

基于网络药理学的治伤风颗粒 治疗感冒的作用机制探讨

李 慧¹, 曹博雅¹, 任璐彤¹, 魏紫樱¹, 李佳怡¹,
郭媛媛¹, 王 苇¹, 曹俊岭^{1,2}

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院 药学部, 北京, 100078)

摘要: **目的** 应用网络药理学技术探讨治伤风颗粒治疗感冒的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)和药物靶点信息数据库(DrugBank)检索治伤风颗粒的化学成分及作用靶点;基于 GeneCards 数据库检索“感冒”的靶点,取药物与疾病靶点交集,应用 Cytoscape 软件构建“活性成分-靶点-疾病”网络。应用 STRING 数据库建立蛋白质互作(PPI)网络,应用 R 软件进行基因本体(GO)富集分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 通过筛选共得到治伤风颗粒有效成分 146 种,药物靶点 280 个,疾病靶点 1 418 个,提取出两者的共同靶点 117 个。将药物与靶点导入 Cytoscape 软件,分析得出槲皮素、山奈酚和木犀草素等为中药中中度值较高的活性成分,无水咖啡因为西药中中度值最高的活性成分。STRING 数据库分析得出 IL-6、AKT1、INS、VEGFA、MAPK8 等属于感冒的关键靶点。GO 分析显示生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3 个方面的富集条目。KEGG 通路富集分析筛选得出 TNF 信号通路、IL-17 信号通路等 20 条信号通路,并绘制了“通路-靶点”关系图。**结论** 基于网络药理学分析筛选出了治伤风颗粒治疗感冒的活性成分、作用靶点和通路,初步得出了其作用机制,为该药的深入研究提供了一定的依据。

关键词: 治伤风颗粒;网络药理学;活性成分;靶点;作用机制

中图分类号: R 285; R 319 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)12-018-06 DOI: 10.7619/jcmp.20211607

Exploration on therapeutic mechanisms of Zhishangfeng Granules for common cold based on network pharmacology

LI Hui¹, CAO Boya¹, REN Lutong¹, WEI Ziyang¹, LI Jiayi¹,
GUO Yuanyuan¹, WANG Wei¹, CAO Junling^{1,2}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Department of Pharmacy, Dongfang Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100078)

Abstract: Objective To explore the therapeutic mechanisms of Zhishangfeng Granules for common cold based on network pharmacology. **Methods** The chemical compositions and targets of Zhishangfeng Granules were searched by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and DrugBank Database. Related targets of the cold were obtained through GeneCards database, and the drug targets and disease targets were intersected. The "active ingredients-targets-disease" network was constructed by Cytoscape software. Protein-protein interaction (PPI) network was established by STRING database. Gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed with R software. **Results** A total of 146 kinds of active ingredients, 280 drug targets and 1 418 disease targets were obtained after screening. There were 117 targets at the intersection of drugs and diseases. Drug and targets were imported into Cytoscape software, and the results showed that quercetin, kaempferol and luteolin were the active ingredients with high degree value in traditional Chinese drugs, and anhydrous caffeine was the active ingredient with the highest degree value in western medicine.

STRING database analysis showed that IL-6, AKT1, INS, VEGFA and MAPK8 were the key targets of the common cold. Biological process (BP), cellular component (CC) and molecular function (MF) were obtained through GO enrichment analysis. Twenty signaling pathways such as TNF signaling pathway and IL-17 pathway were obtained through KEGG pathway enrichment analysis, and the "pathways-targets" relationship diagram was drawn. **Conclusion** The active ingredients, targets and pathways of Zhishangfeng Granules for common cold are screened out and the potential mechanism is preliminarily obtained based on network pharmacology, which can provide certain evidences for the further study of this drug in the future.

Key words: Zhishangfeng Granules; network pharmacology; active ingredients; targets; mechanism

感冒是一种常见的急性上呼吸道病毒性感染性疾病,患者多伴有鼻塞、流涕、咳嗽、喷嚏、头痛、发热等,病情多呈自限性^[1]。从中医角度讲,感冒分为风寒感冒与风热感冒,其中风寒感冒是由外感风寒之邪所致,又称伤风感冒,秋、冬两季高发,伴有低热、头痛、四肢酸痛、鼻塞流涕、咳嗽咳痰等主要症状^[2]。治伤风颗粒以《伤寒论》中经典名方“葛根汤”为基础方,配伍人参并加入对乙酰氨基酚、无水咖啡因、盐酸那可汀和马来酸氯苯那敏等西药成分,可用于治疗伤风头痛、感冒发烧、支气管炎、鼻塞、神经痛等病症^[2]。陈丽等^[3]研究结果显示,治伤风颗粒可有效缓解因外感引起咽喉不适患者的临床症状。本研究采用网络药理学的方法探讨治伤风颗粒治疗普通风寒感冒的活性成分及作用靶点,并构建“活性成分-靶点-疾病”网络,探讨其潜在的作用机制,现将结果报告如下。

