

# 基于网络药理学和分子对接探讨瑞香素治疗真菌性角膜炎的作用机制

王 瑶, 宋奎文\*

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月20日

## 摘 要

目的: 应用网络药理学方法研究瑞香素(Daphnetin)治疗真菌性角膜炎(Fungal keratitis, FK)的潜在作用机制。方法: 从SwissTargetPrediction数据库中查询瑞香素的潜在作用靶点, 应用OMIM和GeneCards数据库检索真菌性角膜炎的相关治疗靶点。将数据库数据合并去重后, 通过Venny 2.1.0平台绘制韦恩图获取交集靶点。利用STRING平台构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 将结果导入Cytoscape 3.10.3软件进行可视化分析及核心靶点筛选。使用R软件对交集靶点进行基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。最后使用Autodock vina对核心靶点与瑞香素进行分子对接验证。结果: 共获得瑞香素潜在作用靶点58个, 真菌性角膜炎相关靶点1114个, 瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在交集靶点15个。PPI网络包含15个节点和50条边, 经拓扑分析筛选出SRC、EGFR、AKT1、PTK2、BRAF等核心靶点。GO功能富集分析显示靶点主要涉及蛋白磷酸化正调控、肽基-酪氨酸磷酸化等生物过程, 以及膜筏、细胞前缘等细胞组分和蛋白酪氨酸激酶活性等分子功能。KEGG通路富集分析显示靶点显著富集于黏着斑通路、EGFR耐药通路、ErbB信号通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路等。分子对接结果显示瑞香素与SRC (-6.4 kcal/mol)、EGFR (-7.3 kcal/mol)、AKT1 (-5.9 kcal/mol)、PTK2 (-6.7 kcal/mol)、BRAF (-6.1 kcal/mol)均具有较好的结合活性。结论: 本研究预测了瑞香素治疗真菌性角膜炎的15个潜在靶点, 并初步探讨了其可能通过作用于SRC、EGFR、AKT1、PTK2、BRAF等核心靶点, 调控黏着斑通路、PI3K-Akt通路和MAPK通路, 影响免疫细胞迁移、炎症反应和氧化应激等过程, 从而发挥治疗作用。这为理解瑞香素治疗真菌性角膜炎的作用机制提供了科学依据和参考。

## 关键词

瑞香素, 真菌性角膜炎, 网络药理学, 分子对接, 炎症

## Mechanism of Daphnetin in the Treatment of Fungal Keratitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

\*通讯作者。

文章引用: 王瑶, 宋奎文. 基于网络药理学和分子对接探讨瑞香素治疗真菌性角膜炎的作用机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3652-3661. DOI: 10.12677/acm.2026.1641629

**Yao Wang, Kuiwen Song\***

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

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 20, 2026

**Abstract**

**Objective:** To investigate the potential molecular mechanism of Daphnetin in the treatment of fungal keratitis (FK) using a network pharmacology approach. **Methods:** Potential targets of Daphnetin were retrieved from the SwissTargetPrediction database, while disease-associated targets of fungal keratitis were collected from OMIM and GeneCards databases. After merging and removing duplicates, overlapping targets were identified and visualized using the Venny 2.1.0 platform. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed via the STRING database and further analyzed using Cytoscape 3.10.3 for visualization and screening of core targets. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using R software. Finally, molecular docking was conducted via AutoDock Vina to verify the binding affinity between Daphnetin and the identified core targets. **Results:** A total of 58 potential targets for Daphnetin and 1114 targets related to fungal keratitis were identified, resulting in 15 overlapping targets for the treatment of FK. The PPI network contained 15 nodes and 50 edges. Through topological analysis, core targets such as SRC, EGFR, AKT1, PTK2, and BRAF were identified. GO enrichment analysis indicated that these targets are primarily involved in biological processes, such as the positive regulation of protein phosphorylation and peptidyl-tyrosine phosphorylation; cellular components including membrane rafts and the cell leading edge; and molecular functions such as protein tyrosine kinase activity. KEGG analysis revealed that the targets were significantly enriched in the Focal adhesion, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, ErbB signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and MAPK signaling pathway. Molecular docking results showed that Daphnetin exhibited favorable binding activities with SRC (-6.4 kcal/mol), EGFR (-7.3 kcal/mol), AKT1 (-5.9 kcal/mol), PTK2 (-6.7 kcal/mol), and BRAF (-6.1 kcal/mol). **Conclusion:** This study predicted 15 potential targets for Daphnetin in treating fungal keratitis. The findings suggest that Daphnetin may exert its therapeutic effects by acting on core targets, such as SRC, EGFR, AKT1, PTK2, and BRAF, thereby modulating pathways like Focal adhesion, PI3K-Akt, and MAPK. These interactions likely influence immune cell migration, inflammatory responses, and oxidative stress, providing a scientific basis and reference for understanding the therapeutic mechanism of Daphnetin in fungal keratitis.

