

徐炎,韩晶,任晓婷,等. 基于网络药理学探讨土茯苓治疗发热的作用机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(10): 70-77.
Xu Y, Han J, Ren XT, et al. Study on the mechanism of glabrous greenbrier rhizome treatment action for fever based on network pharmacology [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(10): 70-77.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.10.010

基于网络药理学探讨土茯苓治疗发热的作用机制

徐炎¹, 韩晶¹, 任晓婷¹, 王雷¹, 王钺杰¹, 刘良¹, 姚博¹, 王中天¹, 孙丽平^{2*}

(1. 长春中医药大学, 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 长春 130021)

【摘要】 目的 基于网络药理学分析土茯苓治疗发热的作用机制。方法 使用 TCMSp 数据库, OB、DL 为指标筛选土茯苓的活性成份及靶点, 使用 uniprot 数据库转换为基因 Symbol, genecard 获取疾病相关基因并与土茯苓靶基因取交集, string 网站构建蛋白互作网络, 使用 R 软件进行 GO 和 KEGG 分析, Autodock Vina 软件进行分子对接。结果 土茯苓 12 个活性成份、对应 145 条基因 Symbol。共有 5 个核心成份和 5 个发热核心靶点。土茯苓可调节机体对外界刺激的反应、EGFR 抑制剂的耐药等, 分子对接验证核心成份和核心靶点具有强烈亲和力。结论 柚皮素、β-谷甾醇、槲皮素、薯蓣皂苷元、豆甾醇为土茯苓治疗发热的物质基础, 主要作用靶点为 IL-6、EGFR、CASP3、MYC 和 VEGFA。

【关键词】 网络药理学; 国医大师王烈; 土茯苓; 发热

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 10-0070-08

Study on the mechanism of glabrous greenbrier rhizome treatment action for fever based on network pharmacology

XU Yan¹, HAN Jing¹, REN Xiaoting¹, WANG Lei¹, WANG Yijie¹, LIU Liang¹, YAO Bo¹,
WANG Zhongtian¹, SUN Liping^{2*}

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China.

2. Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021)

【Abstract】 Objective We analyzed the mechanism of action of glabrous greenbrier rhizome in the treatment of fever based on network pharmacology. **Methods** We screened for the active components and targets of *Poria cocos* using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSp, <https://tcmsp.com/tcmsp.php>), with Oral bioavailability (OB) and Drug-likeness (DL) as indicators. We used the UniProt database to convert discovered entries to respective gene symbols, and then GeneCards to obtain disease-related information that intersects with glabrous greenbrier rhizome target genes. We then constructed a protein interaction network using the STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) Web resource and R software for Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis. AutoDock Vina software was used for molecular docking modeling simulations. **Results** Twelve active ingredients of *Poria cocos*, corresponding to 145 gene symbols were discovered in our analyses. Of these, five are core components of glabrous greenbrier rhizome and another five are fever core targets. glabrous greenbrier rhizome may affect regulation of the body's response to external stimuli and resistance to EGFR inhibitors.

【基金项目】 国家重点研发计划 (2017YFC1703202); 中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程) 王烈国医大师传承工作室 (2019-1243); 吉林省中医药科技项目 (2019023); 吉林省卫生计生委科技项目 (2018J106)。

【作者简介】 徐炎 (1988—), 博士研究生, 研究方向: 中医药防治小儿肺系疾病的基础与临床研究。E-mail: superxy@189.cn

【通信作者】 孙丽平 (1970—), 医学博士, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治小儿肺系疾病的基础与临床研究。

E-mail: slpwzt7063@163.com

Molecular docking simulations show a strong affinity for the core components and core targets. **Conclusions** Naringenin, β -sitosterol, quercetin, diosgenin, and stigmasterol are the primary core components of glabrous greenbrier rhizome treatment, and the main targets are IL-6, EGFR, CASP3, MYC, and VEGFA.

【Keywords】 network pharmacology; Chinese medicine master Wang Lie; bandit; fever

发热是最常见的疾病指征之一,也在世界范围内医疗咨询的首要原因^[1]。儿童因为其“纯阳之体”、“阳常有余,阴常不足”的生理病理特点,较之成人更容易罹患发热性疾病^[2]。据统计,以发热为主诉就诊的患儿约占儿科门诊量的 24.7%^[3],主要表现为腋温超过 37.3℃、肛温超过 37.7℃、口温超过 37.8℃,部分严重疾病治疗不及时可引起热性惊厥、神经系统损伤、残疾甚至死亡^[4]。所以,在发热初期或者低热期有效控制体温,对保护儿童神经系统及治疗原发疾病都有巨大好处。

