

基于网络药理学与分子对接探讨小儿豉翘清热颗粒治疗甲型流感的作用机制

刘娇, 周蓓*, 易蔚, 陈明惠

广西中医药大学, 广西 南宁 530200

摘要: **目的** 探讨小儿豉翘清热颗粒治疗甲型流感的网络药理学的作用机制。**方法:** 运用 TCMSP 数据库筛选药物成分及靶点, 并借助 GeneCards、OMIM、TTD、PharmGkb 数据库检索疾病靶点, 利用 Cytoscape 3.9.1 构建“药物-活性成分-靶点”网络图, 借助 STRING 构建蛋白互作网络图, 筛选出核心靶点, 通过 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 借助 AutoDockTool 运算分子对接结合能。**结果** 筛选出 245 种药物活性成分, 269 个药物靶点, 2 045 个疾病靶点, 交集靶点 131 个。确定槲皮素、山柰酚、木犀草素、 β -谷甾醇、豆甾醇、黄芩素、汉黄芩素、柚皮素为药物的关键成分, 确定核心靶点为蛋白激酶 B1 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、TP53、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1B、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)。分子对接结果显示各活性成分与潜在靶点结合能力良好。**结论** 小儿豉翘清热颗粒作用机制复杂, 可能与 Toll 样受体信号通路相关, 可通过联合多靶点、多通路、多效应达到治疗甲型流感的作用。

关键词: 小儿豉翘清热颗粒; 甲型流感; 网络药理学; 分子对接; 蛋白激酶 B1; 肿瘤坏死因子

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)10-2451-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.010

Exploring the mechanism of Xiaer Chiqiao Qingre Granules in treatment of influenza A based on network pharmacology and molecular docking

LIU Jiao, ZHOU Bei, YI Wei, CHEN Ming-hui

Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: Objective To explore the network pharmacological mechanism of Xiaer Chiqiao Qingre Granules in treatment of influenza A. **Methods** Drug components and targets were screened by TCMSP database, disease targets were searched by GeneCards, OMIM, TTD, and PharmGkb databases, drug-active ingredient-target network diagram was constructed by Cytoscape 3.9.1, protein interaction network diagram was constructed by STRING, and core targets were screened. GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis were carried out through DAVID database, and molecular docking binding energy was calculated by AutoDockTool. **Results** 245 Active components, 269 drug targets, 2 045 disease targets and 131 intersection targets were screened. Quercetin, kaempferol, luteolin, β -sitosterol, stigmasterol, baicalein, wogonin and naringin were identified as the key components, and the core targets were AKT1, TNF, TP53, IL-6, IL-1B, VEGFA, STAT3 and CASP3. The results of molecular docking showed that the active components had good binding ability to potential targets. **Conclusion** The mechanism of Xiaer Chiqiao Qingre Granule is complex, which may be related to the signal pathway of Toll-like receptor. It can be used to treat influenza A through the combination of multi-target, multi-pathway and multi-effect.

Key word: Xiaer Chiqiao Qingre Granules; influenza A virus; network pharmacology; molecular docking; AKT1; TNF

从过去的 100 年至今, 全世界暴发了多次全球性的流感大流行^[1]。全人群对流感普遍易感, 而儿童在流感季节是重点关注群体^[2], 在每年流行季节儿童罹患率为 20%~30%, 特定地区的儿童流感罹患率可达到 50%左右^[3]。甲型流感是春季易流行的

常见流感病毒, 且甲型流感病毒易变异, 流感疫苗预防接种不能有效预防变异毒株的感染^[4], 西医针对甲型流感常用神经氨酸酶抑制剂奥司他韦作为首选用药^[5], 但存在甲型流感病毒耐药的风险, 小儿豉翘清热颗粒治疗儿童甲型流感有显著效果^[6], 且

收稿日期: 2023-06-08

基金项目: 广西壮瑶药重点实验室课题 (GXZYKF2020A-11)

作者简介: 刘娇, 女, 硕士研究生, 研究方向为小儿肺系疾病的防治研究。E-mail: 1625842435@qq.com

*通信作者: 周蓓, 女, 教授, 研究方向为中医儿科小儿肺系疾病的防治研究。E-mail: zoey619@163.com

在流行性感冒诊疗方案、儿童流感中西医结合等专家共识中作为推荐用药^[7-8]。临床报道发现联用小儿豉翘清热颗粒比单用奥司他韦在使症状改善、加快病毒转阴等方面，具有明显疗效^[9]。网络药理学是基于疾病-靶点-药物的多层网络结构，从系统角度预测药物靶点，实现了传统药物与现代科学的接轨，是中医药领域的研究热点^[10-11]。使中医现代化具有潜在的发展前景。分子对接是研究配体和受体相互作用，并预测其结合模式和亲合力的一种理论模拟方法^[12]，为新型药物的研发提供了一个较好的工具^[13]。因此，本研究借助网络药理学和分子对接技术，分析小儿豉翘清热颗粒治疗甲型流感的作用机制，为后续研究提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 数据库信息

UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org>)；中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库 (<https://old.tcmspe.com/tcmsp.php>)；GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>)；OMIM 数据库 (<https://omim.org>)；TTD 数据库 (<https://db.idrblab.net/ttd>)；PharmGkb 数据库 (<https://www.pharmgkb.org>)；STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org>)；DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov>)；微生信官网 (<https://www.bioinformatics.com.cn>)。

1.2 筛选药物及疾病靶点

小儿豉翘清热颗粒药物组成有连翘、淡豆豉、薄荷、荆芥、炒栀子、大黄、青蒿、赤芍、槟榔、厚朴、黄芩、半夏、柴胡、甘草，运用中草药系统药理学平台 TCMSP 数据库筛选药物活性成分，筛选条件为口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ ，类药性 (DL) ≥ 0.18 ^[14]。利用 UniProt 蛋白质数据库查询药物靶点对应的基因名。以“H1N1 influenza A virus”“H1N1”“human influenza A virus”“influenza A”为关键词检索疾病靶点，借助 GeneCards、OMIM、TTD 及 PharmGkb 数据库筛选疾病靶点，GeneCards 靶点筛选条件 Relevance score ≥ 5 ，将获取疾病靶点取并集。

1.3 构建“药物-活性成分-靶点”网络图

将筛选出的药物活性成分及靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行网络可视化，构建“药物-活性成分-靶点”网络图。

1.4 构建蛋白互作 (PPI) 网络图

将药物靶点与疾病靶点取交集作为治疗儿童甲型流感的潜在治疗靶点，将交集靶点导入 STRING

数据库，预测基因靶点之间相互关联，设置“organisms”为“HomoSapiens”，最低互作阈值设置为 0.400，将预测结果 PPI 网络图数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件中可视化。

1.5 基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析

将交集基因导入 DAVID 生物信息数据库中，“SelectIdentifier”选择为“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”，物种选择为“Homo_sapiens”，进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析，得到生物过程 (BP)、细胞组成 (CC)、分子功能 (MF) 及 KEGG 通路分析数据，将数据结果运用微生信在线平台绘制出 GO 富集和 KEGG 通路可视化图。

1.6 分子对接

借助 Cytoscape 3.9.1 软件中“药物-活性成分-靶点”网络图数据信息，将交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件中，取与交集靶点相连的网络成分，新建交集靶点网络可视化图，根据 degree 大小排序得到排名靠前的小分子配体。借助 PPI 网络图，根据 degree 排名，得到排名靠前的大分子受体。利用 PubChem 下载小分子配体 3D 结构，并运用 OpenBabelGUI 软件进行格式转化 mol2 结构；通过 UniProt 数据库及 PDB 数据库结合分析找到大分子受体的蛋白结构，利用 PyMol 软件对大分子蛋白去配体、去水分子等处理，并运用 AutoDockTool 软件对结构进行加氢、活性口袋等处理，借助 Autodockgrid 及 Autodocktool 计算结合能，最后运用 PyMol 软件进行结果可视化。

2 结果

2.1 有效活性成分筛选

通过 TCMSP 数据库筛选出小儿豉翘清热颗粒共有 245 种药物活性成分，获取药物活性成分信息，根据 OB 排序，前 30 个化学成分见表 1，借助 UniProt 进行靶点规范化，得到 269 个药物靶点。

2.2 疾病靶点筛选

通过 GeneCards、OMIM、TTD 及 PharmGkb 数据库共同筛选疾病靶点，其中在 GeneCards 数据库中筛选出 1 545 个甲型流感相关基因，OMIM 数据库中筛选出 520 个甲型流感相关基因，TTD 筛选出 3 个甲型流感相关基因，PharmGkb 数据库筛选出 9 个相关甲型流感基因，取并集，得到 2 045 个疾病靶点。将药物基因与疾病基因取交集，借助 Venny 2.1 绘制韦恩图，共获得 131 个交集靶点，见图 1。