1 研究平台、软件与方法

1.1 研究平台及软件

中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmispw.com/tcmisp.php/>); 药物靶点信息数据库(DrugBank, <https://www.drugbank.ca/>); 人类基因数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org/>); 功能蛋白关联网络数据库(STRING, <https://string-db.org/>); R 软件(<https://www.r-project.org/>, 版本 4.0.3); Cytoscape 软件(<https://cytoscape.org/>, 版本 3.7.1); Perl 软件(<https://www.perl.org/>, 版本 5.32.0)。

1.2 治伤风颗粒药物靶点筛选

检索 TCMSP 数据库,关键词为“葛根”“麻黄”“桂枝”“白芍”“大枣”“生姜”“甘草”“人参”,主要检索治伤风颗粒中的中药化学成分,并以生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18

为标准对活性成分进行初步筛选。应用 TCMSP 数据库和 DrugBank 数据库检索复方中各成分的药物靶点信息,并将筛选出的蛋白靶点应用 R 软件转化成 UniProt ID 格式。

1.3 感冒相关靶点及交集靶点的筛选

以“cold”为关键词,通过 GeneCards 数据库筛选疾病靶点,获得感冒相关靶点信息。将疾病靶点与活性成分靶点进行比对,提取出两者的共同靶点,作为治伤风颗粒治疗感冒的潜在作用靶点,利用 R 软件绘制两者交集的韦恩图。

1.4 治伤风颗粒复方调控网络的构建

将治伤风颗粒活性成分及交集靶点基因导入 Cytoscape 软件,构建“活性成分-作用靶点-疾病”网络,即“治伤风颗粒活性成分-作用靶点-感冒”的可视化交互网络。

1.5 治伤风颗粒治疗感冒的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

将交集靶点输入 STRING 数据库,设定物种来源为“Homo sapiens”,设置“minimum required interaction score”为 0.700,去除游离蛋白靶点,建立 PPI 并得出治伤风颗粒治疗感冒作用靶点频次。

1.6 GO 分析和 KEGG 分析

运用 R 软件对治伤风颗粒抗感冒作用靶点进行基因本体(GO)富集分析并绘制柱状图;为阐明靶点蛋白在信号通路中的作用,进行京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,以 $P < 0.05$ 、 $FDR < 0.05$ 为阈值筛选显著富集的通路,并将通路与靶点导入 Cytoscape 软件绘制 KEGG 关系网络图。

2 结果

2.1 治伤风颗粒活性成分及相关靶点筛选结果

基于 TCMSP 数据库(以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq$

0.18为标准)和 Drugbank 数据库,筛选出治伤风颗粒的主要活性成分及作用靶点(见表1),有效成分最多的是甘草;删除重复成分后,得到活性成分共146种,其中中药成分142种,西药成分4种(对乙酰氨基酚、无水咖啡因、盐酸那可汀、马来酸氯苯那敏)。

表1 治伤风颗粒主要活性成分及靶点信息表

药物类别	药物	有效成分/种	有靶点匹配的成分/种	药物靶点/个
中药成分	葛根	4	4	97
	麻黄	23	22	498
	桂枝	7	6	74
	白芍	13	8	123
	大枣	29	19	123
	生姜	5	4	75
	甘草	92	88	1 769
	人参	22	17	256
	西药成分	对乙酰氨基酚	1	1
无水咖啡因		1	1	54
盐酸那可汀		1	1	15
马来酸氯苯那敏		1	1	4

2.2 疾病靶点

基于 GeneCards 数据库筛选出在感冒相关度得分均值(3.04分)以上的1418个基因作为疾病相关靶点基因。应用R软件绘制治伤风颗粒活性成分靶点基因与感冒靶点基因交集韦恩图,共得到117个共同靶点基因,见图1。

