

# 基于网络药理学和分子对接探讨绿原酸治疗真菌性角膜炎的作用机制

孙于轩, 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: 运用网络药理学和分子对接方法探讨绿原酸(Chlorogenic acid, CGA)治疗真菌性角膜炎(fungal keratitis, FK)的潜在作用机制。方法: 通过SwissTargetPrediction等数据库检索绿原酸的潜在作用靶点, 利用GeneCards、OMIM等数据库筛选真菌性角膜炎相关靶点, 取交集后获得绿原酸治疗真菌性角膜炎的共同靶点, 并绘制韦恩图。将共同靶点导入STRING数据库构建蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络, 借助Cytoscape软件筛选核心靶点。进一步应用R软件进行基因本体论(Gene Ontology, GO)功能富集分析和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, 并采用AutoDock软件对核心靶点与绿原酸进行分子对接验证。结果: 共筛得绿原酸与真菌性角膜炎的共同靶点93个。PPI网络分析显示, TNF、IL6、IL1B、AKT1、TP53、EGFR、MMP9、NFKB1、BCL2和ALB等靶点处于网络核心位置。GO富集分析结果提示, 共同靶点主要涉及炎症反应调节、对外源刺激反应、细胞黏附正调控、MAPK级联正调控及氧化还原相关过程。KEGG富集分析显示, 相关靶点主要富集于TNF signaling pathway、IL-17 signaling pathway、NOD-like receptor signaling pathway和HIF-1 signaling pathway等通路。分子对接结果表明, 绿原酸与10个核心靶点均具有较好的结合活性, 结合能均小于0 kcal/mol, 其中与MMP9、AKT1、IL6和EGFR的结合活性相对较强。结论: 本研究初步揭示了绿原酸治疗真菌性角膜炎具有多靶点、多通路协同作用的特点, 其机制可能主要与调控炎症反应、减轻应激损伤及促进组织修复有关。本研究为进一步阐明绿原酸治疗真菌性角膜炎的分子机制及后续实验研究提供了理论依据。

## 关键词

绿原酸, 真菌性角膜炎, 网络药理学, 分子对接, 炎症

## Exploration on the Chlorogenic Acid in Treating Fungal Keratitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

\*通讯作者。

文章引用: 孙于轩, 宋奎文. 基于网络药理学和分子对接探讨绿原酸治疗真菌性角膜炎的作用机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3617-3626. DOI: 10.12677/acm.2026.1641626

## Yuxuan Sun, 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 mechanism of chlorogenic acid (CGA) in the treatment of fungal keratitis (FK) by using network pharmacology and molecular docking approaches. **Methods:** Potential targets of chlorogenic acid were retrieved from databases such as SwissTargetPrediction, while FK-related targets were collected from GeneCards, OMIM, and other databases. The intersection of drug targets and disease targets was identified as the common targets of CGA against FK, and a Venn diagram was constructed. These common targets were imported into the STRING database to establish a protein-protein interaction (PPI) network, and core targets were further screened using Cytoscape software. Subsequently, Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using R software. In addition, molecular docking between CGA and the core targets was conducted using AutoDock software for validation. **Results:** A total of 93 common targets between chlorogenic acid and fungal keratitis were identified. PPI network analysis showed that TNF, IL6, IL1B, AKT1, TP53, EGFR, MMP9, NFKB1, BCL2, and ALB were located at the core positions of the network. GO enrichment analysis indicated that the common targets were mainly involved in regulation of inflammatory response, response to exogenous stimuli, positive regulation of cell adhesion, positive regulation of the MAPK cascade, and oxidation-reduction-related processes. KEGG enrichment analysis revealed that the related targets were mainly enriched in the TNF signaling pathway, IL-17 signaling pathway, NOD-like receptor signaling pathway, and HIF-1 signaling pathway. Molecular docking results demonstrated that chlorogenic acid exhibited good binding activity with all 10 core targets, with binding energies all below 0 kcal/mol, among which the binding affinities with MMP9, AKT1, IL6, and EGFR were relatively stronger. **Conclusion:** This study preliminarily revealed that chlorogenic acid may exert therapeutic effects on fungal keratitis through a multi-target and multi-pathway synergistic mechanism. Its potential mechanism may be mainly related to the regulation of inflammatory responses, alleviation of stress-induced injury, and promotion of tissue repair. This study provides a theoretical basis for further elucidating the molecular mechanism of chlorogenic acid in the treatment of fungal keratitis and for subsequent experimental research.

