基于网络分析与代谢组学的玉屏风散预防流感代谢特征研究

游志业[1, 2]，陈瑞凤[3]，刘　雅[2, 4]，陈晓红[2, 4]，杨子峰[2, 4]，逯慧慧[1*]，王珂欣[2, 4*]

1. 广东药科大学中药学院，广东 广州　510006
2. 广州国家实验室，广东 广州　510230
3. 广州中医药大学东莞医院，广东 东莞　523000
4. 广州医科大学附属第一医院，广东 广州　510230

摘　要：目的　基于 ^{1}H-NMR 动态代谢组学与网络分析，探究玉屏风散预防流感病毒感染的代谢特征及潜在机制。**方法**　将 SPF 级 C57BL/6J 小鼠随机分为流感模型组和玉屏风散预防组，预防组 ig 给予 1.923 g/kg 玉屏风散，模型组给予等体积的蒸馏水，连续 28 d 后，2 组均采用甲型流感病毒 PR8 株半数致死量（median lethal dose，LD_{50}）滴鼻造模，分别于造模后 0、3、7、10、14 d 采集样本。采用 qRT-PCR 检测肺组织炎症因子 mRNA 表达，苏木素-伊红染色观察肺组织病理变化，^{1}H-NMR 技术检测血清代谢谱，结合多元统计分析筛选差异代谢物，通过网络分析构建代谢物-靶点-通路关联网络，并采用 qRT-PCR 和 Western blotting 验证核心通路关键蛋白表达。**结果**　玉屏风散可显著减缓流感感染小鼠的体质量下降，减轻模型小鼠肺组织病理损伤，抑制炎症因子水平；代谢组学分析显示，流感感染可引发小鼠时间相关性血清代谢紊乱，核心涉及嘌呤代谢、糖代谢、支链氨基酸代谢等通路，玉屏风散可显著回调次黄嘌呤、黄嘌呤、亮氨酸等核心差异代谢物的异常表达，纠正代谢紊乱。进一步通过 qRT-PCR 和 Western blotting 验证发现，玉屏风散可显著调控嘌呤代谢关键酶黄嘌呤脱氢酶（xanthine dehydrogenase，XDH）、肌苷单磷酸脱氢酶 2（inosine monophosphate dehydrogenase 2，IMPDH2）、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶（adenine phosphoribosyltransferase，APRT）、次黄嘌呤磷酸核糖转移酶 1（hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1，HPRT1）的表达（P＜0.01、0.001），逆转流感感染诱导的嘌呤代谢重编程，使机体代谢逐步恢复稳态。**结论**　玉屏风散可通过调控嘌呤代谢、糖代谢、支链氨基酸代谢等多条通路，特别是靶向逆转嘌呤代谢重编程，纠偏流感感染所致的代谢紊乱，抑制过度炎症反应，其预防流感的作用与维持机体代谢稳态、增强免疫功能密切相关。

关键词：玉屏风散；流感；代谢组学；网络分析；代谢特征；嘌呤代谢；炎症反应

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)22 - 8966 - 15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.22.013

Metabolic characteristics of Yupingfeng San in preventing influenza based on network analysis and metabolomics

YOU Zhiye[1, 2], CHEN Ruifeng[3], LIU Ya[2, 4], CHEN Xiaohong[2, 4], YANG Zifeng[2, 4], TI Huihui[1], WANG Kexin[2, 4]

1. School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China
2. Guangzhou National Laboratory, Guangzhou 510230, China
3. Dongguan Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Dongguan 523000, China
4. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510230, China

Abstract: Objective　To investigate the metabolic characteristics and underlying mechanisms of Yupingfeng San (玉屏风散, YPF) in preventing influenza virus infection based on ^{1}H nuclear magnetic resonance (^{1}H-NMR)-based dynamic metabolomics and network analysis. **Methods**　SPF C57BL/6J mice were randomly divided into influenza model group and YPF prevention group. The prevention

收稿日期：2026-04-11

基金项目：国家中医药多学科交叉创新团队项目（ZYYCXTD-D202406）；国家自然科学基金资助项目（82404916）；国家自然科学基金资助项目（82341099）；广东省科技计划（2025B1212030002）；广东省工程技术研究中心（2024A137）；广东省普通高校工程技术研究（开发）中心（2024GCZX010）

作者简介：游志业，硕士研究生，研究方向为中药抗流感机制。E-mail: y1900905120@163.com

***通信作者：**逯慧慧，教授，博士，从事中药抗病毒药效及天然药物化学研究。E-mail: tihuihui@126.com

王珂欣，副研究员，博士，从事中西医结合防治呼吸系统疾病。E-mail: nmgwkx1992@163.com

group was given 1.923 g/kg of YPF by gavage, while the model group was given the same amount of distilled water by gavage. After 28 consecutive days, both groups were induced with PR8 strain of influenza virus at a median lethal dose (LD_{50}) by nasal instillation. Samples were collected at 0, 3, 7, 10, 14 d after the induction. The mRNA expressions of inflammatory factors in lung tissue was detected by qRT-PCR, the pathological changes of lung tissue were observed by hematoxylin-eosin staining, the serum metabolic profile was detected by ^{1}H-NMR technology, and the differential metabolites were screened by multivariate statistical analysis. The metabolic substance-target-pathway association network was constructed through network analysis. The expressions of key proteins in the core pathway was verified by qRT-PCR and Western blotting. **Results** YPF could significantly slow down the weight loss of mice infected with influenza, alleviate the pathological damage of lung tissue in the model mice, and inhibit the levels of inflammatory factors. Metabolomics analysis shows that influenza infection could cause time-dependent serum metabolic disorders in mice, mainly involving pathways such as purine metabolism, carbohydrate metabolism, and branched-chain amino acid metabolism. YPF significantly reversed the abnormal expression of core differential metabolites including hypoxanthine, xanthine, and leucine, thereby correcting metabolic disorders. Further verification by qRT-PCR and Western blotting showed that YPF could significantly regulate the expressions of key purine metabolic enzymes xanthine dehydrogenase (XDH), inosine monophosphate dehydrogenase 2 (IMPDH2), adenine phosphoribosyltransferase (APRT) and hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1 (HPRT1) (P < 0.01, 0.001), reverse the purine metabolic reprogramming induced by influenza infection, and gradually restore the metabolic homeostasis of the body. **Conclusion** YPF could correct the metabolic disorders caused by influenza infection by regulating multiple pathways such as purine metabolism, glucose metabolism, and branched-chain amino acid metabolism, especially by targeting and reversing purine metabolic reprogramming, and inhibit excessive inflammatory responses. Its preventive effect against influenza is closely related to maintaining the body's metabolic homeostasis and enhancing immune function.

Key words: Yupingfeng San; influenza; metabolomics; network analysis; metabolic characteristics; purine metabolism; inflammatory responses

流感病毒可侵袭人体上、下呼吸道，引发严重肺损伤甚至急性呼吸窘迫综合征，危及生命[1]。季节性流感流行、新型变异毒株出现及禽流感跨种属传播，给公众健康和社会经济带来沉重负担[2]。流感预防是降低重症率、死亡率的核心抓手，而当前防控体系中针对性的预防手段仍存在显著短板。当前流感防治依赖疫苗与抗病毒药物，但病毒易发生抗原漂移和转换，导致疫苗预防效果滞后；抗病毒化药靶点单一，耐药性频发且伴随不良反应，疗效受限。因此，探寻新型宿主靶向抗病毒策略及安全预防药物迫在眉睫[3]。

在流感防治策略中，保护易感人群和防止病例增加是防疫的关键，中医有着先进的防病理念，强调预防胜于治疗[4]。《黄帝内经》曰："上工治未病，不治已病"。未病先防、既病防变、瘥后防复以中医药"三防"思想指导流感研究对于构建强大公共卫生体系具有重大战略意义。中医药在疫病预防上积累了丰富的经验，取得较好的预防作用[5]。玉屏风散为中医扶正固表之经典名方，其源流可追溯至南宋张松所撰《究原方》，现存最早完整记载见于元代朱震亨《丹溪心法·卷三·自汗门》。该方由黄芪、白术、防风 3 味药组成，历代文献所载配比略有差异。方中黄芪甘温，大补脾肺之气，实卫固表而止汗，为君药；白术苦温，健脾益气，培土宁风，助黄芪增强固表之力，为臣药；防风辛温，走表祛风散邪，既助黄芪御风固表，又使固表而不留邪，为佐使药。3 药合用，补散兼施，共奏益气固表、扶正祛邪、止汗御风之功，主治表虚卫阳不固所致自汗恶风、面色㿠白、舌淡苔白、脉浮虚软及体虚易感风邪者[6]。在新型冠状病毒肺炎、严重急性呼吸综合征、禽流行性感冒等重大疫情中常作为指南推荐的预防用药。现代药理研究已证实，玉屏风散具有增强机体免疫功能、抗肿瘤、抗炎等作用[7]，本团队前期已证明其在流感预防中的药理作用。然而已有研究多聚焦于其对免疫细胞活性调控作用，关于其对流感感染后机体整体代谢紊乱的调控特征、具体代谢分子机制目前尚未完全明确，无法全面阐释其多成分、多靶点、多通路的作用特点[8]。

代谢组学作为系统生物学核心技术，可动态、整体地检测疾病与药物预防下的代谢物变化，反映机体代谢稳态及病理生理过程，弥补单一指标研究的不足[9]；网络分析则能构建代谢物-靶点-通路关联网络，清晰揭示其相互作用关系。二者联用兼具整体性与系统性优势，高度契合中药复方多成分、整体调节的特点，可为解析中药复杂作用机制、筛选疾病标志物提供有效手段[10]。本研究以流感病毒

