

基于网络药理学和分子对接的复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的作用机制研究[△]

吴颖*,高艺菲,陶晓宇,郭思宇,金政森,伍超,王郝嘉,周纪颖,翟弋焱,吴嘉瑞[#](北京中医药大学中药学院,北京 102488)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)09-1040-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.004



摘要 目的:探讨复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的作用机制。方法:借助中药系统药理学数据库与分析平台筛选出复方一枝黄花喷雾剂的化学成分,在 Swiss Target Prediction 数据库中预测其成分的靶点,结合 GeneCards 等数据库中得到的上呼吸道感染相关靶点,将交集靶点与活性成分导入 Cytoscape 3.9.0 软件,获取成分-潜在靶点-疾病的相互作用网络,通过 STRING 数据库对交集靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析,筛选出关键靶点进行基因本体功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,并利用 AutoDockTools 1.5.7 软件对度值排序较高的核心成分及核心靶点开展分子对接预测其结合活性。结果:复方一枝黄花喷雾剂相关成分靶点与疾病靶点取交集后得 235 个基因靶点,作为复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染疾病的潜在靶点,构建 PPI 网络并进行拓扑分析后得到 95 个关键靶点;KEGG 富集分析结果显示,通路主要集中在磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(Akt)信号通路。分子对接结果显示,核心成分槲皮素、木犀草素等可与核心靶点前列腺素内过氧化物合酶 2、Akt1 和半胱天冬酶 3 等稳定结合。结论:研究结果预测并验证了复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的作用机制,为进一步深入研究奠定了基础。

关键词 复方一枝黄花喷雾剂;上呼吸道感染;网络药理学;分子对接

Mechanism of Fufang Yizhihuanghua Spray in the Treatment of Upper Respiratory Tract Infection Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

WU Ying, GAO Yifei, TAO Xiaoyu, GUO Siyu, JIN Zhengsen, WU Chao, WANG Haojia, ZHOU Jiying, ZHAI Yiyan, WU Jiarui (School of Chinese Material Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Fufang Yizhihuanghua spray in the treatment of upper respiratory tract infection. **METHODS:** Components of Fufang Yizhihuanghua spray were selected by using Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform. The targets were predicted in Swiss Target Prediction database. Combined with the upper respiratory tract infection-related targets obtained from GeneCards and other databases, the intersection targets and active components were imported into Cytoscape 3.9.0 software to obtain the interaction network of component-potential target-disease. Protein-protein interaction (PPI) analysis of intersection targets was performed by using STRING database. Key targets were selected for gene ontology functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. AutoDockTools 1.5.7 software was used to predict the binding activity of core components and core targets with high degree ranking. **RESULTS:** Totally 235 gene targets were obtained after the intersection of the relevant component targets and disease targets of FufangYizhihuanghua spray as potential targets for the treatment of upper respiratory tract infection. PPI and Topology analysis identified 95 key targets. KEGG enrichment analysis showed that the pathway was mainly concentrated in the PI3K-Akt signaling pathway. Molecular docking results showed that the core components such as quercetin and luteolin, can stably bind to the core targets such as PTGS2, Akt1, and CASP3. **CONCLUSIONS:** The results predicts and verifies the mechanism of Fufang Yizhihuanghua spray in the treatment of upper respiratory tract infection, and lays foundation for further research.

KEYWORDS Fufang Yizhihuanghua spray; Upper respiratory tract infection; Network pharmacology; Molecular docking

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82074284);国家中医药管理局高水平重点学科建设项目-临床中药学(No. zyyzdxk-2023257);北京中医药大学与企业联合项目(No. BUCM-2023-JS-FW-077)

* 本科在读。研究方向:中药学。E-mail:3544347376@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中成药上市后再评价研究。E-mail:exogamy@163.com

