

基于关联规则与网络药理学探究《中国药典》收录中成药治疗流感的用药规律及机制

周林琼¹, 段乃凡¹, 李雅兰¹, 陈 凤¹, 张 炜^{1,2,3*}

1. 上海中医药大学附属曙光医院 肺病科, 上海 201203

2. 上海中医药大学附属宝山医院, 上海 201901

3. 上海中医疫病研究中心, 上海 201203

摘要: **目的** 通过关联分析总结《中国药典》中治疗流感的中药复方中核心药物, 并结合网络药理学与分子对接技术探索核心药物的潜在作用机制。 **方法** 从《中国药典》2020 年版中收集治疗流感的中药复方, 并采用 Excel 2021 建立流感方药数据库, 通过 R studio 软件进行药物分类、性味归经、使用频次、关联分析、聚类分析和相关性分析探索用药规律, 获得核心药物。通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、GeneCard、OMIM 和 Drugbank 等数据库, 筛选核心药物活性成分及其靶点和流感疾病靶点, 并对获得的交集靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析。利用 Cytoscape 软件构建中药、活性成分和靶点的网络关系及蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络。最后, 基于 Vina 软件进行分子对接分析。 **结果** 共纳入中药复方 59 首, 涵盖中药 201 种, 以频次 ≥ 8 次的中药为高频中药, 共 19 种, 依次为甘草、桔梗、黄芩、连翘等; 高频药物以补虚药、化痰止咳平喘药、清热药、解表药为主, 药味以辛、苦、甘为主, 归经以肺经、脾经居多。通过关联规则分析发现“桔梗-甘草”“陈皮-茯苓-紫苏叶”“陈皮-茯苓-半夏”等配伍最常见; 相关性分析显示“紫苏叶-陈皮”“白芷-防风”“茯苓-半夏”等强相关潜在药对; 聚类分析获得 5 个药物组方; 复杂网络分析显示桔梗、紫苏叶、甘草、金银花等在治疗流感的复方中位于核心地位。综合频次、聚类、关联规则及复杂网络分析结果, 发现桔梗、紫苏叶、甘草、金银花、连翘、麻黄、苦杏仁、陈皮、半夏、茯苓为治疗流感的核心中药。通过网络药理学分析, 进一步确定核心中药的主要活性成分, 包括槲皮素、山柰酚、木犀草素等, 核心靶点则为 TP53、TNF、JUN、IL6 等, 主要涉及白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路等发挥治疗作用。此外, 关键活性成分与核心靶点之间能够稳定结合。 **结论** 治疗流感的核心中药, 可能通过槲皮素、山柰酚、木犀草素等活性成分, 作用于 TP53、TNF 等靶点, 参与 IL-17、TNF 等通路发挥治疗作用。

关键词: 中医药; 流感; 关联分析; 用药规律; 网络药理学; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)09-2543-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.015

Exploring medication rules and mechanisms of Chinese patent medicines in Chinese Pharmacopoeia for influenza treatment based on association rules and network pharmacology

ZHOU Linqiong¹, DUAN Naifan¹, LI Yalan¹, CHEN Feng¹, ZHANG Wei^{1,2,3}

1. Department of Respiratory Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Shanghai Baoshan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai 201901, China

3. Shanghai Institute of Infectious Diseases and Biosecurity, Shanghai 201203, China

Abstract: To summarize the core drugs for the treatment of influenza in the Chinese Pharmacopoeia through association analysis, and investigate their potential mechanisms of action using network pharmacology and molecular docking techniques. Traditional Chinese

收稿日期: 2025-02-14

基金项目: 上海中医内科临床重点实验室项目 (20DZ2272200); 上海市市级科技重大专项“重大突发传染病防控关键核心技术研究” (ZX004R4-2); 上海市自然科学基金项目 (22ZR1460100); 张炜宝山区名中医传承工作室 (BSMZYGZS-2024-01)

作者简介: 周林琼 (1997—), 女, 博士研究生, 研究方向为呼吸系统疾病防治。E-mail: 15890617467@163.com

*通信作者: 张 炜 (1969—), 男, 博士生导师, 主任医师, 教授, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: zhangwl190@sina.com

medicine compound prescriptions for treating influenza were collected from the 2020 edition of the “Chinese Pharmacopoeia”, and an influenza prescription database was established using Excel 2021. Drug classification, nature and taste, meridians, frequency of use, association analysis, cluster analysis and correlation analysis were performed through R studio software to explore the medication patterns and obtain core Chinese medicines. The key active ingredients and their corresponding targets were identified using databases like TCMSP, GeneCard, OMIM, and Drugbank. Once the intersection of these targets was found, they underwent GO functional analysis and KEGG pathway enrichment. Cytoscape software was employed to map out the interaction networks among traditional Chinese medicine, active ingredients, and targets, as well as the PPI network. Finally, molecular docking simulations were conducted with Vina software to explore the interactions between critical compounds and their main targets. A total of 59 compound prescriptions were included, covering 201 traditional Chinese medicines. The drugs with a frequency of more than seven times were high-frequency drugs, totaling 19 kinds, including *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Platycodonis Radix*, *Scutellaria Baicalensis*, *Forsythiae Fructus*, etc. The frequently used drugs were primarily tonic agents, expectorants, cough and asthma relievers, heat-clearing medications, and antipyretics. The taste of the drugs was mainly pungent, bitter and sweet, and the meridians were mostly lung and spleen. The association rule analysis showed that “*Platycodonis Radix-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*”, “*Citri Reticulatae Pericarpium-Poria-Perillae Folium*”, “*Citri Reticulatae Pericarpium-Poria-Pinelliae Rhizoma*” were the most common compatibility; the correlation analysis showed that “*Perillae Folium-Citri Reticulatae Pericarpium*”, “*Angelicae Dahuricae Radix-Saposhnikovia Radix*”, “*Poria-Pinelliae Rhizoma*” and other strongly correlated potential drug pairs; Cluster analysis obtained five drug prescriptions; complex network analysis showed that *Platycodonis Radix*, *Perillae Folium*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Lonicerae Japonicae Flos*, etc. were in the core position in the compound prescriptions for the treatment of influenza. Based on the findings from frequency analysis, clustering, association rule mining, and complex network analysis, it was found that *Platycodonis Radix*, *Perillae Folium*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Forsythiae Fructus*, *Ephedrae Herba*, *Armeniacae Amarum Semen*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Pinelliae Rhizoma*, *Poria* are the core drugs for the treatment of influenza. Through network pharmacology analysis, the primary active compounds of the core drugs were identified, including quercetin, kaempferol, and luteolin. The key targets were TP53, TNF, JUN, and IL6, which are primarily involved in the IL-17 and TNF signaling pathways, contributing to their therapeutic effects. In addition, the key active ingredients can be stably combined with the core targets. The core Chinese medicine for the treatment of influenza may act on targets such as TP53 and TNF through active ingredients such as quercetin, kaempferol, and luteolin, and participate in pathways such as IL-17 and TNF to play a therapeutic role. This provides insights into the use of Chinese medicine for influenza prevention and treatment, offering a scientific foundation for further investigation into their mechanisms of action.