### Keywords

Chlorogenic Acid, 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(fungal keratitis, FK)是一类由真菌感染所致的严重感染性角膜病, 具有起病隐匿、炎症反应重、角膜基质破坏明显及致盲率高等特点。常导致角膜瘢痕、穿孔甚至眼球摘除, 给患者视功能及生活质量带来严重影响[1]。目前, 真菌性角膜炎的临床治疗仍以局部或全身抗真菌药物为主。值得注意的是, 真菌性角膜炎的病理过程并非单纯由病原体持续增殖所致, 还伴随宿主炎症反应放大、免疫失衡、

氧化应激增强及角膜组织损伤修复障碍等复杂机制[2]。因此, 探索兼具抗炎、抗氧化应激和组织保护潜力的新型活性分子, 对于真菌性角膜炎的干预具有重要意义。

绿原酸(chlorogenic acid, CGA)是一种广泛存在于多种药食同源植物中的天然酚酸类化合物, 具有较好的抗炎、抗氧化、抗菌及组织保护等生物学活性[3]。已有研究表明, 绿原酸能够调控 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NO、PGE2 等炎症介质的表达, 并影响 NF- $\kappa$ B、MAPK、Nrf2 等关键信号通路, 在多种炎症性和损伤性疾病中表现出一定的治疗潜力[4] [5]。基于其多靶点、多环节的药理作用特征, 绿原酸有望成为感染相关炎症性眼表疾病的潜在候选活性成分。然而, 绿原酸在真菌性角膜炎中的潜在作用靶点及分子机制目前仍缺乏系统阐释。

网络药理学强调从“多靶点-多通路-整体调控”的角度揭示天然产物或中药活性成分的作用机制, 尤其适用于复杂疾病和多环节干预机制的研究。结合分子对接技术, 可进一步从蛋白-配体空间结合层面验证活性成分与关键靶点之间的相互作用合理性, 从而为作用机制研究提供更系统的理论依据。

基于此, 本研究采用网络药理学联合分子对接的方法, 筛选绿原酸治疗真菌性角膜炎的潜在作用靶点, 构建蛋白互作网络, 开展 GO 和 KEGG 富集分析, 并对核心靶点进行分子对接验证, 以期从系统生物学层面揭示绿原酸干预真菌性角膜炎的可能分子机制, 为其进一步实验研究及潜在临床应用提供理论参考。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 绿原酸及真菌性角膜炎相关靶点的筛选与收集

以绿原酸(chlorogenic acid)为研究对象, 在 PubChem 数据库中检索其 Canonical SMILES、2D 结构及 3D 结构信息。将 Canonical SMILES 分别导入 SwissTargetPrediction 和 SEA 数据库进行潜在靶点预测, 并筛选概率大于 0 的结果; 同时将绿原酸 2D 结构导入 PharmMapper 平台进行靶点预测, 并通过 HERB 数据库对活性成分靶点进行补充。将各数据库获得的药物相关靶点汇总后进行标准化处理及合并去重, 构建绿原酸相关靶点数据库。以“Fungal keratitis”为关键词, 在 GeneCards 和 OMIM 数据库中检索真菌性角膜炎相关靶点, 筛选相关结果后合并去重, 构建真菌性角膜炎疾病靶点数据库。

### 2.2. 获取交集靶点并绘制韦恩图

将绿原酸相关靶点与真菌性角膜炎疾病靶点导入 Venny 2.1.0 平台进行交集分析, 筛选药物-疾病共同靶点, 并绘制韦恩图, 用于展示绿原酸与真菌性角膜炎之间的潜在共同作用靶点。

### 2.3. PPI 网络的构建与分析

将交集靶点导入 STRING 数据库, 设定物种为人类(Homo sapiens), 最低互作可信度设为 0.4, 其余参数采用默认设置, 构建蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络。将 STRING 导出的结果导入 Cytoscape 软件进行可视化分析, 构建 PPI 网络图。进一步利用 Cytoscape 中 CytoNCA 插件对 PPI 网络进行拓扑分析, 计算各节点的度中心性(Degree centrality, DC)、中介中心性(Betweenness centrality, BC)和接近中心性(Closeness centrality, CC)等参数, 以评估节点在网络中的重要性。结合拓扑参数筛选核心靶点, 并绘制核心靶点拓扑分析图。

### 2.4. GO 和 KEGG 富集分析

利用 RStudio 软件及其相关程序包“ggplot2”“clusterProfiler”“enrichplot”和“org.Hs.eg.db”, 对交集靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能富集分析和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。以  $Padj < 0.05$  为筛选条件, 对显著富集条目进行筛

选, 并绘制 GO 和 KEGG 富集分析的柱状图及气泡图。

## 2.5. 药物 - 靶点 - 疾病网络构建

将绿原酸、真菌性角膜炎及交集靶点导入 Cytoscape 软件, 构建“药物 - 靶点 - 疾病”网络, 并对网络节点与边的关系进行可视化展示。通过网络分析, 明确绿原酸与真菌性角膜炎相关靶点之间的潜在关联, 为阐释其多靶点协同作用特征提供依据。