表 1 小儿豉翘清热颗粒活性化合物

Table 1 Active components in Xiaoei Chiqiao Qingre Granules

化合物代码	化合物名称	OB/%	DL	药物
MOL002934	黄芩新 II (neobaicalein)	104.34	0.44	黄芩
MOL00333	连翘脂素[(-)-phillygenin]	95.04	0.57	连翘
MOL002311	甘草酚 (glycyrol)	90.78	0.67	甘草
MOL001918	药苕元酮 (paeoniflorgenone)	87.59	0.37	赤芍
MOL003306	连翘苷 (ACon1_001697)	85.12	0.57	连翘
MOL004561	苏丹红 III (sudan III)	84.07	0.59	栀子
MOL004990	7,2',4'-三羟基-5-甲氧基-3-芳基香豆 (7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin)	83.71	0.27	甘草
MOL000471	芦荟大黄 (aloe-emodin)	83.38	0.24	薄荷、大黄
MOL003322	连翘醇 (forsythinol)	81.25	0.57	连翘
MOL004904	甘草吡喃香豆 (licopyranocoumarin)	80.36	0.65	甘草
MOL004891	紫檀 (shinpterocarpin)	80.30	0.73	甘草
MOL004644	sainfuran	79.91	0.23	柴胡
MOL003370	远志咕吨酮 I (onjixanthone I)	79.16	0.30	连翘
MOL005017	phaseol	78.77	0.58	甘草
MOL004841	甘草查耳酮 B (licochalcone B)	76.76	0.19	甘草
MOL002932	黄芩黄酮 I (panicolin I)	76.26	0.29	黄芩
MOL004810	粗毛甘草素 F (glyasperin F)	75.84	0.54	甘草
MOL001484	高丽槐 (inermine)	75.18	0.54	甘草
MOL000500	vestitol	74.66	0.21	甘草
MOL012246	4'-羟基汉黄芩素 (5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone)	74.24	0.26	黄芩
MOL005007	粗毛甘草素 M (glyasperins M)	72.67	0.59	甘草
MOL005190	圣草酚 (eriodictyol)	71.79	0.24	薄荷
MOL004941	甘草素[(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one]	71.12	0.18	甘草
MOL004959	1-甲氧基菜豆 (1-methoxyphaseollidin)	69.98	0.64	甘草
MOL000791	右旋荷包牡丹碱 (bicuculline)	69.67	0.88	连翘
MOL000392	刺芒柄花 (formononetin)	69.67	0.21	甘草
MOL002927	黄芩黄酮 II (skullcapflavone II)	69.51	0.44	黄芩
MOL002911	2,6,2',4'-四羟基-6'-甲氧基查尔酮 (2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychalcone)	69.04	0.22	黄芩
MOL001925	芍药苷 (paeoniflorin qt)	68.18	0.40	赤芍
MOL000004	原花青素 B1 (procyanidin B1)	67.87	0.66	槟榔

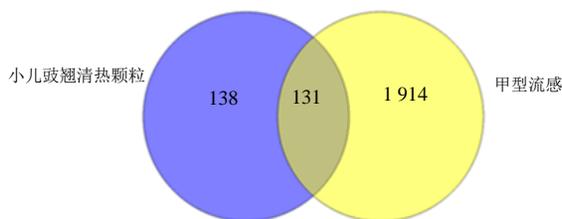


图 1 药物-疾病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of drug-disease target

2.3 “药物 - 成分 - 靶点”网络构建

将 TCMSP、UniProt 数据库获得的相关药物活性成分及靶点基因数据信息, 通过 Cytoscape 3.9.1 构建“药物 - 活性成分 - 靶点”网络图, 见图 2。通过网络分析共获得 484 个节点和 4 474 条边。根据“药物 - 成分 - 靶点”网络图, 将药物所有小分子的节点大小用“degree”表示, 得到活性小分子得分排序为: 槲皮素 (731)、豆甾醇 (239)、山柰酚 (229)、 β -谷甾醇 (224)、木犀草素 (166)、黄芩素 (131)、

