

基于网络药理学和分子对接分析百部治疗百日咳作用机制

宋媛媛¹, 陈天柱², 陈亚宾³, 刘华³

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405
2. 中山市博爱医院, 广东 中山 528400
3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

[摘要] **目的:** 通过网络药理学和分子对接技术, 分析百部治疗百日咳的潜在作用机制。**方法:** 运用TCMSP数据库筛选百部的有效成分, 并用HERB数据库进行补充。使用Uniport、PubMed、SwissTargetPrediction数据库获得百部的作用靶点, 使用GeneCards、OMIM、Disgent、TTD、Drugbank数据库获得百日咳相关靶点, 取交集后得到“药物-疾病”靶点, 并使用STRING数据库构建蛋白相互作用网络, 使用David和KEGG数据库进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析, 并使用Cytoscape软件构建相应网络。通过AutoDockTools软件对有效成分与关键靶点进行分子对接, 验证上述网络药理学研究结果。**结果:** 得到百部有效成分53个, 涉及作用靶点752个, 百日咳靶点1 507个, 两者交集靶点285个。蛋白相互作用网络频数分析显示, 百部治疗百日咳的机制与SRC、AKT1、STAT3、CASP3、EGFR等靶点有关。GO和KEGG富集分析显示, 神经活性配体受体相互作用、癌症通路、钙信号通路、脂质与动脉硬化通路、cAMP信号通路、蛋白多糖通路等多条信号通路可能在中药百部治疗百日咳中发挥重要作用。分子对接结果表明这些活性成分与靶标具有良好的结合作用。**结论:** 百部可能通过 β -谷甾醇、芝麻素、刺芒柄花素等活性成分作用于SRC、AKT1、STAT3、CASP3、EGFR等靶点, 通过神经活性配体-受体相互作用、癌症信号通路、钙信号通路等的调控作用, 发挥抗炎作用。

[关键词] 百日咳; 百部; β -谷甾醇; 刺芒柄花素; 分子对接; 网络药理学; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 07-0031-09

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.07.005

Analysis Mechanism of Action of *Stemonae Radix* in Treating Whooping Cough Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

SONG Yuanyuan¹, CHEN Tianzhu², CHEN Yabin³, LIU Hua³

1. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 2. Bo'ai Hospital of Zhongshan, Zhongshan Guangdong 528400, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China

Abstract: **Objective:** To analyze the potential mechanism of action of *Stemonae Radix* in treating whooping cough through network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods:** The effective components of *Stemonae Radix* were screened via the TCMSP database and supplemented with the HERB database. The targets of *Stemonae Radix* were obtained via UniProt, PubMed, and SwissTargetPrediction databases, while whooping cough-related targets were obtained via GeneCards, OMIM, DisGeNET, TTD, and Drugbank databases. The intersection of these targets was taken as the "medicine-disease" targets, and a protein-protein interaction network was constructed via

[收稿日期] 2024-11-08
[修回日期] 2025-01-06
[基金项目] 广州市科技计划项目 (2023A04J1172)
[作者简介] 宋媛媛 (2000-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 2556216293@qq.com。
[通信作者] 刘华 (1975-), 女, 博士, 主任中医师, E-mail: liuhua0321@126.com。

the STRING database. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analyses were performed using David and KEGG databases, and corresponding networks were constructed via Cytoscape software. Molecular docking of effective components with key targets was performed via AutoDockTools software to validate the results of the network pharmacological study. **Results:** A total of 53 effective components of *Stemonae Radix* were obtained, involving 752 targets, and 1 507 whooping cough-related targets, with 285 intersected targets. Frequency analysis of the protein-protein interaction network revealed that the mechanism of *Stemonae Radix* in treating whooping cough is related to targets such as SRC, AKT1, STAT3, CASP3, and EGFR. GO and KEGG enrichment analyses showed that multiple signaling pathways such as neuroactive ligand-receptor interaction, pathways in cancer, calcium signaling pathway, lipids and atherosclerosis signaling pathway, cAMP signaling pathway, and proteoglycans in cancer may play important roles in the treatment of whooping cough with *Stemonae Radix*. Molecular docking results indicated good binding interactions between these active components and targets. **Conclusion:** *Stemonae Radix* may exert anti-inflammatory effects by acting on targets such as SRC, AKT1, STAT3, CASP3, and EGFR through active components such as β -sitosterol, sesamin, and formononetin, and regulating neuroactive ligand-receptor interactions, cancer signaling pathways, calcium signaling pathways, and other pathways.

Keywords: Whooping cough; *Stemonae Radix*; β -sitosterol; Formononetin; Molecular docking; Network pharmacology; Mechanism

百日咳临床上多见于儿童,具有病程周期长、并发症发生率高等特点。自20世纪起,百日咳疫苗纳入各国免疫策略,显著降低了发病率^[1]。但随着免疫力逐渐减弱和百日咳鲍特菌流行株的变异,很多疫苗接种普及的国家也出现了“百日咳复现”^[2]。发病年龄的高峰从婴幼儿转移至青少年及成年人,而婴儿百日咳的主要传染源为青少年及成年人^[3]。根据病程进展,将百日咳分为卡他期、痉咳期及恢复期三个阶段。患儿感染后主要表现为阵发性痉挛性咳嗽,同时咳嗽持续时间较长,病程可达2~3个月,严重时可引起呼吸衰竭、心功能衰竭、神经系统损害等,甚至可导致患儿死亡。

