

基于网络药理学的疏风解毒胶囊配伍合理性研究

韩彦琪^{1,2}, 朱 强^{3#}, 董亚楠⁴, 许 浚^{1,2}, 龚苏晓^{1,2}, 张洪兵^{1,2}, 潘 君³, 张铁军^{1,2*}, 刘昌孝^{2,5*}

1. 天津药物研究院, 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300193

3. 安徽济人药业有限公司, 安徽 亳州 236800

4. 银川市中医医院, 宁夏 银川 750001

5. 天津药物研究院 新药评价中心, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: **目的** 探究疏风解毒胶囊治疗上呼吸道感染的配伍合理性。**方法** 实验采用网络药理学的方法, 对疏风解毒胶囊中清热解毒组、解表组和甘草组的 32 个化合物的作用靶点和通路进行预测和筛选, 通过数据整合分析, 剖析该方的作用特点及配伍规律。**结果** 32 个化合物可作用于 94 个相关靶点和 34 条相关通路, 主要涉及炎症反应、细菌脂多糖反应、免疫反应等相关过程。3 组既有共同的作用靶点群及通路群, 又各有偏重, 协同发挥治疗作用。**结论** 清热解毒组通过干预炎症反应、细菌脂多糖反应、防御反应和免疫反应等相关过程发挥治疗作用; 解表组除可与清热解毒组协同发挥药效外, 亦可通过多途径作用于发汗解热过程; 甘草组从抗炎、增强机体免疫等方面起到辅助治疗作用, 体现了疏风解毒胶囊的配伍合理性。

关键词: 网络药理学; 疏风解毒胶囊; 配伍合理性; 上呼吸道感染; 清热解毒

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)15-3547-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.15.005

Study on compatibility rationality of Shufeng Jiedu Capsule based on network pharmacology

HAN Yan-qi^{1,2}, ZHU Qiang³, DONG Ya-nan⁴, XU Jun^{1,2}, GONG Su-xiao^{1,2}, ZHANG Hong-bing^{1,2}, PAN Jun³, ZHANG Tie-jun^{1,2}, LIU Chang-xiao^{2,5}

1. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Anhui Jiren Pharmaceutical Co., Ltd., Bozhou 236800, China

4. Yinchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan 750001, China

5. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Center for New Drug Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To explore the compatibility rationality of Shufeng Jiedu Capsule (SJC) for the treatment of upper respiratory infection (URI). **Methods** The potential targets and pathways of 32 compounds selected from ‘heat-clearing and detoxicating group’ (HCDG), ‘relieving exterior syndrome group’ (RESG), and ‘*Glycyrrhiza uralensis* group’ (GUG) of SJC were predicted by the methods of network pharmacology. The mechanism and compatibility rationality of SJC were analyzed by data integration and analysis. **Results** The *in silico* prediction results showed that 32 compounds of SJC affected 34 related pathways through 94 target proteins which mainly involved with inflammation, lipopolysaccharide and bacterium response, immunoreaction and so on. The three groups of HCDG, RESG, and GUG not only showed common targets and pathways but also had their own emphasis to exert synergistic effects.

收稿日期: 2018-08-23

基金项目: 国家中药标准化专项资助 (ZYBZH-C-AH-02); 国家自然科学基金资助项目 (81430096); 国家自然科学基金资助项目 (81703802)

作者简介: 韩彦琪, 女, 助理研究员。Tel: (022)23003935 E-mail: hanyq@tjipr.com

*通信作者 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

刘昌孝 中国工程院院士 E-mail: liucx@tjipr.com

#并列第一作者 朱 强, 男。E-mail: zhuqiang@jirenjituan.com

Conclusion HCDG plays a therapeutic role by intervening in related physiological process, such as inflammatory response, lipopolysaccharide and bacterium response, defense response and immune response. In addition to providing synergistic effects with HCDG, RESG can also intervene in the process of the sweating and antipyretic through multiple pathways. GUG showed auxiliary therapeutic effect by participating in processes of anti-inflammatory and enhancing the body immunity.