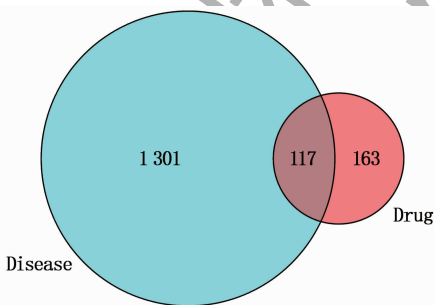


图1 治伤风颗粒与感冒作用靶点交集韦恩图

2.3 治伤风颗粒复方调控网络的构建

应用 Cytoscape 软件绘制治伤风颗粒抗感冒的复方调控网络,共得到258个节点及1114条边,见图2。从活性成分角度分析,含有活性成分最多的药物为甘草;度值最高的成分为槲皮素(MOL000098,度值65)、山奈酚(MOL000422,度值26)、木犀草素(MOL000006,度值24)、7-甲氧基-2-甲基异黄酮(MOL003896,度值18)、柚皮素(MOL004328,度值17)、延胡索碱(MOL000787,

度值16)、β-谷甾醇(MOL000358,度值16)和西药成分无水咖啡因(度值15)等,说明这些成分能够与较多的疾病靶点发生相互作用,可能是治伤风颗粒发挥抗感冒药效的重要成分。从靶点角度分析,PTGS2、HSP90AA1、ESR1、PTGS1、NOS2、PPARG、SCN5A、ESR2、MAPK14、ADRB2等靶点度值较高,这些靶点能与较多的药物成分发生相互作用。

2.4 PPI网络的构建

基于 STRING 数据库对117个交集靶基因进行分析,得到PPI网络图,该网络共有117个节点,728条边,平均度值为12.4,见图3。排名前15位的节点分别为IL-6、AKT1、INS、VEGFA、MAPK8、STAT3、MAPK1、IL-1β、EGFR、CCL2、PTGS2、APP、MMP9、HSP90AA1、ICAM1,这些靶点之间的相互作用关系紧密,属于关键靶点,可能在感冒的发生、发展及治疗中具有十分重要的意义。见图4。

2.5 GO富集分析

应用R软件将筛选得到的117个交集靶点进行GO富集分析,得到了生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3个方面的数据。BP涉及细胞对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、对细菌源性分子的反应(response to molecule of bacterial origin)、抗氧化反应(response to oxidative stress)等;CC包括膜筏(membrane raft)、膜微区(membrane microdomain)、膜区(membrane region)等;MF主要涉及儿茶酚胺结合(catecholamine binding)、细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、G蛋白偶联胺受体活性(G protein-coupled amine receptor activity)等。见图5。

2.6 KEGG通路富集分析

将筛选得到的117个交集靶点进行KEGG通路富集分析,共筛选出 $P < 0.05$ 和 $FDR < 0.05$ 的前20位显著富集通路,并将通路与靶点导入Cytoscape软件绘制KEGG关系网络图,其中富集基因较多的通路为流体剪切应力与动脉粥样硬化通路(Fluid shear stress and atherosclerosis)、AGE-RAGE信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)、IL-17信号通路(IL-17 signaling pathway)、MAPK信号通路(MAPK signaling pathway)等,见图6、7。