**Keywords****Daphnetin, Fungal Keratitis, Network Pharmacology, Molecular Docking, Inflammation**

Copyright © 2026 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**

真菌性角膜炎是一种由致病真菌引起的感染性角膜疾病，在发展中国家发病率较高，其主要致病原因与植物性角膜损伤有关[1][2]。其病理特征包括角膜溃疡、炎症细胞浸润等[3]。然而，目前临床上治疗真菌性角膜炎的一线药物如那他霉素等不仅存在较强的耐药性[4]，还存在生物利用度较低和刺激性过大

等问题[5] [6], 因此寻找新的治疗真菌性角膜炎的药物非常必要。真菌性角膜炎在中医学中属于“湿翳”范畴, 其病机以湿、热、毒为核心[7], 治疗当以清湿热、解毒邪为法[8]。瑞香科植物(如瑞香、祖师麻、了哥王)在传统应用中具有清热解毒、祛风除湿、活血止痛等功效[9]-[11], 这与现代药理研究证实其抗炎、抗氧化及促修复作用相契合, 为其治疗真菌性角膜炎提供了中医理论依据。

瑞香素是一种来源于瑞香科植物的香豆素类化合物, 具有抗炎、抗菌、免疫调节等多种生物活性[12]。在抗炎方面, 瑞香素可抑制环氧化酶和 5-脂氧化酶活性, 减少前列腺素和白三烯合成[13]; 在抗菌方面, 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等细菌具有一定抑制作用[14], 另外, 其所属的香豆素类化合物被证实具有直接抗真菌潜力, 能够通过干扰真菌生物膜的形成、抑制菌丝发育及破坏细胞壁完整性来削弱病原体的致病力[15] [16]; 在分子生物学机制研究方面, 瑞香素还能抑制酪氨酸蛋白激酶(如 EGFR)及下游 PKA、PKC 等激酶的活性[17], 能抑制 ERK1/ERK2 的促有丝分裂的信号传导[18]。这些特性提示瑞香素可能通过直接杀菌与间接调控炎症反应的双重途径发挥抗真菌性角膜炎作用, 然而其治疗作用及具体机制尚无人报道。

网络药理学是一种系统生物学的研究方法, 通过构建“药物-靶点-疾病”相互作用网络, 从整体水平预测药物的作用机制, 分子对接技术可以模拟小分子化合物与靶点蛋白的结合模式, 验证网络药理学的预测结果[19]。本研究运用网络药理学方法预测瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在靶点及信号通路, 并通过分子对接技术进行验证, 为瑞香素治疗真菌性角膜炎的作用机制研究提供理论依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 瑞香素相关靶点的筛选

以“Daphnetin”为关键词在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中检索, 获取瑞香素的 Canonical SMILES 结构式。将 SMILES 导入 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 物种设置为“Homo sapiens”, 预测瑞香素的潜在作用靶点。筛选 Probability > 0 的靶点。

### 2.2. 真菌性角膜炎相关靶点的筛选

以“fungal keratitis”为关键词, 分别在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库(<https://omim.org/>)中检索真菌性角膜炎的相关靶点。GeneCards 数据库中选取 Relevance score > 0 的靶点。将两个数据库获得的靶点合并, 去除重复值后获得真菌性角膜炎的疾病相关靶点。

### 2.3. 交集靶点的获取

将瑞香素的药物靶点与真菌性角膜炎的疾病靶点导入 Venny 2.1.0 平台(<https://bioinformatics.csic.es/tools/venny/>), 绘制韦恩图, 获得瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在交集靶点。

### 2.4. PPI 网络的构建与核心靶点筛选

将交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>), 物种设置为“Homo sapiens”, 构建蛋白质相互作用(PPI)网络。设置最小相互作用阈值为 0.4, 获得 PPI 网络数据。将结果导入 Cytoscape 3.10.3 软件进行可视化分析, 使用 cytohubba 插件计算网络的拓扑参数, 以度值(Degree)、介数中心度(Betweenness Centrality)和接近中心度(Closeness Centrality)均大于中位数为筛选标准, 获得核心靶点。

### 2.5. GO 和 KEGG 富集分析

使用 R 软件的 clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot 等软件包, 对交集靶点进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。以 p value < 0.05 为筛选条件, 获得显著

富集的 GO 条目和 KEGG 通路, 并对结果进行可视化。

## 2.6. “药物 - 靶点 - 疾病”网络构建

将瑞香素、交集靶点和真菌性角膜炎导入 Cytoscape 3.10.3 软件, 构建“药物 - 靶点 - 疾病”相互作用网络图, 直观展示瑞香素与靶点及疾病之间的关联。

## 2.7. 分子对接验证

从 PubChem 数据库下载瑞香素的 3D 结构(SDF 格式), 利用 chemdraw 3D (20.0)进行能量最小化, 保存为 PDB 格式。从 uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)筛选, PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载核心靶点蛋白的 3D 结构。利用 Pymol 对蛋白进行去水、去有机离子处理, 保存为 PDB 格式。利用 Autodock vina 进行分子对接, 对接结果输出为 PDBQT 格式。利用 Pymol 进行分子对接结果可视化分析。

