

· 新冠肺炎防控与诊治 ·

基于网络药理学的金振口服液干预新冠肺炎的机制研究

蔡孟成^a, 俞超芹^b (海军军医大学: a. 基础医学院, b. 中医系, 上海 200433)

[摘要] **目的** 探讨金振口服液治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的分子靶点及可能机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)筛选金振口服液潜在的入血活性成分与靶点。通过 GeneCard 数据库检索 COVID-19 相关的靶点。利用 String 构建公共靶点的蛋白互作网络。利用 Bioconductor 数据库进行 GO 与 KEGG 富集分析。**结果** 根据口服生物利用度和药物相似性筛选出 141 种有效成分。从 GeneCard 数据库中获得 350 个与 COVID-19 直接相关的靶基因, 从组分靶点与疾病靶点 PPI 网络的交叉点获得 47 个基因。这些基因主要参与细胞内脂多糖反应、氧化应激反应等生物学过程。分子功能主要与细胞因子受体结合、细胞因子活性、受体配体活性等有关。活性物质主要作用于 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、甲型流感等信号通路。**结论** 金振口服液中的化合物可能通过抗病毒、抗炎对新冠病毒导致的感染、炎症以及肺损伤疾病具有潜在的治疗作用。

[关键词] 金振口服液; 新型冠状病毒肺炎; 网络药理学

[中图分类号] R285.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2020)03-0193-09

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202003163

Mechanism of Jinzhen oral liquid in treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology

CAI Mengcheng^a, YU Chaoqin^b (a. Basic Medicine School, b. Department of Traditional Chinese Medicine, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the molecular targets and related potential pathways of Jinzhen oral liquid in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Methods** The potential blood-entry active ingredients and targets of Jinzhen oral liquid were retrieved by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). COVID-19 related gene targets were retrieved through GeneCard. Protein-protein interaction network of common targets was constructed by String. Gene Ontology, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway analysis of the intersection network were conducted by Bioconductor Database. **Results** 141 active ingredients were screened according to oral bioavailability and drug similarity. 350 target genes directly related to COVID-19 were obtained from the GeneCard. 47 genes were obtained from the intersection of component-target and disease-target. These genes were mainly involved in response to lipopolysaccharide, oxidative stress and other biological processes. Molecular functions were mainly related to cytokine receptor binding, cytokine activity, receptor ligand activity, etc. The active ingredients were related to IL-17 signaling pathway, TNF and Influenza A signaling pathway, etc. **Conclusion** The possible active compounds of Jinzhen oral liquid could be anti-viral and anti-inflammatory that could have potential therapeutic effect against virus infection, lung injury and inflammation caused by SARS-CoV-2.

[Key words] Jinzhen oral liquid; COVID-19; network pharmacology

2019年12月,湖北省武汉市爆发新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”, coronavirus disease 2019, COVID-19),由于新型冠状病毒(SARS-CoV-2)传染力强、传播范围广,我国将新冠肺炎定义为急性

呼吸道传染病并按甲类传染病进行管理。有效的管控措施使得目前国内疫情得到了一定控制,但中、重症患者的治疗情势依然严峻复杂^[1-2]。

金振口服液由羚羊角、平贝母、大黄、黄芩、牛黄、青礞石、生石膏、甘草八味中药构成,具有清热解毒,祛痰止咳的功效,主要用于急性支气管炎符合痰热咳嗽者,表现为发热、咳嗽、咳吐黄痰;现代药理学研究表明,金振口服液中含有芦荟大黄素、大黄酚、黄芩素等成分^[3-4]。目前,金振口服液已经成为援助一线的重要物资^[5]。此外,在第四期

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573585)

[作者简介] 蔡孟成, 2015级中医八年制学员, Email: caimengcheng@126.com, Tel: 15821632617

[通讯作者] 俞超芹, 教授, 研究方向: 中医药防治疾病临床和基础研究, Email: chqyu81@163.com, Tel: (021)81867311

中国新冠疫情防控经验国际分享交流会上,钟南山院士指出金振口服液具有较好的体外抗病毒与抗炎活性,其 TC_{50} 值为 29.44 mg/ml, EC_{50} 值为 5.85 mg/ml, SI 值为 5.03。本文旨在通过对金振口服液进行网络药理学分析,以期明确其物质基础及可能的作用机制,为抗疫贡献一份力量。

1 材料与方法

1.1 药物靶点筛选

本研究采用计算系统生物学实验室的中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 检索中药羚羊角、平贝母、大黄、黄芩、牛黄、青礞石、生石膏、甘草的活性成分。因石膏、青礞石和羚羊角作为矿物类和动物类药材的特殊性,故本文方法暂时未将其纳入分析范围^[6]。根据化合物口服生物利用度 (OB) 与类药性 (DL) 进行筛选, OB 阈值设为 $OB \geq 30\%$, DL 阈值设为 $DL \geq 0.18$, 最终筛选出 154 个化合物, 入血化合物 141 个并采用 TCMSP 数据库获得对应的靶点。

1.2 疾病靶点的收集

以 novel coronavirus pneumonia 为关键词检索 GeneCard (<https://www.genecards.org/>) 数据库, 收集与新冠肺炎相关的作用靶点。

1.3 构建化合物-靶点网络

为明确疾病靶点与药物靶点之间的关系, 将两部分靶点进行交集, 输入 Cytoscape3.6.1 软件构建出化合物-靶点网络。Cytoscape 软件的核心架构是网络, 每个节点是基因或分子, 节点与节点之间的连接代表这些生物分子之间的相互作用, 节点的度值代表网络中节点与节点相连的数目。

1.4 构建蛋白互作网络

为更深层次探究靶点之间的相互作用关系, 将交集所得的共同靶点上传至线上软件 STRING10.5 (<http://string db.org>), 构建蛋白互作网络。物种选择为 Homosapiens, 参数保持默认设置, 获取 PPI 网络。

1.5 生物过程与通路分析

利用 R Project 中的 org.Hs.eg.db 程序包 (HYPERLINK <http://www.bioconductor.org/packages/release/data/annotation/html/org.Hs.eg.db.html>) 将基因 symbols 转变为 Entrez IDs, 进而利用 clusterProfiler 程序包 (3.6 版) (HYPERLINK [http://bioconductor.org/packages release/bioc/html/clusterProfiler.html](http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/clusterProfiler.html)) 对网络进行 GO 分析和 KEGG 通路分析。设定 $P < 0.05$,

