

基于网络药理学研究小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠的治疗作用机制

刘志东^{1,2}, 陈金鹏^{2,3,4}, 周稼荣^{1,2}, 周思雨^{1,2}, 刘毅^{2,3,4}, 刘素香^{2,3,4}, 任涛^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}, 陈常青^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300301

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301

摘要: **目的** 研究小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠的治疗作用, 并通过网络药理学方法探究其抗流感病毒性肺炎的作用机制。**方法** 小鼠随机分为对照组, 模型组, 小儿升麻方低、中、高剂量(1.75、3.50、7.00 g/kg)组和生理盐水组, 给药第2天, 经鼻滴入0.03 mL FM1 流感病毒尿囊液建立流感病毒性肺炎模型, 第7天测定小鼠肺指数。采用网络药理学方法在TCMIP数据库查找小儿升麻方各药材化学成分和靶点信息, 在Genecards数据库中查找流感病毒性肺炎相关靶点, 通过韦恩图筛选小儿升麻方与流感病毒性肺炎的共同靶点, 借助Omicsbean分析系统与STRING数据库对共同靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)信号通路分析。结合STRING数据库与Cytoscape 3.7.0软件将共同靶点进行可视化处理, 筛选核心靶点, 构建“药材-成分-靶点-通路”网络。**结果** 小儿升麻方高剂量组显著降低流感病毒性肺炎小鼠的肺指数($P < 0.05$)。小儿升麻方与流感病毒性肺炎有69个共同靶点, 通过蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络筛选出24个核心靶点, 对应29个化学成分, 86条主要通路。**结论** 小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠有潜在的治疗作用, 可通过多成分、多靶点、多通路发挥治疗流感病毒性肺炎作用。

关键词: 小儿升麻方; 网络药理学; 流感病毒性肺炎; 射干; 陈皮; 生姜; 升麻

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)03-0758-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.03.019

Mechanism of Xiaer Shengma Formula on influenza virus pneumonia mice based on network pharmacology

LIU Zhi-dong^{1,2}, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, ZHOU Jia-rong^{1,2}, ZHOU Si-yu^{1,2}, LIU Yi^{2,3,4}, LIU Su-xiang^{2,3,4}, REN Tao^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}, CHEN Chang-qing^{2,3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300301, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: Objective To study the effect of Xiaer Shengma Formula (小儿升麻方) on influenza virus pneumonia mice and explore its anti-influenza virus pneumonia mechanism through network pharmacology. **Methods** Mice were randomly divided into control group, model group, low-, medium-, high-dose Xiaer Shengma Formula (1.75, 3.50, 7.00 g/kg) groups and normal saline group. On day 2 after administration, mice were intranasally injected with 0.03 mL FM1 influenza virus allantoic fluid to establish influenza virus pneumonia model. Lung index of mice were measured on day 7. Chemical composition and target information of Xiaer Shengma Formula were searched from TCMIP database by using network pharmacology method, influenza virus pneumonia-related targets were searched from

收稿日期: 2020-09-14

基金项目: 天津市科技支撑计划项目(17YFZCSY00750)

作者简介: 刘志东, 硕士研究生, 研究方向为药物分析与质量标志物研究。E-mail: liuzd1019@163.com

*通信作者: 田成旺 E-mail: tiancw@tjpr.com

陈常青 E-mail: chencq@tjpr.com

Genecards database, common targets between Xiaoer Shengma Formula and influenza virus pneumonia were screened through Venn diagram. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) signaling pathway analysis on common targets were performed by Omicsbean analysis system and STRING database. Core targets were visualized by combining STRING database and Cytoscape 3.7.0 software, and “medicinal materials-ingredients-targets- pathways” network was established. **Results** High-dose Xiaoer Shengma Formula group significantly reduced the lung index of mice with influenza virus pneumonia ($P < 0.05$). There were 69 common targets between Xiaoer Shengma Formula and influenza virus, and 24 core targets were screened through protein-protein interaction (PPI) network, corresponding to 29 main chemical components and 86 main pathways. **Conclusion** Xiaoer Shengma Formula has a potential therapeutic effect on mice with influenza virus pneumonia, which could play an anti-influenza virus pneumonia effect through multiple components, multiple targets, and multiple pathways.