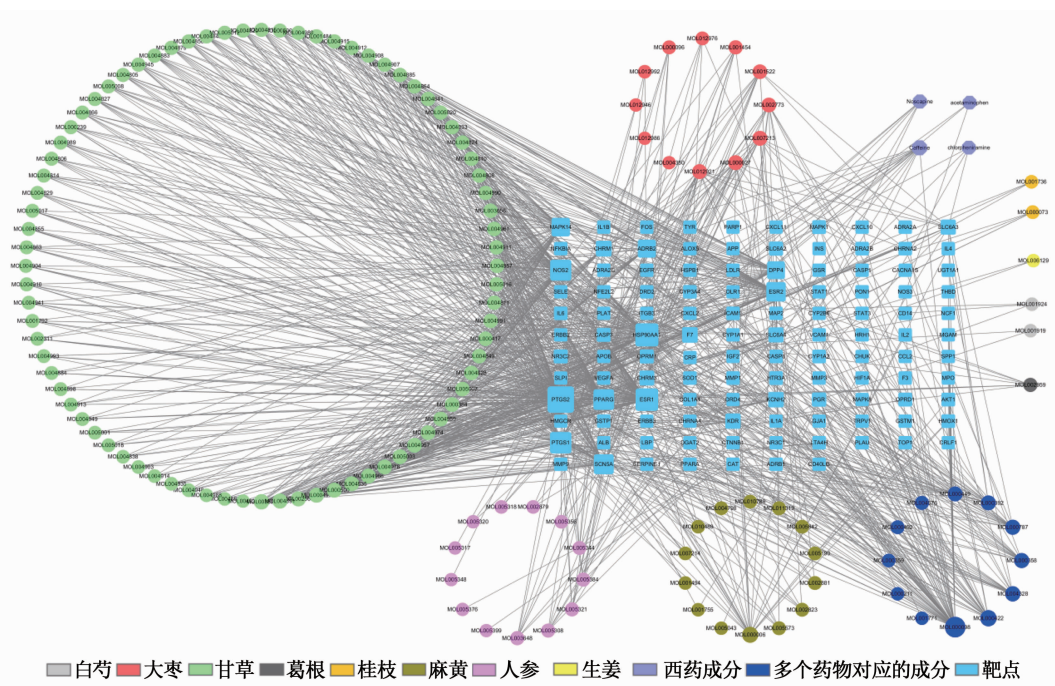


图 2 治伤风颗粒的复方调控网络图



图 3 治伤风颗粒 PPI 网络图

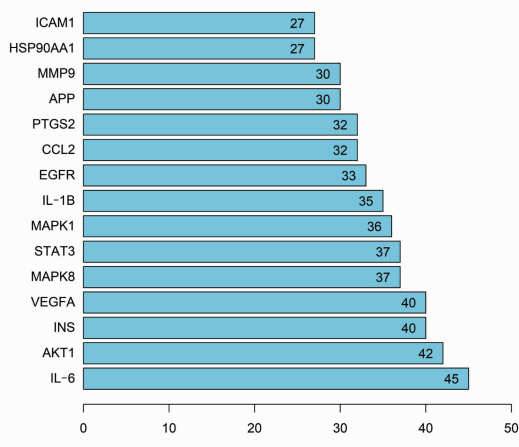


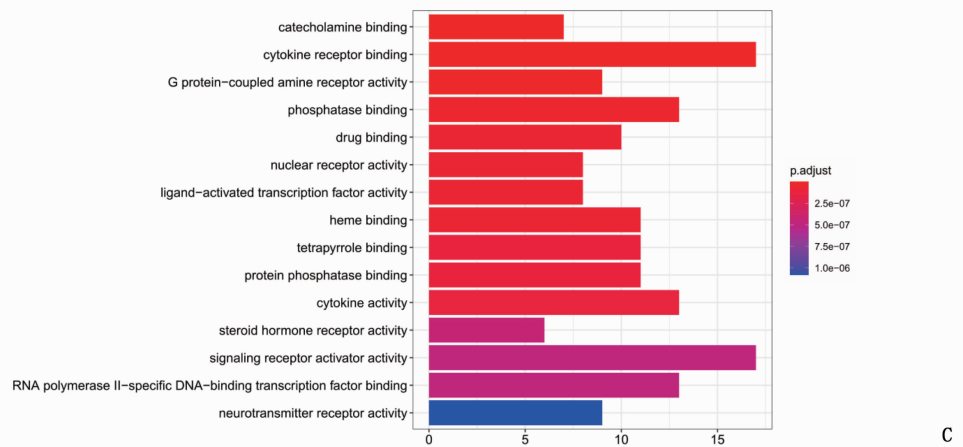
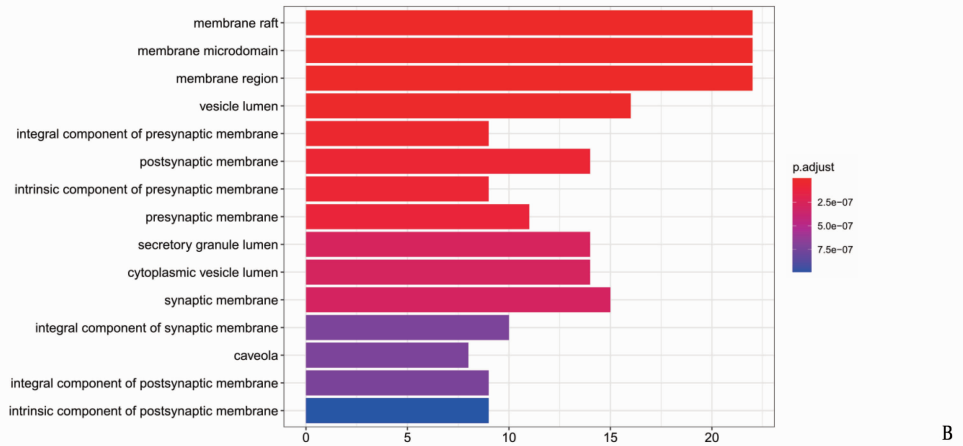
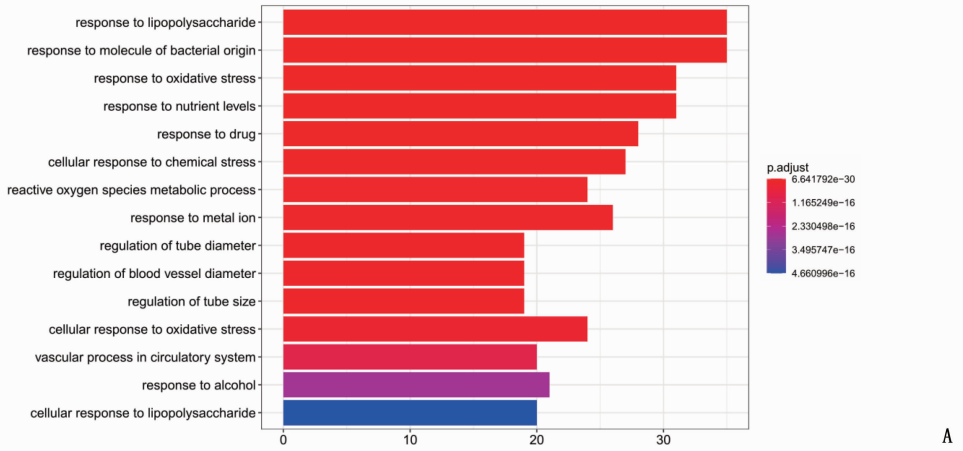
图 4 治伤风颗粒治疗感冒作用靶点频次分布图

