

• 综 述 •

应用网络药理学探讨人参促白虎汤解热作用的免疫学机制

李 赛¹, 朱晨晨², 田雪飞², 彭 兰¹, 张序晴¹, 曾 嵘³, 王志琪^{3,4*}

1. 湖南中医药大学研究生院, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

4. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术中心, 湖南 长沙 410208

摘 要: 气分热是卫气营血辨证中气分证的一个证候群, 白虎汤是清气分热的经典名方, 若阳明气分热兼气津两伤则用白虎汤加人参。为探讨人参促白虎汤解热作用的机制, 应用网络药理学方法, 在总结人参对免疫系统的作用及发热与免疫系统关系的基础上, 首先通过 TCMSP 数据库在限定条件下筛选得到人参 22 个活性成分及其对应的靶标, 采用 HPO 数据库检索发热相关疾病靶标; 然后通过 STRING 数据库将人参活性成分对应靶标和发热相关疾病靶标构建“人参-靶标-发热”网络, 应用 Cytoscape 软件将上述网络可视化后, 根据相关特征参数得到 18 个关键节点; 再由 GATHER 数据库平台对关键节点进行基因功能富集分析。经上述网络构建及拓扑测算发现人参可能通过调控 MyD88 依赖型或 MyD88 非依赖型 Toll 样受体信号通路激活天然免疫系统, 达到促进白虎汤解热作用的效果。

关键词: 人参; 白虎汤; 网络药理学; 免疫系统; Toll 样受体

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)10-2460-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.10.031

Immunological mechanism of *Panax ginseng* for promoting antipyretic effects of Baihu Decoction by network pharmacologyLI Sai¹, ZHU Chen-chen², TIAN Xue-fei², PENG Lan¹, ZHANG Xu-qing¹, ZENG Rong³, WANG Zhi-qi^{3,4}

1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Pharmaceutical College of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4. Hunan Engineering Technology Center of Standardization and Function of Chinese Herbal Decoction Pieces, Changsha 410208, China

Abstract: *Qi*-fen fever is a syndrome of *Qi*-fen syndrome in defensive *qi* nutrient blood syndrome differentiation. Baihu Decoction is a classic prescription of cooling *Qi*-fen, but when *yang* brightness heat at *qi* aspect is too exuberance to hurt human healthy *qi* and body fluid, Baihu with Ginseng Decoction will be used for treatment. In order to explore the mechanism of antipyretic effects of Baihu with Ginseng Decoction, this paper applied the network pharmacology method on the basis of summarizing the effects of ginseng on the natural immune system and the relationship between fever and the natural immune system. Firstly, 22 chemically active components of ginseng and their corresponding targets were screened by TCMSP database under limited conditions, and HPO database was used to search for fever-related disease targets. Secondly, the “ginseng-target-fever” network was constructed by STRING database corresponding to ginseng chemical active ingredients target and fever-related disease targets, and Cytoscape software was used to visualize the above network and obtained 18 key nodes according to the relevant characteristic parameters. Finally, The GATHER database platform was applied for the enrichment analysis of the gene function of key nodes. According to the network construction and topological calculation, it suggests that ginseng could activate the natural immune system by regulating MyD88-dependent or MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway to promote the antipyretic effects of Baihu Decoction.

Key words: *Panax ginseng* C. A. Mey.; Baihu Decoction; network pharmacology; immune system; Toll-like receptors

收稿日期: 2017-12-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81503492, 81473617); 湖南省自然科学基金资助项目(2015JJ6079); 湖南省教育厅开放基金平台项目(15K091); 湖南省教育厅教改课题(湘教通[2016]400-321); 湖南中医药大学教改课题(2014JG010)

作者简介: 李 赛, 女, 硕士研究生, 研究方向为抗炎免疫药理。E-mail: 1556225779@qq.com

*通信作者 王志琪, 博士, 副教授, 研究方向为中药网络药理学、中药复方药理学。Tel: 13017285185 E-mail: wzqx2004@126.com

白虎汤 (Baihu Decoction) 由生石膏、知母、炙甘草和粳米组成, 主治伤寒阳明热盛证或温病气分热盛证。人参白虎汤由白虎汤加人参而成, 具有清气分热和益气生津的功效, 主治阳明里热和气津两伤。《伤寒论》记载人参白虎汤用法: “伤寒无大热, 口渴, 心烦, 背微恶寒者, 白虎加人参汤主之”。即当里热结实, 热而无汗, 人体正气和津液耗伤时, 临床则使用人参白虎汤。

人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 系五加科多年生草本植物, 《神农本草经》将其列为上品并记载其具有“主补五脏, 安精神, 定魂魄, 止惊悸, 除邪气, 明目, 开心益智”的功效。人参化学成分包括人参皂苷、多糖、蛋白质、黄酮类、有机酸、氨基酸、挥发油等, 其主要的有效成分为人参皂苷和多糖。现代药理学研究发现人参具有抗抑郁、抗炎和改善肠道微生态等药理作用^[1-4]。人参皂苷和人参多糖主要发挥抗炎和提高机体免疫功效^[5-6], 人参皂苷肠道代谢物 compound K (CK) 也具有抗炎作用^[7-8]。

网络药理学的概念由 Hopkins 于 2007 年首次提出^[9], 其主要通过文本挖掘等方法构建生物信息网络, 通过分析网络拓扑结构以及选取特定信号节点进行药物作用多靶点预测。网络药理学研究思路与中医药整体观相一致, 适用于解决中药及复方研究中多成分、多靶点、协同作用特点带来的难题, 可应用于中药配伍、中药作用靶点、中药作用机制研究等^[10]。本文从人参增强机体天然免疫角度, 应用中药网络药理学研究方法, 构建“疾病-基因-靶点-中药”网络, 以此探讨人参促白虎汤解热作用的可能机制。