Key words: Xiaoer Shengma Formula; network pharmacology; influenza virus pneumonia; *Belamcanda chinensis* (L.) DC.; *Citrus reticulata* Blanco; *Zingiber officinale* Rosc.; *Cimicifuga foetida* L.

流感病毒性肺炎是由流感病毒性上呼吸道感染向下蔓延所致, 流感并发的肺炎可分为原发性流感病毒性肺炎、继发性细菌性肺炎和混合性肺炎^[1-2]。流感病毒性肺炎多发于老人、儿童等免疫力低下者, 早期表现流感症状, 病情进展迅速, 病死率较高^[3]。由于流感病毒的抗原变异能力极强, 临床上主要以对症治疗为主, 抗病毒等其他治疗手段为辅^[4]。中医药对流感病毒性肺炎有较好的治疗作用^[5]。小儿升麻方源自孙思邈的《备急千金要方》, 由升麻、射干、生姜、陈皮 4 味药组成, 为治疗热毒、咽塞的经典方药^[6]。本研究通过体内实验探究小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠的治疗作用, 并采用网络药理学方法探究小儿升麻方治疗流感病毒性肺炎的作用机制, 为其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 网络药理学研究材料

中医药整合药理学网络计算研究平台 (TCMIP, <http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/home/login/login.html>); Genecard 数据库 (<https://www.genecards.org/>); STRING 数据库 (<https://string-db.org/cgi/input.pl>); OmicsBean 数据库 (<http://www.omicsbean.cn/>); Venny 2.1.0 在线软件 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>); Cytoscape 3.7.0 软件。

1.2 动物

普通级昆明小鼠 190 只, 雌雄各半, 体质量 18~20 g, 由北京大学医学部实验动物科学部提供, 合格证号 0042219。动物在 18~22 °C, 40%~60%湿度的环境中适应性饲养 1 周。动物实验遵循天津中医药大学实验动物管理规定, 符合 3R 原则。

1.3 病毒

FM1 流感病毒株, 由安徽省医学科学研究所引进。实验前经鸡胚接种, 收集 48 h 尿囊液, 测定血

凝效价 (1:1024), 于-70 °C 保存备用。

1.4 药品

小儿升麻方浸膏 (每克含生药 6.302 g) 由天津药物研究院提供, 实验前将浸膏配制质量浓度为 1.89 g/mL (以生药量计) 的母液。

2 方法

2.1 小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠的影响

2.1.1 测定小儿升麻方的最大给药量 取小鼠 10 只, 雌雄各半, 禁食 12 h 后 ig 0.5 mL 小儿升麻方母液 (47.25 g/kg)。观察 7 d, 如无死亡, 计算小鼠的最大给药量倍数。

最大给药量倍数 = $250 \times \text{小鼠耐受量} / \text{成人每日用量}$

2.1.2 测定 FM1 流感病毒尿囊液的半数致死量 (lethal dose, LD₅₀) 取小鼠 60 只, 雌雄各半, 随机分为 6 个不同稀释倍数 (1×10^{-1} 、 1×10^{-2} 、 1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-6}) 病毒组, 每组 10 只。小鼠在乙醚麻醉下, 经鼻滴入 0.03 mL FM1 流感病毒尿囊液, 观察小鼠死亡情况, 第 14 天按 Reed-Muench 法计算 LD₅₀。

2.1.3 分组与给药 根据前期预实验, 取小鼠 60 只, 雌雄各半, 随机分为对照组, 模型组, 小儿升麻方低、中、高剂量 (1.75、3.50、7.00 g/kg) 组, 生理盐水组, 每组 10 只。将小儿升麻方母液稀释成质量浓度为 0.175、0.350、0.700 g/mL 的溶液, 分别用作小儿升麻方低、中、高剂量组给药。除对照组和模型组外, 各给药组 ig 相应药物 (10 μL/g), 生理盐水组 ig 等体积生理盐水, 1 次/d, 连续 6 d。于给药第 2 天, 除对照组外, 其余各组小鼠经鼻滴入 0.03 mL FM1 流感病毒尿囊液 (尿囊液稀释 5244 倍, 病毒感染量为 15 LD₅₀)。给药结束后, 小鼠禁食禁水 24 h, 称定质量, 脱颈椎处死, 取出肺组织, 测定肺指数。

