

基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学探讨银翘散抗流感病毒的药效物质基础及潜在作用机制

张晓艳^{1*}, 黄懿¹, 陈林洋², 谢苗¹, 赵鹏^{3,4}, 李杰⁵

1. 河南中医药大学 中医学院, 河南 郑州 450000

2. 南阳张仲景医院, 河南 南阳 473000

3. 河南中医药大学 中医药科学院, 河南 郑州 450000

4. 河南中医药大学 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450000

5. 河南中医药大学 药学院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学探讨银翘散抗流感病毒的药效物质基础及潜在作用机制。方法 基于性味理论, 研究将银翘散拆方为辛味组(金银花、桔梗、薄荷、牛蒡子、荆芥、生甘草)与苦味组(连翘、淡豆鼓、淡竹叶、生甘草), 并通过观察银翘散及其拆方对流感风热证小鼠的保护作用, 结合血清药物化学及网络药理学方法评价银翘散及其拆方抗流感的有效活性成分, 探究其抗流感病毒的“味-效”物质基础, 预测其可能的作用机制。结果 银翘散及其拆方对流感风热证小鼠均具有一定的保护作用。其中, 在维持小鼠体质量及降低肺指数方面, 辛味组较苦味组改善效果更优; 苦味组在维持大便湿质量、降低中性粒细胞百分比、升高淋巴细胞比例方面, 效果优于辛味组。总体来看, 银翘散在各方面改善效果最为显著。基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术鉴定出银翘散中 725 个化学成分、73 个入血成分, 辛味组中 617 个化学成分、53 个入血成分, 苦味组中 595 个化学成分、47 个入血成分。网络药理学显示, 银翘散及其拆方中 35 个共同靶点(TP53、STAT3 等)通过调控病毒生命周期(介导病毒内化、参与病毒复制等)与宿主防御(免疫反应、炎症反应等), 构成抗流感病毒的共性作用基础。辛味组对 Th17 细胞分化与人体免疫缺陷病毒 1 感染通路的特异性激活, 苦味组对病灶黏附、细胞凋亡与 TNF 信号通路的显著干预, 可能是其发挥“辛味”与“苦味”功效的分子机制。结论 该研究揭示银翘散及其拆方的药效学物质基础, 预测其潜在的抗病毒作用可能与炎症反应、免疫反应等相关信号通路有关, 为银翘散的临床应用提供理论依据。

关键词: 银翘散; 物质基础; UPLC-Q-TOF-MS; 辛味; 网络药理学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)12-3595-18

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.12.016

Exploration of pharmacodynamic substance basis and potential mechanisms of action of YinQiao Powder against influenza virus based on UPLC-Q-TOF-MS/MS combined with network pharmacology

ZHANG Xiaoyan¹, HUANG Yi¹, CHEN Linyang², XIE Miao¹, ZHAO Peng^{3,4}, LI Jie⁵

1. School of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. Nanyang Zhang Zhongjing Hospital, Nanyang 473000, China

3. Academy of Chinese Medicine Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

4. Provincial and Ministerial Co-constructed Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases with Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

5. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the pharmacodynamic substance basis and potential mechanisms of action of YinQiao Powder against influenza virus based on UPLC-Q-TOF-MS/MS combined with network pharmacology. **Methods** Based on the theory of properties and flavors, this study divided YinQiao Powder into the pungent flavor group (*Lonicerae Japonicae Flos*, *Platycodonis Radix*, *Menthae*

收稿日期: 2025-05-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81803971); 河南省高等学校青年骨干教师培养计划项目(2019GGJS111); 河南省高等学校重点科研项目指导计划项目(18B360009); 河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-8-45)

*通信作者: 张晓艳, 博士, 副教授, 从事温病理论防治肺系感染性疾病研究。E-mail: xiaoyan406@sina.com

Haplocalycis Herba, Arctii Fructus, Schizonepeta tenuifolia, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) and the bitter flavor group (*Forsythiae Fructus, Sojae Semen Praeparatum, Lophatherum gracile, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*). By observing the protective effects of YinQiao Powder and its divided formulas on mice with influenza of wind-heat syndrome, combined with the methods of serum pharmacochemistry and network pharmacology, the effective active components of YinQiao Powder and its divided formulas against influenza were evaluated, the “flavor-effect” material basis of their anti-influenza virus effects was explored, and their possible mechanisms of action were predicted. **Results** The results showed that YinQiao Powder and its divided formulas all had certain protective effects on mice with influenza of wind-heat syndrome. Among them, in terms of maintaining the body weight of mice and reducing the lung index, the pungent flavor group had a better improvement effect than the bitter flavor group; the bitter flavor group was superior to the pungent flavor group in maintaining the wet weight of feces, reducing the percentage of neutrophils, and increasing the proportion of lymphocytes. Overall, YinQiao Powder had the most significant improvement effect in all aspects. Based on the UPLC-Q-TOF-MS/MS technology, 725 chemical components and 73 blood components were identified in YinQiao Powder, 617 chemical components and 53 blood components in the pungent flavor group, and 595 chemical components and 47 blood components in the bitter flavor group. Network pharmacology showed that 35 common targets (such as TP53 and STAT3) in YinQiao Powder and its divided formulas regulated the virus life cycle (mediating virus internalization, participating in virus replication, etc.) and host defense (immune response, inflammatory response, etc.), forming a common basis for their anti-influenza virus effects. The specific activation of the Th17 cell differentiation and human immunodeficiency virus 1 infection pathways by the pungent flavor group, and the significant intervention of the bitter flavor group in lesion adhesion, apoptosis, and the TNF signaling pathway may be the molecular mechanisms for the exertion of their “pungent flavor” and “bitter flavor” effects. **Conclusion** This study revealed the pharmacodynamic material basis of YinQiao Powder and its divided formulas, predicted that their potential antiviral effects may be related to related signaling pathways such as inflammatory response and immune response, and the results can provide a theoretical basis for the clinical application of YinQiao Powder.

Key words: YinQiao Powder; material basis; UPLC-Q-TOF-MS; pungent flavor; network pharmacology

流行性感冒，简称“流感”，是由流感病毒引起的一类急性呼吸道传染病，其典型特征包括潜伏期短、传染性强及传播迅速等。根据病毒特性，流感病毒可划分为甲、乙、丙3型，其中甲型流感病毒（IAV）因具有高度遗传变异性，常导致全球性流行事件^[1-2]。

在中医理论体系中，流感属于“时行感冒”范畴，可归入“疫病”或“风温”类别。自21世纪以来，中医药在应对非典型性肺炎、甲型H1N1流感及新型冠状病毒感染等重大公共卫生事件中发挥了不可或缺的作用，其独特优势在临床实践中得到充分验证^[3-4]。众多经典方剂在治疗流感过程中展现出显著疗效，其中银翘散的应用尤为广泛^[5-6]。该方首载于清代医家吴鞠通所著的《温病条辨》，由金银花、连翘、桔梗等10味中药精妙配伍而成，具有辛凉透表、疏散风热之效。现代药理学研究表明，银翘散具备抗炎、抗病毒、调节免疫等多重药理活性^[6]。临幊上，治疗甲型流感病毒感染（甲流），可有效缩短症状改善时间，减轻机体炎症反应，提升免疫功能^[7]。

当前，针对银翘散的组方研究多基于“君臣佐使”理论框架展开，主要围绕药物功能阐释与结构组成进行分析。然而，有关其性味配伍的系统性研

究仍存在明显不足，尚未全面揭示性味组合背后的科学内涵，这在一定程度上制约了对其整体疗效机制的深入探究。此外，对于银翘散全方化学成分以及正常和病理状态下动物体内成分的研究尚显匮乏，导致其药效物质基础仍不明确。

性味，是对中药“四气”与“五味”的概称。银翘散作为辛凉解表代表方剂，其组方严格遵循“辛凉苦甘”的性味配伍原则。辛散之性宣通肺气，苦降之味清泄肺热，甘缓之品调和药性，三者协同构成独特的配伍体系。《素问·脏气法时论篇》提出“肺苦气上逆，急食苦以泻之”及“肺欲收，急食酸以收之，用酸补之，辛泻之”的配伍准则，从脏腑生理特性分析，肺居上焦，为五脏六腑之华盖，其气以清肃下降为顺。当外邪侵袭导致肺气上逆时，需采用苦味药泄降气逆加以调理。同时，肺应秋气，主收敛，故以酸味药收敛肺气为补，辛味药宣散肺气为泻。这种基于脏腑生理特性与病理状态的“五脏苦欲补泻”理论，为银翘散的性味配伍提供了经典依据。

本研究依据性味理论，将银翘散拆分为辛味组（金银花、桔梗、薄荷、牛蒡子、荆芥、生甘草）与苦味组（连翘、淡豆豉、淡竹叶、生甘草），通过流感风热证小鼠模型观察各组的治疗效果差异。同时结合血清药物化学技术解析各组入血成分，运用网

络药理学方法构建“入血成分-作用靶点-通路”调控网络,系统探究银翘散及其拆方抗流感的“味-效”物质基础,预测其可能的作用机制。

1 材料

1.1 仪器

Triple TOF 6600 高分辨飞行时间质谱仪(美国 AB Sciex 公司); Nexera X2 超高压液相色谱仪(日本岛津公司); Bioruptor 超声波系统(比利时 Diagenode 公司); Centrifuge 5424R 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司); R-300 旋转蒸发仪(南京顺流仪器有限公司); RXZ-160ARXZ 型智能人工气候箱(宁波江南仪器厂)。

1.2 试剂与药物

乙腈(批号: 1.00030.4008)、甲酸(批号: 1.06007.4008)、甲醇(批号: 111670)为质谱纯,均购自美国 Millipore 公司; 乙醇(批号: 10009218)为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

磷酸奥司他韦,批号: HJ20220065,熙德隆药业(北京)有限公司。金银花,批号: 240601,河南省青山药业股份有限公司; 连翘,批号: 240601,安徽协和成药业饮片有限公司; 桔梗,批号: 240101,安徽协和成药业饮片有限公司; 薄荷,批号: 240601,亳州普润药业有限公司; 淡豆豉,批号: 230801003,北京仟草中药饮片有限公司; 淡竹叶,批号: 240301,安徽协和成药业饮片有限公司; 牛蒡子,批号: 22112715,安徽协和成药业饮片有限公司; 荆芥穗,批号: 23122816,安徽协和成药业饮片有限公司; 甘草,批号: 240402,安徽协和成药业饮片有限公司; 芦根,批号: 240402,安徽协和成药业饮片有限公司。以上 10 味药材购自北京同仁堂郑州药店,经河南中医药大学药学院李杰实验师鉴定均符合 2020 年版《中华人民共和国药典》各品种项下规定。

