doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.001

· 论著 ·

小儿清解防感颗粒防治甲型流感的网络药理学研究

马力[1],宋延平[2],赵林涛[2],曾菊[2],郭倩[1],乔园[2](1. 陕西中医药大学,陕西咸阳 712046;2. 陕西省中医药研究院,西安 710003)

[摘要]**目的**:揭示小儿清解防感颗粒防治甲型流感(甲流)的活性成分、靶点信息及作用机制。**方法**:通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)等数据库筛选小儿清解防感颗粒的潜在活性成分,利用 PubChem 和 Swiss Target Prediction 预测潜在靶点,并与 GeneCards 等数据库收集的甲流基因映射;String 数据库构建蛋白互作网络,Cytoscape 3.7.2 软件构建药物-活性成分-核心靶点-疾病网络,Metascape 进行 KEGG 通路富集分析;Autodock Vina 和 Pymol 软件进行分子对接及可视化。**结果**:木犀草素等 158 种活性成分作用于 AKT1 等 321 个靶点,进而调控甲流 202 条信号通路。与奥司他韦相比,木犀草素等与 NS1 蛋白有更强的结合力。**结论**:小儿清解防感颗粒可能是通过参与直接抗甲流病毒、调节免疫和抑制炎症反应等生物过程对甲流发挥防治作用的。

[关键词]小儿清解防感颗粒;甲型流感;网络药理学;分子对接;作用机制
[中图分类号]R961 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)04-0001-06

Exploring the Active Components and Mechanism of Xiao'er Qingjie Fanggan Granule in the Prevention and Treatment of Influenza A

Ma Li[1], Song Yanping[2], Zhao Lintao[2], Zeng Ju[2], Guo Qian[1], Qiao Yuan[2](1. *Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang* 712046, *China*; 2. *Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an* 710003, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To reveal the active ingredients, targets, and mechanism of Xiao'er Qingjie Fanggan granule in the prevention and treatment of influenza A. **Methods**: The potential active ingredients of Xiao'er Qingjie Fanggan granule were screened by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and the Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine (ETCM) database. The targets were obtained by PubChem and Swiss Target Prediction, which mapped to the influenza A related targets. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed by String database, and the herb-component-target-pathway network was constructed by Cytoscape 3.7.2, then the enrichment of KEGG pathway was analyzed by Metascape. Finally, the binding activity of the key components to the core targets were verified by molecular docking and visualization through Autodock Vina and Pymol. **Results**: Luteolin and other 158 active ingredients acted on 321 targets such as AKT1, and then regulated 202 signaling pathways. Compared with oseltamivir, luteolin and other active ingredients had stronger binding force on NS1, which was the binding protein of influenza A. **Conclusion**: Xiao'er Qingjie Fanggan granule may play a role in protection against influenza A by participating in biological processes such as direct protection against influenza A viruses, modulation of immunity and suppression of inflammatory responses.

[**Keywords**]Xiao'er Qingjie Fanggan granule; influenza A; network pharmacology; molecular docking; mechanism

甲型流感(甲流)是由甲型流感病毒引起的急性上呼吸道感染,具有强传染性和高变异性[1]。幼儿、老年人和伴有慢性疾病及免疫功能低下等人群,为流感高危人群,如果预防和治疗不及时,易出现多种并发症,如肺炎、呼吸衰竭和脓毒性休克等[2]。因此,早期识别及诊断、及时抗病毒治疗非常重要。中医将甲型流感归于"温病"范畴,温热邪毒外袭、风寒表邪未解而入里化热、热壅于肺为主要病因病机,故治疗应以清热解毒、辛凉透表、清肺平喘为原则[3]。小儿清解防感颗粒(陕药制备字 Z20190005000)由金银花、薄荷、山楂、甘草四味中药组成,具有清热解毒、健脾益气等功效[4],目前已作为医院制剂使用多年。方中君药为金银花,既清热解毒、疏散风热,又解瘟疫秽恶浊邪[5];薄荷为臣药,散风热、清头目、利咽喉[6];山楂为佐药,消食化积、活血散瘀[7];甘草为使药,补脾益气、调和诸药[8]。诸药配伍抵御外邪入侵,发挥未病先防的作用,有效提高儿童免疫力,疗效确切,药简方小,便于服用。前期课题组的试验研究[4,9]初步证实了其疗效:小儿清解防感颗粒对流感病毒感染小鼠的肺脏具有保护作用,可增强小鼠免疫力;有效抑制小儿上呼吸道常见细菌。甲流发病机制复杂,结合中药治疗疾病的多成分、多靶点、多通路的特点,本研究利用网络药理学和分子对接技术进一步分析小儿清解防感颗粒防治甲型流感的作用机制,发挥中医药在对抗流感病毒方面的优势。