## 3. 结果

### 3.1. 瑞香素与真菌性角膜炎交集靶点的获取结果

在 SwissTargetPrediction 数据库中获得瑞香素潜在作用靶点 58 个。同时, 在 GeneCards 和 OMIM 数据库中获得真菌性角膜炎相关靶点 1114 个。将药物靶点与疾病靶点导入 Venny 2.1.0 平台绘制韦恩图(图 1), 共获得瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在交集靶点 15 个。

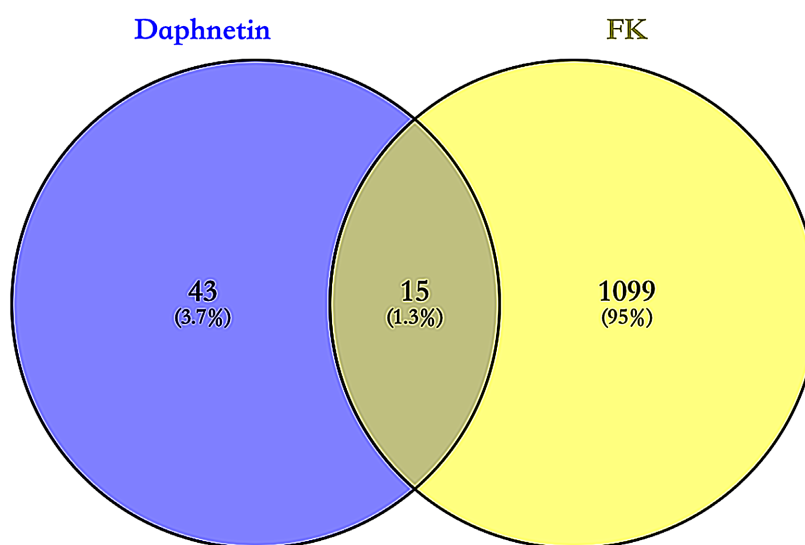
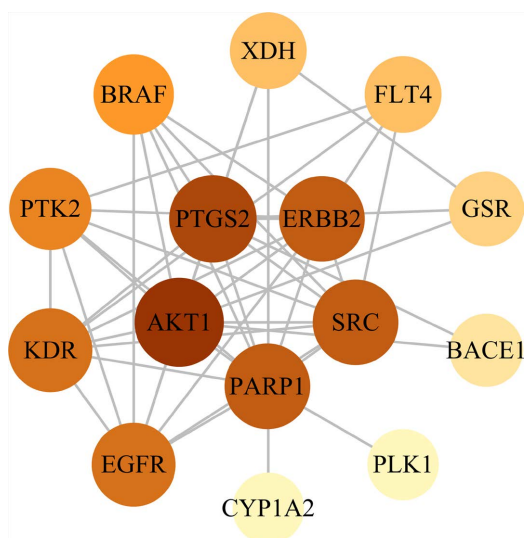


Figure 1. Venn diagram of overlapping targets between daphnetin and fungal keratitis

图 1. 瑞香素 - 真菌性角膜炎交集靶点韦恩图

### 3.2. PPI 网络构建及核心靶点筛选结果

将 15 个交集靶点导入 STRING 数据库构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 并将结果导入 Cytoscape 3.10.3 软件进行可视化分析(图 2)。PPI 网络共包含 15 个节点和 50 条边。图中节点越大、颜色越深代表其度值(Degree)越高, 在网络中越核心。运用 cytohubba 插件对网络进行拓扑分析, 以度值、介数中心度(Betweenness Centrality)和接近中心度(Closeness Centrality)均大于中位数为筛选标准, 共获得核心靶点 8 个。其中, 度值排名前 5 位的核心靶点分别为 SRC、EGFR、AKT1、PTK2、BRAF, 提示这些基因可能在瑞香素治疗真菌性角膜炎的过程中发挥关键作用。



**Figure 2.** PPI network of potential targets of daphnetin  
**图 2.** 瑞香素潜在靶点 PPI 网络图

### 3.3. GO 功能富集分析结果

为探究瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在作用机制,对 15 个交集靶点进行了 GO 功能富集分析。以  $p$  value < 0.05 为筛选标准,共富集到生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)条目若干。根据 Count 值排序,选取各分类排名前 10 的条目进行可视化展示(图 3)。结果显示,靶点主要参与蛋白质修饰过程的正调节、蛋白质磷酸化的正调节以及肽氨基酸修饰等生物过程;靶点主要定位于膜筏、膜微域、皱褶膜及细胞前缘等结构。这些区域是信号受体富集和细胞骨架动态重构的关键部位;靶点显著富集于蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性及生长因子结合等分子功能。