1.3 动物

SPF 级 BALB/C 小鼠 42 只,雌雄各半,4 周龄,体质量 12~14 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号: SCXK(京)2021-0006,动物合格证号: 110011220110861534。小鼠饲养于中国广州分析测试中心中山开发区实验室,使用许可证编号: SYXK(粤)2019-0201。本实验经过中国广州分析测试中心中山开发区实验室动物中心伦理委员会批准,批准编号: W20210011。实验操作在二级生物安全实验室中进行。

1.4 流感病毒毒株

小鼠接种毒株为 A/Puerto Rico/8/1934 H1N1 流感病毒鼠肺适应株,简称 PR8,由广州医科大学王新华教授课题组惠赠,半数致死量(LD_{50})为 $10^{-4.57}$ 。

2 方法

2.1 银翘散及其拆方组药液的制备

各组药液按《温病条辨》原文中配比: 银翘散组: 金银花 30 g、连翘 30 g、桔梗 18 g、薄荷 18 g、淡豆豉 15 g、淡竹叶 12 g、牛蒡子 18 g、荆芥穗 12 g、生甘草 15 g; 辛味组: 金银花 30 g、桔梗 18 g、薄荷 18 g、牛蒡子 18 g、荆芥穗 12 g、生甘草 15 g; 苦味组: 连翘 30 g、淡豆豉 15 g、淡竹叶 12 g、生甘草 15 g。将各组生药按比例混合,分别打粗粉,过一号筛(10 目),备用。

煎煮方法参照《温病条辨》原文中记载: 上杵为散,每服六钱(银翘散按 18 g 计,辛味组、苦味组按 9 g 计),鲜苇根汤煎(现多用芦根),香气大出,即取服,勿过煎。课题组前期研究发现,银翘散煮沸 5~10 min 时,对流感风热证模型小鼠的保护作用最佳。故制备方法为: 称取 30 g 芦根加 600 mL 水,浸泡 15 min,煎煮 20 min 后制得芦根水,放凉。称取银翘散粗粉 18 g(辛味组、苦味组 9 g)加入芦根水中浸泡 15 min,武火加热,煮沸后文火煎煮 5 min,药液趁热过 100 目滤布,并使用旋转蒸发仪(50 °C)浓缩至终浓度为 $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (以生药量计)。

2.2 流感风热证小鼠造模

BALB/C 小鼠适应性饲养 7 d 后,按照随机数字表法分为对照组、模型组、奥司他韦组($0.0275 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、银翘散组($3.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、辛味组($1.65 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)和苦味组($1.65 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),每组各 7 只。对照组小鼠室温饲养,模型组、奥司他韦组、银翘散组、辛味组、苦味组小鼠于实验开始第 1~7 天置于温度(37 ± 1) °C、相对湿度 50%、二档风的人工气候箱中进行风热刺激,每天 8 h。第 8 天,模型组、奥司他韦组、银翘散组、辛味组、苦味组采用鼻腔滴注法制备流感风热小鼠模型,在乙醚轻度麻醉下,予甲流病毒 PR8 滴鼻感染小鼠(浓度为 $10^{-4.57}/25 \mu\text{L}$ 、每只 50 μL),对照组则滴入等量无菌 0.9% 氯化钠溶液。接种病毒后不再置入气候箱,均正常饲养,感染 2 h 后给开始 ig 给药,每天 1 次,连续给药 3 d。

2.3 银翘散及其拆方对流感风热证小鼠的干预效果

2.3.1 流感风热证小鼠模型评价 通过观察小鼠的一般状态,监测体质量、进食量、饮水量、体温

的动态变化,分析大便湿质量比,测定肺指数、血细胞指标,并进行肺组织病理观察,对流感风热证小鼠模型的建立进行全面、系统的综合评价。

2.3.2 银翘散及其拆方对流感风热证模型小鼠的保护作用评估 通过气候法叠加鼻腔滴注流感病毒建立的流感风热证小鼠模型,分别给予银翘散及其拆方组进行干预,并通过动态监测各组小鼠之间的一般行为状态、体温、体质量变化趋势及进食量、饮水量等生理指标差异,系统评估银翘散及不同配伍组合的拆方组对流感风热证模型小鼠的治疗效果。

2.4 供试药液的制备

按“2.1”项中所列银翘散组、辛味组与苦味组药物制备药液。各组药液平均分成2份,一份作为ig用;另一份取1mL药液,加入3mL乙醇,涡旋振荡3min,室温超声10min,4℃静置12h,离心10min(4℃,13000r·min⁻¹),取上清液,氮气吹干乙醇得精制液,药液过0.22μm滤膜,备用。

2.5 血清样品液的制备

在造模后2h开始ig给药,对照组和模型组ig等体积0.9%氯化钠溶液。各给药组剂量依据人与小鼠体表面积折算等效剂量(折算系数11)计算,按银翘散组(3.3g·kg⁻¹)、辛味组(1.65g·kg⁻¹)和苦味组(1.65g·kg⁻¹)给予相应药液,连续3d,第4天ig后分别在1、2和4h从眼眶取血,室温下以3500r·min⁻¹离心15min分离血清,将各时间点血清样本合并。

取100μL血清加入400μL预冷的纯甲醇沉淀蛋白,振荡1min,冰浴超声20min,静置1h,离心20min(4℃,16000r·min⁻¹),取上清液,用氮气吹干,残渣中加入100μL预冷的50%甲醇复溶,离心15min(4℃,20000r·min⁻¹),取上清液,备用。

2.6 UPLC-Q-TOF-MS 分析条件

色谱条件: ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) 色谱柱,柱温40℃,体积流量0.3 mL·min⁻¹,进样量5 μL。色谱流动相A: 0.1%甲酸水溶液,流动相B: 含0.1%甲酸的乙腈溶液,梯度洗脱(0~1 min, 0 B; 1~2 min, 0→30% B; 2~12 min, 30%→50% B; 12~21 min, 50%→100% B; 21~26 min, 100% B; 26.0~26.1 min, 100%→0 B; 26.1~30.0 min, 0% B)。

质谱条件: 电喷雾电离(ESI),进行正、负离子模式扫描检测,TOF MS 扫描范围设定为90~

1500 m/z, DIA模式下选择前18个强度大于100 cps的1价带电离子进行二级质谱扫描,扫描范围:50~1500 m/z,同时开启动态背景扣除减少干扰。喷雾电压为5.5 kV (+)/4.5 kV (-),离子源温度为500℃,低能量扫描无碰撞能,高能量MS模式碰撞能量为每20 eV递增。

2.7 网络药理学分析

2.7.1 银翘散及其拆方成分靶点获取 根据UPLC-Q-TOF-MS 技术分析所获得的银翘散及其拆方组原型入血成分,根据各化合物 Pubchem 号或 HMDB 号,在 Pubchem 数据库检索获得相应成分 Canonical SMILE 号。随后,将各成分 Canonical SMILE 号逐个上传 SwissTargetPrediction 数据库,物种设置为“Homo sapiens”,以 Probability>0 筛选对应靶点,汇总删除重复项后,得到银翘散及其拆方组入血成分相关作用靶点。

2.7.2 流感相关靶点获取 在 GeneCards、OMIM、TTD 数据库以“Influenza”“Human”为检索词检索流感相关疾病靶点,其中 GeneCards 数据库以 Relevance score 大于其中位数进行筛选,汇总3个数据库检索的疾病靶点并去重,得到流感相关疾病靶点。

2.7.3 银翘散及其拆方抗流感交集靶点分析 将银翘散及其拆方入血成分靶点与流感相关靶点输入微生信平台,获得各组成分与流感之间的交集靶点。

2.7.4 蛋白质-蛋白质互作网络(PPI)网络构建 为进一步明确银翘散及其拆方抗流感作用靶点的相互作用,将银翘散及其拆方与流感的交集靶点逐个导入 STRING 数据库进行 PPI 分析,将最低互作评分设置为 high confidence (0.7),构建 PPI 网络图。将结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件,利用 Centiscape2.2 插件中自由度中心性(DC)、介数中心性(BC)、接近中心性(CC)筛选得到核心作用靶点,并进行可视化处理,以节点大小表示 Degree 值大小(节点越大,则表示 Degree 值越大),线条粗细表示 Combine score 值(线条越粗,则表示 Combine score 值越大)。银翘散及其拆方组抗流感作用的核心靶点取交集,将共同核心靶点导入 STRING 数据库,获得共同核心靶点 PPI 网络图,并根据各组作用靶点进行差异性分析。

2.7.5 GO 功能及 KEGG 通路富集分析 将上述筛选出的银翘散及其拆方组核心靶点与流感共同核心靶点逐个导入 DAVID 数据库,进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,设置阈值 $P<0.05$,以 P 值从小到大排列选取前10位的生物过程(BP)、

细胞组分(CC)、分子功能(MF)以及KEGG信号通路,在微生信平台绘制GO柱状图与KEGG气泡图,并根据各组富集结果进行差异性分析。

2.8 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行分析。组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)方法,方差齐者采用最小显著差法(Least Significant Difference),方差不齐者采用Dunnett's T3法,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布者,采用K-W秩和检验,显著性水准取 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 银翘散及其拆方组对流感风热证小鼠的干预效果

3.1.1 流感风热证小鼠模型建立结果显示,相较于对照组,模型组小鼠精神状态不振,蜷缩,扎堆,拱背,发抖,呼吸短促,竖毛,体质量显著减轻,进食量、饮水量明显降低,体温显著降低,大便偏干,肺指数显著升高($P<0.01$),白细胞计数显著升高($P<0.01$),中性粒细胞百分比、单核细胞百分比显著升高($P<0.01$),淋巴细胞百分比显著降低($P<0.01$),肺组织病理可见肺泡结构破坏,肺泡壁增厚,肺泡间隔增大,细支气管腔内可见炎症细胞浸润,支气管上皮细胞出现变性坏死(图1)。根据以上特征,模型组小鼠既具备恶寒发热、津伤口渴、大便干等风热症候,亦出现肺部病理损伤等流感病理特点,确定流感风热证小鼠模型建立成功。

3.1.2 银翘散及其拆方组对流感风热证模型小鼠的保护作用研究发现,银翘散、辛味组、苦味组干预均可有效改善流感风热证小鼠一般状态,维持小鼠体温、体质量及大便湿质量,改善小鼠进食量及饮水量,减轻小鼠机体炎症损伤,进而达到对流感风热证小鼠的保护作用。此外,因不同“味”的配伍,各组对流感风热证小鼠的保护作用亦有所区别。其中,辛味组在维持小鼠体质量($P<0.05$)、降低肺指数($P<0.01$),较苦味组改善效果更为显著,苦味组在维持大便湿质量($P<0.01$)、降低中性粒细胞百分比($P<0.05$)、升高淋巴细胞比($P<0.05$),较辛味组效果更为明显(图2),而银翘散则在各方面改善效果最佳。