1 材料和方法

作者简介:马力(1983.06-),女,硕士,主要从事中药新药研发工作,E-mail:malimail_100@163.com。
通讯作者:宋延平(1964.06-),男,大学本科,研究员,主要从事中药新药研发工作,E-mail:sypdd2003@163.com。

1.1　建立小儿清解防感颗粒的复合数据库

金银花、薄荷和甘草的候选化合物来自中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP),山楂的成分来自中医药百科全书(ETCM)数据库,并录入 TCMSP 以匹配信息[10]。

1.2　小儿清解防感颗粒吸收-分布-代谢-排泄(ADME)活性化合物的筛选

利用已知药物的 ADME 数据,建立计算机预测模型,如口服生物利用度(oral bioavailability, OB)、半衰期(half-life, HL)、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)、类药性(drug-like, DL)等对理论预测具有重要意义。其中 OB 已被证明在药物或活性成分的筛选中是有效的[11],DL 是体内 ADME 的影响因素之一[12]。本研究采用计算机模型对 OB 和 DL 进行预测,以 DL≥0.18 和 OB≥30% 筛选出有效活性成分,为了避免筛除药物的潜在抗流感作用成分,还需通过阅读文献的方式进行补充。

1.3　药物靶点预测

预测靶点是阐述中药进入体内作用过程的基础。通过 PubChem 数据库获取活性成分分子结构的 sdf 格式文件,并在 Swiss Target Prediction 平台[13]预测其潜在靶点,设定物种为“homosapiens”,保留可能性>0 的部分进一步分析。

1.4　流感相关靶点检索

以“influenza A”为关键词,在 Genecards、Disgenet、Drugbank 及 OMIM 等疾病基因数据库[14]进行检索,将得到的靶点汇总并去重,再根据文献补充未预测到的已知靶点。

1.5　蛋白互作网络构建及核心靶点筛选

药物预测靶点和流感疾病靶点映射后得到交集靶点,导入 String 数据库将蛋白互作关系网络数据保存为 tsv 文件,通过 Cytoscape 3.7.2 软件[15]进行可视化,并利用内置网络分析工具(Network Analyzer)分析网络特征参数,包括连接度中心性(degree centrality, DC)、紧密度中心性(closeness centrality, CC)、介度中心性(betweenness centrality, BC)等。计算 DC 的中位数并选出大于 2 倍中位数的节点,制作核心网络图,获得小儿清解防感颗粒治疗甲流的核心靶点。

1.6　构建小儿清解防感颗粒“药物-活性成分-核心靶点-疾病”网络

应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建小儿清解防感颗粒“药物-活性成分-核心靶点-疾病”网络,其中节点代表药物、活性成分、核心靶点或疾病,边代表它们之间的相互关系;同时利用网络分析工具计算各个节点的重要属性值,以研究其中较重要的成分和靶点之间的关系。

1.7　KEGG 通路富集分析

Metascape 平台[16]更新及时,整合了 GO、KEGG、Uniprot 等多个权威的功能数据库,支持对基因或蛋白质进行富集分析,将交集靶点导入进行 KEGG 分析,保存结果并通过 R 语言进行可视化,过程中删除与流感疾病无关的通路(如癌症、糖尿病通路等)。

1.8　分子对接

从蛋白数据库(protein data bank, PDB)[17]下载流感蛋白结构,从 ZINC 数据库[18]中找到关键组分和阳性药物的三维结构。将改造后的蛋白和组分引入 Auto Dock Vina 进行分子对接,选择奥司他韦作为阳性对照[19]。在相同条件下进行分子对接模拟,选择构象最高、结合自由能绝对值最大的对接结果,并应用 Pymol 软件将对接结果可视化。