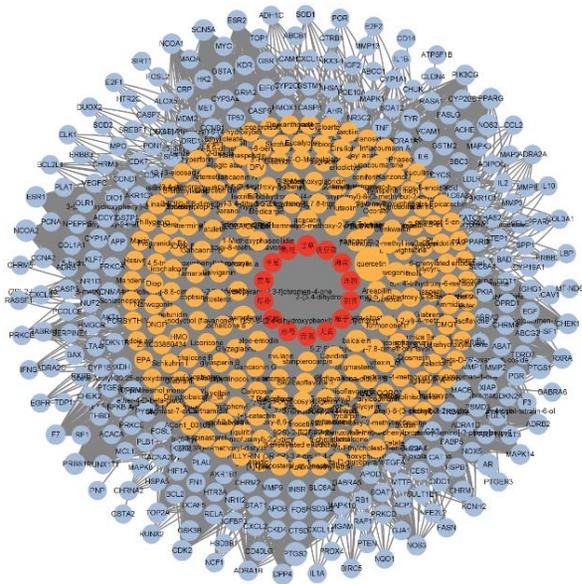


图 2 药物 - 成分 - 靶点网络图

Fig. 2 Network diagram of drug-component-target

汉黄芩素 (82)、柚皮素 (70)。这些小分子可能是小儿豉翘清热颗粒的关键活性成分。

2.4 PPI 网络图构建

将交集基因导入 STRING 蛋白互作分析数据库中, 物种选择为人类, 基因靶点之间相互作用关系以 PPI 网络图呈现, 将 STRING 数据库运算出的 PPI 网络数据导入 Cytoscape 3.9.1 可视化, 见图 3。其中, 形状越大、颜色越深代表相互关联作用最强。通过 Cytoscape 3.9.1 软件 cytoNCA 插件对 PPI 网络图进行核心靶点筛选, 通过 degree 值排序, 得出前 10 位的核心靶点, 见表 2。

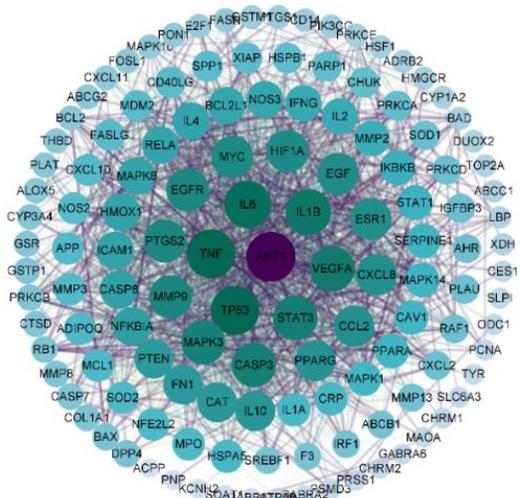


图 3 蛋白互作网络图

Fig. 3 Protein-protein interaction networks

表 2 核心靶点信息分析

Table 2 Analysis of core target information

编号	名称	degree	中介中心度	紧密中心度
1	AKT1	101	846.370 80	0.807 453 4
2	TNF	98	664.773 70	0.787 878 8
3	TP53	98	953.790 65	0.797 546 0
4	IL6	94	484.088 60	0.769 230 8
5	IL1B	89	355.542 48	0.747 126 5
6	VEGFA	87	288.859 65	0.734 463 3
7	STAT3	85	288.016 20	0.726 257 0
8	CASP3	84	257.330 72	0.722 222 2
9	MAPK3	83	311.473 82	0.722 222 2
10	MMP9	80	367.706 45	0.706 521 8

2.5 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析

通过 DAVID 数据库分析得出 910 条 GO 富集条目及 174 条 KEGG 信号通路, 其中, GO 功能富集结果包括 BP 704 个, CC 72 个, MF 134 个。选取 GO 富集分析中每组前 10 位绘制条形图, 见图 4。由图可知, BP 主要与细胞凋亡过程、炎症应答、细胞凋亡过程的正负调控、对药物的反应等相关, CC 主要与膜筏、胞外区、线粒体、细胞质等相关。MF 主要与酶结合、蛋白结合、细胞因子活性、转录因子结合等相关。

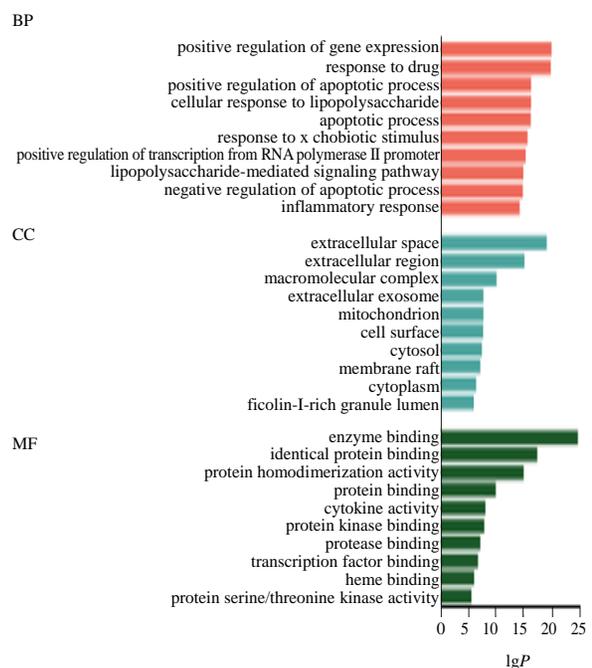


图 4 GO 富集分析条形图

Fig. 4 Bar chart of GO enrichment analysis

KEGG 信号通路分析收集排名前 20 位的信号通路绘制气泡图, 见图 5, 颜色越深气泡越大, 说明富集程度越大。由图可知, KEGG 信号通路主要与 TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、IL-17 信号通路、糖尿病并发症的 AGE-RAGE、C 型凝集素受体信号通路等通路密切相关。