3.2 银翘散及其拆方成分鉴定

3.2.1 银翘散及其拆方化学成分鉴定通过UPLC-Q-TOF-MS对银翘散及其拆方化学成分进行分析鉴定,得到银翘散及其拆方组的正、负离子基峰离子图(图2)。根据准分子离子峰和二级碎片信息,初步鉴定银翘散中725个化学成分,主要包括异戊烯醇脂类(18.41%)、黄酮类(13.91%)、脂肪酸类(8.41%)等,银翘散辛味组中617个化学成分,主要包括异戊烯醇脂类(15.75%)、黄酮类(14.73%)、脂肪酸类(9.93%)等种类,银翘散苦味组中595个化学成分,主要包括异戊烯醇脂类(17.41%)、黄酮类(13.68%)、脂肪酸类(8.35%)等。

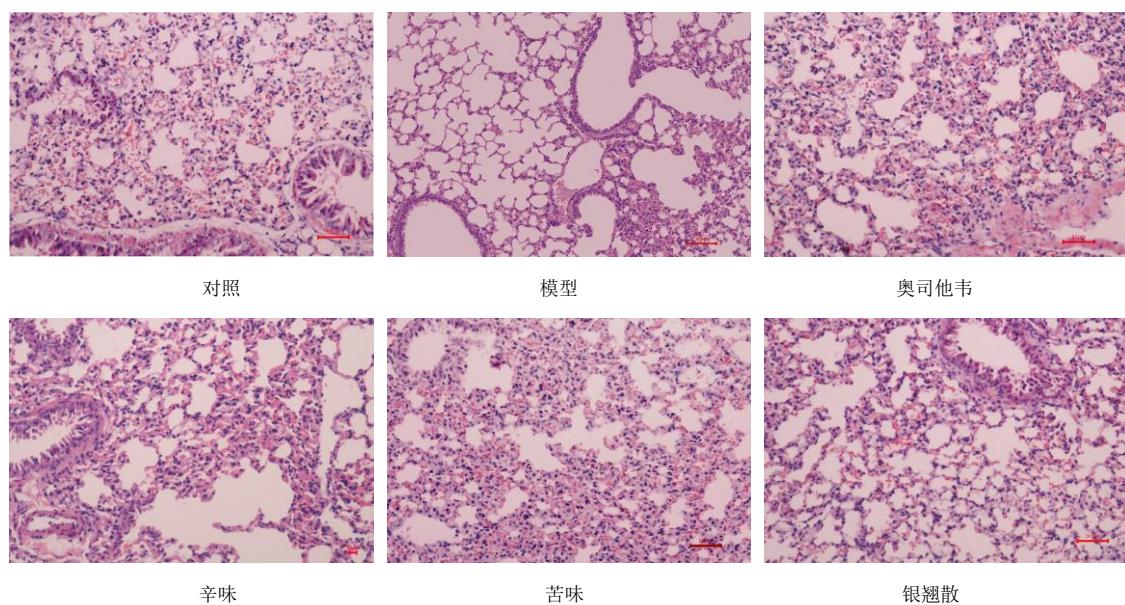
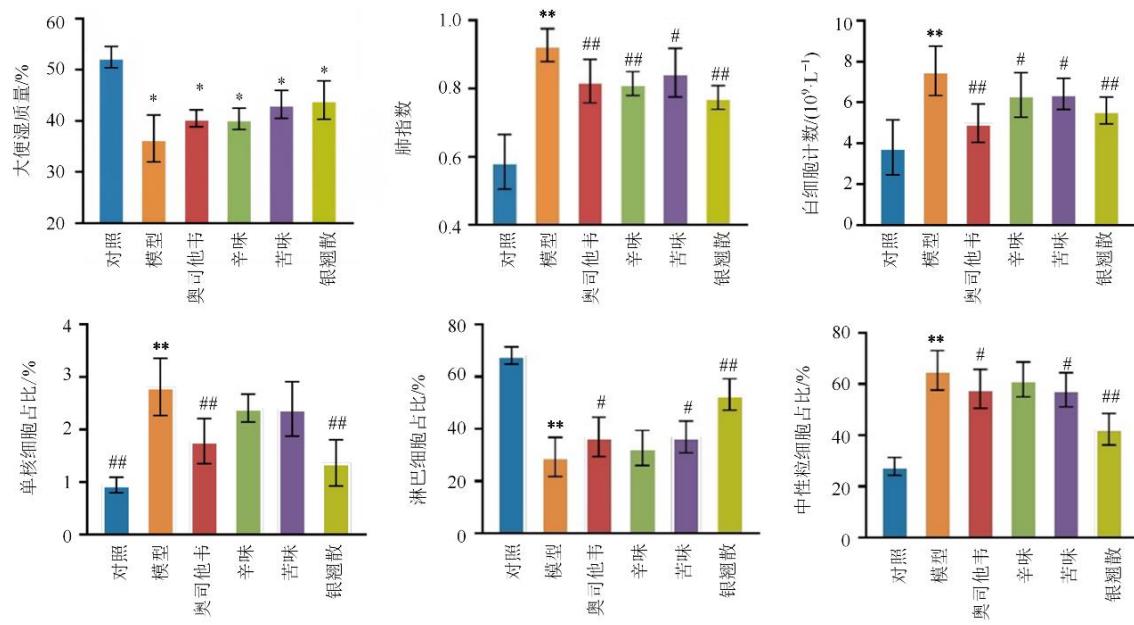


图1 各组小鼠肺组织病理切片(HE染色, $\times 200$)

Fig. 1 Pathological sections of lung tissue in mice of each group (HE staining, $\times 200$)



与对照组比较, $*P<0.05$; 与模型组比较, $^{\#}P<0.05$ $^{##}P<0.01$ 。

$*P<0.05$ vs control group; $^{\#}P<0.05$ $^{##}P<0.01$ vs model group.

图 2 银翘散及其拆方组对流感风热证模型小鼠的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

Fig. 2 Effect of YinQiao Powder and its formula group on influenza wind heat syndrome model mice ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

3.2.2 银翘散及其拆方入血成分鉴定 各组血清处理后检测得到正负离子模式下的总离子流图(图3)。根据准确相对分子质量和二级碎片信息与本地数据库、预测代谢物数据库匹配,同时比较银翘散及其拆方组水煎液、银翘散及其拆方组含药血清和空白血清,共分析鉴定出银翘散中73种原型入血成分,主要包括异戊烯醇脂类(27.54%)、黄酮类(17.39%)、脂肪酸类(7.25%)等种类;辛味组中53种原型入血成分,主要包括异戊烯醇脂类(21.57%)、黄酮类(19.61%)、异黄酮类(9.8%)等种类;苦味组中47种原型入血成分,主要包括异戊烯醇脂类(26.67%)、黄酮类(22.22%)、异黄酮类(15.56%)等种类。

3.3 网络药理学分析

3.3.1 银翘散及其拆方抗流感作用靶点 根据“2.7.1”项中筛选标准,共有银翘散73个入血成分、辛味组53个入血成分及苦味组47个入血成分纳入研究。去除重复靶点及无靶点的成分后,共得到银翘散相关作用靶点751个,辛味组相关作用靶点701个,苦味组相关作用靶590个。

检索GeneCards、OMIM、TTD数据库,整合3个数据库检索到的疾病靶点,去除重复靶点后获得流感相关疾病靶点3 088个。

通过微生信平台取交集靶点,共获得了银翘散与流感交集靶点304个,辛味组与流感交集靶点278个,苦味组与流感交集靶点255个。见图5。

3.3.2 银翘散及其拆方组PPI网络分析 将银翘散及其拆方组与流感的交集靶点分别导入STRING数据库,制作PPI网络图。经筛选获得银翘散抗流感的核心靶点50个,544条边,辛味组抗流感的核心靶点44个,427条边,苦味组抗流感的核心靶点41个,385条边。见图6。

为进一步分析银翘散及其拆方组抗流感的差异基因,将上述3组核心靶点导入微生信平台取交集,进行PPI网络分析,结果按Degree值从大到小进行排序,获得3组共同靶点35个,291条边(图7)。通过对比3组的差异基因,发现银翘散、辛味组及苦味组可通过共同调控TP53、AKT1、STAT3、EGFR、GAPDH等35个核心靶点发挥抗流感病毒作用。此外,银翘散还可以特征性调控CTNNB1、PIK3CA、RELA、NOS3、F3这5个核心靶点,辛味组特征性调控PLCG21个核心靶点,苦味组特征性调控BCL2、BRAF2个核心靶点,表明银翘散、辛味组、苦味组3方主要通过作用于共同核心靶点发挥抗流感病毒的作用。同时,也可通过其特征性靶点发挥一定的特异性作用。见表1和表2。