百部具有润肺止咳、杀虫的功效,临床上常用于治疗慢性咳嗽、肺癆咳嗽和百日咳等疾病。研究表明,百部对于痉咳有较好的治疗作用^[4-5]。现代药理学研究显示,百部具有除虫、止咳、防癌、治疗结核及慢性阻塞性肺疾病的多重功效^[6]。百部可通过抑制组胺分泌,有效减缓呼吸中枢兴奋,缓解支气管平滑肌的痉挛现象,并在基因与蛋白质层面降低咳嗽相关因子瞬时受体电位A1(TRPA1)的表达^[7];低浓度的百部碱能有效激发THP-1单核细胞对结核杆菌的吞噬作用,进而激活细胞活力,从而提升机体

免疫力^[8]。本研究基于网络药理学方法,以百部为研究对象,通过筛选和收集百部的化学活性成分,对其潜在作用靶点和百日咳相关的疾病靶点进行筛选、比对,得到作用关联基因后进行生物信息学分析,进一步得到百部分子作用机制。

1 方法

1.1 百部活性成分及靶点筛选 通过运用中药系统药理学分析平台TCMSP数据库,数据HERB库作为补充,筛选出有效靶点并剔除重复及无效靶点,再结合UniProt数据库,将靶点蛋白名转换成基因名。在HERB数据库中检索的有效成分经过Lipinski五项规则筛选,应用PubChem数据库将百部有效成分转换为标准的canonical smiles格式。通过Swiss Target Prediction平台,将其属性设置为“人类(homo sapiens)”,并以靶点概率值大于0作为筛选条件,得到的分子被视为该成分的有效靶点,同时删除重复和无效的靶点。所有相关的在线平台或数据库及其对应的网址详情见表1。

1.2 疾病的靶基因韦恩图 在GeneCards数据库检索百日咳相关靶点,并使用OMIM、Disgent、TTD、Drugbank数据库作为补充,筛选出有效的靶点,并去除重复和无效的靶点。使用venny工具对百部靶点

与百日咳的靶标基因进行交集分析，最终得到与百部和百日咳相关的靶点。

表1 在线平台或数据库的名称与网址

在线平台或数据库名称	在线平台或数据库网址
TCMSP	http://tcmssp.com/tcmssp.php
Herb	http://herb.ac.cn
UniProt	http://www.uniprot.org
PubChem	http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
GeneCards	https://www.genecards.org/
OMIM	https://www.omim.org
Disgent	https://www.disgenet.org
TTD	https://db.idrblab.net/ttd/
Drugbank	https://go.drugbank.com
Venny	https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/
STRING	https://http://cn.string-db.org
DAVID	https://david.ncifcrf.gov
PDB	https://www.rcsb.org
微生信平台	http://bioinformatics.com.cn/

1.3 百部与百日咳靶点网络构建 首先，利用活性成分的靶点以及活性成分与疾病的共同基因，准备好百部的 network 文件和 type 文件。然后，将这些 network 文件和 type 文件导入 Cytoscape3.10.0 软件，构建“药物-活性成分-作用靶点”的交集网络，并进行可视化。

1.4 构建蛋白质相互作用(PPI)网络 利用 STRING12.0 数据库将中药-疾病靶标输入软件，通过将物种范围设定为人类，设定相互作用最低阈值为 0.4 进行筛选，并隐藏游离节点，下载 png 图片文件和 TSV 文件。将上一步从 STRING 数据库得到的 TSV 文件导入到 Cytoscape3.10.0 软件中进行分析。

1.5 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析 通过 DAVID 数据库对百部和百日咳的共同靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析，从生物学过程(BP)、分子功能(MF)、细胞组成(CC)和代谢通路这 4 个方面进行分析，并通过微生信平台进行可视化展示。

1.6 分子对接验证 选取 1.4 中排名前 6 的核心靶点和 1.3 中 Degree 值排名前 4 的关键活性成分进行分子对接试验。在 PDB 蛋白质数据库中筛选 PPI 网络构建得到核心蛋白，选择物种为“Homo sapiens”，以 X 射线晶体学为解析方法，Refinement Resolution (Å) 值筛选

合适的蛋白，下载保存其 3D 结构的 PDB 格式文件，将符合条件的蛋白分别导入 PyMOL2.6.0 软件中，分别去除水分子、金属离子后，最终保存得到 PDBQT 格式文件。

PubChem 数据库下载有效成分中 Degree 值排名前 4 的核心成分，下载 3D 结构。先将数据以 SDF 格式保存，并通过 OpenBabel3.1.1 软件将其转换为 PDB 格式。然后将转换后的蛋白和小分子逐一导入 AutoDock1.5.6 软件进行加氢处理，接着将结果保存为 PDBQT 格式文件。最后，将得到的受体和配体的 PDBQT 文件分别导入 AutoDock1.5.6 软件，加氢处理后保存为 PDBQT 格式文件。上一步得到的受体和配体的 PDBQT 文件应当分别导入 AutoDock1.5.6 软件，从而生成相应的对接盒子，以获得最小结合能值。最终将最小结合能的配体文件以及其对应的蛋白受体文件一同导入 PyMOL2.6.0 软件，绘制分子对接模型图。