国医大师王烈教授经 60 余年临床实践,发现土茯苓不仅可以治疗痛风^[5]、皮肤病^[6]、心血管病^[7]等疾病^[8],其在治疗各种原因引起的发热也有良好效果,每遇发热患儿,方中增加土茯苓清热,药到病除,效如桴鼓。

因发热有 50% 为感染性因素引起^[9],本研究着重探讨感染性原因引起的发热,探索五个感染性疾病:细菌性肺炎、急性扁桃体炎、急性下尿路感染、外阴阴道炎、细菌性腹泻,可覆盖大多数儿童发热的病因。其中细菌性肺炎是全球严重的健康问题^[10],是造成儿童死亡的首要因素^[11];急性扁桃体炎是儿童及青少年的常见病和多发病,极易引起风湿热、肾炎、心肌炎等并发症,扁桃体过度肿大可造成呼吸困难,引起呼吸暂停而危及生命^[12];急性下尿路感染是最常见的泌尿系统疾病,可引起菌血症、败血症、肾周脓肿等并发症,严重者可进展为肾衰竭^[13];外阴阴道炎是小儿及青少年女性最主要的生殖道感染性疾病之一,不及时治疗可严重威胁生殖健康^[14];细菌性腹泻是儿童消化系统最为常见的疾病,是导致婴幼儿营养不良的主要原因,持续性的腹泻可导致生长发育障碍^[15]。本研究使用网络药理学方法,探讨土茯苓治疗此五种疾病的具体机制。以期为土茯苓的进一步的临床、实验研究及新的药研发提供思路和依据,文章最后探讨了土茯苓治疗发热理论基础及热点问题。

1 材料和方法

1.1 实验材料

本研究中土茯苓的成份与靶点从 TCMSP 数据

库(<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)获取,疾病相关基因从 genecard 数据库(<https://www.genecards.org>)获取,靶点 Symbol 从 uniprot(<https://www.uniprot.org>)数据库获取,分子对接蛋白构象从 PDB(<http://www.rcsb.org>)网站获取,蛋白互作网络(PPI 网络)string(<https://string-db.org/>)网站制作,使用 Cytoscape(版本号:3.6.1)软件进行网络图的构建,使用 R(版本号:3.6.1)软件进行富集分析。

1.2 实验方法

1.2.1 土茯苓成份及靶点信息

以“土茯苓”为关键词搜索 TCMSP 数据库(<http://tcmispw.com/tcmisp.php>),并设定筛选条件为口服生物利用度(oralbioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 ,以确定可被人体吸收的活性成份^[5]。并在 Related Targets 栏目下根据上述活性成份获取相应靶点,并使用 uniprot 进行矫正。

1.2.2 疾病相关基因

以“Bacterial pneumonia、Bacterial diarrhea、Acute tonsillitis、Acute bacterial lower urinary tract infection、Vulvovaginitis”为关键词搜索 genecard 数据库(<https://www.genecards.org>)获取疾病相关基因。

1.2.3 网络模型的构建和分析

上述药物靶点和疾病基因取交集后使用 Cytoscape3.6.1 软件构图,并使用 NetworkAnalyzer 插件分析 Degree 值和 Betweenness Centrality。

1.2.4 基因本体(GO)富集和基因组百科全书(KEGG)通路富集

使用 R 软件中 ClutterProfiler 包进行 GO 富集分析和 KEGG 富集,设置 pvaluecutoff = 0.05, qvaluecutoff = 0.05^[16]。

1.2.5 分子对接

分子对接方法基于之前的研究^[17],IL-6(PDB ID:4CNI)、EGFR(PDB ID:5UG9)、CASP3(PDB ID:6CI0)、MYC(PDB ID:6C4U)、VEGFA(PDB ID:4WPB)蛋白均从 PDB(<http://www.rcsb.org>)网站获取。活性口袋大小均设置为 $x = 15, y = 15, z = 15$ 。Affinity 代表亲和力,亲和力越小代表相互作用越强。

2 结果

2.1 土茯苓活成份筛选

使用 TCMS 共筛选出 15 个活性成份,如表 1 所示。其中落新妇苷已经被证明可以抑制白介素 1 β (IL-1 β)、IL-6 mRNA 的表达^[18],增加 IL-10 的释放^[19],减少细胞凋亡的作用^[20]。 β -谷甾醇可以增强机体氧自由基(OFR)的清除能力,提升血清 NO 含量,抑制肿瘤坏死因子(TNF- α)的聚集与释放^[21-22]。柚皮素可以抑制 NF- κ B 途径的炎症细胞浸润、炎症介质的释放,抑制 TNF- α 的分泌和肺嗜中性粒细胞浸润^[23]。豆甾醇同样能抑制 NF- κ B 通路^[24],减少由脂多糖(LPS)诱导的环氧化酶-2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 的表达,同时通过减少 PGE₂ 和 NO 的释放^[25]。槲皮素可以抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧化酶 2(COX-2)和 C 反应蛋白(CRP)的水平^[26]。薯蓣皂苷元可通过抑制酪氨酸激酶 2(CK-2),激活 JNK、NF- κ B 和转录激活因子(AP-1),减少巨噬细胞产生的活性氧(ROS)、IL-1 和 IL-6 等炎症介质发挥抗炎作用^[27]。