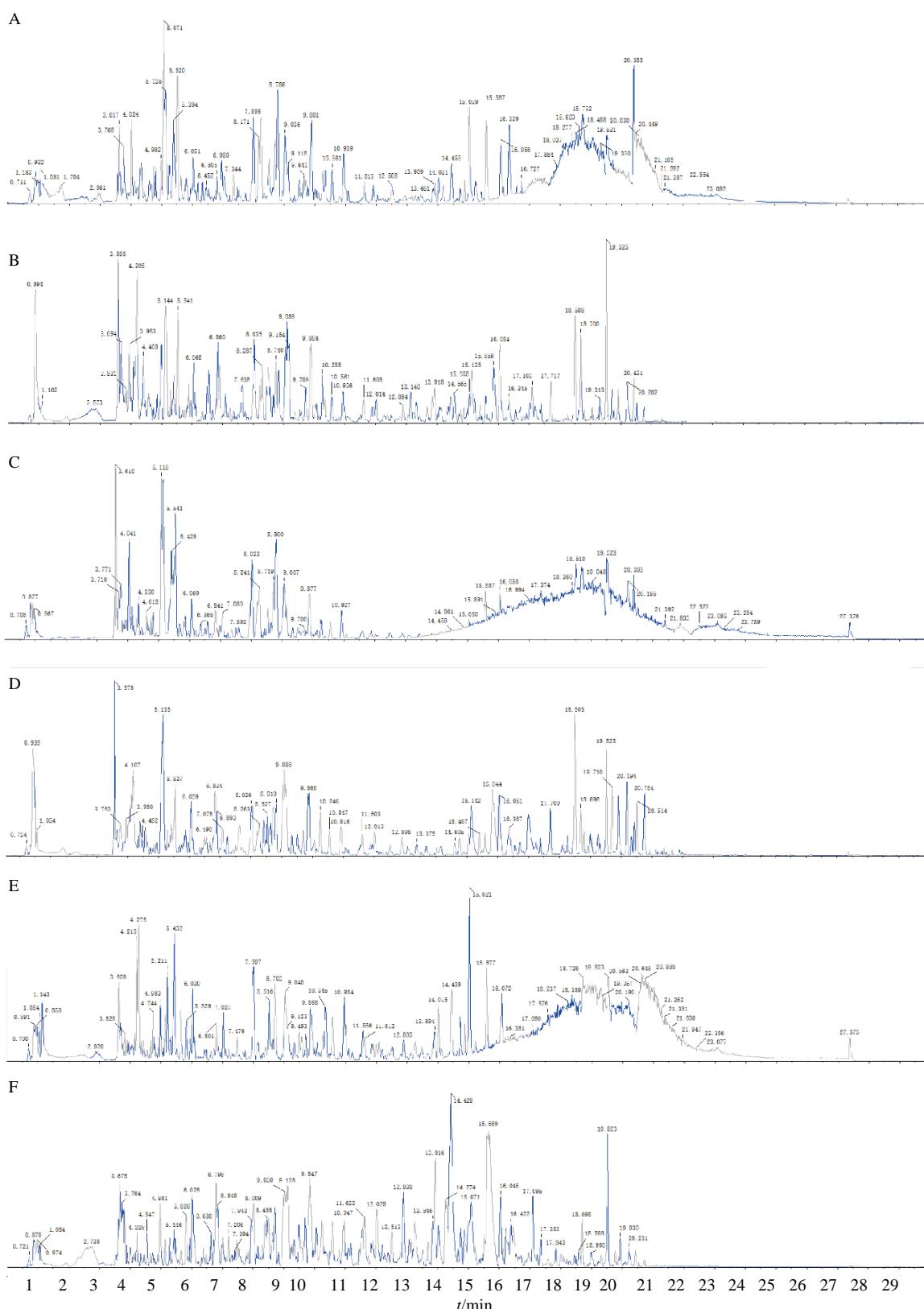


图3 银翘散正 (A)、负 (B), 辛味组正 (C)、负 (D), 苦味组正 (E)、负 (F) 离子基峰离子图

Fig. 3 Base peak ion chromatograms of YinQiao Powder in positive (A) and negative (B) ion modes, pungent-taste group in positive (C) and negative (D) ion modes, bitter-taste group in positive (E) and negative (F) ion modes

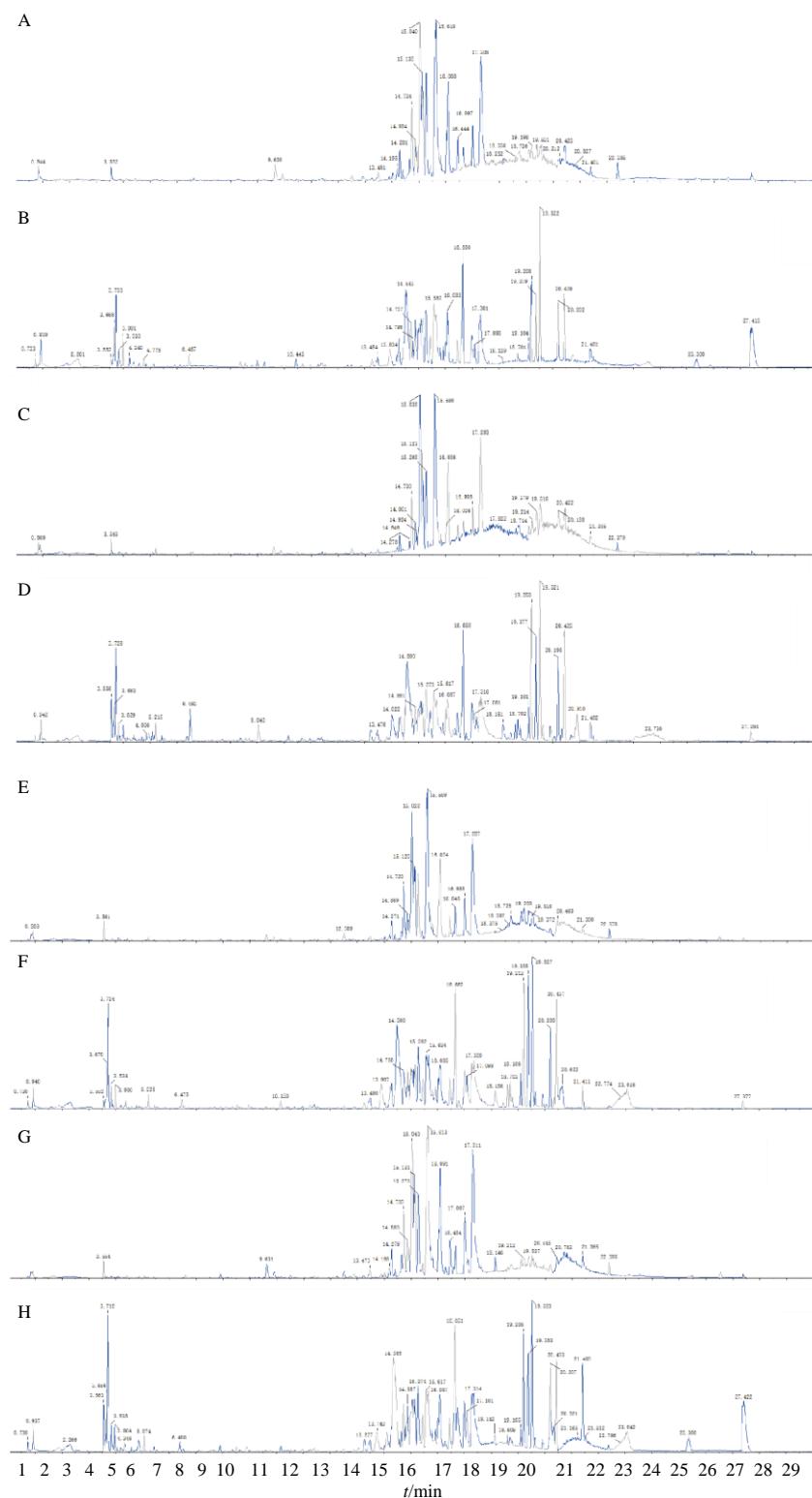


图 4 空白血清正 (A)、负 (B)，银翘散血清正 (C)、负 (D)，辛味组血清正 (E)、负 (F)、苦味组血清正 (G)、负 (H) 离子基峰离子图

Fig. 4 Base peak ion chromatograms of blank serum in positive (A) and negative (B) ion modes, serum from YinQiao Powder group in positive (C) and negative (D) serum from pungent-taste group in positive (E) and negative (F) ion modes, serum from bitter-taste group in positive (G) and negative (H) ion modes

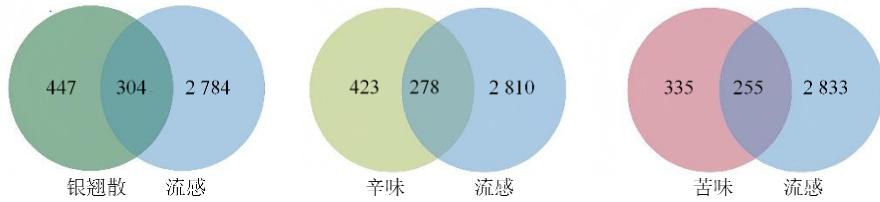
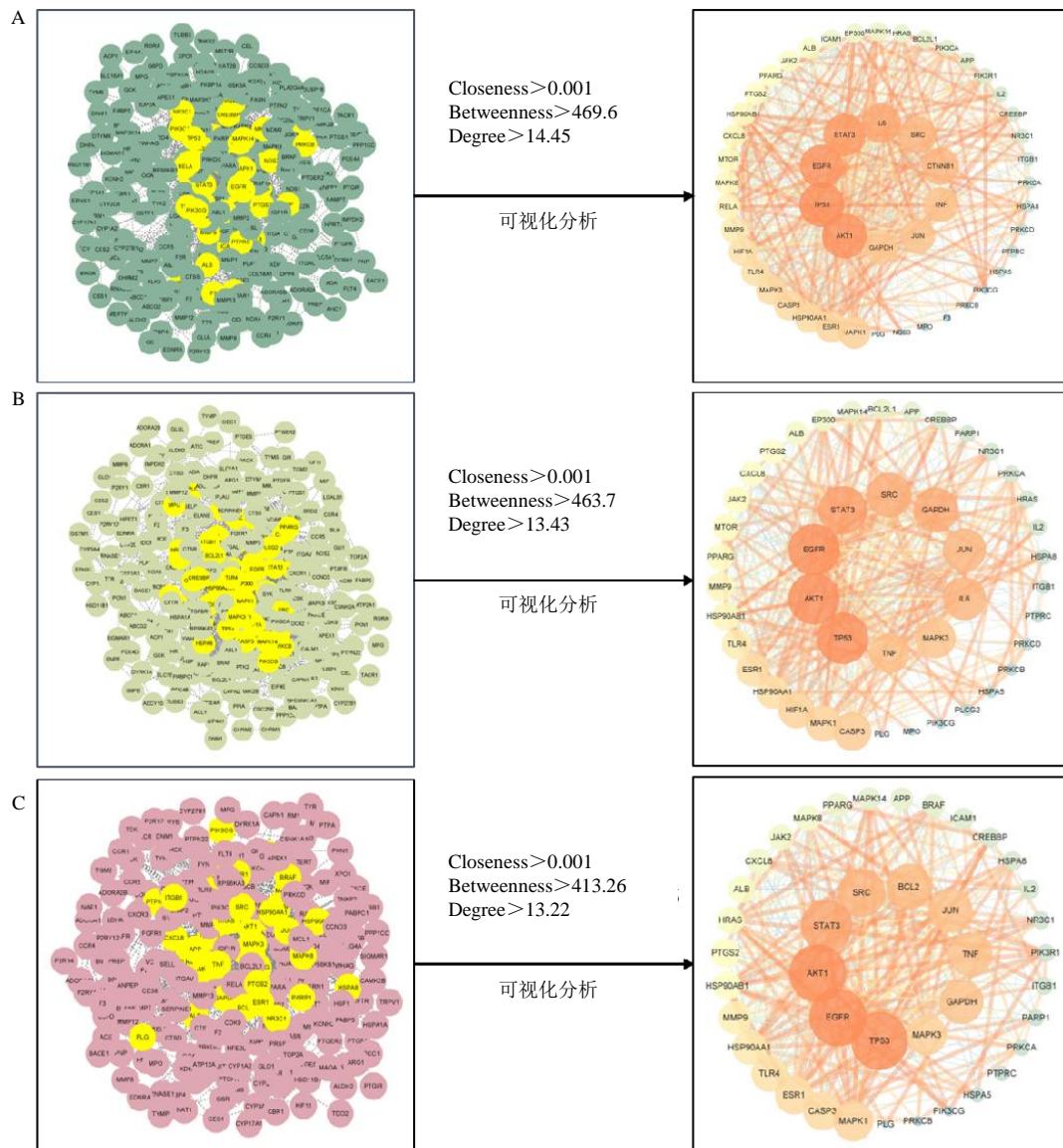


图5 银翘散及其拆方组与流感交集靶点 Venn 图

Fig. 5 Venn diagram of overlapping targets between YinQiao Powder, its decomposed formula groups, and influenza



A-银翘散抗流感核心靶点 PPI 网络图; B-辛味组抗流感核心靶点 PPI 网络图; C-苦味组抗流感核心靶点 PPI 网络图。

A-PPI network diagram of core targets of YinQiao Powder against influenza; B-PPI network diagram of core targets of pungent-taste group against influenza; C-PPI network diagram of core targets of bitter-taste group against influenza.