小儿清解防感颗粒研究内容、方法、途径见图 1。

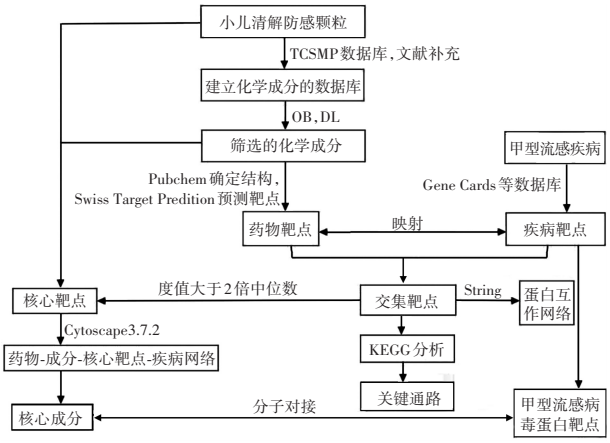


图 1　研究流程

2　结果

2.1　小儿清解防感颗粒潜在活性成分

从小儿清解防感颗粒中共收集到化学成分 727 种,分别来自金银花 236 种、薄荷 164 种、甘草 280 种、山楂 28 种等。查找文献发现,有的 OB 或 DL 指数较低的化合物已经证实具有相关的药理活性,如绿原酸(heriguard, OB=11.93%)和咖啡酸酯(caffeate, DL=0.05)是金银花抗病毒的有效成分[20],它们已被证实具有强大的抗病毒活性,可能在治疗流感中发挥重要作用。为了得到更准确的结果,我们也将类似化合物作为候选活性化合物作进一步分析。结果共有 158 种化合物被认为是潜在的活性化合物,包括 11 种 OB 或 DL 较低的药理活性化合物[6,8,20-21],见表 1。

2.2　预测小儿清解防感颗粒活性成分的靶点

通过 Pubchem 和 Swiss Target Prediction 对 158 种化合物的蛋白质和基因靶点进行预测,共收集到 849 个靶点。其中,金银花 25 种潜在有效成分共同作用于 438 个靶点,薄荷 13 种潜在有效成分共同作用于 259 个靶点,山楂 25 种潜在有效成分共同作用于 320 个靶点,甘草 94 种潜在有效成分共同作用于 748 个靶点。由此可见,不同的活性化合物可以作用于同一靶点,同一活性化合物也可以作用于不同的靶点,体现了中药多组分、多靶点共同发挥作用的特点。

表 1 小儿清解防感颗粒中 11 种 OB 或 DL 较低的药理活性化合物

化合物	MOL ID	OB/%	DL	源药材
绿原酸	MOL001955	11. 93	0. 33	金银花
咖啡酸酯	MOL000414	54. 97	0. 05	金银花、山楂
薄荷醇	MOL007330	43. 31	0. 03	薄荷
L-薄荷酮	MOL000715	57. 9	0. 03	薄荷
橙皮素	MOL007930	13. 33	0. 67	薄荷
芹菜素	MOL000008	23. 06	0. 21	山楂
齐墩果酸	MOL000263	29. 02	0. 76	山楂
芦丁	MOL000415	3. 2	0. 68	山楂
甘氨酸	MOL004876	19. 62	0. 11	甘草
异甘草素	MOL001789	85. 32	0. 15	甘草
异甘草苷	MOL004951	8. 61	0. 60	甘草

2. 3 收集甲流疾病靶点

检索 Genecards、Disgenet、Drugbank 及 OMIM 等疾病基因数据库，将得到的疾病靶点汇总并去重，再根据文献报道补充未预测到的已知靶点，共得到甲流疾病靶点 2 976 个。

2. 4 蛋白互作网络及核心靶点

将药物预测靶点和疾病靶点相映射得到交集靶点 321 个，通过 String 数据库将蛋白互作关系网络数据保存为 tsv 文件，导入 Cytoscape 3. 7. 2 软件进行可视化，并利用内置网络分析工具分析网络特征参数，包括 DC、CC、BC 等。计算 DC 并选出大于 2 倍中位数的所有节点，制作核心网络图。根据节点 DC 设置大小和颜色，节点越大、颜色越红表明度值越大，在网络中越重要。结果发现，AKT1、TP53、MAPK1、MAPK3、VEGFA、TNF、EGFR、SRC 和 STAT3 等，可能是小儿清解防感颗粒防治甲流的主要靶点。见图 2。