感染小鼠模型，采用代谢组学联合网络分析，系统探讨玉屏风散对小鼠血清动态代谢谱的影响，筛选核心差异代谢物与关键通路，阐释其预防流感的代谢调控机制，为玉屏风散防治流感的现代药理研究提供新的科学证据，同时为流感的中医药预防及临床合理应用提供实验依据与参考。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雌性 C57BL/6J 小鼠，6～8 周龄，体质量 18～22 g，购自珠海百试通生物科技有限公司，生产许可证号 SCXK（粤）2025-0051，动物质量合格证号 SCXK（粤）2025-0051202663296。小鼠饲养于广州实验室 ABSL-2 级动物房，温度控制在（22±2）℃，相对湿度（50±5）%，昼夜节律 12 h/12 h，自由摄食饮水，适应性饲养 1 周后用于实验。动物实验经广州实验室动物伦理委员会批准（批准号 GZLAB-AUCP-2024-09-A03），严格遵循“3R”原则，减少动物使用量，减轻动物痛苦。

1.2 病毒株

甲型流感病毒 PR8 株（A/Puerto Rico/8/1934）由广州呼吸健康研究所提供。

1.3 药品与试剂

玉屏风颗粒（国药准字 Z10930036，批号 2502324）购自国药集团广东环球制药有限公司，以 0.9%氯化钠注射液溶解为混悬液；苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染液（批号 Z885240729）购自上海碧云天生物技术股份有限公司；中性树胶封片剂（批号 C0173）购自北京索莱宝科技有限公司；4%多聚甲醛固定液（批号 0514A26）购自武汉赛维尔生物科技有限公司；二甲苯（批号 C18761038）购自西陇科学股份有限公司；无水乙醇（分析纯，批号 C18504178）购自广东光华科技股份有限公司；石蜡（批号 2509026C）购自德国 Leica 公司；TRIzol 试剂（批号 98597501）；无酶水（批号 2862982）购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司；HiScript III RT SuperMix for qPCR（+gDNA wiper，批号 B1202LAA）、ChamQ SYBR qPCR Master Mix（Low ROX Premixed，批号 7E570E1）购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司；引物由睿博兴科生物工程（上海）股份有限公司合成；重水（D_2O，批号 TLWB01016）购自美国 CIL/青岛腾龙微波科技有限公司；即用型三溴乙醇（批号 2407A）购自 Tigergene 公司；黄嘌呤脱氢酶（xanthine dehydrogenase，XDH）、抗体（批号 00083475）、肌苷单磷酸脱氢酶 2（inosine monophosphate dehydrogenase 2，IMPDH2）抗体（批号 00185178）、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶（adenine phosphoribosyltransferase，APRT）抗体（批号 00164372）、次黄嘌呤磷酸核糖转移酶 1（hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1，HPRT1）抗体（批号 00201063）、β-actin 抗体（批号 10029234）均购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.4 仪器

NMR Avance neo 600M 型核磁共振波谱仪（德国布鲁克公司）；Sorvall ST16R 型高速冷冻离心机、1300 Series II 型生物安全柜（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；AL204 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；Milli-Q 超纯水机（美国 Millipore 公司）；DHG-9140A 型恒温水浴锅（上海精宏实验设备有限公司）；Mini-PROTEAN Tetra 型垂直电泳系统、Trans-Blot Turbo 型蛋白转膜系统、ChemiDoc XRS+ 型化学发光凝胶成像系统（美国 Bio-Rad 公司）。

2 方法

2.1 动物分组与给药

采用随机对照实验设计，将小鼠随机分为对照组、3 d 模型组、7 d 模型组、10 d 模型组、14 d 模型组、玉屏风散预防组、3 d 玉屏风散预防组、7 d 玉屏风散预防组、10 d 玉屏风散预防组、14 d 玉屏风散预防组，每组 5 只。对照组和模型组 ig 蒸馏水（10 mL/kg），玉屏风散预防组 ig 玉屏风散混悬液（1.923 g/kg，10 mL/kg），1 次/d，连续预防给药 28 d。

2.2 流感模型构建

预防给药 28 d 后（0 d），模型组和玉屏风散预防组小鼠采用半数致死量（median lethal dose，LD_{50}）PR8 流感病毒滴鼻建立小鼠急性肺部感染模型，每只小鼠滴鼻 50 μL，对照组小鼠滴鼻等体积的生理盐水。造模后密切观察小鼠的精神状态、饮食、体质量变化，每日记录小鼠体质量，连续记录 14 d。

2.3 样本采集与处理

于造模后 0 d，对对照组、玉屏风散预防组进行取材；于造模后 3 d，对 3 d 模型组、3 d 玉屏风散预防组进行取材；于造模后 7 d，对 7 d 模型组、7 d 玉屏风散预防组进行取材；于造模后 10 d，对 10 d 模型组、10 d 玉屏风散预防组进行取材；于造模后 14 d，对 14 d 模型组、14 d 玉屏风散预防组进

行取材。三溴乙醇麻醉后，眼眶取血并处死，取出肺部，血液置于离心管中，4 ℃静置 30 min，4 ℃、3 000 r/min 离心 15 min，收集血清，−80 ℃冰箱保存，用于代谢组学检测。每只小鼠取左肺上叶组织，置于 4%多聚甲醛固定液中，4 ℃固定 24 h，用于后续病理组织学检测；取右肺中叶组织，置于无菌无酶冻存管中，液氮速冻后转移至−80 ℃超低温冰箱保存，用于后续 qRT-PCR 检测。所有样本采集操作均在无菌环境下完成，避免样本交叉污染与降解。

2.4 HE 染色观察肺组织病理学变化

将 4%多聚甲醛固定的肺组织经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡浸蜡包埋后，制成 4 μm 厚度的连续石蜡切片。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水后，苏木素染液染色 5 min，自来水冲洗返蓝；1%盐酸乙醇分化 3 s，自来水冲洗；伊红染液染色 3 min，自来水冲洗；经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后，中性树胶封片。采用光学显微镜观察肺组织病理形态变化，20 倍镜下采集全景图像，对比各组小鼠肺泡结构、炎症细胞浸润、充血水肿、支气管黏膜损伤等病理改变。

2.5 qRT-PCR 检测肺组织炎症因子 mRNA 表达

取−80 ℃保存的肺组织样本，冰上解冻后，采用 TRIzol 法提取总 RNA，超微量分光光度计检测 RNA 浓度与纯度，A_{260}/A_{280} 值在 1.8～2.0 的 RNA 用于后续实验。按照逆转录试剂盒说明书，将 1 μg 总 RNA 逆转录为 cDNA，逆转录反应条件：37 ℃、15 min，85 ℃、5 s，4 ℃保温。以 cDNA 为模板，采用 SYBR Green 法进行 qPCR 扩增，反应体系（20 μL）：SYBR Green 预混液 10 μL，上下游引物各 0.8 μL，cDNA 模板 2 μL，无酶水 6.4 μL。扩增反应程序：95 ℃预变性 30 s；95 ℃变性 5 s，60 ℃退火延伸 30 s，共 40 个循环；熔解曲线分析：60～95 ℃，每 0.5 ℃采集 1 次荧光信号。以小鼠 *GAPDH* 为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	引物序列 (5’-3’)
GAPDH	F: GTGAAGGTCGGTGTGAACG
	R: TCGTTGATGGCAACAATCTC
TNF-α	F: GACGTGGAACTGGCAGAAGAG
	R: TTGGTGGTTTGTGAGTGTGAG
IFN-β	F: CAGCTCCAAGAAAGGACGAAC
	R: GGCAGTGTAACTCTTCTGCAT
CCL2	F: CCCAATGAGTAGGCTGGAGA
	R: AAAATGGATCCACACCTTGC
IL-1β	F: GCAACTGTTCCTGAACTCAACT
	R: ATCTTTTGGGGTCCGTCAACT
IFN-γ	F: CGGCACAGTCATTGAAAGCCTA
	R: GTTGCTGATGGCCTGATTGTC
CCL5	F: TTTGCCTACCTCTCCCTCGA
	R: CGACTGCAAGATTGGAGCACT
ADA	F: GCAAGCATTTGGCATCAAGGTCC
	R: AGTCCATAGCCACCACGGTCTT
IMPDH2	F: CTTGCTGGTGTGGATGTAGTGG
	R: GCCTCCAATGACCTGTAGACTG
XDH	F: GCTCTTCGTGAGCACACAGAAC
	R: CCACCCATTCTTTTCACTCGGAC
HPRT1	F: CTGGTGAAAAGGACCTCTCGAAG
	R: CCAGTTTCACTAATGACACAAACG
APRT	F: GTCATTGTGGATGACCTCCTGG
	R: TGGTATAGGTCCTAGCCTCTCC
PPAT	F: GGAAACCTGCTTCAGCCTCCAA
	R: ATGCTCCCAAGTTCTTCAGCCG
PRPS1	F: ACCTGATGCTGGTGGAGCCAAA
	R: GGTCCTTCACATCTCCCACAAG
ATIC	F: CGGCTCTGATAGTAAGGACACC
	R: CATACCGCAAGGGCATCTGAGA

TNF-α-肿瘤坏死因子-α；*IFN-β*-β 干扰素；*CCL2*-C-C 趋化因子配体 2；*IL-1β*-白细胞介素-1β；*ADA*-腺苷脱氨酶；*PPAT*-磷酸核糖焦磷酸酰胺转移酶；*PRPS1*-磷酸核糖焦磷酸合成酶 1；*ATIC*-次黄嘌呤核苷酸环水解酶。

TNF-α-tumor necrosis factor-α; *IFN-β*-interferon-β; *CCL2*-C-C motif chemokine ligand 2; *IL-1β*-interleukin-1β; *ADA*-adenosine deaminase; *PPAT*-phosphoribosyl pyrophosphate amidotransferase; *PRPS1*-phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1; *ATIC*-hypoxanthine nucleotide hydrolase.