### 3.4. KEGG 通路富集分析结果

为进一步阐明瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在信号网络,我们对 15 个交集靶点进行了 KEGG 通路富集分析。以  $p$  value < 0.05 为筛选标准,共富集到显著通路 102 条,选取 Count 值排名前 20 的通路绘制条形图进行展示(图 4)。结果显示,交集靶点显著富集于多条与炎症调控、免疫细胞迁移及氧化应激相关的通路。其中,黏着斑通路富集程度最高,涉及 SRC、PTK2、EGFR、AKT1、BRAF 等多个核心基因;多条受体酪氨酸激酶(RTK)下游通路显著富集,包括 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药通路、ErbB 信号通路、VEGF 信号通路及 Rap1 信号通路;此外,经典炎症调控通路 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路和化学致癌-活性氧类通路也显著富集。

### 3.5. 药物-靶点-疾病网络构建结果

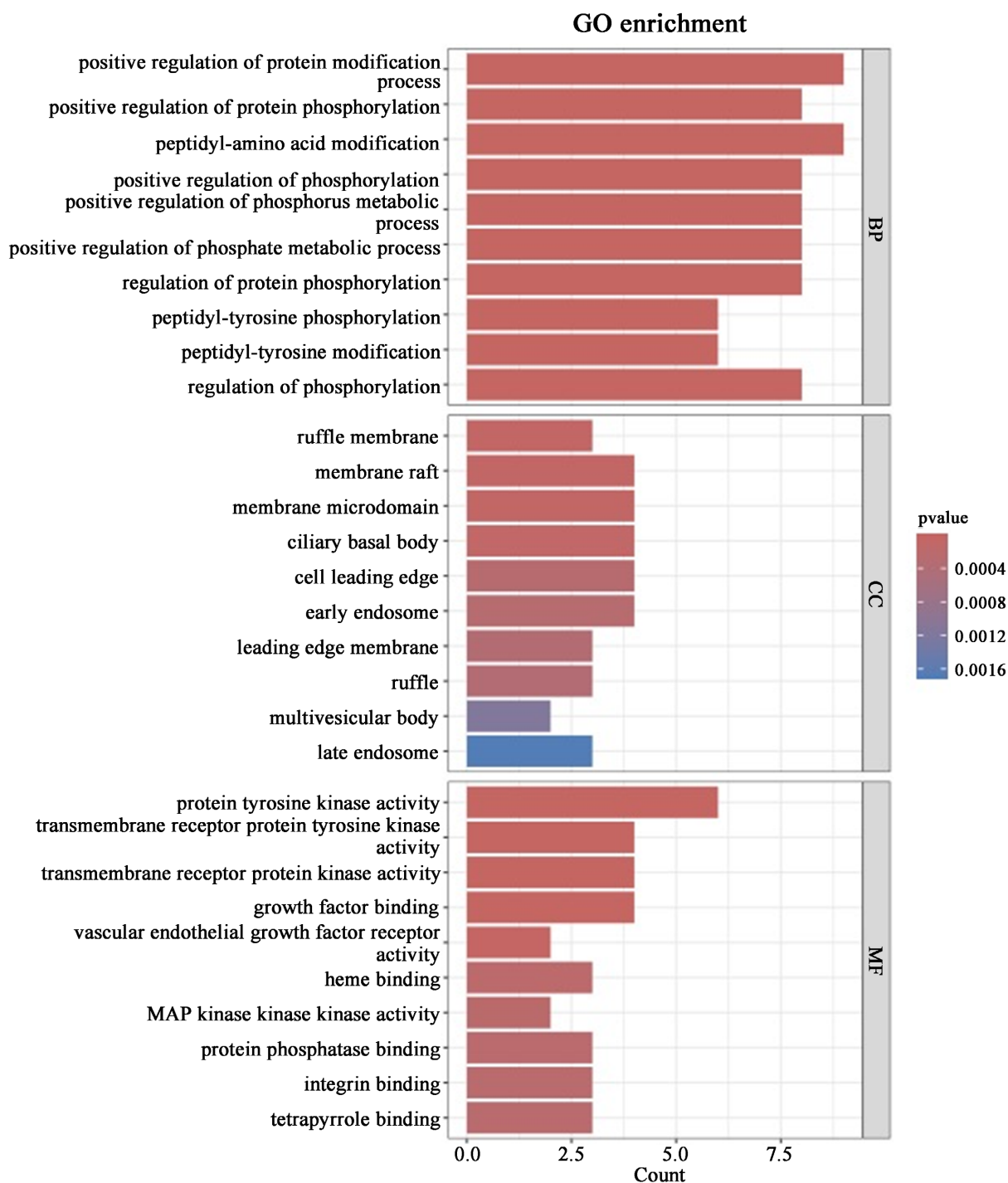
为了更加直观地展示瑞香素、潜在靶点与真菌性角膜炎之间的相互关系,将瑞香素、15 个交集靶点及真菌性角膜炎导入 Cytoscape 3.10.3 构建“瑞香素-靶点-真菌性角膜炎”相互作用网络(图 5)。网络图中,节点代表药物、靶点或疾病,边代表相互之间的作用关系。该网络直观地揭示了瑞香素通过多靶点作用于真菌性角膜炎的复杂调控关系,体现了瑞香素多靶点、多通路的治疗特点。