Key words: network pharmacology; Shufeng Jiedu Capsule; compatibility rationality; upper respiratory infection; heat-clearing and detoxifying

中药复方是中药防病治病的主要形式,是在中医辨证施治的理论指导下,根据病机和药性理论等,按照“君、臣、佐、使”“七情和合”等方剂配伍理论组成的具有特定主治功能的药方。中医关于方剂的配伍有高度的科学性,中药复方蕴含了中医理论丰富、深刻而复杂的科学内涵。阐明中医方剂配伍理论和规律是中医药现代化研究最具挑战的内容之一。

近些年来发展起来的网络药理学技术以高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索为基础,基于系统生物学的理论,对生物系统进行网络分析^[1-2]。与传统药理学的不同之处在于,网络药理学是从系统生物学和生物网络平衡的角度阐释疾病的发生发展过程,从改善或恢复生物网络平衡的整体观角度来认识药物与机体的相互作用^[3]。网络药理学在基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用的基础上,通过网络分析,系统综合地观察药物对疾病网络的干预与影响,揭示多分子药物协同作用于人体的机制,这与中药及其复方的多成分、多靶点、多途径协同作用的原理不谋而合,为阐释中药的作用机制及配伍规律提供了方法参考^[4-6]。

疏风解毒胶囊是由虎杖、连翘、板蓝根、马鞭草、败酱草、柴胡、芦根、甘草 8 味药材组成的中药复方制剂,用于由病毒和细菌感染所致急性上呼吸道感染^[7],经多年临床实践与应用,其疗效确切,是抗病毒感染的理想药物^[8-10]。方中虎杖能祛风、除湿、解表、攻诸肿毒为君药。连翘具有升浮宣散之力,能透肌解表、清热祛风;板蓝根清热解毒,为近代抗病毒常用品,二药共为臣药。柴胡和解表里;败酱草清热、解毒、善除痈肿结热;马鞭草清热解毒、活血散瘀;芦根能清降肺胃、生津止渴,四药共为佐药。甘草养胃气助行药,并调和诸药,为使药。诸药配伍能直达上焦肺卫,祛风清热,解毒散结,切合病毒性上呼吸道感染风热证风热袭表,肺卫失宣,热毒结聚肺系之病机^[10]。

前期化学成分和药理作用研究表明,方中多种成分已有明确的药理活性。但目前针对疏风解毒胶

囊多成分、多靶点及多途径治疗上呼吸道感染的配伍合理性研究仍不全面。故本实验将疏风解毒胶囊中的 8 味药材分为清热解毒组(虎杖、板蓝根、败酱草、马鞭草)、解表组(连翘、柴胡、芦根)和甘草组,采用网络药理学研究手段,选取各组药材中的代表性成分进行分析,对该方的配伍合理性进行初步探究和阐释。

1 材料

PharmMapper 数据库(<http://59.78.95.61/pharmmapper/>)、UNIPROT 数据库(<http://www.uniprot.org/>)、MAS 3.0 (Molecule Annotation System) 数据库(<http://bioinfo.capitalbio.com/mas3/analysis/>)、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 数据库(<http://www.genome.jp/kegg/>)、HIT (Herbal Ingredients' Targets Database) 数据库(<http://lifecenter.sgsc.cn/hit/welcome.html>)、STRING 10 数据库(<http://string-db.org/>)、ChemBioOffice 2010, Cytoscape 3.3.0 软件。