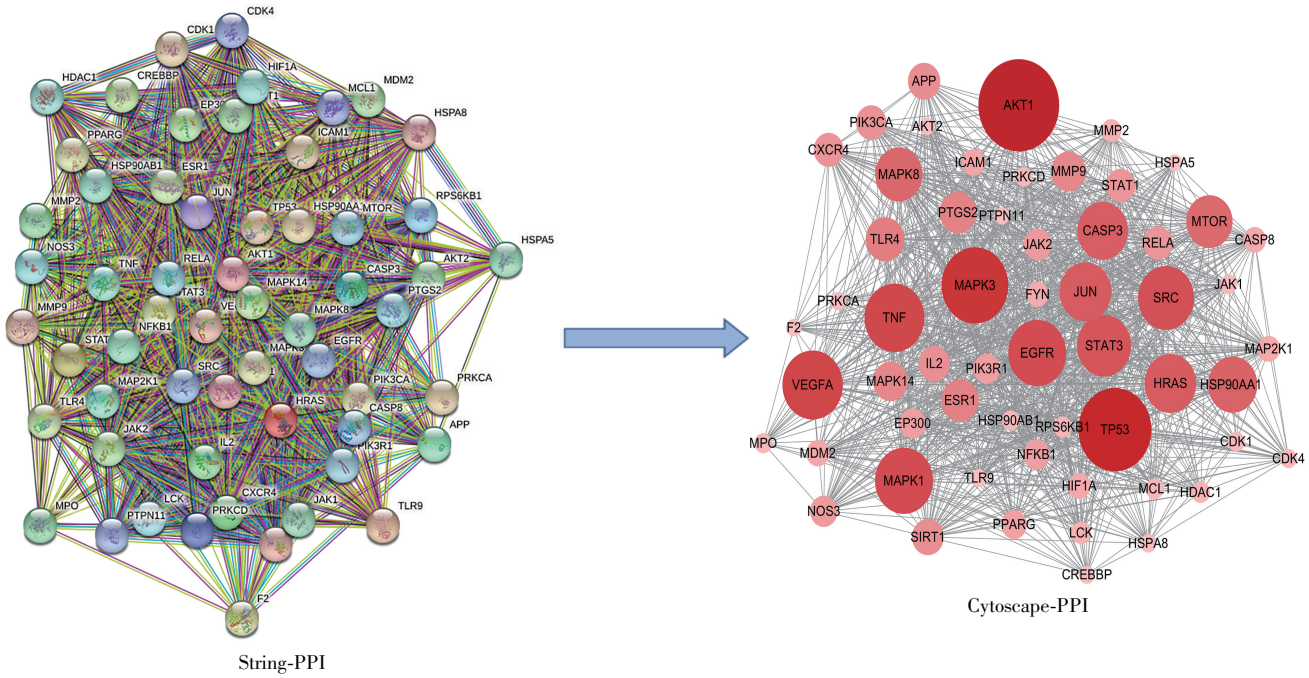


图 2 蛋白互作核心网络

2. 5 小儿清解防感颗粒“药物-活性成分-核心靶点-疾病”网络

将药物、活性成分、核心靶点和疾病导入 Cytoscape 3. 7. 2 软件中构建网络图，共有 185 个节点，1 106 条边，应用网络分析工具进行分析，得到度值比较靠前的活性化合物：金银花、薄荷和山楂均含有的木犀草素（luteolin），金银花的 secologanic dibutylacetal _ qt 和金圣草素（chryseriol），薄荷的刺槐素（acacetin）和香叶木素（diosmetin），山楂的芹菜素（apigenin），甘草的甘草宁 G（gancaonin G）和鳞叶甘草素 A（glepidotin A）等，这些化合物在网络中具有比较重要的地位，说明可能是小儿清解防感颗粒防治甲流的主要活性成分。见图 3。

2. 6 KEGG 通路富集分析及可视化

利用 Metascape 平台对靶点进行通路富集分析，共收集到相关通路 202 条，删除与流感不相关的通路，选取富集基因较多的前 15 条通路结果作气泡图。气泡图的横坐标表示每条通路中涉及的靶点占该通路总靶点数的百分比；气泡的大小表示该通路中涉及到的靶点数；颜色从红色到绿色表示伪发现率（FDR）从小到大，FDR 越小表示该通路的显著性越高。结果显示，甲流通路（hsa05164：influenza A）是富集基因数目最多、基因占该通路靶点数百分比最高的通路，其次为血管内皮生长因子信号通路（hsa04370：VEGF signaling pathway）、低氧诱导因子信号通路（hsa04066：HIF-1 signaling pathway）、T 细胞受体信号通路（hsa04660：T cell receptor signaling pathway）、Toll 样受体信号通路（hsa04620：Toll-like receptor signaling pathway）和肿瘤坏死因子信号通路（hsa04668：TNF signaling pathway）等。这些通路不但直接与流感病毒相关，而且在抗炎、免疫调节方面发挥作用，可能是小儿清解防感颗粒防治流感的核心通路。见图 4。