2 结果

2.1 百部活性成分及相关靶点 在 TCMSP 数据库和 HERB 数据库检索并删除重复值后得到 53 个药物活性成分。

2.2 疾病相关靶点 在 GeneCards、OMIM、Disgent、TTD、Drugbank 数据库检索并剔除重复与无效靶点后，共获得 1 507 个百日咳相关靶点。

2.3 药物活性成分靶点及疾病靶点 结合 SwissTargetPrediction 和 UniProt 两个数据库后删除重复项得到 752 个活性成分靶点。结合 GeneCards、OMIM、Disgent、TTD、Drugbank 五个数据库获得百日咳靶点 1 507 个，通过 Venny 将百部靶点与百日咳的靶标基因进行交集比对，最终获得 285 个与百部和百日咳相关靶点。见图 1。

2.4 构建药物-成分-靶点网络 导入疾病与药物共同靶点的活性成分和共同靶点基因至 Cytoscape3.10.0 软件，构建药物-成分-靶点的网络图，其中相关活性成分共 10 个，选择 degree 值 > 20 的化合物作为关键化合物，包括：BB1(乙酸，degree=142)、BB7(β-谷甾醇，degree=37)、BB9(刺芒柄花素，degree=28)、BB6(芝麻素，degree=24)。见图 2。

2.5 PPI 网络构建及核心靶点筛选 利用 STRING12.0 数据库将中药-疾病靶标输入软件，设定筛选条件为选择人类种属，设置最小互作分数值为 0.4，同时隐

藏游离节点, 下载生成的PNG图片文件和TSV文件。将 STRING 数据库得到的 TSV 文件导入到 Cytoscape3.10.0 软件中, 使用 Degree 值不低于 50 的数据构建药物活性成分-疾病蛋白质靶标的相互作用网络, 其中圆形节点大小表示度(degree)值, 度值越大表示该靶点越关键。选择 Degree 值大于 120, 筛选出化合物作用于疾病的关键靶基因, 即 SRC (degree=187)、AKT1 (degree=151)、TAT3 (degree=129)、CASP3 (degree=127)、EGFR (degree=125)、MAPK3 (degree=122)。见图 3。