3 讨论

本研究经筛选得到治伤风颗粒的活性成分 146 种,其中的中药成分槲皮素、木犀草素、山奈酚、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、柚皮素、延胡索碱、β-谷甾醇等可能是发挥抗感冒药效的关键成分。该复方中含有大量黄酮类成分,度值排名前 5 位的中药成分也均为黄酮类。现代药理研究^[4-5]表明,黄酮类成分具有明显的解热抗炎、增强免疫的作用,其中木犀草素在体内均有较强的抗炎活性^[6],可通过 AKT/Nrf2、NF-κB 途径对小鼠肺损伤发挥保护作用^[7];山奈酚能通过抑制促炎细胞因子和趋化因子而发挥抗炎作用^[8]。上述结果提示治伤风颗粒发挥抗感冒的作用可能与参与机体

炎症反应和调节免疫反应相关^[9]。此外,槲皮素在体内均可发挥抗病毒作用^[10];槲皮素-7-葡萄糖苷能够通过早期抑制病毒复制而治疗人鼻病毒 2(HRV2)引起的普通感冒^[11];柚皮素既能抑制气道黏蛋白 5AC 的分泌以降低痰液的黏稠度,又能促进气道纤毛的转运功能以促进痰液的排出,还能通过促进浆液分泌以稀释痰液,使痰液易于咳出,发挥显著的祛痰作用^[12]。

治伤风颗粒中的西药成分主要有对乙酰氨基酚、无水咖啡因、盐酸那可汀和马来酸氯苯那敏。对乙酰氨基酚具有解热、镇痛等作用,为临床常用的解热镇痛抗炎药^[13];氯苯那敏是一种氨基胺类抗组胺药,可抑制过敏反应,减少气道分泌物,缓解咳嗽症状^[14];盐酸那可汀为支气管解痉性镇咳



A: BP 富集分析; B: CC 富集分析; C: MF 富集分析。

图 5 治伤风颗粒治疗感冒作用 GO 富集分析图

药,能解除支气管平滑肌痉挛,抑制肺牵张反射引起的咳嗽;咖啡因在网络药理学中是度值最高的西药成分,作为一种中枢兴奋剂,咖啡因能增强解热镇痛药效并拮抗抗组胺药所致的嗜睡作用^[15]。通过 PPI 网络得到 IL-6、AKT1、INS、VEGFA、MAPK8 等 15 个关键靶点,可能在抗感冒药效产生过程中具有重要的作用。IL-6 为最核心靶点,与 45 个蛋白均有相互关联,其是一类多功能蛋白