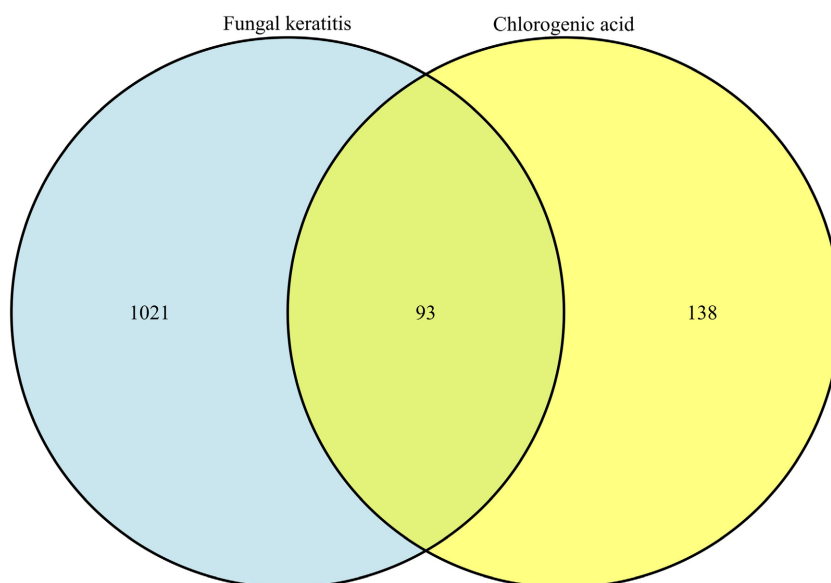
## 2.6. 分子对接

在 PubChem 数据库中获取绿原酸的 3D 结构, 并利用 OpenBabel 3.1.1 将其转换为 mol2 格式。根据 PPI 网络拓扑分析结果筛选核心靶点, 在 RCSB PDB 数据库中下载相应蛋白的三维晶体结构。采用 PyMOL 2.5 软件对蛋白结构进行去水、加氢等预处理后保存, 再利用 AutoDock Tools 软件进行分子对接分析。根据结合能大小评价绿原酸与核心靶点之间的结合活性, 并对结合模式进行可视化展示。

## 3. 结果

### 3.1. 绿原酸与真菌性角膜炎交集靶点的获取结果

通过 SwissTargetPrediction、SEA、PharmMapper 及相关数据库对绿原酸潜在作用靶点进行预测, 并对不同来源所得靶点进行合并去重后, 共获得绿原酸相关靶点 231 个。以“Fungal keratitis”为关键词, 在 GeneCards 和 OMIM 数据库中检索真菌性角膜炎相关靶点, 合并去重后共获得疾病相关靶点 1114 个。将绿原酸作用靶点与真菌性角膜炎疾病靶点导入 Venny 2.1.0 平台进行交集分析, 结果获得共同靶点 93 个(图 1)。

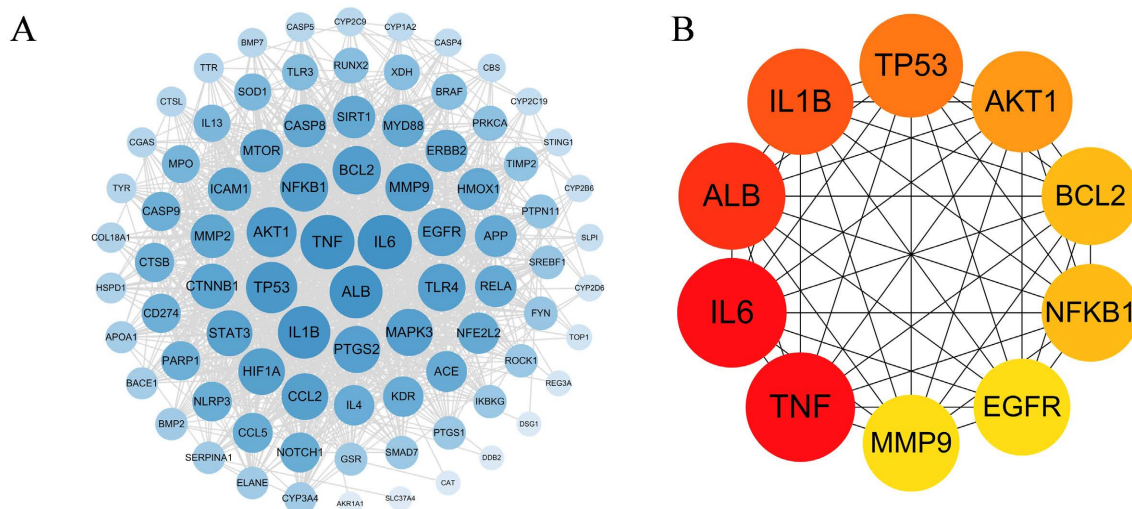


**Figure 1.** Venn diagram of the potential targets of chlorogenic acid and fungal keratitis. Note: The left circle represents the potential targets related to fungal keratitis, including 1021 unique targets; the right circle represents the targets related to chlorogenic acid, including 138 unique targets; the overlapping region in the middle indicates the common targets, with a total of 93 shared targets. After merging and counting, there were 231 potential targets of chlorogenic acid and 1114 targets related to fungal keratitis