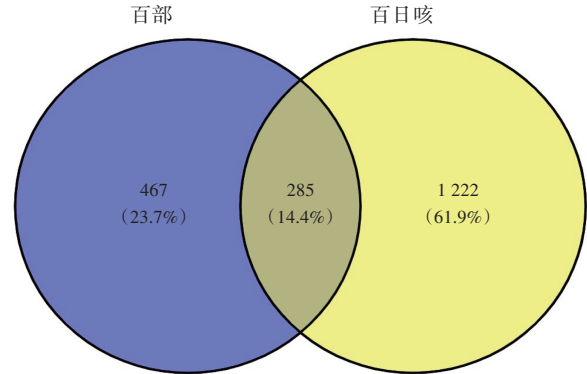


图1 百部与百日咳的靶点韦恩图

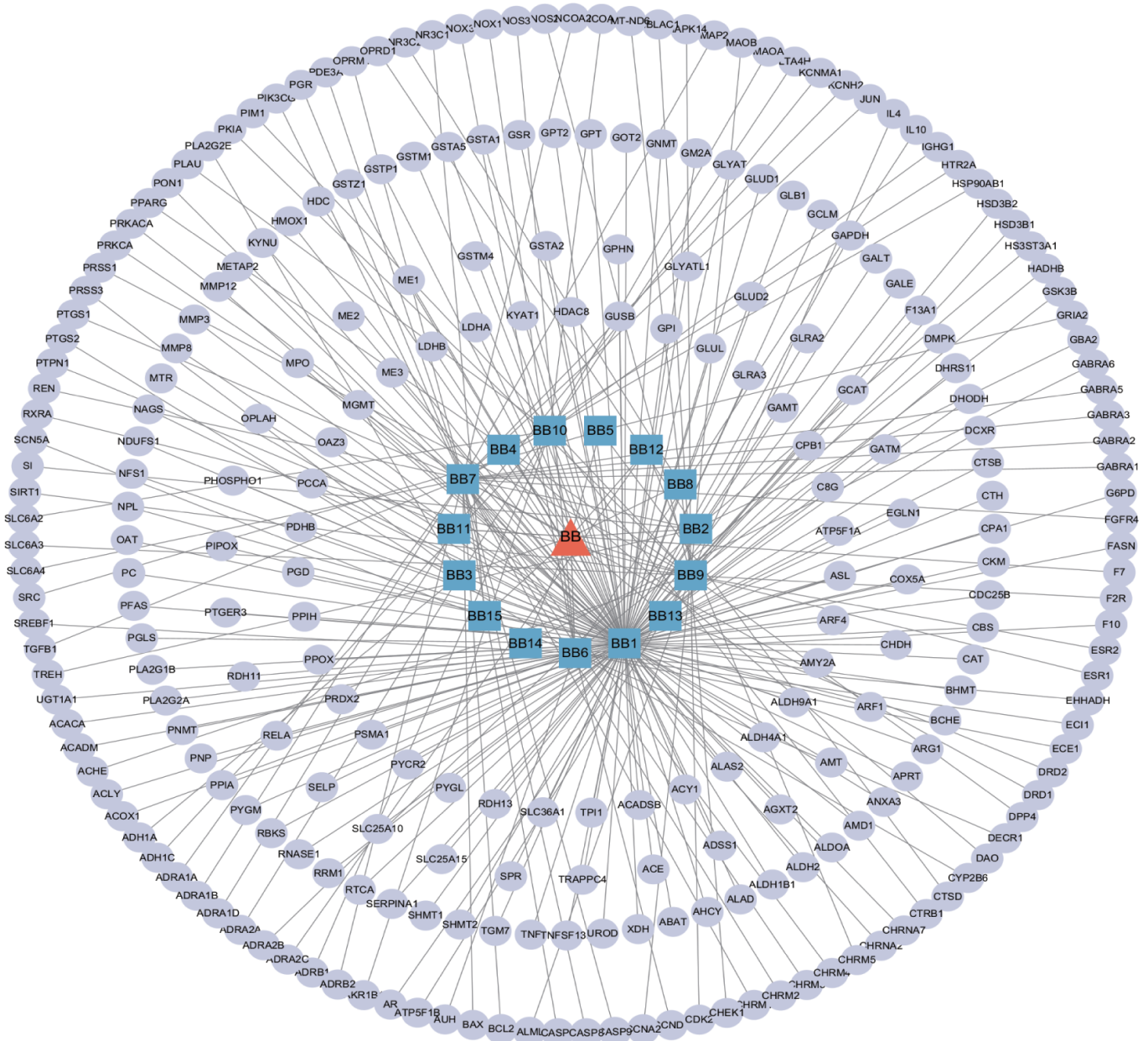
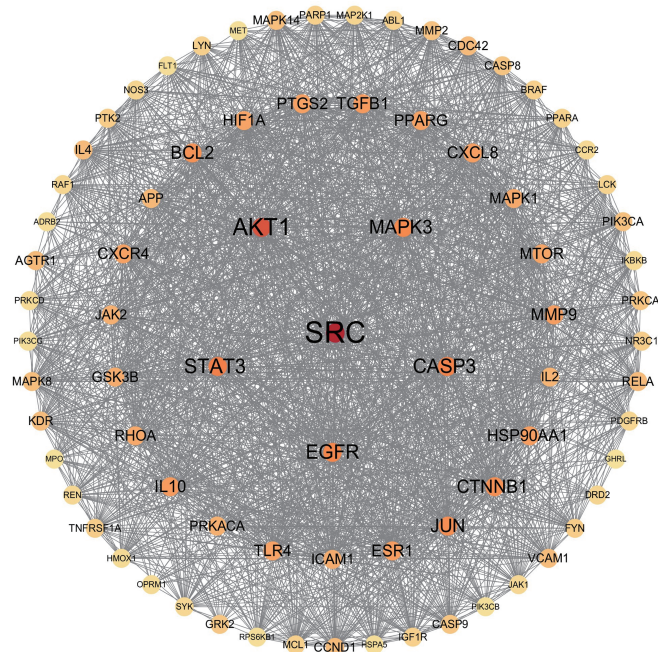


图2 药物活性成分-靶点-疾病网络图



2.6 GO功能及KEGG通路富集分析 运用DAVID数据库对百部和百日咳共同靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析, 分别得到BP、CC、MF富集条目1 003个、121个、196个。将富集结果由大到

小排列,取BP、CC、MF富集结果 $-\text{Log}_{10}P$ 值排名前10的条目,利用微生信网站平台制作富集气泡图,见图4。由富集分析可知,BP主要涉及的富集条目包括与环核苷酸第二信使偶联的G蛋白受体信号通路、蛋白质磷酸化、磷酸化、胞浆钙离子浓度的正向调节、磷脂酶C激活G蛋白偶联受体信号通路等;CC主要涉及的富集条目包括质膜、树突、细胞表面、受体复合物等;MF主要涉及的富集条目包括蛋白激酶活性、三磷酸腺苷结合、G蛋白偶联5-羟色胺受体活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等。KEGG通路富集分析获得183条信号通路,其中neuroactive ligand-receptor interaction(神经活性配体-受体相互作用)、pathways in cancer(癌症信号通路)、calcium signaling pathway(钙信号通路)、lipid and atherosclerosis(脂质和动脉粥样硬化)、cAMP signaling pathway(环腺苷酸信号途径)、proteoglycans in cancer(癌症中的蛋白聚糖)、sphingolipid signaling pathway(鞘脂信号通路)等可能是中药百部治疗百日咳重要通路。将KEGG通路富集结果按 P 值排序,并取前20条信号通路绘制成气泡图进行可视化,见图5。