2.2 土茯苓活性成份的核心成份

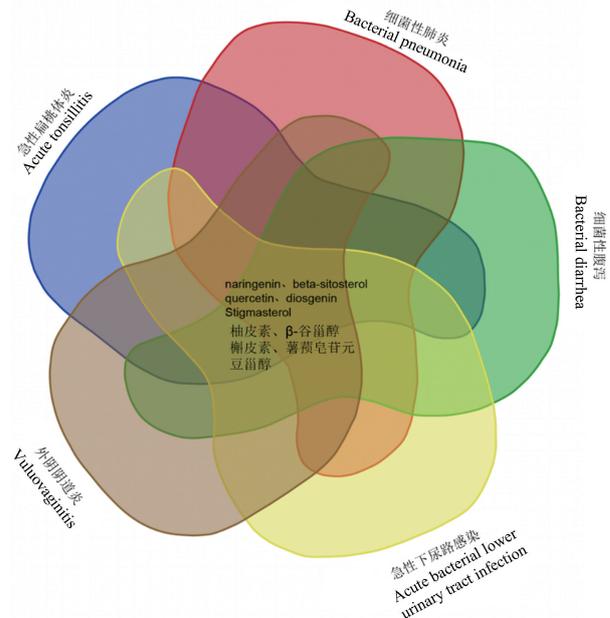
使用 TCMS 数据库筛选土茯苓活性成份靶点并使用 uniprot 逐一输入转换为基因 Symbol,其中落新妇苷未查询到靶点,新落新妇苷、异黄杞苷未查询到基因 Symbol,最终得到 12 个活性成份的 145 条基因 Symbol。使用 genecard 获取疾病相关基因,其

表 1 土茯苓活性成份

Table 1 Active ingredients of glabrous greenbrier rhizome

| 成份 ID Ingredient ID | 活性成份名称 Active ingredient name | 口服生物利用度 OB (%) | 类药性 DL |
|------------------------|--|-------------------|-----------|
| MOL013117 | 4,7-二羟基-5-甲氧基-6-甲基-8-甲酰基黄酮 4,7-Dihydroxy-5-methoxyl-6-methyl-8-formyl-flavan | 37.03 | 0.28 |
| MOL013118 | 新落新妇苷 Neoastilbin | 40.54 | 0.74 |
| MOL013119 | 沼菊素 Enhydrin | 40.56 | 0.74 |
| MOL013129 | (2R,3R)-2-(3,5-二羟基苯基)-3,5,7-三羟基苯并吡喃-4-酮 (2R,3R)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychroman-4-one | 63.17 | 0.27 |
| MOL001736 | (-)-花旗松素(-)-taxifolin | 60.51 | 0.27 |
| MOL000358 | β -谷甾醇 Beta-sitosterol | 36.91 | 0.75 |
| MOL000359 | 谷甾醇 Sitosterol | 36.91 | 0.75 |
| MOL004328 | 柚皮素 Naringenin | 59.29 | 0.21 |
| MOL000449 | 豆甾醇 Stigmasterol | 43.83 | 0.76 |
| MOL004567 | 异黄杞苷 Isoengelitin | 34.65 | 0.7 |
| MOL004575 | 落新妇苷 Astilbin | 36.46 | 0.74 |
| MOL004576 | 花旗松素 Taxifolin | 57.84 | 0.27 |
| MOL004580 | 顺式-二氢槲皮素 Cis-Dihydroquercetin | 66.44 | 0.27 |
| MOL000546 | 薯蓣皂苷元 Diosgenin | 80.88 | 0.81 |
| MOL000098 | 槲皮素 Quercetin | 46.43 | 0.28 |

中细菌性肺炎 2484 条、急性扁桃体炎 9137 条、急性下尿路感染 3977 条、外阴阴道炎 106 条、细菌性腹泻 2556 条。分别对药物靶点与疾病靶点取交集,摘出靶点对应的药物活性成份,发现土茯苓活性成份中有 5 个分别对五种疾病均起作用,分别为柚皮素、 β -谷甾醇、槲皮素、薯蓣皂苷元、豆甾醇,如图 1 所示,将此 5 个成份视为土茯苓治疗发热的核心成份。



注:重叠区域为共有区域。

图 1 土茯苓活性成份与五种疾病的韦恩图

Note: Overlapping area is the common area.