2 方法

2.1 目标化合物的选取

以疏风解毒胶囊中 8 味药材的各结构类型代表性成分为主,并结合 HIT 数据库^[11]中收录的 8 味药材的化学成分,共选取了 32 个化合物为实验研究对象,其中包括虎杖中的 5 个成分(虎杖苷、白藜芦醇、大黄素、大黄酸、芦丁);板蓝根中的 5 个成分(表告依春、色胺酮、靛玉红、尿苷、水杨酸);败酱草中的 5 个成分(七叶亭、异鼠李素、山柰酚、熊果酸、齐墩果酸);马鞭草中的 4 个成分(毛蕊花糖苷、牡荆苷、齐墩果酸、熊果酸);连翘中的 5 个成分(芦丁、毛蕊花糖苷、连翘酯苷 A、松脂醇、连翘苷);柴胡中的 5 个成分(绿原酸、芦丁、柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d、茴香脑);芦根中的 3 个成分(β -谷甾醇、咖啡酸、阿魏酸);甘草中的 5 个成分(甘草苷、异甘草素、甘草酸、甘草酸单铵盐、甘草次酸)。

2.2 目标化合物作用靶点的预测

使用 ChemBioOffice 2010 软件绘制疏风解毒胶

囊中代表性化合物的三维立体结构图并投入反向分子对接网站 PharmMapper^[12-13]进行药物分子的体内靶点预测。同时, 利用 KEGG^[14-15]数据库、UniProt^[16-17]数据库及相关文献的查阅, 对 HIT 数据库收录的相关化合物靶点及反向分子对接得分最高的前 10 个靶点进行相关性分析, 找到与该方适应症密切相关的靶点蛋白, 并分析清热解毒组、解表组和甘草组各化合物的药理作用异同点。将获得的相关靶点蛋白导入 STRING 10 数据库, 得到蛋白与蛋白之间的相互作用关系 (PPI)。

2.3 目标化合物作用通路的预测及网络构建

将筛选后的靶点投入 UniProt 数据库, 得到所有靶点蛋白的官方命名, 将命名编号投入 MAS 3.0, 得到与靶点相关的通路。通过 KEGG 数据库及文献查阅等手段, 对通路进行相关性分析, 筛选出与上呼吸道感染相关的通路。然后将化合物、相关靶点和相关通路导入 Cytoscape 3.3.0 软件^[18], 建立疏风解毒胶囊化合物-靶点-通路网络药理图。通过整合网络分析, 探究疏风解毒胶囊的多靶点、多通路的协同治疗作用, 阐释其配伍合理性。

3 结果

3.1 清热解毒组作用特点分析

通过 HIT 数据库查找和 PharmMapper 反向分子对接, 筛选得到了清热解毒组中 17 个代表性化合物的 58 个作用靶点。其中包括虎杖药材中 5 个化合物的 33 个作用靶点, 板蓝根药材中 5 个化合物的 35 个作用靶点, 败酱草药材中 5 个化合物的 25 个作用靶点, 马鞭草药材中 4 个化合物的 18 个作用靶点。利用 Cytoscape 3.3.0 软件, 得到化合物-靶点作用关系图, 通过 STRING 数据库分析了靶点蛋白的 PPI 图, 通过整合, 得到清热解毒组药理作用特点网络分析图 (图 1)。

通过功能分析, 58 个靶点蛋白主要与免疫反应、防御反应、细菌脂多糖反应和炎症反应等过程相关。其中 34 个蛋白与免疫反应相关, 包括一氧化氮合酶 2 (NOS2)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGFB1)、巨噬细胞集落刺激因子 (CSF2)、白细胞介素-4 (IL-4) 等; 33 个蛋白与防御反应相关, 包括酪氨酸蛋白激酶 (BTK)、转录因子 p56 (HCK)、半胱天冬酶 9 (CASP9) 等; 32 个蛋白与脂多糖、细菌反应相关, 包括 IL-8、IL-1 β 、前列腺素内过氧化物

