

基于信号通路探讨流感病毒性肺炎的发病机制及中药干预研究进展

彭鑫¹, 杨坤¹, 梁磊¹, 栾哲宇², 尚佳琪^{3,4}, 张益豪^{3,4}, 封继宏^{2*}, 李云辉^{2*}

- (1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 301617;
2. 天津中医药大学 第二附属医院, 天津 300250;
3. 天津中医药大学 第一附属医院, 天津 300381;
4. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

[摘要] 流感病毒性肺炎(IVP)是流感病毒侵袭肺部引起的感染性疾病,其起病急骤、进展迅速,严重时可导致呼吸衰竭甚至死亡,且易随流感流行导致大规模发病,对人群健康构成显著威胁。IVP的发病机制复杂,涉及病毒复制、炎症因子风暴、免疫失衡、氧化应激等多个病理环节。大量研究证实,IVP的发生发展与Toll样受体(TLRs)/核转录因子- κ B(NF- κ B)、Janus激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)及核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶1(HO-1)等信号通路密切相关。中医药具有多途径、多成分、多靶点等优势,在调控上述信号通路、改善肺部病理损伤方面展现出独特潜力。基于此,该文在阐明上述通路介导IVP发病过程分子机制的基础上,系统梳理近年来中药活性成分、单味中药及中药复方制剂通过调控上述通路防治IVP的研究成果,重点探究其在抑制病毒复制、调控炎症反应、恢复免疫稳态及减轻氧化应激损伤等方面的作用,以期全面、系统地揭示中医药治疗IVP的潜在作用机制,为IVP的临床诊疗提供新思路。

[关键词] 流感病毒性肺炎; 信号通路; 发病机制; 中药; 综述

Research progress in pathogenesis and TCM intervention of influenza viral pneumonia based on signaling pathways

PENG Xin¹, YANG Kun¹, LIANG Lei¹, LUAN Zhe-yu², SHANG Jia-qi^{3,4}, ZHANG Yi-hao^{3,4}, FENG Ji-hong^{2*}, LI Yun-hui^{2*}

- (1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;
2. the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China;
3. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China;
4. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China)

[Abstract] Influenza viral pneumonia (IVP) is an infectious disease caused by influenza virus invading the lungs. With acute onset and rapid progression, it can lead to respiratory failure and even death in severe cases. Moreover, IVP is prone to cause large-scale incidence along with influenza epidemics, posing a serious threat to public health. The pathogenesis of IVP is complex, involving multiple pathological links such as viral replication, cytokine storm, immune imbalance, and oxidative stress. Studies have confirmed that the occurrence and development of IVP are closely related to signaling pathways including Toll-like receptors (TLRs)/nuclear factor- κ B (NF- κ B), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), NOD-like receptor pyrin domain-

[收稿日期] 2025-08-18

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2022YFC3500803);国家中医药管理局青年岐黄学者培养项目(国中医药人教函[2022]256号);天津中医药大学第二附属医院薪火相传领军人才项目(津中医二附政发[2023]50号)

[通信作者] *封继宏,博士,主任医师,博士生导师,主要从事中医肺病临床与基础研究,E-mail:493507647@qq.com;*李云辉,博士,主治医师,主要从事中医肺病临床与基础研究,E-mail:1125108619@qq.com

[作者简介] 彭鑫,博士研究生,E-mail:1424762138@qq.com

containing protein 3 (NLRP3), mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT), and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase 1 (HO-1). TCM characterized by multi-pathway, multi-component, and multi-target actions shows unique potential in regulating the above pathways and ameliorating pathological damage in the lungs. Accordingly, this article clarifies the IVP pathogenesis mediated by these pathways and systematically reviews the recent research on TCM active ingredients, single herbs, and compound preparations in preventing and treating IVP via regulating these pathways, with focuses on the roles of TCM in inhibiting viral replication, regulating inflammation, restoring immune homeostasis, and alleviating oxidative stress damage. It aims to comprehensively reveal the potential mechanisms of TCM in treating IVP, providing new insights for clinical diagnosis and treatment of IVP.

[Key words] influenza viral pneumonia; signaling pathway; pathogenesis; TCM; review

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20251023.301

流行性感冒(简称流感)是由流感病毒感染引起的、具有高度传染性的急性呼吸道疾病,其中甲型和乙型流感病毒是引起季节性流感的主要病原体^[1]。流感病毒性肺炎(IVP)是指流感病毒自上呼吸道向下蔓延,侵袭肺实质与间质引发的肺部急性炎症,以持续流感症状及呼吸困难为主要特征,重症患者可出现低氧血症、急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及多器官衰竭综合征(MODS)等严重并发症^[2-3]。IVP作为流感的严重并发症,具有传染率高、流行面广、病死率高的特点。据世界卫生组织(WHO)统计,全球每年约有10亿例流感患者,300万~500万例发展为重症,死亡病例达29万~65万例,严重威胁公共卫生安全^[4]。IVP发病机制复杂,涉及病毒直接损伤、炎症反应、细胞因子风暴、免疫调节失衡及氧化应激等多个相互交织的病理过程^[5-7]。目前本病的防治主要依赖疫苗接种、抗病毒药物及对症支持治疗,但由于流感病毒变异能力极强,疫苗往往存在滞后性,现有抗流感病毒药物耐药性强、不良反应明显,且难以控制细胞因子风暴造成的肺组织损伤,导致临床治疗效果受限^[8-9]。

与此同时,中药作为抗病毒药物的天然来源受到广泛关注,其药理作用广泛、退热效果佳、不良反应小、耐药性低的独特优势逐渐凸显^[10]。中医学将IVP归属于“温病”“时疫”等范畴,认为其发病多因感受时行疫毒,加之正气亏虚,内外相引而致,疾病初期以风热犯卫为主,后期以热毒袭肺为主,恢复期可见为邪气留恋、余热未清,治疗当紧扣不同阶段核心病机,审证求因、辨证论治^[11]。研究发现,中药活性成分、单味中药及中药复方制剂等可多成分、多途径、多靶点调控Toll样受体(TLRs)/核转录因子- κ B(NF- κ B)、Janus激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)及核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素氧合酶1(HO-1)等信号通路治疗IVP^[12-13]。鉴于上述信号通路在IVP病理过程中的重要作用,阐明其分子调控网络并探索中医药干预机制成为当前研究的重点方向。基于此,本文系统回顾了近年来中药干预IVP的研究成果,重点探讨中药对上述关键信号通路

的调控作用及分子机制,以期IVP的后续深入研究及中医药的临床应用提供科学依据。

1 IVP发病机制的信号通路研究

1.1 TLRs/NF- κ B信号通路 TLRs/NF- κ B信号通路是机体识别病原体、启动免疫应答及调控炎症反应的关键通路。TLRs作为I型跨膜结构受体,通过识别不同的病原相关分子模式(PAMPs)激活下游信号级联。流感病毒核酸或蛋白被宿主TLRs识别,激活TLRs/NF- κ B通路引发促炎因子释放。TLRs家族中TLR4可识别流感病毒血凝素(HA),TLR3、TLR7分别识别病毒双链RNA(dsRNA)、单链RNA(ss-RNA)^[14]。TLRs激活后招募不同的接头蛋白,其中TLR4可同时结合髓样分化因子88(MyD88)或含Toll/白细胞介素-1受体结构域的IFN- β 诱导蛋白(TRIF),TLR3/7则分别依赖TRIF和MyD88,TLR7还可特异性激活干扰素调节因子(IRF)7,促进I型IFN表达;随后激活下游的白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)等分子,最终活化NF- κ B抑制蛋白激酶(IKK)复合体,使抑制性蛋白(I κ B)磷酸化并降解,导致NF- κ B(p65/p50)释放并入核。NF- κ B通过调控多种促炎因子、趋化因子及免疫调节分子表达,启动炎症反应以清除病原体^[15]。然而,流感病毒感染可过度激活TLRs/NF- κ B通路,导致炎症信号放大,造成肺组织损伤、水肿,严重时甚至引起细胞因子风暴,导致呼吸衰竭和死亡^[6]。在IVP中,H1N1流感病毒可异常激活TLR3、TLR4、TLR7,显著升高磷酸化NF- κ B p65(p-NF- κ B p65)水平,诱导大量炎症及趋化因子释放,抑制TLRs/NF- κ B通路过度激活可显著提高小鼠存活率并改善肺部病理损伤^[16]。因此,靶向抑制TLRs/NF- κ B通路,或为IVP的关键治疗策略之一。

1.2 JAK/STAT信号通路 JAK/STAT信号通路是机体介导细胞因子信号转导、调控免疫应答的核心通路。病毒复制可激活JAK/STAT通路,调控IFN及下游抗病毒基因表达以启动先天免疫。当IFN、白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子与受体结合后,可招募并激活JAK激酶,后者磷酸化受体及其底物STAT,使STAT形成二聚体入核,调控靶基因转录^[17]。JAK/STAT信号通路在抗病毒免疫中发挥双重作用。病毒感

染诱导 I 型 IFN 分泌可激活 JAK/STAT 通路,从而诱导干扰素刺激基因(ISG)表达和黏病毒耐药性(Mx)基因分泌,抑制病毒复制,发挥抗病毒免疫防御作用^[18]。然而在 IVP 发病中,该通路的激活反而起促进作用。STAT1/3 已被证明在 IAV 感染中过度激活,进而引起“细胞因子风暴”导致 IVP 发生^[3]。研究表明,在 IVP 小鼠体内 JAK/STAT 信号通路异常激活,JAK1、STAT1、STAT2 及 IRF9 磷酸化表达增强,导致下游细胞因子表达紊乱,IL-6、IL-17、IFN- γ 等促炎因子表达增加,造成肺组织损伤^[19]。值得注意的是,JAK/STAT 通路的抑制未必会增加病毒复制,研究证实使用 JAK 抑制剂可抑制 IAV 复制,生姜提取物姜烯酮 A 亦通过抑制 JAK2 活性发挥抗病毒感染作用^[20]。因此,调控 JAK/STAT 通路有望平衡抗病毒与炎症反应,为 IVP 治疗提供新策略。

