

# 基于网络药理学探讨“秦药”复方双花片治疗流行性腮腺炎的作用机制

唐伟丽<sup>1,2</sup>, 张涛<sup>2</sup>, 韩欣妍<sup>2</sup>, 张军侠<sup>2</sup>, 李崇<sup>2</sup>, 赵芳<sup>3</sup>, 郭鹏奇<sup>4</sup>, 鲁毅<sup>2\*</sup> (1. 西安交通大学口腔医院 陕西省牙颌疾病临床医学研究中心, 西安 710004; 2. 西安交通大学口腔医院药剂科, 西安 710004; 3. 西北妇女儿童医院药剂科, 西安 710061; 4. 西北大学化工学院, 西安 710069)

**摘要** 目的: 借助网络药理学手段探究复方双花片治疗流行性腮腺炎的主要活性成分和作用机制。方法: 在中药系统药理学数据库和分析平台以及GeneCards数据库分别获取复方双花片的化学成分及作用靶点和流行性腮腺炎的靶点后获得共同靶点。采用STRING软件构建共同靶点蛋白互作图后进行基因本体论功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析, 并构建“药物-成分-靶点-通路”网络图, 拓扑分析获得主要活性成分与关键靶点, 进行分子对接。结果: 获得活性成分包括槲皮素、毛地黄黄酮、山奈酚等11个黄酮类, 荷包牡丹碱、清风藤碱、去氧喜树碱3个生物碱,  $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇2个植物甾醇, 牛蒡子苷、异落叶松脂素等4个木脂素类。关键靶点前列腺素内过氧化物合酶2 (Prostaglandin-endoperoxide Synthase 2, PTGS2)、热休克蛋白90AB1 (Heat Shock Protein 90 k Da Alpha, Class B member 1, HSP90AB1)、肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) 等11个。主要富集在T细胞受体信号通路、Toll样受体信号通路、NF- $\kappa$ B信号通路等分子信号通路, 主要涉及促进RNA聚合酶II启动子转录、炎症反应及调节NO生物合成等生物过程。分子对接表明活性成分与关键靶点有一定的作用力。结论: 复方双花片中的槲皮素、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇等成分可能通过PTGS2、HSP90AB1、TNF等靶点和T细胞受体信号通路、Toll样受体信号通路等阻止病毒复制, 降低炎症反应和提高机体免疫力而发挥治疗流行性腮腺炎的作用。

**关键词:** 网络药理学; 复方双花片; 流行性腮腺炎; 活性成分; 机制

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)03-0276-11  
doi:10.16153/j.1002-7777.2023.03.005

## To Explore the Mechanism of Compound Shuanghua Tablet, a "Qin Medicine" in the Treatment of Mumps Based on Network Pharmacology

Tang Weili<sup>1,2</sup>, Zhang Tao<sup>2</sup>, Han Xinyan<sup>2</sup>, Zhang Junxia<sup>2</sup>, Li Chong<sup>2</sup>, Zhao Fang<sup>3</sup>, Guo Pengqi<sup>4</sup>, Lu Yi<sup>2\*</sup> (1. Clinical Research Center of Shanxi Province for Dental and Maxillofacial Diseases, College of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. Department of Pharmacy, College of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 3. Department of Pharmacy, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an 710061, China; 4. School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号 82000284); 陕西省自然科学基金(编号 2020JQ-609); 中国博士后科学基金(编号 2020M683701XB); 西安交通大学口腔医院青年科研基金项目(编号 201704)

作者简介: 唐伟丽 Tel: 17790721817; E-mail: mossA96@126.com

通信作者: 鲁毅 Tel: 18792642112; E-mail: lyppon@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the main activate ingredients and mechanism of compound Shuanghua tablet in the treatment of mumps by network pharmacology. **Methods:** The common targets were obtained followed by the chemical ingredients and targets in compound Shuanghua tablet, and the targets of the mumps were analyzed using TCMSP and GeneCards database, respectively. After the interaction map of common targets proteins was established by STRING software, Gene Ontology functional enrichment analysis and pathway enrichment analysis of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes were conducted, the "drug-component-target-pathway" network diagram was constructed. The major activate ingredients and crucial target were obtained by topology analysis, and molecular docking was conducted. **Results:** The active components included 11 flavonoids (quercetin, digitalone and kaempferol, etc.), 3 alkaloids (paeonine, cephalotene and deoxycamptothecin), 2 phytosterols ( $\beta$ -sitosterol, stigmasterol), and 4 lignans (arctiin, isolaruolin, etc.), PTGS2, HSP90AB1 and TNF, as the key protein targets. Mainly enriched in T cell receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, NF- $\kappa$ B signaling pathway and other molecular signaling pathways, mainly involved in promoting RNA polymerase II promoter transcription, inflammatory response and regulating NO biosynthesis and other biological processes. Molecular docking shows a certain interaction between active ingredients and key targets. **Conclusion:** Quercetin, kamanol and  $\beta$ -sitosterol in compound Shuanghua tablet might play important roles in the treatment of mumps by suppressing virus replication, reducing inflammatory response and improving immunity through PTGS2, HSP90AB1 and TNF and other targets, T cell receptor signaling pathway and Toll-like receptor signaling pathway.