并按照涉及的靶点数目多少进行排序, 获取 GO 富集分析中分子功能、细胞组成和生物过程的前 15 个条目以及 KEGG 富集的前 20 条信号通路。

2 结果

2.1 筛选药物活性成分

通过 TCMSP 检索到平贝母、大黄、黄芩、牛黄、甘草中化合物共 580 种: 其中 46 个来自平贝母, 92 个来自大黄, 143 个来自黄芩, 19 个来自牛黄, 280 个来自甘草。以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 筛选出化合物 158 种: 其中 9 个来自平贝母, 16 个来自大黄, 36 个来自黄芩, 5 个来自牛黄, 92 个来自甘草。入血成分 144 种: 7 个来自平贝母, 10 个来自大黄, 32 个来自黄芩, 5 个来自牛黄, 90 个来自甘草。其中, β -谷甾醇为平贝母、黄芩、甘草的共有成分。部分化合物见表 1。

表 1 金振口服液部分活性成分

化合物编号	化合物名称	口服生物利用度	类药性
MOL008839	脱氧胆酸甲酯	34.63	0.73
MOL008845	脱氧胆酸	40.72	0.68
MOL008846	ZINC01280365	46.38	0.49
MOL000953	CLR	37.87	0.68
MOL001004	天竺葵素	37.99	0.21
MOL010176	莨菪碱	36.81	0.71
MOL010193	七环碱	69.46	0.43
MOL010197	去氢贝母碱	52.43	0.67
MOL004440	贝母辛碱	57.40	0.81
MOL009593	去氢浙贝母碱	60.07	0.67
MOL002235	泽兰黄醇素	50.80	0.41
MOL002259	葡萄糖苷	41.65	0.63
MOL002268	大黄酸	47.07	0.28
MOL002280	Torachryson-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74
MOL002281	决明内酯	46.46	0.24
MOL002288	大黄素-1-O-beta-D-葡萄糖苷	44.81	0.80
MOL002297	胡萝卜甙	35.89	0.70
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000471	芦荟大黄素	83.38	0.24
MOL000096	(-)-儿茶素	49.68	0.24
MOL001689	金合欢素	34.97	0.24
MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.23
MOL000228	(2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基铬-4-酮	55.23	0.20
MOL002714	黄芩素	33.52	0.21

(续表 1)

化合物编号	化合物名称	口服生物利用度	类药性
MOL002909	5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮	33.82	0.45
MOL002910	红花素	41.15	0.24
MOL002913	二氢黄芩苷	40.04	0.21
MOL002914	枇杷内酯(黄烷酮)	41.35	0.24
MOL002915	丹参素	49.07	0.33
MOL002917	5,2',6'-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮	45.05	0.33
MOL002925	5,7,2',6'-四羟基黄酮	37.01	0.24
MOL002927	黄芩黄酮II	69.51	0.44
MOL002928	千层纸黄素A	41.37	0.23
MOL002932	二甲氧基黄酮	76.26	0.29
MOL002933	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	36.56	0.27
MOL002937	二氢木蝴蝶素	66.06	0.23
MOL000525	去甲汉黄芩素	39.40	0.21
MOL000552	5,2'-二羟基-6,7,8-三甲氧基黄酮	31.71	0.35
MOL000073	表儿茶素	48.96	0.24

2.2 化合物-靶点网络构建

采用 Cytoscape3.6.1 软件构建的化合物-靶点网络包含 140 个化合物节点、47 个靶点节点和 483 条边,用紫色节点表示甘草中的化合物,深绿色节点表示黄芩中的化合物,橙色节点表示大黄中的化合物,红色节点表示平贝母中的化合物,黄色节点表示共有化合物,浅绿色节点表示靶点(图 1)。

依据网络拓扑学性质可知,有较多节点的化合物或药物靶点在整个网络中可能起到关键作用,因此,本研究筛选节点度较大的节点进行分析。表 2 列出了化合物-靶点网络中的关键节点及其拓扑学性质。排名前 5 位的化合物分别为槲皮素(querctetin)、汉黄芩素(wogonin)、山奈酚(kaempferol)、柚皮素(naringin)、甘草查尔酮 A(licochalcone a)。分别能与 38 个、13 个、13 个、11 个、9 个靶点蛋白发生作用。从靶点的角度看,度值排名前 5 位的是前列腺素过氧化物合酶 2 (PTGS2)、一氧化氮合酶 (NOS2)、过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPARG)、前列腺素过氧化物合酶 1 (PTGS1)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14), 分别能与 114 个、84 个、72 个、70 个和 50 个化合物发生相互作用,体现了中药多靶点的特性。

2.3 PPI 网络的构建与分析

应用 STRING 软件构建 PPI 网络(图 2),在此网络图中包含 49 个节点,1 186 条边,同时得到网络中关键靶点的频次(图 3)。根据“度值>均值”筛选出关键节点 26 个,包括: MAPK3、MAPK8、IL6、CASP3、IL10、MAPK1、CXCL8、CCL2、IL1B、PTGS2、IFNG、IL4、FOS、ICAM1、IL2、MAPK14、EGFR、RELA、CASP8、CAT、STAT1、BCL2L1、HMOX1、NOS2、PPARG、CXCL10。度值最高的是 MAPK3 和 MAPK8,度值为 40;其次为 IL-6,度值为 39;CASP3 度值为 38。度值大的靶点提示在网络调控中起着关键作用,度值大的靶