### 3.6. 分子对接结果分析

基于 PPI 网络拓扑分析结果,选择度值排名前 5 的核心靶点(SRC、EGFR、AKT1、PTK2、BRAF)与

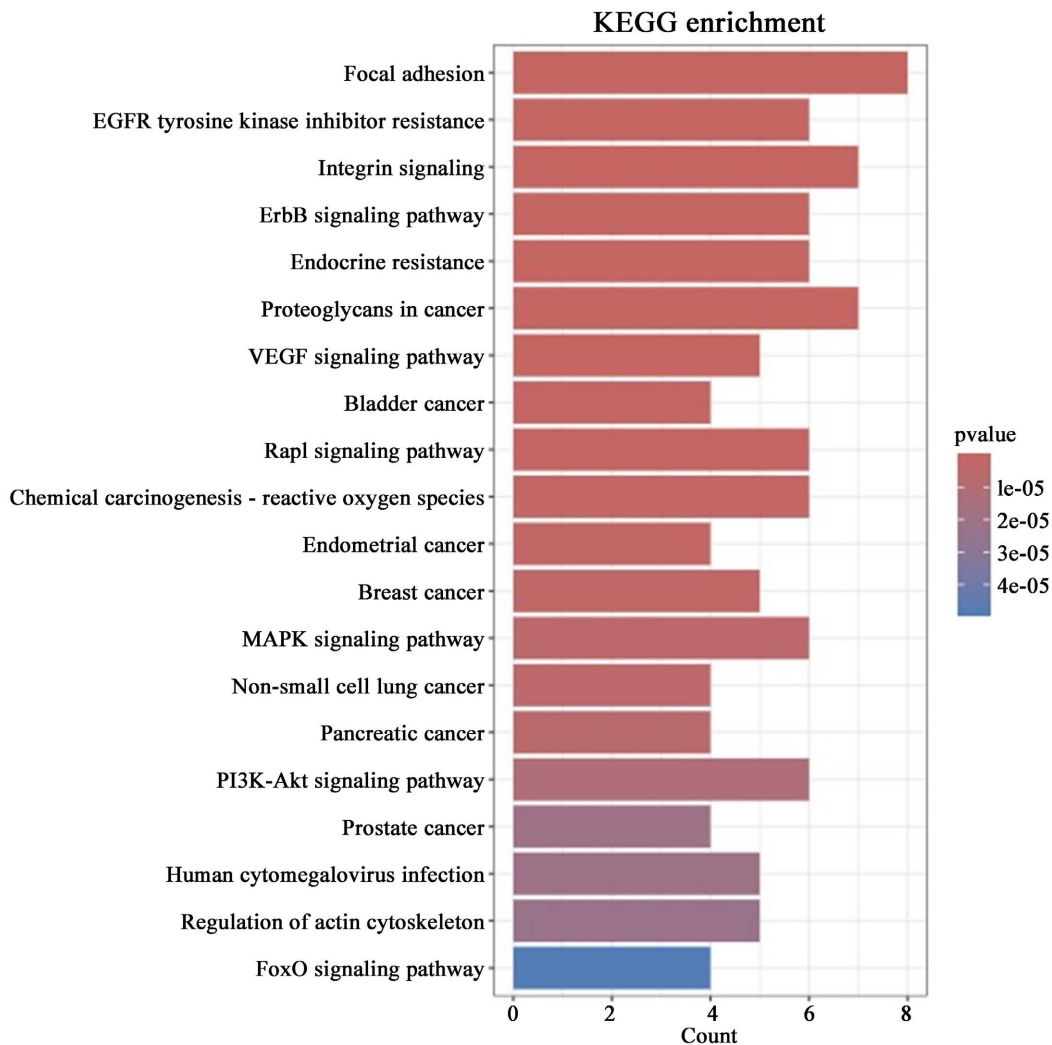
瑞香素进行分子对接验证。从 PDB 数据库下载靶点蛋白的 3D 结构, 从 PubChem 数据库获取瑞香素的 3D 结构, 使用 AutoDock 软件进行分子对接。结合能越低, 表示配体与受体的结合越稳定。一般认为结合能  $< -5.0$  kcal/mol 表明具有较好的结合活性。