上呼吸道感染是由累及上呼吸道(包括鼻、鼻窦、咽、喉和气管)的感染引起的疾病,感染的病原体以病毒为主,且常会合并不同的症状,以头痛、发热、咳嗽、咽痛、肌肉酸痛和恶寒等为主要症状。该病发生率较高,全年皆可发病,冬春季较多。如果未及时治疗,上呼吸道感染常容易并发鼻窦炎、中耳炎、气管炎、支气管炎或肺炎;少数患者可能合并风湿病、肾小球肾炎和病毒性心肌炎,因此,临床上应给予足够的重视^[1]。中医学中谓之“伤风、伤寒、感冒、外感发热”等,属于“体虚感染”“久咳”等范畴,常因先天不足或后天疾病导致脏腑虚弱,肺脾肾气血不足,抵御外邪力弱,进而发病^[2]。在上呼吸道感染的临床治疗中,中医药的辨证论治优势由来已久。清热解毒法在中医治疗急性上呼吸道感染中应用广泛^[3]。复方一枝黄花喷雾剂具有清热抗病毒、宣散风热和清利咽喉的功效,由艾纳香、薄荷、荆芥、一枝黄花、连翘、山银花和紫萁贯众制成,其有效成分可参与机体调节,并通过多种成分和靶点的协同作用发挥治疗效果,其治疗上呼吸道感染的作用机制仍有待阐明。本研究结合网络药理学和分子对接方法,分析复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的分子作用机制,为进一步研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 复方一枝黄花喷雾剂相关成分的收集

以口服利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18为筛选条件,借助中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.temspe.com/temsp.php>)^[4]及查阅相关文献,检索得到与复方一枝黄花喷雾剂相关的所有化合物分子。

1.2 复方一枝黄花喷雾剂相关成分靶点的预测

通过TCMSP获得成分靶点,未查得的成分通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取二维化学结构数据^[5],并通过其Smiles结构序列号,在Swiss ADME(<http://www.swissadme.ch/>)中进行筛选^[6],选取胃肠吸收(gastrointestinal absorption, GI absorption)“High”以及DL预测(Lipinski, Ghose, Veber, Egan和Muegge)中具≥2个YES的成分^[7],而后使用Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)对筛选得到的成分进行靶点预测^[8],并通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)将靶点名转化为基因名。

1.3 疾病靶点查找

以“upper respiratory infection”为关键词,从GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)^[9]、人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM, <https://www.omim.org/>)^[10]、PharmGKB数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)^[11]与DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/>)^[12]中进行检索,筛选上呼吸道感染的靶点,并与复方一枝黄花喷雾剂相关成分的靶点进行比较,筛选出交叉基因作为复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染潜在的靶点。并利用Venny 2.1.0(<http://www.liuxiaoyu.com/>)构建Venn图。

1.4 构建成分-预测靶点网络和成分-潜在靶点网络

使用Cytoscape 3.9.0软件,构建复方一枝黄花喷雾剂的成分-预测靶点网络以及复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的成分-潜在靶点网络。该软件可以展示网络结构并进行数据分析和编辑,用于可视化生物通路和分子间相互作用网络^[13]。

1.5 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络

STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)能够利用直接或间接的相互作用数据来深入分析和预测蛋白质之间的相互作用信息。为了探索复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的潜在作用靶点,将“Homo sapiens”作为特定物种输入STRING数据库中进行综合搜索,获取复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染相关的PPI网络,并以0.4或更高的置信度过滤PPI^[14]。将得到的PPI导入Cytoscape 3.9.0软件构建与复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染相关的PPI网络,通过计算网络中的每个节点的度值、介度中心性(BC)及紧密度中心性(CC)等拓扑特征来评估其重要性,筛选出高于中位数的节点,作为治疗上呼吸道感染的靶点。

1.6 基因本体(GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

使用R Studio软件对复方一枝黄花治疗上呼吸道感染的关键靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。通过KEGG数据库可对目标基因主要参与的生化通路进行富集,通过KEGG代谢通路富集分析可研究出最重要的信号通路,再利用Cytoscape 3.9.0软件创建成分-关键靶点-核心通路网络,并根据成分与靶点的度值、BC值和CC值评估其拓扑特征,从而筛选出数值较高的前几位,认为是复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的核心成分与核心靶点^[15]。

1.7 分子对接方法

从PubChem数据库中下载核心成分的3D结构(sdf文件),借助建模软件Chem3D将sdf文件转为pdb格式,并从RSCB以及相关文献中获取靶点的蛋白构象^[16]。核心靶标的三维结构来自PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>),使用AutoDockTools 1.5.7软件对靶点加经验电荷、加H及整合非极性位点等。接着将核心成分导入,设置Grid Box位置和大小,使其刚好包含配体与受体^[17];记录盒子各项数据,进行分子对接,以Vina值≤-20.92 kJ/mol为标准;Vina值越低,表示亲和力越强,结合越稳定^[16]。将结合较稳定的结果导入PyMOL中,进行结合位点的可视化展示。