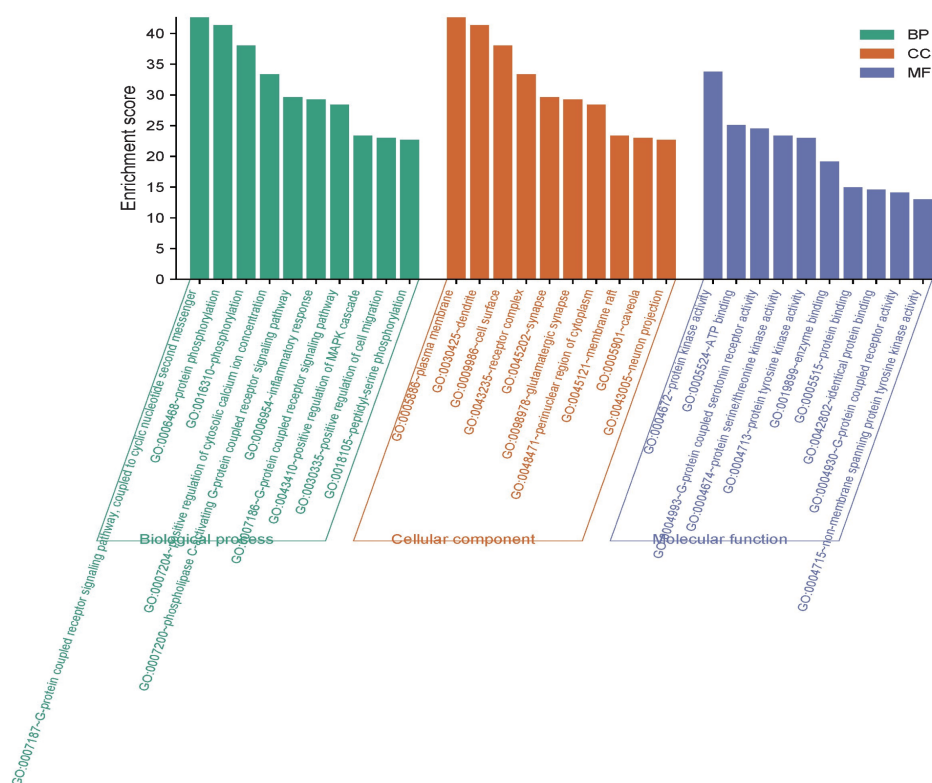


图4 百部与百日咳的交集基因GO富集图

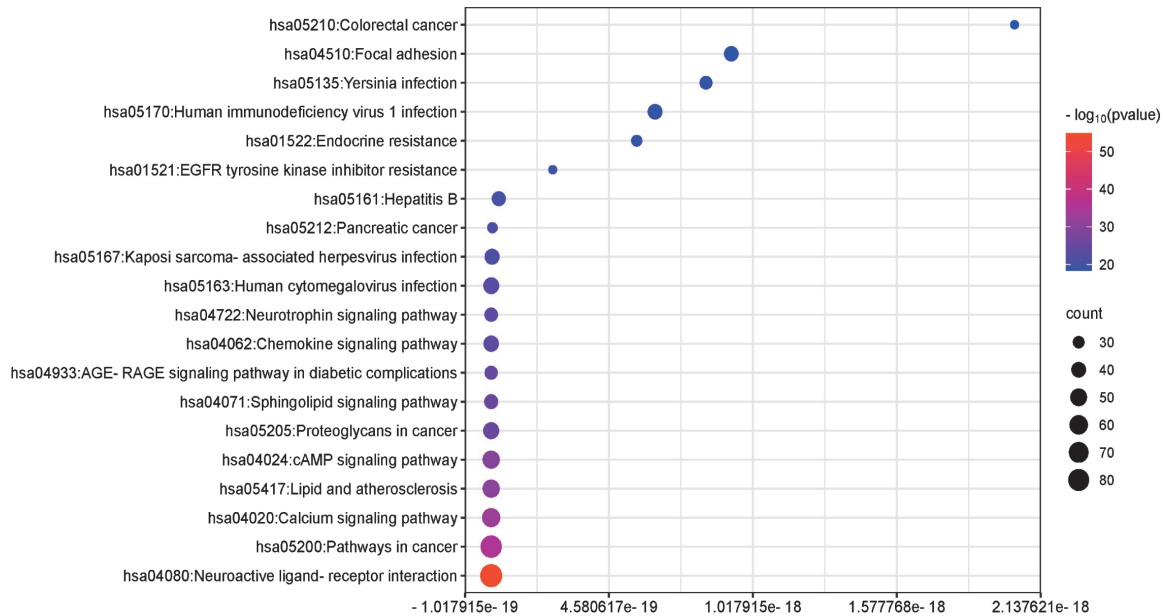


图5 百部与百日咳的交集基因KEGG气泡图

2.7 分子对接结果 1.4中排名前5的核心基因SRC、AKT1、STAT3、CASP3、EGFR和1.3中Degree值排名前4的药物活性成分BB1(乙酸, degree=142)、BB7(β -谷甾醇, degree=37)、BB9(刺芒柄花素, degree=28)、BB6(芝麻素, degree=24)分别进行分子对接。将这4种重要有效成分作为配体, 核心靶点SRC(degree=187)、AKT1(degree=151)、STAT3(degree=129)、CASP3(degree=127)、EGFR(degree=125)作为受体, 进行分子对接, 先利用 AutoDuck1.5.6 获取配体-受体的结合能, 结合能值越小代表结合能越低、构象越稳定。其中 β -谷甾醇、芝麻素、刺芒柄花素3种有效成分与核心靶点的结合能值均在-5.0以下, 说明结合程度高且构象稳定, 其中亲和力排在前6位的分别是SRC与 β -谷甾醇、SRC与芝麻素、SRC与刺芒柄花素、AKT1与 β -谷甾醇、CASP3与 β -谷甾醇、CASP3与芝麻素。其中SRC与刺芒柄花素、CASP3与 β -谷甾醇为共价结合, 其他4个结合靶点为H键结合。见表2、图6。

3 讨论

百日咳是以阵发性、痉挛性咳嗽以及吸气性吼声为主要临床表现的一种急性传染性疾病, 具有昼轻夜重的节律特点。中国部分地区的调查表明, 近年来百日咳的发病率呈上升趋势^[9-11]。目前, 西医治疗百日咳的首选药物是大环内酯类抗菌素, 但长期