Figure 1 Venn diagram of the active ingredients of glabrous greenbrier rhizome and five diseases

2.3 土茯苓-靶点-基因-疾病网络

土茯苓-靶点-基因-疾病网络如图 2 所示,共有 111 个节点,460 条边。基于网络的 Degree 值和 Betweenness Centrality 值发现成份中同样为柚皮素、 β -谷甾醇、槲皮素、薯蓣皂苷元、豆甾醇的值最高,为核心成份。靶点中 PTGS1、PGR、RELA、NR3C2、AKR1B1 的值 Degree 值和 Betweenness Centrality 值最高,但靶点蛋白并不是单独存在的,蛋白与蛋白之前在体内存在着互相作用,并不能单以靶点在网络中的连接个数判断靶点蛋白的重要性,为进一步探索网络中靶点之间的相互作用,进行了进一步研究。

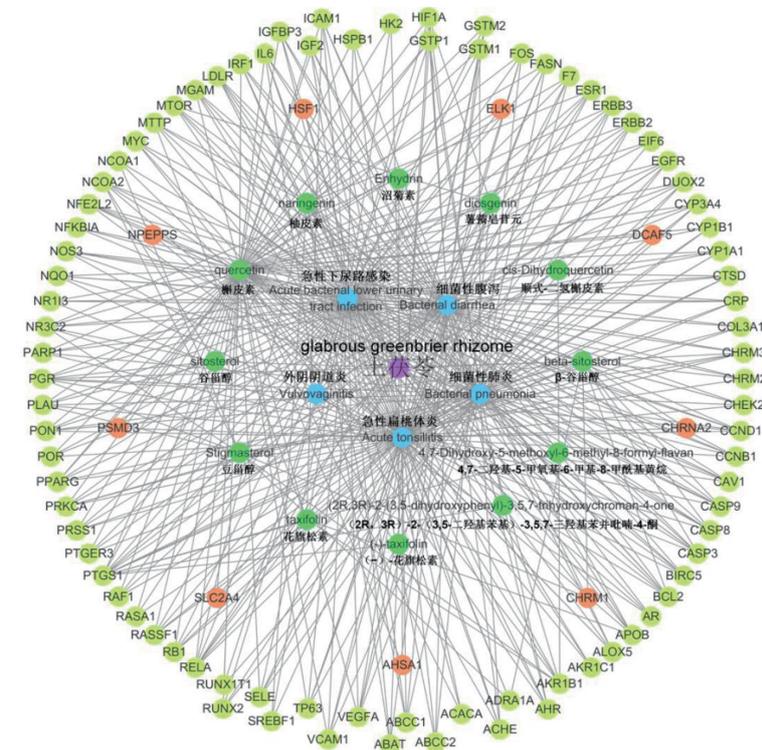
2.4 土茯苓-疾病 PPI 网络

蛋白质作为细胞活性和功能的执行者,并不是独立存在的,蛋白质与蛋白质之间的相互作用在生命过程的各阶段及维持内环境的稳态中发挥着重要的作用。为了解析土茯苓-疾病靶蛋白的互相作用方式,提取土茯苓靶点与五种疾病基因的交集信息,构建了土茯苓-疾病靶蛋白的 PPI 网络,如图 3 所示。根据 Degree 值和 Betweenness Centrality 值发现 IL-6、EGFR、CASP3、MYC、VEGFA 在土茯苓-疾病

PPI 网络中起到了重要作用。其中,IL-6 是具有多种生物学功能的细胞因子,参与炎症反应的多种过程,CASP3 是细胞凋亡的主要执行者,下调可显著减少炎症损伤程度^[28]。EGFR 能抑制脂多糖诱导的急性肺损伤,有助于降低炎症反应^[29-30]。MYC 可调节细胞增殖与细胞凋亡,同样与炎症的发生密切相关^[31]。VEGFA 可调低炎症因子 IFN- γ , IL4 和 IL17 A 的表达,从而减少炎症的发生^[32]。

2.5 GO 和 KEGG 富集分析

为进一步探索土茯苓-疾病靶点在体内生物过程的作用,将靶基因进行 GO-BP 和 KEGG 富集,如图 4 所示。GO-BP 中 response to xenobiotic stimulus 是指由于外来生物的复合刺激导致细胞或有机体的状态或活动(如运动、分泌、酶的产生、基因的表达等)发生变化的过程。由于感染多由于细菌、病毒等外源病原体侵袭所致,所以土茯苓所调控的基因在机体对外界反应过程可能存在着重要的作用。KEGG 中 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance 通路提示土茯苓可调节是 EGFR 抑制剂的耐药^[33],在前面已经提到调低 EGFR 可减少炎症的发生,而此处 KEGG 富集结果进一步证明了土茯苓可能还有



注:紫色:土茯苓;蓝色:疾病;绿色:活性成份;浅绿色:靶点(基因)。

图 2 土茯苓-靶点-基因-疾病网络

Note. Purple, Poria cocos. Blue, disease. Green, active ingredient. Light green, target (gene).

