.280	1

3.4. 青蒿琥酯与关键靶点的分子对接结果

将青蒿琥酯与排名前 5 位关键靶点进行分子对接，分子对接结果见图 4，所对应的结合能见表 2。结

果显示,青蒿琥酯与 EGFR 的结合稳定性最好,结合能为 $-9\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$;青蒿琥酯与 STAT3、MMP9、SRC 和 CASP8 的结合比较稳定,其结合能均小于 $-9\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

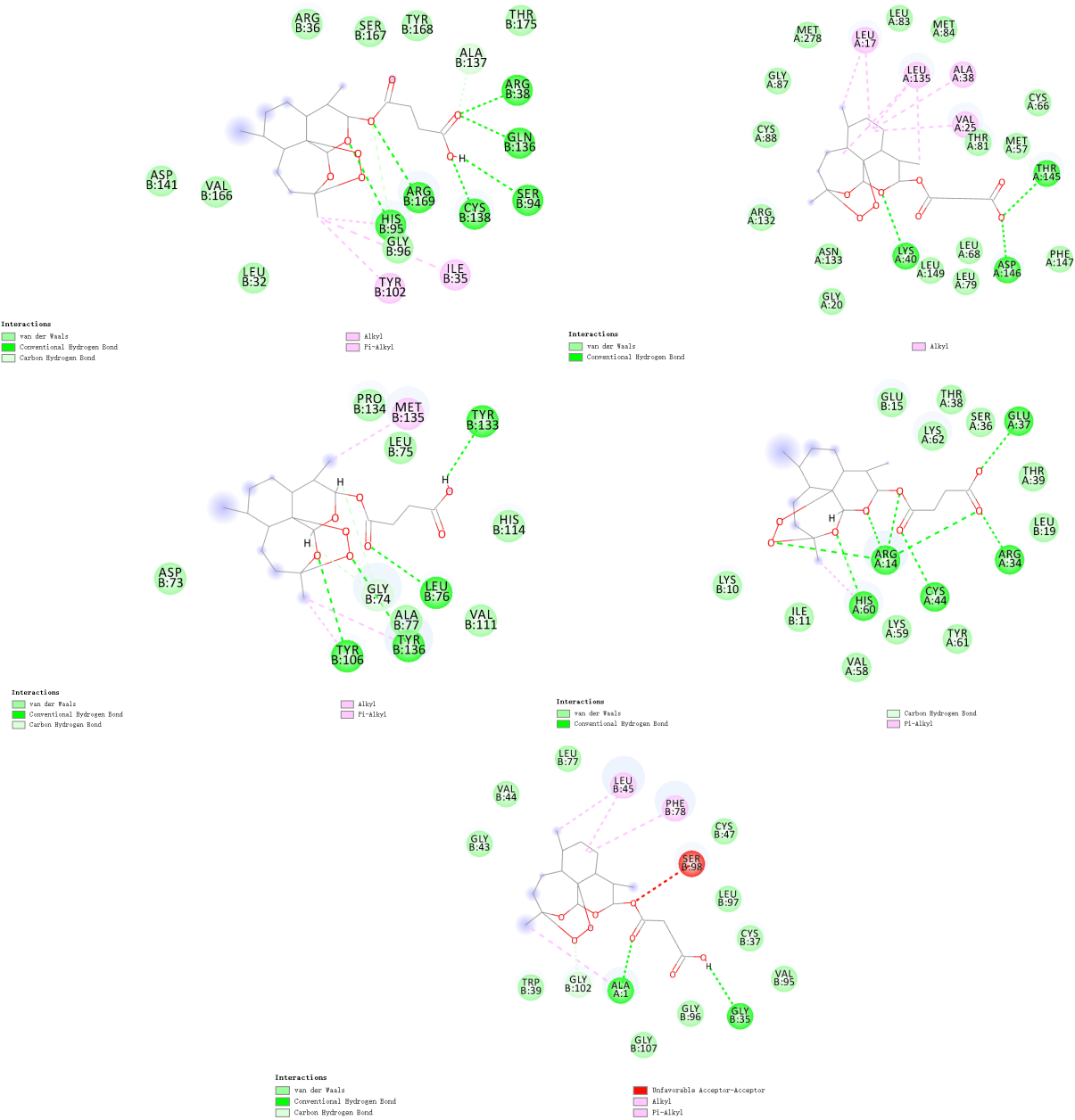


Figure 4. Schematic diagram of molecular docking
图 4. 分子对接示意图

Table 2. Binding energy between artesunate and key target proteins
表 2. 青蒿琥酯与关键靶蛋白之间的结合能