表2 分子对接结合能

配体	受体	最低结合能(kcal/mol)
β -谷甾醇	SRC	-6.90
β -谷甾醇	AKT1	-7.70
β -谷甾醇	STAT3	-6.22
β -谷甾醇	CASP3	-9.15
β -谷甾醇	EGFR	-6.16
芝麻素	SRC	-7.55
芝麻素	AKT1	-5.83
芝麻素	STAT3	-6.38
芝麻素	CASP3	-7.19
芝麻素	EGFR	-5.60
刺芒柄花素	SRC	-6.69
刺芒柄花素	AKT1	-6.46
刺芒柄花素	STAT3	-5.70
刺芒柄花素	CASP3	-5.96
刺芒柄花素	EGFR	-5.36

使用会导致一些不良反应, 如阿奇霉素会导致心电图QT间期延长^[12], 单一使用抗菌药物治疗百日咳难以达到预期的效果。本研究通过网络药理学及分子对接技术探究百部治疗百日咳的潜在作用机制。

网络药理学研究结果表明, 乙酸、 β -谷甾醇、芝麻素、刺芒柄花素是与百日咳相关的主要活性化合物, 且芝麻素、刺芒柄花素、 β -谷甾醇三种活性成分与核心靶点的结合程度高且构象稳定。虽然目

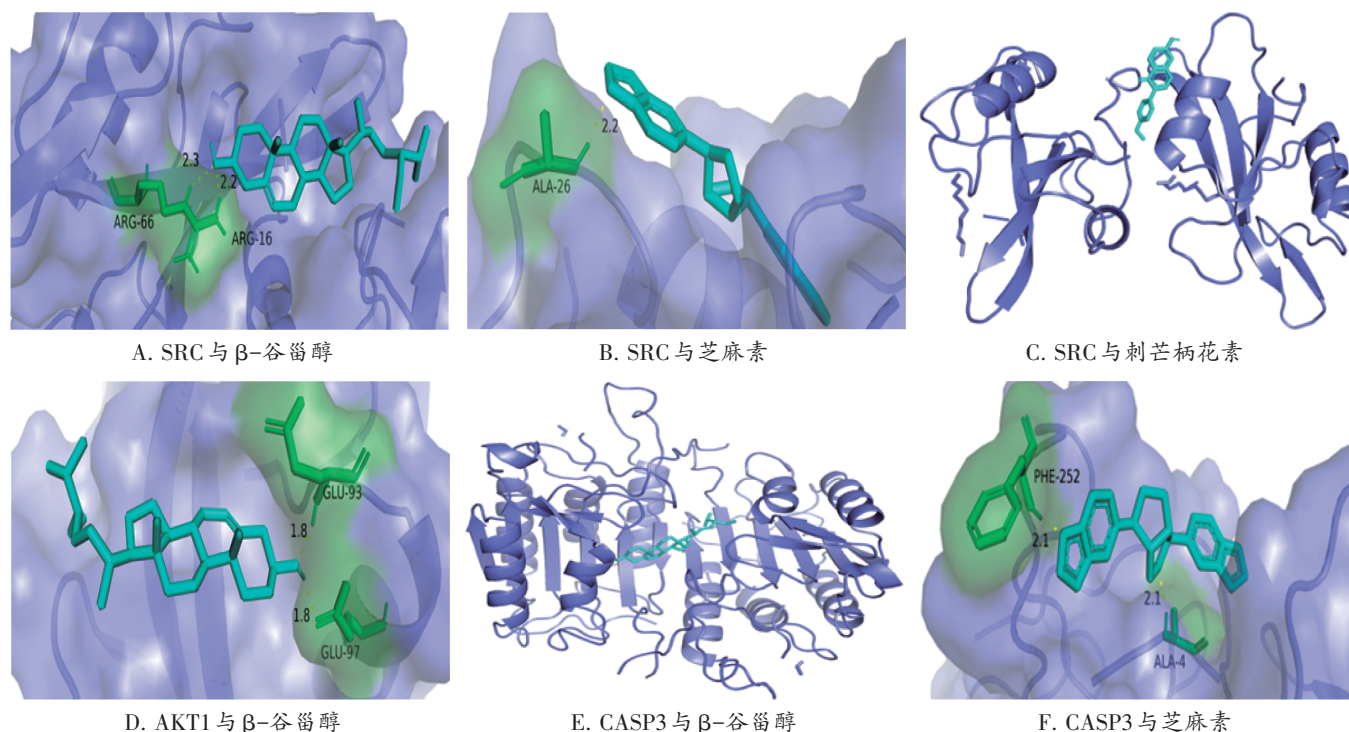


图6 核心成分-核心靶点分子对接模式图

前暂无研究结果证实这些成分可抑制或杀灭百日咳鲍特杆菌,但已有研究证实它们可通过不同通路实现抗炎作用。芝麻素有良好的抗炎及镇痛活性,郭涛等^[13]的研究结果显示,芝麻素能够抑制脂多糖(LPS)诱导的小鼠巨噬细胞中一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6和前列腺素E₂(PGE₂)的表达和释放。刺芒柄花素具有抗炎作用,可以通过多个途径降低促炎因子的释放。顾民华等^[14]的研究发现,刺芒柄花素可以抑制基质金属蛋白酶的活性,从而降低炎症因子诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和TNF- α 的表达水平,并下调NF- κ B和SphK1/S1P信号通路,最终抑制炎症因子的释放。 β -谷甾醇有很好的抗炎及抗氧化活性,Yin Y等^[15]的研究表明 β -谷甾醇可显著下调TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)表达。此外,分子对接结果显示 β -谷甾醇与4个核心靶点结合能均<-6 kcal/mol,可实现稳定对接,故推测 β -谷甾醇与百日咳治疗百日咳的关系密切,可进一步探索其具体作用机制。