1.3 NLRP3 信号通路 NLRP3 炎症小体信号通路是机体调控炎症反应、介导细胞焦亡的重要通路。NLRP3 炎症小体主要由 NLRP3 受体蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和半胱天冬酶-1(Caspase-1)组成,能够识别流感病毒的蛋白、核酸等 PAMPs 以及细胞损伤释放的危险相关分子模式(DAMPs),在 IVP 进程中发挥关键作用。在流感病毒感染过程中,NLRP3 炎症小体的激活涉及 2 条信号通路,其一为 TLRs 识别病毒 RNA,通过 NF- κ B 途径诱导 NLRP3、Caspase-1 以及 IL-1 β 基因的表达,其二则是 NLRP3 炎症小体的组装和激活过程。当 NLRP3 识别病毒刺激信号后,会发生寡聚化并与 ASC、Caspase-1 结合,组装形成炎症小体复合物。这一过程促使 Caspase-1 活化,活化的 Caspase-1(cleaved Caspase-1)一方面可促进焦毒素(GSDMD)的氨基末端剪切、生成 GSDMD-N 介导细胞焦亡,同时促进 IL-1 β 、IL-18 成熟释放,激活炎症反应^[21-22]。研究表明,IAV 感染可激活 NLRP3 炎症小体,适度激活有助于病毒清除,但感染 1 周后 NLRP3 水平异常增高,通过过度激活炎症反应和细胞焦亡,导致上皮细胞损伤、肺损伤,是 IAV 进展为重征肺炎并引发 ARDS 和多器官衰竭的重要机制^[23-24]。因此,合理调控 NLRP3 炎症小体信号通路,抑制其异常激活,或为减轻 IVP 细胞焦亡及炎症损伤的有效治疗策略。

1.4 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路是调控细胞增殖、分化、应激反应和炎症的关键信号转导系统,其核心机制为三级激酶级联反应。病毒感染、细胞因子等细胞外刺激通过细胞膜受体激活上游 MAPK 激酶(MKKK)成员 Raf-1 激酶、A-Raf 和 B-Raf,触发级联反应,进而磷酸化激活 MAPK 激酶(MKK/MEK)家族成员 MEK1/2,最终激活下游的细胞外信号调节激酶(ERK)1/2、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)及 p38 MAPK 等不同的 MAPK 亚型,使其从细胞质转移到细胞核内,通过磷酸化激活蛋白 1(AP-1)、NF- κ B 等转录因子调节靶基因表达,参与细胞增殖、炎症反应等过程^[25]。研究证实,适度激活 MAPK/ERK 通路可促进 T 细胞、CD4 T⁺ 细胞和 CD8 T⁺ 细胞增殖,增强机体免疫防御能力^[26]。但在 H1N1 诱

导的 IVP 中,MAPK 信号通路异常激活,ERK1/2 和 p38 的磷酸化水平升高,促使巨噬细胞释放大炎症细胞因子,进一步放大炎症效应,加剧肺部病理损伤,是 IVP 疾病进展的重要驱动因素^[27]。因此,靶向 MAPK 信号通路治疗 IVP 需平衡免疫防御功能,并重点抑制该通路过度激活所致的炎症损伤。

1.5 PI3K/AKT 信号通路 PI3K/AKT 信号通路是以磷酸肌醇代谢为核心的重要信号转导系统,可调控细胞存活、增殖、代谢及免疫应答。细胞外刺激因子与细胞膜酪氨酸激酶受体(RTK)结合后,受体发生自身磷酸化并激活 PI3K,PI3K 催化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)转化为 PIP₃。PIP₃ 作为第二信使招募 AKT 和磷脂酰肌醇依赖性激酶 1(PDK1)至细胞膜,在哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2(mTORC2)协同作用下,AKT 发生 Ser473 和 Thr308 位点磷酸化而完全激活^[28]。激活的 AKT 通过磷酸化调控下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、NF- κ B、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)等靶蛋白,调控病毒复制、细胞自噬与凋亡、炎症反应及肺组织损伤^[29]。在 IVP 中,病毒感染与炎症应激可激活 PI3K/AKT 通路。研究发现,H1N1 感染可明显增加小鼠肺组织中 p-PI3K、p-AKT 表达,促进一氧化氮(NO)、eNOS 生成,并诱导 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子释放,加剧肺组织损伤;而 PI3K 抑制剂可显著抑制 IVP 小鼠肺组织中 NO 生成及炎症反应,提示 PI3K/AKT 通路的激活参与并促进 IVP 进展^[30]。因此,抑制 PI3K/AKT 通路的异常激活或可成为缓解 IVP 肺损伤的潜在治疗策略。

1.6 Nrf2/HO-1 信号通路 Nrf2/HO-1 信号通路是机体抵御氧化应激、调控炎症反应、减轻组织损伤的核心通路。生理状态下,转录因子 Nrf2 与胞质中的 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)结合而处于失活状态;当受到活性氧(ROS)等氧化应激或炎症刺激时,Keap1 构象改变,释放 Nrf2 使其转位至细胞核,与抗氧化反应元件(ARE)结合,启动下游 HO-1、超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化基因的转录,通过 HO-1 催化血红素产生一氧化碳、游离铁和胆红素等,发挥抗氧化、抗炎作用^[31]。研究证实,暴露于香烟烟雾的 Nrf2 缺陷小鼠抗氧化基因表达缺失,感染流感病毒后较野生型小鼠死亡率更高,肺部炎症、组织损伤及黏液分泌更严重,伴肺部氧化剂水平及 NF- κ B 介导的炎症基因表达增强,表明 Nrf2 介导的抗氧化途径可阻止流感病毒引发的肺部炎症与损伤恶化^[32]。此外,HO-1 可激活 I 型 IFN 反应,其激动剂通过 IRF3 介导 IFN- α/β 生成抑制 IAV 复制,发挥治疗作用^[33]。因此,激活 Nrf2/HO-1 信号通路对 IVP 具有重要的内源性保护作用,而其功能缺陷则可能加重病情进展。

2 中药调控相关信号通路干预 IVP 的研究

中医药作为多成分、多靶点、系统调节的治疗体系,在调控上述信号通路方面具有独特优势。通过对中医药干预 IVP 及流感病毒感染诱导肺损伤符合 IVP 病理特征的相关

研究进行系统梳理发现,中药活性成分、单味中药、中药复方、合方及中成药等可通过靶向调控关键信号通路,减轻 IVP 病理损伤,延缓疾病进程。

2.1 TLRs/NF- κ B 信号通路 益母草碱可减轻 IVP 小鼠肺损伤,降低肺组织中 H1N1 病毒载量,显著抑制 TLR4 mRNA 及蛋白表达,下调 p-p65、p-I κ B α 水平,从而降低肺组织及支气管肺泡灌洗液(BALF)中促炎因子 IL-4、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、C-X-C 基序趋化因子配体 10(CXCL10)、CXCL1 表达,提示益母草碱通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活化,减轻肺部损伤^[34]。鱼腥草多糖(HCP)可降低 H1N1 感染小鼠肺指数及病毒 HA 滴度,显著降低 TLR4、p-NF- κ B p65 水平,进而抑制肺组织中 TNF- α 、IL-6、IFN- α 、C-C 趋化因子配体 5(CCL5)、MCP-1、MIP-1 α 、IFN 诱导蛋白-10(IP-10)释放,并能上调肠道组织中分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)、紧密连接蛋白(ZO-1)表达,提示其通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,改善流感病毒诱导的肺部和肠道损伤^[35]。连翘酯苷 A 可显著下调 H1N1 感染小鼠肺组织中 TLR7、MyD88、NF- κ B p65 mRNA 及蛋白表达,抑制 TRAF6、IRAK4 表达,有效抑制小鼠体内 H1N1 病毒复制,并促使辅助性 T 细胞 1(Th1)/Th2 亚群向 Th2 分化,Th17/调节性 T 细胞(Treg)亚群向 Treg 分化,抑制 T 细胞的促炎作用,证明连翘酯苷 A 可通过抑制 TLR7/MyD88/NF- κ B 信号通路,抑制病毒复制、调节 T 细胞亚群平衡^[36]。石香薷总黄酮可下调 IVP 小鼠肺组织中 TLR3、TLR7、MyD88、TRAF3、NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白表达,进而降低血清中 IL-6、TNF- α 、IFN- γ 和 NO 水平,升高抗炎及抗氧化因子 IL-2、SOD、谷胱甘肽(GSH)水平,表明其可通过抑制 TLR3/7-MyD88-NF- κ B 信号通路增强抗炎及抗氧化能力、减轻肺组织病理损伤^[37]。此外,青蒿琥酯^[38]、鱼腥草总黄酮和多糖^[16]、厚朴酚^[39]、小檗碱^[40]、玉叶金花^[41]、白花蛇舌草^[42]等中药活性成分及单味药同样凭借对 TLRs/NF- κ B 信号通路的抑制作用,在抗炎、免疫调节、抑制病毒复制、减轻组织损伤等方面展现出积极功效。