1 发热与免疫系统

发热是机体通过中枢神经系统和免疫系统协同作用, 以调节性体温升高为特点的一种复杂的生理应激反应, 主要由病原体感染 (如细菌、病毒、真菌等) 或者刺激 (如细菌内毒素、炎症、损伤) 引起。当机体受到外源性致热原侵袭, 固有免疫细胞 (单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等) 细胞膜上 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 被激活, 从而释放致热性细胞因子 [如白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 等], 这些致热性细胞因子不仅调节先天性和获得性免疫应答, 还可直接或间接刺激大脑生成或释放发热性介质如前列

腺素 E₂ (PGE₂) 等, 引起发热^[11-13]。来源于脑血管内皮细胞的 PGE₂ 是炎症所致发热过程中重要的中枢性正调节介质, 它可通过结合下丘脑视前区 (POAH) 神经元上 EP3 受体, 触发交感神经释放去甲肾上腺素, 诱导血管收缩以及棕色脂肪组织产热增加而引起发热^[14-17] (图 1)。另一种重要的内源性致热原是肿瘤坏死因子 (TNF)。TNF 由巨噬细胞、自然杀伤 (NK) 细胞等分泌, 可能通过刺激环氧合酶合成, 促进 PGE₂ 的生成^[18], 从而引起发热。促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 也可以调节机体发热过程, 其具体作用与受体结合后诱导细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的生成有关^[19]。有研究通过脂多糖 (LPS) 激活垂体促皮质激素细胞中 IL-6/STAT3 信号通路, 发现垂体后叶中 IL-6 的表达与 STAT3、NF- κ B、ACTH 呈共定位现象, 该结果说明 IL-6/STAT3 参与了 ACTH 的表达^[20], 提示 IL-6 可以通过调控 ACTH 的表达来调节机体发热过程。

TLRs 是天然免疫重要的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR)^[21], 属于 I 型跨膜蛋白, 在识别病原体感染过程中发挥重要作用。迄今为止, 在哺乳动物细胞中共发现至少 13 种 Toll 样蛋白受体^[22], 它们主要表达于巨噬细胞和树突状细胞。TLRs 被 LPS 激活, 进而激活巨噬细胞和诱导树突状细胞成熟, 分泌细胞因子 (如 IL-6、IL-1 β 、IL-10、TNF- α)^[23]。研究发现, TLR4 与细菌 LPS 具有高亲和力^[24]。TLR4 位于免疫细胞 (巨噬细胞、树突状细胞等) 表面, MD2 是细胞膜上的分泌蛋白, 与 TLR4 胞外区结合形成 TLR4-MD2 复合物, LPS 通过 CD14 分子和 LPS 结合蛋白 (LBP) 转运与 TLR4-MD2 复合物结合^[25]。一般认为 TLR4 介导的细胞内信号传导有 2 种途径: 髓样分化因子 88 (MyD88) 途径和 TIR 结构域接头分子 (TRIF) 途径^[26]。含 TIR 域的衔接蛋白 TIRAP 介导 MyD88 依赖型途径, Toll 受体相关分子 TRAM 介导 TRIF 途径^[27]。MyD88 是髓样细胞分化时表达的蛋白, 活化的 MyD88 诱导 IL-1 受体相关激酶 IRAKs 磷酸化, 进而激活胞浆内的 TNF 受体相关因子-6 (TRAF-6), 活化后的 TRAF-6 通过转化生长因子- β 激酶 (TAK) 与 I κ B 激酶 (IKK) 信号级联, 使核转录因子- κ B (NF- κ B) 抑制蛋白 (I κ B) 磷酸化而降解, 产生游离 NF- κ B, 进入细胞核诱导多种炎症因子基因转录, 如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等。TRIF 途径是由 TRIF 直