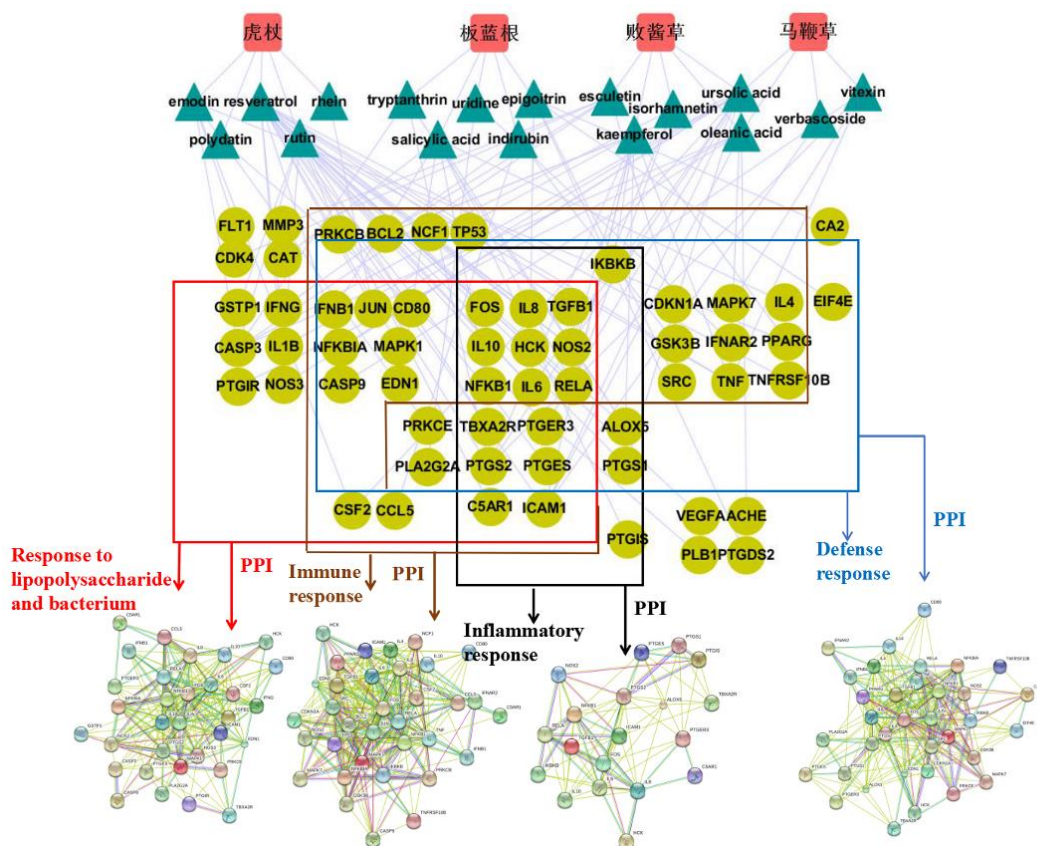


图 1 清热解毒组作用特点网络分析

Fig. 1 Network analysis of pharmacological characteristics of HCDG

酶 2 (PTGS2)、一氧化氮合酶 3 (NOS3) 等; 21 个蛋白与炎症反应相关, 包括 IL-6、前列腺素 E 合酶 (PTGES)、细胞间黏附分子 1 (ICAM1)、环前列腺素合酶 (PTGIS) 等。

3.2 解表组作用特点分析

通过实验分析和筛选, 得到了解表组中 12 个化合物的 43 个作用靶点。其中包括连翘药材中 5 个化合物的 22 个作用靶点, 柴胡药材中 5 个化合物的 24 个作用靶点, 芦根药材中 3 个化合物的 18 个作用靶点。利用 Cytoscape 3.3.0 软件, 得到化合物-靶点作用关系图, 通过 STRING 数据库分析了靶点蛋白的相互作用 PPI 图, 通过整合, 得到解表组药理作用特点网络分析图 (图 2)。

通过功能分析, 43 个靶点蛋白主要与防御反应、细菌脂多糖反应、炎症反应和发汗解热等过程相关。其中 23 个蛋白与防御反应相关; 20 个蛋白与脂多糖、细菌反应相关; 16 个蛋白与炎症反应相关; 13 个蛋白与发汗解热相关, 包括乙酰胆碱酯酶抑制剂 (ACHE)、IL-1 β 、 α 1A 肾上腺素受体 (ADRA1A)、转录因子 AP-1 (JUN)、3-磷酸肌醇