2 结果

2.1 复方一枝黄花喷雾剂的相关成分

按照筛选标准,在TCMSP数据库中得到一枝黄花相关成分11个,薄荷相关成分9个,荆芥相关成分10个,连翘相关成分19个;未查得的药物通过文献检索获取,筛选得到山银花相关成分4个,艾纳香相关成分33个,紫萁贯众相关成分13个。

2.2 复方一枝黄花喷雾剂成分-预测靶点网络图的构建

在Cytoscape 3.9.0软件中导入信息,构建成分-预测靶点网络,其中包含783个节点(圆形节点代表靶点,V形节点代表成分)和4086条边(成分与靶点间的联系),见图1。

2.3 复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染成分-潜在靶点网络的构建

在GeneCards数据库、OMIM数据库、PharmGKB数据库以及DisGeNET数据库中预测上呼吸道感染相关靶点共2145个。去除重复项后,将上呼吸道感染靶点与复方一枝黄花喷雾剂相关成分预测靶点取交集,共得到235个交集靶点,即为复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的潜在靶点。

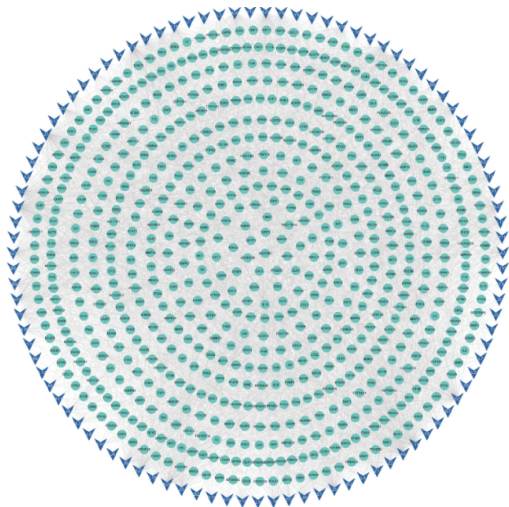


图1 复方一枝黄花喷雾剂的成分-预测靶点网络图

点基因。利用 Cytoscape 软件的“Merge”功能,成功构建复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的成分-潜在靶点网络图,见图2。该图展示了治疗过程中的各种要素及其相互关系,共包含 325 个节点。其中,菱形节点代表相关的疾病,圆形节点对应潜在的靶点,V形节点代表药物的有效成分。菱形节点外围绕着6个较大圆形节点,代表度值最高的前6个靶点,即雄激素受体(AR)、前列腺素-内过氧化物合酶2(PGCS2)、前列腺素-内过氧化物合酶1(PGCS1)、热休克蛋白90Alpha家族A类成员1(HSP90AA1)、蛋白激酶CAMP激活的催化亚基 α (PRKACA)及磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 γ (PIK3CG),以及2117条边(成分与作用靶点及疾病与靶点之间的联系)。

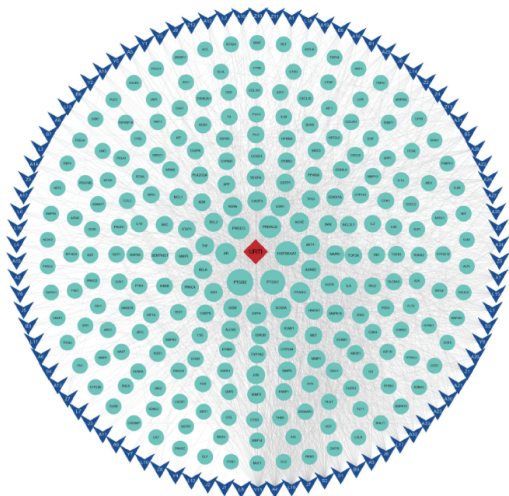


图2 复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的成分-潜在靶点网络图

2.4 复方一枝黄花治疗上呼吸道感染交集靶点 PPI 关系网络的构建

将 235 个交集靶点导入 STRING 数据库中,将得到的 PPI 关系数据导入 Cytoscape 3.9.0 软件中构建网络,该 PPI 关系网络共包含 235 个节点,7592 条边。根据网络的拓扑学性质,分析该 PPI 网络中节点的度值、BC 值以及 CC 值,以中位

数为标准,即度值 ≥ 54 ,BC 值 ≥ 0.00112996338761964 ,CC 值 ≥ 0.559808612 ,筛选出复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的关键靶点 95 个,见图3。