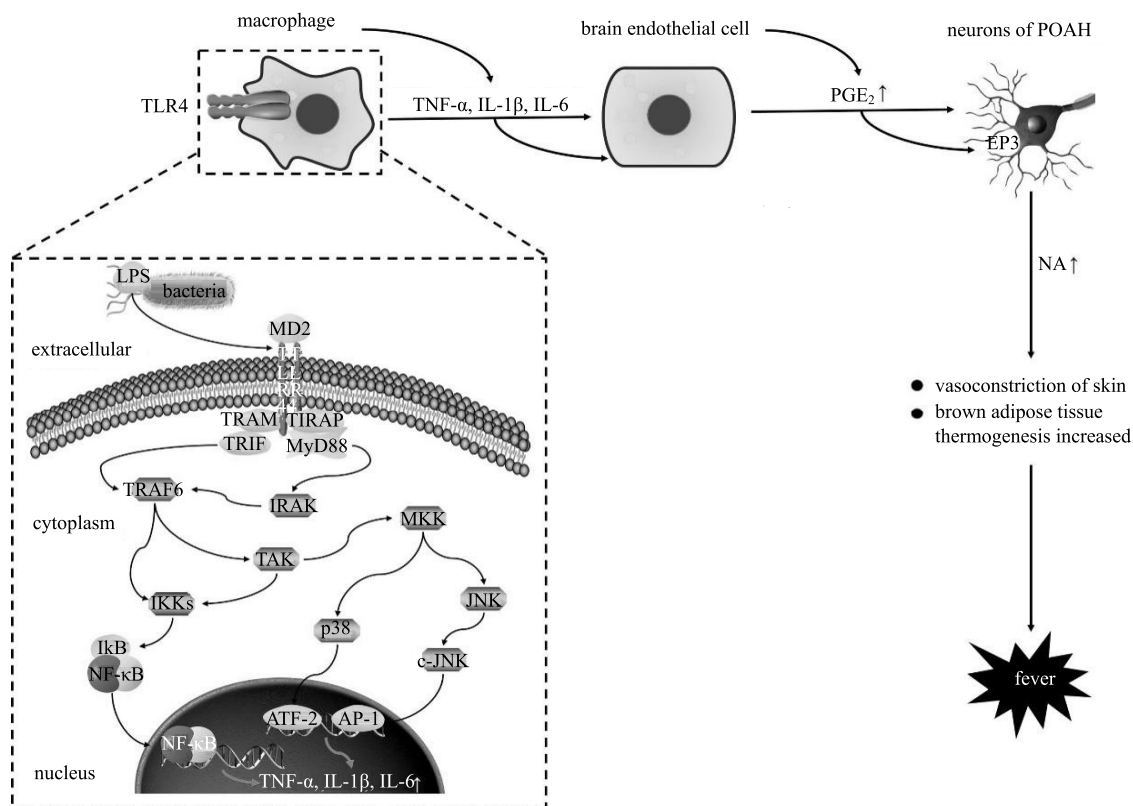


图 1 细菌内毒素侵袭巨噬细胞与发热

Fig. 1 Bacterial endotoxin attacks macrophage and leads to fever

接招募激活 TRAF-6, 活化的 TRAF-6 可直接激活 IKKs 或 TAK, 再通过磷酸化的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 激酶 (MKK) 和 IKKs, 激活 NF-κB 和 MAPK 信号通路, 释放炎症细胞因子, 最终导致机体发热 (图 1)。

2 人参增强免疫力的作用机制

人参具有“神经-体液-免疫”调节功能, 研究发现人参皂苷和人参多糖具有提高和调节机体免疫能力的作用, 尤其是对固有免疫细胞和固有免疫分子的调节^[28-29]。免疫系统 (非特异性免疫) 是机体抵御外来病原体 (如细菌、病毒和真菌等致病性病原微生物) 侵袭的第一道固有防线。免疫系统由屏障结构 (皮肤和黏膜系统、血脑屏障、胎盘屏障等)、固有免疫细胞 (吞噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等)、固有免疫分子 (补体、细胞因子、CD 分子) 等构成。

2.1 人参与固有免疫细胞

巨噬细胞可以清除体内衰老、损伤、凋亡的细胞和免疫复合物以及病原体等, 激活固有免疫系统。研究表明人参皂苷能够明显促进促炎细胞因子的产生, 原因与增强巨噬细胞 TLR4 表达进而增加小鼠巨噬细胞的吞噬活性有关^[30]。人参寡糖也能显著增

加巨噬细胞吞噬能力, 促进 NO、TNF-α 和活性氧 (ROS) 产生, 并且它通过上调一氧化氮合成酶的活性刺激 NO 生成^[31]。同时有研究用体外实验探讨韩国红参多糖对巨噬细胞活化作用的分子机制, 研究结果显示人参多糖能诱导 NO 生成和提高诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS)、NF-κB、激活蛋白 1 (AP-1)、信号转导和转录激活因子 1 (STAT-1) 等 mRNA 水平, 提示红参多糖可能通过增强 TLR2 表达, 活化 NF-κB 以及上游信号转导酶 (如 ERK 和 JNK), 从而激活巨噬细胞^[32]。综上, 人参可能通过激活 TLR4 或 TLR2 来激活巨噬细胞, 从而激活固有免疫系统。

NK 细胞是一种先天免疫系统的细胞毒性淋巴细胞, 参与第一道屏障, 防御新产生的恶性细胞和被感染的细胞。有研究指出人参的水提物和醇提物均可显著提高正常成年小鼠胸腺指数和脾脏指数, 提高 NK 细胞对 L929 细胞的杀伤率^[33]。人参皂苷 Rb₁ 拮抗肝癌细胞抑制 NK 细胞免疫功能的实验表明, 人参皂苷 Rb₁ 具有提高 NK 细胞杀伤肿瘤细胞的能力^[34]。有研究指出从人参根提取的低聚糖可以提高肝癌小鼠 NK 细胞活性^[35], 人参皂苷 Rg₁ 也可以激活小鼠脾脏 NK 细胞活性^[36]。

树突状细胞 (DC) 是免疫系统最有效的抗原呈递细胞, 通过 TLR 识别病原体, 是连接先天和适应性免疫应答之间的桥梁^[37]。研究显示人参皂苷 Rg₃ 可诱导外周血来源的 DC 成熟, 促进其功能转变, 并呈剂量依赖性^[38]。同时人参皂苷 Rg₃ 联合细胞因子可以将正常人单核细胞体外诱导成形态、表型和功能符合 DC 特征的细胞, 可使单核细胞诱导 DC 产率增加, 并提高其抗原呈递功能^[39]。因此, 人参可以通过促进 DC 细胞产生、成熟和提高抗原呈递能力来激活免疫系统。

2.2 人参与固有免疫分子

人参不仅作用于固有免疫细胞, 对固有免疫分子的产生也有影响。固有免疫分子主要由细胞因子、补体、CD 分子等组成。研究发现人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Re 均能促进小鼠淋巴细胞增殖水平及提高 IL-4、IL-19、IL-12 和 IFN- γ 水平^[40], 作用机制可能与干扰 LPS 与 TLR4 受体的结合来发挥免疫调节作用有关^[41]。同时研究发现人参皂苷 Rg₁ 也可以