Key words: traditional Chinese medicine; influenza; association analysis; medication rules; network pharmacology; mechanism of action

流行性感冒（简称流感）是一种病毒引起的急性呼吸道传染病，临床表现主要为突发的高热、肌肉酸痛、头痛和全身不适，同时伴有干咳、咽痛、流涕等呼吸道症状。部分患者还可能会出现呕吐、腹泻等胃肠道不适症状。在 4 种流感病毒（甲、乙、丙、丁）中，甲型和乙型流感病毒引起的季节性流感，起病急，进展快，可引起气管炎、肺炎，导致急性呼吸窘迫综合征和/或多器官衰竭，并可能与侵袭性真菌、细菌、其他呼吸道病毒合并感染，导致重症和高死亡率^[1]。由于流感检测的局限性及接受检测的患者比例很小，监测数据的建模研究被用于估计疾病流行病学。研究表明，全球每年由流感引起的下呼吸道感染 32 126 000 例，其中有 5 678 000 例患者住院^[2]，每年发生 291 243~645 832 例季节性流感的相关性呼吸系统疾病死亡〔（4.0~8.8）/10 万人〕^[3]。据估计，我国每年平均发生 88 100 例流感相关的呼吸系统疾病死亡病例，相当于呼吸系统疾病

死亡病例的 8.2%^[2]。目前奥司他韦、扎那米韦等神经氨酸酶抑制剂是治疗流感的一线药物，随着抗病毒药物的广泛使用，诱导了耐药变异毒株的产生，药物敏感性降低^[4-5]。疫苗作为预防流感的策略之一，其效果与流感毒株、宿主免疫力、年龄、流感暴露等有关^[1]，由于流感病毒的抗原性转变和抗原性漂移导致疫苗效力下降和耐药毒株的出现^[6]，亟需不断研究新的抗流感药物。

经过长期临床实践，中医药在治疗流感方面具有独特优势。研究表明，中药治疗可以显著改善流感患者症状、缩短病程、提高生活质量，促进康复^[7-8]。辨证论治为中医诊疗特点，但尚存在中医治疗辨证分型、选方用药差异较大等难题^[9]。此外，《中国药典》2020 年版（以下简称“药典”）作为国家最权威的药品标准，其收载中成药功能主治及疗效明确，具有广泛代表性，然而，关于流感中成药的用药规律和特点尚缺乏系统研究。因此，本研究

采用数据挖掘和网络药理学等大数据分析方 法，深入分析其用药规律及作用机制，旨在为临床应用和 新药研发提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据获取与方法 检索《中国药典》2020 年 版(<https://ydz.chp.org.cn/#/main>)^[10]，以“流感”“流 行性感 冒”“时行感冒”“H1N1”“H3N2”为检索词， 获取相关中成药数据。

1.1.2 纳排标准 纳入标准：公布的治疗流感的中 成药处方，对剂型不做限制。排除标准：(1) 未说 明药物组成的中药；(2) 药物组成相同，剂型不同 的中药处方，只计入 1 首；(3) 含有化学药的复方； (4) 仅有 1 味药的单方；(5) 小儿用药。

1.1.3 信息提取与数据库建立 由 2 名研究员依据 纳排标准，提取中药名称、药物组成、药味、药性 等信息，建立数据库，药物组成相同的中成药仅保 留 1 次。参照《中华本草》^[11]《中药学》^[12]对中药 名称进行规范化，如“诃子肉”规范为“诃子”、“广 东神曲”规范为“神曲”。

1.1.4 数据分析 采用 R 语言(v4.3.3)对数据进 行统计分析。将规范后的数据转化为购物篮 (basket) 形式，进行量化处理。使用 Apriori 算法进 行关联规则分析，使用聚类算法确定最佳聚类数。 同时，利用 psych 包进行相关性分析，并将结果进 行可视化展示。

1.2 网络药理学

1.2.1 数据获取与方法 将数据挖掘得到的核心中 药，通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 检索，以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和 类药性 (DL) ≥ 0.18 为卡值标准进行有效成分筛选， 并通过 uniprot 数据库对成分靶点进行规范。以 “influnza”为关键词，物种为“Homo sapiens”检索 Genecards、OMIM、PharmGkb、TTD、Drugbank 数 据库，将获得的靶点进行合并去重，获得流感疾病 靶点，并与中药有效成分靶点取交集，采用 Venn 图 进行可视化展示。

1.2.2 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全 书 (KEGG) 富集分析 采用 R4.3.3 中 “clusterProfiler”“org.Hs.eg.db”“enrichplot” “ggplot2”“pathview”包对交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析，以 $P < 0.05$ 为标准，筛选富集 的主要功能与代谢通路。

1.2.3 中药-成分-靶点及蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建 使用 Cytoscape 3.8.0 对药物-成分、 成分-靶点及交集靶点数据进行分析。通过 STRING 12.0 数据库 (最小阈值为 “highest confidence” 0.9) 获取 PPI 网络，利用 Cytoscape 的 CytoNCA 模块进 行核心网络分析。根据分析结果大于中位数的标准， 经过 2 轮筛选，最终确定网络核心靶点。

1.2.4 分子对接 从 PubChem 中检索所获得的关 键成分的二维结构，并使用 ChemBio3D Ultra 14.0.0.117 软件转化为三维结构。并通过 Uniprot、 PDB 数据库获得靶点蛋白 ID 及其三维结构文件。 使用 PyMOL 去除水分子和配体后，借助 MGLTools 1.5.7 进行加氢和文件格式转换，确定活性位点。最 后，利用 Vina 软件进行分子对接，并通过 PyMOL 进行可视化展示。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 一般情况 共收集中成药复方 136 种，去除重 复并依据纳排标准筛选后，共纳入 59 种，涉及中药 201 种，共计 566 次，其中频次 ≥ 8 次为高频中药^[13]， 共 19 种，其中以补虚、化痰止咳平喘、解表药为 主，甘草、桔梗、黄芩、连翘、苦杏仁、金银花、 白芷等为防治流感的常用中药，这些中药在流感的 治疗中具有重大意义。高频中药及其功效见表 1。

表 1 防治流感的高频中药

Table 1 High-frequency Chinese herbs for influenza prevention and treatment

序号	中药	频次	频率/%	类型
1	甘草	24	40.68	补虚药
2	桔梗	22	37.29	化痰止咳平喘药
3	黄芩	16	27.12	清热药
4	连翘	16	27.12	清热药
5	苦杏仁	16	27.12	化痰止咳平喘药
6	金银花	12	20.34	清热药
7	白芷	11	18.64	解表药
8	半夏	11	18.64	化痰止咳平喘药
9	葛根	11	18.64	解表药
10	紫苏叶	11	18.64	解表药
11	陈皮	10	16.95	理气药
12	防风	10	16.95	解表药
13	薄荷	9	15.25	解表药
14	广藿香	9	15.25	化湿药
15	荆芥	9	15.25	解表药
16	麻黄	9	15.25	解表药
17	柴胡	8	13.56	解表药
18	茯苓	8	13.56	利水渗湿药
19	前胡	8	13.56	化痰止咳平喘药

2.1.2 高频药物性味归经 高频中药共计 19 种, 涉及 4 种药性, 以温 (41.74%)、寒 (26.09%)、平 (23.48%) 为主, 五味以辛 (43.67%)、苦 (33.23%)、甘 (20.57%) 为主; 归经以肺 (33.87%)、脾 (19.33%) 为主。见图 1。

2.1.3 关联规则分析 采用 R studio 中的 Apriori 函数对高频中药进行关联分析, 设置支持度 > 10%,

置信度 > 60%, 提升度 > 1.00, 获得核心组合 28 个, 采用 plot 函数进行可视化展示见图 2, 结果显示, “桔梗-甘草”支持度最高 (24%); “陈皮-茯苓-紫苏叶”“陈皮-茯苓-半夏”“茯苓-紫苏叶-半夏”“半夏-紫苏叶-陈皮”“甘草-紫苏叶-陈皮”“陈皮-茯苓-紫苏叶-半夏”置信度最高 (100%) (表 2)。

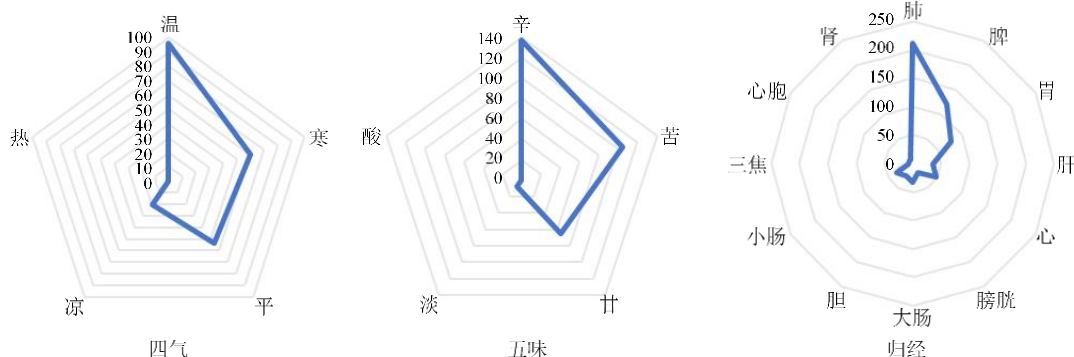


图 1 高频中药性味归经分析

Fig. 1 Analysis of nature, flavors, and meridian tropisms of high-frequency traditional Chinese medicines