化合物	靶点	结合能($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)
Compound	Target	Binding energy
青蒿琥酯	EGFR	-9.1

续表

STAT3	-7.0
MMP9	-7.4
SRC	-7.1
CASP8	-8.0

3.5. GO 富集分析

利用 R4.1.1 软件将筛选出的 34 个青蒿琥酯治疗在真菌性角膜炎的靶点进行 GO 富集分析，共获得 673 个细胞生物学过程。其中生物过程(Biological process) 577 个，细胞组分(Cellular component) 43 个，分子功能(Molecular function)53 个。在图 5 中，GO 功能分析的生物过程、细胞组分和分子功能的前 10 项过程以柱状图形式呈现(P < 0.05)。生物过程中，包含细胞对化学压力的反应、对紫外线的反应、细胞对活性氧的反应、细胞对非生物刺激的反应、细胞对环境刺激的反应、细胞对氧化应激的反应、对氧化应激的反应、对活性氧的反应、对光刺激的反应、细胞对紫外线的反应。细胞组涉及膜筏、膜微区、肽酶抑制剂复合物、纤毛细根、神经肌肉节点、肌节、褶皱膜、肌原纤维、焦点粘附、含胶原蛋白的细胞外基质。分子功能涵盖肽链内切酶活性、丝氨酸型肽酶活性、丝氨酸水解酶活性、丝氨酸型内肽酶活性、蛋白络氨酸激酶活性、胶原蛋白结合、DNA 结合转录因子结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合、金属内肽酶活性、转录辅助因子结合。

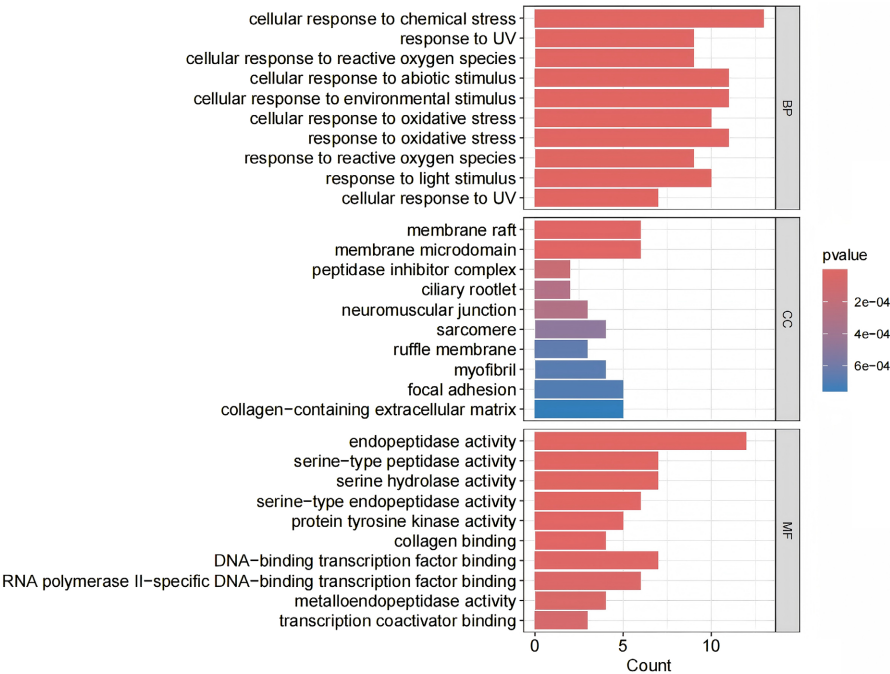


Figure 5. GO enrichment analysis results of ART in the treatment of FK (Top 10)
图 5. 青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎靶点 GO 富集分析结果(排名前 10)