**Keywords:** network pharmacology; compound Shuanghua tablet; mumps; active ingredients; mechanism

“秦药”是陕西境内最好的道地药材称谓，是陕西具有潜在发展价值与优势的产业之一，也是支撑我国医疗卫生事业和健康服务业的重要组成部分。2020年，由陕西省卫生健康委、省科学技术厅、中医药管理局等8部门联合遴选出首届“秦药”品种，复方双花片作为20个优势中成药品种之一成功入选。复方双花片，由金银花、连翘、穿心莲、板蓝根组成，具有清热解毒，利咽消肿的功效。现代药理学研究发现复方双花片具有抗炎、抗病毒、抗菌的作用，且毒副作用小，临床可用于治疗急性扁桃体炎、上呼吸道感染、慢性咽炎、中耳炎、流行性腮腺炎、病毒性脑炎、神经性皮炎等疾病<sup>[1]</sup>。其中流行性腮腺炎（Mumps, Mu）是由腮腺炎病毒引起的急性呼吸道传染病，主要表现为腮腺肿胀、疼痛、发热，治疗不及时可导致脑膜炎、耳聋、睾丸炎、心脏损伤等严重后果<sup>[2-3]</sup>。流行病学统计分析显示Mu发病率有增加趋势，而现代医学治疗Mu以支持营养、抗病毒及预防感染等手段为主<sup>[4]</sup>。中药因多成分协同作用，抗病毒广谱性好，不易产生耐药病毒株；且副作用较低，可有效防止新发、突发传染病疫情的扩散<sup>[5-6]</sup>。近年来中、西

药联合应用治疗Mu取得了较为满意的疗效<sup>[7-8]</sup>。据报道，复方双花片用于治疗Mu效果良好<sup>[9]</sup>，但其作用机理尚不完善。本文试图利用网络药理学理论阐释复方双花片治疗Mu的活性成分和作用机制。

## 1 方法

### 1.1 复方双花片化学成分及潜在靶点的筛选

利用中药系统药理学数据库和分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmssp.php>）分别以复方双花片组成药材“金银花”“黄连翘”“穿心莲”“板蓝根”为关键词进行检索。依据口服生物利用度（Oral Bioavailability, OB）>30%和类药性（Drug-likeness, DL）>0.18进行筛选<sup>[10]</sup>，得到其化学成分及潜在作用靶点。利用Uniprot数据库限定物种为“Homo Sapiens”，对检索的蛋白数据标准化，得到靶点基因名称。

### 1.2 获取Mu的相关靶点

在GeneCards数据库（<http://www.genecards.org/>）中以“mumps”为关键词搜索相关靶点蛋白，得到Mu相关靶点基因名称。

### 1.3 中药-疾病共同靶点基因蛋白相互作用网络 (Protein-protein Interaction Network, PPI网络)的构建

对上述复方双花片和Mu的靶点基因进行韦恩分析, 获得共同靶点后利用STRING在线软件 (<http://string-db.org/>) 构建共同靶点基因网络图, 筛选条件为“Homo Sapiens”, 最小互作分值设定为0.4, 得到复方双花片治疗Mu的PPI网络图。

### 1.4 GO功能和KEGG通路分析

利用DAVID数据库 (<https://david.ncifcrf.gov>) 对复方双花片-Mu PPI网络图中发生蛋白互作关系的靶点 (互作靶点) 进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析, 设置 $P < 0.01$ 。

### 1.5 中药-成分-靶点-通路网络图的构建

将上述得到的复方双花片、成分、互作靶点、通路利用Cytoscape3.8.2软件制作复方双花片-成分-靶点-通路网络图。使用“Network Analyzer”对网络进行拓扑分析, 自由度 (Degree)、介数 (Betweenness Centrality)、中心性 (Closeness Centrality) 均大于平均值的成分和靶点推测为复方双花片治疗Mu的有效成分和关键靶点。

### 1.6 活性成分与关键靶点的分子对接

运用Pymol软件删除蛋白的水分子及原小分子配体, 用AutoDock Tools 1.5.6添加非极性氢与电荷后保存为PDBQT格式。以关键靶点作为受体, 以相对应的关键活性成分作配体, 运用AutoDock Vina 1.1.2进行分子对接, 设置合适的盒子中心以及盒子格点参数将小分子配体可能结合的活性口袋位点包含, Spacing Value 0.375, GA runs = 100, Population Size = 150, 其他参数设置为默认值。选择能量最低的构象作为最佳结合构象, 保存为PDB格式然后用Pymol、DS Visualizer 分析结合位点及氨基酸残基的相互作用力。对接获取20个构象, 取打分最优的复合物构象采用PyMOL 2.3.4作图。

## 2 结果

### 2.1 复方双花片化合物及潜在靶点的筛选

在TCMSP中分别输入“金银花”“黄连翘”“穿心莲”“板蓝根”及限定条件, 去除重复项后, 得到化合物102个, 成分分布如图1A所示。作用靶点逐一在Uniprot中进行对应, 去除假阳性后得到潜在靶点237个, 靶点分布如图1B所示。