2.6 分子对接

新建交集基因可视化网络图按照 degree 排名前 8 位小分子配体分别是槲皮素、山柰酚、木犀草素、 β -谷甾醇、豆甾醇、黄芩素、汉黄芩素、柚皮素。根据蛋白互作网络图筛选 degree 排名前 10 的核心靶点是蛋白激酶 B1 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、TP53、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1B、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)。将小分子配体和核心靶点受体进行分子对接, 结合能显示出有良好的结合性, 绘制分子对接结合能柱状见图 6。利用 PyMol 将蛋白受体与分子配体进行分子对接, 见图 7。

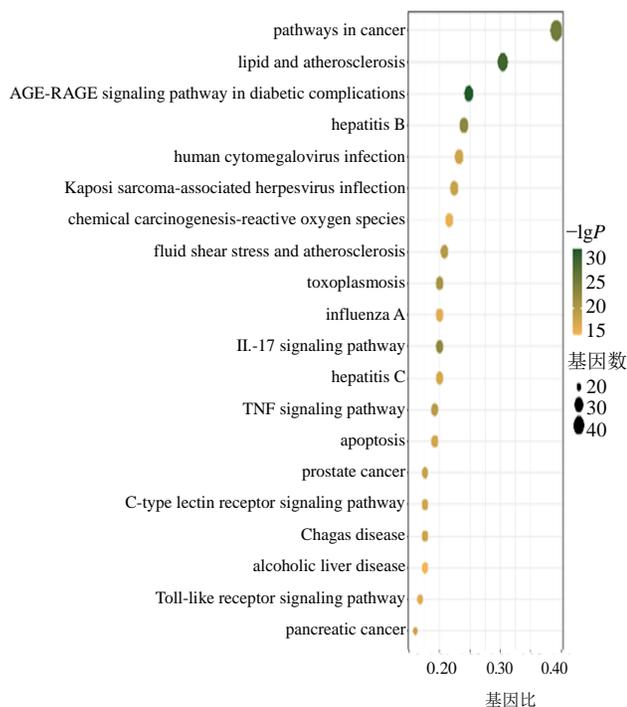


图 5 KEGG 信号通路气泡图

Fig. 5 Bubble diagram of KEGG signaling pathway

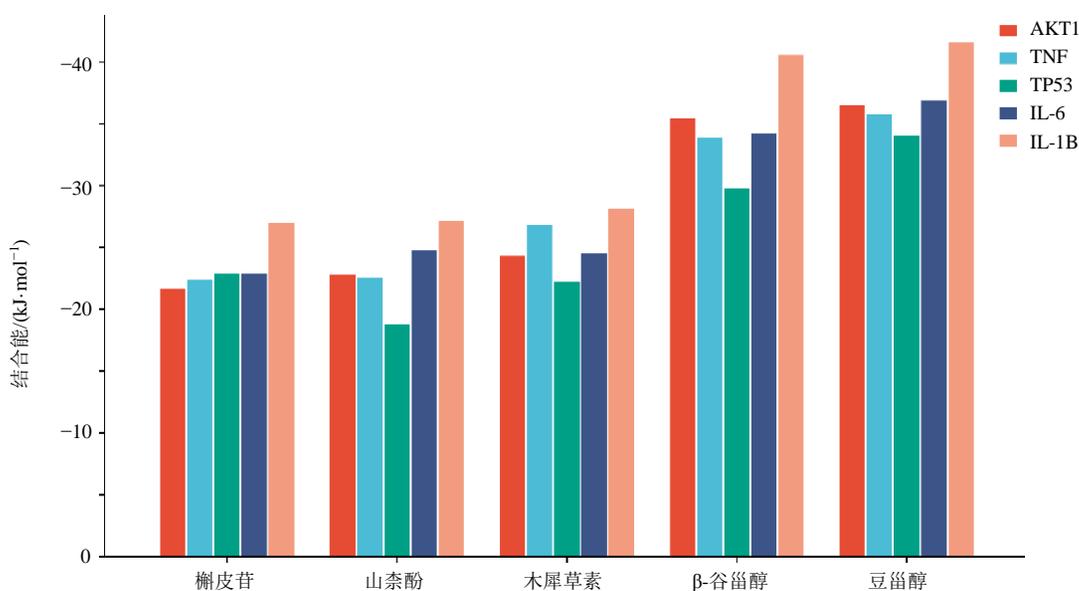


图 6 分子对接结合能柱状图