3.6. KEGG 通路分析

利用 R4.1.1 软件应用 R 语言包对筛选出的 34 个青蒿琥酯治疗在真菌性角膜炎的关键靶点进行了 KEGG 富集分析，共识别出 79 条通路。通过 Bioconductor 中的 R 包，绘制了排列前 30 的 KEGG Pathway

的气泡图(图 6) ($P < 0.05$)。这些通路涵盖了 Relaxin、FoxO、TNF、HIF-1、Notch、Rap1 信号通路和细胞凋亡在内的关键生物学过程。

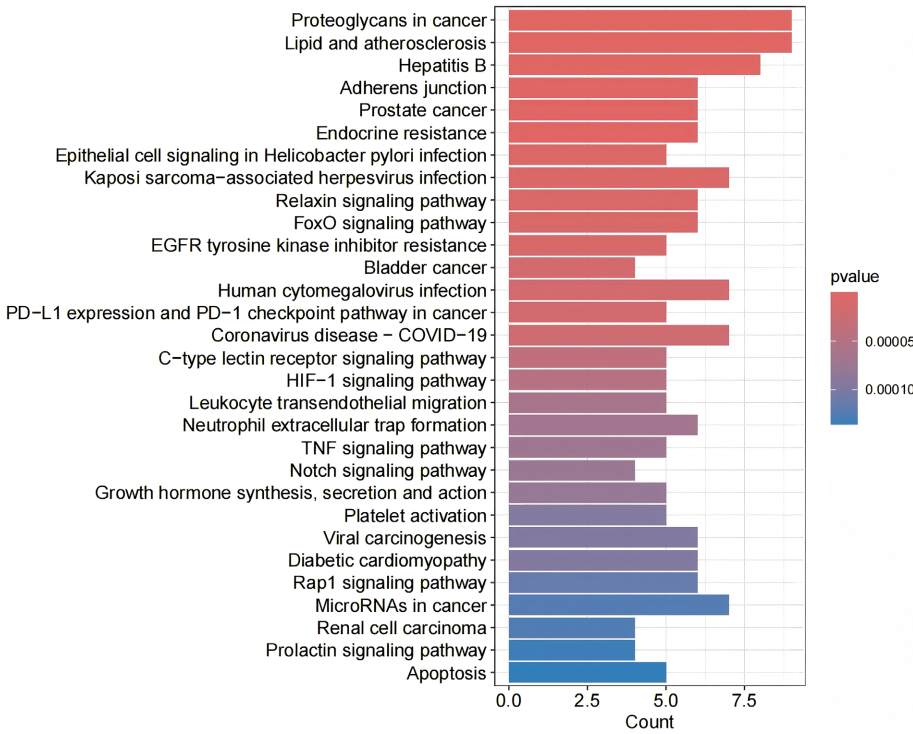


Figure 6. KEGG analysis results of ART targets for FK (Top 30)
图 6. 青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎靶点的 KEGG 分析结果(排名前 30)

4. 讨论

研究发现, 青蒿琥酯可以增强糖尿病大鼠视网膜的自噬, Beclin-1 表达和 LC3II/I 比值上调, p62 下调以及激活 AMPK/SIRT1 信号通路, 发挥抗炎、抗新生血管作用, 在大鼠模型中发挥治疗糖尿病视网膜病变(DR)的作用[8]; 此外, 戴京京等人发现在鼠肺烟曲霉病模型中, 青蒿琥酯可以抑制烟曲霉的活性并促进巨噬细胞清除烟曲霉菌[9], 骆万婷等人也发现, 青蒿琥酯在具有较好的抗真菌活性[10]。综合上述研究结果, 我们猜测青蒿琥酯通过抗真菌和抑制过度炎症在治疗真菌性角膜炎的发挥作用。疾病数据库中收集了真菌性角膜炎疾病目标, 发现在真菌性角膜炎和去青蒿琥酯有 34 个共同靶点, 被认为是青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的潜在靶点。利用 STRING 数据库构建蛋白互作网络并进行网络拓扑学分析, 研究发现 EGFR、STAT3、MMP9、SRC 和 CASP8 可能是青蒿琥酯发挥治疗真菌性角膜炎作用的核心靶点。EGFR 是表皮生长因子受体家族成员之一, 参与细胞增殖和信号传导。Liu 等人的研究[11]发现, 烟曲霉菌感染可以激活 EGFR, 刺激促炎细胞因子和趋化因子的产生, 增强 HSAE 细胞对烟曲霉菌的体外内吞作用。有研究[12]显示白色念珠菌侵袭宿主细胞, 诱导活化 EGFR-ERK1/2-c-Fos 途径, 介导 GM-CSF 和 G-CSF 的释放。STAT3 作为炎症因子和生长因子的下游细胞内效应因子, 调控细胞增殖、迁移、凋亡等基本过程[13]。研究显示, STAT3 参与调节慢性炎症, 阻断 STAT3 信号可显著降低 NLRP3 炎性体激活和 NLRP3 相关炎症[14]。IL-17 的产生被认为是抗真菌免疫的重要机制, STAT3 参与调节 Th17 细胞分化和功能[15]。值得关注的是, 多种类型的免疫细胞中缺乏 STAT3 可能会增加对烟曲霉的易感性, 如在 B 细胞中, STAT3 缺乏会损害 T 细胞依赖性 IgG 应答, 在巨噬细胞中缺乏 STAT3 会影响 IL-10 的产生[16]。