疏风解毒胶囊能下调 IVP 小鼠 TLR 信号通路相关基因表达,降低肺组织中表达 TLR3 的呼吸道上皮细胞比例,显著抑制 TLR2、TLR3、TLR4、MyD88、TRIF、TRAF6、IKK α 、NF- κ B p65 及 p-NF- κ B p65 表达,减少 IL-1 β 、TNF- α 分泌,表明本品能通过抑制 TLR/NF- κ B 通路缓解肺部炎症^[43]。六神丸可提高 IVP 小鼠的生存率,下调肺组织中 TLR4、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、p-I κ B α 蛋白表达,上调 I κ B α 蛋白表达,降低血清及肺组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 水平,降低肺组织病毒滴度,体外试验同步验证上述作用并可抑制病毒复制,其作用机制或与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路有关^[44]。上感颗粒可减轻 IAV 感染小鼠肺水肿,显著降低 TLR4、MyD88、p38 的 mRNA 水平和 p-TANK 结合激酶 1(p-TBK1)/TBK1、p-IRF3/IRF3、p-IRF7/IRF7、p-p65/p65 比值,上调 SOD 和

GSH 过氧化物酶(GSH-Px)活性、降低丙二醛(MDA)水平,抑制血清中 TNF- α 、IL-6、IL-8 和转化生长因子 β (TGF- β)释放,说明上感颗粒能有效减轻流感小鼠肺部炎症和氧化应激损伤,其机制与下调 TLR4/NF- κ B 信号通路有关^[45]。壮宣饮可降低 IVP 大鼠 TLR3、p-I κ B α 蛋白表达及 p-TGF- β 激活激酶 1(p-TAK1)/TAK1、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值,升高 I κ B α 表达,下调 BALF 中 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平,降低肺部 H1N1 病毒载量及肺组织病理学评分,表明本方可通过抑制 TLR3/TAK1/NF- κ B 信号通路,减轻流感病毒感染诱导的肺损伤^[46]。解表清里方可显著下调 IVP 小鼠肺组织中 TLR7、p38 MAPK、NF- κ B mRNA 表达及 p38 MAPK、NF- κ B 蛋白水平,增加血清中 IL-2 含量,抑制 IL-6、TNF- α 分泌,降低肺组织病毒载量,表明本方可通过调控 TLR7/MAPK/NF- κ B 通路,发挥对甲流病毒感染所致肺炎的防治作用^[47]。此外,达原饮^[48]、黄连香薷汤^[49]、加减九味羌活汤^[50]、葛根芩连汤^[51]、银翘柴桂 II 号方^[52]等中药复方均能调控 TLRs/NF- κ B 通路,不仅可缓解炎症反应、减轻氧化应激损伤,还可恢复免疫细胞平衡,增强抗病毒免疫防御功能。

总体而言,中药活性成分、单味药及复方制剂均可靶向 TLRs/NF- κ B 通路发挥对 IVP 的治疗作用。在活性成分层面,生物碱类、黄酮类、多糖类、木脂素类等表现突出,单味药及复方制剂则围绕疏风解表、清热解毒、宣肺止咳等核心功效,通过下调 TLRs、MyD88、TRAF 及下游 NF- κ B 通路关键分子表达,实现对 IVP 的有效治疗。中药调控 TLRs/NF- κ B 信号通路干预 IVP 的作用机制,见表 1。

2.2 JAK/STAT 信号通路 茵陈蒿汤可显著抑制 IAV 感染小鼠 JAK1、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、IFN 诱导跨膜蛋白 3I(FITM3)及 p-ERK 表达,降低小鼠肺组织中病毒滴度及神经氨酸酶(NA)、聚合酶酸性蛋白(PA)、聚合酶碱性蛋白 1(PB1)、PB2 及 NS1 等病毒相关蛋白表达,进而减少炎症及趋化因子 IL-6、IL-1 β 、CXCL1、IP-10、CCL2 及 IFN- β 释放,体外实验同步证实茵陈蒿汤通过调控 JAK/STAT 信号通路发挥抗病毒和抗炎作用^[53]。扶正宣肺方可降低 IBV 诱导肺炎小鼠肺组织病毒载量及核蛋白(NP)表达,下调 p-STAT1、p-STAT3、GSDMD 及 cleaved-GSDMD 蛋白水平,同时上调 p-STAT6,显著上调 M1 巨噬细胞比例增强抗病毒特异性免疫,进而升高脾脏 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺T 细胞、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞数量,降低 CD4⁺IL-17⁺细胞比例,纠正 Th17/Treg 失衡,体外实验证实本方可在病毒感染过程中抑制 IBV 复制,表明扶正宣肺方具有良好的抗病毒、抗焦亡及免疫调节作用,其机制或与调节 JAK/STAT 信号通路维持 Th17/Treg 细胞稳态有关^[54]。麻杏石甘汤治疗流感病毒感染小鼠的研究表明,其通过多靶点调控 JAK/STAT 信号通路减轻组织损伤。本方可下调 H1N1 感染小鼠 JAK2、STAT3、IL-1 β 表达,上调 IL-4 表达,通过抑制 JAK2/STAT3 通路减轻肺部炎症损伤^[55];并能抑制肺、脑组织 JAK1、STAT1 表达,提高血清

表 1 中药调控 TLRs/NF-κB 通路干预 IVP 的作用机制

Table 1 Mechanisms of TCM regulating TLRs/NF-κB signaling pathway in intervening with IVP

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
益母草碱	A/FM/1/1947 (简称 FM1 株)	BALB/c 小鼠	15、30、60 mg·kg ⁻¹ , 连续 5 d	↓: TLR4、p-p65、p-IκBα、IL-4、IL-6、IL-1β、TNF-α、IFN-γ、CXCL10、CXCL1、MCP-1	↓ TLR4/NF-κB	[34]
鱼腥草多糖(HCP)	A/PR/8/1934 (简称 PR8 株)	BALB/c 小鼠	20、40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 4 d (VP 实验)、7 d (生存实验)	↓: HA、TLR4、p-NF-κB p65、TNF-α、IL-6、IFN-α、CCL5、MCP-1、MIP-1α、IP-10 ↑: sIgA、ZO-1	↓ TLR4/NF-κB	[35]
鱼腥草总黄酮(HCF)和 HCP	FM1 株	BALB/c 小鼠	HCF: 100、100、200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , HCP: 40、80、80 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 4 d (VP 实验)、7 d (生存实验)	↓: TLR3、TLR4、TLR7、p-NF-κB p65、IL-6、IL-1β、TNF-α、MCP-1、IL-8 ↑: IL-10、IFN-β、Na ⁺ /K ⁺ -ATP 酶	↓ TLRs/NF-κB	[16]
连翘酯苷 A	FM1 株	C57BL/6J 小鼠	0.2 μg·mL ⁻¹ , 连续 4 d	↓: TLR7、MyD88、TRAF6、IRAK4、NF-κB p65 ↑: Th2、Treg	↓ TLR7/MyD88/NF-κB	[36]
石香薷总黄酮	PR8 株	ICR 小鼠	144、288、576 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: TLR3、TLR7、MyD88、TRAF3、NF-κB p65、IL-6、TNF-α、IFN-γ、NO ↑: IL-2、SOD、GSH	↓ TLRs/MyD88/NF-κB	[37]
青蒿琥酯	PR8 株	ICR 小鼠	30、60、120 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: TLR4、NF-κB(p65)、TNF-α、IL-6、IL-1β	↓ TLR4/NF-κB	[38]
厚朴酚	PR8 株	ICR 小鼠	96、192、384 mg·kg ⁻¹ , 连续 7 d	↓: TLR7、MyD88、NF-κB p65、TNF-α	↓ TLR7/MyD88/NF-κB	[39]
小檗碱	FM1 株	C57BL/6 小鼠、A549 细胞	动物: 20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d; 细胞: 5、10、20 μg·mL ⁻¹ , 培养 48 h	↓: TLR7、MyD88、NF-κB p65、IFN-γ、TNF-α、Th1/Th2、Th17/Treg ↑: IL-4	↓ TLR7/MyD88/NF-κB	[40]
玉叶金花	PR8 株	BALB/c 小鼠	6、17、12、34、24、68 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d	↓: NP、TLR4、TLR7、MyD88、p-NF-κB p65、IL-6、IL-10、TNF-α、CD8 ⁺ ↑: IFN-γ、CD3 ⁺ 、CD4 ⁺	↓ TLRs/MyD88/NF-κB	[41]
白花蛇舌草	A/AF/1/1934 株	昆明种小鼠	3.082 5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: TLR4、NF-κB p65、ICAM-1、VCAM-1、TNF-α、IL-6	↓ TLR4/NF-κB	[42]
疏风解毒胶囊	PR8 株	BALB/c 小鼠	20 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: TLR2、TLR3、TLR4、MyD88、TRIF、TRAF6、IKKα、NF-κB p65、p-NF-κB p65、IL-1β、TNF-α	↓ TLR/NF-κB	[43]
六神丸	PR8 株	BALB/c 小鼠、A549 细胞、MD-CK 细胞	动物: 50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d; 细胞: 0.61、1.22、2.44 μg·mL ⁻¹ , 培养 48 h	↓: TLR4、NF-κB p65、p-NF-κB p65、p-IκBα、TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ ↑: IκBα	↓ TLR4/NF-κB	[44]
上感颗粒	PR8 株	C57BL/6 小鼠	4、8、12 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: TLR4、MyD88、p38、p-TBK1/TBK1、p-IRF3/IRF3、p-IRF7/IRF7、p-p65/p65、MDA、TNF-α、IL-6、IL-8、TGF-β ↑: SOD、GSH-Px	↓ TLR4/NF-κB	[45]
壮宣饮	PR8 株	SD 大鼠	3.5、7、14 g·kg ⁻¹ , 连续 5 d	↓: TLR3、p-IκBα、p-TAK1/TAK1、p-NF-κB p65/NF-κB p65、TNF-α、IFN-γ、IL-6 ↑: IκBα	↓ TLR3/TAK1/NF-κB	[46]
解表清里方	A/Brisbane/02/2018 株	BALB/c 小鼠	1.51、3.02、6.04 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: TLR7、p38 MAPK、NF-κB、IL-6、TNF-α ↑: IL-2	↓ TLR7/TMAPK/NF-κB	[47]
达原饮	PR8 株	BALB/c 小鼠	2.73、5.46、10.92 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: TLR3、TLR7、TLR8、MyD88、p-NF-κB p65、p-ERK1/2、p-p38 MAPK、IL-6、IL-1β、IL-12p70、IFN-γ、IFN-β、CCL5、CXCL10、GM-CSF	↓ TLR/MAPK/NF-κB	[48]
黄连香薷汤	PR8 株	ICR 小鼠	4、8、16 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: TLR3、TLR7、MyD88、TRAF3、NF-κB p65、IL-6、TNF-α、IFN-γ、NO ↑: IL-2、SOD、GSH	↓ TLR/MyD88/NF-κB	[49]