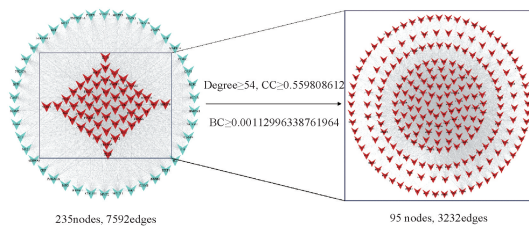


图3 交集靶点蛋白互作关系网络关键靶点筛选

2.5 关键靶点的 GO、KEGG 富集分析

使用 R 软件对复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的 95 个关键靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,见图4。(1)GO 功能富集分析:共得到 3619 个条目。气泡图中,气泡大小代表富集在基因上的条目数,气泡越大,表示条目越多;颜色代表 P 值大小,颜色越红表示 P 值越小,颜色越蓝表示 P 值越大。其中生物过程(BP)富集分析共得到 3230 个条目;细胞组成(CC)富集分析共得到 120 个条目;分子功能(MF)富集分析共得到 269 个条目。(2)KEGG 通路富集分析:共得到 178 个条目,图中的横坐标表示每个路径的富集记录数量,纵坐标表示路径名称,颜色表示路径富集程度,由蓝至红,富集程度越高。大部分的关键靶点主要在癌症信号通路和磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶 B(PI3K-Akt)信号通路。

2.6 复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染成分-关键靶点-核心通路网络的构建

选取 KEGG 富集程度排序居前 10 位的通路作为研究的核心通路,利用 Cytoscape 软件的“Merge”工具,构建成分-关键靶点-核心通路网络图,该图清晰地展示了复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的作用路径,见图5。在该网络图中,共识别了 222 个关键节点,其中包括以平行四边形表示的核心通路节点和以圆形表示的关键靶点节点,这些节点之间通过 1411 条边相互连接,形成了 1 个复杂的网络结构。

为了进一步筛选关键靶点和核心成分,进行了拓扑分析。通过设定严格的筛选标准,成功筛选出了 7 个关键靶点,分别是 PTGS2、HSP90AA1、PRKACA、AR、Akt1、CASP3 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)。上述靶点的度值按照从大到小的顺序进行排序,反映了其在网络中的重要性和影响力。

同时,根据相同的筛选标准,选取了度值、BC 值及 CC 值均高于中位数且度值 ≥ 23 的化合物作为核心成分。这些核心成分在网络中扮演着至关重要的角色,是复方一枝黄花喷雾剂发挥治疗作用的关键所在,分别为槲皮素、木犀草素、毡毛美洲茶素和汉黄芩素(度值从大到小排序),见表1。并构建复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染核心成分-核心靶点-核心通路网络图,见图6。

2.7 分子对接结果

取复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的核心成分与核心靶点,使用 AutoDock Vina 分别进行分子对接,以确认网络药理学的预测结果。对接结果表明,核心节点具有良好的结合活性,见表2。分子对接图见图7(棒状结构为小分子配体;橙色虚线表示氢键;右图粉色棒状代表受体结合位点的氨

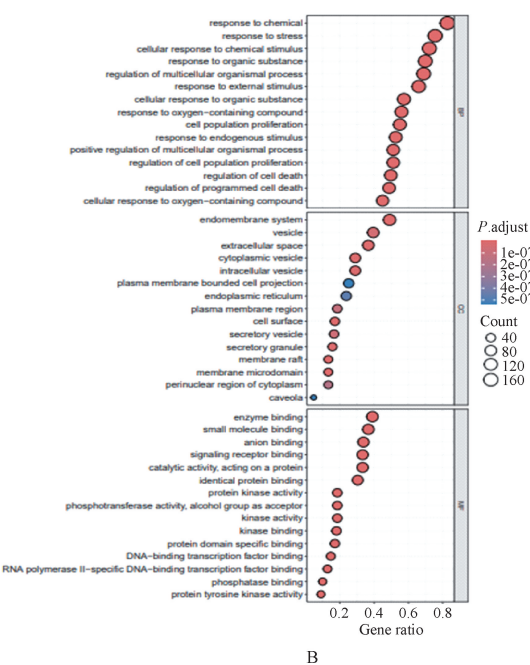
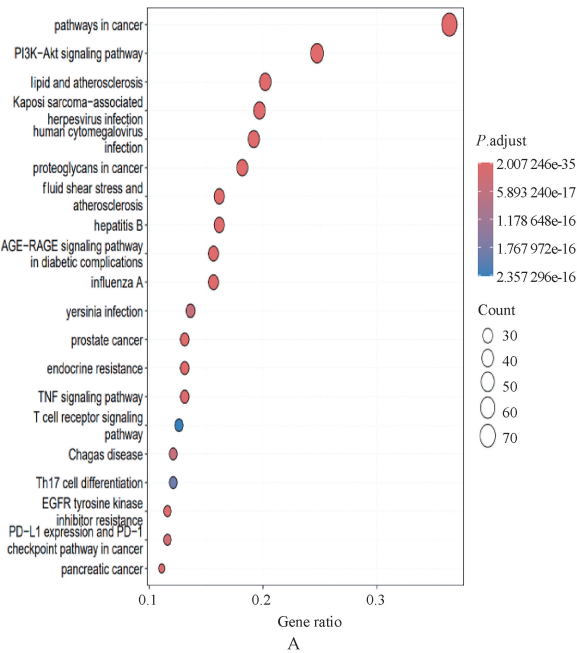