分子对接结果显示(图 6), 瑞香素与 5 个核心靶点均具有较好的结合活性, 结合能均小于  $-5.0$  kcal/mol。

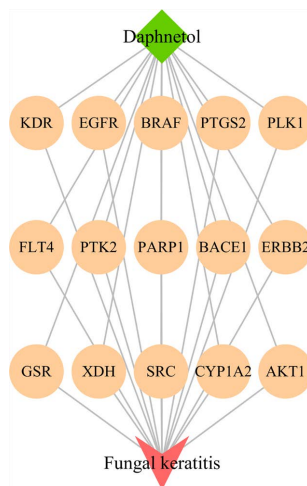


**Figure 3.** GO functional enrichment analysis of potential targets of daphnetin

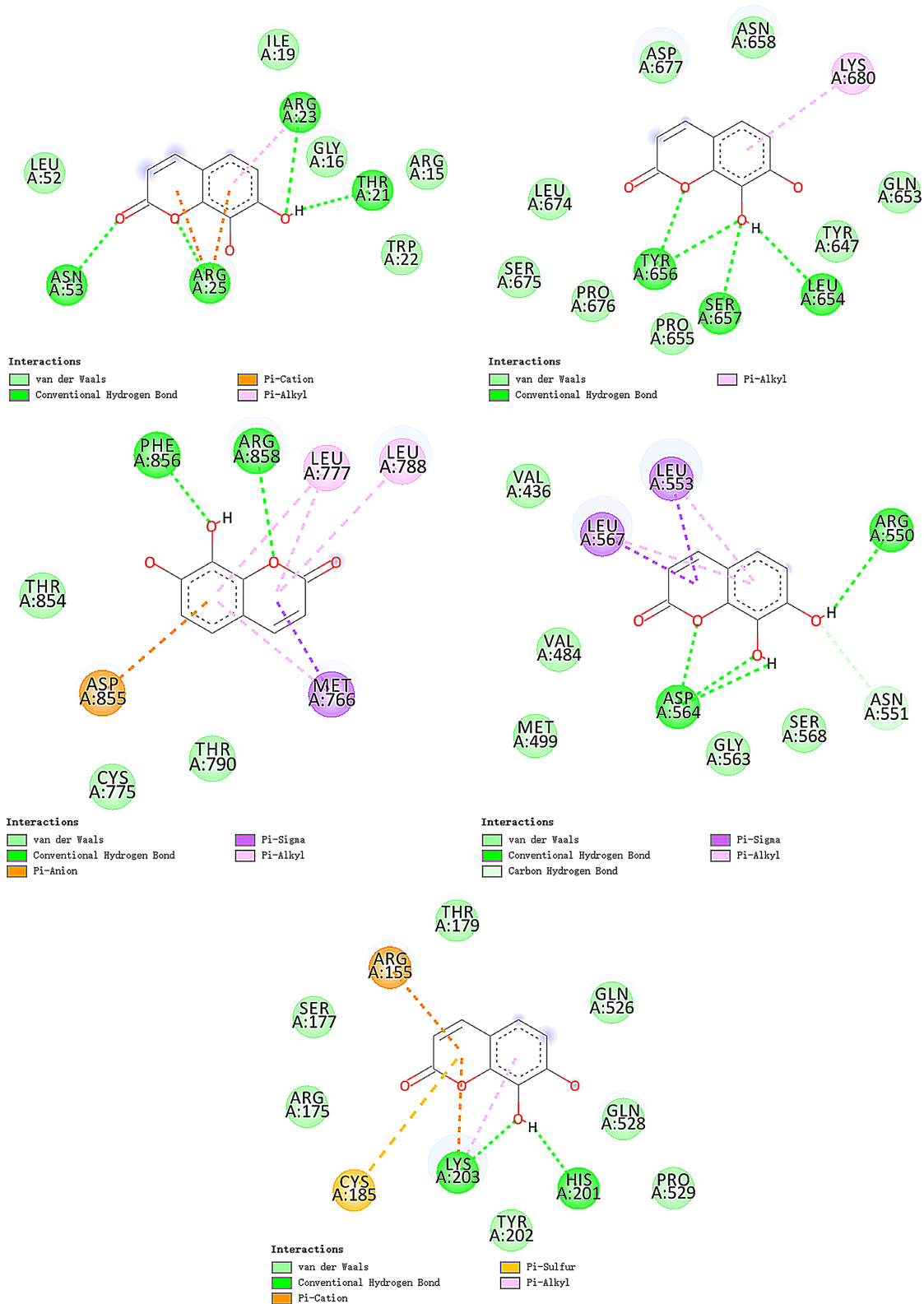
**图 3.** 瑞香素潜在靶点 GO 功能富集分析



**Figure 4.** KEGG pathway enrichment analysis of potential targets of daphnetin  
**图 4.** 瑞香素潜在靶点 KEGG 通路富集分析



**Figure 5.** Daphnetin-target-fungal keratitis network  
**图 5.** 瑞香素 - 靶点 - 真菌性角膜炎网络图



注: A: 瑞香素与 AKT1; B: 瑞香素与 BRAF; C: 瑞香素与 EGFR; D: 瑞香素与 PTK2; E: 瑞香素与 SRC

Figure 6. Molecular docking patterns of daphnetin with core targets

图 6. 瑞香素与核心靶点分子对接模式图

其中,与 EGFR 的结合能最低(-7.3 kcal/mol),提示瑞香素与 EGFR 具有最强的结合亲和力;与 PTK2(-6.7 kcal/mol)、SRC (-6.4 kcal/mol)、BRAF (-6.1 kcal/mol)和 AKT1 (-5.9 kcal/mol)也表现出稳定的结合能力。