Figure 2 Glabrous greenbrier rhizome-target-gene-disease network

使已耐药的 EGFR 抑制剂敏化的作用。

2.6 土茯苓核心成份-靶点分子对接

以上研究已经证明了土茯苓治疗感染性疾病的核
心成份为柚皮素、 β -谷甾醇、槲皮素、薯蓣皂
苷元和豆甾醇,其主要作用的功能蛋白为 IL-6、
EGFR、CASP3、MYC 和 VEGFA。但结果均基于网络药理学

的模拟,有待验证。为进一步明确已得结论,采用
分子对接方法分别使用柚皮素、 β -谷甾醇、槲皮素、
薯蓣皂苷元和豆甾醇与 IL-6、EGFR、CASP3、MYC
和 VEGFA 进行对接验证,如图 5 所示。除薯蓣皂
苷元与 CASP3 对接的亲合力较弱之外,其他所有分子
均可与靶蛋白以强亲和力对接。

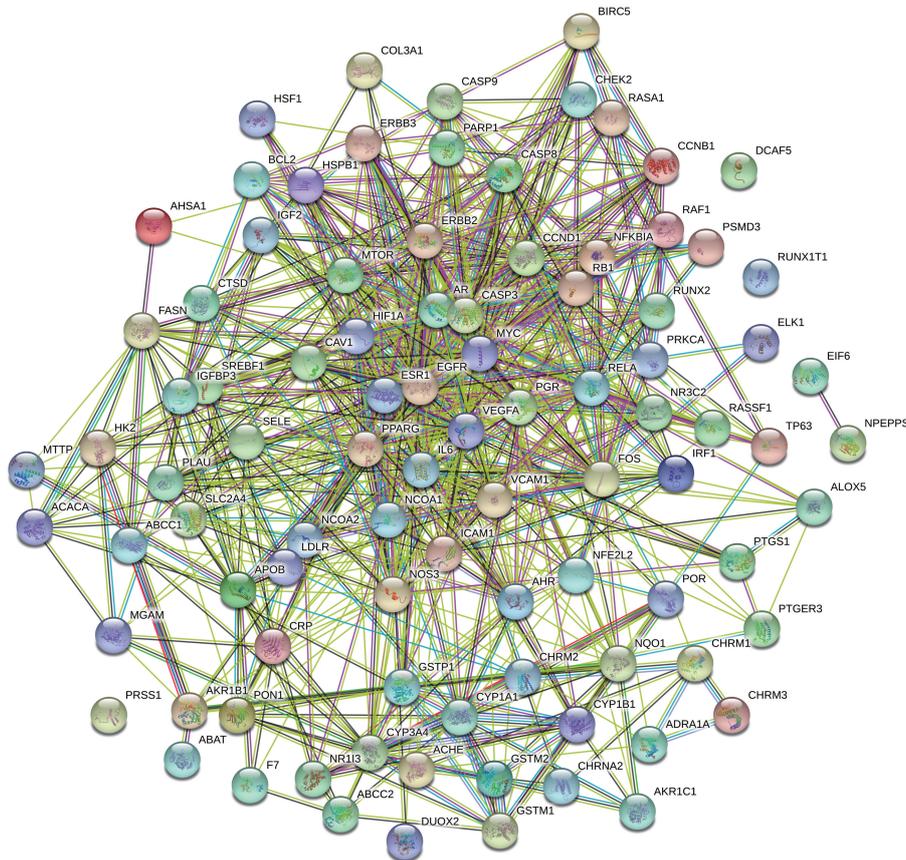


图 3 土茯苓-疾病 PPI 网络