续表1

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
加减九味羌活汤	FM1 株	BALB/c 小鼠	1.8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: HA、RQ、TLR7、MyD88、TRAF6、p-IKKα/β、IkBα、p-NF-κB p65、TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-α、MCP-1、CCL5	↓ TLR7/MyD88/NF-κB	[50]
葛根芩连汤	FM1 株	C57BL/6 小鼠, TLR7 ^{-/-} 小鼠	9.74 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: TLR7、MyD88、IRAK4、TRAF6、NF-κB p65、Th1/Th2、Th17/Treg ↑: Th2、Treg	↓ TLR7/MyD88/NF-κB	[51]
银翘柴桂 II 号方	FM1 株	NIH 小鼠	12.5、25、50 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d	↓: TLR7、MyD88、NF-κB、TNF-α、IL-1β、IL-6	↓ TLR7/MyD88/NF-κB	[52]

注: ↑为上调, ↓为下调(表 2~8 同)。

IL-10 水平,抑制 JAK1/STAT1 通路缓解流感病毒引起的肺、脑组织损伤^[56];还可下调肺、结肠组织 JAK1、JAK2、STAT1、IRF9 及 IFN-γ 表达,降低 IL-8 水平,抑制 JAK1/2-STAT1 通路减少肺、结肠组织损伤^[57]。清金化痰汤降低 IVP 小鼠肺组织中 NP mRNA 表达,降低 JAK2 和 STAT3 及其磷酸化蛋白水平,下调肺组织中 CCL2、CCL7、CCL12、CXCL10 及其受体基因 1 (CCR1)、非典型趋化因子受体 1 (ACKR1)、ACKR3 表达,抑制血清中 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IFN-γ 释放,改善小鼠肺部炎症和病理损伤,表明清金化痰汤通过调控趋化因子网络及 JAK2/STAT3 通路,协同改善小鼠预后^[58]。此外,其他中药复方制剂如银翘散^[59]、蒿芩清胆汤^[60]、连花清瘟颗粒^[61]、上感颗粒^[62]、疏风解毒胶囊^[63]、复方西羚解毒胶囊^[64]也被证实能够调控 JAK/STAT 信号通路,不仅可抑制病毒复制、减轻炎症反应,还能增强免疫力、保护肺组织。

由此观之,靶向 JAK/STAT 通路干预 IVP 的中药复方以清热化痰、宣肺扶正、解毒利咽类为核心,主要通过抑制 JAK/STAT 通路关键分子表达及磷酸化,平衡 IFN 免疫应答,抑制病毒复制相关蛋白表达,减少炎症及趋化因子释放,纠正 Th17/Treg 细胞失衡,部分复方还可保护脑、结肠等肺外器官,从而缓解肺部炎症及多器官损伤。中药调控 JAK/STAT 信号通路干预 IVP 的作用机制,见表 2。

2.3 NLRP3 信号通路 小檗碱能显著抑制 IVP 小鼠肺组织中 NLRP3、ASC、pro Caspase-1、Caspase-1 p20 亚基、GSDMD、GSDMD-N 的 mRNA 及蛋白表达,降低 Caspase-1 p20/Caspase-1、GSDMD-N/GSDMD 比值,减少 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-18 释放,降低小鼠肺指数及肺组织病理评分,表明小檗碱可通过抑制 NLRP3 炎症小体信号通路阻断细胞焦亡,缓解肺部炎症损伤^[65]。黄芪多糖可明显降低 IVP 大鼠、肺组织 cleaved Caspase-1 p10、cleaved Caspase-1 p20、NLRP3 蛋白表达,减少 IL-18、IL-1β 释放,进而减轻肺部炎症损伤^[66]。连翘苷在体外可抑制流感病毒复制,其干预 IVP 小鼠可降低肺组织匀浆中 Caspase-1、ASC、NLRP3、IL-1β 及 CXCL2 表达,降低 Caspase-1 p20/Caspase-1 比值,降低 BALF 中粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、粒细胞-CSF (G-CSF)、CCL3、CCL5、CXCL1、IL-1β、IL-12 p40、IL-12 p70 等炎症因子释放,

表明连翘苷可通过抑制 NLRP3 通路过度激活,抑制过度炎症反应,保护肺组织^[67]。

扶正解毒方可改善 H1N1 诱导 ALI 小鼠肺组织损伤,降低小鼠肺组织中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的 mRNA 水平及 NLRP3、ASC、Caspase-1 p20、IL-1β p17 蛋白表达,减少肺组织中 IL-1β、IL-6、TNF-α、CCL2、CXCL9、CXCL10 的 mRNA 表达及血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α 分泌,缓解细胞因子风暴;体外实验显示本方可下调 Caspase-1 p20 和 GSDMD-N 表达,抑制 ASC 斑点形成及寡聚化,上述结果证实扶正解毒方可通过抑制 NLRP3 通路激活发挥治疗作用^[68]。犀角地黄汤合银翘散可降低 IVP 小鼠肺指数及流感病毒 NP mRNA 水平,抑制肺组织中微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) II/I 比值及 P62 蛋白表达,下调 NLRP3、ASC、pro-Caspase-1、GSDMD 的 mRNA 表达,降低 NLRP3、GSDMD-N 及 Caspase-1 p20 亚基水平,减少 IL-1β 释放,减轻炎症损伤;在体外,合方可减少 IAV 感染细胞内 ROS 释放,进而抑制 NLRP3 炎症小体激活及焦亡发生,自噬抑制剂 3-MA 可逆转上述作用,说明合方可通过促进自噬依赖的 ROS 清除,负调控 ROS/NLRP3 焦亡信号轴,减轻流感病毒诱导的炎症病变^[69]。复方双花口服液可显著降低 ALI 小鼠肺组织病毒载量,降低肺组织中 TNF 受体 1 (TNFR1)、TNFR2 表达,进而下调 IFN-α、IFN-β 及 IFN-γ 水平,降低肺组织中 p-IkBα/IkBα、p-NF-κB p65 水平及 2'-5'寡腺苷酸合酶 1 (OAS1)、OAS3、IRF1、IFN-β1 等 IFN 相关蛋白表达,下调血清中 TNF-α、IL-6、CXCL1、CCL2、CCL5 及 CCL10 表达;同时显著降低肺组织中 NLRP3、ASC、Caspase-1 p45、Caspase-1 p20、GSDMD 全长 (GSDMD-FL) 及 GSDMD-NT 蛋白表达,降低血清 Caspase-1、IL-1β、IL-18 及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。上述结果证实本品可通过抑制 TNF 介导的 IFN/NLRP3 信号通路传导恢复抗病毒稳态,发挥抗炎及免疫调节作用,从而缓解流感病毒性炎症损伤^[70]。此外,葛根芩连汤^[71]、犀角地黄汤^[72]、甘露消毒丹精简方^[73]、热毒宁注射液^[74]、金欣口服液^[75]、香菊感冒颗粒^[76]等中药复方亦可调控 NLRP3 信号通路截断疾病传变,调节 IVP 的免疫炎症反应。

综上所述,调控 NLRP3 通路的中药活性成分包括生物碱类、多糖类及木脂素类化合物,复方多遵循清热解毒、扶正

表 2 中药调控 JAK/STAT 通路干预 IVP 的作用机制

Table 2 Mechanisms of TCM regulating JAK/STAT signaling pathway in intervening with IVP