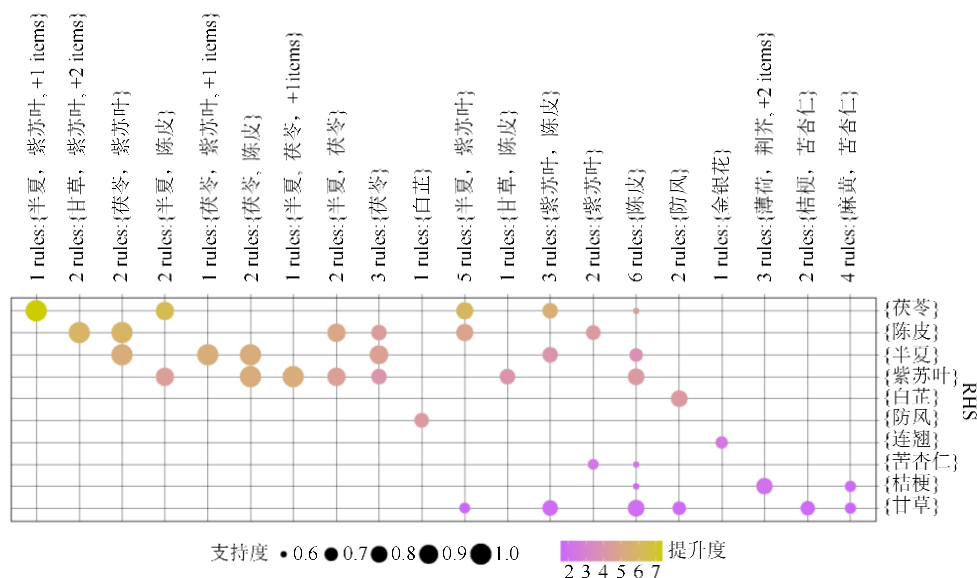


图 2 高频中药的关联规则分组矩阵图

Fig. 2 Grouped matrix diagram of association rules for high-frequency traditional Chinese medicines

2.1.4 相关性分析 Phi 系数作为 2 个中药之间相关性计算的最佳选择^[14], 采用 R studio 中的 Phi 相关关系对高频中药进行相关性分析, 当 Phi 系数小于 0.3 时, 相关性较弱, Phi 系数大于 0.6 时, 相关性较强。依据 Phi 次数对结果进行排序, 相关性较高的有紫苏叶-陈皮 (相关系数 0.71)、白芷-防风 (相关系数 0.71)、茯苓-半夏 (相关系数 0.7) 等。方框越大、颜色越深则相关系数越大 (图 3、表 3)。

2.1.5 聚类分析 进一步对核心中药进行聚类分析, 通过采用 factoextra 包进行手肘法评判最佳聚类数量, 并通过层次聚类包 (NbClust) 对聚类数进行投票判定, 如图 4, 结合手肘图和投票图综合判断可分为 2 类、4 组、5 组。以 5 类为佳, 并绘制聚类树状图, 聚 1 类: 前胡、陈皮、紫苏叶、半夏、茯苓; 聚 2 类: 防风、白芷、荆芥、薄荷; 聚 3 类: 黄芩、金银花、连翘; 聚 4 类: 苦杏仁、甘草、桔梗; 聚 5

表 2 高频中药关联规则

Table 2 Association rules of high-frequency traditional Chinese medicines				
序号	药对组合	支持度/%	置信度/%	提升度
1	陈皮-茯苓-紫苏叶	10	100	5.36
2	陈皮-茯苓-半夏	10	100	5.36
3	茯苓-紫苏叶-半夏	10	100	5.36
4	半夏-紫苏叶-陈皮	10	100	5.90
5	甘草-紫苏叶-陈皮	10	100	5.90
6	陈皮-茯苓-紫苏叶-半夏	10	100	5.36
7	茯苓-半夏	12	88	4.69
8	半夏-陈皮-紫苏叶	10	86	4.60
9	甘草-苦杏仁-桔梗	14	80	2.15
10	防风-白芷	14	80	4.29
11	陈皮-紫苏叶	14	80	4.29
12	陈皮-甘草	14	80	1.97
13	荆芥-桔梗	12	78	2.09
14	薄荷-桔梗	12	78	2.09
15	茯苓-陈皮	10	75	4.43
16	茯苓-紫苏叶	10	75	4.02
17	防风-甘草	12	70	1.72
18	陈皮-半夏	12	70	3.75
19	金银花-连翘	14	67	2.46
20	麻黄-甘草	10	67	1.64
21	麻黄-桔梗	10	67	1.79
22	桔梗-甘草	24	64	1.56
23	紫苏叶-苦杏仁	12	64	2.35
24	半夏-甘草	12	64	1.56
25	苦杏仁-甘草	17	63	1.54
26	苦杏仁-桔梗	17	63	1.68
27	陈皮-苦杏仁	10	60	2.21
28	陈皮-桔梗	10	60	1.61

重复药组仅保留 1 次。

Repeated herb combinations are retained only once.

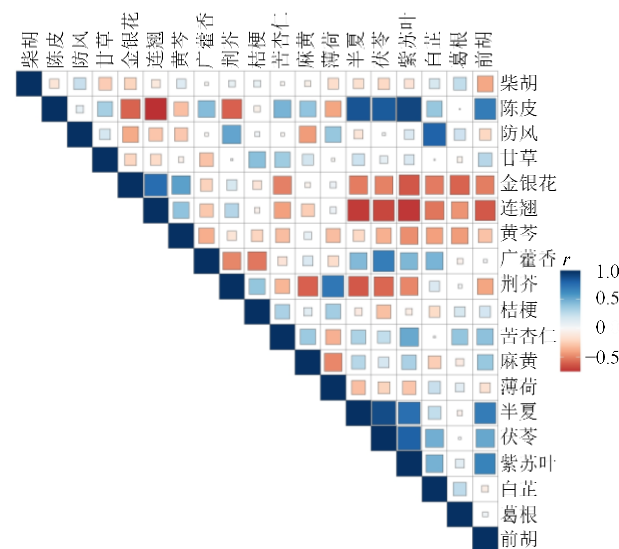


图 3 高频中药相关性分析

Fig. 3 Correlation analysis of high-frequency traditional Chinese medicines

表 3 高频中药相关系数前 20 的药物组合

Table 3 Top 20 herb combinations with highest correlation coefficients among high-frequency Chinese herbs		
序号	药物组合	相关系数
1	紫苏叶-陈皮	0.71
2	白芷-防风	0.71
3	茯苓-半夏	0.70
4	茯苓-陈皮	0.61
5	半夏-陈皮	0.60
6	紫苏叶-茯苓	0.57
7	茯苓-广藿香	0.52
8	前胡-陈皮	0.48
9	薄荷-荆芥	0.48
10	连翘-金银花	0.45
11	前胡-半夏	0.45
12	白芷-茯苓	0.45
13	前胡-紫苏叶	0.45
14	荆芥-防风	0.44
15	紫苏叶-半夏	0.44
16	白芷-紫苏叶	0.44
17	白芷-广藿香	0.40
18	紫苏叶-苦杏仁	0.39
19	甘草-陈皮	0.36
19	白芷-陈皮	0.36