**图 1.** 绿原酸与真菌性角膜炎潜在作用靶点的韦恩图。注: 左侧为真菌性角膜炎潜在作用靶点, 其中独有靶点 1021 个; 右侧为绿原酸相关靶点, 其中独有靶点 138 个; 中间重叠部分为共同靶点, 共 93 个。合并统计后, 绿原酸潜在作用靶点共 231 个, 真菌性角膜炎相关靶点共 1114 个

### 3.2. PPI 网络构建与核心靶点分析结果

将共同靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络, 并借助 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化分析。结果显示, 共同靶点之间存在较为复杂的相互作用关系(图 2(A))。进一步采用 CytoNCA 插件对网络拓扑特征进行分析, 以度中心性(DC)、中介中心性(BC)和接近中心性(CC)均高于中位数为筛选条件, 最终获得 10 个核心靶点, 分别为 ALB、IL6、TNF、IL1B、TP53、AKT1、BCL2、NFKB1、EGFR 和 MMP9。这些靶点在网络中处于较为关键的位置, 可能在绿原酸治疗真菌性角膜炎的过程中发挥重要作用(图 2(B))。



**Figure 2.** PPI network of the common targets of chlorogenic acid in the treatment of fungal keratitis (A) and the core target network (B)

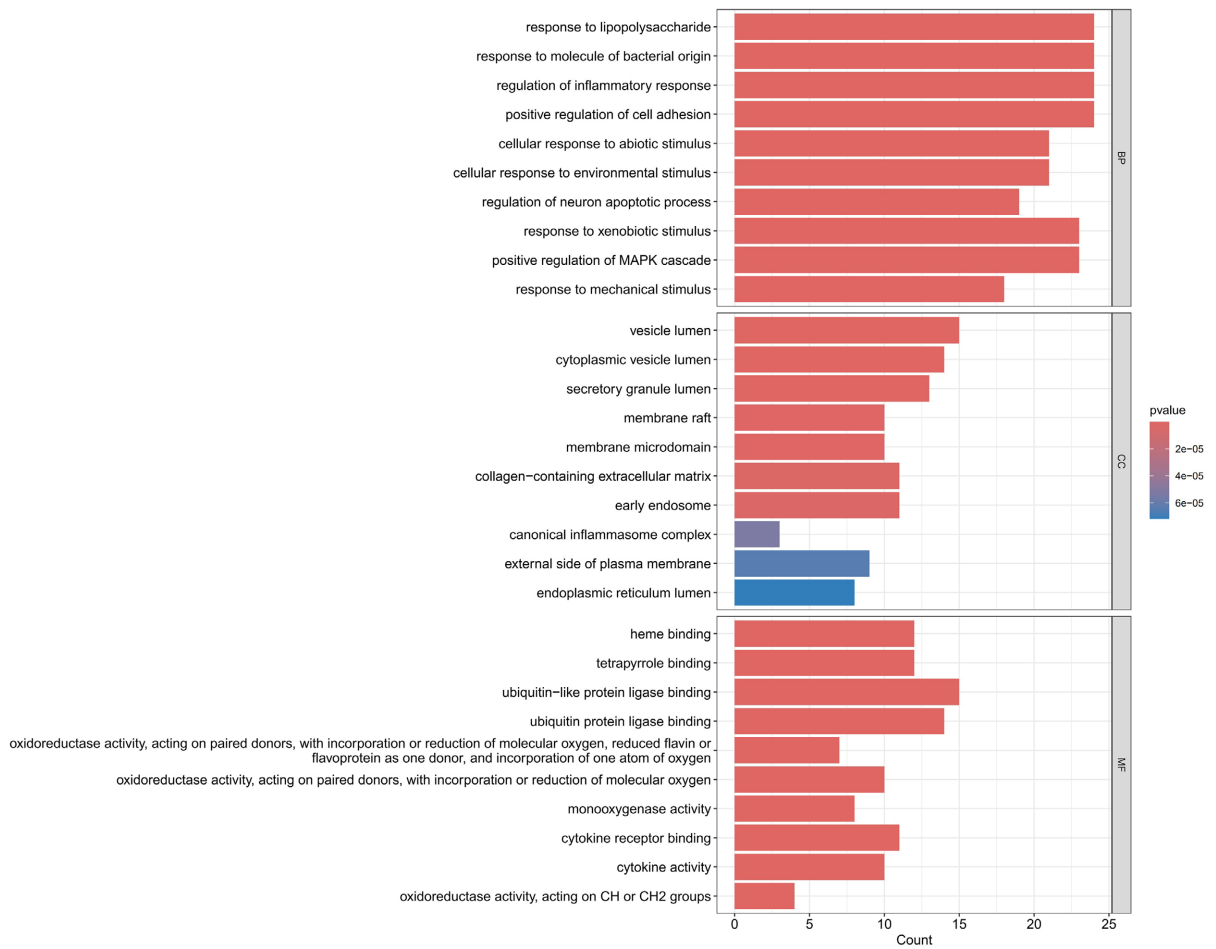
**图 2.** 绿原酸治疗真菌性角膜炎共同靶点的 PPI 网络(A)及核心靶点图(B)