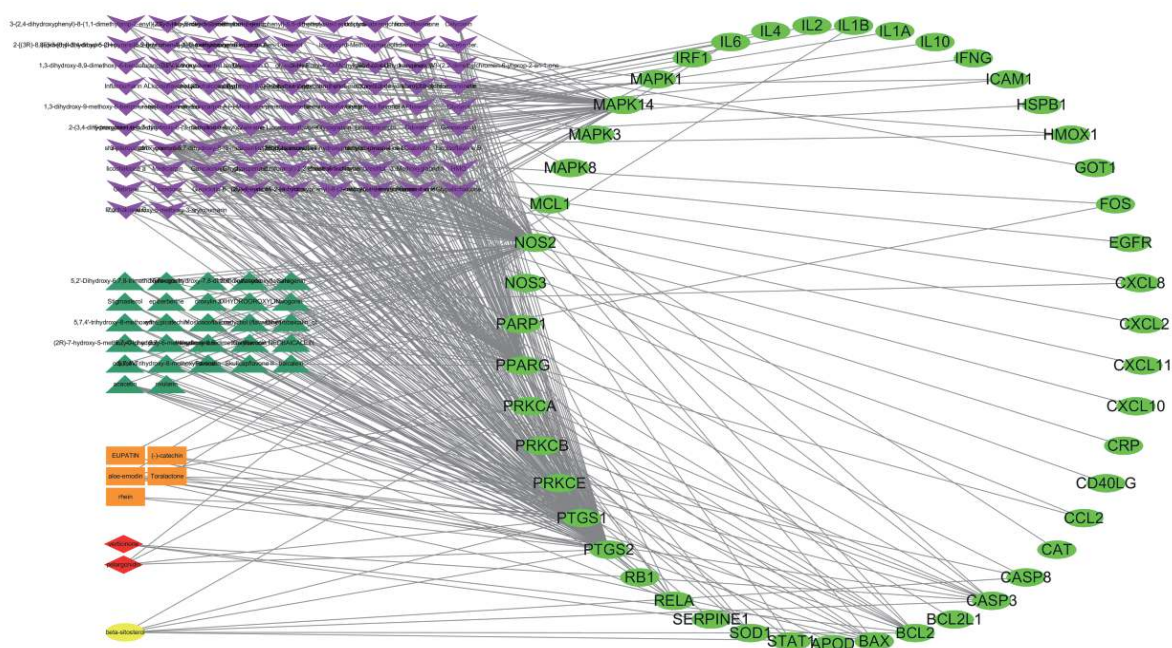


图 1 金振口服液主要成分-靶点网络

表2 化合物-靶点网络的关键节点及其拓扑学性质

名称	类别	度值
PTGS2	gene	114
NOS2	gene	76
PPARG	gene	71
PTGS1	gene	57
MAPK14	gene	50
quercetin	mol	38
wogonin	mol	13
kaempferol	mol	13
naringenin	mol	11
BCL2	gene	10
CASP3	gene	10
licochalcone a	mol	9

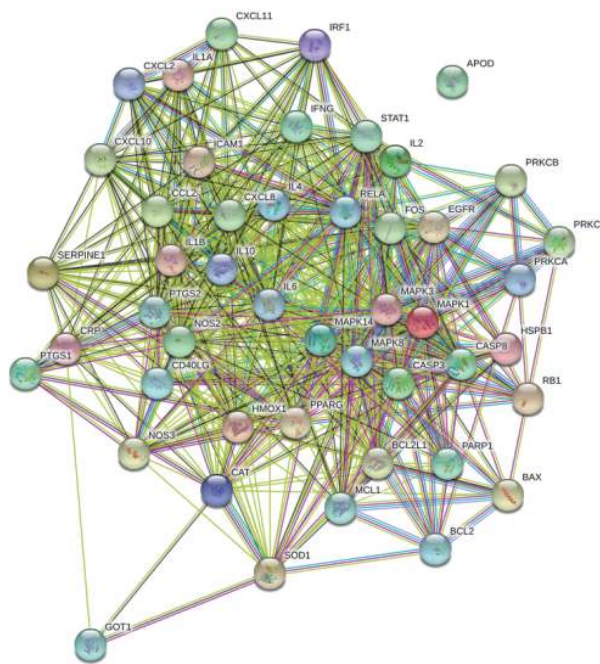


图2 金振口服液靶点相关网络

点很可能是金振口服液治疗 NCP 的关键靶点。

2.4 GO 富集与 KEGG 富集分析

GO 生物过程条目(图4)主要包括:对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、细胞内脂多糖反应(cellular response to lipopolysaccharide)、氧化应激反应(response to oxidative stress)、对机械刺激的反应(response to mechanical stimulus)以及外源性凋亡信号通路(extrinsic apoptotic signaling pathway)等;分子功能包括:细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、细胞因子活性(cytokine activity)、受体-配体活性(receptor ligand

activity)、趋化因子受体结合(chemokine receptor binding)以及趋化因子活性(chemokine activity);并且参与了膜筏(membrane raft)、膜微区(membrane microdomain)、膜区(membrane region)结构的组成。KEGG 富集信号通路(图5,图6)主要包括:AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、甲型流感信号通路(Influenza