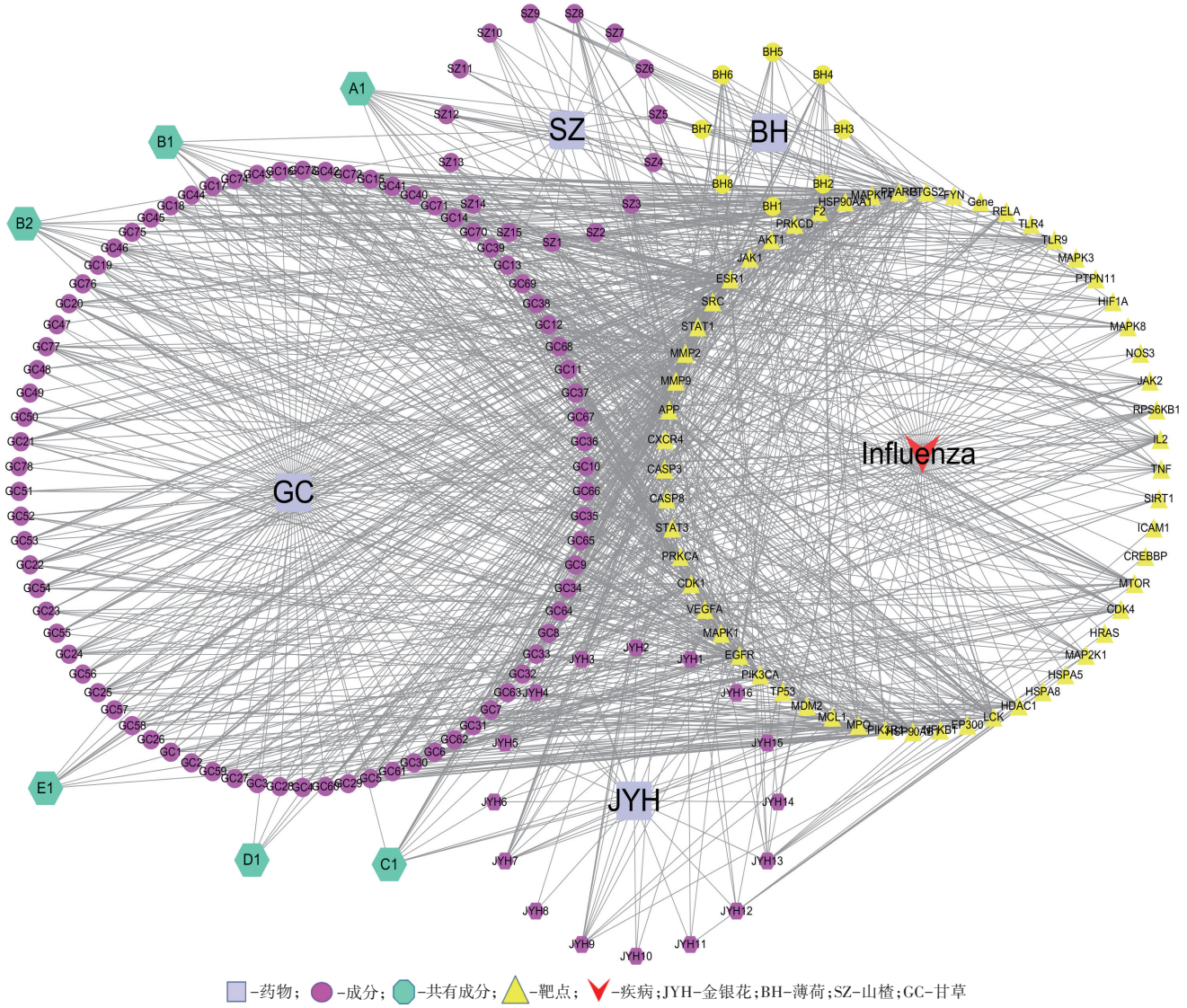


图 3　药物-活性成分-核心靶点-疾病网络

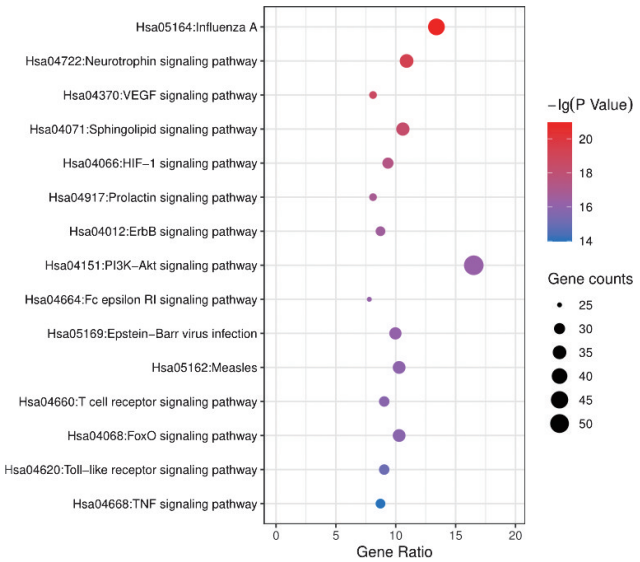


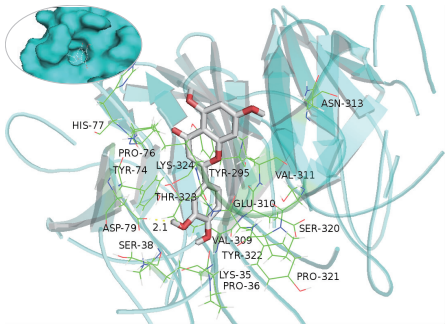
图 4　KEGG 通路分析气泡图

2.7　分子对接及可视化

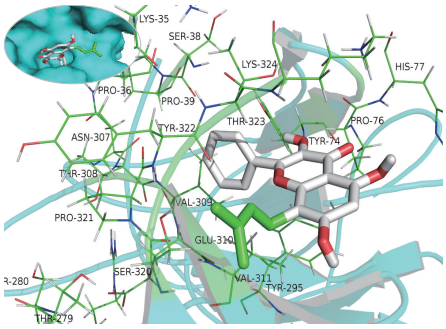
选取度值较高的 8 种化合物和奥司他韦(阳性对照)分别与甲流作用的靶点 NS1 蛋白(PDBID:5YY8)进行分子对接,见表 2。自由结合能越低,说明结合活性越好,空间匹配度越高。然后将对接结果用 Pymol 2.2.0 软件进行可视化,见图 5。结果显示,与奥司他韦相比,木犀草素等与 NS1 蛋白有更强的结合力,表明小儿清解防感颗粒抗甲流的主要成分可以通过与流感蛋白的结合来调节相关生物学过程。

表 2　小儿清解防感颗粒 8 种活性化合物与 NS1 蛋白分子对接结果

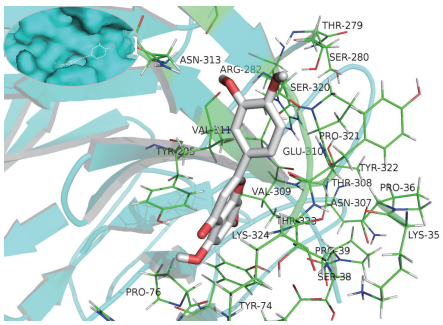
化合物	MOL ID	结合能(kcal/mol)	源药材
木犀草素	MOL000006	-7.1	金银花、薄荷、山楂
甘草宁 G	MOL005000	-2.8	甘草
secologanic dibutylacetal_qt	MOL003014	-4.8	金银花
鳞叶甘草素 A	MOL004828	-7.1	甘草
金圣草素	MOL003044	-5.8	金银花
刺槐素	MOL001689	-6.0	薄荷
香叶木素	MOL002881	-6.2	薄荷
芹菜素	MOL000008	-6.6	山楂
奥司他韦	阳性对照	-5.3	