MMP-9 能促进角膜感染中新生血管的形成,抑制 MMP-9 的表达可减轻感染性角膜炎引起的角膜破坏和血管生成[17]。真菌感染过程中, Dectin-1 识别真菌表面的 β -葡聚糖,介导 SYK 和 SRC 信号转导通路,调节下游细胞因子的释放发挥对抗真菌的能力[18]。SRC 酪氨酸激酶也参与调控曲霉孢子的吞噬过程[19]。Caspase-8 被认为是凋亡信号的启动者,通过激活细胞凋亡途径和抑制抑制 NLRP3 炎性小体的激活发挥抗炎作用[20]。阻断 caspase-8,可以降低 MIP-1 和 MCP-1 的表达,减少巨噬细胞的募集,抑制 VEGF-A、TNF- α 和 IL-1 β 的表达,抑制角膜炎表达以及新生血管生成[21]。结合上述关键靶点基因的作用,我们大胆推测青蒿琥酯能够发挥治疗真菌性角膜炎的作用。

GO 富集分析结果表明,靶基因主要具有对刺激反应的调节、细胞外空间和酶活性等生物学功能。KEGG 通路分析结果表明,青蒿琥酯在治疗真菌性角膜炎过程中涉及多条信号通路,主要包括 Relaxin、FoxO、TNF、HIF-1、Notch、Rap1 信号通路等。Relaxin 介导许多生物作用,包括抗纤维化、血管扩张、血管生成、抗炎、抗凋亡和器官保护作用[22]。FoxO 因子是胰岛素通路中的下游调节因子[23],能与多种靶基因启动子结合,参与细胞能量的产生,恢复抗氧化应激的能力,以及调节细胞活力和增殖[24]。Li 等人的研究[25]发现,在白色念珠菌感染小鼠模型中,HIF-1 介导促炎巨噬细胞极化抵抗白色念珠菌的感染。Yao Ye 等人研究[26]也发现,HIF-1 因子通过抑制 NLRP3/IL-1 β 信号通路,从而平衡 Th 和 Treg 细胞的分化偏向性,发挥控制和清除烟曲霉菌以及抑制过度的炎症反应的作用。有研究表明,抑制 Notch 信号通路,可以增强巨噬细胞对酵母菌的吞噬和清除作用[27]。Wang 等人发现[28],Rap1 基因缺失改变了白色念珠菌细胞壁的组分完整性,影响了白色念珠菌生物膜的形成,抑制了巨噬细胞对孢子的识别和吞噬,降低相关炎症因子的表达,降低了白色念珠菌的毒力。

由此推测青蒿琥酯可能通过作用于上述通路,降低真菌负荷,抑制过度炎症反应,从而达到治疗真菌性角膜炎的效果。本研究仅使用现代生物信息学方法,通过使用网络药理学和分子对接方法探索青蒿琥酯在治疗真菌性角膜炎中的作用机制,但存在一定的局限性。一方面当前的网络信息技术还有待进一步完善,数据库数据的准确性和时效性还有待科学验证。另一方面研究还需要细胞实验以及动物实验进行验证。因此,本研究为青蒿琥酯的进一步开发和临床应用提供了重要的理论支持,也是进一步实验的研究基础。