提高补体 C3 和 C4 的水平^[42]。在体外实验中发现人参提取物酸性多糖可以提高细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IL-12 和 TNF- α) mRNA 水平^[43]。在免疫应答中, 细胞因子如 IL-2、IL-12、IL-18、TNF- α 等, 也可以通过影响 NK 细胞的分化、成熟、增殖和活化来调控其免疫学功能, 进而调节免疫应答^[44-46]。综上所述, 人参可通过调控细胞因子的生成与释放, 间接调控免疫系统。

3 应用网络药理学预测人参解热作用机制

中药网络药理学研究思路有 2 种: 一是根据公共数据库对中药活性成分信息、药效及药理作用等进行文本挖掘, 预测药物作用靶点和疾病对应的治疗靶标, 并从生物网络平衡的角度解析药物作用机制; 二是利用各种组学技术、高内涵和高通量技术, 采用生物信息学的手段分析和构建“药物-靶点-疾病”网络, 建立预测模型, 进而解析所研究药物的网络药理学机制^[47]。本文通过文本挖掘预测人参解热作用机制, 其具体步骤见图 2。

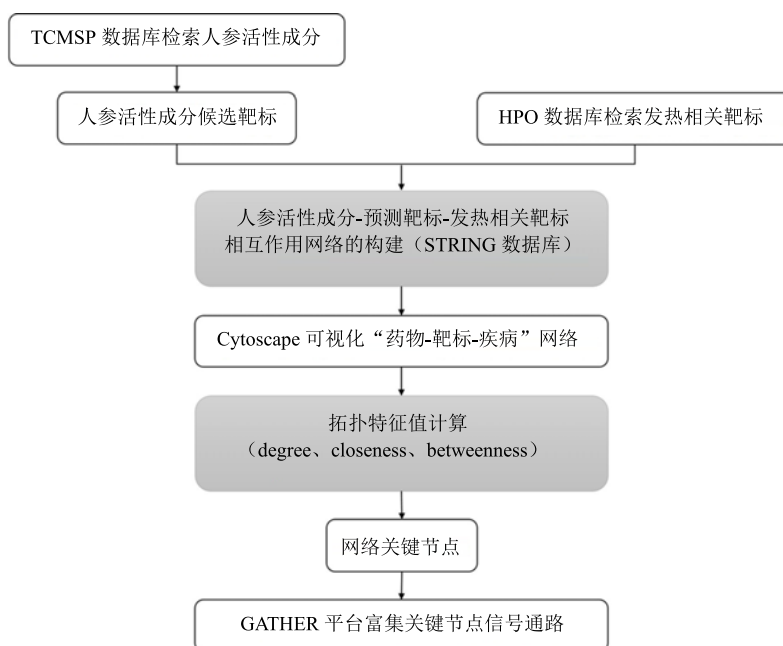


图 2 应用网络药理学预测人参活性成分解热作用机制具体步骤

Fig. 2 Prediction of antipyretic mechanism of key active components in *P. ginseng* by network pharmacology

3.1 药物-疾病-靶标数据收集及筛选

中药成分数据库包含中药药方、中药材、药材成分和化合物潜在靶标等信息, 常用的中药成分数据库有 TCMID、TCM Database@Taiwan、TCMSP 和 TCMIP 等^[48]。其中 TCMSP 数据库包含了《中国药典》收录的 499 种中药, 以及从 PubChem 等数据

库收集与草药相关的 29 384 个化学成分及其详细的药动学信息^[49]。TCMSP 数据库也是一个全面研究中药的分析平台, 可以用于有效成分鉴定、药物靶点筛选和化合物靶标-疾病网络构建^[50-52]。Liu 等^[53]利用 TCMSP 数据库, 整合口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 筛选 ($\geq 40\%$)、药物相似性评

估 (≥ 0.18) 等信息来鉴定甘草生物活性成分及其潜在靶标, 其从甘草中鉴定了 73 种生物活性成分, 并发现 91 个潜在的靶标。

根据 TCMSP 数据库用户指南, 按照 $OB \geq 30\%$ 、药物相似性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的筛选条

件对人参化学成分和人参肠道代谢物 [原人参二醇 (PPD)、原人参三醇 (PPT)、CK 等], 以及其相关靶标进行筛选, 共筛选出人参 22 种活性成分 (图 3) 和可能的靶标蛋白。再由 HPO 数据库检索得到编号为 HP 0002373 的发热相关靶标。