依赖性蛋白激酶 1 (PDPK1) 等。

3.3 甘草组作用靶点及结果分析

通过 HIT 数据库查找和 PharmMapper 反向分子对接, 筛选得到了甘草药材中 5 个化合物的 19 个作用靶点。利用 Cytoscape 3.3.0 软件, 得到化合物-靶点作用关系图, 通过 STRING 数据库分析了靶点蛋白的 PPI 图, 通过整合, 得到甘草组药理作用特点网络分析图 (图 3)。

通过功能分析, 19 个靶点蛋白主要与免疫反应、糖皮质激素反应、脂多糖反应等生理过程相关。其中在 19 个靶点蛋白中, 有 14 个蛋白与免疫反应相关; 7 个与糖皮质激素反应有关, 包括糖皮质激素受体 (NR3C1)、糖皮质激素 11 β -脱氢酶同工酶 2 (HSD11B2)、IL-6 等; 6 个与脂多糖反应有关。

3.4 疏风解毒胶囊配伍规律分析

通过将疏风解毒胶囊的清热解组、解表组和甘草组的 32 个代表性化合物的作用靶点、作用通路整合, 得到了疏风解毒胶囊化合物-靶点-通路的网络药理图 (图 4), 共涉及 94 个靶点 (表 1) 和 58 条作用通路, 其中与疏风解毒胶囊作用特点相关