### 2.2 Mu的相关靶点

从GeneCards数据库中检索得到595个Mu相关靶点。

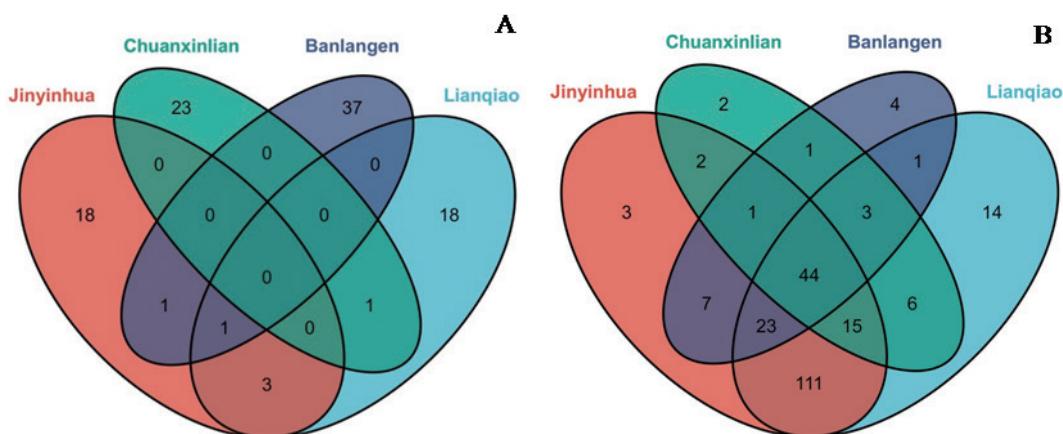


图1 复方双花片成分 (A)、靶点 (B) 分布韦恩图

### 2.3 复方双花片-Mu共同靶点PPI网络

对复方双花片和Mu靶点韦恩图分析获得共同靶点35个, 共同靶点导入STRING数据库进行PPI网

络分析, 其中除LACTB外34个靶点发生蛋白相互作用 (图2)。

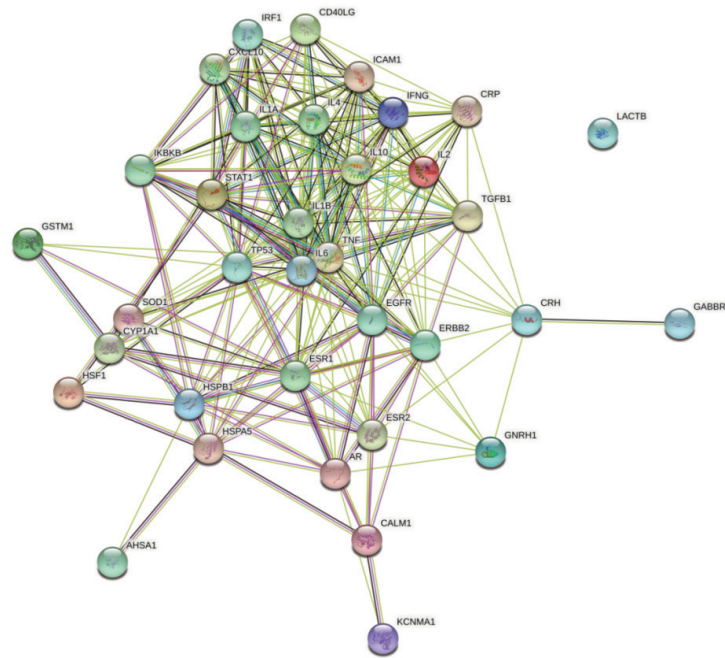


图2 复方双花片治疗 Mu 靶蛋白 PPI 网络图

### 2.4 GO功能和KEGG通路富集

将上述发生相互作用的34个共同靶点（互作靶点）利用DAVID数据库进行GO功能富集（图3）和KEGG通路富集分析（图4）。GO功能富集结果（ $P < 0.01$ ）显示这些靶点参与了包括促进RNA聚合酶 II 启动子转录、促进NO生物合成、参与炎症反应、调节细胞对雌二醇刺激的应答等107个生物过程（Biological Process, BP）；参与了包括细胞因子活性、酶结合、RNA聚合酶 II 转录因子活性、雌激素受体活性等23项分子功能（Molecular

Function, MF）；参与了包括细胞外区域、质膜外侧、核染色质、细胞质等7个部位的细胞组成（Cellular Component, CC）。KEGG通路富集分析（ $P < 0.01$ ）发现，以上靶点显著富集在包括T细胞受体（T cell receptor, TCR）信号通路、Toll样受体（Toll-like receptor, TLRs）信号通路、肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor, TNF）信号通路、NF- $\kappa$ B信号通路等12条分子信号通路和33条疾病信号通路上。