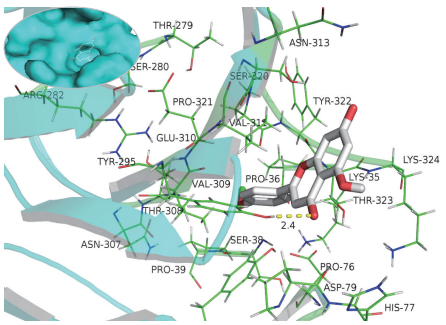
木犀草素与 NS1 对接 2D/3D 图



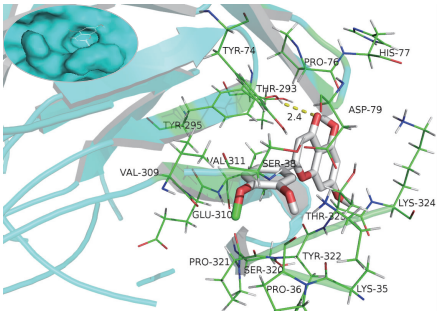
鳞叶甘草素 A 与 NS1 对接 2D/3D 图



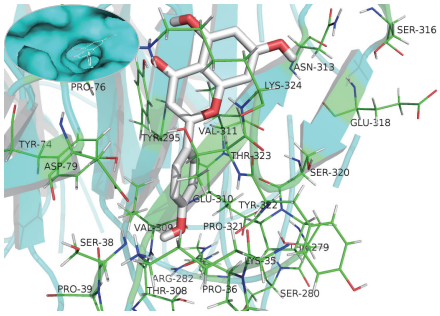
金圣草素与 NS1 对接 2D/3D 图



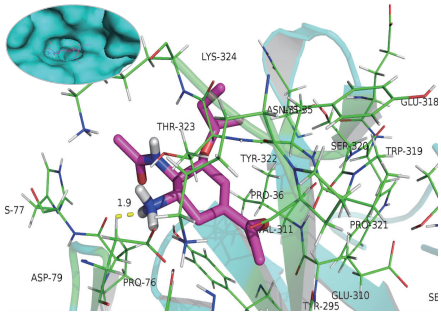
刺槐素与 NS1 对接 2D/3D 图



香木叶素与 NS1 对接 2D/3D 图



芹菜素与 NS1 对接 2D/3D 图



奥司他韦与 NS1 对接 2D/3D 图

图 5　分子对接结果可视化

3　讨论

小儿清解防感颗粒中木犀草素、芹菜素和香叶木素等活性成分，在抗流感病毒方面可能发挥了重要作用。木犀草素和芹菜素对多种病毒有直接抑制作用，前者可通过抑制 SARS 病毒前 S 蛋白的活性阻止其进入宿主细胞[22]，后者可减少病毒基因组 RNA 复制和蛋白质合成[23]。木犀草素和香叶木素可能通过 PI3K/Akt 和 MAPK 通路抑制转化生长因子 β1，减少人类支气管上皮细胞的迁移和钙粘蛋白、肌动蛋白的表达，减缓气道重塑和成纤维化过程[24-25]。芹菜素可激活 MAPK 与 NF-κB 通路抑制炎性细胞因子的表达与分泌发挥抗炎作用，同时促进脾细胞中树突状细胞的成熟，阻碍炎性细胞因子产生，发挥免疫调节作用[26]。另外，木犀草素能够抑制脂多糖诱导的巨噬细胞产生 IL-6 和 TNF-α 等炎性因子，从而抑制炎症反应[27]。

靶点分析发现，小儿清解防感颗粒抗甲流的主要靶点有 AKT1、TP53、MAPK1、MAPK3、VEGFA、TNF、EGFR、SRC 和 STAT3 等。AKT1、MAPK3 是 PI3K/Akt 和 MAPK 通路的关键蛋白，参与细胞增殖分化、转录调控、自噬等多种生物学过程，在治疗各种炎症疾病中发挥重要作用[28-29]。TNF 是一种内源性热原质，抑制病毒蛋白合成、病毒颗粒产生和病毒感染性，通过刺激其他细胞产生 IL-6，进而促进 IL-2、IFN-γ 等淋巴因子产生，其中 IL-2 可以活化 T 细胞和 NK 细胞，促进 B 细胞增殖和分泌抗体，从而对机体的免疫应答和抗病毒感染等发挥重要作用[30]。TLR4 是参与非特异性免疫的重要蛋白，是机体抵抗感染的第一道屏障，当受到病毒刺激时诱导机体产生干扰素，发挥抗病毒作用[31]。PTGS2 通过抑制 NLRP3 炎性体的激活，在治疗急性肺损伤时发挥抗炎作用[32]。

KEGG 通路分析也证实，小儿清解防感颗粒可能作用于与甲流病毒密切相关的通路：甲流通路、血管内皮生长因子信号通路、低氧诱导因子信号通路、T 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路和肿瘤坏死因子信号通路等。甲流病毒是造成每年流感季节性和周期性全球大流行的原因之一，它的非结构 NS1 蛋白是一种多功能的毒力因子，通过阻断转录因子如 NF-κB 的激活，来抑制干扰素的产生，小儿清解防感颗粒直接优先作用于该通路，说明其有强大的对抗甲流病毒的作用[33]。另外的几条重要通路参与了细胞凋亡、炎症和免疫等过程，在

调节免疫和炎症反应中扮演了重要的角色。

综上所述,本研究利用网络药理学对小儿清解防感颗粒防治甲流进行了探索性研究,木犀草素、芹菜素和香叶木素等活性成分作用于 AKT1、TP53、MAPK1、MAPK3、VEGFA、TNF、EGFR、SRC 和 STAT3 等靶点,进而调控甲流通路、低氧诱导因子信号通路、T 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路和肿瘤坏死因子信号通路等,参与抗病毒、调节免疫、抑制炎症反应等生物过程。下一步将开展小儿清解防感颗粒防治甲型流感的相关靶点和通路的动物验证实验,为中药新药开发提供基础实验资料。

参考文献:

[1] 储开东, 季凤华. 奥司他韦颗粒联合蓝芩口服液治疗小儿早期甲型流感疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(4): 34-37.

[2] HLAVINKOVA L, KRISTUFKOVA Z, MIKAS J. Risk factors for severe outcome of cases with pandemic influenza A (H1N1) [J]. Bratisl Lek Listy, 2015, 116(6): 389-393.

[3] 严亚锋, 张学文, 宋延平. 从清解防感颗粒谈中医治未病[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(1): 10-12.