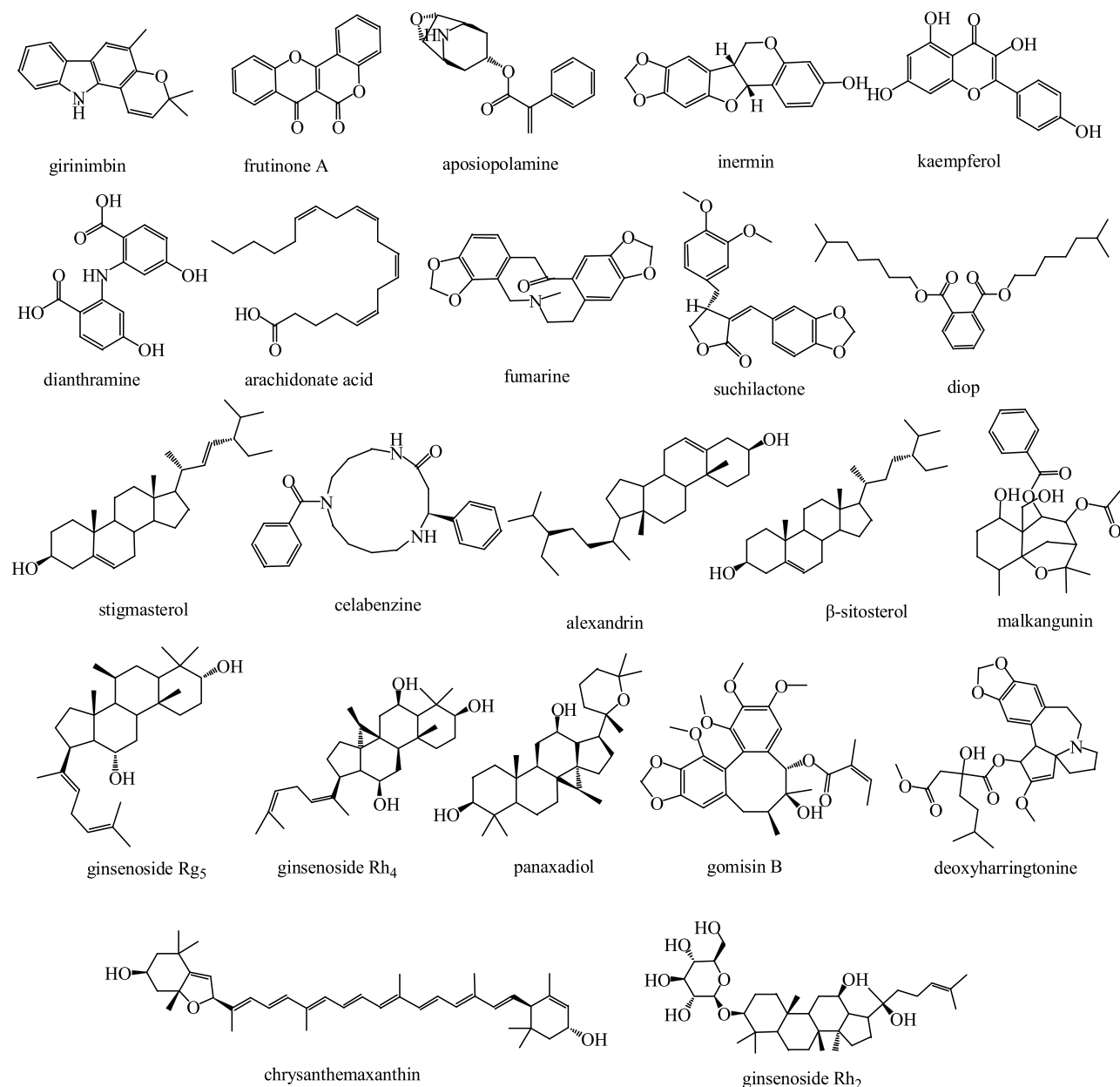


图 3 筛选出的人参 22 个活性成分的结构

Fig. 3 Structures of 22 active ingredients in *P. ginseng*

3.2 “人参-靶标-发热”网络构建与机制预测

检索得到人参活性成分靶标和发热相关靶标后需要对二者相互作用关系进行关联, STRING 数据库常用于构建“蛋白-蛋白”相互作用网络^[54]。通过 STRING 数据库构建“人参-靶标-发热”网络, 再

由 Cytoscape 软件将“人参-靶标-发热”网络进行可视化 (图 4)。此网络由 49 个节点 (表示蛋白质) 和 126 条线 (表示蛋白与蛋白相互作用) 组成, 圆形节点代表人参活性成分预测靶标, 六边形节点代表发热相关靶标。节点连接度、节点紧密度和节点

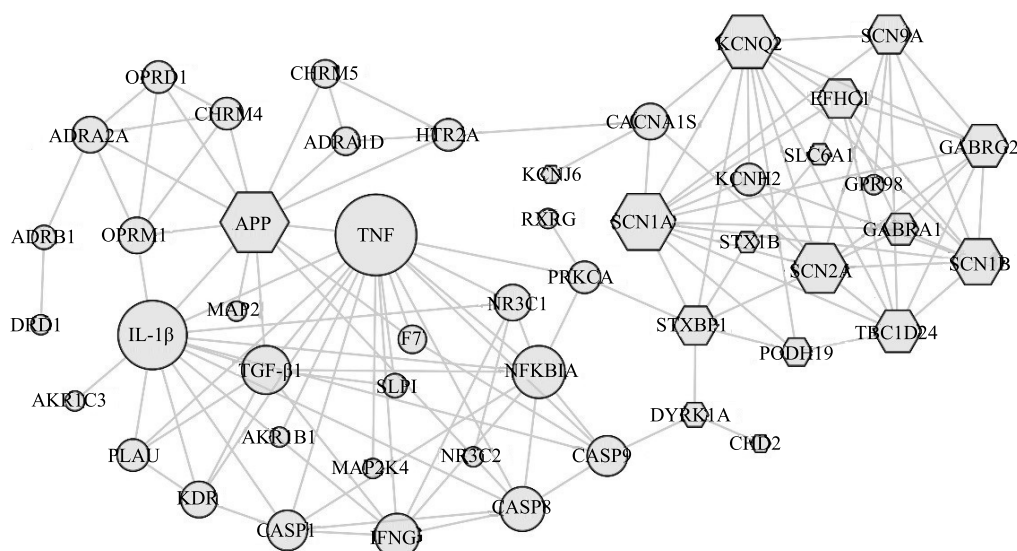


图 4 人参活性成分预测靶标与发热相关靶标相互作用网络

Fig. 4 Interaction network between predict targets of actives ingredients in *P. ginseng* and fever-related targets