肺指数 = 小鼠肺质量 / 体质量

2.2 网络药理学研究

在 TCMIP 数据库^[7]中查找小儿升麻方各药材成分和靶点信息,在 Genecards 数据库^[8]以“流感病毒性肺炎”为关键词搜索相关靶点,通过 Venny 2.1.0 在线软件^[9]与小儿升麻方化学成分靶点映射筛选出共同靶点作为研究靶点。借助 OmicsBean 分析平台^[10]与 STRING 数据库^[11]对共同靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 生物过程分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 信号通路富集分析。将共同靶点导入 STRING 数据库中构建蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络,利用 Cytoscape 3.7.0 软件进行可视化处理,筛选出核心靶点,构建“药材-成分-靶点-通路”网络。

3 结果

3.1 体内抗流感病毒性肺炎实验

3.1.1 小儿升麻方最大给药量的确定 小鼠 ig 小儿升麻方 (47.25 g/kg) 7 d 内未出现死亡,小儿升麻方的给药剂量相当于人临床用量的 112.49 倍,表明其安全范围较大、毒性较小。

3.1.2 FM1 流感病毒尿囊液对小鼠的 LD₅₀ FM1 流感病毒尿囊液对小鼠的 LD₅₀ 为 4.895,即尿囊液稀释 78 660 倍时能使 50% 小鼠死亡。

3.1.3 小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠肺指数的影响 如表 1 所示,与模型组比较,小儿升麻方高剂量组可明显降低流感病毒性肺炎小鼠肺指数 ($P < 0.05$),表明 7.00 g/kg 小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠有一定治疗作用。

表 1 小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠肺指数的影响

Table 1 Effect of Xiaoei Shengma Formula on lung index of mice with influenza virus pneumonia

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肺指数
对照	—	0.77 ± 0.07
模型	—	1.00 ± 0.31 [#]
小儿升麻方	1.75	0.97 ± 0.18
	3.50	1.01 ± 0.24
	7.00	0.82 ± 0.11 [*]
生理盐水	—	1.02 ± 0.18

与对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group

3.2 网络药理学研究

3.2.1 小儿升麻方中药材、成分和靶点的预测 通过借助 TCMIP 数据库,筛选出小儿升麻方化学成分 217 个,其中陈皮化学成分 44 个、升麻化学成分

分 24 个、射干化学成分 25 个、生姜化学成分 124 个。小儿升麻方的候选靶点共有 1098 个。

3.2.2 流感病毒相关靶点的筛选 通过 Genecards 数据库共搜集到流感病毒性肺炎相关靶点 1308 个,与小儿升麻方 1098 个候选靶点在 Venny 2.1.0 中映射筛选出 69 个共同靶点。

3.2.3 共同靶点的 GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析 利用 OmicsBean 分析平台对共同靶点进行 GO 分析, $P < 0.5$ 前 10 条如图 1 所示,生物过程主要涉及细胞活化 (B 细胞和 T 细胞的分化)、细胞对化学刺激的反应、生物过程的负调控等过程;细胞组分主要涉及细胞外分泌体、细胞外小泡、细胞外细胞器等过程;分子功能主要涉及 RNA 结合、蛋白质结合、杂环化合物结合等过程。