PPI网络图提示,靶点SRC(原癌基因酪氨酸蛋

白激酶)、AKT1(RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)、CASP3(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3)、STAT3(信号转导和转录激活因子3)、EGFR(表皮生长因子受体)可能是百日咳核心活性成分作用于百日咳的核心靶点。这些基因可通过调控细胞或信号通路介导炎症反应和免疫反应。SRC是一种酪氨酸蛋白激酶,调控细胞代谢、存活和增殖。研究显示SRC通过调控巨噬细胞介导的天然免疫,实现吞噬、诱导细胞迁移等功能^[16]。SRC在巨噬细胞介导的炎症反应中起关键作用,通过抑制SRC的磷酸化可以减少缺氧诱导因子的表达,从而减轻炎症反应^[17-18]。CASP3参与细胞凋亡信号通路^[19],是介导细胞凋亡的关键环节,通过参与细胞凋亡途径抑制炎症因子释放^[20]。AKT1是AKT的一种亚型,主要通过参与内皮一氧化氮合酶的磷酸化和血管生成调控炎症反应^[21]。STAT3是重要的多效性转录因子^[22],研究表明STAT3可被广泛的细胞因子、生长因子和致癌基因激活^[23],在巨噬细胞免疫活动中以环境依赖性方式参与促炎和抗炎反应^[24]。EGFR是跨膜酪氨酸激酶受体表皮受体家族成员,可以介导细胞分化、增殖、生长和迁移,组织损伤时可刺激EGFR的表达上调^[25]。研究表明EGFR参与Th9细胞分化,产生白细胞介素-9(IL-9),发挥免疫调节

作用^[26]。分子对接结果显示,具有氢键作用力的核心靶点为 AKT1,同时 CASP3 与 β -谷甾醇结合能最小,故推测 AKT1 和 CASP3 与百部干预百日咳的关系密切,可进一步研究其作用机制。

KEGG 富集分析提示,百部可能通过神经活性配体-受体相互作用、癌症信号通路、钙信号通路、脂质和动脉粥样硬化、环腺苷酸信号途径等通路抑制或杀灭百日咳鲍特菌。神经活性配体-受体相互作用的激活与 CD4⁺T 细胞的浸润增加以及 CD8⁺T 细胞的浸润减少相关^[27]。癌症信号通路包含了与肿瘤形成相关的 15 个信号转导通路特定标志物基因。其中 NF- κ B 通路、Cox-2 通路、STAT 通路在炎症的发生发展过程起关键作用^[28]。钙离子在钙信号通路中充当第二信使,对于调节细胞的生长分化、增殖和凋亡等生理活动起着至关重要的作用。钙信号通路主要通过影响肥大细胞脱颗粒,从而改变多种细胞信号通路,尤其可导致免疫反应与炎症上调^[29]。环磷酸腺苷(cAMP)在调控细胞内多种生理活动和新陈代谢中起关键作用,其可影响免疫功能及细胞凋亡,从而调控炎症反应。研究表明,cAMP 可通过影响前列腺素调控免疫功能^[30]。胞内 cAMP 的浓度升高可激活下游效应子 cAMP 依赖性蛋白激酶(PKA),PKA 通过对其下游促凋亡蛋白 BAD 的去磷酸化,抑制了 BAD 的促凋亡活性,从而抑制细胞凋亡^[31]。百日咳是几种毒力因子协同作用的结果,包括百日咳毒素、腺苷酸环化酶毒素、皮肤微毒素(DNT)、气管细胞毒素、丝状血凝素、百日咳杆菌黏附素等。这些毒力因子可对宿主免疫系统产生不同程度的损害。其中最有特异性的毒力因子为百日咳毒素,其能够干扰宿主细胞的信号传导,抑制免疫反应和细胞凋亡等过程^[32]。研究表明神经活性配体-受体相互作用途径的活化与更多的 CD4⁺T 细胞浸润相关^[27],故推测神经活性配体-受体相互作用与百部治疗百日咳的关系密切,可进一步探索其具体作用机制。

综上所述,百部可能通过 β -谷甾醇、芝麻素、刺芒柄花素等活性成分作用于 SRC、AKT1、STAT3、CASP3、EGFR 等靶点,通过神经活性配体-受体相互作用、癌症信号通路、钙信号通路等的调控作用,从而抑制炎症反应,提高患者免疫力,达到治疗百日咳的效果。

[参考文献]