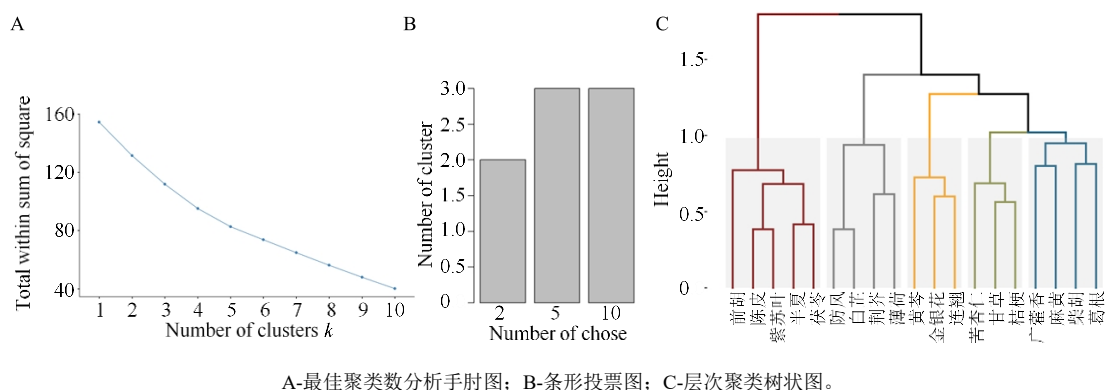
类：广藿香、麻黄、柴胡、葛根（图 4-C）。

2.1.6 共现网络分析 为探究复方中各个药物在复杂网络中的作用，将频次 ≥ 2 次的中药转化为共现矩阵文件，采用 Gephi0.10.1 软件进行共现网络的构建。结果显示，复方网络构建中药节点为 201 个，中药关系为 4 337 条边，通过计算 Modularity Class 对药物进行分类，核心中药筛选过程见图 5，集群 0、集群 1 的网络核心分别为“桔梗”“紫苏叶”，外围核心药物包括甘草、黄芩、金银花、麻黄、柴胡；半夏、陈皮、白芷、茯苓。集群 2 多在网络外围，以羚羊角占比较重。

对频次、关联规则、聚类分析和复杂网络进行综合分析，筛选核心中药为紫苏叶、陈皮、半夏、茯苓、麻黄、桔梗、甘草、苦杏仁、连翘、金银花。为进一步探索中药防治流感的作用机制，拟采用网络药理学综合分析核心中药的相关靶点，为中医药治疗流感提供科学依据。

2.2 网络药理学分析

2.2.1 核心中药的活性成分及靶点 共获得有效成分 234 个，删除重复靶点后得到潜在靶点 293 个。在 Genecards 数据库中，以相关度 > 1 为筛选标准，



A-Elbow plot for optimal cluster number determination; B-Voting bar plot; C-Hierarchical clustering dendrogram.

图 4 聚类数判断及聚类分析图

Fig. 4 Cluster number determination and cluster analysis

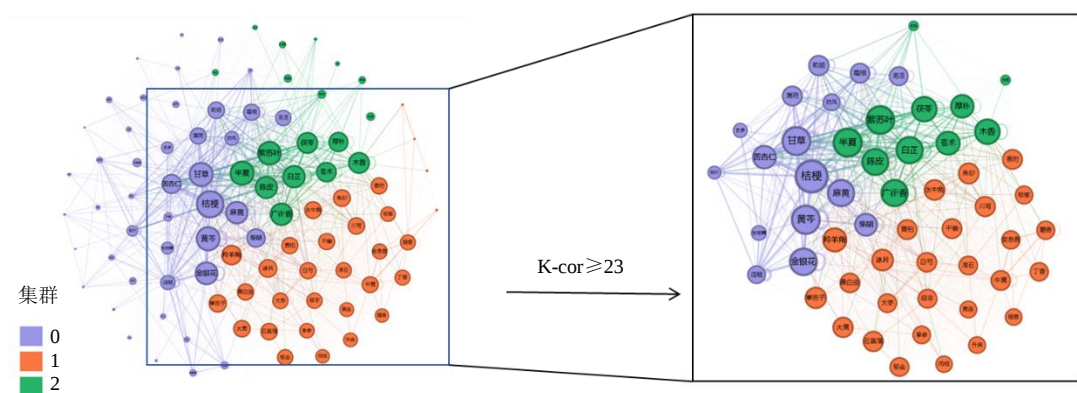


图 5 中药共现网络图

Fig. 5 Co-occurrence network diagram of traditional Chinese medicines

获得 1 396 个疾病靶点。分别从 OMIM、PharmGkb、TTD 和 Drugbank 数据库中获取 2 个、9 个、36 个和 6 个疾病靶点。将这些靶点进行合并和去重,最终得到 1 428 个靶点。通过韦恩图分析,确定核心药物活性成分与疾病的交集靶点为 91 个(图 6)。

2.2.2 GO、KEGG 富集分析 对 91 个交集靶点进行富集分析,筛选前 10,如图 7-A 所示,生物过程

(BP) 富集分析:对细菌来源分子的反应、对脂多糖的反应、氧化应激反应等在治疗流感中比较重要;分子功能(MF)富集分析:靶点可能通过与细胞因子受体结合、调节细胞因子活性、磷酸酶、蛋白磷酸酶、泛素样蛋白连接酶结合等发挥作用;细胞成分(CC)富集分析:靶点可能主要在囊泡腔、分泌颗粒腔、细胞质小囊泡腔、富含 ficolin-1 的颗粒腔、膜微团等部位。

通路富集分析主要涉及 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、甲型流感等通路(图 7-B)。

2.2.3 药物-成分-靶点网络构建 采用 Cytoscape 进行网络构建(图 8),依据度(degree)值筛选关键成分,分别为槲皮素、山柰酚、柚皮素、木犀草素、汉黄芩素、 β -胡萝卜素、 β -谷甾醇、黄芩素、异鼠李素、芒柄花黄素。