### 3.3. 靶点的 GO 富集分析结果

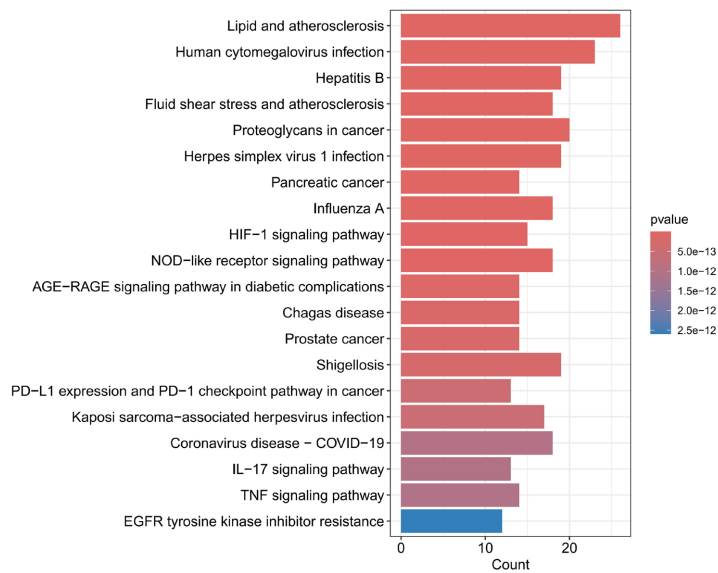
GO 富集分析结果显示(图 3), 生物过程(biological process, BP)包括对脂多糖反应、对细菌来源分子反应、炎症反应调节、细胞黏附正调控、对异生物刺激反应、MAPK 级联正调控、细胞对非生物刺激反应、细胞对环境刺激反应、神经元凋亡过程调节以及对机械刺激反应等。细胞组分(cellular component, CC)主要富集于囊泡腔、细胞质囊泡腔、分泌颗粒腔、膜筏、膜微区、胶原相关细胞外基质、早期内体、质膜外侧、内质网腔及经典炎性小体复合物等结构。分子功能(molecular function, MF)包括泛素样蛋白连接酶结合、泛素蛋白连接酶结合、血红素结合、四吡咯结合、细胞因子受体结合、细胞因子活性、单加氧酶活性及氧化还原酶活性等。

### 3.4. KEGG 富集分析结果

KEGG 通路富集分析结果显示, 相关靶点富集于 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance、TNF signaling pathway、IL-17 signaling pathway、Coronavirus disease-COVID-19、Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection、PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer、Shigellosis、Prostate cancer、Chagas disease、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、NOD-like receptor signaling pathway、HIF-1 signaling pathway、Influenza A、Pancreatic cancer、Herpes simplex virus 1 infection、Proteoglycans in cancer、Fluid shear stress and atherosclerosis、Hepatitis B、Human cytomegalovirus infection 以及 Lipid and atherosclerosis 等通路(图 4)。