5. 结论

本研究通过网络药理学和分子对接技术,初步探究了青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的潜在作用机制。该药物可能通过多组分、多靶点和多途径的方式发挥其药理作用。结果表明,青蒿琥酯主要作用于 EGFR、STAT3、MMP9、SRC 和 CASP8 等靶点,并调节 Relaxin、FoxO、TNF、HIF-1、Notch、Rap1 等信号通路等来治疗真菌性角膜炎。研究结果为进一步探索青蒿琥酯治疗真菌性角膜炎的作用机制提供了理论基础。然而,本研究也存在一些局限性,笔者仅通过数据库筛查和计算机模拟分析确定了作用靶点,尚未进行体内验证,因此,在后期研究中,需进一步通过细胞实验以及动物实验来证实其作用机制和效果。

参考文献

- [1] Brown, L., Leck, A.K., Gichangi, M., Burton, M.J. and Denning, D.W. (2021) The Global Incidence and Diagnosis of Fungal Keratitis. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, e49-e57. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30448-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30448-5)
- [2] Zhou, H., Zhang, H., Bi, M. and Zhang, W. (2024) The Role of PPAR in Fungal Keratitis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1454463. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1454463>
- [3] Yu, B., Li, C., Gu, L., Zhang, L., Wang, Q., Zhang, Y., et al. (2022) Eugenol Protects against *Aspergillus Fumigatus* Keratitis by Inhibiting Inflammatory Response and Reducing Fungal Load. *European Journal of Pharmacology*, **924**, Article 174955. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174955>
- [4] 李林林, 张会敏, 宋健, 张萧, 隋在云, 冯玉. 青蒿琥酯的抗炎作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,