图6 银翘散及其拆方组抗流感核心靶点 PPI 网络图

Fig. 6 PPI network diagrams of anti-influenza core targets of YinQiao Powder and its decomposed formula groups

3.3.3 GO 生物功能富集分析 将银翘散及其拆方抗流感的核心靶点及共同核心靶点分别导入 DAVID 数据库进行 GO 生物功能富集分析, 筛选出

银翘散相关条目 552 条, 其中生物过程 (BP) 387 条, 细胞组分 (CC) 50 条, 分子功能 (MF) 115 条; 辛味组相关条目 514 条, 其中 BP 363 条, CC 49 条,

MF 102 条；苦味组相关条目 436 条，其中 BP 306 条，CC 49 条，MF 81 条；共同核心靶点相关条目 399 条，其中 BP 276 条，CC 50 条，MF 73 条。将上述 4 组分别选取前 10 条目制作 GO 柱状图（图 8）。

BP 显示，银翘散及其拆方组以及共同核心靶点主要与 RNA 聚合酶 II 转录正调控、一氧化氮合成代谢的正调控、细胞对镉离子的反应等功能相关。CC 显示，主要集中在细胞质、细胞质核周区、含蛋白质的复合体、细胞表面、病灶黏附、谷氨酸能突触、膜筏等。MF 显示，主要参与酶结合、相同

蛋白质结合、蛋白激酶结合、蛋白质结合、泛素蛋白连接酶结合和 ATP 结合等过程。

为进一步分析银翘散及其拆方组在 GO 生物功能方面的差异性，对银翘散及其拆方组相对于共同核心靶点的差异靶点进行了分析，BP 显示银翘散差异基因在基因表达的正向调节、凋亡过程的负调控和细胞因子介导的信号途径中呈现出高表达，辛味组差异基因在基因表达的正向调节、凋亡过程的负调控和凋亡过程中呈现出高表达，苦味组差异基因在凋亡过程的负调控和调节蛋白质定位中呈现

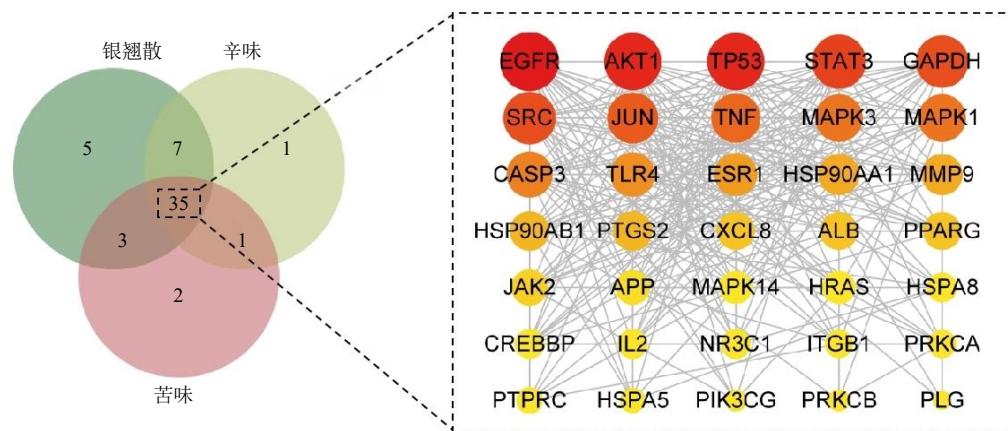


图 7 银翘散及其拆方组共同核心靶点 PPI 分析

Fig. 7 PPI analysis of common core targets of YinQiao Powder and its decomposed formula groups

表 1 银翘散及其拆方组抗流感病毒共同核心作用靶点

Table 1 Common core functional targets of YinQiao Powder and its decomposed formula groups against influenza virus

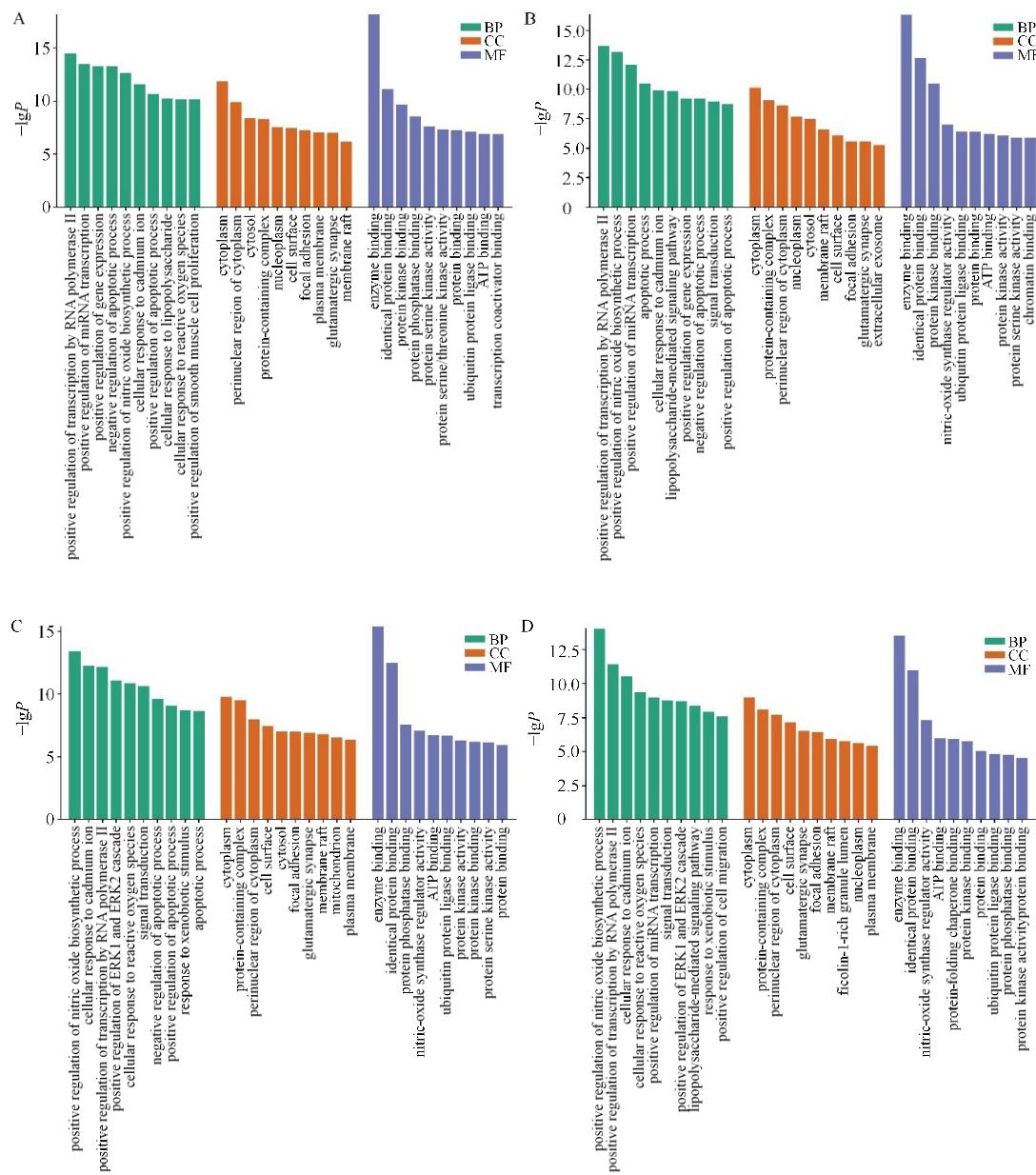
分组	靶点
银翘散-辛味组	TP53, AKT1, STAT3, EGFR, TNF, HSP90AA1, SRC, HSP90AB1, ESR1, MAPK1, JUN, TLR4, G
苦味组	APDH, MAPK3, CXCL8, CASP3, ALB, MMP9, JAK2, HRAS, PTGS2, ITGB1, MAPK14, CREB, BP, IL2, PPARG, APP, PTPRC, HSPA8, PRKCA, HSPA5, PLG, NR3C1, PIK3CG, PRKCB
银翘散-辛味组	IL6, HIF1A, EP300, MTOR, BCL2L1, PRKCD, MPO
银翘散-苦味组	PIK3R1, MAPK8, ICAM1
辛味组-苦味组	PARP1

表 2 银翘散及其拆方组抗流感病毒特征性作用靶点

Table 2 Characteristic functional targets of YinQiao Powder and its decomposed formula groups against influenza virus

组别	特征性作用靶点
银翘散	CTNNB1, PIK3CA, RELA, NOS3, F3
辛味	PLCG2
苦味	BCL2, BRAF

出高表达。CC 显示，银翘散差异靶点主要富集在细胞质基质、细胞质、细胞核和质膜，辛味组差异靶点主要富集在细胞质基质、核质和细胞质，苦味组差异靶点主要富集在线粒体、细胞质基质和细胞核。在 MF 分析中，银翘散差异基因主要通过影响酶结合、蛋白激酶结合发挥抗流感作用，辛味组差异基因主要通过影响蛋白激酶结合、相同蛋白结合发挥抗流感作用，苦味组差异基因主要通过影响 MAP 激酶的激酶活性、蛋白磷酸酶结合、组蛋白去乙酰化酶结合发挥抗流感作用。见图 9。