2.6 血清样本代谢组学检测前处理及检测条件

取血清样本 100 μL，加入 400 μL 重水，涡旋振荡 30 s，4 ℃、13 000 r/min 离心 15 min，取上清液装 NMR 管待测。采用 Cpmgprld 脉冲序列，谱宽 12 345.7 Hz，扫描 64 次，FID 分辨率 0.3 Hz，混合时间 0.1 s，延迟时间 1.0 s，采样点 65 536。

2.7 数据处理与差异代谢物筛选

采用 MestReNova 软件对 NMR 谱图进行相位、基线校正及化学位移校准（肌酸 δ 3.04 为参照），0.01 区间积分并总面积归一化处理。将预处理数据导入 SIMCA 14.1 进行主成分分析（principal component analysis，PCA）、正交偏最小二乘法-判别分析（orthogonal partial least squares-discriminant analysis，OPLS-DA），以变量重要性投影（variable importance in projection，VIP）＞1 为筛选条件；结合 *t* 检验（$P<0.05$），将 VIP＞1 且 $P<0.05$ 鉴定为显著差异代谢物，通过 HMDB、MetaboAnalyst 数据库进行注释分类。

2.8　网络分析

利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建差异代谢物-功能靶点关联网络，明确玉屏风散预防流感的核心调控节点。将筛选获得的显著差异代谢物（VIP＞1 且 P＜0.05）导入 MetaboAnalyst 5.0 平台，基于京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）数据库（物种限定为 Mus musculus）映射到其直接调控的代谢酶、转运蛋白及受体靶点，获得代谢物-靶点对应关系；将上述靶点蛋白导入 STRING 数据库（Version 12.0，物种限定为 Mus musculus，最低相互作用置信度 score≥0.7），获取靶点蛋白之间的蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）信息；将代谢物、靶点蛋白及 PPI 数据导入 Cytoscape 软件进行网络整合，网络可视化设置：代谢物节点为红色菱形，靶点蛋白节点为浅紫色圆形，节点大小与连接度值正相关，边表示已报道的调控或相互作用关系；采用 NetworkAnalyzer 工具计算各节点的连接度、介数中心性（betweenness centrality，BC）及接近中心性，以同时满足度值排名前 10%且 BC 排名前 20%作为核心节点筛选阈值，筛选与流感代谢重编程及玉屏风散干预密切相关的关键代谢物和靶点，为后续分子验证实验提供依据。

2.9　Western blotting 检测肺组织嘌呤代谢相关蛋白表达

取各组小鼠肺组织样本，加入含蛋白酶抑制剂的预冷 RIPA 裂解液，冰浴充分裂解 30 min，4 ℃、12 000×g 离心 15 min，取上清，采用 BCA 法测定蛋白浓度，沸水浴加热使蛋白变性。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳，转至 PVDF 膜，用 5%脱脂牛奶于室温封闭 1 h 后，加入一抗，4 ℃摇床孵育过夜；TBST 洗膜后加入 HRP 标记的二抗，室温孵育 1 h；滴加 ECL 化学发光显色液，利用化学发光凝胶成像系统采集蛋白条带图像，以 β-actin 为内参，采用 Image J 软件分析条带灰度值，计算各组目的蛋白的相对表达水平。

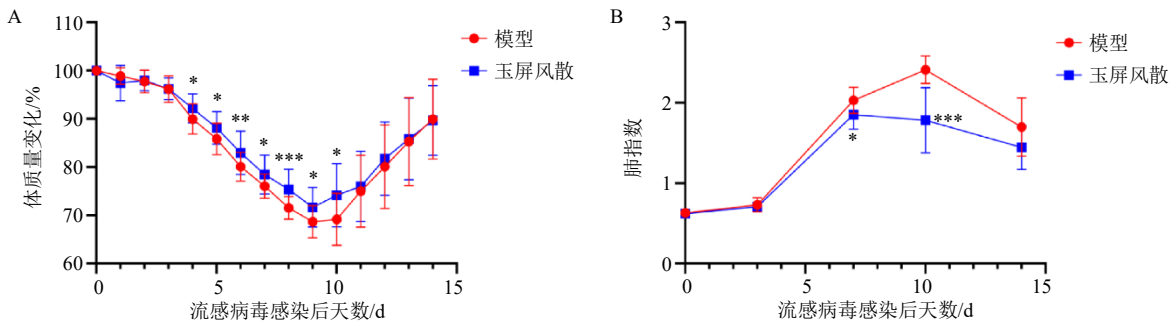
2.10　统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。两组间差异用独立样本 t 检验，差异代谢物筛选采用 Benjamini-Hochberg 法进行错误发现率（false discovery rate，FDR）校正。采用 SIMCA 14.1 软件进行代谢组学多元统计分析，Cytoscape 3.9.1 软件进行网络拓扑分析。

3　结果

3.1　玉屏风散对流感感染小鼠体质量及肺指数的影响

如图 1-A 所示，造模前，模型组与玉屏风散预防组小鼠体质量、肺指数均无显著统计学差异，2 组基线数据均衡，具有可比性。造模后，模型组小鼠随流感病毒感染进程，出现进行性加重的精神萎靡、饮食饮水量锐减、毛发蓬松逆立、呼吸急促等感染症状，体质量呈持续下降趋势，于造模后第 10 天体质量下降幅度达峰值；造模 10 d 后体质量仅出现轻微回升，整体仍处于较低水平。经玉屏风散预防性给药后，小鼠流感感染相关症状显著缓解，造模后各时间点体质量下降幅度均低于同期模型组，其中造模后 4～10 d 组间差异具有统计学意义（P＜0.05、0.01、0.001）。



与同期流感模型组比较：$^{*}P$＜0.05　$^{**}P$＜0.01　$^{***}P$＜0.001，图 3、6、10 同。

$^{*}P$ < 0.05　$^{**}P$ < 0.01　$^{***}P$ < 0.001 *vs* concurrent influenza model group, same as figs. 3, 6, 10.

图 1　玉屏风散对流感感染小鼠造模后 0～14 d 体质量（A）及肺指数（B）的影响（$\bar{x} \pm s$，n = 5）

Fig. 1　Effect of Yupingfeng San on body weight (A) and lung index (B) of mice within 0—14 d after influenza infection ($\bar{x} \pm s$, n = 5)

肺指数可直接反映流感病毒感染所致肺部炎症水肿、病理损伤的严重程度。如图 1-B 所示，造模后，模型组小鼠肺组织因病毒侵袭引发弥漫性炎症浸润、充血水肿，肺指数随感染时间延长呈进行性升高趋势，于造模后第 10 天达到峰值，提示此时肺部肿胀及病理损伤程度最为严重，造模 10 d 后肺指数虽有小幅下降，但仍维持在高位水平。经玉屏风散预防性给药后，小鼠肺部炎症损伤得到显著改善，造模后各时间点肺指数均低于同期模型组，其中造模后 7、10 d 组间差异具有统计学意义（$P<0.05$、0.001），且于造模后 7 d 起肺指数快速回落，逐步恢复至正常水平。

3.2 玉屏风散对流感感染小鼠不同时间点肺组织病理形态的影响

采用 HE 染色观察造模后 3、7、10、14 d 小鼠肺组织的病理形态变化，结果如图 2 所示，模型组小鼠肺组织病理损伤随流感病毒感染进程呈先进行性加重、后轻微缓解的趋势，于造模后第 10 天达到损伤峰值。造模后 3 d，模型组小鼠肺组织出现肺泡壁轻度增厚，肺间质可见少量中性粒细胞、淋巴细胞浸润，支气管黏膜上皮结构完整，无明显坏死脱落；造模后 7 d，模型组肺泡壁显著增厚，肺间质及肺泡腔内出现大量炎症细胞弥漫性浸润，肺毛细血管扩张充血，支气管黏膜上皮出现局灶性变性、坏死，管腔内可见少量炎性渗出物；造模后 10 d，模型组肺组织病理损伤达到最严重程度，可见大范围肺泡结构破坏、融合，肺间质弥漫性重度炎症细胞浸润，伴全肺广泛性充血水肿，多处局灶性肺实变，支气管壁全层损伤、黏膜上皮大面积坏死脱落，管腔内充满炎性渗出物；造模后 14 d，模型组肺组织损伤较 10 d 略有缓解，但仍存在明显肺泡壁增厚、大量炎症细胞浸润及局灶性肺泡结构破坏，未实现自行修复。经玉屏风散预防性给药后，小鼠各时间点肺组织病理损伤均较同期模型组显著减轻：造模后 3 d 仅见极轻微肺泡壁增厚，无明显炎症细胞浸润；造模后 7 d 肺泡被破坏增多，肺泡间隙加大；造模后 10 d 出现明显炎症细胞浸润，肺泡结构被进一步破坏，但仍与同期模型组的重度病理损伤形成鲜明对比；造模后 14 d，玉屏风散预防组肺组织形态结构恢复，但仍有少量炎症细胞浸润。