质分子,参与机体的抗感染免疫和自身免疫^[16],研究^[17]表明抑制 IL-6 在治疗多种炎症性疾病中具有重要的作用。

GO 分析和 KEGG 通路富集分析得出治伤风颗粒抗感冒的生物过程和代谢通路,其生物学进程从细胞功能结构、机体代谢到应激反应等。IL-17 信号通路、Toll 样受体信号通路、NF-κB 信号通路、MAPK 信号通路等均被证实与免疫、炎症及

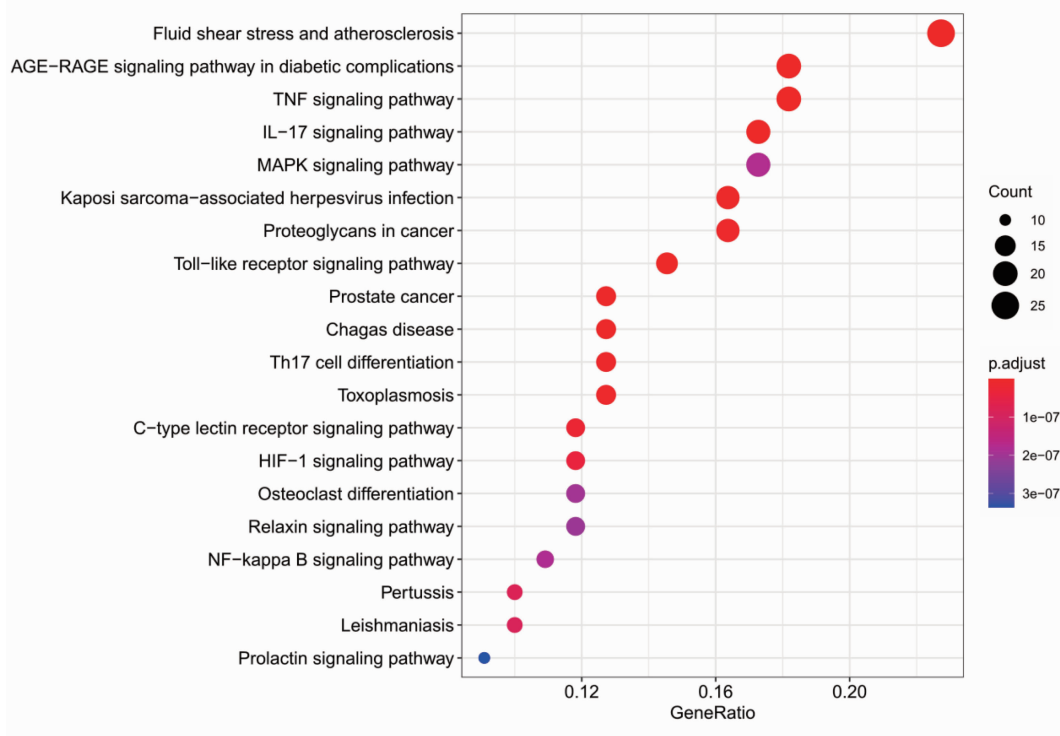


图 6 治伤风颗粒治疗感冒作用 KEGG 通路分析图

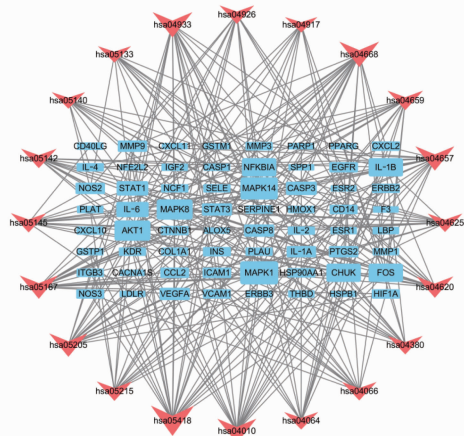


图 7 治伤风颗粒治疗感冒作用的 KEGG 关系网络图

细胞调节等功能相关,涉及 IL-6、IL-1 β 、MAPK1、MAPK8 等基因。研究^[18]表明,AGE-RAGE 信号传导途径与炎症密切相关,可激活 MAPK 和 NF- κ B 途径,影响免疫和氧化应激反应;NF- κ B 信号通路是先天性和适应性免疫反应的关键^[19-20];Toll 样受体能够参与机体急性上呼吸道炎性反应的病理生理过程^[21],还能够激活胞内转录因子 NF- κ B,引起 IL-6 等促炎因子的分泌,从而介导免疫^[22],在炎症、免疫细胞调节、存活及增殖中发挥显著的作用;MAPKs 能够参与炎症反应过程、调节炎症介质^[23]。此外,流体剪切应力与动脉粥样硬化通路、前列腺癌通路等也有较高的富集,说明