图4 复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染关键靶点的GO和KEGG分析

基酸;结合位点表面结构显示为透明层;受体其余部分显示为线性结构),使用PyMOL可视化具有高亲和力的目标化合物。

3 讨论

上呼吸道感染是常见的呼吸系统疾病,主要发生在秋冬季和气温变化明显的时候,儿童、老年人和免疫功能低下的人群更容易发病^[2,18]。中医学认为,上呼吸道感染属于体虚感染的范畴,与先天不足或后天疾病导致的脏腑虚弱、肺脾肾血不足有关。中医的辨证分型包括风寒感冒证、风热感冒证、暑邪感冒证和时疫感冒等,治疗常采用辛温解表、辛凉解表、清暑化湿和清热解毒的方法。中药在上呼吸道的治疗中

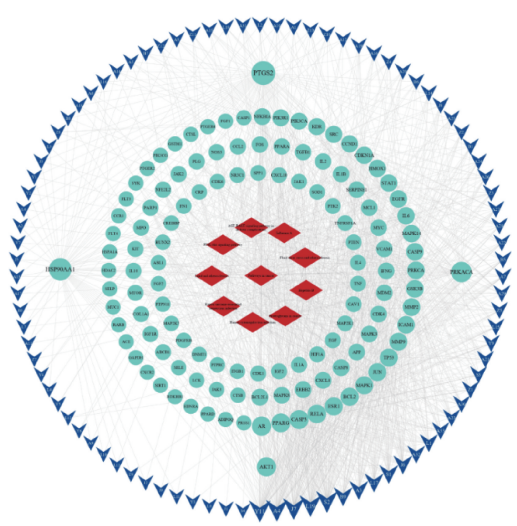


图5 复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的成分-关键靶点-核心通路网络图

表1 复方一枝黄花喷雾剂核心成分

CAS号	化合物	度值	结构式
117-39-5	槲皮素(Quercetin)	54	<chem>Oc1cc(O)c2c(c1)oc(O)c2</chem>
491-70-3	木犀草素(luteolin)	31	<chem>Oc1cc(O)c2c(c1)oc(O)c2</chem>
25739-41-7	毡毛美洲茶素(velutin)	23	<chem>COc1cc(O)c2c(c1)oc(O)c2CO</chem>
632-85-9	汉黄芩素(wogonin)	23	<chem>COc1cc(O)c2c(c1)oc(O)c2</chem>

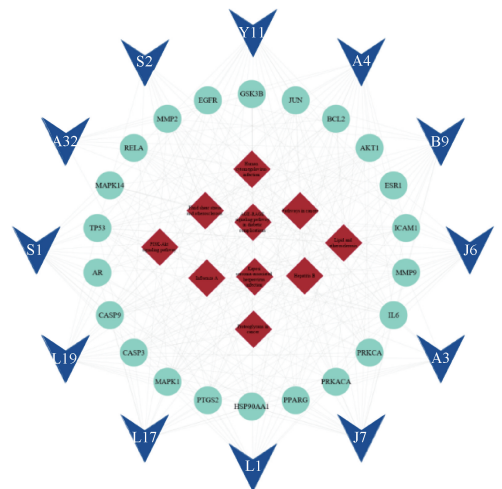
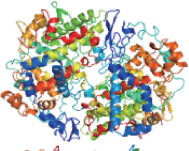
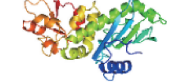
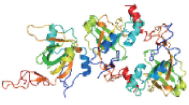
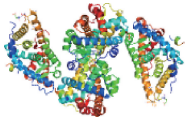
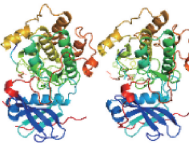
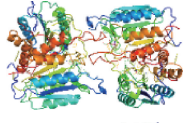
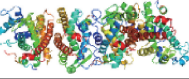