Figure 3 Glabrous greenbrier rhizome-disease PPI network

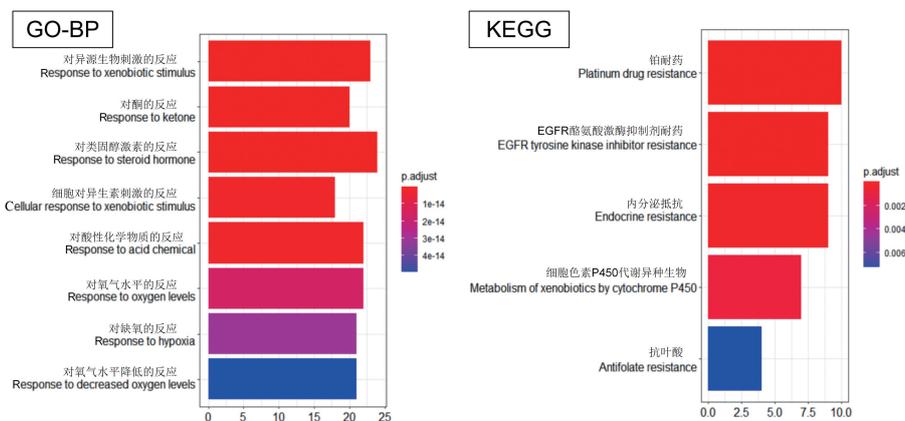
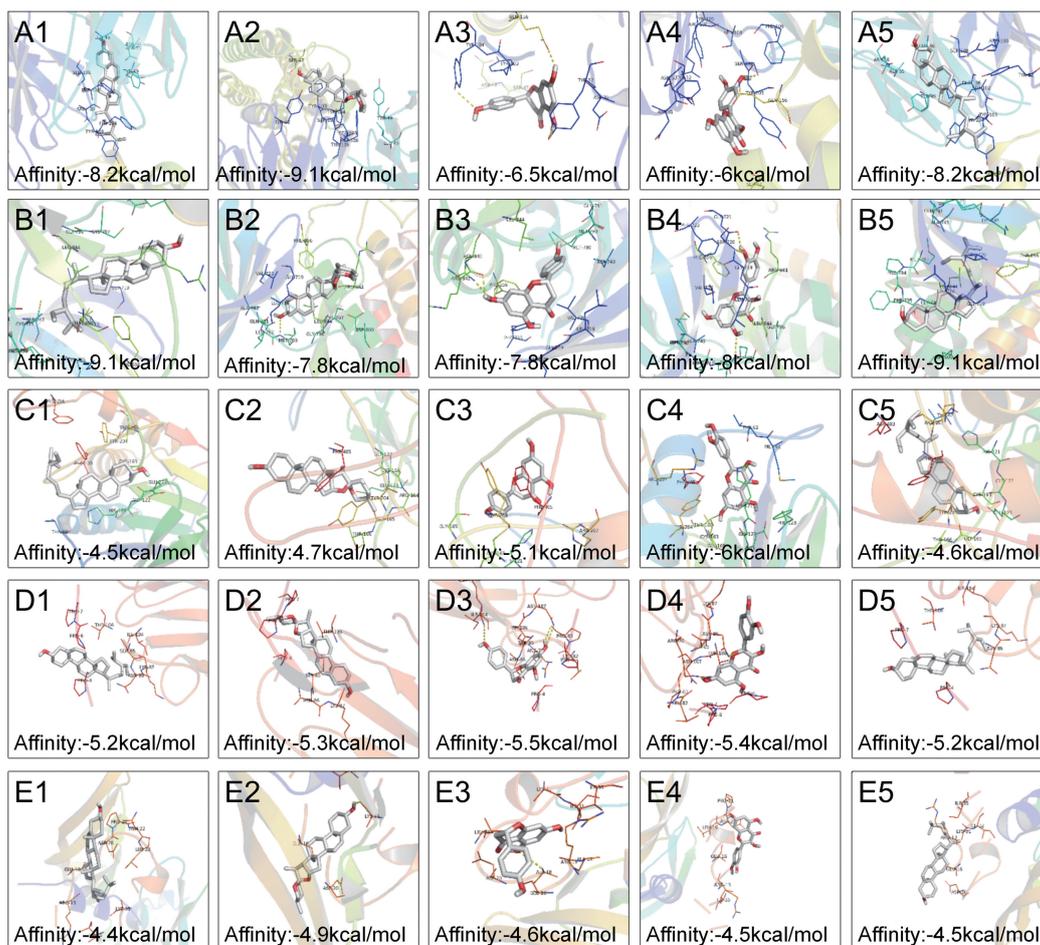


图 4 GO-BP 和 KEGG 分析

Figure 4 GO-BP and KEGG analysis



注: A: IL-6; B: EGFR; C: CASP3; D: MYC; E: VEGFA; 1: β-谷甾醇; 2: 薯蓣皂苷元; 3: 柚皮素; 4: 槲皮素; 5: 豆甾醇; Affinity: 亲和力。

图 5 土茯苓核心成份与靶蛋白分子对接

Note. A, IL-6. B, EGFR. C, CASP3. D, MYC. E, VEGFA. 1, β-sitosterol. 2, diosgenin. 3, naringenin. 4, quercetin. 5, stigmasterol. Affinity, Affinity.