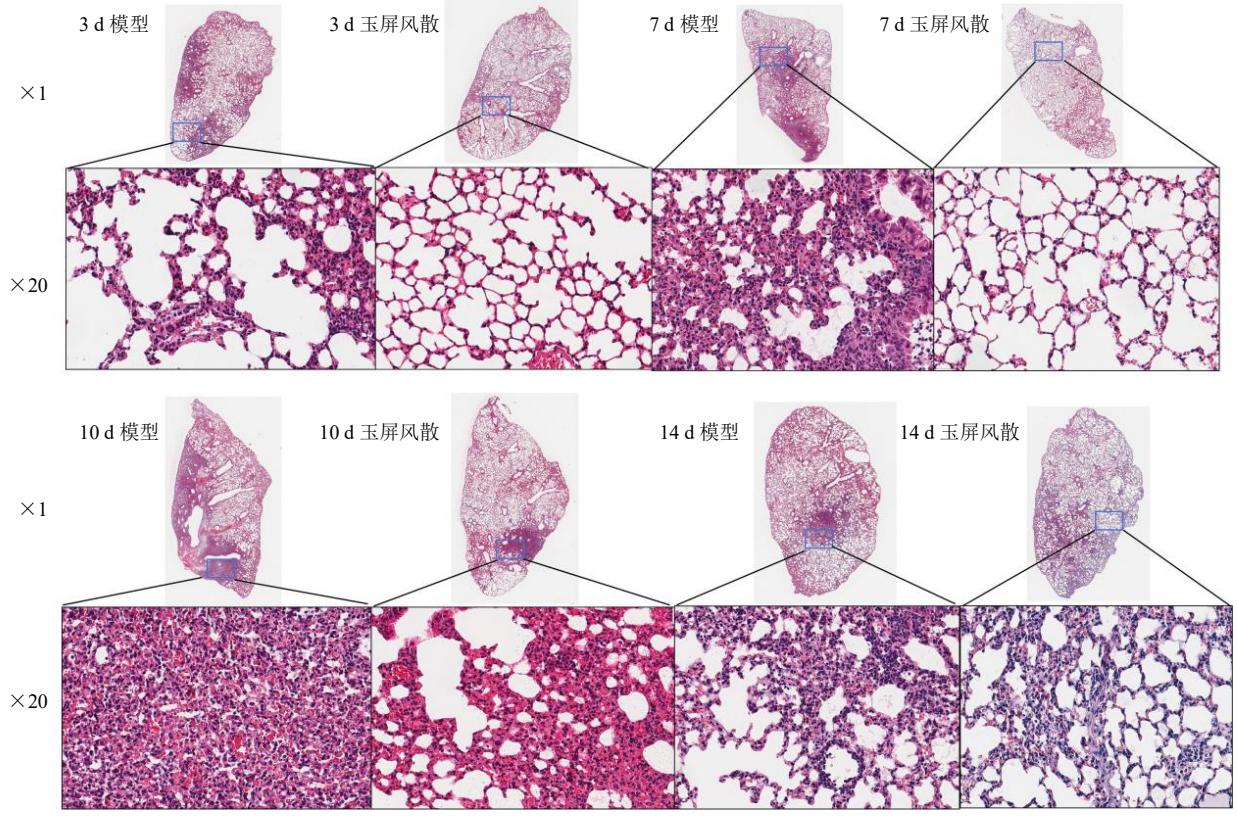


图 2 玉屏风散对流感感染小鼠造模后不同时间点肺组织病理形态的影响

Fig. 2 Effect of Yupingfeng San on lung histopathological morphology of mice at different time points after influenza infection

3.3　玉屏风散对流感感染小鼠血清炎症因子水平的影响

采用 qRT-PCR 检测造模后 3、7、10、14 d 模型组和玉屏风散预防组小鼠肺组织中关键促炎因子、趋化因子及干扰素相关基因的 mRNA 相对表达水平，以明确玉屏风散对流感感染所致炎症反应的转录水平调控作用。结果如图 3 所示，造模后模型组小鼠肺组织中 *TNF-α*、*IL-1β*、*CCL2*、*CCL5*、*IFN-β*、*IFN-γ* 炎症相关基因的 mRNA 表达水平均随感染进程呈显著上调趋势，于造模后第 7 天达到表达峰值；造模 7 d 后，各基因 mRNA 表达水平虽呈逐步下降趋势，但造模后 10 d 仍维持高表达状态，与肺组织病理损伤峰值时间相契合，14 d 仍显著高于造模前基线水平。经玉屏风散预防性给药后，可显著抑制流感病毒感染介导的炎症相关基因转录激活，造模后各时间点小鼠肺组织中上述炎症因子 mRNA 表达水平均低于同期模型组，其中造模后 3 d 起组间差异即达显著水平（$P<0.05$、0.01），提示玉屏风散可在转录水平有效遏制流感感染引发的炎症级联反应，减轻过度炎症反应所致的肺组织病理损伤，与肺组织病理观察、体质量及肺指数检测结果一致。

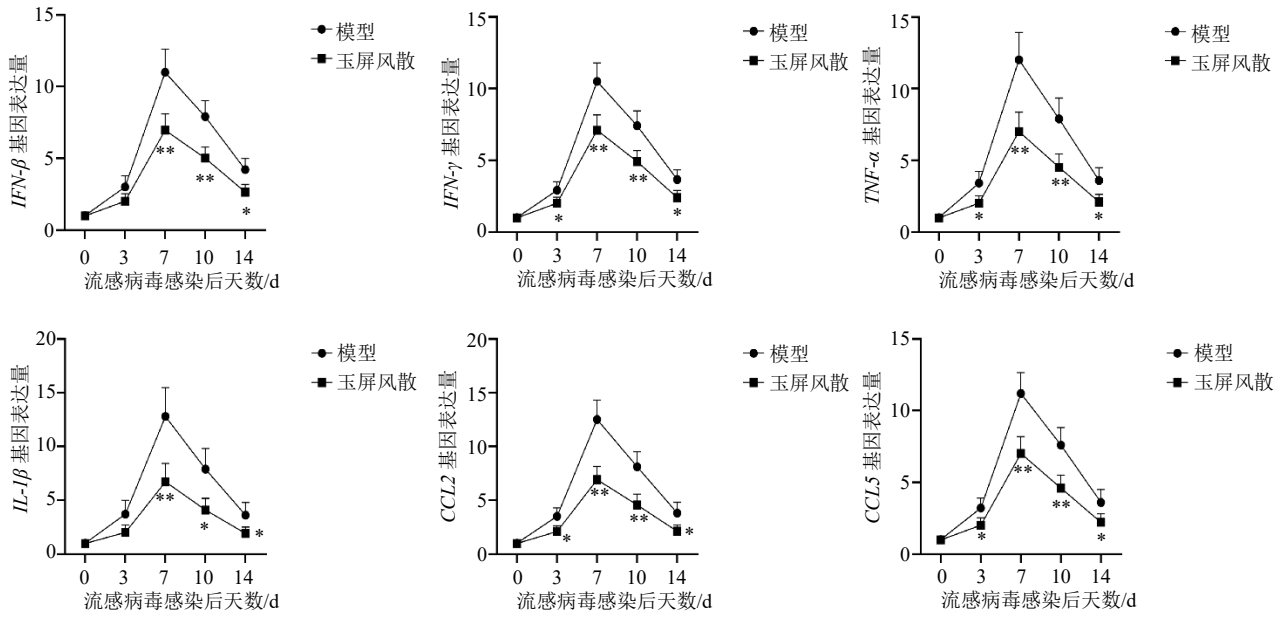


图 3　玉屏风散对流感感染小鼠造模后不同时间点肺组织炎症因子 mRNA 表达的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 5$）

Fig. 3　Effect of Yupingfeng San on mRNA expressions of inflammatory factors in lung tissues of mice at different time points after influenza infection ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

3.4　血清代谢组学 PCA 结果

为明确玉屏风散预防对流感小鼠不同时间点代谢谱的差异，对造模后 0、3、7、10、14 d 所有血清样本进行 PCA。PCA 得分图（图 4）显示，对照组、模型组、玉屏风散预防组的样本点均能明确区分，各组样本点聚集良好，无明显离散现象，表明 3 组小鼠血清代谢谱存在显著差异。其中，模型组各时间点样本与对照组样本距离较远，表明流感病毒感染小鼠血清代谢谱发生显著改变；玉屏风散预防组各时间点样本与模型组样本距离较远，而与对照组样本距离较近，且随造模时间延长，预防组样本与对照组样本的相似度逐渐升高，提示玉屏风散可有效纠偏流感感染引起的代谢谱异常。

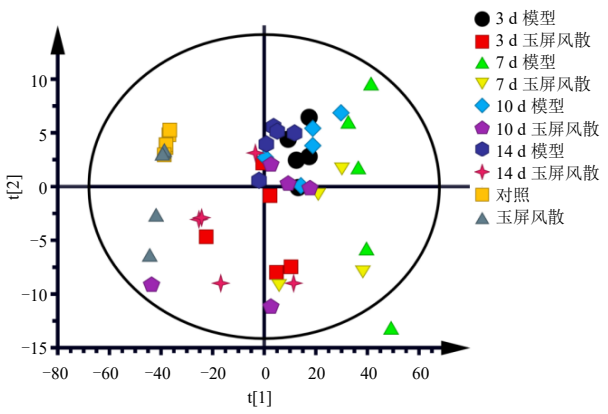


图 4　各组小鼠血清代谢谱 PCA 得分图

Fig. 4　PCA score plots of serum metabolomic profiles of mice in each group

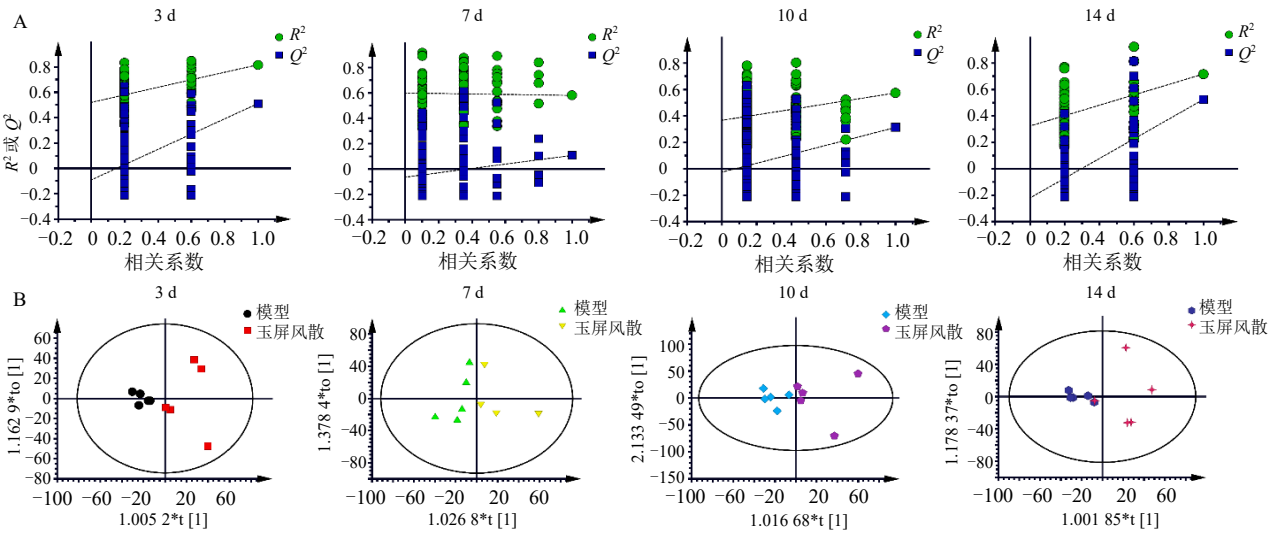
3.5 不同时间点差异代谢物动态变化趋势

采用偏最小二乘-判别分析（partial least squares-discrimination analysis，PLS-DA）和 OPLS-DA 相结合的方法分析各时间点血清代谢谱差异。首先，通过 200 次置换检验对 PLS-DA 模型进行可靠性验证。OPLS-DA 模型具体参数见表 2。结果（图 5-A）显示，所有时间点的模型均满足置换检验的过拟合判定标准：原始模型的 R^2_Y 值均高于所有置换模型的 R^2_Y 值，或 Q^2_Y 回归趋势线与 X 轴的截距为负值，表明各时间点 PLS-DA 模型均未出现过拟合现象，具有良好的稳定性和预测能力。在此基础上，进一步对各时间点样本进行 OPLS-DA，结合 t 检验筛选 VIP＞1 且 P＜0.05 的差异代谢物，并采用趋势图呈现 3、7、10、14 d 不同时间点差异代谢物的动态变化规律。OPLS-DA 得分图（图 5-B）显示，模型组差异代谢物表达水平随时间呈现剧烈波动，且与对照组差异显著；而玉屏风散预防组差异代谢物表达水平波动平缓，整体趋于对照组水平。该结果清晰体现了玉屏风散对流感感染所致代谢物异常的回调作用，同时观察到不同类别差异代谢物的变化趋势存在差异，为后续富集分析提供了基础。