- 2023, 29(12): 241-247.
- [5] Wang, X., Liu, H., Wang, G., Wu, P., Yan, T., Xie, J., *et al.* (2011) Effect of Artesunate on Endotoxin-Induced Uveitis in Rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **52**, 916-919. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5892>
- [6] Zhao, F., Wang, H., Kunda, P., Chen, X., Liu, Q. and Liu, T. (2013) Artesunate Exerts Specific Cytotoxicity in Retinoblastoma Cells via CD71. *Oncology Reports*, **30**, 1473-1482. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2574>
- [7] 戴京京, 周武碧, 李红林, 王兵, 张利利. 青蒿琥酯抗蜡螟烟曲霉感染自噬机制初步研究[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 287-290.
- [8] Li, L., Chen, J., Zhou, Y., Zhang, J. and Chen, L. (2021) Artesunate Alleviates Diabetic Retinopathy by Activating Autophagy via the Regulation of AMPK/SIRT1 Pathway. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **129**, 943-950. <https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1887266>
- [9] 戴京京, 王丹丹, 周武碧, 刘敏, 青蒿琥酯治疗肺烟曲霉感染自噬机制[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(2): 158-160, 171.
- [10] 骆万婷, 李海涛, 杨蓉娅, 青蒿素及其衍生物抗真菌研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2021, 14(1): 36-38.
- [11] Liu, H., Lin, J., Phan, Q.T., Bruno, V.M. and Filler, S.G. (2024) Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Governs the Host Inflammatory Response to Invasive Aspergillosis. *mBio*, **15**. <https://doi.org/10.1128/mbio.02671-24>
- [12] Nikou, S., Zhou, C., Griffiths, J.S., Kotowicz, N.K., Coleman, B.M., Green, M.J., *et al.* (2022) The *Candida albicans* Toxin Candidalysin Mediates Distinct Epithelial Inflammatory Responses through p38 and EGFR-ERK Pathways. *Science Signaling*, **15**, eabj6915. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abj6915>
- [13] Shi, M., Li, H., Liang, R., Lin, H. and Tang, Q. (2025) The Transcription Factor STAT3 and Aging: An Intermediate Medium. *Biogerontology*, **26**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1007/s10522-025-10193-3>
- [14] Luo, L., Wang, F., Xu, X., Ma, M., Kuang, G., Zhang, Y., *et al.* (2024) STAT3 Promotes NLRP3 Inflammasome Activation by Mediating NLRP3 Mitochondrial Translocation. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 1980-1990. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01298-9>
- [15] Guo, X., Mao, X., Tian, D., Liao, Y., Su, B., Ye, C., *et al.* (2022) *Cryptococcus neoformans* Infection Induces IL-17 Production by Promoting STAT3 Phosphorylation in CD4⁺ T Cells. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 872286. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872286>
- [16] Gohir, W., McTaggart, L., Kus, J.V., Mazzulli, T., Kumar, D., Humar, A., *et al.* (2021) Evaluating the Role of STAT3 in CD4⁺ T Cells in Susceptibility to Invasive Aspergillosis. *Infection and Immunity*, **89**. <https://doi.org/10.1128/iai.00035-21>
- [17] Yuan, X., Mitchell, B.M. and Wilhelmus, K.R. (2009) Expression of Matrix Metalloproteinases during Experimental *Candida albicans* Keratitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **50**, 737-742. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2390>
- [18] 李珣, 黄宇, 房丽丽, 马晓波, 黄朝阳, 宋秀宇. 蛋白激酶 C- δ 在 Dectin-1-Src-Syk 介导的巨噬细胞杀灭白假丝酵母菌中的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(12): 1622-1626.
- [19] Luther, K., Rohde, M., Sturm, K., Kotz, A., Heesemann, J. and Ebel, F. (2008) Characterisation of the Phagocytic Uptake of *Aspergillus fumigatus* Conidia by Macrophages. *Microbes and Infection*, **10**, 175-184. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2007.11.001>
- [20] Chen, H., Lin, Y., Chen, J., Luo, X., Kan, Y., He, Y., *et al.* (2024) Targeting Caspase-8: A New Strategy for Combating Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1501659. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1501659>
- [21] Tian, Y., Li, H., Liu, X., Xie, L., Huang, Z., Li, W., *et al.* (2020) Pharmacological Inhibition of Caspase-8 Suppresses Inflammation-Induced Angiogenesis in the Cornea. *Biomolecules*, **10**, Article 210. <https://doi.org/10.3390/biom10020210>
- [22] Valkovic, A.L., Bathgate, R.A., Samuel, C.S. and Kocan, M. (2019) Understanding Relaxin Signalling at the Cellular Level. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **487**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.12.017>
- [23] Sakaguchi, M. (2024) The Role of Insulin Signaling with FOXO and FOXK Transcription Factors. *Endocrine Journal*, **71**, 939-944. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej24-0205>
- [24] Link, W. and Ferreira, B.I. (2024) FOXO Transcription Factors: A Brief Overview. In: Link, W., Ed., *FOXO Transcription Factors*, Springer, 1-8. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4217-7_1
- [25] Li, C., Wang, Y., Li, Y., Yu, Q., Jin, X., Wang, X., *et al.* (2018) HIF1 α -Dependent Glycolysis Promotes Macrophage Functional Activities in Protecting against Bacterial and Fungal Infection. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 3603. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22039-9>
- [26] Ye, Y., Chen, Y., Sun, J., Zhang, H., Meng, Y., Li, W., *et al.* (2020) Hyperglycemia Suppresses the Regulatory Effect of Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Pulmonary *Aspergillus fumigatus* Infection. *Pathogens and Disease*, **78**, ftaa038.

<https://doi.org/10.1093/femspd/ftaa038>

- [27] Romera, L.M.D., Kaihami, G.H., Jannuzzi, G.P., de Almeida, J.R.F. and de Almeida, S.R. (2017) The Critical Role of Notch1-TLR 4 Signaling in the Inflammatory and Fungicidal Activity of Macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis* Strain Pb18. *Mycopathologia*, **182**, 797-807. <https://doi.org/10.1007/s11046-017-0154-4>
- [28] Wang, W., Lai, T., Wu, Y., Chen, Z., Tseng, K. and Lan, C. (2022) Associations of Rap1 with Cell Wall Integrity, Biofilm Formation, and Virulence in *Candida albicans*. *Microbiology Spectrum*, **10**, e0328522. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03285-22>