介度 3 个拓扑特征指标用于评价节点网络中心性。图 4 中的节点大小与节点连接度有关，节点连接度数值越大，则代表节点的图形面积越大。

“人参-靶标-发热”网络构建后，利用 Cytoscape 软件筛选出网络中关键节点，再通过 GATHER 测算关键节点潜在的分子机制。GATHER 是常用的基因功能富集分析平台，包含 KEGG 通路分析等^[55]。首先在 Cytoscape 软件中设置节点连接度、节点紧密度和节点介度的值，使其值大于网络中所有节点相应特征值的中位数，找到“人参-靶标-发热”网络中的 18 个关键节点（表 1）。通过 GATHER 平台对 18 个关键节点进行 KEGG 通路分析，测算出其主要的信号通路和靶点（表 2）。

4 人参作用 TLR 信号通路促白虎汤解热作用

GATHER 平台针对“人参-靶标-发热”网络中的 18 个关键节点进行了基因功能富集分析，得到了 9 条信号通路。TLR 在介导免疫与机体发热中发挥重要作用。有研究用内毒素及啤酒酵母诱导的发热模型对人参皂苷 Rg_3 进行了抗炎及解热作用的研究，结果表明人参皂苷 Rg_3 具有一定的发汗、抗炎及解热作用^[56]。因此，结合网络药理学，本文测算出人参促白虎汤解热作用机制可能与人参作用于 MyD88 依赖型/MyD88 非依赖型 TLR 信号通路激活免疫系统有关。

人参可调控 TLR 的表达来调节机体炎症和免疫反应，达到解热作用。研究发现人参皂苷 Rb_1 可抑制病毒诱导的氧化应激致小鼠急性肺损伤反

表 1 网络中关键节点及其中心性

Table 1 Key nodes in network and their closeness centrality

序号	关键节点	属性	紧密度
1	ADRA2A	drug-target	0.303 797 47
2	NR3C1	drug-target	0.317 880 79
3	IFNG	drug-target	0.322 147 65
4	OPRM1	drug-target	0.324 324 32
5	SCN2A	disease-target	0.338 028 17
6	KCNQ2	disease-target	0.342 857 14
7	CACNA1S	drug-target	0.342 857 14
8	SCN1A	disease-target	0.345 323 74
9	TGFβ1	drug-target	0.347 826 09
10	CASP8	drug-target	0.350 364 96
11	CASP9	drug-target	0.360 902 26
12	HTR2A	drug-target	0.366 412 21
13	IL1β	drug-target	0.369 230 77
14	STXBP1	disease-target	0.369 230 77
15	NFKBIA	drug-target	0.372 093 02
16	PRKCA	drug-target	0.396 694 21
17	APP	disease-target	0.406 779 66
18	TNF	drug-target	0.432 432 43

应过程中 TLR4 蛋白及 TLR4 mRNA 的表达^[57]。Nakaya 等^[58]通过体内外实验证明，人参可通过 TLR 诱导前炎性细胞活素的生成，如 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 和 $IFN-\gamma$ 。已有研究通过人参皂苷 Rg_1 作用 LPS 刺激的小鼠巨噬细胞株 RAW 264.7 细胞，观察其对 TLR 信号通路的影响，发现人参皂苷 Rg_1 对 LPS 刺激的 TLR4 及其下游通路的 MyD88 和 TRAF 6 有抑制作用^[59]。

表 2 GATHER 数据库关于 18 个关键节点富集分析的信号通路

Table 2 Signal pathways of 18 key nodes by GATHER database

信号通路	关键靶标	P 值
apoptosis	CASP8, CASP9, IL-1 β , NFKBIA, TNF	<0.000 1
MAPK signaling pathway	CASP8, CASP9, IL-1 β , PRKCA, TGF- β 1, TNF	<0.000 1
Toll-like receptor signaling pathway	CASP8, IL-1 β , NFKBIA, TNF	0.000 2
TGF-beta signaling pathway	IFNG, TGF- β 1, TNF	0.001
cytokine-cytokine receptor interaction	IFNG, IL-1 β , TGF- β 1, TNF	0.004
neuroactive ligand-receptor interaction	ADRA2A, HTR2A, NR3C1, OPRM1	0.007
calcium signaling pathway	CACNA1S, HTR2A, PRKCA	0.01
gap junction	HTR2A, PRKCA	0.01
dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA)	CASP8	0.02

已有研究报道白虎汤解热作用机制可能与升高人体的血钙浓度有关,而钙离子可抑制产热中枢、渴感中枢和出汗中枢,达到解除烦渴的效果^[60-61],也有研究认为其解热作用可能与方中石膏所含的微量物质和知母中的芒果苷有关^[62-63]。因此,在人参白虎汤中人参可能是通过作用于 TLR 信号通路激活机体免疫系统而发挥益气生津、甘温除热功效,从而促其解热;也有可能与人参白虎汤中其他成分的协同作用有关。

5 展望

中药复方是中医临床应用的主要形式。中药复方和生物体均为复杂体系,欲探索二者相互作用的科学内涵,必将涉及海量信息的处理。网络药理学以系统生物学理论为基础,应用了高通量组学数据分析、网络数据库检索及计算机虚拟计算等,特别适用于中药复方研究。本文应用网络药理学研究方法,通过对人参主要成分靶点和发热对应靶标的数据挖掘,构建“人参-靶标-发热”网络,并预测人参是通过作用于 TLRs 信号通路激活机体天然免疫系统来发挥促白虎汤解热功效,后期拟通过进一步实验加以验证,以期扶正药促解热作用研究提供实验数据。