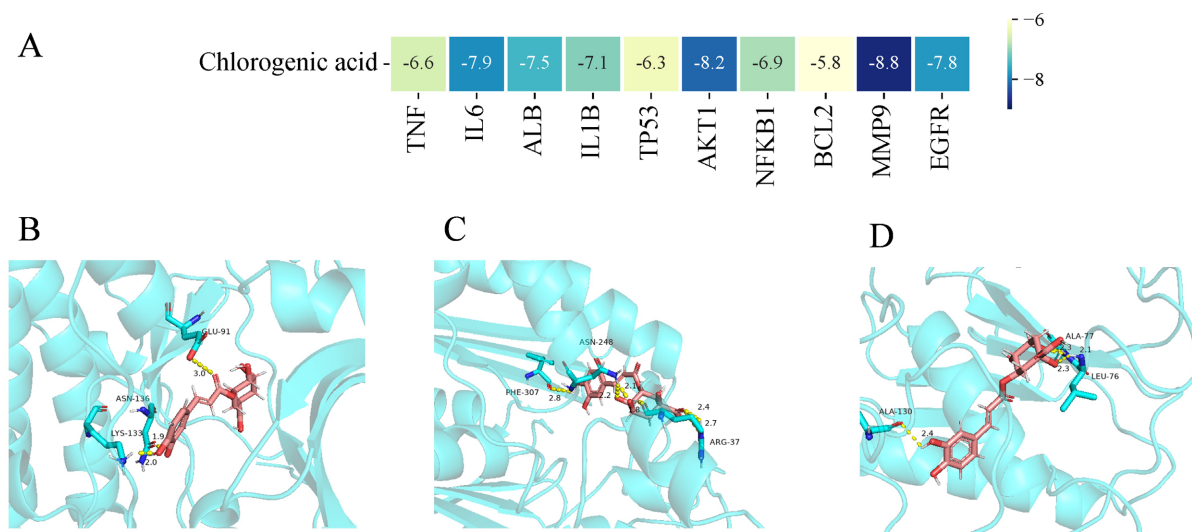
**Figure 3.** Results of GO enrichment analysis  
**图 3.** GO 富集分析结果



**Figure 4.** Results of KEGG pathway enrichment analysis  
**图 4.** KEGG 通路富集分析结果



136 和 LEU-91 等残基形成相互作用(图 6(B)); 在 IL6 对接模型中, 绿原酸可与 ARG-37、ASN-248 和 PHE-307 等残基形成氢键作用(图 6(C)); 在 MMP9 对接模型中, 绿原酸则与 ALA-130、ALA-191 和 LEU-76 等残基发生结合(图 6(D))。



**Figure 6.** Molecular docking results of chlorogenic acid with the core targets. Heat map of the binding energies of chlorogenic acid with 10 core targets (A); molecular docking pattern of chlorogenic acid with AKT1 (B); molecular docking pattern of chlorogenic acid with IL6 (C); and molecular docking pattern of chlorogenic acid with MMP9 (D)

**图 6.** 绿原酸与核心靶点的分子对接结果。绿原酸与 10 个核心靶点的结合能热图(A); 绿原酸与 AKT1 的分子对接模式图(B); 绿原酸与 IL6 的分子对接模式图(C); 绿原酸与 MMP9 的分子对接模式图(D)

## 4. 讨论

真菌性角膜炎是临床上严重的感染性角膜病变, 除真菌本身的毒力作用外, 宿主过度的炎症反应同样是疾病进展和预后不良的重要原因[6]。研究表明, 真菌性角膜炎的严重程度与免疫细胞浸润、炎症因子释放及继发性角膜组织损伤密切相关[7]。在本研究中, 我们运用网络药理学与分子对接方法, 发现绿原酸在真菌性角膜炎治疗中具有潜在应用价值。

既往研究表明, 绿原酸是一种具有抗炎和抗氧化活性的天然酚酸类成分, 可下调 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NO 和 PGE2 等炎症介质或促炎因子的水平, 并调控 NF- $\kappa$ B、MAPK 等信号通路[3] [4]。对于真菌性角膜炎而言, 机体在真菌侵袭后会迅速启动先天免疫应答, 诱导中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞募集, 并释放多种促炎因子, 导致在清除病原的同时造成角膜组织损伤。有研究表明, IL-6 等细胞因子在真菌性角膜炎过程中明显升高[8] [9]。然而, 真菌性角膜炎中的炎症并不完全等同于其他感染性或免疫性炎症疾病。其一, 角膜基质结构致密, 一旦大量炎症细胞浸润, 炎症产物及蛋白酶难以及时清除, 容易在局部形成持续性炎症放大微环境; 其二, 角膜缺乏血管, 虽然有利于维持透明性, 却也限制了局部代谢废物清除和修复细胞的快速补充, 使炎症损伤更易迁延; 其三, 真菌成分可持续刺激模式识别受体, 诱导长时间的先天免疫激活, 进而形成“病原持续存在 - 炎症持续放大 - 组织持续破坏”的恶性循环。因此, 对于真菌性角膜炎的治疗, 调控炎症反应而非单纯抑制真菌生长, 可能是更具临床意义的重要方向。

从本研究结果来看, 绿原酸与真菌性角膜炎共筛得 93 个共同靶点。PPI 网络分析提示, TNF、IL6、IL1B、AKT1、TP53、EGFR、MMP9、NFKB1、BCL2 和 ALB 等处于网络核心位置, 说明绿原酸对真菌性角膜炎的干预可能主要集中在炎症调控、应激反应及组织损伤修复等方面。其中, TNF、IL6 和 IL1B