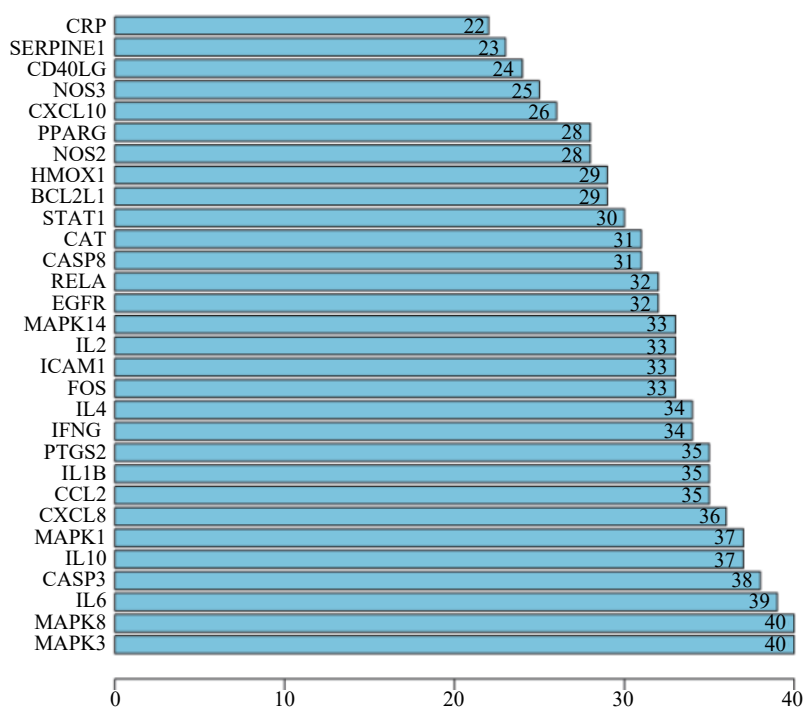


图3 PPI 网络中的关键节点

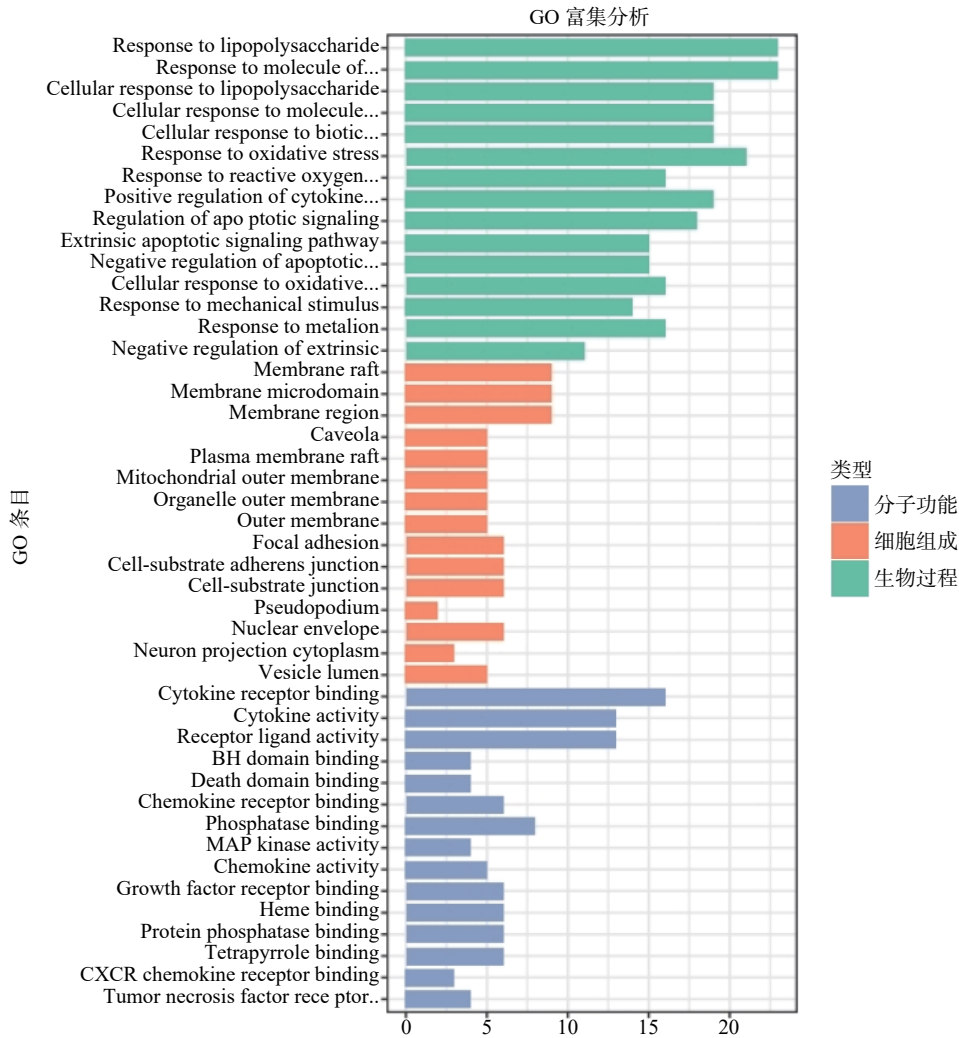


图4 金振口服液抗新冠肺炎 GO 富集分析

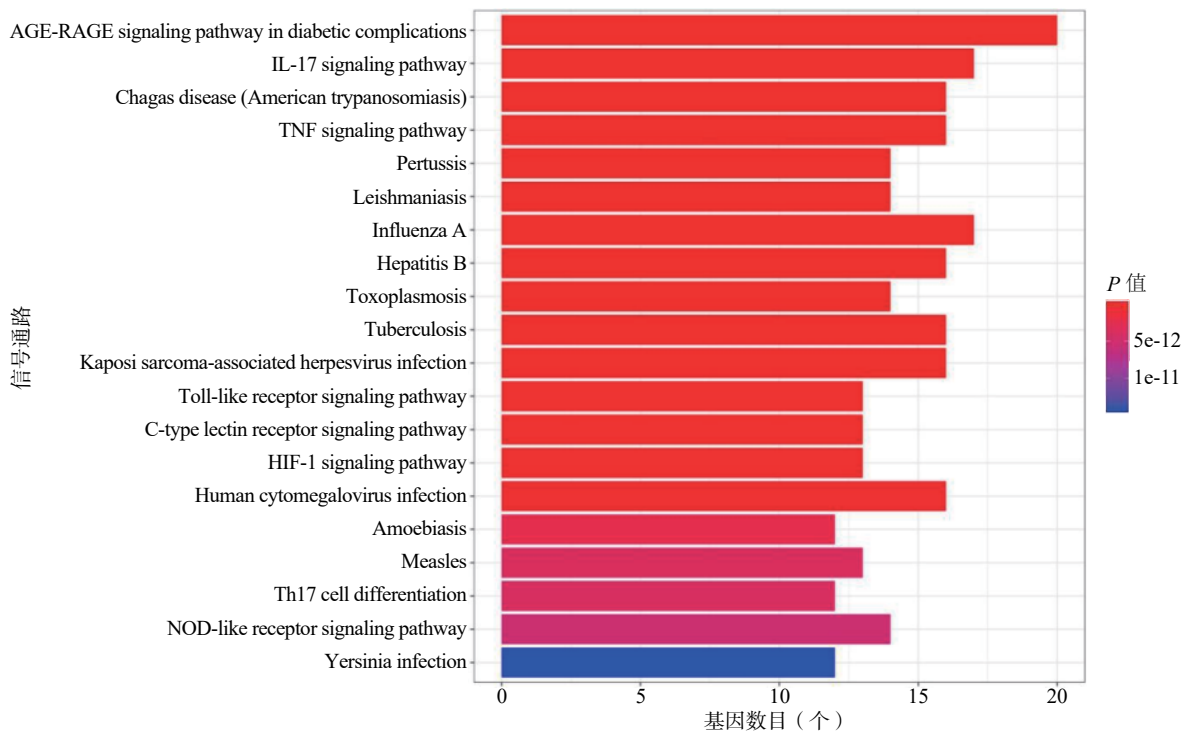


图5 金振口服液抗新冠肺炎 KEGG 富集分析柱状图

A)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、南美锥虫病信号通路(Chagas disease)等。