表 2 不同时间点 OPLS-DA 模型参数

Table 2 Parameters of OPLS-DA model at different time points

时间点	R^2X(cum)	R^2Y(cum)	Q^2(cum)
感染后 3 d	0.949	0.98	0.547
感染后 7 d	0.979	0.978	0.505
感染后 10 d	0.882	0.877	0.606
感染后 14 d	0.992	0.997	0.746



A-PLS-DA 模型 200 次置换检验结果用于评估模型可靠性；B-OPLS-DA 得分图显示不同组别样本在代谢谱上的分离情况。

A-permutation test (200 permutations) of PLS-DA model for assessing model validity and robustness; B-OPLS-DA score plot showing separation of samples from different groups based on metabolic profiles.

图 5 不同时间点小鼠血清代谢谱 PLS-DA 得分图及置换检验结果

Fig. 5 PLS-DA score plots of mouse serum metabolic profiles at different time points and permutation test results

3.6 各时间点差异代谢物分析

如图 6 所示，流感感染进程中，模型组与玉屏风散预防组小鼠血清代谢物表达特征存在全程显著差异，且差异代谢物的波动规律与小鼠体质量变化、肺组织病理损伤、炎症反应的时序特征高度契合。造模后 3 d，模型组已出现明确代谢稳态失衡，差异代谢物以支链氨基酸、功能氨基酸、糖酵解核心产物及嘌呤代谢中间产物为主，其中支链氨基酸显著下调，糖酵解及嘌呤代谢相关产物显著上调，玉屏风散预防组在感染早期即对该代谢异常展现出干预效应。造模后 7 d，模型组代谢紊乱程度达到峰值，差异代谢物数量最多、表达波动幅度最大，新增三羧酸循环、能量稳态维持、氧化应激及免疫调控相关核心代谢物的显著异常表达，此阶段 2 组差异最为显著，而玉屏风散预防组可显著回调绝大多数异常代谢物，逆转代谢紊乱。造模后 10 d，模型组仍维持显著代谢稳态失衡，核酸合成、三羧酸循环及嘌呤代谢相关核心代谢物持续异常表达，玉屏风散预防组的调控效应进一步增强，组间差异较 7 d 明显缩小，与同期药效学结果完全一致。造模后 14 d，模型组仍存在广泛代谢稳态异常，支链氨基酸、免疫相关氨基酸及嘌呤代谢核心标志物仍未恢

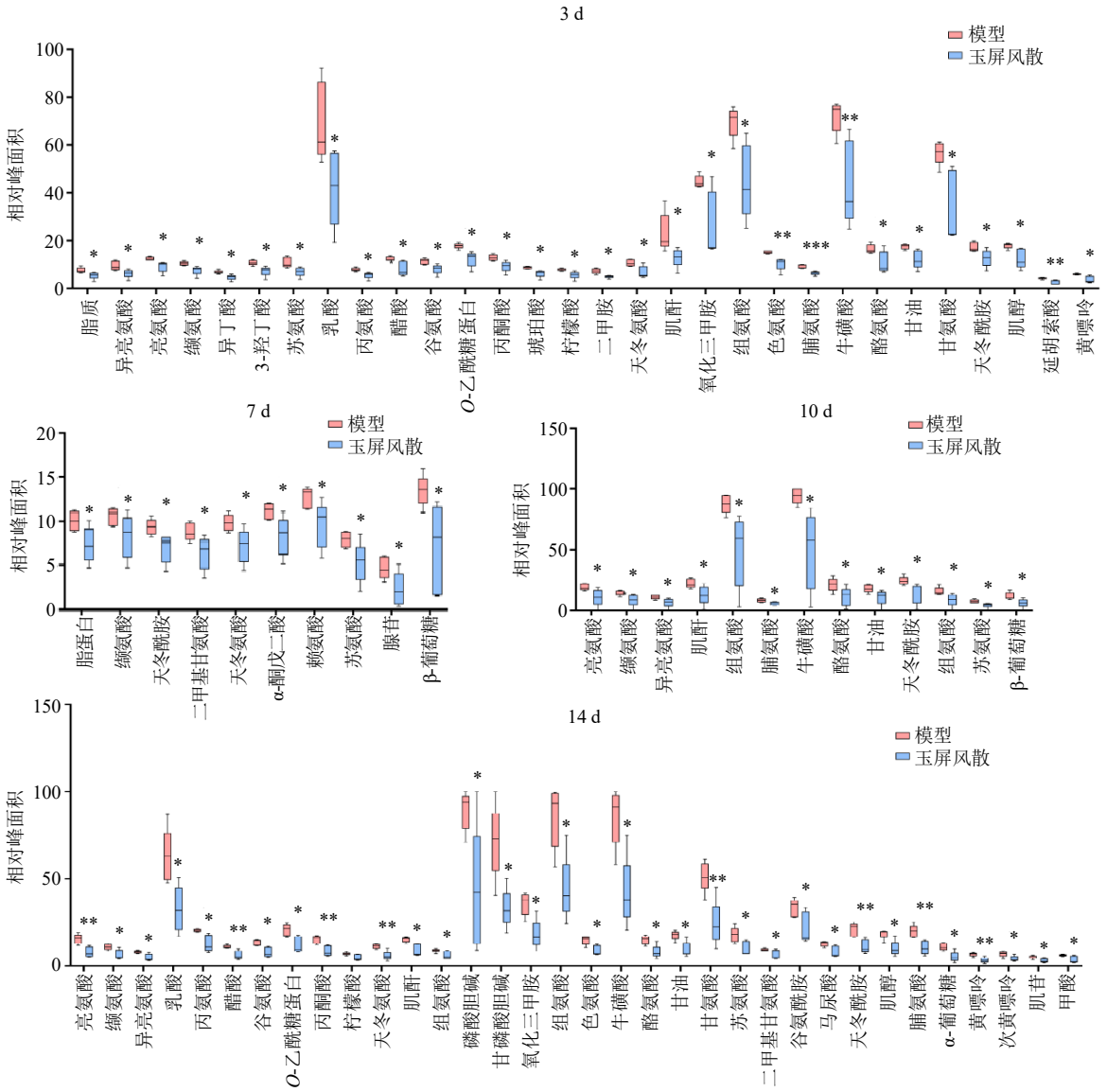


图 6　不同时间点差异代谢物表达变化图（$\bar{x} \pm s$，$n = 5$）

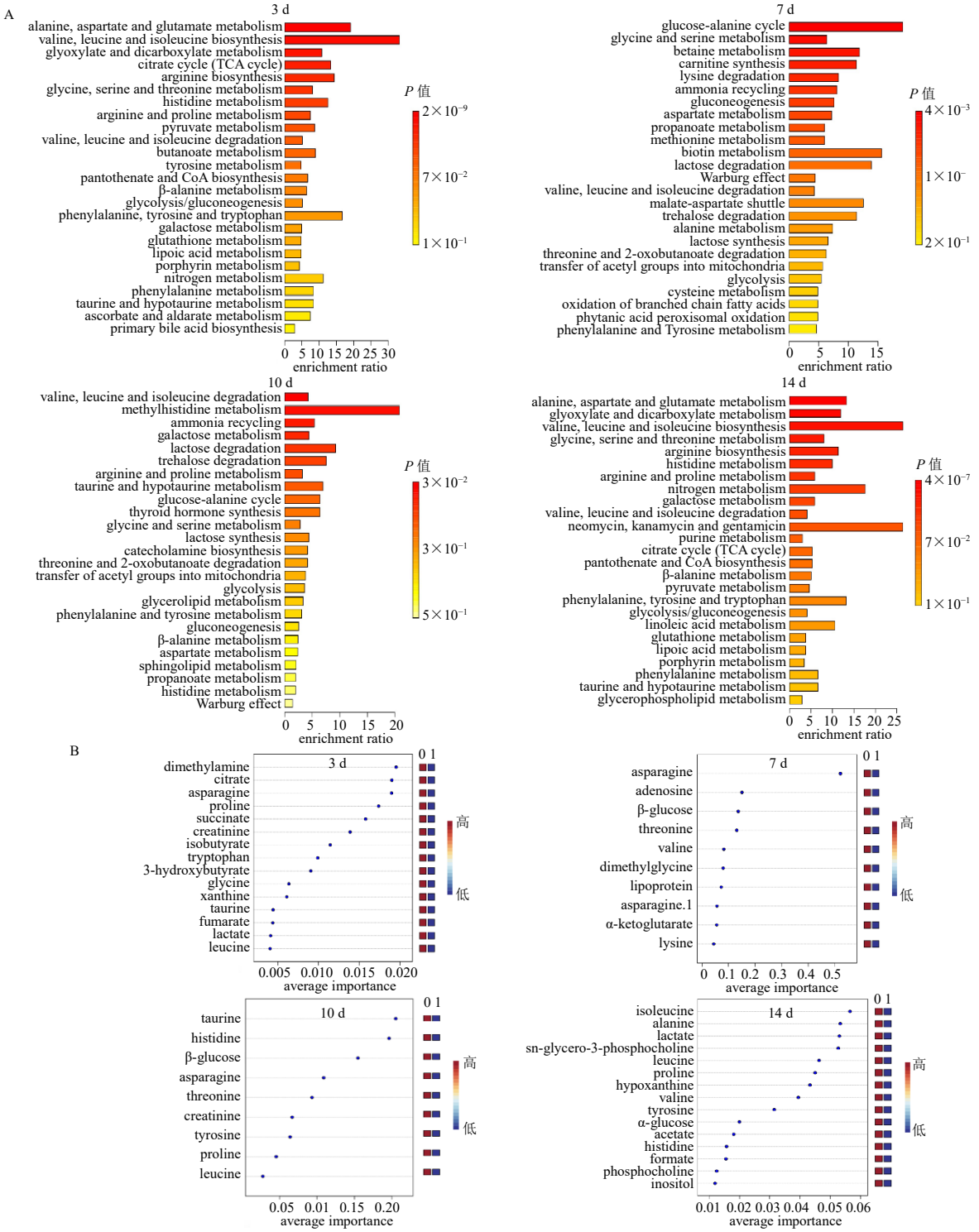
Fig. 6　Temporal expression patterns of differential metabolites ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