分别编码重要的促炎细胞因子, 参与炎症放大、免疫细胞募集及局部组织损伤过程[6]; NF $\kappa$ B1 作为炎症反应中的关键转录调控因子, 与上述炎症介质密切相关[10]。这提示绿原酸可能并非仅对单一炎症因子发挥抑制作用, 而更可能通过调控炎症级联反应及其上游调控网络, 减轻感染过程中的炎症损伤。与其他炎症性疾病相比, 真菌性角膜炎治疗中的关键并不只是“抗炎”, 而是在不削弱宿主抗真菌防御的前提下抑制过度炎症, 因此绿原酸这种多靶点调节方式可能更符合该病的治疗需求。除炎症反应外, AKT1、EGFR、TP53 和 BCL2 等核心靶点提示绿原酸的作用还可能涉及细胞存活、凋亡调控和组织修复过程。已有研究指出, AKT1 是细胞增殖、存活和应激调控的重要节点[11]; EGFR 与角膜上皮修复、细胞迁移和再生密切相关[12]; TP53 和 BCL2 则分别参与细胞应激和凋亡平衡[13]。因此绿原酸对真菌性角膜炎的潜在干预机制可能不仅体现在抑制炎症, 还可能体现在改善感染环境下的细胞损伤和促进角膜组织修复。尤其是在真菌性角膜炎中, 持续炎症、氧化应激及蛋白酶活化可导致角膜上皮细胞和基质细胞凋亡增加、修复能力下降, 从而延缓创面愈合并加重角膜屏障破坏。AKT1 和 BCL2 相关靶点的富集提示绿原酸可能有助于提高细胞对应激环境的耐受性, 减轻过度炎症导致的细胞死亡; EGFR 的参与则提示其可能促进角膜上皮缺损修复和再上皮化过程。

MMP9 同样值得关注。既往研究显示, 真菌性角膜炎中 MMP-9 表达显著升高, 且与角膜基质降解、溃疡形成及组织破坏密切相关[14]。本研究中 MMP9 不仅位于核心靶点之列, 而且在分子对接中表现出最低的结合能, 提示其可能是绿原酸的重要作用靶点之一。这说明绿原酸可能通过调控基质降解相关因子, 减轻角膜组织破坏, 从而在真菌性角膜炎治疗中发挥保护作用。

GO 富集分析结果显示, 共同靶点主要涉及炎症反应调节、对外源刺激反应、细胞黏附正调控、MAPK 级联正调控及氧化还原相关功能。虽然部分条目如“response to lipopolysaccharide”或“response to molecule of bacterial origin”并非真菌性角膜炎特异性过程, 但其本质上反映的是宿主对病原相关分子模式和炎症刺激的普遍应答机制。因此, 这些结果提示绿原酸可能通过调节宿主炎症反应、免疫应答和氧化应激状态, 对真菌性角膜炎发挥保护作用。

KEGG 富集分析显示, 相关靶点主要富集于 TNF signaling pathway、IL-17 signaling pathway、NOD-like receptor signaling pathway 和 HIF-1 signaling pathway 等通路。其中 TNF signaling pathway 和 IL-17 signaling pathway 通路与感染性炎症放大和炎症细胞募集密切相关; NOD-like receptor signaling pathway 参与病原识别和炎症激活; HIF-1 signaling pathway 则与缺氧和应激适应有关[15]-[17]。上述结果进一步提示, 绿原酸可能主要通过调节炎症反应、免疫炎症信号转导及应激损伤相关通路, 对真菌性角膜炎过程产生干预作用。

从分子对接结果来看, 绿原酸与 10 个核心靶点的结合能均小于 0 kcal/mol, 其中与 MMP9、AKT1、IL6 和 EGFR 的结合能更低, 提示其具有较好的结合活性。构象分析显示, 绿原酸能够进入靶蛋白结合口袋, 并与多个关键氨基酸残基形成氢键等非共价相互作用。这从分子层面支持了绿原酸可能直接作用于上述核心蛋白, 从而影响炎症反应、基质降解、应激损伤及修复相关过程。但需要指出的是, 分子对接本质上仍属于计算预测, 仅能说明配体与受体之间具有潜在结合可能, 尚不能完全等同于体内真实药效作用, 仍需结合后续体内外实验进一步验证。

总而言之, 绿原酸对真菌性角膜炎的治疗展现出多靶点、多通路的调节特征。本研究基于网络药理学和分子对接分析, 提示其可能通过影响 TNF、IL6、IL1B、NF $\kappa$ B1、AKT1、EGFR 和 MMP9 等关键节点, 并通过 TNF、IL-17、NOD-like receptor 和 HIF-1 等通路实现抗炎、抗应激及组织保护作用。然而, 真菌性角膜炎的发病机制复杂, 网络药理学结果更多提供的是理论支持和研究线索, 后续仍需结合细胞和动物实验, 对关键靶点及相关通路进行进一步验证。