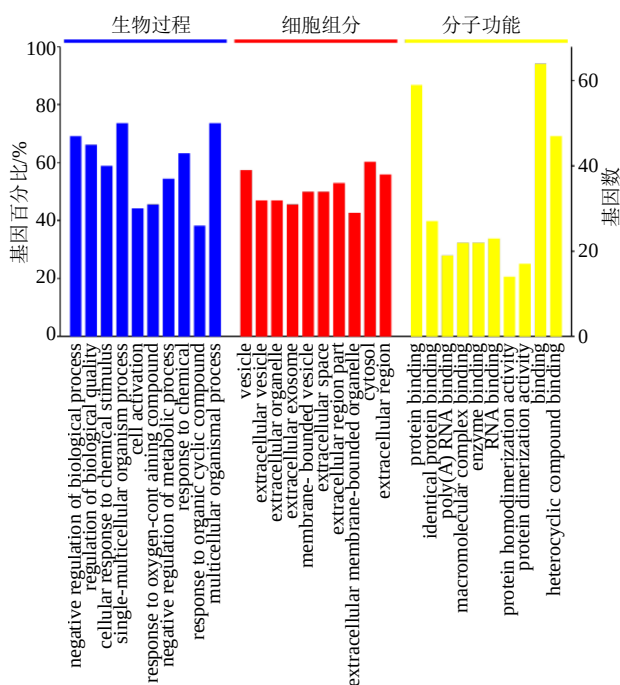


图 1 共同靶点的 GO 富集分析

Fig. 1 GO enrichment analysis of common targets

将 69 个共同靶点输入到 STRING 数据库中,得到 88 条通路 (错误发生率 < 0.01), 对其进行 KEGG 分析并查阅相关文献,通过 OmicsBean 分析平台对错误发生率排名前 10 的通路进行可视化处理,如图 2 所示,主要有麻疹、结核、军团菌病、百日咳、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)、人巨细胞病毒感染、弓形虫病、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、致病性大肠杆菌感染等通路。