Fig. 6 Bar chart of molecular docking binding energy

3 讨论

春季风正木时, 气候温暖多风, 阳气上升, 清代叶天士在《温热论》曰: “春月受风, 其气已暖”。甲型流感感染后以发热、头痛、肌痛和全身不适起病, 体温可达 39~40 °C^[1], 具有极强的传染性, 能够引起大范围流传的外感热病, 符合“时行感冒、

温病、瘟疫”范畴^[15]。初期常辨证为邪犯肺胃证, 具有疏风解表、清热导滞等功用。小儿豉翘清热颗粒是由连翘、淡豆豉、薄荷、荆芥、炒栀子、大黄、青蒿、赤芍、槟榔、厚朴、黄芩、半夏、柴胡、甘草 14 味中药组成, 源于儿科名家李少川教授 50 余年行医经验, 在银翘散和达原饮基础上化裁而成^[16], 选取

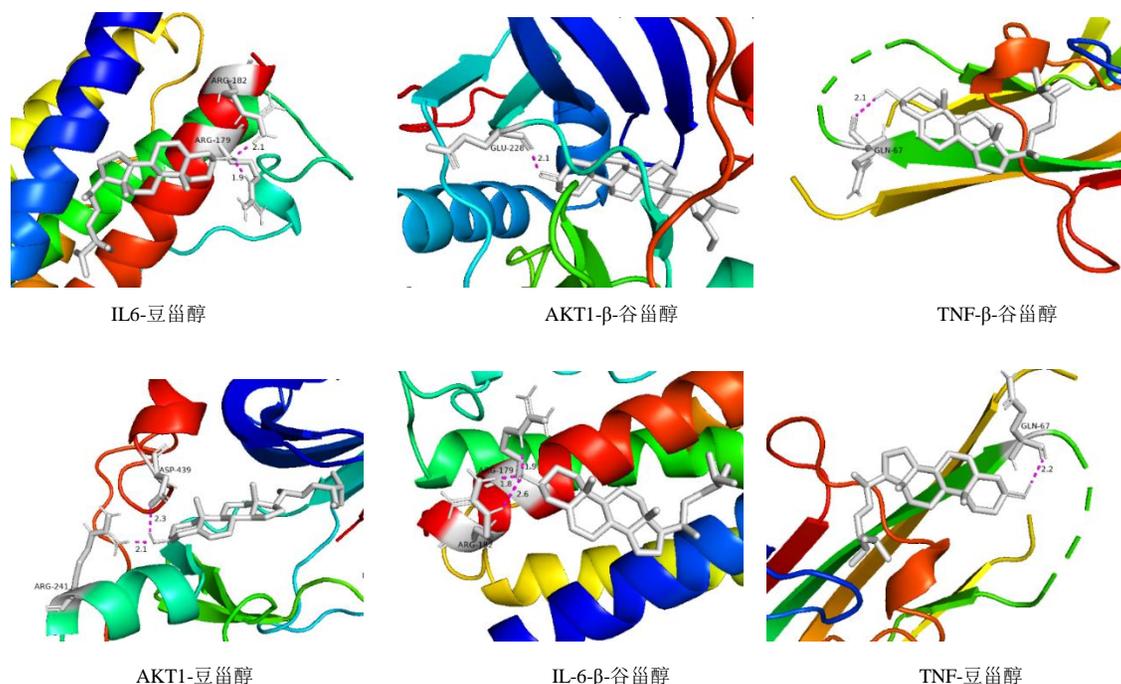


图 7 分子对接图

Fig. 7 Molecular docking diagram

吴鞠通《温病条辨》中的“辛凉平剂”银翘散，主治温病初起，邪在卫分；达原饮源自《瘟疫论》，用于瘟疫初起，邪伏膜原。在温病初起阶段疏散风热、辟秽化浊，同时兼顾小儿肺脾不足的特点，达到疏风解表、清热导滞的作用。