3 讨论

在这场防治疫情保卫战中,中医药发挥了积极作用,大量中药方剂已经应用于临床并显示出其明确的疗效^[7-8]。中医学认为新冠肺炎属于疫病的范畴。病因是湿热戾气,病机是由于湿热戾气从口鼻而入,首先犯肺,使肺的宣发肃降功能失常,从而出现咳嗽;因为邪气性质湿热,湿邪易阻遏气机损伤阳气,热邪易伤津耗气,故而患者会出现乏力、发热的表现^[9-10]。随着疾病逐渐发展,邪气按卫气营血的规律传入里,最终逆传心包,出现神昏谵语等危重症候。

现代医学认为新冠肺炎是由 SARS-CoV-2 导致的,故而抗病毒是治疗新冠肺炎的重要举措,临床研究证实,金振口服液可以治疗呼吸道合胞病毒、严重呼吸窘迫综合征冠状病毒、柯萨奇病毒等引起的上呼吸道感染^[11-13],但物质基础与作用机制尚不明确。本研究发现金振口服液抗炎的活性物质主要为黄酮类化合物,包括槲皮素、汉黄芩素、山奈酚、柚皮素、甘草查尔酮 A 等。现代研究表明:槲皮素可与病毒表面蛋白相互作用阻断病毒的黏附^[14];汉黄芩素可以通过抑制病毒基因复制和蛋白合成抑制病毒增殖^[15];柚皮素可以抑制神经氨酸

酶活性与血凝素活性发挥抗病毒的作用^[16]。KEGG 富集分析结果表明,金振口服液抗 SARS-CoV-2 的机制可能是通过作用于甲型流感病毒信号通路中 PKC、ERK、STAT1 等靶点实现的(图 7)。

基于目前的临床调查,现代医学认为新冠肺炎可以通过自身的免疫应答导致肺上皮细胞短时间内分泌大量的炎性细胞因子,这些炎性细胞因子会使得炎症细胞大量渗入肺部,引起免疫激化。新冠肺炎的严重程度与机体炎症反应的强度相关,随着疾病发展,如果患者体内出现过度的炎症反应,即细胞因子风暴,将可能导致肺上皮细胞和内皮细胞大量凋亡,最终引起急性肺损伤与呼吸窘迫综合征等危重症候^[17-19]。

现代医学应用糖皮质激素来控制细胞因子风暴,但糖皮质激素的副作用使得抗疫陷入进退两难的境地。中药在抗炎作用上具有明显优势,在中医理论的指导下,发挥整体调节的优势,并根据药物配伍减毒增效,是目前治疗新冠肺炎的重要手段。PPI 结果表明:金振口服液中的活性物质主要作用于炎性介质,其可能是通过降低白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症因子的分泌水平,调节巨噬细胞的极化等发挥抗炎作用^[20-21]。现代研究表明:槲皮素具有抑制炎症反应、抗呼吸道感染的作用^[22-23];汉黄芩素具有抗氧化活性、抗炎等作用^[24];山奈酚可以通过抑制肺组织促炎因子减轻脂多糖导致的小