3.2.4 小儿升麻方靶点 PPI 分析 将 69 个共同靶点蛋白输入 STRING 数据库,构建 PPI 网络。该网络

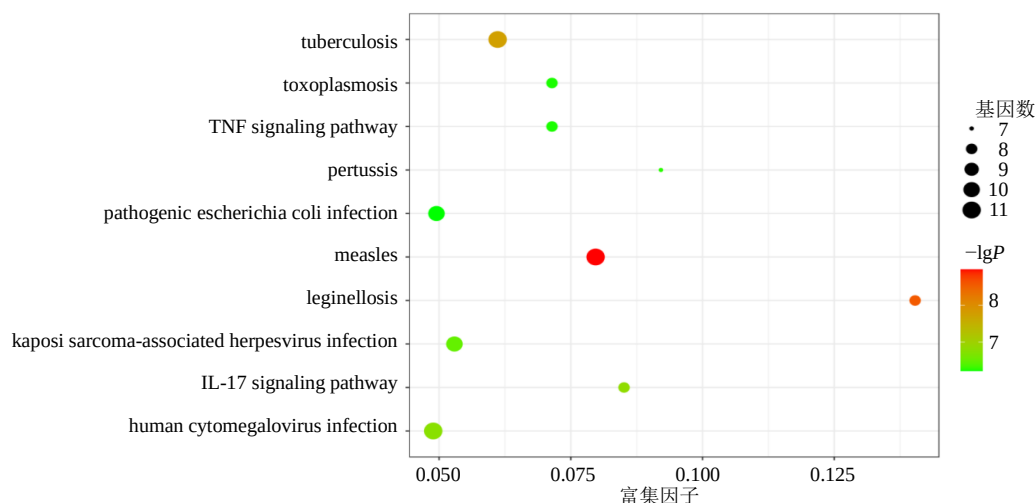


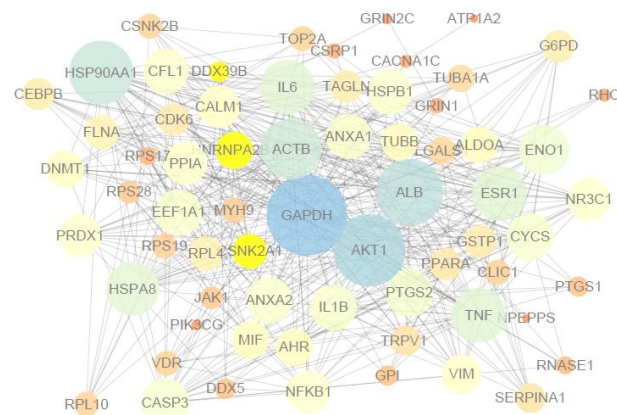
图 2 共同靶点 KEGG 通路富集分析的前 10 条通路

Fig. 2 Top 10 pathways for enrichment analysis of common target KEGG pathway

共有 68 个节点，483 条相互作用关系，平均度值为 14.2。将 PPI 网络数据导入 Cytoscape 3.7.0 中，度值降序排列筛选出大于平均度值的核心靶点 24 个，如图 3 所示，包括甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-

3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (serine-threonine kinase 1, AKT1)、白蛋白 (albumin, ALB)、热休克蛋白 90 α (heat shock protein 90 α , HSP90AA1)、 β -肌动蛋白 (β -actin, ACTB)、雌激素受体 (estrogen receptor, ESR1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、TNF、热休克蛋白 8 (heat shock protein 8, HSPA8)、 α -烯醇酶 (α -enolase, ENO1)、半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3, CASP3)、前列腺素内过氧化物酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、细胞色素 C (cytochrome C, CYCS)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL1- β)、延伸因子 1- α 1 (elongation factor 1- α 1, EEF1A1) 等。

为了进一步了解 PPI 网络的生物作用，使用 Cytoscape 3.7.0 软件对网络进行 Cluster 模块分析，共获得 4 个 Cluster 模块，对 4 个模块进行富集分析，如图 4 所示，Cluster 1 主要与氮化合物代谢过程的正负调控、细胞凋亡过程、化学反应、代谢过程的负调控等生物过程有关；Cluster 2 主要与谷胱甘肽代谢、癌症中的中央碳代谢、脂肪细



圆节点代表靶点蛋白，圆圈大小和颜色深浅代表靶点蛋白相互作用的紧密程度

Circle nodes represent protein targets, circle size and color depth represent closeness interaction between targets and proteins

图 3 共同靶点的 PPI 网络

Fig. 3 PPI network of common targets

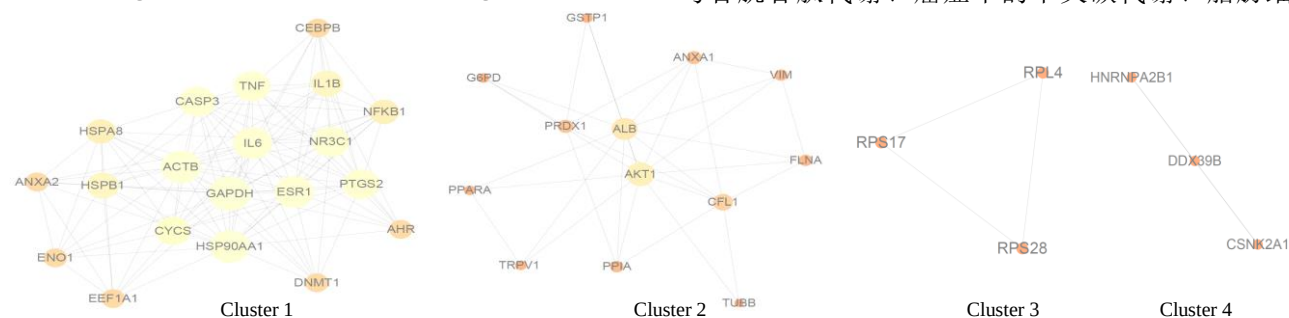


图 4 共同靶点 Cluster 模块的 PPI 网络

Fig. 4 PPI network of common target Cluster module

3.2.5 小儿升麻方“药材-成分-靶点-通路”网络构建 小儿升麻方“药材-成分-靶点-通路”如图5所示,该网络有20306条边,且构建网络的节点度分布服从幂分布 $[P(x)=30.660 x^{-0.947} (r^2=0.714)]$,表明小儿升麻方网络为无标度网络。特征路径长度