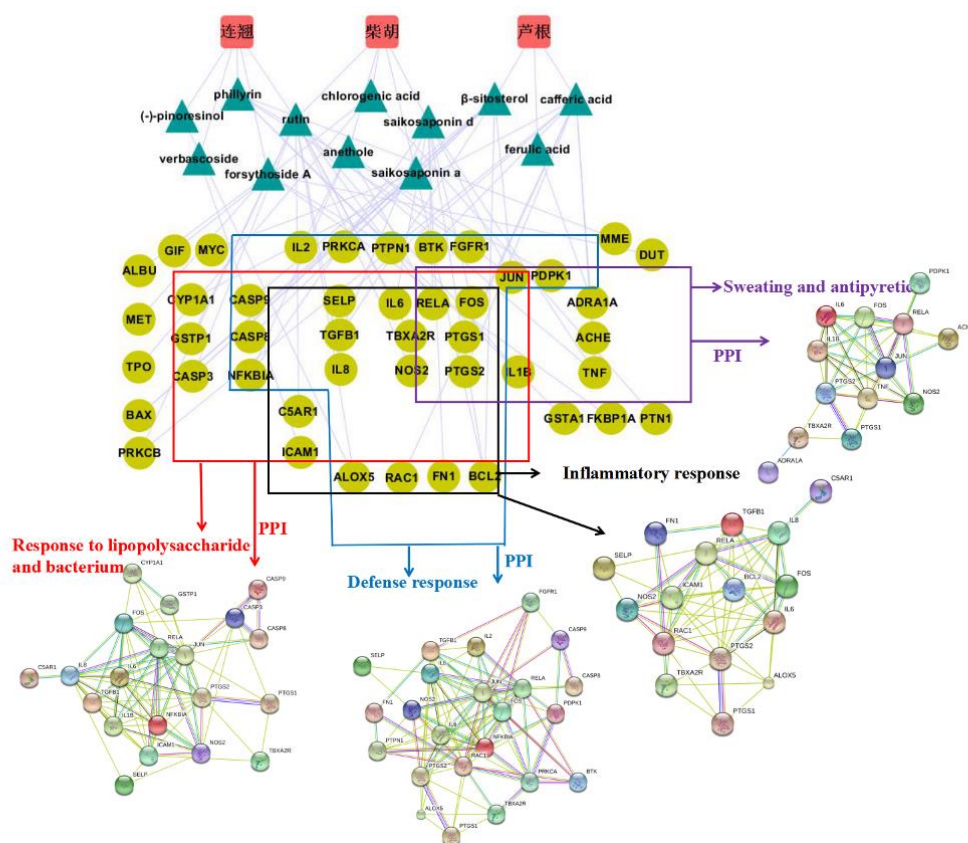


图 2 解表组作用特点网络分析

Fig. 2 Network analysis of pharmacological characteristics of RESG

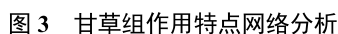


Fig. 4 Compound-target-pathway network of SJC



Fig. 4 Compound-target-pathway network of SJC

表 1 疏风解毒胶囊涉及的 94 个靶点蛋白信息

Table 1 Information of 94 related protein targets

基因	蛋白	度值	基因	蛋白	度值
TNF	tumor necrosis factor	140	PTGER3	prostaglandin E2 receptor EP3 subtype	4
JUN	transcription factor AP-1	96	PRKCE	protein kinase C epsilon type	4
RELA	transcription factor p65	84	PPARG	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	4
CASP3	caspase-3	64	JAK2	tyrosine-protein kinase	4
PRKCB	protein kinase C beta type	48	FN1	fibronectin	4
NFKBIA	NF-kappa-B inhibitor alpha	40	FLT1	vascular endothelial growth factor receptor 1	4
IL6	interleukin-6	40	F11R	junctional adhesion molecule A	4
IL1B	interleukin-1 beta	40	CYP2E1	cytochrome P450 2E1	4
CSF2	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	36	CDKN1A	cyclin-dependent kinase inhibitor 1	4
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1	30	CD80	T-lymphocyte activation antigen CD80	4
BCL2	apoptosis regulator Bcl-2	28	CCL5	C-C motif chemokine 5	4
PTGS2	prostaglandin G/H synthase 2	24	BTK	tyrosine-protein kinase BTK	4
IKKB	inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta	24	ADRA1A	alpha-1A adrenergic receptor	4
ICAM1	intercellular adhesion molecule 1	24	ACHE	acetylcholinesterase	4
FOS	proto-oncogene c-Fos	24	VCAM1	vascular cell adhesion protein 1	2
PRKCA	protein kinase C alpha type	22	TYR	tyrosinase	2
RAC1	ras-related C3 botulinum toxin substrate 1	20	SLC2A1	solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1	2
ALOX5	arachidonate 5-lipoxygenase	20	SELP	P-selectin	2
TGFB1	transforming growth factor beta-1	18	SELE	E-selectin	2
NOS2	nitric oxide synthase, inducible	16	PTGIS	prostacyclin synthase	2
SRC	proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	14	PTGIR	prostacyclin receptor	2
PLA2G2A	phospholipase A2, membrane associated	14	PTGES	prostaglandin E synthase	2
NOS3	nitric oxide synthase, endothelial	12	PTGDS2	hematopoietic prostaglandin D synthase	2
NFKB1	nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	12	PDPK1	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1	2
IL2	interleukin-2	12	NR3C1	glucocorticoid receptor	2
IL10	interleukin-10	12	MME	neprilysin	2
CASP9	caspase-9	12	HSD11B2	corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 2	2
BAX	apoptosis regulator BAX	12	GSTP1	glutathione S-transferase P	2
MYC	myc proto-oncogene protein	10	GSTA1	glutathione S-transferase A1	2
IL4	interleukin-4	10	GABBR1	gamma-aminobutyric acid type B receptor subunit 1	2
IFNG	interferon gamma	10	EIF4E	eukaryotic translation initiation factor 4E	2
GSK3B	glycogen synthase kinase-3 beta	10	CYP1A1	cytochrome P450 1A1	2
VEGFA	vascular endothelial growth factor A	8	CAT	catalase	2
TPO	gastric intrinsic factor	8	CSAR1	C5a anaphylatoxin chemotactic receptor	2
TP53	cellular tumor antigen p53	8	SOD1	superoxide dismutase [Cu-Zn]	1
TNFRSF10B	tumor necrosis factor receptor superfamily member 10B	8	NCF1	neutrophil cytosol factor 1	1
IL8	interleukin-8	8	MT2A	metallothionein-2	1
IFNB1	interferon beta	8	MPO	myeloperoxidase	1
IFNAR2	interferon alpha/beta receptor 2	8	MMP3	stromelysin-1	1
PTGS1	prostaglandin G/H synthase 1	6	HCK	tyrosine-protein kinase HCK	1
MET	hepatocyte growth factor receptor	6	GIF	thyroid peroxidase	1
MAPK7	mitogen-activated protein kinase 7	6	FKBP1A	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP1A	1
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1	6	EDN1	endothelin-1	1
CDK4	cell division protein kinase 4	6	DUT	deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase, mitochondrial	1
CASP8	caspase-8	6	CA2	carbonic anhydrase 2	1
TBXA2R	thromboxane A2 receptor	4	ALB	serum albumin	1
PTPN1	tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1	4	PLB1	phospholipase B1, membrane-associated	1