- [1] KUCHAR E, KARLIKOWSKA-SKWARNIK M, HAN S, et al. Pertussis: History of the Disease and Current Prevention Failure[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 934: 77-82.
- [2] BARKOFF A M, GRÖNDAHL-YLI-HANNUKSELA K, HE Q. Seroprevalence studies of pertussis: what have we learned from different immunized populations[J]. *Pathog Dis*, 2015, 73 (7): fiv050.
- [3] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药局综合司.百日咳诊疗方案(2023年版)[J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23(4): 544-546.
- [4] 张海霞,桂金贵.中医药治疗痉咳简况[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(11): 1644-1647.
- [5] 李晨,申秉炎.中医药治疗类百日咳综合征近况探析[J]. *北京中医药*, 2020, 39(2): 188-190.
- [6] 姜登钊,吴家忠,刘红兵,等.百部药材的生物碱类成分及生物活性研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(31): 19097-19099, 19102.
- [7] 刘畅,蒙艳丽,梁爽,等.百部对肺炎支原体感染小鼠咳嗽因子 TRPA1 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 107-110, 283-284.
- [8] 高薪.三种中药成分的提取及其抗结核作用的初步研究[D].长春:吉林农业大学,2011.
- [9] 蒋凤,柳江凤,包美玲,等.贵州省不同免疫策略时期百日咳报告病例流行病学特征[J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(4): 407-411.
- [10] 张岳琴,光明,朱镭,等.2004—2021年全国百日咳与山西省百日咳住院患者流行特征分析[J]. *中国预防医学杂志*, 2023, 24(6): 608-611.
- [11] 许燕,孙翔,施秀芸,等.2005—2021年江苏省百日咳流行病学特征[J]. *中国疫苗和免疫*, 2022, 28(5): 529-533.
- [12] 王立,白科.儿童百日咳实验室检查及抗菌治疗研究进展[J]. *中国药业*, 2023, 32(S01): 443-445.
- [13] 郭涛.竹叶椒(*Zanthoxylum armatum* DC.)和藎欏(*Z. avicenna* (Lam.) DC.)的化学成分及竹叶椒镇痛抗炎活性研究[D].上海:复旦大学,2011.
- [14] 顾民华,洪文,唐传其,等.芒柄花素保护前脑缺血再灌注损伤中的血脑屏障并抑制神经炎症[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2015, 36(1): 34-39.
- [15] YIN Y, LIU X, LIU J, et al. Beta-sitosterol and its derivatives repress lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute hepatic injury by inhibiting the oxidation and inflammation in mice[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(9): 1525-1533.
- [16] KIM H G, CHOI S, LEE J, et al. Src Is a Prime Target Inhibited by *Celtis choseniana* Methanol Extract in Its Anti-Inflammatory Action[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3909038.
- [17] BYEON S E, YI Y S, OH J, et al. The role of Src kinase in macrophage-mediated inflammatory responses[J]. *Mediators of*

- Inflammation, 2012, 2012: 1-18.
- [18] LIU P, GU Y, LUO J, et al. Inhibition of Src activation reverses pulmonary vascular remodeling in experimental pulmonary arterial hypertension via Akt/mTOR/HIF-1 α signaling pathway[J]. Experimental Cell Research, 2019, 380(1): 36-46.
- [19] SUN J, LI Y. Pyroptosis and respiratory diseases: A review of current knowledge[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 920464.
- [20] WU X, REN G, ZHOU R, et al. The role of Ca²⁺ in acid-sensing ion channel 1a-mediated chondrocyte pyroptosis in rat adjuvant arthritis[J]. Laboratory Investigation, 2019, 99(4): 499-513.
- [21] LEE M Y, LUCIANO A K, ACKAH E, et al. Endothelial Akt1 mediates angiogenesis by phosphorylating multiple angiogenic substrates[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(35): 12865-12870.
- [22] AHUJA A, KIM E, SUNG G H, et al. STAT3 Differentially Regulates TLR4-Mediated Inflammatory Responses in Early or Late Phases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7675.
- [23] FAN Y, MAO R, YANG J. NF- κ B and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer[J]. Protein Cell, 2013, 4(3): 176-185.
- [24] LU H C, KIM S, STEELMAN A J, et al. STAT3 signaling in myeloid cells promotes pathogenic myelin-specific T cell differentiation and autoimmune demyelination[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(10): 5430-5441.
- [25] HASEGAWA K, KUWATA K, YOSHITAKE J, et al. Extracellular vesicles derived from inflamed murine colorectal tissue induce fibroblast proliferation via epidermal growth factor receptor[J]. The FEBS Journal, 2021, 288(6): 1906-1917.
- [26] ROY S, RIZVI Z A, CLARKE A J, et al. EGFR-HIF1 α signaling positively regulates the differentiation of IL-9 producing T helper cells[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 3182.
- [27] YANG Y, LI J, JING C, et al. Inhibition of neuroactive ligand - receptor interaction pathway can enhance immunotherapy response in colon cancer: an in silico study[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2023, 23(11): 1205-1215.
- [28] 庞会婷, 罗荣生, 郭姣. 三七化学成分分析及其抗炎机制的网络药理学探讨[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5538-5547.
- [29] CAO J B, ZHU S T, HUANG X S, et al. Mast cell degranulation-triggered by SARS-CoV-2 induces tracheal-bronchial epithelial inflammation and injury[J]. Virologica Sinica, 2024, 39(2): 309-318.
- [30] 郭阿娟, 景宇光, 李平余. 前列腺素、环磷酸腺苷与免疫反应[J]. 国外医学(眼科学分册), 1988(3): 156-159.
- [31] ZHANG J Z, LU T W, STOLERMAN L M, et al. Phase separation of a PKA regulatory subunit controls cAMP compartmentation and oncogenic signaling[J]. Cell, 2020, 182(6): 1531-1544.
- [32] 钱姿霞, 孙九峰. 百日咳的流行、发病与治疗进展[J]. 华南预防医学, 2024, 50(4): 296-298, 303.

(责任编辑: 郑锋玲)