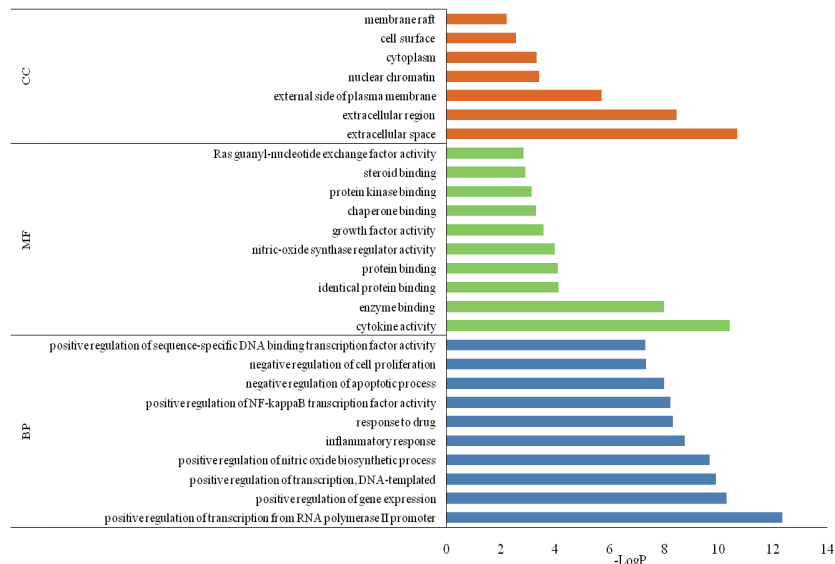


图3 GO 功能富集条形图

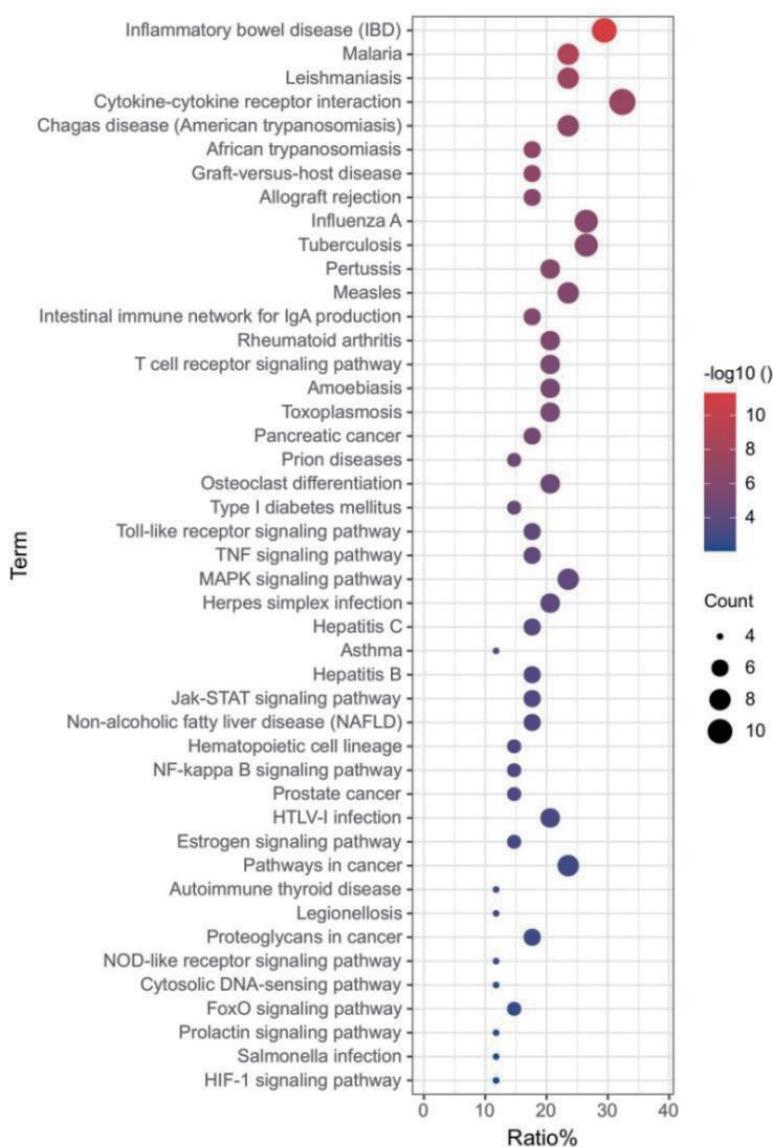


图4 KEGG 通路富集分析气泡图

## 2.5 中药-成分-靶点-通路网络图的构建

应用Cytoscape3.8.2软件,制作复方双花片-成分-靶点-通路网络图(图5)。通过网络拓扑结构分析得到网络各节点平均自由度为9.9184,平均介数0.0054,平均中心度数0.3276。表1和表2分别展示了自由度、介数、中心度数均大于均值的化学成分和靶点。推测这些成分和靶点作为有效成分和关键靶点在复方双花片治疗Mu过程中发挥重要作用。其中有效成分包括槲皮素(MOL000098)、毛地黄黄酮(MOL000006)、山奈酚(MOL000422)等11个黄酮类,荷包牡丹碱(MOL000791)、清风藤碱(MOL001779)、

去氧喜树碱(MOL008209)3个生物碱, $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇2个植物甾醇,牛蒡子苷(MOL000522)、异落叶松脂素(MOL003283)等4个木脂素类。槲皮素是自由度、介数和中心度数均排第一的成分。关键靶点包括前列腺素内过氧化物合酶2(Prostaglandin-endoperoxide Synthase 2, PTGS2)、热休克蛋白90AB1(Heat Shock Protein 90 k Da Alpha, Class B member 1, HSP90AB1)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)等32个。PTGS2是自由度、介数和中心度数均排第一的靶点。