的通路有 34 条（表 2）。分析发现，清热解毒组、解表组和甘草组既有共同的作用靶点群及通路群，又各有偏重，作用靶点涉及炎症反应、免疫反应、细菌内

毒素反应、防御反应、发汗解热、糖皮质激素反应等各个环节，各通路群间通过共有靶点连接，显示出不同成分间的多靶点、多途径的协同作用。

表 2 疏风解毒胶囊涉及的 34 个通路信息

Table 2 Information of 34 related pathways

通路	度值	P 值	通路	度值	P 值
toll-like receptor signaling pathway	48	3.66×10^{-28}	adherens junction	8	1.56×10^{-8}
T cell receptor signaling pathway	42	1.30×10^{-23}	wnt signaling pathway	13	3.10×10^{-8}
cytokine-cytokine receptor interaction	38	1.45×10^{-22}	calcium signaling pathway	9	1.15×10^{-7}
MAPK signaling pathway	51	3.50×10^{-22}	cell adhesion molecules (CAMs)	11	3.69×10^{-7}
apoptosis	48	5.97×10^{-21}	tight junction	7	4.03×10^{-7}
B cell receptor signaling pathway	29	6.52×10^{-18}	TGF-beta signaling pathway	8	1.06×10^{-6}
natural killer cell mediated cytotoxicity	33	1.33×10^{-16}	neuroactive ligand-receptor interaction	7	1.06×10^{-6}
focal adhesion	24	4.31×10^{-16}	gap junction	6	1.47×10^{-6}
VEGF signaling pathway	18	6.90×10^{-16}	mTOR signaling pathway	3	4.17×10^{-6}
Fc epsilon RI signaling pathway	19	1.04×10^{-15}	linoleic acid metabolism	7	3.26×10^{-5}
Jak-STAT signaling pathway	19	2.52×10^{-14}	regulation of actin cytoskeleton	4	1.09×10^{-3}
arachidonic acid metabolism	19	3.53×10^{-13}	arginine and proline metabolism	6	2.51×10^{-3}
p53 signaling pathway	18	1.75×10^{-12}	tryptophan metabolism	2	3.56×10^{-3}
ErbB signaling pathway	14	1.19×10^{-11}	tyrosine metabolism	2	4.24×10^{-3}
adipocytokine signaling pathway	23	9.60×10^{-11}	glutathione metabolism	2	4.79×10^{-3}
hematopoietic cell lineage	23	6.24×10^{-10}	glycerophospholipid metabolism	2	8.94×10^{-3}
GnRH signaling pathway	13	2.69×10^{-9}	PPAR signaling pathway	2	9.19×10^{-3}

4 讨论

中医药的特色体现在中药复方对复杂疾病整体上的辨证论治，强调整体性，通过多味中药的协调配合实现对机体的调节，体现了多成分、多靶点、多途径调控的理念。而网络药理学融合了系统生物学、计算生物学、多向药理学、网络分析等多学科的技术和内容，从整体的角度探索药物与疾病的关联，具有整体性、系统性的特点，与中医药理念具有一致性。因此，利用网络药理学的技术和方法，通过分析网络中的关键节点和功能模块可以探究复方中药的药效物质基础及作用机制、阐释配伍规律及方剂毒理。