图6 复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的核心成分-核心靶点-核心通路网络图

具有较大优势,能够改善机体周身状态,提高免疫功能。复方一枝黄花喷雾剂是常用的中药制剂,具有清热解毒、宣散风热和清利咽喉等功效^[19]。

表 2 分子对接结果

序号	蛋白质	PDB 编号	蛋白质结构	对接的核心成分	结合能/(kJ/mol)
1	PTGS2	5kir		槲皮素	-40.58
				木犀草素	-39.33
				毡毛美洲茶素	-38.91
				汉黄芩素	-37.24
2	HSP90AA1	6ksq		槲皮素	-30.96
				木犀草素	-29.70
				汉黄芩素	-30.12
3	PRKACA	3ebe		槲皮素	-35.98
				木犀草素	-37.66
				汉黄芩素	-31.80
4	AR	5jjm		槲皮素	-38.49
				木犀草素	-39.33
				汉黄芩素	-35.98
5	Akt1	3ocb		槲皮素	-33.89
				木犀草素	-34.72
				汉黄芩素	-34.72
6	CASP3	3dek		槲皮素	-36.82
7	PPARG	1fm6		槲皮素	-33.89
				木犀草素	-36.40
				汉黄芩素	-36.82

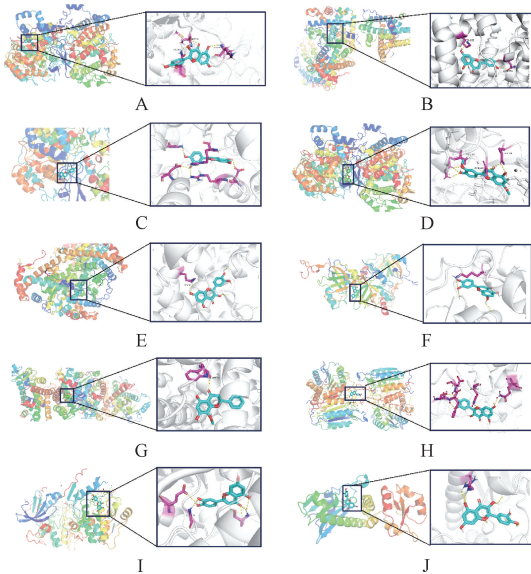
选出成分槲皮素、木犀草素、毡毛美洲茶素和汉黄芩素与靶点 PTGS2、HSP90AA1、PRKACA、AR、Akt1、PPKAG 和 CASP3 有较好的结合。其中,槲皮素能抑制炎症因子脂多糖诱导的中性粒细胞自发凋亡的延迟^[20];还能降低中性粒细胞对炎症因子的敏感性,从而产生抗炎作用,具有显著的抗菌、抗病毒、抗氧化、抗恶性肿瘤和免疫调节等多种药理作用^[21]。陈敏珠等^[22]的研究结果表明,木犀草素在一定剂量下对各种急性和慢性炎症模型有明显的抑制作用,抗炎作用发生迅速且持续时间长,具有非甾体抗炎药的特征。黄家望等^[23]的研究结果证实,木犀草素可抑制 A 型流感病毒 (IAV) 诱导的炎症细胞因子的释放,提示木犀草素可通过抑制感染后炎症细胞因子的释放来缓解 IAV 诱导的细胞炎症;炎症细胞因子的表达可能是衡量流感严重程度和药物治疗效果的重要指标。汉黄芩素可通过抑制病毒吸附、抑制病毒基因复制和蛋白质合成以及抑制神经氨酸酶活性来直接抗病毒;还能抑制免疫系统的炎症反应,通过调节炎症相关细胞因子的合成和释放、抑制炎症介质、抗氧化和破坏自由基来减轻病理损伤^[24]。毡毛美洲茶素也被发现具有一定的抗炎及抗病毒作用^[25]。杨欣等^[26]通过荧光实验发现,复方一枝黄花喷雾剂对组织蛋白酶 L 和人类免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 蛋白酶有潜在的抑制作用, HIV-1 蛋白酶是病毒复制过程中的关键酶之一,其活化可使 HIV-1 成熟为感染性病毒,抑制 HIV-1 蛋白酶可抑制病毒复制。以上结论充分证实了复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的物质基础。