Figure 5 Interaction of glabrous greenbrier rhizome with core components and target protein molecules

3 讨论

3.1 土茯苓治疗发热的理论基础

土茯苓出自《滇南本草》，味甘、淡，性平。有解毒，健脾除湿，通利关节之功效。王烈教授认为土茯苓退热之功有三，一为健脾退热：土茯苓具有健脾之功，脾为后天之本，脾健则水谷精微充足，宗气旺盛，正气充沛则驱邪有力，再则脾为肺之母，脾健则肺气充沛，呼吸有力，气有所运，卫有所固，外邪难以侵入。二为除湿退热：湿本黏滞重浊易化热，土茯苓本具“祛湿热，利筋骨”之功，王烈教授根据数十年临床经验，扩大了土茯苓的治疗范围，认为土茯苓全身之湿热都可除之，不仅关节而。三为益气退热：土茯苓又叫白

余粮，本为充饥之食物，可为人体提供能量所需，使脾胃有所运化，为气血津液的化生的物质基础，能补充人体精微物质，提升正气以祛邪退热。总之，王烈教授认为儿童发热性疾病，无论何种原因引起，都可用土茯苓退热，且效如桴鼓。

3.2 土茯苓治疗发热的物质基础和主要靶点

本研究通过 TCMSP 数据库以 OB>30% 和 DL>0.18 为指标筛选土茯苓的分子成份，初步筛选出 15 个主要成份。15 个成份对应的靶蛋白输入 uniprot 矫正后得到了 12 个成份的 145 个基因 Symbol。进一步使用 genecard 获取疾病基因与土茯苓成份进行交集后构建土茯苓-靶点-基因-疾病网络，发现柚皮素、β-谷甾醇、槲皮素、薯蓣皂苷元、豆甾醇的 Degree

值和 Betweenness Centrality 值最高,为土茯苓的核心成份。PPI 网络发现 IL-6、EGFR、CASP3、MYC、VEGFA 为土茯苓治疗发热的核心靶点,使用靶点富集 GO 分析的生物过程发现 response to xenobiotic stimulus 为主要的富集通路,KEGG 富集发现土茯苓可能还有使已耐药的 EGFR 抑制剂敏化的作用。最后,为了对已得出的结论进一步验证,使用柚皮素、 β -谷甾醇、槲皮素、薯蓣皂苷元和豆甾醇分别与 IL-6、EGFR、CASP3、MYC 和 VEGFA 进行分子对接,成功验证了成份与靶点的亲和力。总之,我们的研究认为土茯苓治疗发热的主要物质基础为柚皮素、 β -谷甾醇、槲皮素、薯蓣皂苷元和豆甾醇,主要靶点为 IL-6、EGFR、CASP3、MYC 和 VEGFA。

3.3 发热有益还是有害

由于复杂的炎症反应导致了热源性细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 的大量合成、释放和堆积^[34],进而导致热性惊厥、神经系统损伤、残疾甚至死亡的发生,发热一直被认为是威胁健康的症状或疾病。然而,现代研究同样证明了热源性细胞因子堆积的同时,先天免疫反应也会被迅速激活,进而消灭病原体,发热毫无疑问也是人体免疫机制的重要组成部分^[35]。关于发热对人体有益还是有害的争论似乎从未停止^[36]。本研究基于中医理论认为“火者,阳气也”、“少火之气壮…少火生气”、“人非此火,不能生养命根”,认为在五行生克制化范围内的火气,偏于补充人体阳气,能温阳周身,助人抗邪,实属大善。但《内经知要》也云:“但阳和之火则生物,亢烈之火反害物,故火太过则气反衰,火和平则气乃壮”,认为平和之火可增强人体正气,增加对病邪的抵抗力。亢烈之火不仅对人体无益,反而耗气伤津,加重病情,故临床仍需分辨平和之火和亢烈火。具体在发热病症中,本研究认为患病过程中维持一定体温对抗邪有益无害,只要控制恰当,不产生热性惊厥、神经损伤等并发症,发热的效果或可优于使用针药。

参考文献:

[1] Ogoina D. Fever, fever patterns and diseases called 'fever' -- a review [J]. J Infect Public Health, 2011, 4(3): 108-124.
[2] 林丽丽,汪受传.汪受传从祛邪安正辨证论治小儿发热[J].中华中医药杂志,2016,31(11):4556-4558.