图5 复方双花片 - 成分 - 靶点 - 通路网络图

表1 有效成分信息表

成分	名称	类别	介数	中心度数	自由度	中药材
MOL000098	Quercetin	黄酮类	0.450618300	0.522029372	301	金银花、连翘
MOL000006	Luteolin	黄酮类	0.108654001	0.417289221	113	金银花、连翘
MOL000422	Kaempferol	黄酮类	0.094229466	0.422702703	126	金银花、连翘
MOL000358	Beta-sitosterol	植物甾醇	0.066086937	0.386745796	114	金银花、连翘、板蓝根
MOL000173	Wogonin	黄酮类	0.060770601	0.401025641	92	金银花、连翘、穿心莲
MOL000791	Bicuculline	生物碱	0.059912864	0.354487761	28	金银花、连翘
MOL000449	Stigmasterol	植物甾醇	0.057423772	0.362372567	64	金银花、板蓝根
MOL002928	Oroxylin	黄酮类	0.024683968	0.372735939	27	穿心莲
MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl) Chromone	黄酮类	0.017681696	0.359044995	27	金银花
MOL001779	Sinoacutine	生物碱类	0.013177463	0.355131698	22	金银花、板蓝根
MOL003290	(3R,4R)-3,4-bis[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]oxolan-2-one	木脂素类	0.010288053	0.349419124	17	金银花、连翘
MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	木脂素类	0.009680279	0.356426618	23	金银花、连翘
MOL008204	Mono-O-methylwightin	黄酮类	0.009087323	0.357077626	29	穿心莲
MOL001735	Dinatin	黄酮类	0.008627917	0.348795718	17	金银花、板蓝根
MOL003295	(+)-Pinoresinol Monomethyl Ether	木脂素类	0.006921962	0.346938776	15	金银花、连翘

续表 1

成分	名称	类别	介数	中心度数	自由度	中药材
MOL008209	Deoxycamptothecine	生物碱	0.006905046	0.349419124	25	金银花、连翘
MOL008206	Moslosooflavone	黄酮类	0.006546838	0.351302785	26	穿心莲
MOL000522	Arctiin	木脂素类	0.006418339	0.339115351	11	金银花、连翘
MOL008228	Andrographin	黄酮类	0.006122186	0.355131698	25	穿心莲
MOL008230	Andrographidine F <sub>qt</sub>	黄酮类	0.005888217	0.353206865	24	穿心莲

表 2 关键靶点信息表

靶点	介数	中心度数	自由度
PTGS2	0.093811	0.485714	74
NCOA2	0.056338	0.439820	50
TNF	0.049541	0.403509	40
PTGS1	0.042226	0.455180	49
HSP90AB1	0.040722	0.452023	52
IL-6	0.039546	0.389831	36
AR	0.026295	0.421791	34
PRKACA	0.004895	0.391391	21
SCN5A	0.022424	0.42639	36
TOP2A	0.019166	0.403509	24
TGFB1	0.018184	0.377778	24
IL1B	0.016514	0.365079	29
CALM1	0.014386	0.353207	34
IFNG	0.014148	0.367827	25
ADRB2	0.012763	0.406023	25
STAT1	0.012063	0.365762	19
DPP4	0.011933	0.406023	27
PIK3CG	0.011763	0.407716	27
IL10	0.011306	0.363721	20
PRSS1	0.010609	0.402678	27
PGR	0.010086	0.327745	20
RXRA	0.010002	0.39615	21
GABRA1	0.009778	0.39615	19