参考文献

- [1] 黄倩,楚世峰,连晓媛,等.人参皂苷 Rg₁ 的抗抑郁作用及其作用机制[J].神经药理学报,2013,3(1): 1-11.
- [2] Azike C G, Charpentier P A, Lui E M. Stimulation and suppression of innate immune function by American ginseng polysaccharides: Biological relevance and identification of bioactives[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(3): 876-897.
- [3] 刘艳艳,张凯,关家伟,等.人参皂苷对 BALB/c 小鼠肠道菌群的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(6): 1041-1045.
- [4] 孙媛媛,赵玉洁,赵金畅,等.人参皂苷抗肝纤维化作用机制研究进展[J].中草药,2017,48(9): 1912-1915.
- [5] Jang K J, Choi S H, Yu G J, et al. Anti-inflammatory potential of total saponins derived from the roots of *Panax ginseng* in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 macrophages[J]. *Exper Therap Med*, 2016, 11(3): 1109-1115.
- [6] 佟彤,董文茜,梁晓雨,等.人参与糖免疫调节作用的实验研究[J].北京中医药,2016,35(1): 41-45.
- [7] Han J Y, Kwon Y S, Yang D C, et al. Expression and RNA interference-induced silencing of the dammarenediol synthase gene in *Panax ginseng* [J]. *Plant Cell Physiol*, 2006, 47(12): 1653-1662.
- [8] Joh E H, Lee I A, Jung I H, et al. Ginsenoside Rb₁ and its metabolite compound K inhibit IRAK-1 activation--the key step of inflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(3): 278-286.
- [9] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [10] 李泮霖,苏薇薇.网络药理学在中药研究中的最新应用进展[J].中草药,2016,47(16): 2938-2942.
- [11] Evans S S, Repasky E A, Fisher D T. Fever and the thermal regulation of immunity: The immune system feels the heat [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(6): 335-349.
- [12] Liu X, Tang Y P, Liu R, et al. Antipyretic and anti-inflammatory activities of *Thais luteostoma* extracts and underlying mechanisms [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(3): 192-198.
- [13] Brito H O, Barbosa F L, Reis R C, et al. Evidence of substance P autocrine circuitry that involves TNF- α , IL-6,

- and PGE₂ in endogenous pyrogen-induced fever [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 293: 1-7.
- [14] Hasday J D, Thompson C, Singh I S. *Comprehensive Physiology* [M]. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2014.
- [15] Morrison S F, Madden C J, Tupone D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis [J]. *Frontiers Endocrinol*, 2012, 3(5): 1-19.
- [16] Nakamura K, Morrison S. A thermosensory pathway that controls body temperature [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(1): 62-71.
- [17] Dantzer R, Wollman E. Molecular mechanisms of fever: the missing links [J]. *Europ Cytokine Network*, 1998, 9(1): 27-31.
- [18] Hirsch J, Astrahan A, Odeh M, et al. Q fever risk in patients treated with chronic antitumor necrosis factor-alpha therapy [J]. *Case Rep Infect Dis*, 2016, 2016: 1-3.
- [19] Tolosa J M, Schjenken J E, Clifton V L, et al. The endogenous retroviral envelope protein syncytin-1 inhibits LPS/PHA-stimulated cytokine responses in human blood and is sorted into placental exosomes [J]. *Placenta*, 2012, 33(11): 933-941.
- [20] Fuchs F, Damm J, Gerstberger R, et al. Activation of the inflammatory transcription factor nuclear factor interleukin-6 during inflammatory and psychological stress in the brain [J]. *J Neuroinflam*, 2013, 10(1): 1-17.
- [21] Qian C, Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses [J]. *Annals N Y Acad Sci*, 2013, 1283(1): 67-74.
- [22] Hurst J, Von L P. Toll-like receptors and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 7(3): 204-208.
- [23] Szatmary Z. Molecular biology of toll-like receptors [J]. *Gene Physiol Biophys*, 2012, 31(4): 357-366.
- [24] Beutler B. Innate immunity: An overview [J]. *Mole Immunol*, 2004, 40(12): 845-859.
- [25] Ryu J K, Kim S J, Rah S H, et al. Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for efficient LPS recognition and transfer [J]. *Immunity*, 2016, 46(1): 38-50.
- [26] 高明, 敖越, 栾新红, 等. Toll 样受体信号传导通路及其免疫调节作用的研究进展 [J]. 中国预防兽医学报, 2014, 36(4): 335-338.
- [27] Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways [J]. *Frontiers Immunol*, 2014, 5(461): 461.
- [28] Liu J, Shu W, Liu H, et al. Stimulatory effect of saponin from *Panax ginseng*, on immune function of lymphocytes in the elderly [J]. *Mechan Ageing Dev*, 1995, 83(1): 43-53.
- [29] Wang J, Sun C, Zheng Y, et al. The effective mechanism of the polysaccharides from *Panax ginseng*, on chronic fatigue syndrome [J]. *Archiv Pharm Res*, 2013, 37(4): 530-538.
- [30] Pannacci M, Lucini V, Colleoni F, et al. *Panax ginseng*, C. A. Mayer G115 modulates pro-inflammatory cytokine production in mice throughout the increase of macrophage toll-like receptor 4 expression during physical stress [J]. *Brain Behav Immun*, 2006, 20(6): 546-551.
- [31] Jiao L, Wan D, Zhang X, et al. Characterization and immunostimulating effects on murine peritoneal macrophages of oligosaccharide isolated from *Panax ginseng* C. A. Meyer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 490-496.
- [32] Byeon S E, Lee J, Kim J H, et al. Molecular mechanism of macrophage activation by red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012(1): 44-48.
- [33] 洪凌, 狄良娇, 刘妹男, 等. 5 年生种植人参对成年小鼠免疫器官、细胞吞噬功能及自然杀伤细胞的影响 [J]. 人参研究, 2014, 26(1): 13-16.
- [34] 汪蕾, 陈红霞. 人参皂苷 Rb₁ 拮抗肝癌细胞抑制 NK 细胞免疫功能的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(28): 3099-3101.
- [35] Jiao L, Zhang X, Li B, et al. Anti-tumour and immunomodulatory activities of oligosaccharides isolated from *Panax ginseng* C. A. Meyer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 65(5): 229-233.
- [36] Kenarova B, Neychev H, Hadjiivanova C, et al. Immunomodulating activity of ginsenoside Rg₁ from *Panax ginseng* [J]. *Jap J Pharmacol*, 1990, 54(4): 447-454.
- [37] Zhuang Q, Lakkis F G. Dendritic cells and innate immunity in kidney transplantation [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(4): 712-718.
- [38] 刘永华, 谭树颖, 高瑞兰, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对树突状细胞成熟及功能改变的影响 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(2): 191-193.
- [39] 宋洋, 方美云, 姜凤, 等. 人参皂苷 Rg₃ 促树突状细胞诱导作用的实验研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(8): 2120-2123.
- [40] 苏菲. 人参皂甙 Rg₁ 和 Re 通过 TLR4 信号通路发挥佐剂作用 [A] // 中国畜牧兽医学会中兽医学分会 2013 年学术年会论文集 [C]. 哈尔滨: 中国畜牧兽医学会中兽医学分会, 2013.