2.2.4 PPI 网络构建及核心靶点 PPI 网络核心靶点

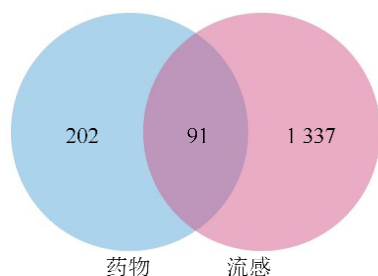


图 6 核心中药活性成分与流感靶点交集

Fig. 6 Intersection of core herb active components and influenza targets

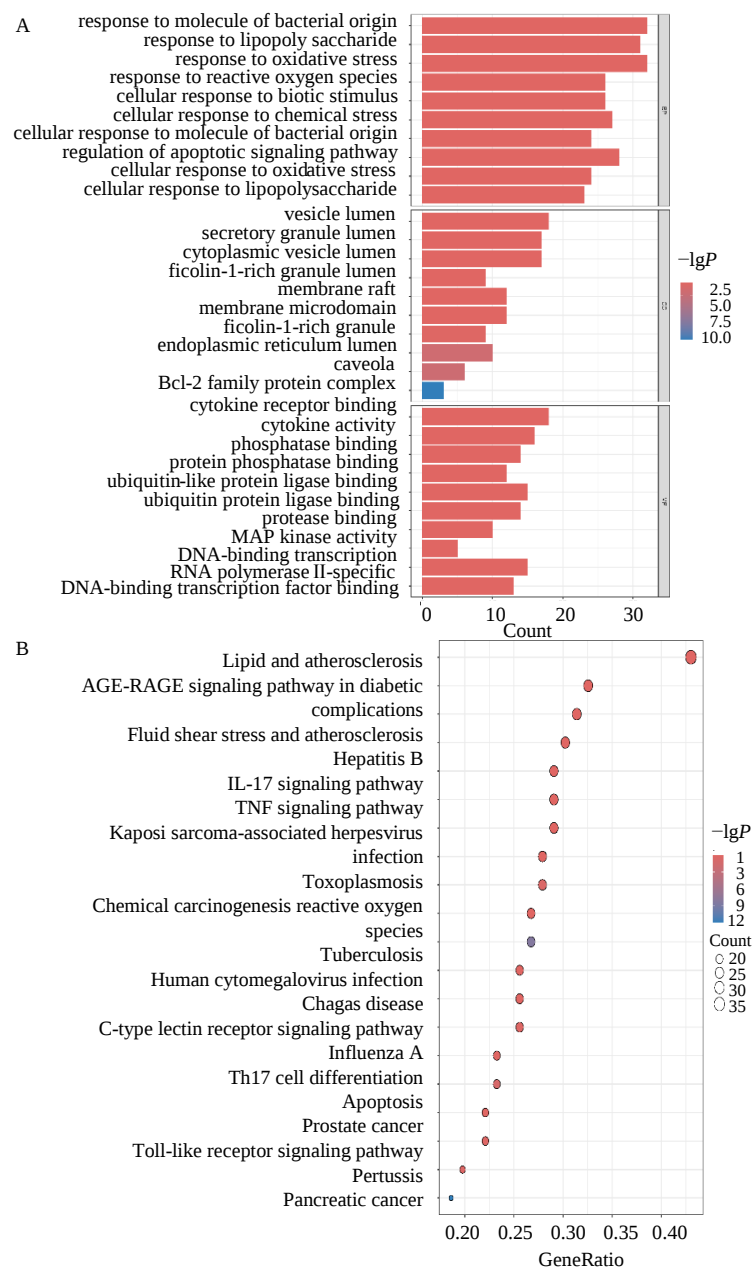


图 7 GO (A) 和 KEGG (B) 富集分析图
Fig. 7 Enrichment analysis of GO (A) and KEGG (B) pathways

见图 9，进行 2 次筛选后，获得 6 个网络核心靶点。

2.2.5 分子对接验证 在 PubChem 数据库中检索并下载 8 个关键成分的 SDF 文件，与 6 个关键靶点进行分子对接分析。将未形成氢键的对接结果剔除后，最终获得了 15 个有效对接结果（表 4）。本研究中的结合能均 $\leq -20.9\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，表明结合活性较好。随后，选取结合能最强的 4 个进行可视化展示（图 10）。

3 讨论

流感属于中医“时行感冒”“瘟疫”等范畴，专

家共识指出正虚邪盛是流感出现病情加重的主要原因^[15]。疫毒侵袭，或素体虚弱，更易染疫，在各个阶段均可导致正气进一步损耗，治疗中以扶正解毒为基本治法，重视早期扶正、全程扶正治疗策略^[16-17]。近年来有多项研究对该病用药规律和机制进行探索，马林纳等^[18]对该病的用药规律进行分析，纳入颗粒、中成药、汤剂等多种形式，且未纳入低频中药进行分析，与其他研究者的结果十分相似，均以“温病为主”^[19-21]，并未对其作用机制进

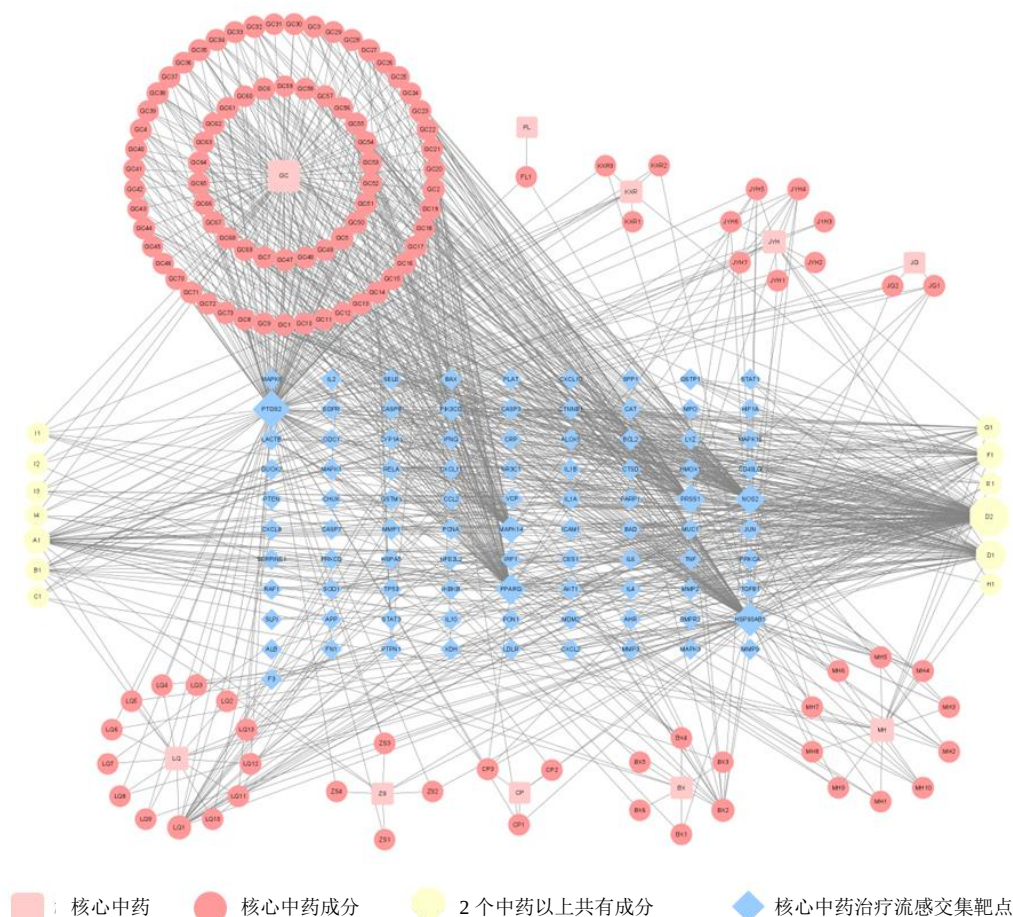


图 8 药物-成分-靶点网络图
Fig. 8 Drug-compound-target network diagram

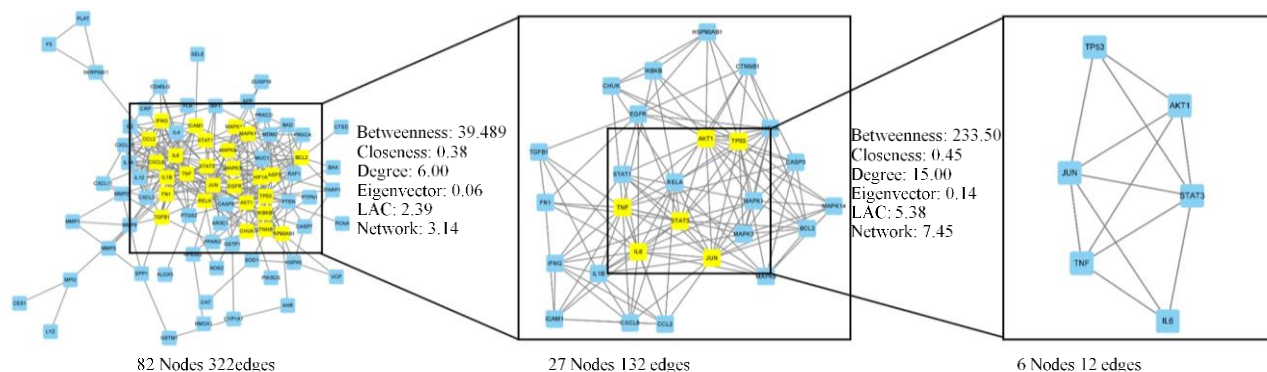


图 9 PPI 网络图
Fig. 9 PPI Network

行深入分析。李泽宇等^[22]对中医药治疗寒疫的用药规律进行分析,研究对象包括严重急性呼吸综合征(SARS)、甲流、新型冠状病毒感染等,而以新型冠状病毒感染为主。本研究通过关联分析、网络药理学等方法,对《中国药典》记载的治疗流感的中成