复正常，而玉屏风散预防组绝大多数差异代谢物已回归稳态，充分体现了玉屏风散对流感感染所致代谢紊乱的长效修复作用。

3.7　KEGG 通路富集与核心差异代谢物平均重要性分析

KEGG 通路富集分析（图 7-A）显示，5 个时间点的前 25 位富集通路中，嘌呤代谢、糖代谢、支链氨基酸代谢均为核心富集通路，且玉屏风散预防组的通路富集程度明显接近对照组，提示玉屏风散可通过调控这些核心通路，改善流感感染引起的代谢紊乱。图中标注的部分核心通路 P 值均小于 0.05，表明这些通路的富集具有统计学意义，进一步证实上述通路与流感感染及玉屏风散预防的密切相关性。

差异代谢物平均重要性分析图（图 7-B）显示，次黄嘌呤、黄嘌呤、亮氨酸、丙氨酸、乳酸等代谢物的平均重要性显著高于其他差异代谢物，其中次黄嘌呤与黄嘌呤的平均重要性最高，其次为亮氨酸、丙氨酸及乳酸。这些高平均重要性的代谢物，在流感感染后 3～7 d 异常表达最为明显，且经玉屏风散预防后，其表达水平可被显著回调，逐渐趋于对照组正常水平，与差异代谢物筛选及富集分析结果高度一致。该图明确了各核心差异代谢物的综合作用权重，为后续代谢物-靶点-通路网络分析筛选核心节点、明确玉屏风散预防流感的关键作用靶点提供了重要的实验依据。



A-KEGG 通路富集分析图，横坐标表示富集度，纵坐标表示代谢通路名称；B-核心差异代谢物平均重要性分析图，横坐标表示代谢物在所有时间点的平均重要性评分，纵坐标表示差异代谢物名称。

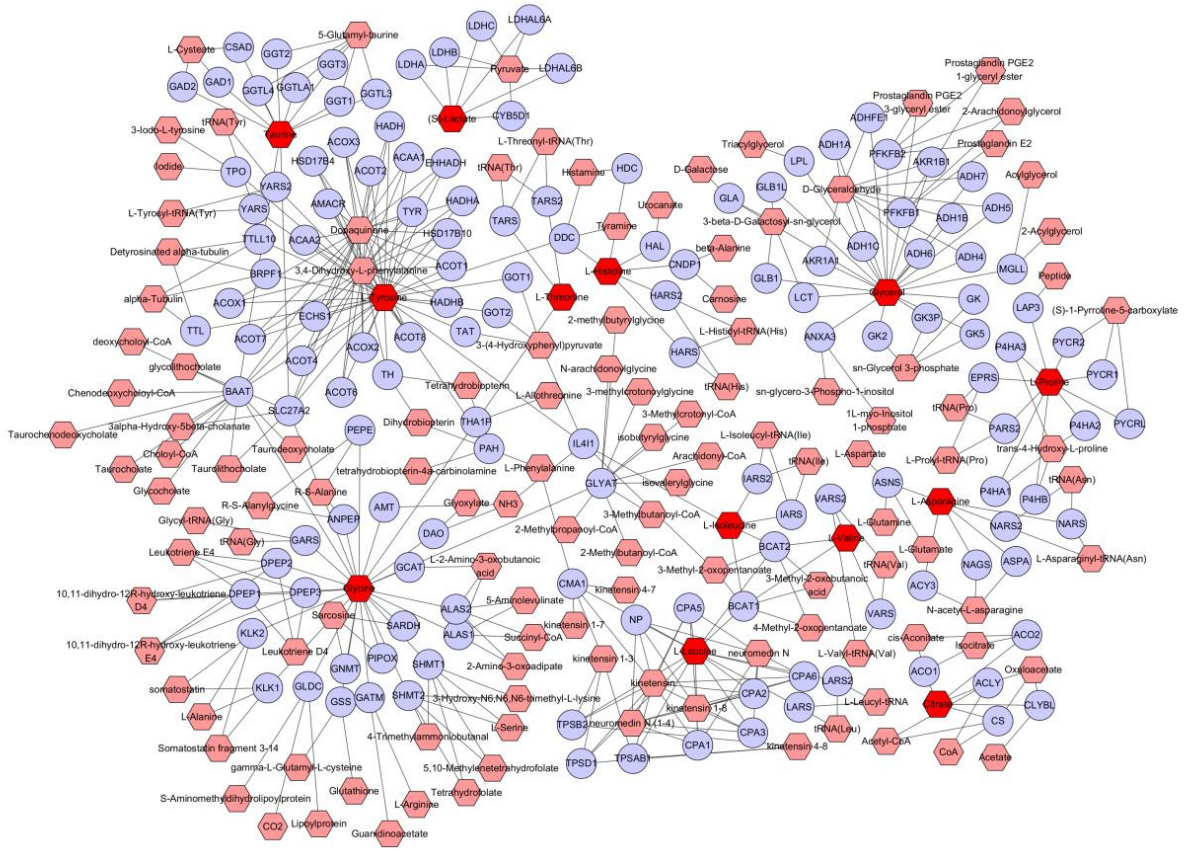
A-KEGG pathway enrichment analysis plot, with horizontal axis representing enrichment degree and vertical axis indicating pathway names; B-core differential metabolite average importance analysis plot, where horizontal axis shows average importance score of metabolites across all time points and vertical axis denotes differential metabolite names.

图 7　不同时间点差异代谢物 KEGG 通路富集分析图与核心差异代谢物平均重要性分析图

Fig. 7　Enrichment analysis diagrams of differentially expressed metabolites at various time points and average importance analysis diagrams of core differentially expressed metabolites

3.8　代谢物-靶点-通路网络分析结果

以筛选获得的显著差异代谢物为核心，构建代谢物-功能靶点互作关联网络（图 8），呈现差异代谢物与其调控靶点间的相互作用关系与核心调控网络特征。该网络清晰展示了核心差异代谢物、相关调控靶点 2 类节点的相互作用关系。网络中处于核心位置、连接度最高的核心代谢物节点为次黄嘌呤（hypoxanthine）、黄嘌呤（xanthine）、鸟嘌呤（guanine）、*L*-亮氨酸（*L*-leucine）、*L*-乳酸（*L*-lactate）、*L*-丙氨酸（*L*-alanine）、*L*-组氨酸（*L*-histidine）、甘油（glycerol）、*L*-脯氨酸（*L*-proline）、柠檬酸（citrate）；与核心代谢物关联的靶点，主要为参与嘌呤代谢、氨基酸代谢、能量代谢等过程的代谢酶及转运相关蛋白，介导核心代谢物对机体代谢过程的调控作用。该网络完整展现了差异代谢物多节点、多靶点的协同调控特征，为阐释相关预防手段改善机体代谢紊乱、发挥药理作用的内在机制提供了可视化的网络层面依据。



红色节点为连接度最高的核心代谢物，浅紫色节点为与代谢物存在直接互作的功能靶点，节点间的连线代表二者存在相互作用与调控关联。
Red nodes represent core metabolites with highest degree of connectivity, light purple nodes denote functional targets that directly interact with metabolites, edges (lines) between nodes indicate interaction and regulatory associations.

图 8　代谢物-靶点-通路关联网络

Fig. 8　Metabolite-target-pathway association network

3.9　玉屏风散预防核心差异代谢物的时序动态变化与通路调控特征

基于代谢组学及网络分析结果构建玉屏风散预防流感不同时间点核心差异代谢物通路富集与动态调控图（图 9），明确标注了嘌呤代谢、碳水化合物代谢、支链氨基酸代谢 3 大核心通路及耦联的三羧酸循环中，不同时间点差异代谢物的具体种类、调控趋势与时序分布特征，进一步细化了玉屏风散预防下差异代谢物的动态变化规律。结果显示，造模后 0 d 已呈现显著差异的代谢物，主要涵盖嘌呤代谢通路中的甘氨酸、腺苷、次黄嘌呤，碳水化合物代谢通路中的甘油、乳酸、柠檬酸，以及支链氨基酸代谢通路中的亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等机体基础代谢核心物质；在造模后 3～14 d 的流感感染进程中，天冬酰胺、苏氨酸、组氨酸、脯氨酸、酪氨酸、黄嘌呤等代谢物持续呈现显著差异