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
茵陈蒿汤	PR8 株	BALB/c 小鼠、A549 细胞	动物: 0.72、1.44 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d (VP 实验)、7 d (生存实验); 细胞: 0.5、1、2 mg·mL ⁻¹ , 作用 24 h	↓: NA、PA、PB1、PB2、NS1、JAK1、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、IFITM3、p-ERK、IL-6、IL-1β、CXCL1、IP-10、CCL2、IFN-β	↓ JAK/STAT	[53]
扶正宣肺方	B/Victoria/2/1987 株	BALB/c 小鼠、C57BL/6 小鼠、MD-CK 细胞	动物: 25、50 mg·kg ⁻¹ , 连续 10 d; 细胞: 104.4、76.06、169.7 μg·mL ⁻¹ , 培养 72 h	↓: NP、p-STAT1、p-STAT3、GSDMD、cleaved-GSDMD、CD4 ⁺ IL-17 ⁺ ↑: CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ 、CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ 、M1、p-STAT6	↓ JAK/STAT	[54]
麻杏石甘汤	PR8 株	BALB/c 小鼠	6.05 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: JAK1、JAK2、STAT1、STAT3、IL-1β、IRF9、IFN-γ、IL-8 ↑: IL-4、IL-10	↓ JAK2/STAT3、JAKs/STAT1、JAK1/STAT1	[55-57]
清金化痰汤	PR8 株	BALB/c 小鼠	7.5、15、30 g·kg ⁻¹ , 连续 5 d (2 LD ₅₀ 组)、6 d (0.8 LD ₅₀ 组)	↓: JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3、CCL2、CCL7、CCL12、CXCL10、CCR1、ACKR1、ACKR3、TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ	↓ JAK2/STAT3	[58]
银翘散	FM1 株	昆明种小鼠	3.4、6.8、17 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 3 d	↓: NS1、STAT1、MxA	↓ JAK/STAT	[59]
蒿芩清胆汤	PR8 株、A/HK/1/68 株、A/Cali-formia/4/2009 株	BALB/c 小鼠、MDCK 细胞、A549 细胞	动物: 0.85、1.7、3.4 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d; 细胞: 0.08、0.4、2 mg·mL ⁻¹ 处理	↓: HA、JAK1、JAK2、p-STAT1、p-STAT3、p-IRF7、IRF3、IFN-β、IFN-β1、IFITM3、IL-6、IL-1β、TNF-α、CCL2、CCL4、IP-10	↓ JAK/STAT	[60]
连花清瘟颗粒	FM1 株	BALB/c 小鼠	5 g·kg ⁻¹ , 连续 5 d	↓: JAK1、STAT3 ↑: IgG	↓ JAK/STAT	[61]
上感颗粒	PR8 株	C57BL/6 小鼠	4、8、12 g·kg ⁻¹ , 连续 7 d	↓: IFN-γ、CCL3、CCL25、CXCL10、JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3、CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↑: IL-4	↓ JAK2/STAT3	[62]
疏风解毒胶囊	FM1 株	BALB/c 小鼠	0.1、0.5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: p-JAK1/JAK1、p-STAT1/STAT1、TGF-β、IL-6、TNF-α ↑: miR-155	↓ miR-155/JAK1/STAT1	[63]
复方西羚解毒胶囊	PR8 株	BALB/c 小鼠	0.15、0.3、0.6 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d	↓: IFN-β、JAK2、STAT3、OAS1、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3、TNF-α、IL-1β、IL-6、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↑: M2	↓ JAK2/STAT3	[64]

固本、疏风散热的治则,通过下调 NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD 等关键分子表达,抑制 NLRP3 炎症小体激活和细胞焦亡,减少炎症因子及趋化因子释放;同时还能调控细胞自噬促进 ROS 清除,且可调节 IFN 介导的机体免疫应答,进一步抑制 NLRP3 通路传导,维持免疫稳态,从而实现对 IVP 的有效干预。中药调控 NLRP3 通路干预 IVP 的作用机制见表 3。

2.4 MAPK 信号通路 黄蜀葵总黄酮在体内外均可抑制 p38、ERK1/2、JNK 磷酸化,上调 IFN-β 及抗病毒基因 Mx2、OAS1、OAS2 mRNA 水平,抑制 IL-1β、IL-6、TNF-α 表达,同时黄蜀葵总黄酮可经肠道菌群代谢为脱氨基酪氨酸 (DAT),DAT 可促进病毒感染 MH-S 细胞中视黄酸诱导基因 I (RIG-I)、线粒体抗病毒信号蛋白 (MAVS)、p-TBK1 及 p-IRF3 表达,证实黄蜀葵总黄酮可通过抑制 MAPK 通路,调节肠道菌群,协同发挥病毒和抗炎功效^[77]。茶黄素-3'-没食子酸酯在体外对多种流感病毒有直接抑制作用,在体内可显著抑制

H1N1 感染小鼠肺组织中 TLR4、p-ERK、p-p38 表达,进而减少 IL-6、TNF-α、IL-1β、CXCL2、CCL3 的 mRNA 表达,降低血清中 IL-6、IL-1β、IL-10 水平,降低小鼠肺指数并减少肺组织病毒 NP 表达,表明抑制 TLR4 介导的 MAPK/p38 信号通路是 TF2b 发挥抗流感病毒作用的关键^[78]。

龙盘止咳方能明显减轻 IVP 大鼠临床症状,显著降低肺组织中 JNK、p38 MAPK mRNA 水平及 p-JNK/JNK、p-p38 MAPK/p38 MAPK 比值,抑制 JNK/p38 MAPK 信号通路转导,进而降低肺匀浆中 IL-6、TNF-α、IL-1β、IFN-γ、血栓素 A₂ (TXA₂)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平,抑制炎症反应和血管损伤,延缓疾病进展^[79]。解毒清肺汤能显著降低 IVP 大鼠肺组织基质金属蛋白酶 1 (MMP-1)、MMP-9、p38、JNK、TLR3、MKK4 蛋白表达,升高 MMP 抑制物 1 (TIMP-1) 水平,减少 TNF-α、IL-1β、IL-8、IL-6 释放,减轻大鼠肺组织病理损伤,改

表 3 中药调控 NLRP3 通路干预 IVP 的作用机制

Table 3 Mechanisms of TCM regulating NLRP3 signaling pathway in intervening with IVP

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
小檗碱	PR8 株	BALB/c 小鼠	5、10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: NLRP3、ASC、pro Caspase-1、Caspase-1 p20、Caspase-1 p20/Caspase-1、GSDMD、GSDMD-N、GSDMD-N/GSDMD、TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-18	↓ NLRP3	[65]
黄芪多糖	FM1 株	Wistar 大鼠	50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: cleaved Caspase-1 P10、cleaved Caspase-1 P20、NLRP3、IL-18、IL-1β	↓ NLRP3	[66]
连翘苷	PR8 株	BALB/c 小鼠、MDCK 细胞	动物: 15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d; 细胞: 25、50、100 μmol·L ⁻¹ 处理	↓: Caspase-1、ASC、NLRP3、Caspase-1 p20/Caspase-1、IL-1β、IL-2、IL-3、IL-5、IL-9、IL-12 p40、IL-12 p70、IL-13、IL-17、GM-CSF、G-CSF、CCL3、CCL4、CCL5、CCL11、CXCL1、CXCL2	↓ NLRP3	[67]
扶正解毒方	PR8 株	BALB/c 小鼠、THP-1 细胞	动物: 7.6、15.2、30.4 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d (ALI 实验)、10 d (生存实验); 细胞: 1.25、2.5、5 mg·mL ⁻¹ , 作用 12 h	↓: NLRP3、ASC、Caspase-1、Caspase-1 p20、IL-1β、IL-6、TNF-α、CCL2、CXCL9、CXCL10、GSDMD-N、ASC	↓ NLRP3	[68]
犀角地黄汤合银翘散	PR8 株	BALB/c 小鼠、J774A.1 细胞	动物: 23 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d; 细胞: 0.16、0.32 mg·mL ⁻¹ , 作用 24 h	↓: NP、ROS、LC3 II/I、P62、NLRP3、ASC、pro Caspase-1、Caspase-1 p20、GSDMD、GSDMD-N、IL-1β	↓ ROS/NLRP3	[69]
复方双花口服液	PR8 株	C57BL/6J 小鼠	10.4、20.8、41.6 g·kg ⁻¹ , 连续给药至实验终点	↓: TNFR1、TNFR2、IFN-α、IFN-β、IFN-γ、p-IκBα/IκBα、p-NF-κB p65、IRF1、OAS1、OAS3、IFN-β1、TNF-α、IL-6、CXCL1、CCL2、CCL5、CCL10、NLRP3、ASC、Caspase-1 p45、Caspase-1 p20、Caspase-1、GSDMD-FL、GSDMD-NT、IL-1β、IL-18、LDH	↓ IFN/NLRP3	[70]
葛根芩连汤	FM1 株	ICR 小鼠	2.5、5、10 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: C3、C3aR1、NLRP3、ASC、Caspase-1、TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ	↓ C3/NLRP3	[71]
犀角地黄汤	PR8 株	BALB/c 小鼠	13.4 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d	↓: NLRP3、ASC、GSDMD、Caspase-1 p20、pro Caspase-1、GSDMD-N/GSDMD、TNF-α、IL-6、IL-1β	↓ NLRP3	[72]
甘露消毒丹精简方	FM1 株	BALB/c 小鼠	0.3 mL·d ⁻¹ , 连续 10 d	↓: NLRP3、NF-κB、IL-1β	↓ NLRP3	[73]
热毒宁注射液	A/California/07/2009 株	BALB/c 小鼠	86.6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: NLRP3、ASC、Caspase-1、Caspase-1 p20、ROS、IL-1β、IL-18	↓ NLRP3	[74]
金欣口服液	PR8 株	BALB/c 小鼠	13.8、27.6、55.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 2 d	↓: NA、NLRP3、Caspase-1 p10、Caspase-1 p20、IL-1β、TNF-α	↓ NLRP3	[75]
香菊感冒颗粒	FM1 株、H1N1-OC 株、CK 细胞、Hep-2 细胞	ICR 小鼠、MD-A/Beijing/32/92 株	动物: 0.7、1.4、2.8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d; 细胞: 125、250 μg·mL ⁻¹ 处理	↓: cleaved Caspase-1、NLRP-3、IL-1β、TNF-α ↑: IFN-γ	↓ NLRP3/Caspase-1/IL-1β	[76]