药进行了系统性分析,弥补了前述研究的不足,深入探讨了用药规律和核心中药的潜在作用机制。

本研究对 59 种中成药复方统计发现,治疗流感的高频中药以补虚药(甘草)、化痰止咳平喘药(桔梗、苦杏仁、半夏、前胡)、清热药(黄芩、连

表 4 分子对接结果			
Table 4 Molecular docking results			
基因	Uniprot ID	化合物	结合能/ (kJ mol ⁻¹)
TP53	P04637	汉黄芩素 (wogonin)	-30.59
		槲皮素 (quercetin)	-30.59
		木犀草素 (luteolin)	-31.84
TNF	P01375	汉黄芩素(wogonin)	-25.99
		木犀草素(luteolin)	-28.91
		山柰酚 (kaempferol)	-33.94
		槲皮素 (quercetin)	-35.62
JUN	P05412	山柰酚 (kaempferol)	-21.37
		槲皮素 (quercetin)	-22.21
		芒柄花黄素 (formononetin)	-23.05
		木犀草素 (luteolin)	-23.05
		汉黄芩素 (wogonin)	-23.88
IL6	P05231	汉黄芩素 (wogonin)	-30.17
TP53	P04637	槲皮素 (quercetin)	-30.59
TNF	P01375	木犀草素 (luteolin)	-31.01

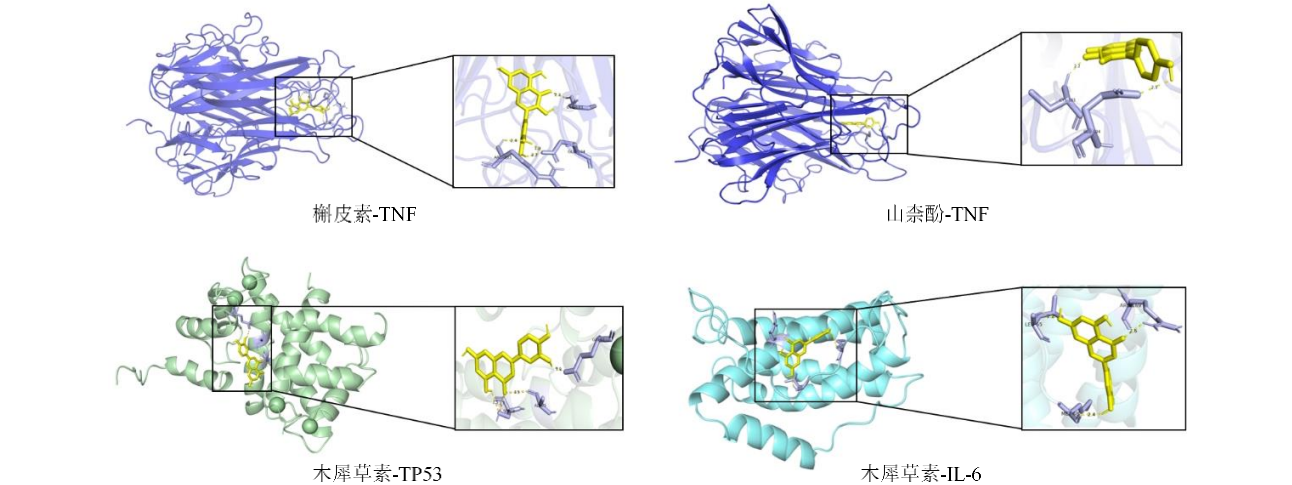


图 10 关键成分与核心靶点分子对接可视化

Fig. 10 Molecular docking visualization between key bioactive compounds and core targets

《太平惠民和剂局方》中参苏饮加减，以解表化痰、理气和胃为主，为治疗虚人外感风寒，内有痰饮之证。《类证治裁·伤风》中载：“时行感冒，寒热往来，伤风无汗，参苏饮、人参败毒散、神术散”^[25]与流感“正虚”“邪毒”基本病机相契合^[16,26]，尤以气虚者为宜。聚 2 类：“防风-白芷-荆芥-薄荷”，源自《太平惠民和剂局方》川芎茶调散中的组方加减，方中防风、荆芥疏风止痛，白芷善治阳明经头痛，薄荷疏散风热、清利头目，诸药合用，功善祛风止痛。流感外感六淫之邪以风邪为主^[27]，诸药相伍，可有效改善风邪引起的相关症状，如头痛、身痛、发热、

翹、金银花)、解表药(白芷、葛根、紫苏叶、防风、薄荷、荆芥、麻黄、柴胡)为主，用药以温、寒、平居多，药味以辛、苦、甘为主，多归为肺、脾经，总以扶正解毒为主，与流感正虚与邪毒病机相符^[16]。《内经》记载：“正气存内，邪不可干”。表明正气虚弱是外邪入侵的根本；《温疫论》又言：“本气适逢亏欠，呼吸之间，外邪因而乘之”，而疫毒之邪可从鼻部而入，侵犯肺卫^[23]。外感疫毒邪气常与时令之气兼夹，中伤机体，导致寒温失常，故治疗以辛温解表、辛凉解表、寒温并用、清热解毒为主^[24]。

关联规则分析结果表明，高频药对为“桔梗-甘草”等高支持度组合，“陈皮-茯苓-紫苏叶”“陈皮-茯苓-半夏”等高置信度组合。进一步进行相关性分析，发现紫苏叶-陈皮、白芷-防风、茯苓-半夏等具有较强相关性，且与关联规则得出的核心药对相一致。通过聚类分析得到 5 类组方，为临床诊疗提供参考。聚 1 类：“前胡-陈皮-紫苏叶-半夏-茯苓”，为

鼻塞、咽痛等。聚 3 类：“黄芩-金银花-连翹”由《温病条辨》中银翹散精简化裁而来，是治疗和预防流感的核心药物，具有抗病毒、抗炎、抗氧化、抗细菌等作用^[28-30]。方中金银花甘寒，具有轻宣疏散的功效，可清肺经热邪，亦能解心胃热毒。《本草拾遗》记载其具有“主治热毒”的作用。连翹味苦、性微寒，能清热解毒，透发表邪，清心火，散上焦热。《神农本草经》载：“主治寒热，鼠瘻，瘰癧，痈肿，恶疮”，黄芩苦寒，清肺热与上焦实火，并清热燥湿，泻火解毒，治疗流感中外感风热者尤宜。聚 4 类：“苦杏仁-甘草-桔梗”，该方源自《景岳全书》中桔梗

杏仁煎加減而成，方中桔梗善上行，專走肺經，功善宣肺、祛痰止咳；杏仁歸肺與大腸經，善止咳平喘，潤腸通便，二者相伍，善開宣肺氣，化痰止咳；桔梗生用可清熱解毒排膿，與甘草相伍，善宣肺止咳、解毒利咽、消腫排膿^[31]，諸藥相配，可用于流感中偏于咽痛、咳嗽、痰多等。聚 5 類：“廣藿香-麻黃-柴胡-葛根”源自葛根湯合小柴胡湯加減而成，功在解肌發表，化濕和中。可用于表証未解，正氣不足，病傳少陽，太陰不足，見無汗、口苦、咽干、便溏等症。由此可知，中醫治療流感以解表祛邪、化痰止咳為主，並多配以清熱解毒、化濕、理氣和胃的藥物，達“標本兼治，扶正祛邪”的效果^[23]。

複雜網絡分析發現，在治療流感的中藥中，桔梗、紫蘇葉、甘草、金銀花、連翹、麻黃、苦杏仁、陳皮、半夏、茯苓位于重要地位，並與關聯規則、聚类分析、相关性分析相一致，表明可能為治療流感的核心藥物。