该复方的活性成分作用于多种类型的代谢通路,其发挥抗感冒疗效有着复杂的机制。

本研究基于网络药理学的方法探讨了治伤风颗粒治疗感冒的有效成分及作用靶点,并构建“活性成分-靶点-疾病”网络和“靶点-通路”网络,体现了中药多成分、多靶点、多通路协同发挥药效的特点。网络药理学在理论上为治伤风颗粒治疗感冒的药效物质及作用机制的探索提供了一些有利条件,但仍需进一步的实验研究,为其深入开发及临床合理应用提供依据。

参考文献

- [1] 匡宇明,张继荣,贺秀玲.普通感冒、甲型 H1N1 流感及新型冠状病毒肺炎患者用药比较[J].中国合理用药探索,2020,17(10):73-76.
- [2] 王琳.中西医结合治疗伤风感冒的临床疗效分析[J].世界中医药,2015,10(S1):606-606.
- [3] 陈丽,高莉莉,魏家嘉.治伤风颗粒治疗感冒的临床观察[J].长寿,2020(1):117-118.
- [4] 欧国灯,宁瑞仪,马鸿雁.HPLC 法测定大通治伤风颗粒甘草酸含量[J].中药材,2008,31(2):302-304.
- [5] 魏江存,欧和生,滕红丽,等.黄酮类成分抗炎活性及其作用机制的研究进展[J/OL].中华中医药学刊:1-15.[2021-02-02].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200817.1418.276.html>.
- [6] 罗子清,唐丽娟,刘云涛,等.基于网络药理学和分子对接探讨新香冲剂治疗流感的作用机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(7):2326-2337.

(下转第 41 面)

- 2013, 29(2): 11-12, 25.
- [7] RAJU S, DAVIS M, MARTIN A. Assessment of residual Thrombus after venous thrombolytic regimens[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2014, 2(2): 148-154.
- [8] PROCHASKA J H, LUTHER N, BRÄHLER M, *et al.* Acute deep vein thrombosis suppresses peripheral T cell effector function[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(5): 847-850.
- [9] DENNY N, MUSALE S, EDLIN H, *et al.* Iliofemoral deep vein thrombosis and the problem of post-thrombotic syndrome[J]. *Acute Med*, 2018, 17(2): 99-103.
- [10] LI Z, YANG C, FAN B, *et al.* Balloon-assisted catheter-directed thrombolysis: A novel approach for acute deep vein thrombosis in the lower extremities[J]. *J Intervent Med*, 2020, 3(1): 37-40.
- [11] 曹莉明, 徐树彬, 任伟强, 等. 经肺动脉置管溶栓治疗急性肺栓塞合并下肢深静脉血栓临床效果[J]. 《临床误诊误治》, 2019, 32(11): 60-65.
- [12] 林佳, 徐浩, 黄瑞, 等. AngioJet 装置在左下肢深静脉血栓综合治疗中的临床应用[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(9): 1570-1575.
- [13] 吴正阳, 张文广, 周朋利, 等. 球囊不同扩张时机在 cockett 综合征合并左下肢深静脉血栓中的对比观察[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(4): 299-301.
- [14] LANDOLFF Q, SEBAG F, COSTANZO A, *et al.* Covered stent implantation for treatment of iliac vein rupture during percutaneous left atrial appendage occlusion[J]. *JACC Case Rep*, 2020, 2(6): 894-897.
- [15] 张杰, 孙洋, 徐一丁, 等. 伴急性下肢深静脉血栓形成的 cockett 综合征髂静脉支架植入时机的选择[J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34(1): 23-26.
- [16] 戴爱明, 杨中芳, 张守梅, 等. 冠状动脉造影及支架植入术患者的护理安全管理[J]. 《实用临床医药杂志》, 2019, 23(23): 40-42.
- [17] LORENZATTI A, SERVATO M L. Role of anti-inflammatory interventions in coronary artery disease: understanding the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS)[J]. *Eur Cardiol*, 2018, 13(1): 38-41.
- [18] 李飞, 尚峰辉, 李玉鹏, 川芎嗪注射液联合利伐沙班对股骨颈骨折经髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的预防作用及对患者 D-二聚体、IL-6、IL-10 水平的影响[J]. *创伤外科杂志*, 2019, 21(5): 359-362.
- [19] JORDAN S C, CHOI J, KIM I, *et al.* Interleukin-6, A cytokine critical to mediation of inflammation, autoimmunity and allograft rejection: therapeutic implications of IL-6 receptor blockade[J]. *Transplantation*, 2017, 101(1): 32-44.
- [20] 杨威, 李晓强, 丁爱兴. 置管溶栓结合髂静脉支架治疗 cockett 综合征伴下肢深静脉血栓的近远期疗效[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(6): 661-667.
- [21] 顾燕妮, 谢春毅. 深静脉血栓形成炎症信号通路研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(1): 113-118.