Concentric circles are the medicinal materials, components, targets and pathways from inside to outside

Fig. 5 “Herbs-compound-target-pathway” network of Xiaer Shengma Formula

4 讨论

中医对病毒性肺炎有着丰富的诊治经验^[12],随着中医学和现代医学的交流与相互渗透,中医在流感病毒性肺炎的早期干预、恢复期调理和预后改善均具有明显优势^[13]。中医认为病毒性肺炎的病因为外感“疫戾”之气,病位由表及里,多遵从上、中、下三焦和卫气营血传变规律。疫戾之气容易兼夹湿热,侵袭肺卫,尤其是素体脾胃虚弱者;若正不胜邪,邪毒入里化热,伤津耗液,甚者灼营动血,直传心包,发为危候。小儿升麻方中生姜、陈皮性温可散寒,升麻、射干性寒可解郁热。小儿升麻方以疏风寒、清内热、祛燥湿、助化痰、解热毒为主要治法,在疏风解表的基础上,兼顾扶助正气、清热、理气化痰,治疗流感病毒性肺炎。

本研究考察了小儿升麻方对流感病毒性肺炎小鼠的治疗作用,并采用网络药理学方法^[14-16]探讨小儿升麻方抗流感病毒性肺炎的作用机制。PPI 网络分析表明, GAPDH、AKT1、ALB、HSP90AA1、ACTB、ESR1、IL-6、TNF、HSPA8、ENO1、CASP3、PTGS2、CYCS、IL1B、EEF1A1 等炎症相关蛋白均具有较高的度值,处于网络的中心位置,可能是小儿升麻方发挥抗流感病毒性肺炎作用的关键靶点。其中, AKT1 可被多种上游细胞因子如血管内皮生长因子等激活,在细胞增殖、存活和凋亡中发挥着重要作用; TNF- α 和 IL-6 是重要的促炎因子,参与机体免疫应答和炎症反应等多种病理过程。基于“药材-成分-核心靶点-通路”网络研究发现,升麻中的升麻醇(cimigenol)^[17]、升麻素苷(cimicifugoside)、26-脱氧升麻苷(7,8-didehydro-27-deoxyactein)、射干中的射干醛(belamcandal)^[18]、28-去乙酰基射干醛(28-deacetylbelamcandal)^[19]、野鸢尾黄素(irigenin)、鸢尾黄酮甲素(iristectorigenin A)、鸢尾苷元(tectorigenin)、5,6,7,4'-四羟基-8-甲氧基异黄酮(5,6,7,4'-tetrahydroxy-8-methoxyisoflavone)、5,6,7,3'-四羟基-4'-甲氧基异黄酮(5,6,7,3'-tetrahydroxy-4'-methoxyisoflavone)、陈皮中的 β -谷甾醇(β -sitosterol)、生姜中的龙脑(borneol)等成分,可能通过作用于 CYCS、CASP3、HSP90AA1、EEF1A1、膜联蛋白 A2 (annexin A2, ANXA2)、PTGS2、HSPA8、ESR1、IL-6、ACTB、TNF、核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF κ B1)、GAPDH、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, NR3C1)、ENO1、热休克蛋白 β 1 (heat shock protein β 1,

HSPB1)、IL-1 β 等关键靶点,影响 C 型凝集素受体^[20]、IL-17^[21]、TNF^[22]、人巨细胞病毒感染^[23]等通路发挥抗炎和免疫调节的作用^[24]。研究表明,流感病毒侵入呼吸道上皮细胞后被吞噬,感染细胞识别病毒 RNA,激活细胞及体液免疫应答,产生“细胞因子风暴”,导致大范围的组织损伤、全身炎症反应综合征^[25-27]。因此,在抗病毒基础上联合免疫调节治疗已成为研究焦点。