本研究通过对成分靶点进行分子对接,以结合能 ≤ -20.92 kJ/mol 为标准,对接结果均 ≤ -20.92 kJ/mol,表明各成分与靶点发生作用的可能性较大。Akt1 作为复方一枝黄花喷雾剂的核心靶点,参与调节多种细胞过程,包括蛋白质合成、血管生成、细胞增殖和代谢等。有研究发现,Akt1 的显性阴性突变体可以抑制病毒的复制和释放,从而降低病毒的表达和感染^[27]。进一步通过 GO 和 KEGG 富集分析发现,复方一枝黄花喷雾剂的核心通路之一是 PI3K-Akt 信号通路。PI3K 是信号转导途径中的重要调节蛋白,Akt 是 PI3K 的下游磷酸化激酶,对细胞的生存和凋亡起着重要作用^[28]。PI3K-Akt 信号通路与炎症信号通路相互作用、紧密关联,并且在流感病毒感染过程中扮演重要角色。流感病毒可以通过影响 PI3K-Akt 信号通路下游关键分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的转录和表达来促进自身复制和增殖。此外,叉头框蛋白 O (FoxO) 转录因子家族在细胞凋亡过程中也具有重要作用。Akt 能够使 FoxO 转移到细胞质并丧失转录因子活性,无法再对细胞进行调控^[29]。以上核心靶点与核心通路可能是复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的潜在作用靶点和分子作用机制。

综上所述,本研究采用网络药理学和分子对接方法,揭示了复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的潜在作用机制,为后续的药物研发和治疗策略提供了有力的科学依据。

参考文献

- [1] 王吉耀. 内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:25-27.
- [2] 苏田,赵爱萍. 加减人参五味子汤治疗小儿反复呼吸道感染缓解期的临床疗效分析[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(22):128-130.
- [3] 徐桂琴,李哈,李雪苓. 清热解毒法在急性上呼吸道感染中的应用分析[J]. 中国中医急症,2017,26(8):1416-1417,1422.



A. PTGS2 与槲皮素;B. AR 与木犀草素;C. PTGS2 与木犀草素; D. PTGS2 与毡毛美洲茶素;E. AR 与槲皮素;F. PRKACA 与木犀草素;G. PPARG 与汉黄芩素;H. CASP3 与槲皮素; I. Akt1 与木犀草素;J. HSP90AA1 与槲皮素。