善用力肺活量(FVC)、用力最大呼气流量(PEF)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、75%肺活量的最大呼气流量(FEF₇₅)等肺功能指标,表明解毒清肺汤可通过抑制 MAPK 通路,减轻炎症反应,改善肺功能^[80]。宣肺败毒方能降低 IVP 小鼠肺组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6 mRNA 表达并升高 IL-10 表达,同时提高 CD3⁺CD8⁺T 细胞水平及效应 CD8⁺T 细胞 CD44⁺CD62L⁻比例。体外实验证实该方可促进 CD8⁺T 细胞中 p38、ERK、JNK 磷酸化,上调 AP-1 家族蛋白 C-Jun、FosB、JunB 表达,并增加颗粒酶 B 阳性(Granzyme B⁺)、穿孔素阳性(Perforin⁺)及 Ki-67⁺CD8⁺T 细胞比例,使用 p38 抑制剂后本方对 MAPK 通路激活及 CD8⁺T 细胞增殖的促进作用受抑,表明宣肺败毒方通过激活 MAPK/AP-1 通路,调控适应性免疫与炎

症反应,协同发挥抗 IVP 作用^[81]。此外,疏风宣肺方和解表清里方^[82]、敷胸膏^[83]、荆防合剂^[84]、柴石退热颗粒^[85]等可抑制 MAPK 信号通路,降低病毒载量,通过抗炎与免疫调节,减轻疾病损伤。

由此可见,调控 MAPK 通路干预 IVP 时,中药活性成分为黄酮类、多酚类化合物,主要通过抑制 p38、ERK1/2、JNK 等关键蛋白的磷酸化,调节炎症因子表达,发挥抗病毒和抗炎作用;复方以清热解毒、宣肺化痰、疏风解表为治法核心,其中仅宣肺败毒方可通过激活 MAPK/AP-1 通路调控免疫炎症平衡,其余复方均通过抑制 MAPK 信号转导阻断激酶级联反应,最终减轻肺组织炎症损伤、改善肺功能,协同实现抗 IVP 效应。中药调控 MAPK 信号通路干预 IVP 的作用机制见表 4。

表 4 中药调控 MAPK 通路干预 IVP 的作用机制

Table 4 Mechanisms of TCM regulating MAPK signaling pathway in intervening with IVP

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
黄蜀葵总黄酮	PR8 株	C57BL/6 小鼠、MDCK 细胞、MH-S 细胞	动物:125、250、500 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d;细胞:MDCK 细胞 25、50、100 μg·mL ⁻¹ ,MH-S 细胞 50、100、200、400 μmol·L ⁻¹ 处理	↓:p-p38、p-ERK1/2、p-JNK、IL-1β、IL-6、TNF-α、DAT、RIG-I、MAVS、p-TBK1、p-IRF3 ↑:IFN-β、Mx2、OAS1、OAS2	↓ MAPK	[77]
茶黄素-3'-没食子酸酯	H1N1 亚型、H3N2 亚型、H5N1 亚型	BALB/c 小鼠、MDCK 细胞、A549 细胞	动物:40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 10 d;细胞:2.5、5、10、20、40 μg·mL ⁻¹ 处理	↓:NP、TLR4、p-ERK、p-p38、IL-6、IL-10、TNF-α、IL-1β、CXCL2、CCL3	↓ TLR4/ MAPK/p38	[78]
龙盘止咳方	FM1 株	Wistar 大鼠	5、7、11.4、17.1 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 5 d	↓:JNK、p38 MAPK、p-JNK/JNK、p-p38 MAPK/p38 MAPK、IL-6、TNF-α、IL-1β、p38 MAPK、IFN-γ、TXA ₂ 、PGE ₂	↓ JNK/ p38 MAPK	[79]
解毒清肺汤	H1N1 亚型	SPF 级大鼠	23 g·kg ⁻¹ ,连续 5 d	↓:MMP-1、MMP-9、p38、JNK、TLR3、MKK4、FVC、PEF、FEV ₁ 、FEF ₇₅ 、TNF-α、IL-1β、IL-8、IL-6 ↑:TIMP-1	↓ MAPK	[80]
宣肺败毒方	PR8 株	C57BL/6J 小鼠	1.95、3.9 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d	↓:TNF-α、IL-1β、IL-6 ↑:IL-10、CD3 ⁺ CD8 ⁺ 、CD44 ⁺ CD62L ⁻ 、p-p38、p-ERK、p-JNK、C-Jun、FosB、JunB、Granzyme B ⁺ CD8 ⁺ 、Perforin ⁺ CD8 ⁺ 、Ki-67 ⁺ CD8 ⁺	↑ MAPK	[81]
疏风宣肺方及解表清里方	FM1 株	ICR 小鼠	疏风宣肺方:0.94、1.88、3.76 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,解表清里方:1.09、2.18、4.36 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 4 d	↓:TLR3、MAPK8、MAPK13、JNK、P38	↓ MAPK	[82]
敷胸膏	FM1 株	Wistar 大鼠	5.25、10.5、21 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 5 d	↓:JNK、MKK4	↓ MAPK	[83]
荆防合剂	FM1 株	BALB/c 小鼠	3.9、7.8、15.6 g·kg ⁻¹ ,连续 6 d	↓:p38 MAPK、NF-κB p65、IκBα、p38 MAPK/MAPK、p-NF-κB p65/NF-κB p65、PK/NF-κB p-IκBα/IκBα、IFN-γ、IL-2、IL-6 ↑:IL-4	↓ p38 MA- p38 MAPK	[84]
柴石退热颗粒	PR8 株	BALB/c 小鼠、RAW264.7 细胞	动物:4 200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d;细胞:1 440、2 880、5 760 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 处理	↓:TRAF6、MAPK14、TNF-α、IL-6	↓ TRAF6/ MAPK14	[85]

2.5 PI3K/AKT 信号通路 紫花前胡素可减轻 IVP 小鼠肺泡细胞核膜、线粒体和内质网结构损伤,降低肺组织病毒核酸水平,降低肺组织 p-AKT/AKT、p-PI3K/PI3K 比值,下调 IL-6、IL-17 和 TNF-α 表达,上调 IL-10 表达,PI3K 激活剂 740Y-P 可削弱上述作用,证实紫花前胡素改善 IVP 小鼠肺损伤的作用机制,与抑制 PI3K/AKT 信号通路密切相关^[86]。香薷来源的二酮哌嗪类化合物(DKPs)在体外显著抑制 IAV 复制,在体内减轻可降低 IVP 小鼠肺组织病毒载量及 NP 表达,下调肺组织中 p-PI3K、p-AKT、血小板标志蛋白 CD41 表达,降低血清中 TXB₂ 水平,升高 6-酮-前列腺素 F₁α(6-keto-PGF₁α)水平,表明 DKPs 可通过抑制 CD41/PI3K/AKT 信号通路和血小板聚集,减少 IVP 感染引起的肺部炎症和微血栓形成^[87]。

麻杏石甘汤可降低 IVP 小鼠肺指数、胸腺指数,减少巨噬细胞标志物 CD11c 表达,下调微小 RNA(miR)1260 表达、上调轴突导向因子 3A(Sema3A)表达,显著抑制 PI3K、AKT、mTOR 的 mRNA 及蛋白表达,降低肺组织中病毒载量及中

IL-6、TNF-α 水平,当巨噬细胞耗竭后上述效应显著减弱,体外实验同步证实上述结果,表明麻杏石甘汤可通过调控巨噬细胞中 miR-1260/Sema3A 轴,抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路,从而有效缓解 IAV 诱导的肺部炎症损伤^[88]。温阳解毒颗粒能显著降低流感病毒感染致 ALI 小鼠肺组织中 p-PI3K、p-AKT、p-NF-κB p65 及 p-IκBα 蛋白表达,抑制 PI3K/AKT/NF-κB 通路激活,进而下调肺组织中 IL-1β、TNF-α、IFN-γ 和 IL-6 的 mRNA 水平,从而减轻 IAV 感染相关肺损伤^[89]。荆银双解散降低 IAV 感染小鼠肺指数,降低肺组织 PI3K、p-AKT/AKT、NF-κB p65 蛋白表达及 PI3K、AKT、NF-κB mRNA 表达,进而抑制 IL-6、IFN-γ 释放,促进 IL-10 表达,使用 PI3K 通路激动剂联合干预后上述作用受抑,证实荆银双解散能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,减少炎症因子释放,减轻小鼠肺部病理损伤^[90]。此外,甘露消毒丹^[91]、荆防合剂^[92]、清肺通络膏^[93]等中药复方制剂,也能减轻流感病毒感染诱导的肺组织免疫性炎症损伤,发挥保护作用。

总而言之,调控 PI3K/AKT 通路干预 IVP 的中药活性

成分主要为 DKPs 和香豆素类化合物,可通过抑制 PI3K/AKT 通路活化,减少炎症因子释放,减轻肺组织病毒载量和病理损伤,还能抑制血小板聚集、减少肺部微血栓形成;相关中药复方多具清热解毒、疏风宣肺、化湿平喘之

效,能下调 PI3K、AKT 及下游 mTOR、NF- κ B 等靶蛋白表达,抑制通路过度激活,从而减轻异常炎症反应,缓解肺组织损伤。中药调控 PI3K/AKT 信号通路干预 IVP 的作用机制见表 5。

表 5 中药调控 PI3K/AKT 通路干预 IVP 的作用机制

Table 5 Mechanisms of TCM regulating PI3K/AKT signaling pathway in intervening with IVP