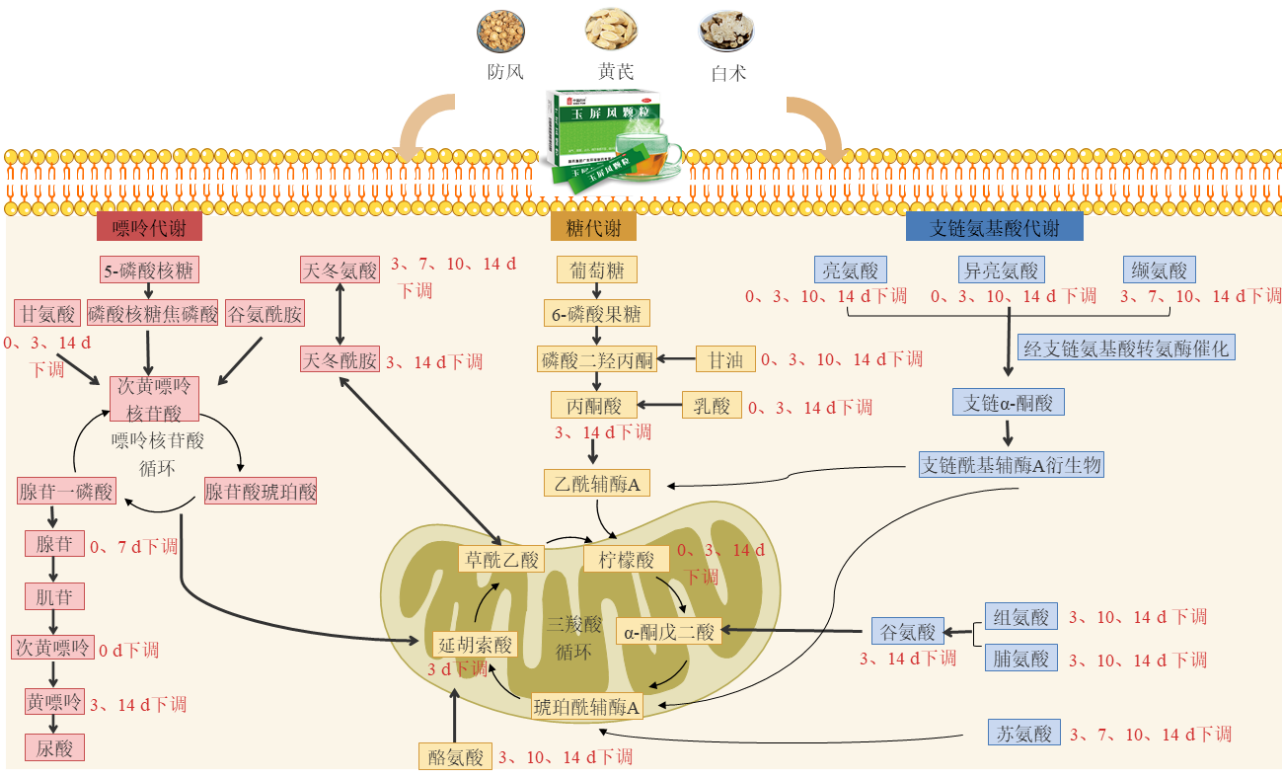


图 9　玉屏风散预防流感的代谢调控机制

Fig. 9　Metabolic regulatory mechanism of Yupingfeng San in preventing influenza

表达。上述流感感染引发的代谢紊乱，经玉屏风散预防后均出现明显回调，代谢物水平逐渐趋于正常对照组水平，该结果与差异代谢物筛选及通路富集分析结果一致，清晰明确了玉屏风散预防流感过程中，核心差异代谢物的时序动态变化特征与整体调控规律。玉屏风散可能通过调控嘌呤代谢、糖代谢及支链氨基酸代谢等多条通路，影响核心代谢物（如次黄嘌呤、黄嘌呤、亮氨酸等）的表达，从而调节炎症反应及能量代谢，发挥预防流感作用。

3.10　嘌呤代谢关键酶的动态转录表达特征

为进一步明确玉屏风散预防流感的核心代谢调控机制，针对网络分析筛选出的最核心通路——嘌呤代谢通路，采用 qRT-PCR 检测造模后 0、3、7、10、14 d 肺组织中 8 个关键酶的 mRNA 表达水平。如图 10 所示，流感病毒感染可导致肺组织嘌呤代谢关键酶表达异常，且不同代谢分支响应特征各异。感染后第 7 天为代谢紊乱峰值：从头合成途径关键酶 IMPDH2、PRPS1 显著上调，PPAT、ATIC 相对平稳；补救合成途径 HPRT1、APRT 显著上调；分解代谢分支 XDH、ADA 亦明显升高。玉屏风散预防给药可显著逆转上述异常，造模后 7 d 各酶表达均向正常基线回调，其中对 IMPDH2、HPRT1 的抑制效应最为显著，且该调控效应持续至造模后 14 d。

3.11　嘌呤代谢关键蛋白的表达验证

根据嘌呤代谢酶 mRNA 表达水平结果，鉴于造模后 7 d 是嘌呤从头合成与补救合成通路紊乱的绝对峰值，也是玉屏风散干预效应最强的时间节点，选择造模后 7 d 作为核心时间点进行 Western blotting 验证。结果如图 11 所示，与对照组比较，模型组小鼠肺组织 XDH、IMPDH2、APRT、HPRT1 蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$、0.01），与 mRNA 趋势一致；与模型组比较，玉屏风散预防组小鼠肺组织 XDH、IMPDH2、APRT、HPRT1 蛋白表达水平显著降低（$P<0.01$、0.001），证实玉屏风散可在蛋白水平双向调控嘌呤代谢通路，纠正流感感染所致的代谢重编程。

4　讨论

近年来研究表明，流感病毒感染可通过诱导宿主细胞代谢重编程，促进病毒复制并调控免疫反应[11]。流感病毒感染过程中可显著改变宿主细胞嘌呤代谢、氨基酸代谢及能量代谢状态，从而影响炎症反应及免疫细胞功能。因此，通过调控宿主代谢途径恢复代谢稳态，可能成为抗流感预防的重要策略[12]。本研究采用 ^{1}H-NMR 代谢组学技术结合多元统计分析，

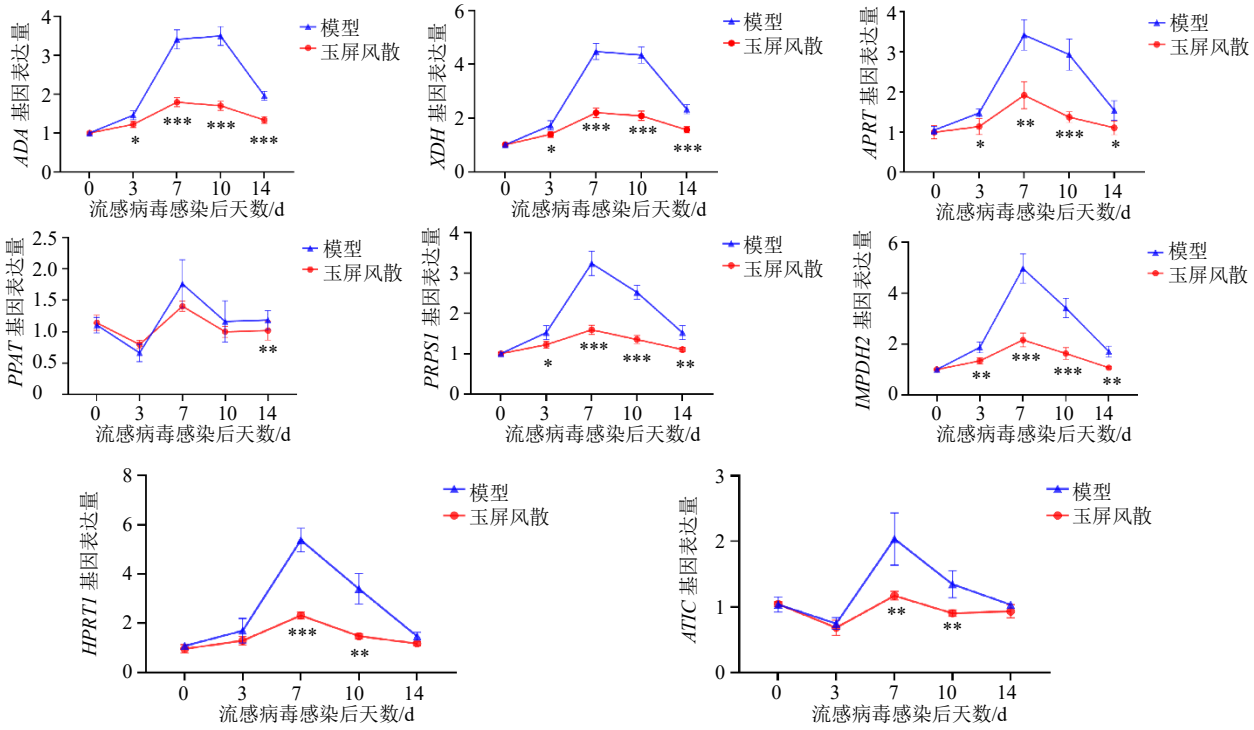
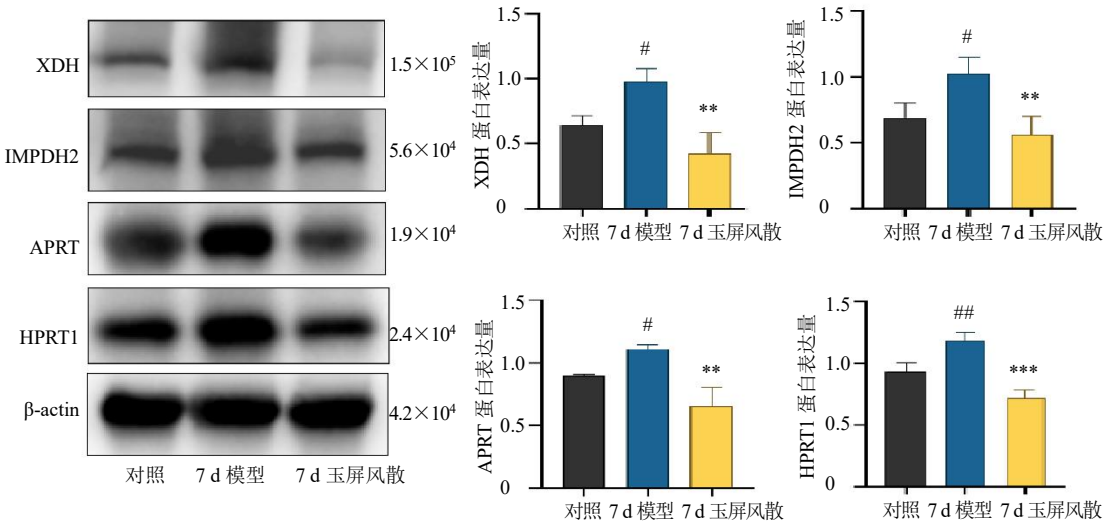


图 10　玉屏风散对流感感染小鼠造模后不同时间点肺组织嘌呤代谢关键酶 mRNA 表达的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 4$）

Fig. 10　Effect of Yupingfeng San on mRNA expressions of key enzymes in purine metabolism in lung tissues of mice at different time points after influenza infection ($\bar{x} \pm s$, $n = 4$)



与对照组比较：$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较：$^{**}P<0.01$　$^{***}P<0.001$。

$^{\#}P < 0.05$　$^{\#\#}P < 0.01$ *vs* control group; $^{**}P < 0.01$　$^{***}P < 0.001$ *vs* model group.