本研究确定了小儿豉翘清热颗粒的主要成分是槲皮素、山柰酚、木犀草素、β-谷甾醇、豆甾醇、黄芩素、汉黄芩素、柚皮素。并获取了治疗甲型流感的关键作用靶点 AKT1、TNF、TP53、IL-6、IL-1B、VEGFA、STAT3、CASP3。KEGG 通路主要与 Toll 样受体信号通路作为主要通路之一。

3.1 抗炎作用

Toll 受体信号通路 (TLRs) 是小儿豉翘清热颗粒作用在甲型流感病毒主要通路之一，TLRs 是先天性免疫的始动环节，存在非特异免疫细胞及某些体细胞表面的识别受体，通过调控下游髓分化因子 88 (MyD88) 转导途径募集下游白介素 1 受体关联激酶 1 (IRAK1) 和 IRAK2，使 IRAK 磷酸化脱离 MyD88 并与肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 (TRAF6) 结合，从而激活 IκB 激酶 (IKK 复合体) 并导致 NF-κB 信号通路激活，使 TNF、IL-6 及 IL1B 炎症细胞因子表达，从而调节病毒感染引起的炎症反应。相关研究证实，小儿豉翘清热颗粒的主要成分中山柰酚、β-谷甾醇及汉黄芩素抵抗甲型流感发挥抗病毒作用可

能与 TLRs 下游 NF-κB 信号通路发生联系^[17-19]，且槲皮素和豆甾醇都直接或间接发挥抗炎作用^[20-21]。

3.2 抗病毒作用

木犀草素和黄芩素可通过抑制病毒蛋白的合成从而达到抗病毒作用，Yan 等^[22]发现木犀草素通过抑制病毒外壳蛋白 I 复合物的表达，而黄芩素则是通过抑制甲型 H5N1 流感病毒的 NP 蛋白的产生^[23]；TP53 和 STAT3 是甲型流感病毒作用靶点，TP53 通过转录调控 hGBP1 的表达发挥抗病毒效应^[24]，流感病毒诱导的宿主细胞 STAT3 分子早期活化被 RIG-I/MAVS 信号通路调控而达到抗病毒作用^[25]。

3.3 通便作用

小儿豉翘清热颗粒药物组成中槟榔、厚朴、大黄有下气导滞功用，《黄帝内经》提到肺与大肠相表里，与小儿豉翘清热颗粒具有疏风解表、清热导滞相契合，本项研究中槲皮素、山柰酚、木犀草素等具有通便效果，Liu 等^[26]提出槲皮素可以通过增加 Cajal 间质细胞标记物 (c-Kit 和 SCF) 以及水通道蛋白 3 的水平来缓解便秘；吴浩等^[27]提出槲皮素、山柰酚、木犀草素可能通过调节 M 受体及其下游信号通路 PKC 蛋白的表达发挥润肠通便的作用。

3.4 细胞凋亡及气道水肿

AKT1 及 CASP3 抑制流感病毒细胞凋亡的作用靶点。AKT1 是丝氨酸/苏氨酸激酶，它通过多种

途径磷酸化促进细胞生长及抑制细胞凋亡作用^[28]。相关研究表明通过抑制 CASP3 的激活,使裂解的 RARP、Caspase-8 和 Bax 表达下调,从而抑制病毒感染诱导的细胞凋亡^[29]。在减轻气道水肿方面: VEGFA 属于血管内皮生长因子(VEGF),相关研究提出炎症介质可以促进 VEGF 与其受体的表达,VEGF 的升高可导致支气管血管的渗透性增加,引起肺间质内物质改变,造成气道水肿,增加气道感染风险^[30-31]。