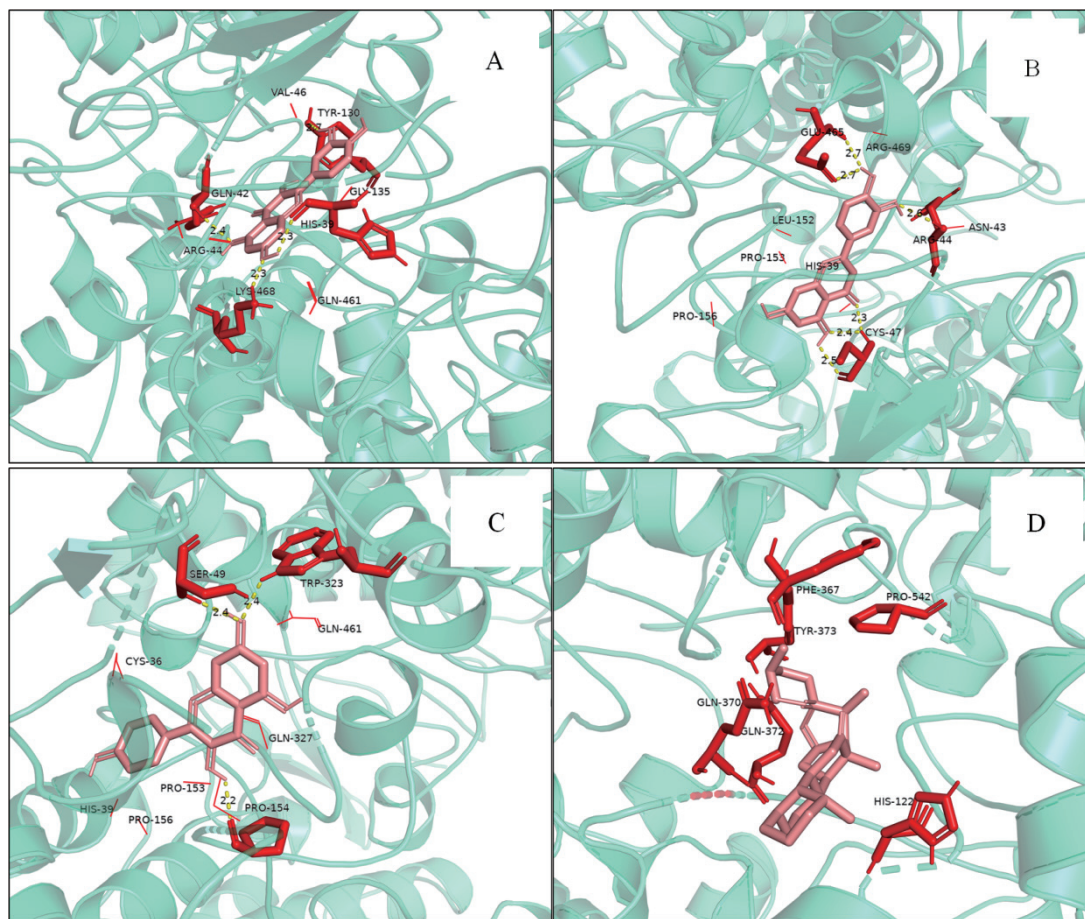
续表 1

靶点	介数	中心度数	自由度
ESR1	0.009471	0.328848	34
F10	0.008877	0.390609	22
KCNH2	0.008764	0.398573	21
ICAM1	0.008621	0.367827	13
IL2	0.008609	0.360369	16
TP53	0.008571	0.369915	16
EGFR	0.008123	0.361034	13
IL1A	0.007596	0.356427	18
CD40LG	0.005938	0.357078	12

### 2.6 分子对接

为进一步探讨有关活性成分与其相对应的关键靶点的相互作用，本研究选取网络拓扑分析中自由度、介数和中心度数均排第一的靶点PTGS2与对

应的中药成分（前五）进行分子对接。结果（图6、表3）表明，PTGS2与槲皮素、毛地黄黄酮、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇和汉黄芩素之间对接良好，与 $\beta$ -谷甾醇之间作用力最强（ $-7.44 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ）。





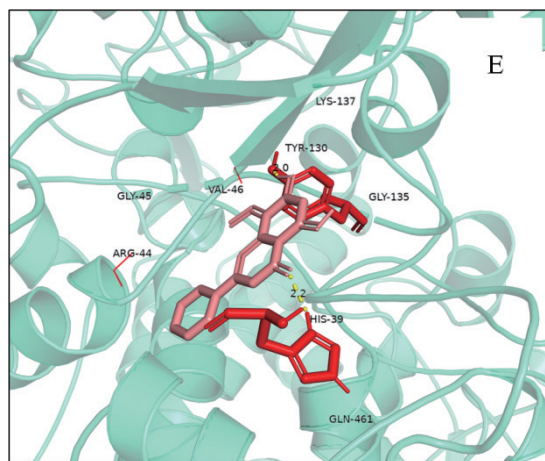


图6 PTGS2与槲皮素(A)、毛地黄黄酮(B)、山奈酚(C)、 $\beta$ -谷甾醇(D)和汉黄芩素(E)分子对接图

表3 PTGS2与槲皮素、毛地黄黄酮、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇和汉黄芩素分子对接结合能

靶点	成分	结合能 ( $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ )	
PTGS2	quercetin	槲皮素	-5.31
	luteolin	毛地黄黄酮	-5.89
	kaempferol	山奈酚	-5.54
	beta-sitosterol	$\beta$ -谷甾醇	-7.44
	wogonin	汉黄芩素	-5.56

### 3 讨论

#### 3.1 复方双花片与Mu

中医认为Mu属“疔腮”“疫毒”范畴，治疗应以清热解毒、消肿散邪为主要原则。复方双花片治疗Mu疗效显著<sup>[9]</sup>。方中金银花具有清热解毒、疏散风热的功效，是治热毒所致的一切痈疮疔疖之要药；连翘有清热解毒、消痈散结、疏散风热之功，善治热毒疮痍、瘰疬，故有“疮家圣药”之称；穿心莲可以清热解毒、凉血、消肿；板蓝根可以清热解毒，凉血，利咽，常用于温疫时毒、发热咽痛、温毒发斑、疔腮、丹毒、痈肿。纵观全方，可奏清热解毒、消肿散邪之功效。现代药理学研究表明，金银花提取物可以抑制病毒结构蛋白神经氨酸酶，从而阻断子代病毒的释放与传播；连翘可以直接抑制病毒蛋白增值表达，发挥抗病毒作用；穿心莲提取物在抗病毒的同时可以增强机体免疫细胞活性<sup>[11]</sup>；板蓝根具有广谱抗菌和抗病毒作用，可以直接灭活病毒颗粒、阻止病毒复制以及病毒蛋白合

成，同时增强机体的免疫功能，且作用迅速而持久，对于Mu作用良好<sup>[12]</sup>。此外，金银花、连翘、穿心莲和板蓝根均可以抑制炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6等的释放发挥抗炎作用<sup>[13-14]</sup>。因此，利用网络药理学预测复方双花片治疗Mu的潜在活性成分具有一定理论基础。