综上所述,本研究通过体内抗病毒实验发现小儿升麻方对流感病毒性肺炎有潜在的治疗作用,并采用网络药理学方法揭示了其抗流感病毒性肺炎的药效物质基础、关键靶点及作用通路,发现小儿升麻方可能通过升麻醇、射干醛、野鸢尾黄素、鸢尾黄酮甲素等化学成分,作用于 AKT1、TNF、IL-6、ESR1、NR3C1 等关键靶点,调节炎症反应、凋亡、氧化应激等生物学过程,发挥抗流感病毒性肺炎作用,为小儿升麻方的临床应用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周春霞, 孙婧, 徐凤琴, 等. 流感病毒性肺炎治疗研究进展 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2): 152-157.
- [2] 姜远英, 文爱东. 临床药物治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 245-248.
- [3] 卢燕, 谭利平. 布地奈德雾化吸入治疗小儿急性喉炎的临床疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(19): 3978-3979.
- [4] 李墨. 帕拉米韦与奥司他韦治疗儿童流感病毒性肺炎的成本及效果对比 [J]. 基层医学论坛, 2020, 24(23): 3292-3293.
- [5] 张颖, 刘兰林, 郑李锐. 近 10 年中医药治疗流感病毒性肺炎实验研究进展 [J]. 江西中医药, 2013, 44(8): 78-80.
- [6] 孙思邈. 备急千金要方 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2010: 162.
- [7] 龙红萍, 蔺晓源, 王宇红, 等. 基于网络药理学研究复方钩藤降压片治疗高血压的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1360-1365.
- [8] 王梁凤, 李慧婷, 王堯, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨生脉注射液抗新型冠状病毒肺炎的作用机制 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2977-2987.
- [9] 孙元芳, 李冰冰, 关永霞, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨柴银颗粒抗冠状病毒感染潜在分子机制 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4999-5009.
- [10] 韩彦琪, 刘耀晨, 武琦, 等. 基于网络药理学的痰热清胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2967-2976.

- [11] 雷奇林, 黄雅兰, 钟茜, 等. 基于网络药理学的黄芩抗炎作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3523-3530.
- [12] 杨殿福, 徐泊文, 郝钰. 中药抗流感病毒机制研究进展 [J]. 中国中医急症, 2007, 16(8): 988-989.
- [13] 陆权, 王雪峰, 钱渊, 等. 儿童病毒性肺炎中西医结合诊治专家共识 (2019 年制定) [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(10): 801-807.
- [14] Luo T T, Lu Y, Yan S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: Methodology, application and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [15] 孟凡翠, 汤立达. 中药网络药理学研究中存在的问题与发展展望 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2232-2237.
- [16] 葛玉琰. 兴安升麻抗病毒活性成分及其质量标准研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2017.
- [17] Abe F, Chen R F, Yamauchi T. Iridals from *Belamcanda chinensis* and *Iris japonica* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(10): 3379-3382.
- [18] 怡悦. 射干根茎诱导 HL-60 细胞分化的物质 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1999, 21(5): 57.
- [19] 张琴, 史伟峰. C 型凝集素受体介导的抗真菌感染机制研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2018, 36(10): 763-766.
- [20] 程美慧, 刘红旗. IL-17 信号通路在回归热神经性伯氏螺旋体病的致病机制研究 [A] // 第十五届中国实验动物科学年会论文集 [C]. 北京: 中国实验动物学会, 2019: 350.
- [21] 马兆楠, 王金昌, 马岩, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨小青龙汤合玉屏风散对变应性鼻炎大鼠 TNF- α 和 TNF- α mRNA 表达影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4): 18-20.
- [22] 曾庆贺, 董加秀, 孟艳, 等. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展 [J]. 山东医药, 2017, 57(12): 110-112.
- [23] 张艳丽, 范新生, 顾立刚, 等. 毒热平注射液对流感病毒感染小鼠的保护作用 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30(2): 150-151.
- [24] 周春霞, 孙婧, 徐凤琴, 等. 流感病毒性肺炎治疗研究进展 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(2): 302-307.
- [25] Liu Q, Zhou Y H, Yang Z Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(1): 3-10.
- [26] Guo X J, Thomas P G. New fronts emerge in the influenza cytokine storm [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 541-550.

[责任编辑 李亚楠]