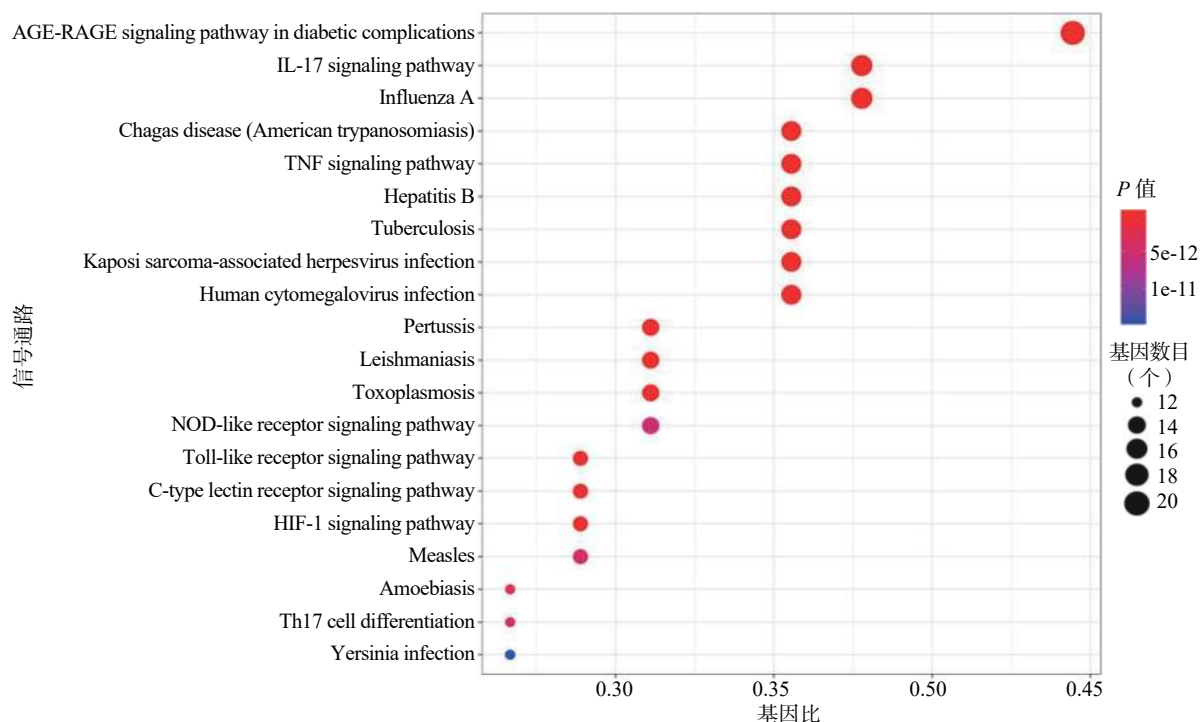


图 6 金振口服液抗新冠肺炎 KEGG 富集分析气泡图

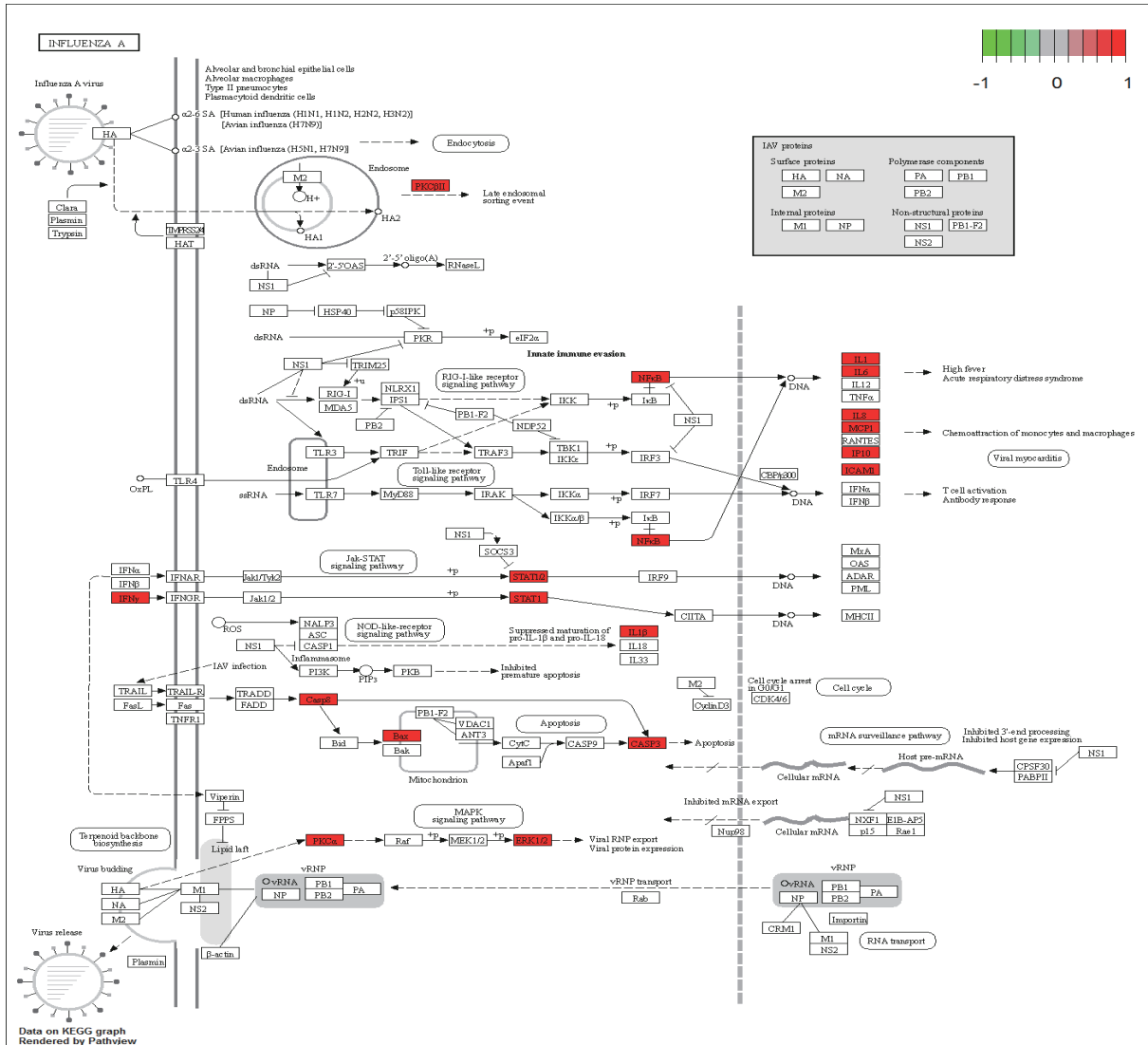


图 7 甲型流感信号通路

鼠急性肺损伤^[25]。KEGG 富集分析结果表明其抗炎机制可能是通过作用于 IL-17 信号通路和 TNF 信号通路实现的(图 8、图 9)。实验研究表明:金振口服液可以通过抑制 p65、NF-κB、ERK1/2、p38 多个靶蛋白磷酸化,从而阻断核转录因子-κB,丝裂原活化蛋白激酶炎症通路,降低炎症细胞因子的释放,从而改善急性肺损伤^[26-27],证实了网络药理学结果。

综上所述,金振口服液治疗新冠肺炎的有效成分可能是槲皮素、汉黄芩素、山奈酚、柚皮素、甘草查尔酮 A 等,这些成分通过炎症相关靶点参与 IL-17、TNF、甲型流感等信号通路,从而发挥抗病毒、抗炎的作用。因此,在金振口服液的生产和质量控制过程中,应当重视槲皮素、汉黄芩素等主要活性物质。此外,由于石膏、青礞石和羚羊角作为矿物类和动物类药材的特殊性,笔者未能在数据库

中获取其活性成分,故在本研究结论中未能体现其作用。但中医学认为生石膏辛甘大寒可解肌退热;青礞石咸平可坠痰下气;羚羊角咸寒可散血解毒,三者合用共奏清热止咳、宣肺涤痰之功。临床上应用的银翘白虎汤、礞石滚痰丸、羚羊角颗粒在退热、止咳方面疗效显著^[28-30]。现代药理学研究表明:石膏具有一定的抗炎效应,可能是通过抑制 TLR4/NF-κB 通路实现的^[31];青礞石可以通过抑制海马内胶质纤维酸性蛋白的表达发挥镇静作用^[32];羚羊角可降低炎症因子如前列腺素、白细胞介素等的表达起到解热作用^[33]。因此,对于矿石药以及动物药的活性成分及作用机制也应深入研究,以期为传统中药的开发和利用提供理论依据;同时,药物活性成分在炮制过程中改变、中药活性成分含量不确定等因素,使得本研究结果可能与临床效果存在一定偏差。但是,网络药理学研究结果也可为中