- [41] 苏 菲. 人参皂苷 Rg_1 和 Re 通过 TLR4 通路发挥免疫调节及抗内毒素作用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [42] 任杰红, 陈林芳, 张路晗, 等. 人参皂苷 Rg_1 的免疫促进作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(2): 92-93.
- [43] Song J Y, Han S K, Son E H, *et al.* Induction of secretory and tumoricidal activities in peritoneal macrophages by ginsan [J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2(7): 857-865.
- [44] Brady J, Carotta S, Thong R P, *et al.* The interactions of multiple cytokines control NK cell maturation [J]. *J Immunol*, 2010, 185(11): 6679-6688.
- [45] Zwirner N W, Ziblat A. Regulation of NK cell activation and effector functions by the IL-12 family of cytokines: The case of IL-27 [J]. *Frontiers Immunol*, 2017, 8(4): 1-7.
- [46] Freeman B E, Raué H P, Hill A B, *et al.* Cytokine-mediated activation of NK cells during viral infection [J]. *J Virol*, 2015, 89(15): 7922-7931.
- [47] 张贵彪, 陈启龙, 苏式兵. 中药网络药理学研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(8): 103-106.
- [48] 李 梢, 张 博. 中药网络药理学: 理论、方法与应用 [J]. 中国天然药物, 2013(2): 110-120.
- [49] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminformatics*, 2014, 6(1): 1-6.
- [50] Liu J, Pei M, Zheng C, *et al.* A systems-pharmacology analysis of herbal medicines used in health improvement treatment: Predicting potential new drugs and targets [J]. *Evidence-Based Compl Altern Med*, 2013, 2013(6): 938764.
- [51] Wang X, Xu X, Li Y, *et al.* Systems pharmacology uncovers Janus functions of botanical drugs: Activation of host defense system and inhibition of influenza virus replication [J]. *Integr Biol Quant Biosci Nano Macro*, 2013, 5(2): 351-371.
- [52] Lu P, Chen J, Zhao H, *et al.* In silico syndrome prediction for coronary artery disease in traditional chinese medicine [J]. *Evidence-Based Compl Altern Med*, 2012, 2012(3): 142584.
- [53] 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.
- [54] Andrea F, Damian S, Sune F, *et al.* STRING v9. 1: Protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(D1): D808-D815.
- [55] Chang J T, Nevins J R. GATHER: A systems approach to interpreting genomic signatures [J]. *Bioinformatics*, 2006, 22(23): 2926-2933.
- [56] 李 刚. 人参皂苷 Rg_3 的抗炎及解热药效学研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2006.
- [57] 刘宝剑. 人参皂苷 Rb_1 对 H9N2-SIV 诱导小鼠肺氧化应激损伤及 Toll 样受体 4 信号通路的影响 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2014.
- [58] Nakaya T A, Kita M H, Iwakura Y, *et al.* *Panax ginseng* induces production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2004, 24(2): 93-100.
- [59] 赵保胜, 王学勇, 高晓燕, 等. 人参皂苷 Rg_1 对小鼠巨噬细胞 Toll 样受体及其下游信号转导通路的影响 [A] // 全国中药学术研讨会暨中国中西医结合学会改选会论文集 [C]. 杭州: 中国中西医结合学会中药专业委员会, 2014.
- [60] 赵 娇. 白虎汤中石膏清热作用的成分研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [61] 吕 培, 李 祥, 蔡宝昌. 石膏及白虎汤的清热作用与对血清 Na/Ca 比值影响的实验研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(3): 387-389.
- [62] 夏 怡, 李 祥, 陈建伟, 等. 石膏及白虎汤清热泻火功效的实验研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(2): 48-51.
- [63] 明继阳, 李 洋, 丁 彦, 等. 知母在白虎汤中解热作用的研究 [J]. 中医药信息, 2017, 34(3): 47-50.