已有研究表明，细菌、脂多糖等侵入机体后会引发机体严重的炎症反应，甚至发热反应。分析本实验结果发现，清热解毒组可作用于与炎症反应、细菌脂多糖反应、防御反应和免疫反应相关的蛋白靶点，表明清热解毒组药材可以通过直接干预细菌脂多糖等的入侵，起到解毒、阻止炎症过程发展的作用，同时通过激发机体防御体系，增强机体免疫

力起到辅助治疗的作用。解表组药材同样可作用于与炎症、细菌脂多糖和防御反应相关的蛋白靶点，与清热解毒组药材协同发挥治疗作用。另外，解表组亦可通过参与多条途径作用于发汗解热过程。通过间接作用于中枢性发热正向调节介质环核苷酸（cAMP），抑制其产生与释放，抑制体温调定点的上移，使体温下降，干预机体发热过程；通过胆碱酯酶抑制剂（AChE），使胆碱能神经末梢释放的乙酰胆碱（ACh）堆积，表现 M 样作用增强而发挥兴奋胆碱受体，起到发汗作用；通过作用于主要分布在血管平滑肌（如皮肤、黏膜血管以及部分内脏血管）的 α_1 肾上腺素受体，扩张血管，增强皮肤血液循环，促进发汗。甘草组可作用于与免疫反应、糖皮质激素反应、脂多糖反应等过程相关的靶点，从抗炎、增强机体免疫等方面起到辅助治疗作用。

通过网络药理实验，初步阐述了疏风解毒胶囊各组药材间的协同配伍作用特点，解析了该方中清热解毒药、解表药的作用机制及配伍规律，为后续研究提供参考和依据。

参考文献

- [1] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 1110-1111.
- [2] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.
- [3] 汤佩佩, 白明, 苗明三. 中医药研究与网络药理学 [J]. 中医学报, 2012, 27(9): 1112-1115.
- [4] 白隆博, 马逍遥, 常念伟, 等. 基于整合网络药理学和化学物质组学的灯台叶片的抗炎作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3861-3867.
- [5] Zhang Y Q, Mao X, Guo Q Y, *et al*. Network pharmacology-based approaches capture essence of Chinese herbal medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(2): 107-116.
- [6] 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.
- [7] 马莉, 黄妍, 侯衍豹, 等. 疏风解毒胶囊对大鼠肺炎模型的抗炎机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4591-4595.
- [8] 奚肇庆, 周建中, 梅建强, 等. 疏风解毒胶囊治疗病毒性上呼吸道感染发热的临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(17): 162-164.
- [9] 王书臣, 罗海丽. 疏风解毒胶囊治疗上呼吸道感染 480 例临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(12): 872-875.
- [10] 王长海, 王明银. 评价疏风解毒胶囊联合西医治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1867-1870.
- [11] Ye H, Ye L, Kang H, *et al*. HIT: Linking herbal active ingredients to targets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39: (suppl1): D1055-D1059.
- [12] Liu X, Ouyang S, Yu B, *et al*. PharmMapper server: A web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: W609-W614.
- [13] 方坚松, 刘艾林, 杜冠华. 基于化学信息学方法预测药物靶点的研究进展 [J]. 药学学报, 2014, 49(10): 1357-1364.
- [14] Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, *et al*. KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D353-D361.
- [15] Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, *et al*. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D457-D462.
- [16] The UniProt Consortium. UniProt: The universal protein knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D158-D169.
- [17] Pundir S, Martin M J, O'Donovan C. UniProt protein knowledgebase [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1558: 41-55.
- [18] Su G, Morris J H, Demchak B, *et al*. Biological network exploration with Cytoscape 3 [J]. *Curr Protoc Bioinform*, 2014, doi: 10.1002/0471250953.bi0813s47.