[3] 姚弥,齐建光,闫辉,等.北京市某三甲医院普通儿科门诊就诊现况调查及分析[J].中国全科医学,2015,18(11):1288-1292.
[4] 罗双红,舒敏,温杨,等.中国 0 至 5 岁儿童病因不明急性发热诊断和处理若干问题循证指南(标准版)[J].中国循证儿科杂志,2016,11(2):81-96.
[5] 郭璐,夏道宗,骆叶姣,等.基于网络药理学探讨土茯苓治疗痛风的作用机制[J].中草药,2019,50(6):1413-1418.
[6] 杨贤平,张子圣,黄焕杰,等.国医大师禚国维应用土茯苓治疗皮肤病经验[J].环球中医药,2019,12(1):137-139.
[7] 孙晓龙,王宽宇,张丹琦.土茯苓注射液对大鼠血栓形成影响的实验研究[J].中国中医药科技,2004,11(4):229-231.
[8] 王德军,张利棕,方明笋,等.土茯苓对肾性高血压大鼠血压的调节作用和机制[J].中国比较医学杂志,2011,21(12):46-50.
[9] Launey Y, Nessler N, Mallédant Y, et al. Clinical review: fever in septic ICU patients--friend or foe? [J]. Crit Care, 2011, 15(3):222.
[10] Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease-implications for future research [J]. JAMA, 2001, 285(5):535-539.
[11] Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia [J]. Bull World Health Organ, 2008, 86(5):408-416.
[12] 樊长征,苗青,张琼,等.中医药防治成人急性扁桃体炎的优势与证据[J].中国中药杂志,2017,42(8):1430-1438.
[13] 唐国传.再发性尿路感染治疗研究进展[J].内科,2013,8(4):418-420.
[14] 钱华,徐荣华,鲁慧,等.1936 例儿童外阴阴道炎症状与病原体分析[J].皮肤性病诊疗学杂志,2013,20(3):169-171.
[15] 赵瑞珍,郑跃杰,陈乾,等.儿童细菌性腹泻病原菌分布及耐药性分析[J].中国微生态学杂志,2005,17(4):278-279.
[16] Yu G, Wang LG, Han Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. OMICS, 2012, 16(5):284-287.
[17] 刘妍如,唐志书,王梅,等.基于 TCMS 数据库中中药成分的新型冠状病毒 3CL 水解酶抑制剂虚拟筛选[J].中草药,2020,51(7):1694-1703.
[18] Huang H, Cheng Z, Shi H, et al. Isolation and characterization of two flavonoids, engeletin and astilbin, from the leaves of Engelhardia roxburghiana and their potential anti-inflammatory properties [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(9):4562-4569.
[19] Fei M, Wu X, Xu Q. Astilbin inhibits contact hypersensitivity through negative cytokine regulation distinct from cyclosporin A [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(6):1350-1356.

- [20] Yan R, Xu Q. Astilbin selectively facilitates the apoptosis of interleukin-2-dependent phytohemagglutinin-activated Jurkat cells [J]. *Pharmacol Res*, 2001, 44(2): 135-139.
- [21] 肖志彬, 刘小雷, 成日青, 等. β -谷甾醇对阿司匹林致胃黏膜损伤副作用及其药理作用的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(1): 148-152.
- [22] 吕经纬, 王佳婧, 胡刚. 谷甾醇-3-O-葡萄糖苷对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖、凋亡及胶原合成的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(12): 46-50, 114.
- [23] Chen Y, Wu H, Nie YC, et al. Mucoactive effects of naringin in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice and beagle dogs [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38(1): 279-287.
- [24] Gabay O, Sanchez C, Salvat C, et al. Stigmasterol: a phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(1): 106-116.
- [25] Pandith H, Zhang X, Thongpraditchote S, et al. Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 434-441.
- [26] García-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, et al. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 557(2-3): 221-229.
- [27] Jung DH, Park HJ, Byun HE, et al. Diosgenin inhibits macrophage-derived inflammatory mediators through downregulation of CK2, JNK, NF- κ B and AP-1 activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9): 1047-1054.
- [28] Shi S, Liu X, Li H. Downregulation of caspase-3 alleviates *Mycoplasma pneumoniae*-induced apoptosis in alveolar epithelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9601-9606.
- [29] 李小芳, 周锐, 李学斌. 表皮生长因子受体对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的抑制作用及对炎症反应的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(3): 241-244.
- [30] 李莉红, 皇甫冰, 高继萍, 等. EGFR, PDCD4, TGF- β 1, Smad3, Smad7 在中国地鼠口腔颊囊黏膜癌变过程中的表达研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(5): 64-70.
- [31] 章均, 王珊, 金先庆, 等. 儿童淋巴结肿大疾病中 c-myc 的检测及其意义 [J]. *重庆医科大学学报*, 2004, 29(3): 356-359.
- [32] Botta C, Misso G, Martino EC, et al. The route to solve the interplay between inflammation, angiogenesis and anti-cancer immune response [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2299.
- [33] 王小明, 余珊, 赵晓姬. miR-206 过表达靶向 VEGFA 对人肝癌 HepG2 细胞侵袭和迁移的抑制作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(8): 95-100.
- [34] 徐剑钦, 潘永明, 陈诚, 等. 细菌内毒素致 WHBE 兔致热敏感性的研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(11): 13-17.
- [35] Roth J, Blatteis CM. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever [J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(4): 1563-1604.
- [36] Harden LM, Kent S, Pittman QJ, et al. Fever and sickness behavior; friend or foe? [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50(7): 322-333.

[收稿日期]2020-03-17