A-银翘散核心靶点 GO 富集分析结果；B-辛味组核心靶点 GO 富集分析结果；C-苦味组核心靶点 GO 富集分析结果；D-共同核心靶点 GO 富集分析结果。

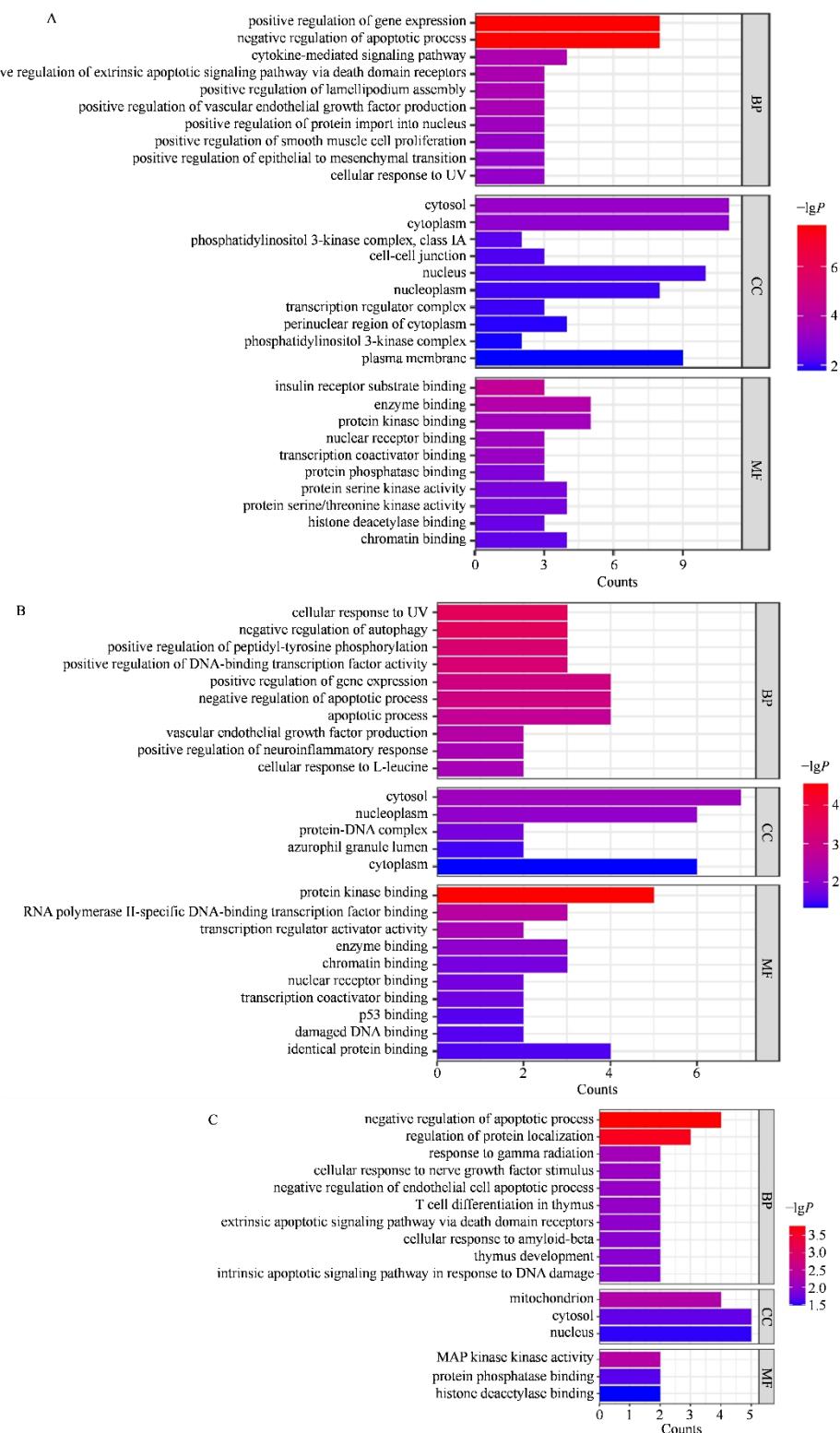
A-GO enrichment analysis results of core targets of Yinqiao Powder; B-GO enrichment analysis results of core targets of pungent-taste group; C-GO enrichment analysis results of core targets of bitter-taste group; D-GO enrichment analysis results of common core targets

图 8 银翘散及其拆方组及共同核心靶点 GO 富集分析

Fig. 8 GO Enrichment analysis of core targets of Yinqiao Powder, its decomposed formula groups, and common core targets

3.3.4 KEGG 通路富集分析 利用 DAVID 数据库对各组及共同核心靶点进行 KEGG 通路富集分析，筛选出银翘散相关通路 160 条，辛味组相关通路 154 条，苦味组相关通路 157 条，共同核心靶点相关通路 150 条，剔除癌症等广泛通路后，将前 20 条相关通路进行统计分析。见图 10。

结果显示共同核心靶点主要作用于血脂与动脉粥样硬化、人类巨细胞病毒感染、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、甲型流感和冠状病毒-COVID-19 等通路，而银翘散在血脂与动脉粥样硬化、人类巨细胞病毒感染、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路和甲型流感等作用通路有着显著的增强，



A-银翘散差异基因 GO 富集分析结果；B-辛味组差异基因 GO 富集分析结果；C-苦味组差异基因 GO 富集分析结果。

A-GO enrichment analysis results of differentially expressed genes of YinQiao Powder; B-GO enrichment analysis results of differentially expressed genes of pungent-taste group; C-GO enrichment analysis results of differentially expressed genes of the bitter-taste group.

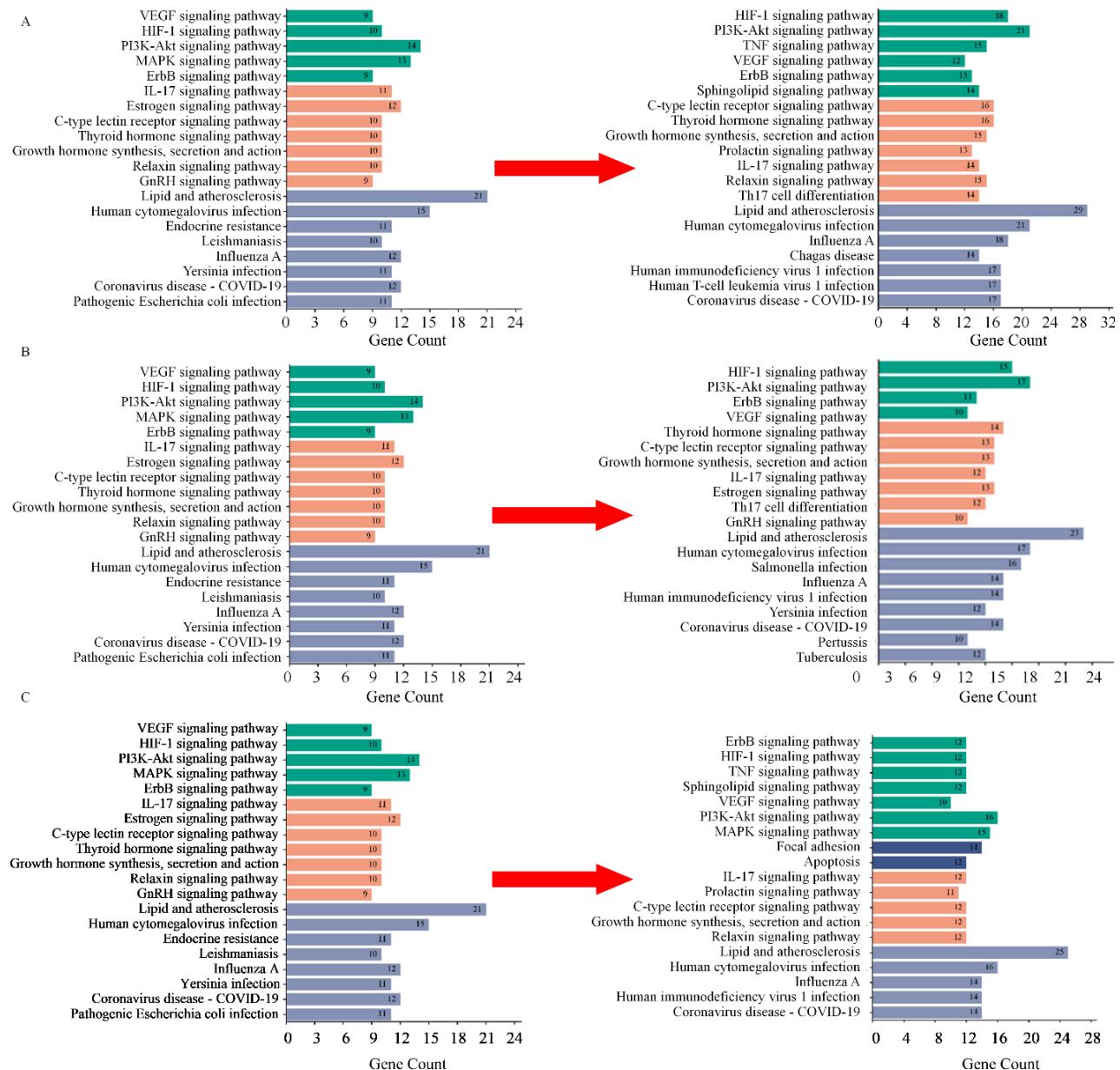
图 9 银翘散及其拆方组与共同核心靶点差异基因 GO 富集分析图

Fig. 9 GO enrichment analysis diagram of differentially expressed genes of YinQiao Powder, its decomposed formula groups, and common core targets

此外还作用于 TNF 信号通路、鞘磷脂信号途径和 Th17 细胞分化等新的通路发挥抗流感病毒作用。与共同核心靶点作用的通路相比, 辛味组在血脂与动脉粥样硬化、人类巨细胞病毒感染、PI3K-Akt 信号通路和 HIF-1 信号通路等通路有着轻微的增强, 此外辛味组还新增 Th17 细胞分化和人体免疫缺陷病毒 1 感染等新的通路发挥抗流感病毒作用。苦味组在血脂与动脉粥样硬化、人类巨细胞病毒感染、

PI3K-Akt 信号通路和 MAPK 信号通路等通路较共同核心靶点作用通路有着轻微的增强, 新增病灶黏附、细胞凋亡、TNF 信号通路和鞘磷脂信号途径等新的通路发挥抗流感病毒作用。

此外, 通过对银翘散及拆方组与共同核心靶点差异基因的作用通路进行分析, 发现银翘散差异基因可增强 HIF-1 信号通路、脂质与动脉粥样硬化和人类 T 细胞白血病病毒 1 感染等通路的调控。辛