综上所述,本研究从网络药理学和分子对接的角度出发,发现小儿豉翘清热颗粒治疗甲型流感通过多靶点、多通路、多效应发挥着作用,主要与炎症反应、病毒感染、细胞凋亡等相关,并预测可能与 Toll 样受体信号通路相关,同时分子对接显示出活性关键分子与核心靶点受体对接有良好的结合性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2020年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(17): 1281-1288.
- [2] 金振娅. 甲流有何特点 重点人群如何预防: 医学专家解答甲型流感防治热点问题 [N]. 光明日报, 2023-03-15(8).
- [3] 张慕丽, 彭质斌, 郑建东, 等. 中国儿童流感疾病负担和疫苗应用现状 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(2): 91-97.
- [4] 戚春玲, 钟晓晴. 2022年广州地区儿童甲流早期白细胞的特点及临床意义 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2022, 27(6): 532-534.
- [5] 樊红波, 郭晶, 李俊生, 等. 奥司他韦治疗甲型流感的临床研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(3): 381-384.
- [6] 张莎莎, 杨宗贤, 黄家伟, 等. 小儿豉翘清热颗粒联合奥司他韦治疗儿童流行性感冒的 Meta 分析 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(3): 7-10.
- [7] 中国中西医结合学会儿科专业委员会呼吸学组, 中华中医药学会儿童健康协同创新平台专家组. 儿童流行性感冒中西医结合防治专家共识 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2021, 13(5): 369-374.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药局. 流行性感冒诊疗方案(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(6): 451-455.
- [9] 王香娜. 小儿豉翘清热颗粒联合磷酸奥司他韦颗粒治疗儿童甲型流行性感冒的临床疗效 [J]. 实用临床医学, 2019, 20(9): 60-61.
- [10] 沈浮, 刘琴, 赵昱东, 等. 基于 Citespace 解析网络药理学在中医药领域的研究热点及可视化分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(2): 169-178.
- [11] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [12] 刘起立, 芦易, 姚昆鹏, 等. 基于网络药理学研究马归液干预膀胱癌的机制及验证 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(3): 31-35.
- [13] 刘玉甜, 赵诗雨, 吕邵娃. 基于分子对接的计算机虚拟筛选技术在新药发现中的应用进展 [J]. 化学工程师, 2020, 34(2): 59-63.
- [14] Liu H, Wang J, Zhou W, et al. Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: an example using licorice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(3): 773-793.
- [15] 卢红蓉, 赵晨希, 傅好娟, 等. 关于新发肺系疫病中医病因研究初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(4): 539-542.
- [16] 吴力群. 儿童流感的中成药治疗 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(1): 21-24.
- [17] 李妍, 王春富, 张瑞华, 等. 山柰酚通过下调 NF-κB 信号通路减轻猪源甲型 H9N2 流感病毒所致小鼠急性肺损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(2): 315-321.
- [18] Zhou B X, Li J, Liang X L, et al. β-sitosterol ameliorates influenza A virus-induced proinflammatory response and acute lung injury in mice by disrupting the cross-talk between RIG-I and IFN/STAT signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(9): 1178-1196.
- [19] 周思瑶, 游雷鸣, 张海丽, 等. 汉黄芩素对 LPS-ATP 诱导的巨噬细胞氧化应激的抑制作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(3): 257-260.
- [20] 史志恒, 曾嘉琳, 黄欣如, 等. 槲皮素及其衍生物抗病毒活性研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2412-2420.
- [21] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用 [J]. 中成药, 2022, 44(2): 609-615.
- [22] Yan H Y, Ma L L, Wang H Q, et al. Luteolin decreases the yield of influenza A virus *in vitro* by interfering with the coat protein I complex expression [J]. *J Nat Med*, 2019, 73(3): 487-496.
- [23] Sithisarn P, Michaelis M, Schubert-Zsilavecz M, et al. Differential antiviral and anti-inflammatory mechanisms of the flavonoids biochanin A and baicalein in H5N1 influenza A virus-infected cells [J]. *Antiviral Res*, 2013, 97(1): 41-48.
- [24] 朱紫祥. p53 在 I 型干扰素介导的先天性抗甲型流感病毒

- 毒中的作用研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2013.
- [25] 於子鼎, 王松, 邵文涵, 等. STAT3 蛋白在流感病毒感染过程中的活化和功能研究 [A]. // 福建省科协第十八届学术年会畜牧业分会场: 福建省畜牧兽医学学术年会论文集 [C]. 莆田: 福建省畜牧兽医学会, 福建省畜牧业协会, 2018: 130-130.
- [26] Liu W H, Zhi A M. The potential of quercetin to protect against loperamide-induced constipation in rats [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9(6): 3297-3307.
- [27] 吴浩, 黄蓓蓓, 贾志鑫, 等. 基于 UHPLC-QTOF-MS/MS 和分子对接筛选紫菀中润肠通便的效应成分 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1377-1385.
- [28] 方正远, 岳冬辉. PI3K/AKT 信号通路与流感病毒感染相关性研究 [J]. *吉林中医药*, 2022, 42(3): 370-372.
- [29] Lin Z F, Li Y H, Gong G F, *et al.* Restriction of H1N1 influenza virus infection by selenium nanoparticles loaded with ribavirin via resisting caspase-3 apoptotic pathway [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 5787-5797.
- [30] 汪迎. HIF-1、VEGF 在慢性阻塞性肺疾病中的表达及临床意义 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [31] Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, *et al.* Inhaled corticosteroids decrease vascularity of the bronchial mucosa in patients with asthma [J]. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(5): 722-730.

[责任编辑 金玉洁]