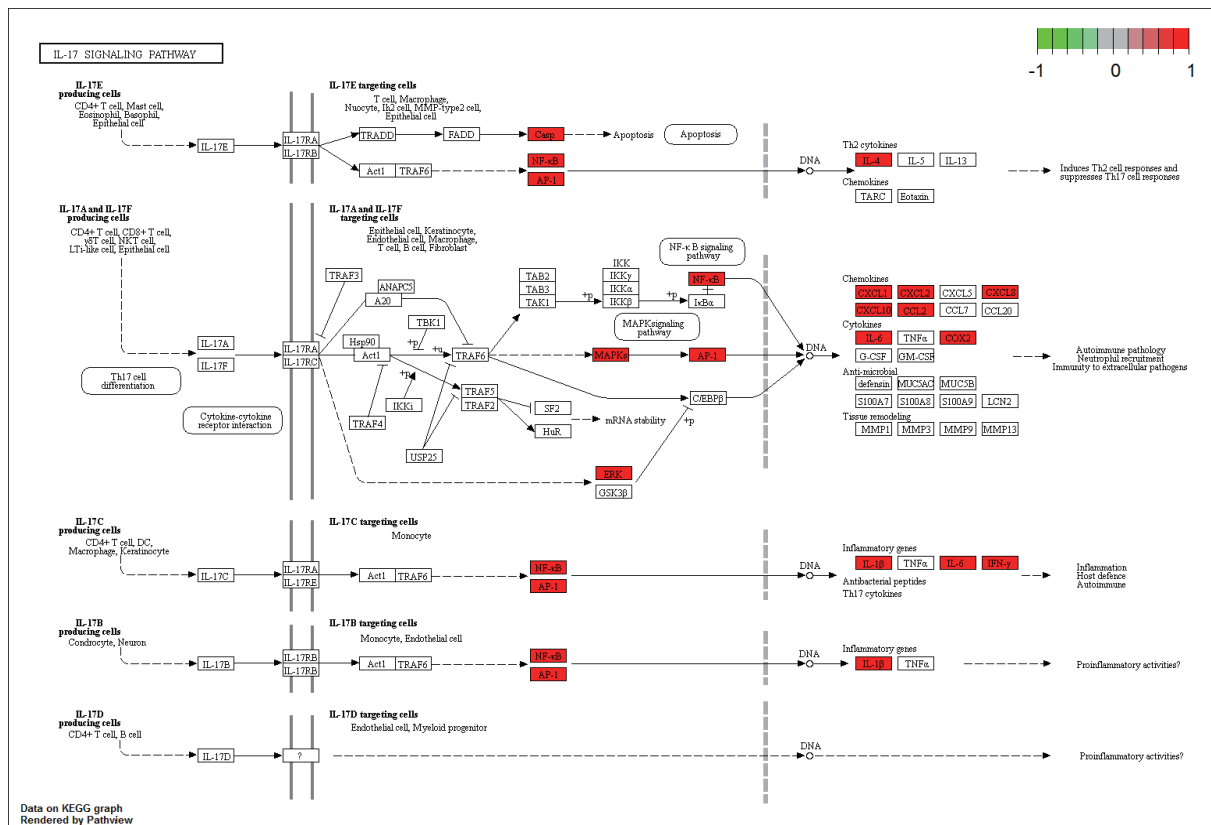


图 8 IL-17 信号通路

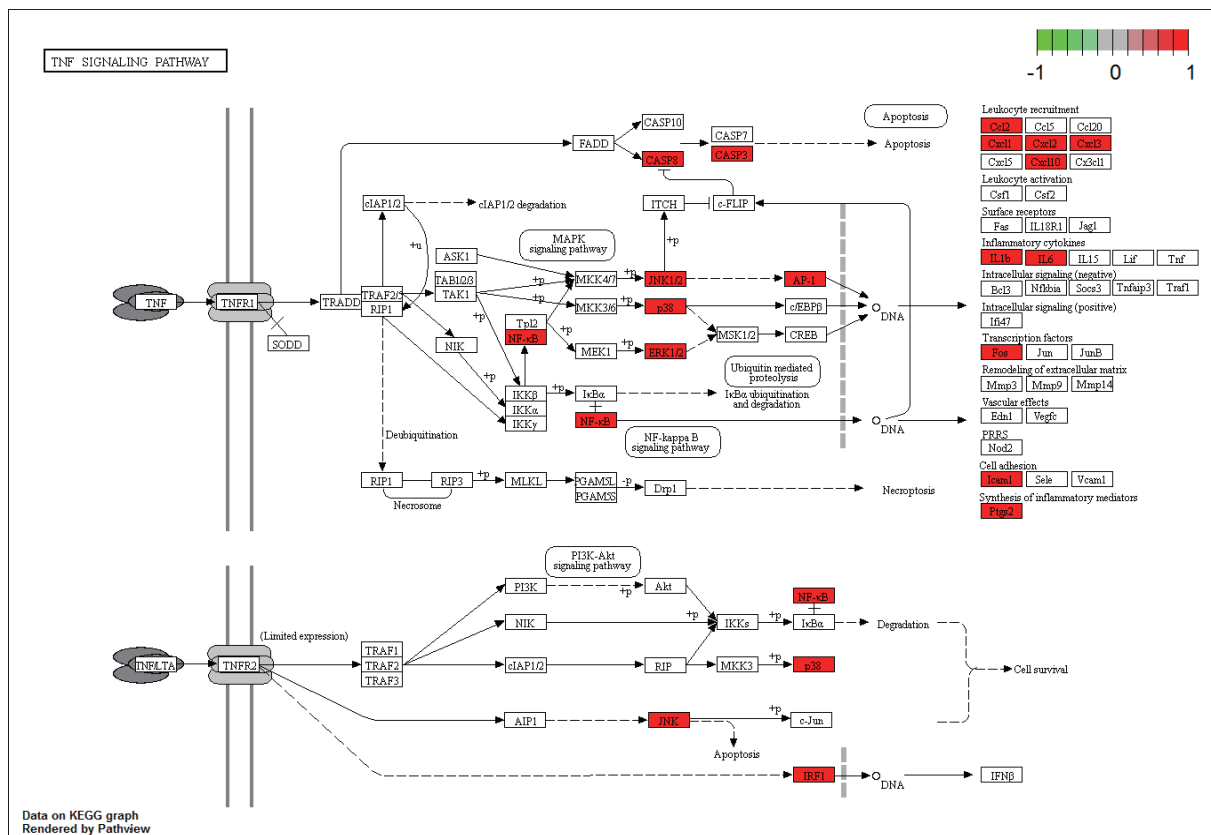


图 9 TNF 信号通路

医药治疗新冠肺炎提供一定的理论基础,为临床上
用药选择提供一定依据。

致谢

感谢金永生老师在网络药理学和活性化合物

收集等方面给予的技术支持。

【参考文献】

- [1] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[J/OL]. 天津中医药: 1-5[2020-03-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1349.R.20200304.1638.006.html>.
- [2] 陈蕾, 谢俊刚.《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》解读[J/OL]. 医药导报: 1-6[2020-03-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200317.0956.002.html>.
- [3] 杨智慧, 程诚, 姚青. 高效液相色谱法测定金振口服液液中6种成分含量[J]. 中国药业, 2017, 26(23): 22-25.
- [4] 刘晓秋, 付云云, 徐佳佳, 等. 金振口服液质量标准研究[J]. 中国现代中药, 2013, 15(11): 987-991.
- [5] 周莹, 赵进, 朱哲宝. 港城药品跟随援委医疗队“出征”[N]. 连云港日报, 2020-04-01(1).
- [6] 张丰荣, 祝娜, 李志勇, 等. 基于网络药理学角度探讨清瘟败毒饮对细胞因子风暴的干预机制[J/OL]. 中国中药杂志: 1-11[2020-03-21]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200305.401>.
- [7] 郭晋斌. 谈中医药在疫情防控中发挥的作用[N]. 长治日报, 2020-03-19(7).
- [8] 陈玉祥. 坚持中西医结合抗击疫情——访贵州省中医药管理局党组书记、局长于浩[N]. 贵州日报, 2020-03-18(9).
- [9] 刘秋江, 陈垚, 赵海方, 等. 新型冠状病毒肺炎的辨证施治[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-10[2020-03-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200320.1325.002.html>.
- [10] 李斌, 丛晓东, 苗青, 等. 应用蒿芩清胆汤治疗新型冠状病毒肺炎医案分析[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-9[2020-03-21]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201324>.
- [11] 萧伟, 徐兰兰, 霍翠翠, 等. 金振口服液对SARS病毒抑制作用的实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(5): 343-344, 352.
- [12] 卞文青, 富莹雪, 许惠琴, 等. 金振口服液治疗呼吸道合胞病毒感染引起咳嗽的作用机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(3): 277-281.
- [13] 谭丽琴. 金振口服液防治手足口病的初步临床观察[J]. 中外妇儿健康, 2011, 19(6): 300-301.
- [14] LOPES B R P, DA COSTA M F, GENOVA RIBEIRO A, et al. Quercetin pentaacetate inhibits *in vitro* human respiratory syncytial virus adhesion[J]. *Virus Res*, 2020, 276: 197805.
- [15] 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.
- [16] SADATI S M, GHEIBI N, RANJBAR S, et al. Docking study of flavonoid derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase[J]. *Biomed Rep*, 2019, 10(1): 33-38.
- [17] 李贝金, 李潇, 薛嘉睿, 等. 新冠肺炎炎症风暴的机制探讨及中医药的干预作用[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-8[2020-03-21]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201323>.