## 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] Sharma, N., Bagga, B., Singhal, D., Nagpal, R., Kate, A., Saluja, G., *et al.* (2022) Fungal Keratitis: A Review of Clinical Presentations, Treatment Strategies and Outcomes. *The Ocular Surface*, **24**, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.12.001>
- [3] Huang, J., Xie, M., He, L., Song, X. and Cao, T. (2023) Chlorogenic Acid: A Review on Its Mechanisms of Anti-Inflammation, Disease Treatment, and Related Delivery Systems. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1218015. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1218015>
- [4] Ontawong, A., Duangjai, A., Vaddhanaphuti, C.S., Amornlerdpison, D., Pengnet, S. and Kamkaew, N. (2023) Chlorogenic Acid Rich in Coffee Pulp Extract Suppresses Inflammatory Status by Inhibiting the P38, MAPK, and NF- $\kappa$ B Pathways. *Heliyon*, **9**, e13917. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13917>
- [5] Nguyen, V., Taine, E.G., Meng, D., Cui, T. and Tan, W. (2024) Chlorogenic Acid: A Systematic Review on the Biological Functions, Mechanistic Actions, and Therapeutic Potentials. *Nutrients*, **16**, Article 924. <https://doi.org/10.3390/nu16070924>
- [6] Wu, J., Zhang, W.S., Zhao, J. and Zhou, H.Y. (2016) Review of Clinical and Basic Approaches of Fungal Keratitis. *International Journal of Ophthalmology*, **9**, 1676-1683.
- [7] Yu, B., Wang, Q., Zhang, L., Lin, J., Feng, Z., Wang, Z., *et al.* (2024) Ebselen Improves Fungal Keratitis through Exerting Anti-Inflammation, Anti-Oxidative Stress, and Antifungal Effects. *Redox Biology*, **73**, Article ID: 103206. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103206>
- [8] Peng, L., Zhong, J., Xiao, Y., Wang, B., Li, S., Deng, Y., *et al.* (2020) Therapeutic Effects of an Anti-IL-6 Antibody in Fungal Keratitis: Macrophage Inhibition and T Cell Subset Regulation. *International Immunopharmacology*, **85**, Article ID: 106649. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106649>
- [9] Santacruz, C., Linares, M., Garfias, Y., Loustaunau, L., Pavon, L., Perez-Tapia, S., *et al.* (2015) Expression of IL-8, IL-6 and IL- $\beta$  in Tears as a Main Characteristic of the Immune Response in Human Microbial Keratitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 4850-4864. <https://doi.org/10.3390/ijms16034850>
- [10] Liu, T., Zhang, L., Joo, D. and Sun, S. (2017) NF- $\kappa$ B Signaling in Inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **2**, Article No. 17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
- [11] Samakova, A., Gazova, A., Sabova, N., Valaskova, S., Jurikova, M. and Kyselovic, J. (2019) The PI3K/Akt Pathway Is Associated with Angiogenesis, Oxidative Stress and Survival of Mesenchymal Stem Cells in Pathophysiologic Condition in Ischemia. *Physiological Research*, **68**, S131-S138. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934345>
- [12] Yu, F.X., Yin, J., Xu, K. and Huang, J. (2010) Growth Factors and Corneal Epithelial Wound Healing. *Brain Research Bulletin*, **81**, 229-235. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.08.024>
- [13] Pihán, P., Carreras-Sureda, A. and Hetz, C. (2017) BCL-2 Family: Integrating Stress Responses at the ER to Control Cell Demise. *Cell Death & Differentiation*, **24**, 1478-1487. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.82>
- [14] Rohini, G., Murugeswari, P., Prajna, N.V., Lalitha, P. and Muthukkaruppan, V. (2007) Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9) and the Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2) in Patients with Fungal Keratitis. *Cornea*, **26**, 207-211.
- [15] Griffin, G.K., Newton, G., Tarrío, M.L., Bu, D., Maganto-Garcia, E., Azcutia, V., *et al.* (2012) IL-17 and TNF- $\alpha$  Sustain Neutrophil Recruitment during Inflammation through Synergistic Effects on Endothelial Activation. *The Journal of Immunology*, **188**, 6287-6299. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200385>
- [16] Almeida-da-Silva, C.L.C., Savio, L.E.B., Coutinho-Silva, R. and Ojcius, D.M. (2023) The Role of Nod-Like Receptors in Innate Immunity. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1122586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1122586>
- [17] McGettrick, A.F. and O'Neill, L.A.J. (2020) The Role of HIF in Immunity and Inflammation. *Cell Metabolism*, **32**, 524-536.