图 7 亲和力预测值较高的分子对接图

本研究筛选出复方一枝黄花喷雾剂治疗上呼吸道感染的预测成分,借助网络药理和生物信息对其成分、作用靶点和信号通路进行研究,构建成分-靶点-通路网络,通过拓扑分析筛

- [4] Kim, Ji Hwan. "The study on the selection of Sasang Constitution-specific herbs in [Dongyisusebowon Sinchuk-Bon] from TCMID and TCMSp." *Journal of Sasang Constitutional Medicine* 31 (2019): 19-33.
- [5] KIM S. Getting the most out of PubChem for virtual screening[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2016, 11(9): 843-855.
- [6] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Web Server issue): W32-W38.
- [7] 李建良, 王朝鲁, 蔡淑珍, 等. 基于网络药理学探讨全石榴“助胃火”治疗功能性胃肠病的作用机制[J]. *中成药*, 2019, 41(9): 2240-2245.
- [8] DAINA A, MICHELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [9] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.
- [10] AMBERGER J S, HAMOSH A. Searching online Mendelian inheritance in man (OMIM): a knowledgebase of human genes and genetic phenotypes[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2017, 58: 1.2.1-1.2.12.
- [11] BARBARINO J M, WHIRL-CARRILLO M, ALTMAN R B, et al. PharmGKB: a worldwide resource for pharmacogenomic information [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2018, 10(4): e1417.
- [12] PIÑERO J, QUERALT-ROSIACH N, BRAVO À, et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes [J]. *Database (Oxford)*, 2015, 2015: bav028.
- [13] DONCHEVA N T, MORRIS J H, GORODKIN J, et al. Cytoscape StringApp: network analysis and visualization of proteomics data [J]. *J Proteome Res*, 2019, 18(2): 623-632.
- [14] 张林华, 吴嘉瑞, 姜迪, 等. 基于网络药理学的“白芍-桂枝”药对治疗类风湿关节炎作用机制研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(9): 1057-1064.
- [15] 关键雷, 王秋园, 刘沛, 等. 基于网络药理学及分子对接探究复方“仙灵骨葆”治疗骨质疏松分子机制[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(2): 57-65.
- [16] 梁依芳, 翁婷婷, 许银银, 等. 基于网络药理学探究喜炎平注射液防治小儿支原体肺炎的分子机制及其药代动力学评价[J]. *中医儿科杂志*, 2022, 18(1): 38-47.
- [17] FORLI S, HUEY R, PIQUE M E, et al. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite [J]. *Nat Protoc*, 2016, 11(5): 905-919.
- [18] 陈越火, 于志臻. 老年患者医院获得性肺炎危险因素的研究进展[J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(02): 215-218.
- [19] 钟成梁, 沈雯, 蔡秋晗, 等. 治疗小儿急性上呼吸道感染中成药的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(8): 1600-1604.
- [20] 司丽君, 王雪, 王林林, 等. 槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(27): 26-29, 34.
- [21] 孙涓, 余世春. 槲皮素的研究进展[J]. *现代中药研究与实践*, 2011, 25(3): 85-88.
- [22] 陈敏珠, 金问桢, 戴琍明, 等. 木犀草素对炎症和免疫功能的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1986(1): 46-52.
- [23] 黄家望, 王康宇, 马心悦, 等. 基于 VEGF/PI3K/Akt/eNOS 信号通路探讨木犀草素干预 A 型流感病毒的作用机制[J]. *湖南中医药大学学报*, 2023, 43(9): 1584-1590.
- [24] 王羽依, 金叶智, 董莹莹, 等. 黄芩及其成分抗流感病毒感染的实验研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(27): 5365-5369.
- [25] XIE C H, KANG J, LI Z M, et al. The açai flavonoid velutin is a potent anti-inflammatory agent: blockade of LPS-mediated TNF- α and IL-6 production through inhibiting NF- κ B activation and MAPK pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(9): 1184-1191.
- [26] 杨欣, 李苏梅, 危英, 等. 复方一枝黄花喷雾剂抗 RNA 病毒蛋白酶活性的研究[J]. *沈阳药科大学学报*, 2023, 40(8): 1051-1056.
- [27] ESFANDIAREI M, LUO H L, YANAGAWA B, et al. Protein kinase B/Akt regulates coxsackievirus B3 replication through a mechanism which is not caspase dependent[J]. *J Virol*, 2004, 78(8): 4289-4298.
- [28] YARMOHAMMADI F, HAYES A W, KARIMI G. Natural compounds against cytotoxic drug-induced cardiotoxicity: a review on the involvement of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(3): e22683.
- [29] 方正远, 岳冬辉. PI3K/AKT 信号通路及流感病毒感染相关性研究[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(3): 370-372.

(收稿日期:2024-01-10 修回日期:2024-03-24)

(上接第 1039 页)

- [18] ZHANG S, GANG X, YANG S, et al. The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance in Metabolic Diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:678355.
- [19] CARBONE G, NELSON K, BAUMGARTNER C, et al. Endometriosis: Cell Death and Cell Signaling Machinery [J]. *Endocrinology*, 2023, 164(6): bqad057.
- [20] BO C, WANG Y. Angiogenesis signaling in endometriosis: Molecules, diagnosis and treatment (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(3): 43.
- [21] LIU H, ZHANG Z, XIONG W, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α promotes endometrial stromal cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis[J]. *Reproduction*, 2017, 153(6): 809-820.
- [22] MONNIN N, FATTET A J, KOSCINSKI I. Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement [J]. *Biomedicine*, 2023, 11(3): 978.
- [23] SEKIGUCHI K, ITO Y, HATTORI K, et al. VEGF Receptor 1-Expressing Macrophages Recruited from Bone Marrow Enhances Angiogenesis in Endometrial Tissues [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7037.
- [24] 曹立幸, 韩冰, 李同玺, 等. 活血化瘀、软坚散结法对子宫内膜异位症自然杀伤细胞活性影响的实验研究[J]. *河北中医*, 2004, 26(4): 311-313.
- [25] HO C Y, GU Q, HONG J L, et al. Prostaglandin E₂ enhances chemical and mechanical sensitivities of pulmonary C fibers in the rat [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(2 Pt 1): 528-533.
- [26] AROSH J A, LEE J H, BALASUBBRAMANIAN D, et al. Molecular and preclinical basis to inhibit PGE₂ receptors EP2 and EP4 as a novel nonsteroidal therapy for endometriosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(31): 9716-9721.
- [27] [27] BAKACAK M, ERCAN Ö, KÖSTÜ B, et al. The effects of thalidomide in a rat model of surgically-induced endometriosis[J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2015, 12(3): 125-131.

(收稿日期:2024-01-23 修回日期:2024-05-16)