(本文编辑: 陆文娟)

(上接第 23 面)

- [7] AZIZ N, KIM M Y, CHO J Y. Anti-inflammatory effects of luteolin: a review of in vitro, in vivo, and in silico studies[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 225: 342-358.
- [8] LIU B, YU H, BAIYUN R, *et al.* Protective effects of dietary luteolin against mercuric chloride-induced lung injury in mice: Involvement of AKT/Nrf2 and NF- κ B pathways[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 113: 296-302.
- [9] DEVI K P, MALAR D S, NABAVI S F, *et al.* Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 1-10.
- [10] 夏玉英, 贺颖颖, 张慧晔, 等. 基于网络药理学的感冒清热颗粒抗普通感冒作用靶点及机制研究[J/OL]. *微量元素与健康研究*; 1-4. [2021-05-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1081.R.20210409.1139.002.html>.
- [11] KINKER B. Quercetin: a promising treatment for the common cold[J]. *J Anc Dis Prev Rem*, 2014, 2(2): 1-3.
- [12] SONG J H, PARK K S, KWON D H, *et al.* Anti-human rhinovirus 2 activity and mode of action of quercetin-7-glucoside from *Lagerstroemia speciosa*[J]. *J Med Food*, 2013, 16(4): 274-279.
- [13] 李沛波, 王永刚, 吴灏, 等. 柚皮苷及其苷元柚皮素的呼吸系统药理作用研究概述[J]. *药学研究*, 2020, 39(5): 249-255.
- [14] 白庆云, 田锦鸿, 张娟, 等. 柚皮素及其结构修饰产物拮抗 APAP 所致的 L02 肝细胞损伤[J]. *宜春学院学报*, 2021, 43(3): 1-5.
- [15] 王莹莹. 孟鲁司特与氯苯那敏治疗小儿咳嗽变异性哮喘效果分析[J]. *吉林医学*, 2018, 39(6): 1085-1087.
- [16] 滕荣仕. 抗感冒药西药类成分临床应用新进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(95): 37-38.
- [17] 彭诚艺, 曾逸佳, 熊海均, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap HRMS 和网络药理学分析桑姜感冒注射液治疗普通感冒的物质基础及作用机制[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*; 1-18. [2021-02-02]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20210350>.
- [18] CONTI P, RONCONI G, CARAFFA A, *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(2): 327-331.
- [19] LOGAN S M, STOREY K B. Pro-inflammatory AGE-RAGE signaling is activated during arousal from hibernation in ground squirrel adipose[J]. *PeerJ*, 2018, 6: e4911.
- [20] 刘毅, 贾跃进. 基于网络药理学探讨《时病论》春温首方治疗流行性感的作用机制[J]. *中国民间疗法*, 2020, 28(20): 15-18.
- [21] DIDONATO J A, MERCURIO F, KARIN M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer[J]. *Immunol Rev*, 2012, 246(1): 379-400.
- [22] 张婷, 姜南, 姚坤, 等. 树突状细胞与 toll 受体研究新进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(7): 839-843.
- [23] XU J, BAI C, HUANG L, *et al.* Network pharmacology to dissect the mechanisms of Yinlai Decoction for pneumonia[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 168.
- [24] ZHI H, JIN X, ZHU H, *et al.* Exploring the effective materials of flavonoids-enriched extract from *Scutellaria baicalensis* roots based on the metabolic activation in influenza A virus induced acute lung injury[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 177: 112876.

(本文编辑: 梁琥)