A-共同核心靶点(左)及银翘散(右)KEGG 对比图; B-共同核心靶点(左)及辛味组(右)KEGG 对比图; C-共同核心靶点(左)及苦味组(右)KEGG 对比图。

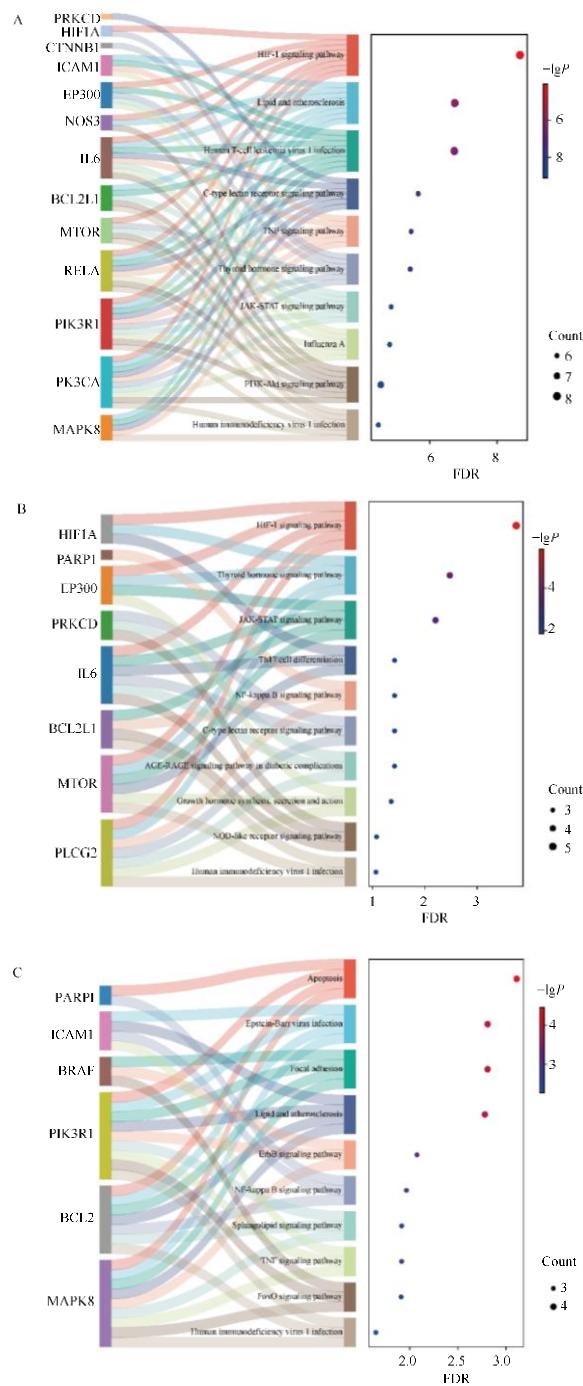
A-KEGG comparison chart of common core targets (left) and Yinqiao Powder (right); B-KEGG comparison chart of common core targets (left) and pungent-taste group (right); C-KEGG comparison chart of common core targets (left) and bitter-taste group (right).

图 10 银翘散及其拆方组与共同核心靶点 KEGG 分析对比图

Fig. 10 KEGG analysis comparison chart of Yinqiao Powder, its decomposed formula groups, and common core targets

味组差异基因可增强 HIF-1 信号通路、甲状腺激素信号通路和 JAK-STAT 信号通路等通路的调控。苦

味组可增强细胞凋亡、病灶黏附和脂质与动脉粥样硬化等通路的调控。见图 11。



A-银翘散与共同核心靶点差异基因作用通路分析图; B-辛味组与共同核心靶点差异基因作用通路分析图; C-苦味组与共同核心靶点差异基因作用通路分析图。

A-KEGG pathway analysis diagram of differentially expressed genes between Yinqiao Powder and common core targets; B-KEGG pathway analysis diagram of differentially expressed genes between the pungent-taste group and common core targets; C-KEGG pathway analysis diagram of differentially expressed genes between the bitter-taste group and common core targets.

图 11 银翘散及其拆方组与共同核心靶点差异基因 KEGG 分析

Fig. 11 KEGG analysis diagram of differentially expressed genes between Yinqiao Powder, its decomposed formula groups, and common core targets

4 讨论

IAV 引发的急性呼吸道感染因其快速传播与抗原漂移特性, 导致抗流感药物的耐药率不断增加^[8], 这凸显了开发多靶点抗病毒策略的紧迫性。中药复方银翘散在临床实践中展现的广谱抗病毒效应^[9-10], 提示其可能通过多组分协同作用发挥抗病毒作用。本研究整合“性味拆分-血清药物化学-网络药理学”体系, 系统揭示银翘散及其拆方抗流感病毒的药效物质基础及可能作用机制, 旨在为银翘散的药效机制研究与临床应用提供科学依据。

药效结果显示, 银翘散、辛味组、苦味组均可改善流感风热证小鼠一般状态, 维持小鼠体温、体质量及大便湿重, 改善小鼠进食量及饮水量, 减轻小鼠机体炎症损伤, 进而达到对流感风热证小鼠的保护作用。此外, 因不同“味”的配伍, 银翘散全方及其拆方展现出差异性的保护效应: 辛味组在维持小鼠体质量和减轻肺水肿方面表现突出, 而苦味组在调节肠道功能和免疫平衡方面更具优势, 银翘散全方组则综合改善效果最佳。上述药效差异提示, 银翘散全方中“辛、苦”性味配伍的协同作用, 与辛味组、苦味组单用时的特异性功效分化, 共同揭示了中药“性味-功效”理论的科学内涵——不同性味的差异性药效物质可能发挥不同的功效, 同时两者之间存在着协同作用。

基于“味-效”的关联规律, 本研究进一步采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术系统解析银翘散及其拆方的化学特征: 共鉴定出银翘散原型入血成分 73 个, 辛味组原型入血成分 53 个, 苦味组原型入血成分 47 个。3 组方剂的入血成分种类繁多, 主要包括异戊烯醇脂类和黄酮类化合物, 这些成分展现出多样的药理活性及作用机制, 如 3 组方剂中共有成分 Asiaticoside^[11-12]、Thymol^[13-14]、Maslinic acid^[15-17]与 Diosmetin^[18-19]等, 不仅能够直接杀灭病毒, 有效阻断病毒复制, 还能显著减轻病毒引发的病理损伤, 同时可以调节人体细胞的免疫和炎症反应, 从多个层面发挥抗流感病毒的生物学效能。此外, 各组中一些成分也发挥着特征性功效, 如银翘散及辛味组中鉴定出的倍半萜烯类成分 Rupestonic acid, 其化学骨架与辛味中药特征性萜类物质高度同源, 展现出对流感病毒的显著抑制作用^[20]。有研究证实, 辛味药挥发油中主要为倍半萜及其衍生物, 这类物质可能通过激活热敏通道 (TRPV1) 发挥解表作用^[21-24]。在银翘散与苦味组中鉴定出的 Santin 具有显著的抗

菌抗病毒作用, 可有效抑制流感病毒诱导的炎症因子表达, 进而抑制流感病毒的复制发展。苦味组中的 Baicalein 作为典型苦味物质, 可以通过激活苦味信号转导系统促进呼吸道炎性细胞凋亡, 减轻肺部炎症和损伤, 改善气道功能^[25-27]。中医理论认为, 辛味药通常与解表、行气功效相关, 而苦味药通常以清热、泄下作用为主, 中药的“味-效”特性具有显著相关性^[28]。五味的物质基础决定了其性能, 银翘散及其拆方中特定的化学物质可能是其发挥不同“味-效”规律的物质基础, 这与前期动物实验中银翘散及其拆方对流感风热证小鼠的显著保护作用相互印证, 进一步证实了其抗流感病毒的潜力。然而中药成分的复杂性决定了其作用模式的多样性——各类活性成分既可独立作用于特定靶点, 也可通过多成分协同效应产生治疗效果。

在作用靶点层面, 共筛选出银翘散抗流感病毒的核心靶点 50 个, 辛味组 44 个, 苦味组 41 个, 3 组方剂共同的 35 个核心靶点构成了抗流感病毒的共性作用基础, 各组关键靶点的 (TP53、AKT1 等) 的功能解析进一步揭示其特点: 如在感染早期 (病毒入侵阶段), EGFR 通过形成质膜脂质聚集平台促进病毒内化, 同时又为后续免疫应答提供信号平台^[29-32]。而 TP53 在基础状态下通过调节细胞周期和凋亡维持宿主防御稳态, 但流感病毒感染可重塑其功能导向促病毒复制的细胞状态 (如抑制抗病毒凋亡) ^[33]。在病毒复制扩散期, AKT1 介导的 PI3K/Akt 通路不仅抑制宿主细胞过早凋亡以延长抗病毒间期, 还通过调控病毒 RNP 定位限制病毒 RNA 表达^[34-35]。同时 STAT3 通过白细胞介素-6 (IL-6) 依赖和非依赖双重途径激活先天免疫应答^[36-37]。至炎症反应期, IL-6 与 TNF 构成的动态平衡网络调节炎症反应, 有效预防细胞因子风暴^[38-40]。

GO 与 KEGG 分析结果显示: 辛味组 Th17 细胞分化与人体免疫缺陷病毒 1 感染等通路的特异性激活, 揭示了辛味药可能通过调节免疫细胞动态平衡发挥其“辛味”功效; 而苦味组对病灶黏附、细胞凋亡与 TNF 信号通路的干预, 则可能与其“苦味”功效相关。此外, 银翘散差异基因对 PI3K-Akt、HIF-1 等信号通路的强化调控, 则印证了辛味组改善免疫功能与苦味组调节炎症反应之间可能存在一定的协同效应。这些发现为阐释方剂性味配伍规律在分子层面提供了参考价值。