#### 4. 讨论

真菌性角膜炎是一种危害严重的感染性角膜病变,其预后不良主要与局部过度炎症反应及免疫细胞浸润程度有关[20]。本研究通过网络药理学方法,系统预测了瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在靶点及信号通路,并通过分子对接技术进行了验证。本研究共获得瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在靶点 15 个。PPI 网络分析显示,这些靶点之间存在复杂的相互作用关系,形成紧密的调控网络。通过拓扑分析筛选出的核心靶点 SRC、EGFR、AKT1、PTK2 及 BRAF 在真菌性角膜炎的特异性病理演变中发挥关键作用。SRC 与 PTK2 是调控角膜浸润细胞迁移的核心蛋白;在真菌性角膜炎发病过程中,中性粒细胞从角膜缘向角膜基质的大规模趋化和浸润是导致角膜融解和溃疡的主要原因[21]。本研究中,瑞香素与 SRC 及 PTK2 展现出稳定的结合能力,提示其可能通过干预黏着斑的动态重构,减少炎症细胞在角膜基质的过度聚集,从而减轻角膜组织毁损。此外,EGFR 与 MAPK 信号通路的异常激活与真菌性角膜炎的炎症放大效应密切相关,真菌组分诱导产生的促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6)受 EGFR 及其下游 MAPK 的精确调控[22] [23]。瑞香素与 EGFR 极强的结合亲和力,表明其可能作为天然激酶抑制剂,通过阻断级联反应抑制炎症因子的暴发。

GO 功能富集分析显示,瑞香素治疗真菌性角膜炎的靶点显著参与了蛋白磷酸化的正向调节及肽基-酪氨酸磷酸化等核心生物过程。结合分子功能中突出的蛋白酪氨酸激酶活性,这一结果从生物学功能层面印证了瑞香素通过调控激酶磷酸化水平来干预炎症信号传导的机制,KEGG 富集分析显示的 MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路及 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药通路,不仅是通用的炎症信号转导途径,更是真菌性角膜炎宿主免疫反应的核心。在角膜接触真菌菌丝后,这些通路被迅速激活,诱导 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的大量表达。IL-6 是评估真菌性角膜炎严重程度及溃疡深度的关键生物标志物[24],而 TNF- $\alpha$  则能直接诱导角膜上皮细胞凋亡。瑞香素通过协同调控上述通路,能够从转录水平下调这些特异性细胞因子的表达,从而阻断过度炎症反应对角膜上皮屏障的持续破坏。此外,PI3K-Akt 通路的显著富集也揭示了瑞香素在应对真菌诱导的氧化应激中的潜力,通过调节细胞存活信号,保护角膜细胞免受氧化损伤导致的坏死。同时,瑞香素与 SRC、PTK2 的良好结合及其对黏着斑通路的调节,也为其在调控免疫细胞迁移和促进角膜上皮修复方面的临床潜力提供了理论依据。

综上所述,本研究通过网络药理学和分子对接方法,预测了瑞香素治疗真菌性角膜炎的潜在靶点及信号通路。结果表明,瑞香素可能通过作用于 SRC、EGFR、AKT1、PTK2、BRAF 等核心靶点,调控黏着斑通路、PI3K-Akt 通路、MAPK 通路等,影响免疫细胞迁移、炎症反应和氧化应激等多个生物学过程,从而发挥治疗真菌性角膜炎的作用。这些发现为瑞香素治疗真菌性角膜炎的机制研究提供了理论依据,也为后续实验验证奠定了基础。尽管本研究聚焦于宿主免疫炎症反应,而基于既往针对香豆素类化合物的研究,瑞香素极可能还兼具直接抗真菌活性,即通过干扰致病真菌生物膜的构建、抑制菌丝演变及削弱细胞壁完整性等多重途径直接削弱病原体的致病力,这种多维度、多靶点的作用机制使其在治疗真菌性角膜炎方面具有广阔的应用前景,值得进一步开展体外抑菌实验予以验证。

#### 参考文献

- [1] Bisen, A.C., Sanap, S.N., Agrawal, S., Biswas, A., Mishra, A., Verma, S.K., *et al.* (2024) Etiopathology, Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Fungal Keratitis. *ACS Infectious Diseases*, **10**, 2356-2380. <https://doi.org/10.1021/acsinfeedis.4c00203>
- [2] Renukuntla, S.V., Karanje, N. and Patil, S.R. (2017) Mycotic Keratitis in Patients Attending a Tertiary Care Hospital. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, **6**, 1665-1670. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.610.201>