通過網絡藥理學分析發現核心藥物治療流感的有效成分包括槲皮素、山柰酚、木犀草素、漢黃芩素、芒柄花黃素等主要作用于 TP53、TNF、JUN、IL-6 等關鍵靶點。其中，度值最高的成分槲皮素，在本研究中来源于甘草、連翹、金銀花、麻黃，是一種黃酮類化合物，可通過與流感病毒 NA 蛋白相互作用，阻止病毒進入复制周期，抑制病毒复制^[32]，并具有免疫調節、抗氧化、抗菌和抗炎等生物活性^[33]，可抑制核因子- κ B (NF- κ B) 核轉位，降低腫瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 水平^[34]；山柰酚可降低流感病毒滴度，並通過抑制 TLR4/MyD88 介導的 MAPK 信號通路，減輕流感病毒引發的炎症反應^[35]。這些中藥活性成分對流感病毒顯現出較強抑制作用，在流感病毒持續侵襲機體時，可直接誘導細胞因子產生或被招募和激活的免疫細胞產生大量細胞因子，過度激活炎症反應，產生“細胞因子風暴”^[36]，因此抑制過度激活的炎症反應在防治流感中十分重要。研究表明，木犀草素可通過抑制 JNK，降低 MAPK、AP-1 和 NF- κ B 活性，從而抑制 IL-6、TNF- α ^[37]等炎症因子的生成。漢黃芩素可直接作用于免疫細胞，發揮免疫調節和抗炎作用；并可抑制模擬病毒雙鏈 RNA 刺激巨噬細胞的 IL-6、TNF- α 的表達、抑制 T 細胞向 Th17 細胞分化^[38]。芒柄花黃素可以通過抑制環氧化酶-2 (COX-2) 和 MAPK 產生前列腺素 E2，發揮抗病毒作用，調節 IL-6、TNF 等靶點發揮抗氧化作用^[39]。關鍵靶點中，TP53 基因編碼的 p53 蛋

白是一種轉錄因子，參與調控 DNA 修復、衰老、細胞周期調控、自噬和凋亡。P53 與炎症轉錄因子 NF- κ B 存在相互拮抗關係，P53 可抑制的炎症轉錄因子 NF- κ B，進而抑制炎症反應，NF- κ B 誘導的促炎因子可抑制 p53 的轉錄活性^[40]。JNK 和 ERK、p38，組成三組獨立的 MAPK。MAPK 信號通路在免疫应答中發揮重要作用，可通過 p38 α 可激活 MAPK 活化蛋白激酶 2，誘導促炎介質 TNF 的產生^[41]。TNF 作為炎症反應的關鍵細胞因子，既能直接誘導炎症基因的表達，從而推動炎症反應，也可以通過誘導細胞死亡、激活免疫反應及促進疾病進展，間接推動炎症反應。因此，抗 TNF 生物制剂成為治療炎症性疾病的重要藥物之一^[42]。IL-6 是一種多功能細胞因子，除了參與免疫应答外，還在炎症反應、造血以及早期發育等過程中發揮重要作用^[43]，當 IL-6 與其受體複合物結合後，會激活 gp130，進而觸發 Janus 激酶家族的酪氨酸激酶和信號轉導及轉錄激活因子家族中的轉錄因子，從而調控免疫反應、抗腫瘤的作用^[44]。分子对接結果表明，篩選出的關鍵靶點 TNF、TP53、IL-6 和 JUN 與關鍵有效成分槲皮素、山柰酚、木犀草素、漢黃芩素、芒柄花黃素之間的結合能較強，且均形成了氫鍵，說明這些分子之間的結合具有較好的穩定性。上述關鍵基因與炎症、免疫反應、氧化应激、自噬、凋亡密切相關，其中核心中藥活性成分可通過直接抑制病毒复制、調節免疫炎症等多途徑發揮治療作用，與中醫同病異治理念相契合。

GO 和 KEGG 富集分析表明主要與氧化应激、免疫防禦等相關。IL-17 是一種關鍵的細胞因子，在免疫防禦、組織修復以及炎症性疾病中扮演著重要角色^[45]。IL-17 最初被認為是驅動自身免疫性和炎症性疾病的細胞因子，作為促炎因子，可誘導固有免疫的中性粒細胞聚集，並與適應性免疫聯繫起來，抗 IL-17 治療緩解病毒感染所致的肺損傷，被證明是有效的潛在靶點^[45]。最新研究發現，IL-17 可上调 β -防禦素和鈣衛蛋白 (S100A8/9) 等抗菌和抗病毒蛋白來保護粘膜炎障，進而控制感染，還可作為組織再生驅動因子，激活 Lrig1⁺ 細胞產生介導傷口愈合的子代細胞，恢復損傷組織的屏障功能，在維持黏膜免疫和屏障完整性方面發揮關鍵作用^[46]。TNF 受體信號傳導模型中構建泛素化網絡，能夠招募和激活 TGF- β -TAK1 複合體，其中 TAK1 觸發 MAP 信號級聯，導致下游 JNK 和 p38 以及 AP1 轉

录因子的激活,在炎症、宿主防御及细胞增殖中发挥重要作用^[47]。由此可知,核心药物可能通过抑制病毒复制、抑制过度激活的炎症反应、调节免疫应答、恢复屏障功能及诱导细胞死亡等多种机制发挥治疗流感的作用。此外,核心药物还可通过参与调节血脂与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等其他途径达到治疗流感的目的,但对于 KEGG 富集到的通路和病毒感染、炎症免疫之间的复杂关系尚需进一步验证。

本研究利用数据挖掘和网络药理学等方法,对药典中防治流感的中药进行系统分析,发现治疗流感的主要以扶正解毒和化痰止咳。同时识别出槲皮素、山柰酚、木犀草素、汉黄芩素及芒柄花黄素等核心药物的潜在活性成分,它们作用于 TP53、TNF、JUN 和 IL-6 等关键靶点,参与 IL-17 和 TNF 信号通路,从而发挥治疗流感的作用。此外,运用分子对接技术预测了关键活性成分与靶点之间的空间结构及结合活性,为进一步探讨其作用机制提供了依据。然而,本研究的数据主要来源于《中国药典》,稍显单一,仍待需要进一步通过实验进行验证。期望能为未来流感防治的临床应用提供新的思路,推动中医药的创新与发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Uyeki T M, Hui D S, Zambon M, et al. Influenza [J]. *Lancet*, 2022, 400(10353): 693-706.
- [2] Li L, Liu Y N, Wu P, et al. Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: A population-based study [J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(9): e473-e481.
- [3] Danielle Iuliano A, Roguski K M, Chang H H, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: A modelling study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-1300.
- [4] Yang Z F, Li Z T, Zhan Y Q, et al. Safety and efficacy of onradivir in adults with acute uncomplicated influenza A infection: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(5): 535-545.
- [5] Kumari R, Sharma S D, Kumar A, et al. Antiviral approaches against influenza virus [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36(1): e0004022.
- [6] Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 383-397.
- [7] 王雪峰,王孟清,庄玲玲,等. 小儿肺热咳喘颗粒治疗儿童流行性感冒(热毒袭肺证)多中心随机对照临床研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(2): 558-565.
Wang X F, Wang M Q, Zhuang L L, et al. Xiaoe Feire Kechuan Granules in treatment of children with influenza (heat toxin attacking lung syndrome): A multicenter randomized controlled clinical study [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(2): 558-565.
- [8] 邱磊,张少言,吴显伟,等. 羌竹清感方治疗卫气同病证流行性感冒的多中心随机对照试验 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(10): 5059-5064.
Qiu L, Zhang S Y, Wu X W, et al. Qiangzhu Qinggan Decoction in the treatment of influenza with the pattern of plague simultaneously involving Weifen and qifen: A multi-center randomized controlled trial [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(10): 5059-5064.
- [9] 茹丽先,陈宪海,邱占军,等. 流行性感冒的中医药研究进展 [J]. *河北中医*, 2017, 39(2): 313-317.
Ru L X, Chen X H, Qiu Z J, et al. Research progress of traditional Chinese medicine on influenza [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2017, 39(2): 313-317.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020
- [11] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草-1 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
National Administration of Traditional Chinese Medicine, "Zhonghua Bencao" Editorial Committee. *Zhonghua Bencao* (Volume 1) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999.
- [12] 钟赣生,杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
Zhong G S, Yang B C. *Chinese Materia Medica* [M]. 5th Edition. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [13] 彭心怡,郭勇. 基于数据挖掘研究中医药治疗放射性食管炎的用藥规律 [J]. *中成药*, 2022, 44(1): 277-280.
Peng X Y, Guo Y. Based on data mining, this paper studies the medication law of traditional Chinese medicine in treating radiation esophagitis [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(1): 277-280.
- [14] 孙梦豫,邓清月,孙澜彬,等. 数据挖掘《中国药典》2020 年版肾病相关中药处方制剂的核心药对及其作用靶点预测 [J]. *中草药*, 2025, 56(1): 191-202.
Sun M Y, Deng Q Y, Sun L B, et al. Data mining of core drug pairs from traditional Chinese medicine prescription related to nephropathy in *Chinese Pharmacopoeia* 2020