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
紫花前胡素	-	C57BL/6 小鼠	50、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 3 d	↓: p-AKT/AKT、p-PI3K/PI3K、IL-17、IL-6、TNF- α ↑: IL-10	↓ PI3K/AKT	[86]
香薷来源的二酮哌嗪类化合物	PR8 株、A/Shenzhen/203/2001 株	ICR 小鼠、MD-CK 细胞	动物: 10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d (VP 实验)、14 d (生存实验); 细胞: 连续浓度梯度干预, 作用 72 h	↓: NP、p-PI3K、p-AKT、CD41、TXB ₂ ↑: 6-keto-PGF ₁ α	↓ CD41/PI3K/AKT	[87]
麻杏石甘汤	PR8 株	BALB/c 小鼠、MLE-12 细胞、RAW264.7 细胞	动物: 2.8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d; 细胞: 10%、20%、40%、60%、80% 含药血清处理	↓: CD11c、miR-1260、PI3K、AKT、mTOR、IL-6、TNF- α ↑: Sema3A	↓ PI3K/AKT/mTOR	[88]
温阳解毒颗粒	PR8 株	BALB/c 小鼠	7.6、15.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d	↓: p-PI3K、p-AKT、p-NF- κ B p65、p-I κ B α 、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6	↓ PI3K/AKT/NF- κ B	[89]
荆银双解散	PR8 株	C57BL/6 小鼠	3 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: PI3K、p-AKT/AKT、AKT、NF- κ B、NF- κ B p65、IL-6、IFN- γ ↑: IL-10	↓ PI3K/AKT	[90]
甘露消毒丹	PR8 株	C57BL/6J 小鼠	21.84 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 3 d	↓: PI3K、AKT、IL-6、IL-1 β 、TNF- α	↓ PI3K/AKT	[91]
荆防合剂	FM1 株	BALB/c 小鼠	7.8、15.6、31.2 mL·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d	↓: p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、PI3K、AKT、TNF- α 、IL-17 ↑: IL-10	↓ PI3K/AKT	[92]
清肺通络膏	FM1 株	Wistar 大鼠	给予不同剂量中药干预, 连续 5 d	↓: PI3K、AKT、NF- κ B p65	↓ PI3K/AKT	[93]

2.6 Nrf2/HO-1 信号通路 异鼠李素可抑制细胞内流感病毒复制,降低病毒 RNA 及 NA 活性,下调 Caspase-3、ROS 表达;其干预 IAV 感染小鼠可显著降低肺组织 NP 表达,上调肺组织中 HO-1、Nrf2 表达,抑制 p-JNK、p-P38、p-ERK 水平,上调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达,降低肺组织中促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)及 Caspase-3、Caspase-8、MDA 表达,进而降低血清中 IL-1、IL-10、IL-6、MCP-1、TNF- α 和 NF- κ B 水平。上述结果表明异鼠李素可通过激活 Nrf2/HO-1 通路,抑制细胞凋亡和氧化应激,减轻流感病毒诱导的病理损伤^[94]。焦性没食子酸在体外对多种流感病毒有抑制作用,可降低 Keap1、RIG-I 表达及 I κ B α 、JAK1、STAT1、STAT2 磷酸化水平,上调 Nrf2、氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)、HO-1 表达,促进 Nrf2 和 PPAR- γ 核转位以协同上调 HO-1;体内实验表明,焦性没食子酸能降低 IAV 感染小鼠肺组织病毒滴度及 NP 表达,上调 HO-1 表达,下调肺组织及血清中 IL-6、TNF- α 、MCP-1、IP-10、CCL5 水平,提高 Bcl-2、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)、GSH 过氧化物酶 4(GPX4)表达,降低 Bax、Caspase-3 水平,减少磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白(p-MLKL)、受体相互作用蛋白激酶 1(RIPK1)、RIPK3、铁蛋白重链 1(FTH-1)等细胞坏死及铁死亡相关蛋白表达,使用 HO-1 抑制剂可逆转上述保护作用。

上述结果说明,通过焦性没食子酸可通过激活 Nrf2/PPAR- γ /HO-1 信号轴,抑制过度炎症及异常细胞死亡,从而缓解 IVP 损伤^[95]。肿节风提取物 20%、30% 乙醇洗脱部位是其抗流感病毒的主要部位,可显著降低 H1N1 感染小鼠肺指数及肺组织病毒载量,抑制肺组织中 NP 蛋白表达,上调 Nrf2、HO-1 蛋白表达,进而降低 MDA、NO 水平,升高 SOD 水平,表明其可能通过激活 Nrf2/HO-1 通路减轻小鼠氧化应激损伤^[96]。

宣白承气汤加味干预可升高流感病毒合并肺炎链球菌共感染小鼠肺组织中 Nrf2、HO-1、醌氧化还原酶 1(NQO1)蛋白表达及 GSH 水平,降低肺组织中 ROS、MDA 含量及血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 炎症因子水平,提示宣白承气汤加味可能通过激活 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路,减轻氧化应激及炎症反应,改善小鼠肺部炎性损伤^[97]。

总体来看,目前调控 Nrf2/HO-1 通路干预 IVP 的相关研究较少,中药活性成分主要包括黄酮类、多酚类化合物及肿节风提取物,复方研究以宣白承气汤加味为代表,其核心功效为通腑化痰、清热定喘。上述中药成分及复方均能激活 Nrf2/HO-1 通路,上调 HO-1、NQO1 等抗氧化蛋白表达,降低 ROS、MDA 水平以减轻氧化应激损伤;同时抑制细胞凋亡与铁死亡,减少炎症因子释放,降低肺组织病毒载量,促进肺组

织修复,最终改善 IVP 病理损伤。中药调控 Nrf2/HO-1 信号通路干预 IVP 的作用机制见表 6。

表 6 中药调控 Nrf2/HO-1 通路干预 IVP 的作用机制

Table 6 Mechanisms of TCM regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway in intervening with IVP

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
异鼠李素	PR8 株	ICR 小鼠、A549 细胞、Vero 细胞	动物:20、40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 4 d;细胞:12.5 mg·L ⁻¹ ,作用 48 h	↓:NP、NA、p-JNK、p-P38、p-ERK、Bax、Caspase-3、Caspase-8、MDA、IL-1、IL-10、IL-6、MCP-1、TNF-α、NF-κB、ROS ↑:HO-1、Nrf2、Bcl-2	↑ Nrf2/HO-1	[94]
焦性没食子酸	H1N1 亚型、H3N2 亚型、H7N3 亚型、H9N2 亚型	C57BL/6 小鼠、A549 细胞	动物:20、40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d;细胞:10、20、30 μg·mL ⁻¹ ,作用 24~48 h	↓:Keap1、RIG-I、p-IκBα、p-p65、p-JAK1、p-STAT1、p-STAT2、NP、IL-6、TNF-α、MCP-1、IP-10、CCL5、Bax、Caspase-3、p-MLKL、RIPK1、RIPK3、FTH-1 ↑:Nrf2、PPAR-γ、HO-1、Bcl-2、SLC7A11、GPX4	↑ Nrf2/PPAR-γ/HO-1	[95]
肿节风提取物	FM1 株	昆明种小鼠	75 mg·kg ⁻¹ ,连续 6 d(肺损伤实验)、14 d(生存实验)	↓:NP、MDA、NO ↑:Nrf2、HO-1、SOD	↑ Nrf2/HO-1	[96]
宣白承气汤加味	FM1 株	BALB/c 小鼠	5、7.5、11.5、23 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d	↓:ROS、MDA、IL-1β、IL-6、TNF-α ↑:Nrf2、HO-1、NQO1、GSH	↑ Nrf2/HO-1/ NQO1	[97]

2.7 协同作用的信号通路 中药具有多途径、多成分、多靶点的独特优势,能够在单一研究框架内同时调节多条与 IVP 密切相关的关键信号通路,这种多通路协同调节的特性使其可从病毒复制、炎症反应和免疫平衡等多个环节介入,实现抗病毒、抗炎、免疫调节等多重治疗效果。如瓜子金皂苷已可使 IVP 小鼠肺部 NF-κB p65、IκBα 和 MEK1 表达显著降低,进而下调 IL-1β、TNF-α、IL-4 和 IFN-γ 表达,降低 TXA₂ 和 PGE₂ 水平,表明其可通过抑制 Raf/MEK/ERK 通路和 NF-κB 信号传导,降低炎症因子释放和血管通透性^[98]。迷迭香酸可上调 ALI 小鼠肺组织中造血型前列腺素 D 合成酶(h-PGDS)及 HO-1 表达,增加前列腺素 D₂(PGD₂)水平,减少 p-NF-κB p65、p-p38 MAPK 表达,降低外周血 CD3⁺CD8⁺T 细胞水平及肺组织中 IL-6、IL-8、TNF-α、MCP-1、CCL5 水平,还可上调 Bcl-2 表达,下调 Bax、Caspase-3 水平,而 h-PGDS 抑制剂可逆转上述效应,提示迷迭香酸是通过激活 h-PGDS/PGD₂/HO-1 信号轴,抑制 NF-κB 和 p38 MAPK 通路激活,最终减轻流感病毒诱导的肺部炎症和损伤^[99]。来自怪柳的黄酮醇多糖可降低 H1N1 病毒诱导的 ALI 小鼠病毒 NA 水平,显著减少肺组织中补体成分 3c(C3c)、补体 5a 受体(C5aR)、补体 5b-9 膜攻击复合物(C5b-9)沉积及 NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、IL-1β、IL-18 和 Caspase-12 表达,抑制 H1N1 病毒诱导的 TLR4、Myd88、IKKα 和 NF-κB p65 上调,降低肺部 TNF-α、IL-6、MCP-1、IL-8 表达,提高 IL-10 表达,这表明黄酮醇多糖可通过抑制补体系统、NLRP3 炎症小体通路及 TLR4/NF-κB 通路的激活,减轻 IVP 肺部炎症和细胞焦亡^[100]。此外,穿心莲内酯^[101]、百秋李醇^[102]、姜黄素^[103]、大黄素^[104]等均可通过调控多条与 IVP 发生发展密切相关的信号通路发挥治疗作用。