#### 3.2 复方双花片治疗Mu的潜在有效成分

网络药理学研究发现槲皮素、毛地黄黄酮和山奈酚等11种黄酮类，甾醇类 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇，生物碱类牡丹荷包碱、青藤碱等以及木脂素类牛蒡子苷、异落叶松脂素等可能是复方双花片发挥治疗Mu作用的重要成分。研究表明，金银花中槲皮素、山奈酚、汉黄芩素等黄酮类成分含量<sup>[15]</sup>高达 $44.3 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ ；复方双花口服液槲皮素含量<sup>[16]</sup>为 $148 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。黄酮类化合物抗菌、抗病毒作用已得到医药界肯定，如槲皮素可以与F蛋白相互作用阻断病毒黏附发挥抑制流感病毒、疱疹病毒及腺病毒等呼吸道病毒的作用，同时具有一定的抗炎活

性<sup>[17-18]</sup>；毛地黄黄酮可以直接抑制病毒；山奈酚可能抑制促炎因子NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 等的表达发挥抗炎作用<sup>[19]</sup>。PTGS2作为自由度、介数和中心度数均排第一的靶点，可以抑制病毒复制，同时参与前列腺素生物合成，调控炎症应答<sup>[20]</sup>。通过分析发现复方双花片的多个成分可以直接作用于PTGS2（图5），分子对接结果进一步验证了复方双花片中的槲皮素、毛地黄黄酮、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇和汉黄芩素与PTGS2之间具有良好、稳定的结合关系，提示复方双花片中的活性成分可能通过靶向关键靶点发挥抗腮腺炎病毒作用。

### 3.3 复方双花片治疗Mu的可能机制

腮腺炎病毒是一种呼吸道RNA病毒。目前抗呼吸道病毒药物主要通过抑制病毒包膜上神经氨酸酶的活性阻止病毒扩散、抑制离子通道或单磷酸次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性阻断病毒复制，而PTGS2、HSP90AB1、TNF- $\alpha$ 等是呼吸道病毒的重要靶点，在影响RNA病毒的复制过程中起关键作用<sup>[21]</sup>。PTGS2可以抑制病毒复制的同时参与机体免疫应答；HSP90AB1作为热休克蛋白家族HSP90中的一员，是一个潜在的抗病毒因子，同时调控IL1激酶折叠成正确构象的速率来实现巨噬细胞耐受，进而影响炎细胞因子和炎症介质的产生<sup>[22]</sup>；TNF- $\alpha$ 作为多种生物学效应的炎性介质可以抑制病毒介导的细胞病变并降低病毒数量<sup>[23]</sup>。除此之外，PTGS1、AR、EGFR、IL2等均与炎性反应和宿主病毒增殖有密切联系<sup>[21]</sup>。因此，推测复方双花片可能通过以上多个靶点抑制病毒增殖、减轻炎性反应、提高机体免疫力发挥治疗Mu的作用。本研究从治疗靶点角度为复方双花片治疗的有效性提供了佐证。

KEGG通路和GO功能分析发现，复方双花片治疗的靶点主要富集在TCR信号通路、TLRs信号通路、TNF信号通路、NF- $\kappa$ B信号通路、MAPK信号通路等分子信号通路，主要涉及促进RNA聚合酶II启动子转录、炎症反应及调节NO生物合成等生物过程。其中，TCR信号的活化在T细胞的增殖和细胞因子的产生以及效应T细胞功能的发挥中起重要的作用，而T细胞是适应性免疫反应的关键效应分子，在杀灭病原体方面起重要作用<sup>[24]</sup>。TLRs是宿主细胞识别病毒成分的三大模式识别受体之一，TLRs在天然免疫反应中不仅可以清除病原体，而

且可通过识别病原体相关分子过程有效增强获得性免疫体系。细胞表面的TLR2和TLR4能够最先与病毒蛋白结合进而识别病毒蛋白启动宿主的抗病毒免疫应答，有效抑制病毒复制<sup>[25]</sup>。作为连接天然免疫应答和获得性免疫应答的桥梁，可以激活天然免疫系统，同时通过炎症因子释放等途径诱导适应性免疫应答的建立<sup>[26-27]</sup>。此外，TLRs通路可以进一步激活清热解毒药发挥抗炎作用的共性信号通路：NF- $\kappa$ B信号通路，进而引起原发性致炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6等完成炎症信号转导<sup>[13]</sup>，激发机体的抗炎免疫应答。TNF信号通路在抗病毒、介导能量代谢、炎症反应、血管生成以及维持干细胞特性等方面发挥重要作用<sup>[28]</sup>。结合以上分析，进一步提示复方双花片可能通过作用于TCR、TLRs、NF- $\kappa$ B等信号通路，抑制病毒增殖、减轻炎性反应和提高机体免疫力发挥治疗Mu的作用，祛邪兼扶正。

本研究通过网络药理学构建的中药-成分-靶点-通路网络，预测了复方双花片治疗流行性腮腺炎的主要活性成分及关键作用靶点，并初步明确了其作用机制，从整体层面揭示了复方双花片通过阻止病毒复制、抑制机体炎性反应、提高机体免疫力，即祛邪兼扶正的机制发挥治疗流行性腮腺炎的作用，体现了复方双花片多成分、多靶点、多途径共同作用的特点。该研究为传统“秦药”复方双花片的临床新用、新药研发提供新思路，为流行性腮腺炎的治疗提供了理论依据，为临床提供了用药方向。