- edition and prediction of their action targets [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(1): 191-202.
- [15] 方邦江, 张洪春, 张忠德, 等. 2023 年春季成人流行性感
冒中医药防治专家共识 [J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(4): 1-6.
Fang B J, Zhang H C, Zhang Z D, et al. Expert consensus
on Chinese medicine prevention and treatment of adult
influenza in spring 2023 [J]. J Shaanxi Univ Chin Med,
2023, 46(4): 1-6.
- [16] 王进忠, 杨晓晓, 唐丽娟, 等. “扶正解毒” 诊治新发
重大疫病理论探析 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(6):
2956-2959.
Wang J Z, Yang X X, Tang L J, et al. Analysis of
'supporting the positive and detoxification' theory on the
diagnosis and treatment of newly occurred major epidemic
diseases [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(6):
2956-2959.
- [17] 刘洪涛, 孙启慧, 杨勇, 等. 基于肠道菌群代谢的中药
干预流感引起的肠菌免疫失调研究进展 [J]. 中草药,
2024, 55(20): 7155-7164.
Liu H T, Sun Q H, Yang Y, et al. Research progress on
traditional Chinese medicine intervention on intestinal
bacterial immune disorder caused by influenza based on
intestinal flora metabolism [J]. Chin Tradit Herb Drugs,
2024, 55(20): 7155-7164.
- [18] 马林纳, 苗明三. 基于数据挖掘的中药治疗流行性感
冒用药规律分析 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7):
837-841.
Ma L N, Miao M S. Analysis on the rule of Chinese
traditional medicine in treating influenza based on data
mining [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(7): 837-841.
- [19] 李苗苗, 杨勤军, 童佳兵, 等. 中药治疗流行性感
冒组方用药规律研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021,
23(9): 172-177.
Li M M, Yang Q J, Tong J B, et al. Study on the medication
rule of traditional Chinese medicine in the treatment of
influenza [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021,
23(9): 172-177.
- [20] 庄文斌, 马建春, 陈慧, 等. 基于数据挖掘的抗流感病
毒中药用药规律研究 [J]. 今日药学, 2023, 33(5): 369-
372.
Zhuang W B, Ma J C, Chen H, et al. Study on the law of
using anti-influenza virus traditional Chinese medicine
based on data mining [J]. Pharm Today, 2023, 33(5): 369-
372.
- [21] 李云, 李钰昕, 王珏云, 等. 流行性感冒的中成药处方
分析 [J]. 北京中医药, 2021, 40(1): 32-34.
Li Y, Li Y X, Wang J Y, et al. Analysis of prescription drugs
of Chinese patent medicine for influenza [J]. Beijing J
Tradit Chin Med, 2021, 40(1): 32-34.
- [22] 李泽宇, 郝二伟, 曹瑞, 等. 基于中医寒疫理论的中药
防治疫病用药规律与作用机制分析 [J]. 中国中药杂
志, 2022, 47(17): 4765-4777.
Li Z Y, Hao E W, Cao R, et al. Medication law and
mechanism of traditional Chinese medicine in prevention
and treatment of epidemic diseases: Based on traditional
Chinese medicine theory of cold pestilence [J]. China J
Chin Mater Med, 2022, 47(17): 4765-4777.
- [23] 岳冬辉, 毕岩, 宋岩, 等. 流行性感
冒中医治法研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4404-4407.
Yue D H, Bi Y, Song Y, et al. Research on TCM treatment
of influenza [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015,
30(12): 4404-4407.
- [24] 史鹏辉, 曲新艳, 周喆, 等. 中药复方抗流感病毒的研
究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1172-1175.
Shi P H, Qu X Y, Zhou Z, et al. Research progress on anti-
influenza virus effects of TCM compound prescription [J].
China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(3): 1172-1175.
- [25] 张晓阳, 王祯, 连心逸. 流行性感
冒从风毒论治的理论
与临床依据 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 3945-
3947.
Zhang X Y, Wang Z, Lian X Y. Theoretical and clinical
evidence for the treatment of influenza from wind-toxicity
theory [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(10):
3945-3947.
- [26] 李加慧, 陈仁寿, 李陆杰. 抗病毒中药的药性与功效及
其关联性文献研究 [J]. 中医杂志, 2019, 60(1): 67-71.
Li J H, Chen R S, Li L J. Literature study on the medicinal
property and efficacy of antiviral herbs and their
correlations [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(1): 67-71.
- [27] 王俊壹, 李柳, 叶放, 等. 周仲瑛教授辨治新发肺系疫
病学术思想探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2021,
37(2): 171-174.
Wang J Y, Li L, Ye F, et al. Study of professor Zhou
Zhongying's academic thought on the treatment of the
new-onset pulmonary epidemics [J]. J Nanjing Univ Tradit
Chin Med, 2021, 37(2): 171-174.
- [28] Xie X Q, Gu L F, Xu W Y, et al. Integrating anti-influenza
virus activity and chemical pattern recognition to explore
the quality evaluation method of *Lonicerae Japonicae Flos*
[J]. Molecules, 2022, 27(18): 5789.
- [29] Li J J, Chen Z H, Liu C J, et al. The phytochemistry,
pharmacology, pharmacokinetics, quality control, and
toxicity of *Forsythiae Fructus*: An updated systematic
review [J]. Phytochemistry, 2024, 222: 114096.
- [30] Zhi H J, Zhu H Y, Zhang Y Y, et al. *In vivo* effect of

- quantified flavonoids-enriched extract of *Scutellaria baicalensis* root on acute lung injury induced by influenza A virus [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 105-116.
- [31] 刘东敏, 王明杰, 王飞. 王飞教授运用桔梗药对经验 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 240-242.
- Liu D M, Wang M J, Wang F. Experience of professor Wang Fei applying drug pairs of Jiegeng (*Platycodonis Radix*) [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(8): 240-242.
- [32] Di Petrillo A, Orrù G, Fais A, et al. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 266-278.
- [33] Gansukh E, Muthu M, Paul D, et al. Nature nominee quercetin's anti-influenza combat strategy-Demonstrations and remonstrations [J]. *Rev Med Virol*, 2017, 27(3): e1930.
- [34] Sul O J, Ra S W. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells [J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 6949.
- [35] Zhang R H, Ai X, Duan Y J, et al. Kaempferol ameliorates H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury by inactivation of TLR4/MyD88-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 660-672.
- [36] Herold S, Becker C, Ridge K M, et al. Influenza virus-induced lung injury: Pathogenesis and implications for treatment [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5): 1463-1478.
- [37] Al-Khayri J M, Sahana G R, Nagella P, et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2901.
- [38] Liao H F, Ye J, Gao L L, et al. The main bioactive compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: A comprehensive review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110917.
- [39] Machado Dutra J, Espitia P J P, Andrade Batista R. Formononetin: Biological effects and uses-A review [J]. *Food Chem*, 2021, 359: 129975.
- [40] Voskarides K, Giannopoulou N. The role of TP53 in adaptation and evolution [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 512.
- [41] Simon C Arthur J, Ley S C. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(9): 679-692.
- [42] van Loo G, Bertrand M J M. Death by TNF: A road to inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 289-303.
- [43] Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: Insights from the interleukin 6 family of cytokines [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 812-831.
- [44] Yao X, Huang J Q, Zhong H H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125-139.
- [45] Huangfu L J, Li R Y, Huang Y M, et al. The IL-17 family in diseases: From bench to bedside [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 402.
- [46] Li X X, Bechara R, Zhao J J, et al. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(12): 1594-1602.
- [47] Brenner D, Blaser H, Mak T W. Regulation of tumour necrosis factor signaling: Live or let die [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(6): 362-374.

[责任编辑 齐静雯]