- [3] Kumar, J. and Srivastava, N. (2020) Etiology, Risk Factor, Diagnosis and Treatment Outcome of Fungal Corneal Ulcer in Tertiary Care Centre. <https://www.semanticscholar.org/paper/%E2%80%9CEtiology%2C-Risk-Factor%2C-Diagnosis-and-Treatment-of-Kumar-Srivastava/1c589802fbaf3949b529f4c5dbef0676482bd2aa>
- [4] Thomas, P.A. (2003) Current Perspectives on Ophthalmic Mycoses. *Clinical Microbiology Reviews*, **16**, 730-797. <https://doi.org/10.1128/cmr.16.4.730-797.2003>
- [5] Cai, C., Youssef, A.A.A., Joshi, P.H., Varner, C., Dudhipala, N. and Majumdar, S. (2024) Improved Topical Ophthalmic Natamycin Suspension for the Treatment of Fungal Keratitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, **40**, 67-77. <https://doi.org/10.1089/jop.2023.0092>
- [6] Mascarenhas, M., Chaudhari, P. and Lewis, S.A. (2023) Natamycin Ocular Delivery: Challenges and Advancements in Ocular Therapeutics. *Advances in Therapy*, **40**, 3332-3359. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02541-x>
- [7] 何继武, 刘爽, 程俊平. 龙胆泻肝汤联合结膜瓣遮盖治疗真菌性角膜溃疡的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2014, 24(6): 423-425.
- [8] 王琦, 谭亚芹, 赵凯. 丹溪玉屏风颗粒联合纳他霉素治疗真菌性角膜炎的临床效果观察[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 110-113.
- [9] 张伟. 金边瑞香活性成分提取分离及抗氧化活性研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2008.
- [10] 蔺莉. 祖师麻凝胶膏剂的制备工艺及其药效学研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [11] 耿立冬. 了哥王化学成分及天麻炮制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2006.
- [12] 郑茂, 邹玉, 傅颖媛. 瑞香素药理作用的研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(4): 790-794.
- [13] 胡红锋, 詹雅珍, 丁金囡, 等. 瑞香素改善结肠炎疗效的临床观察及机制初探[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(5): 223-230.
- [14] 范军红. 瑞香素温敏凝胶的制备及体外抗菌活性研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2025.
- [15] Xu, K., Wang, J.L., Chu, M.P. and Jia, C. (2019) Activity of Coumarin against *Candida Albicans* Biofilms. *Journal de Mycologie Médicale*, **29**, 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.12.003>
- [16] Lemos, A.S.O., Florêncio, J.R., Pinto, N.C.C., Campos, L.M., Silva, T.P., Grazul, R.M., *et al.* (2020) Antifungal Activity of the Natural Coumarin Scopoletin against Planktonic Cells and Biofilms from a Multidrug-Resistant *Candida Tropicalis* Strain. *Frontiers in Microbiology*, **11**, Article 1525. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01525>
- [17] Yang, E.B., Zhao, Y.N., Zhang, K. and Mack, P. (1999) Daphnetin, One of Coumarin Derivatives, Is a Protein Kinase Inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **260**, 682-685. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0958>
- [18] Finn, G.J., Creaven, B.S. and Egan, D.A. (2004) Daphnetin Induced Differentiation of Human Renal Carcinoma Cells and Its Mediation by P38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Biochemical Pharmacology*, **67**, 1779-1788. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.01.014>
- [19] 陈健, 陈启龙. 网络药理学在中医药研究中的现状及思考[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(5): 1-6, 13.
- [20] Soliman, A.M. and Barreda, D.R. (2022) Acute Inflammation in Tissue Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 641. <https://doi.org/10.3390/ijms24010641>
- [21] Ratitong, B. and Pearlman, E. (2021) Pathogenic *Aspergillus* and *Fusarium* as Important Causes of Blinding Corneal Infections—The Role of Neutrophils in Fungal Killing, Tissue Damage and Cytokine Production. *Current Opinion in Microbiology*, **63**, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.07.018>
- [22] Sey, E., Willment, J.A. and Brown, G.D. (2024) Mammalian Pattern Recognition Receptors (PRRs) Involved in Recognition of Fungi. In: Brakhage, A.A., Kniemeyer, O. and Zipfel, P.F., Eds., *Human and Animal Relationships*, Springer, 157-191. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-64853-3\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-031-64853-3_8)
- [23] Kontoyiannis, D.P. and Walsh, T.J. (2026) Mucormycosis. *New England Journal of Medicine*, **394**, 684-698. <https://doi.org/10.1056/nejmra2412565>
- [24] Xu, Q., Hu, L., Lin, J., Jiang, N., Peng, X., Li, C., *et al.* (2022) NADPH Oxidase 2 Plays a Protective Role in Experimental *Aspergillus Fumigatus* Keratitis in Mice through Killing Fungi and Limiting the Degree of Inflammation. *International Journal of Ophthalmology*, **15**, 1044-1052. <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.07.02>