综上所述, 由于中药复方的多组分多靶点的特

征, 难以从整体角度筛选其药效成分和阐述其功效特征, 而“性味拆分-血清药物化学-网络药理学”的研究方法可以从中药复方整体性味配伍的角度出发系统阐释银翘散抗流感病毒的药效物质基础与分子机制。本研究通过药效实验证实了银翘散及其拆方对流感风热证小鼠的保护作用, 鉴定了银翘散及其拆方的化学成分及原型入血成分, 通过网络药理学进一步筛选银翘散及其拆方的核心靶点, 预测其可能的作用机制, 并横向分析各组作用靶点及分子机制的差异性, 为后续在细胞或动物水平上的药效物质及作用机制研究提供了参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓慧诗, 谢家敏, 杨康, 等. 流感病毒空气传播和扩散的研究进展 [J]. 华南预防医学, 2023, 49(8): 1000-1004.
Deng H S, Xie J M, Yang K, et al. Research progress on the airborne transmission and diffusion of influenza viruses [J]. South China J Prev Med, 2023, 49(8): 1000-1004.
- [2] 程诗洋, 刘庆伟, 李士坡, 等. 预防甲型流感的新型及通用疫苗研发新进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2024, 44(11): 54-65.
Cheng S Y, Liu Q W, Li S P, et al. New progress in the research and development of novel and universal vaccines for the prevention of influenza A [J]. China Biotech, 2024, 44 (11):54-65.
- [3] 杨满丽, 李安, 胡紫腾, 等. 中医药应对突发公共卫生事件实践与启示 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(10): 1683-1686.
Yang M L, Li A, Hu Z T, et al. Practices and inspirations of traditional Chinese medicine in response to public health emergencies [J]. Chin J Basic Med Sci Tradit Chin Med, 2023, 29(10):1683-1686.
- [4] 岳远雷, 姜柏生. 中医药融入公共卫生应急管理体系的法治化保障问题研究 [J]. 中国卫生事业管理, 2023, 40(3): 188-192.
Yue Y L, Jiang B S. Research on the legal guarantee for the integration of traditional Chinese medicine into the public health emergency management system [J]. Chin Health Serv Manag, 2023, 40(3):188-192.
- [5] 徐海青, 贾妮. 论银翘散现代临床应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 164-167.
Xu H Q, Jia N. Discussion on the modern clinical application of YinQiao Powder [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2020, 22(2):164-167.
- [6] 陈林洋, 黄懿, 张晓艳. 银翘散抗病毒作用及煎煮时间对其影响研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(3): 92-98.
Chen L Y, Huang Y, Zhang X Y. Research progress on the antiviral effect of YinQiao Powder and the influence of decoction time [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2025, 27(3): 92-98.
- [7] 杜亚哲, 肖少伟. 银翘散联合磷酸奥司他韦治疗甲型流感的临床效果及对淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国药物与临床, 2024, 24(4): 221-225.
Du Y Z, Xiao S W. Clinical effect of YinQiao Powder combined with oseltamivir phosphate in the treatment of influenza A and its influence on lymphocyte subsets [J]. Chin Remed Clin, 2024, 24(4): 221-225.
- [8] Krammer F, García-Sastre A, Palese P. Is it possible to develop a “universal” influenza virus vaccine? Potential target antigens and critical aspects for a universal influenza vaccine [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(7): a028845.
- [9] 赵增成, 宋敏训, 李桂明, 等. 银翘散抗禽流感病毒体外抑制试验 [J]. 山东农业科学, 2017, 49(12): 107-109, 148.
Zhao Z C, Song M X, Li G M, et al. In vitro inhibitory test of YinQiao Powder against avian influenza virus [J]. Shandong Agric Sci, 2017, 49(12):107-109, 148.
- [10] 陈蓓, 马荣, 陈能斌, 等. 银翘散及其拆方对流感病毒感染自然杀伤细胞活性的影响及转录组的比较分析 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 765-777.
Chen B, Ma R, Chen N B, et al. Effects of YinQiao Powder and its disassembled formulas on the activity of natural killer cells infected with influenza virus and comparative analysis of transcriptomes [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(3):765-777.
- [11] Wan J Y, Gong X, Jiang R, et al. Antipyretic and anti-inflammatory effects of asiaticoside in lipopolysaccharide-treated rat through up-regulation of heme oxygenase-1 [J]. Phytother Res, 2013, 27(8): 1136-1142.
- [12] 秦慧真, 林思, 邓玲玉, 等. 积雪草苷的药理作用及机制研究进展 [J]. 中国药房, 2021, 32(21): 2683-2688.
Qin H Z, Lin S, Deng L Y, et al. Research progress on the pharmacological effects and mechanisms of asiaticoside [J]. China Pharm, 2021, 32(21): 2683-2688.
- [13] Pilau M R, Alves S H, Weible R, et al. Antiviral activity of the *Lippia graveolens* (Mexican oregano) essential oil and its main compound carvacrol against human and animal viruses [J]. Braz J Microbiol, 2011, 42(4): 1616-1624.
- [14] 王梦竹, 罗何峰, 魏堂鸿, 等. 百里香酚的作用及其机

- 制研究进展 [J]. 中国饲料, 2023, 13: 7-11.
- Wang M Z, Luo H F, Wei T H, et al. Research progress on the effects and mechanisms of thymol [J]. China Feed, 2023, 13:7-11.
- [15] Lozano-Mena G, Sánchez-González M, Juan M, et al. Maslinic acid, a natural phytoalexin-type triterpene from olives: A promising nutraceutical? [J]. Molecules, 2014, 19(8): 11538-11559.
- [16] 张林晨, 张小琴, 张俊平. 山楂酸药理作用的研究进展 [J]. 药学实践与服务, 2024, 42(5): 185-189.
- Zhang L C, Zhang X Q, Zhang J P. Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid [J]. J Pharm Pract Serv, 2024, 42(5):185-189.
- [17] Soltane R, Chrouda A, Mostafa A, et al. Strong inhibitory activity and action modes of synthetic maslinic acid derivative on highly pathogenic coronaviruses: COVID-19 drug candidate [J]. Pathogens, 2021, 10(5): 623.
- [18] Zhou B X, Wang L X, Yang S S, et al. Diosmetin alleviates benzo [a] pyrene-exacerbated H1N1 influenza virus-induced acute lung injury and dysregulation of inflammation through modulation of the PPAR- γ -NF- κ B/P38 MAPK signaling axis [J]. Food Funct, 2023, 14(7): 3357-3378.
- [19] 郝峻, 王明连, 赵洪武, 等. 香叶木素抗甲型 H1N1 流感病毒研究 [J]. 遵义医科大学学报, 2024, 47(5): 478-486.
- Hao J, Wang M L, Zhao H W, et al. Study on the anti-influenza A H1N1 virus effect of diosmetin [J]. Acta Acad Med Zunyi, 2024, 47(5):478-486.
- [20] Yong J P, Lu C Z, Akber Aisa H. Advances in studies on the rupestonic acid derivatives as anti-influenza agents [J]. Mini Rev Med Chem, 2013, 13(2): 310-315.
- [21] Lv M Y, Sun J B, Wang M, et al. Comparative analysis of volatile oils in the stems and roots of Ephedra sinica via GC-MS-based plant metabolomics [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(2): 133-140.
- [22] 周亚丽, 杨萍, 李喜香, 等. 半夏化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4939-4952.
- Zhou Y L, Yang P, Li X X, et al. Research progress on the chemical components and pharmacological effects of *Pinellia ternata* and prediction of its quality markers (Q-Marker) [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(14): 4939-4952.
- [23] 张淼, 霍海如, 王朋倩, 等. 辛味药性理论溯源与现代研究评述 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 505-511.
- Zhang M, Huo H R, Wang P Q, et al. Tracing the origin of the theory of pungent flavor property and review of modern research [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(3): 505-511.
- [24] 杨桢, 汪文来, 刘珍洪, 等. 热敏通道与辛味中药的解表原理 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(10): 1386-1390.
- Yang Z, Wang W L, Liu Z H, et al. Thermosensitive channels and the principle of pungent Chinese materia medica in relieving exterior syndrome [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2016, 22(10):1386 - 1390.
- [25] Behrens M, Gu M, Fan S J, et al. Bitter substances from plants used in traditional Chinese medicine exert biased activation of human bitter taste receptors [J]. Chem Biol Drug Des, 2018, 91(2): 422-433.
- [26] Qiao L S, Liu K Y, Ren Y, et al. *Scutellaria baicalensis* ameliorates allergic airway inflammation through agonism and transcriptional regulation of TAS2Rs [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337: 118881.
- [27] 郭雪冬, 仪慧兰. 黄芩苷通过苦味受体促进哮喘小鼠呼吸道炎性细胞凋亡 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(5): 680-688.
- Guo X D, Yi H L. Baicalin promotes the apoptosis of inflammatory cells in the respiratory tract of asthmatic mice through bitter taste receptors [J]. Chin J Biochem Molecul Biol, 2022, 38(5): 680-688.
- [28] 宁滢, 文有青, 李正, 等. 基于物质基础的中药味道评价技术研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(7): 2315-2320.
- Ning Y, Wen Y Q, Li Z, et al. Research progress on the evaluation technology of the taste of traditional Chinese medicine based on its material basis [J]. Chin Tradit Patent Med, 2024, 46(7): 2315-2320.
- [29] Richani D, Gilchrist R B. The epidermal growth factor network: Role in oocyte growth, maturation and developmental competence [J]. Hum Reprod Update, 2018, 24(1): 1-14.
- [30] Guardiola S, Varese M, Sánchez-Navarro M, et al. A third shot at EGFR: New opportunities in cancer therapy [J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(12): 941-955.
- [31] Eierhoff T, Hrincius E R, Rescher U, et al. The epidermal growth factor receptor (EGFR) promotes uptake of influenza a viruses (IAV) into host cells [J]. PLoS Pathog, 2010, 6(9): e1001099.
- [32] Wang Q, Pan W, Wang S, et al. Protein tyrosine phosphatase SHP2 suppresses host innate immunity against influenza A virus by regulating EGFR-mediated signaling [J]. J Virol, 2021, 95(6): e02001-20.
- [33] Dubois J, Traversier A, Julien T, et al. The nonstructural NS1 protein of influenza viruses modulates TP53 splicing through host factor CPSF4 [J]. J Virol, 2019, 93(7):

- e02168-18.
- [34] Hirata N, Suizu F, Matsuda-Lennikov M, et al. Inhibition of Akt kinase activity suppresses entry and replication of influenza virus [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1): 891-898.
- [35] Denisova OV, Söderholm S, Virtanen S, et al. Akt inhibitor MK2206 prevents influenza pH1N1 virus infection *in vitro* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7): 3689-3696.
- [36] Liu S, Qiu F, Gu R, et al. Functional involvement of signal transducers and activators of transcription in the pathogenesis of influenza A virus [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(24): 13589.
- [37] Liu S, Liu S, Yu Z, et al. STAT3 regulates antiviral immunity by suppressing excessive interferon signaling [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(7):112806.
- [38] Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 61-75.
- [39] Iftimie S, Gabaldó-Barrios X, Penadés-Nadal J, et al. Serum levels of arachidonic acid, interleukin-6, and C-reactive protein as potential indicators of pulmonary viral infections: comparative analysis of influenza A, respiratory syncytial virus infection, and COVID-19[J]. *Viruses*, 2024, 16(7): 1065.
- [40] Savenkova D A, Gudymo A S, Korablev A N, et al. Knockout of the tnfa gene decreases influenza virus-induced histological reactions in laboratory mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1156.

[责任编辑 齐静雯]