### 参考文献：

- [1] 蒋永梅. 复方双花口服液的临床应用及药理研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 14(29): 1264-1267.
- [2] Zhang L, Wang Z, Hu Y, et al. Application of a Mixture Model to Assess the Effect of Measles-mumps-rubella Vaccine on the Mumps Epidemic in Children from Kindergarten to Early School Age in Jiangsu Province, China [J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(11): 2654-2659.
- [3] 陈曼, 张洪利. 流行性腮腺炎并发心脏损害临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 16(14): 50-52.
- [4] 吴凡, 王金涛. 清热解毒方联合西药治疗流行性腮腺炎的临床疗效及对患者TNF- $\alpha$ 、IL-6水平的影响[J]. 陕

- 西中医, 2016, 2(37): 180-182.
- [5] Huang K, Zhang P, Zhang Z, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the Treatment of Viral Infections: Efficacies and Mechanisms[J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 225(1): 1-46.
- [6] 刘晓玲, 曹松山, 陈海燕. 郑州市儿童医院门诊手足口病处方用药情况分析[J]. *中国药事*, 2017, 31(7): 802-806.
- [7] 王小红. 板蓝根颗粒联合利巴韦林注射液治疗儿童流行性腮腺炎的临床分析[J]. *北方药学*, 2018, 15(1): 101.
- [8] 马宗良. 如意金黄散联合双黄连口服液治疗流行性腮腺炎的临床观察[J]. *中国民族民间医药*, 2018, 27(13): 66-68.
- [9] 李涛. 复方双花片治疗流行性腮腺炎100例[J]. *内蒙古中医药*, 2010, 29(4): 8.
- [10] Zhou HN, Li HY, Xu WH, et al. Study on the Action Mechanism of Wuling Powder on Treating Osteoporosis Based on Network Pharmacology[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2021, 19(1): 28-35.
- [11] 马钦海, 邢学锋, 罗佳波. 清热解毒类中药抗呼吸道病毒研究进展[J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(5): 658-661.
- [12] 王小红. 板蓝根颗粒联合利巴韦林注射液治疗儿童流行性腮腺炎的临床分析[J]. *北方药学*, 2018, 1(15): 101.
- [13] 王青, 苏聪平, 张惠敏, 等. 从炎症反应角度探讨清热解毒药的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2018, 18(41): 3787-3794.
- [14] Cho SO, Kim MH, Kim H. B-carotene Inhibits Activation of NF- $\kappa$ B, Activator Protein-1, and STAT3 and Regulates Abnormal Expression of Some Adipokines in 3T3-L1 Adipocytes[J]. *J Cancer Prev*, 2018, 23(1): 37-43.
- [15] 付晶晶, 肖海芳, 宋元达. 金银花等6种植物提取物总黄酮含量与抗氧化性相关性研究[J]. *食品与机械*, 2017, 33(6): 159-163.
- [16] 徐梅. RP-HPLC法同时测定复方双花口服液中6种活性成分[J]. *中成药*, 2015, 37(7): 1482-1486.
- [17] Lopes BRP, Da Costa MF, Genova Ribeiro A, et al. Quercetin Pentaacetate Inhibits in Vitro Human Respiratory Syncytial Virus Adhesion[J]. *Virus Res*, 2020, 276: 197805.
- [18] 王意忠, 崔晓兰, 高英杰, 等. 栀子提取物抗病毒试验研究[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(14): 1176-1178.
- [19] 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.
- [20] Sun JH, Sun F, Yan B, et al. Data Mining and Systematic Pharmacology to Reveal the Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia Treatment[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109900.
- [21] 张辛宁, 陈文璐, 屠国丽, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨儿童回春颗粒治疗呼吸道病毒感染疾病的作用机制[J]. *中草药*, 2020, 19(51): 5010-5018.
- [22] 朱朋朋, 彭兴, 张锐, 等. HSP90AB1蛋白对禽传染性支气管炎病毒复制的影响[J]. *中国兽医科学*, 2020, 50(9): 1112-1118.
- [23] 叶一秀, 王巍, 李洪敏, 等. 严重急性呼吸综合征患者血清TNF含量动态观察及评价[J]. *标记免疫分析与临床*, 2004, 11(4): 241-242.
- [24] 陈冬梅, 蒙洁, 刘佳佳, 等. 基于网络药理学的党参增强免疫功能机制研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 2(38): 184-187.
- [25] 于莉, 潘靖丹, 杜雯英, 等. TLR2和TLR4在抗病毒天然免疫应答中的新作用[J]. *病毒学报*, 2018, 4(34): 570-578.
- [26] 窦颖. Toll样受体信号通路和抗病毒免疫研究进展[J]. *现代养生*, 2017, 5(16): 90-92.
- [27] 刘贵明, 丁学琴, 许国忠, 等. Toll样受体在介导免疫及炎症反应中的作用[J]. *国外医学*, 2003, 5(19): 268-278.
- [28] 王艺, 张英睿, 龚宇晟, 等. 基于网络药理学和分子对接的金叶败毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6): 31-39.

(收稿日期 2022年1月29日 编辑 肖妍)