图 11　玉屏风散对流感感染 7 d 小鼠肺组织嘌呤代谢关键蛋白表达的影响（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Fig. 11　Effect of Yupingfeng San on expressions of key proteins in purine metabolism in lung tissues of mice at 7 d post-infection ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

系统探究了玉屏风散预防流感病毒感染小鼠的血清代谢特征，结果表明，流感病毒感染可引发小鼠血清代谢谱的时间相关性显著紊乱，伴随体质量下降、肺组织病理损伤及炎症因子过度激活，而玉屏风散预防性给药伴随代谢异常的缓解，以及流感感染所致病理损伤与炎症反应的减轻，这些表型变化

与玉屏风散益气固表、增强机体抵抗力的传统功效描述及调控炎症级联反应的文献报道相吻合[13]。

代谢组学分析显示，流感感染主要导致小鼠嘌呤代谢、糖代谢、支链氨基酸代谢等通路异常，这与相关研究中流感病毒感染可引起机体能量代谢、物质代谢紊乱的结论一致[14]。本研究发现，流感病毒感染后小鼠代谢紊乱于造模后 7 d 达到峰值，与肺组织炎症因子转录水平峰值时间一致，且持续至感染后期仍未自行恢复，提示流感病毒介导的宿主代谢重编程与炎症反应存在密切的时序关联。其中，嘌呤代谢是机体核酸代谢的重要组成部分，次黄嘌呤、黄嘌呤是嘌呤代谢的核心中间产物，流感病毒感染后，机体核酸代谢异常，导致次黄嘌呤、黄嘌呤大量积累，而这些代谢物的异常积累文献报道可激活嘌呤能受体，参与肺部炎症反应调控[15]；本研究中，玉屏风散预防后次黄嘌呤、黄嘌呤水平伴随炎症因子下调而同步降低，提示嘌呤代谢紊乱的缓解可能与炎症反应减轻相关，但二者直接的因果调控关系尚需进一步验证。嘌呤代谢在病毒感染过程中具有重要作用。研究表明，流感病毒感染可重编程宿主核苷酸合成途径以满足自身复制需求[16]，而嘌呤代谢异常可导致次黄嘌呤、黄嘌呤等代谢物积累，并参与炎症反应调控。上述结果提示，嘌呤代谢重编程可能参与了流感病毒感染后的宿主病理进程，靶向调节嘌呤代谢或可为抗病毒预防策略提供新的研究方向。

糖代谢是机体能量代谢的核心，葡萄糖、果糖-6-磷酸等是碳水化合物代谢的关键中间产物，流感病毒感染后，机体能量代谢紊乱，葡萄糖利用异常，导致其表达水平异常波动[17]，玉屏风散预防后，葡萄糖、果糖-6-磷酸等代谢物表达趋于对照组水平，提示机体碳水化合物代谢紊乱有所缓解；这种能量代谢的改善可能有利于感染后机体生理功能的恢复。支链氨基酸（亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸）是机体必需氨基酸，它不仅参与蛋白质合成，还可通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）信号通路调控 T 细胞分化和巨噬细胞极化，因此其代谢变化可能与病毒感染后的免疫代谢调节密切相关[18]。流感病毒感染后，机体蛋白质分解代谢增强，支链氨基酸消耗增加，导致其表达水平持续降低；玉屏风散预防后，亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等支链氨基酸水平回升，这与流感感染后机体蛋白质分解代谢增强、支链氨基酸消耗增加的代谢特征相吻合；支链氨基酸水平恢复可能反映机体合成代谢状态改善，其是否与免疫功能增强直接相关，有待功能实验验证。

网络分析结果显示，次黄嘌呤、黄嘌呤、亮氨酸等为核心差异代谢物，其关联靶点主要参与免疫调节、能量代谢相关通路[19]，这提示玉屏风散预防流感的作用可能与这些核心代谢物及相关通路的调控有关。玉屏风散作为经典中药方剂，由黄芪、白术、防风组成，基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析的入血成分研究表明，黄芪皂苷、升麻素苷（防风）、白术内酯 I 等是玉屏风散体内直接作用物质[20]，这些成分可通过多靶点、多通路发挥免疫调节、抗炎作用[21]，本研究中，玉屏风散对核心代谢物及通路的调控，推测与黄芪皂苷、升麻素苷、白术内酯 I 等活性成分的协同作用相关；上述结果为阐释玉屏风散预防流感的潜在代谢机制提供了实验线索。

本研究的创新点在于，将动态代谢组学与网络分析技术相结合，从整体代谢层面刻画了玉屏风散预防流感的时序代谢特征，初步筛选出核心差异代谢物与关键通路，为玉屏风散的现代化研究提供了新的视角[22]；同时，本研究采用 PR8 流感毒株构建小鼠感染模型，模拟临床流感感染的病理进程，实验结果具有较高的临床参考价值[23]。但本研究仍存在一定局限性：仅采用小鼠模型进行研究，与人体临床状态存在一定差异，后续需进一步开展人体临床研究，验证本研究结果；同时，对玉屏风散活性成分与核心代谢物、靶点之间的具体作用关系，尚未进行深入探究；本研究观察到的代谢物变化与炎症反应、病理损伤之间的关联属于时序相关性，不能推断为直接因果调控，后续需通过体外实验、分子生物学实验等进一步验证其对“代谢-炎症轴”的具体调控机制。

综上，本研究结果表明，玉屏风散预防性给药伴随流感感染小鼠血清嘌呤代谢、糖代谢及支链氨基酸代谢紊乱的缓解，以及炎症因子转录水平的降低和肺组织病理损伤的减轻。这些时序关联现象提示，玉屏风散预防流感的作用可能涉及机体代谢稳态的维持与炎症反应的调控，但代谢重编程与炎症抑制之间的直接因果关系及其具体分子靶点，有待后续功能验证实验进一步阐明。本研究为玉屏风散的临床应用及流感的中医药预防提供了科学依据与新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Paules C, Subbarao K. Influenza [J]. *Lancet*, 2017, 390(10095): 697-708.

[2] Petrova V N, Russell C A. The evolution of seasonal influenza viruses [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(1): 47-60.

[3] Hussain M, Galvin H D, Haw T Y, *et al*. Drug resistance in influenza A virus: The epidemiology and management [J]. *Infect Drug Resist*, 2017, 10: 121-134.

[4] Luo H, Tang Q L, Shang Y X, *et al*. Can Chinese medicine be used for prevention of Corona virus disease 2019 (COVID-19)? a review of historical classics, research evidence and current prevention programs [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(4): 243-250.

[5] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.

[6] 史俊祖, 王雪峰, 冯欣然. 玉屏风散化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(7): 48-54.

[7] 张浚淇, 纪璇, 王思雨, 等. 玉屏风散药理机制及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2026, 57(13): 5308-5317.

[8] Wishart D S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1819-1875.

[9] Wang M, Lamers R A N, Korthout H A A J, *et al*. Metabolomics in the context of systems biology: Bridging traditional Chinese medicine and molecular pharmacology [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(3): 173-182.

[10] Chen R F, Wang K X, Lin L P, *et al*. Exploring the action mechanism and effective components of Yupingfeng Powder on influenza based on computational system pharmacology and metabolomics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 336: 118678.

[11] Sanchez E L, Lagunoff M. Viral activation of cellular metabolism [J]. *Virology*, 2015, 479: 609-618.

[12] Munger J, Bennett B D, Parikh A, *et al*. Systems-level metabolic flux profiling identifies fatty acid synthesis as a target for antiviral therapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2008, 26(10): 1179-1186.

[13] Liu X, Shen J W, Fan D P, *et al*. Yupingfeng San inhibits NLRP3 inflammasome to attenuate the inflammatory response in asthma mice [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 944.

[14] Eisenreich W, Rudel T, Heesemann J, *et al*. How viral and intracellular bacterial pathogens reprogram the metabolism of host cells to allow their intracellular replication [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 42.

[15] Leyva-Grado V H, Ermler M E, Schotsaert M, *et al*. Contribution of the purinergic receptor P2X7 to development of lung immunopathology during influenza virus infection [J]. *mBio*, 2017, 8(2): e00229-e00217.

[16] Guedan A, Urtasun N, Casas N, *et al*. Metabolic reprogramming during influenza virus infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4512.

[17] Hui X F, Tian X W, Ding S H, *et al*. Metabolic hostile takeover: How influenza virus reprograms cellular metabolism for replication [J]. *Viruses*, 2025, 17(10): 1386.

[18] Sinclair L V, Rolf J, Emslie E, *et al*. Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming essential for T cell differentiation [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 500-508.

[19] Wishart D S. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(7): 473-484.

[20] 赵子申, 高雅丽, 刘文芳, 等. 玉屏风散现代药理学研究及皮肤科研究进展 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(2): 187-189.

[21] 朱晓奕, 洪庆, 徐卫东, 等. 玉屏风散及原药材免疫调节活性研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(9): 66-68.

[22] Xiang Z, Sun H, Cai X J, *et al*. The study on the material basis and the mechanism for anti-renal interstitial fibrosis efficacy of rhubarb through integration of metabonomics and network pharmacology [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(4): 1067-1078.

[23] Bouvier N M, Lowen A C. Animal models for influenza virus pathogenesis and transmission [J]. *Viruses*, 2010, 2(8): 1530-1563.

[责任编辑 李亚楠]