[4] 申昕, 侯敏, 宋延平. 小儿清解防感颗粒防治甲流的作用机制研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2012, 29(1): 4-7.

[5] 张美玲, 李峰, 刘雯, 等. 中药金银花抗病毒作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(9): 156-158.

[6] 王兆丰, 丁自勉, 何江, 等. 薄荷化学成分药理作用与产品研发进展[J]. 中国现代中药, 2020, 22(6): 979-984.

[7] 楼陆军, 罗洁霞, 高云. 山楂的化学成分和药理作用研究概述[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 92-94.

[8] 于鲁志. 中药甘草抗炎作用药理和临床研究进展[J]. 光明中医, 2017, 32(19): 2895-2898.

[9] 王伟, 宋吉妮, 李玲梅, 等. 小儿清解防感颗粒体内外抑菌作用的实验研究[J]. 现代中医药, 2013, 33(3): 96-98.

[10] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 16(6): 13.

[11] VAN DER GRAAF P H, BENSON N. Systems pharmacology: bridging systems biology and pharmacokinetics-pharmacodynamics (PKPD) in drug discovery and development [J]. Pharm Res, 2011, 28(7): 1460-1464.

[12] 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.

[13] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. Swiss target prediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(1): 357-364.

[14] PIÑERO J, RAMÍREZ-ANGUITA J M, SAÜCH-PITARCH J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update [J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(1): 845-855.

[15] SHANNON P, MARKIEL A, OZIER O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.

[16] ZHOU Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1523.

[17] BERMAN H M, WESTBROOK J, FENG Z, et al. The protein data bank [J]. Nucleic Acids Res, 2000, 28(1): 235-242.

[18] STERLING T, IRWIN J J. Zinc 15-ligand discovery for everyone [J]. J Chem Inf Model, 2015, 55(11): 2324-2337.

[19] 詹峰, 钟冲, 金桂红. 奥司他韦治疗儿童流行性感冒疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(6): 28-30.

[20] 任俊洁, 姜雪. 金银花化学成分和药理作用研究进展[J]. 化工时刊, 2017, 31(6): 20-23.

[21] ZHANG L L, ZHANG L F, XU J G. Chemical composition, antibacterial activity and action mechanism of different extracts from hawthorn (Crataegus pinnatifida Bge.) [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8876.

[22] TEWTRAKUL S, MIYASHIRO H, NAKAMURA N, et al. HIV-1 integrase inhibitory substances from coleus parvifolius [J]. Phytother Res, 2003, 17(3): 232-239.

[23] VORA J, PATEL S, SINHA S, et al. Structure based virtual screening, 3D-QSAR, molecular dynamics and ADMET studies for selection of natural inhibitors against structural and non-structural targets of Chikungunya [J]. J Biomol Struct Dyn, 2019, 37(12): 3150-3161.

[24] 龚国清, 钱之玉, 周曙. 木犀草素对实验性肺纤维化大鼠组织中 TGF-β1 mRNA 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(12): 1466-1469.

[25] GE A, LIU Y, ZENG X, et al. Effect of diosmetin on airway remodeling in a murine model of chronic asthma [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2015, 47(8): 604-611.

[26] CHO C, KANG L J, JANG D, et al. Cirsium japonicum var. maackii and apigenin block Hif-2α-induced osteoarthritic cartilage destruction [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 5369-5379.

[27] KIM J A, KIM D K, KANG O H, et al. Inhibitory effect of luteolin on TNF-alpha-induced IL-8 production in human colon epithelial cells [J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(1): 209-217.

[28] KAUR P, GARG M, HOMBACH-BARRIGAH A, et al. MAPK1 of leishmania donovani interacts and phosphorylates HSP70 and HSP90 subunits of foldosome complex [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10202.

[29] ZHAO J, LI L, PENG L. MAPK1 up-regulates the expression of MALAT1 to promote the proliferation of cardiomyocytes through PI3K/AKT signaling pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(12): 15947-15953.

[30] 黄悦, 孙志广, 朱益敏. 清气解毒合剂治疗流行性感冒对 IL-6、TNF-α、CRP 及细胞免疫功能的影响[J/OL]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(1): 47-49.

[31] UEMATSU S, AKIRA S. Toll-like receptors and Type I interferons [J]. J Biol Chem, 2007, 282(21): 15319-15323.

[32] 黄银兰, 万明雨, 梁希森, 等. 本经取穴调控偏头痛患者 *FAH* 基因、*PTGS2* 基因的机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(4): 280-284.

[33] LONG J S, MISTRY B, HASLAM S M, et al. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity [J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(2): 67-81.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-05-18　修回日期:2021-07-10)