- [18] 王忆勤, 郝一鸣. 从调节免疫力谈中医药防治新型冠状病毒肺炎[J/OL]. 上海中医药杂志: 1-5[2020-03-21]. <https://doi.org/10.16305/j.1007-1334.2020.05.097>.
- [19] 何黎黎, 龚普阳, 封玥, 等. 中药在抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)引起的细胞因子风暴中的应用分析[J/OL]. 中草药: 1-11[2020-03-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200302.0944.004.html>.
- [20] FERNÁNDEZ-CALVET A, EUBA B, CABALLERO L, et al. Preclinical evaluation of the antimicrobial-immunomodulatory dual action of xenohormetic molecules against *Haemophilus influenzae* respiratory infection[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): E891.
- [21] SAHA S, KUNDU J, VERMA R J, et al. Albumin coated polymer nanoparticles loaded with plant extract derived quercetin for modulation of inflammation[J]. *Materialia*, 2020, 9: 100605.
- [22] LI C R, LIN G, ZUO Z. Pharmacological effects and pharmacokinetics properties of *Radix Scutellariae* and its bioactive flavones[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2011, 32(8): 427-445.
- [23] 赵妍. 山奈酚对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- [24] FU J, HUANG J J, LIN M, et al. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization[J]. *J Surg Res*, 2020, 246: 213-223.
- [25] SALEEM A, SALEEM M, AKHTAR M F. Antioxidant, anti-inflammatory and antiarthritic potential of *Moringa oleifera* Lam: an ethnomedicinal plant of Moringaceae family[J]. *S Afr N J Bot*, 2020, 128: 246-256.
- [26] 李素君, 韩兆忠, 秦萍, 等. 金振口服液对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的实验研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2013, 15(9): 1959-1965.
- [27] 宗绍波, 孙兰, 吕耀中, 等. 金振口服液对LPS致急性肺损伤模型小鼠NF- κ B, MAPK信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 155-159.
- [28] 庞善坤. 银翘白虎汤加减治疗小儿感冒风热证临床疗效观察[J]. *海峡药学*, 2018, 30(10): 177-178.
- [29] 吴思亮. 礞石滚痰丸治疗慢性阻塞性肺疾病(痰热内扰型)合并失眠的临床疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(35): 38-39.
- [30] 杜春雁, 杜洪哲, 魏剑平, 等. 羚羊角颗粒治疗小儿发热临床研究[J]. *中国中医急症*, 2007, 16(4): 399-400.
- [31] 尹湘君. 基于Ca等无机元素探讨石膏抗炎作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [32] 吕珊珊. 礞石滚痰汤对戊四氮致痫小鼠的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [33] 吴晓莹. 羚羊角和水牛角解热作用及其成分研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.

【收稿日期】 2020-03-25 【修回日期】 2020-04-19

【本文编辑】 李睿旻