银花平感颗粒和三拗汤均可显著降低 IVP 小鼠肺组织

中 TLR3、TLR7、MyD88、JNK、p38 MAPK、NF-κB p65 的 mRNA 表达,下调肺组织中 JNK、p38 MAPK、NF-κB p65 蛋白表达,显著降低血清中 TNF-α 和 IL-6 水平、升高 IFN-γ 水平,说明银花平感颗粒和三拗汤均对 IVP 小鼠有一定的治疗作用,可能与抑制 TLRs/NF-κB 及 MAPK 等信号通路有关^[105]。小柴胡颗粒治疗可显著降低 IVP 小鼠肺组织中 TLR4、p-AKT/AKT、p-p38/p38、p-p65/p65 水平,减少 BALF 中 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-17A、IFN-β、IFN-γ 表达、上调 IL-10 表达,下调流感病毒 NP 表达,增强脾脏指数。表明小柴胡颗粒可能通过调节靶向 TLR4,协同抑制 PI3K/AKT、p38 MAPK 及 NF-κB 通路,减少病毒复制、炎症细胞浸润和细胞因子风暴,缓解流感病毒诱发的肺炎^[106]。

整体而言,中药调控多通路干预 IVP 的研究主要围绕中药活性成分展开,涵盖皂苷类、酚酸类、多酚类、黄酮类、二萜内酯类、倍半萜类及蒽醌类化合物,其主要通过抑制 NF-κB、MAPK、TLRs、NLRP3、PI3K/AKT、JAK/STAT 等促炎促病毒通路,激活 h-PGDS/PGD₂/HO-1、Nrf2/HO-1 等保护通路,调节炎症因子平衡、抑制病毒复制;相关复方以解表散邪、清热解毒、和解少阳为主要功效,通过抑制 TLRs/NF-κB、MAPK、PI3K/AKT 等通路,协同发挥抗病毒、抗炎及免疫调节的作用。中药协同调控多通路干预 IVP 的作用机制见表 7。

2.8 其他信号通路 大量研究表明,中药除系统调控上述关键相关通路外,亦可通过靶向其他信号通路发挥对 IVP 的治疗作用。如升麻素苷能降低小鼠肺组织磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚基 δ(PI3KCD)、丝裂原和应激激活蛋白激酶 2(MSK2)及 RELA 原癌基因(RELA)的 mRNA 和蛋白表达,抑制 TGF-β1/PI3KCD/MSK2/RELA 信号通路,从而减少 TNF-α、IL-6、IFN-γ 释放和 TGF-β1、羟脯氨酸(Hyp)水平及 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、磷酸化黏着斑激酶(p-FAK)等纤维化

表 7 中药调控多通路干预 IVP 的作用机制

Table 7 Mechanisms of TCM regulating multi-signaling pathways in intervening with IVP

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
瓜子金皂苷己	FM1 株	BALB/c 小鼠	50, 100, 200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: NF-κB p65、IκBα、MEK1、IL-1β、TNF-α、IL-4、IFN-γ、TXA ₂ 、PGE ₂	↓ NF-κB、Raf/MEK/ERK	[98]
迷迭香酸	FM1 株、PR8 株	C57BL/6 小鼠、A549 细胞	动物: 50, 100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 9 d; 细胞: 100, 200, 300 μg·mL ⁻¹ , 作用 24 h	↓: p-NF-κB p65、p-p38 MAPK、CD3 ⁺ CD8 ⁺ 、IL-6、IL-8、TNF-α、MCP-1、CCL5、Bax、Caspase-3 ↑: h-PGDS、HO-1、PGD2、Bcl-2	↑ h-PGDS/PGD ₂ /HO-1 ↓ NF-κB、p38 MAPK	[99]
黄酮醇多糖	FM1 株	BALB/c 小鼠	25, 50, 100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 4 d	↓: NA、C3c、C5aR、C5b-9、NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、IL-1β、IL-18、Caspase-12、TLR4、MyD88、IKKα、NF-κB p65、MCP-1、TNF-α、IL-6、IL-8 ↑: IL-10	↓ NLRP3、TLR4/NF-κB	[100]
穿心莲内酯	H1N1 亚型、H3N2 亚型	C57BL/6 小鼠、A549 细胞、RAW264.7 细胞、THP-1 细胞、MD-CK 细胞	动物: 10 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 7 d; 细胞: 10 μmol·L ⁻¹ , 作用 24 h	↓: p-NF-κB p65、p-STAT1、p-STAT2、IRF-9、ISGs、IL-6、TNF-α、IFN-γ ↑: TGF-β	↓ NF-κB、JAK/STAT	[101]
百秋李醇	PR8 株、A/NWS/33 株、A/Virginia/ATCC1/2009 株	BALB/c 小鼠、MDCK 细胞、A549 细胞	动物: 10, 20, 40 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d; 细胞: 6, 12, 24 μmol·L ⁻¹ , 作用 12, 24 h	↓: USP18、NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD、p-IKKβ、p-IκBα、p-NF-κB p65、IL-1β、IL-6、TNF-α、NP、HA、p-PI3K、p-AKT、p-ERK1/2 ↑: IFN-γ、IL-2	↓ NF-κB、NLRP3、PI3K/AKT、ERK/MAPK	[102]
姜黄素	H1N1 亚型、H3N2 亚型、H5N1 亚型、H9N2 亚型	C57BL/6J 小鼠、MDCK 细胞、A549 细胞	动物: 50, 150 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d; 细胞: 3, 125, 6, 25, 12.5, 25 μg·mL ⁻¹ , 作用 12 ~ 48 h	↓: TLR2、TLR4、TLR7、MyD88、TRIF、TRAF6、p-Akt、p-p38、p-JNK、NF-κB p65、TNF-α、ROS、IL-1β、IL-6、IL-8、MMP-2、MMP-9 ↑: Nrf2、HO-1、NQO1、GSTA3、IFN-β、GSH、CAT、SOD	↑ Nrf2/HO-1; ↓ TLRs、p38/JNK、MAPK、NF-κB	[103]
大黄素	PR8 株、A/Shan-Tou/169/06 株	C57BL/6J 小鼠、MDCK 细胞、A549 细胞	动物: 25, 75 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 6 d; 细胞: 3, 125, 6, 25, 12.5, 25 μg·mL ⁻¹ , 作用 48 h	↓: TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、MyD88、TRAF6、p-p38、p-JNK、NF-κB p65、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、ROS ↑: Nrf2、HO-1、NQO1、GSH、GSH-Px	↑ Nrf2/HO-1; ↓ TLRs、p38/JNK、NF-κB	[104]
银花平感颗粒和三拗汤	PR8 株	ICR 小鼠	三拗汤: 9 g·kg ⁻¹ ; 银花平感颗粒: 12 g·kg ⁻¹ , 连续 5 d	↓: TNF-α、IL-6、TLR3/7、MyD88、JNK、p38MAPK、NF-κB p65 ↑: IFN-γ	↓ TLRs/NF-κB、MAPK	[105]
小柴胡颗粒	PR8 株	BALB/c 小鼠	5, 25, 10, 5, 21 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 5 d	↓: NP、TLR4、p-AKT/AKT、p-p38/p38、p-p65/p65、TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-17A、IFN-β、IFN-γ ↑: IL-10	↓ TLR4-PI3K-AKT/p38 MAPK-NF-κB	[106]

标志物表达,减轻 IVP 炎症后纤维化改变,抑制气道重塑^[107]。连翘苷可降低 IVP 大鼠肺组织中鞘氨醇激酶 1 (SphK1)、1-磷酸鞘氨醇(S1P)蛋白表达,促进鞘氨醇 1 磷酸酯受体 1(S1PR1)表达,进而抑制 IL-1β、TNF-α、IL-6 释放,提示连翘苷可能通过抑制 SphK1/S1P/S1PR1 信号通路,减轻 IVP 大鼠肺损伤^[108]。连翘酯苷 A 靶向抑制 H1N1 感染小鼠肺组织中 RIG-I 通路关键接头蛋白 MAVS、NF-κB 的 mRNA 及蛋白表达以减少炎症反应,并降低脾脏 Th1/Th2、Th17/Treg 比值,而 MAVS 基因敲除小鼠中上述效应消失,表明连翘酯苷 A 可以通过下调 RIG-I/MAVS/NF-κB 信号通路改善

感染 H1N1 诱导的肺损伤,其效应依赖于 MAVS 的存在^[109]。此外,大黄素^[110]、原花青素^[111]、桑叶乙醇提取物^[112]等可通过调控 PPARα/γ-腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、TGF-β1/母体抗背胎蛋白同源物(Smad)2/3、树突状细胞相关性 C 型凝集素 1(Dectin-1)/脾酪氨酸激酶(Syk)/NF-κB 信号通路发挥治疗作用。

壮宣饮可通过上调 H1N1 肺炎小鼠肺泡上皮细胞中沉默信息调节因子 1(SIRT1)、AMPK 蛋白表达激活 SIRT1/AMPK 信号通路,进而上调自噬相关蛋白 LC3-II/I、苺氯素 1(Beclin 1)表达激活细胞自噬,减轻肺泡上皮细胞凋亡,降

低 BALF 中 IFN- γ 、IL-6、TNF- α 含量,使用通路抑制剂 compound C 可逆转壮宣饮的有利影响,证实壮宣饮对 IVP 的治疗作用与 SIRT1/AMPK 通路活化密切相关^[113]。疏风解毒胶囊可显著抑制 IVP 小鼠肺组织环鸟嘌呤-腺嘌呤核苷酸合成酶(cGAS)、磷酸化 IFN 基因刺激蛋白(p-STING)、p-NF- κ B 活化,增加肠组织紧密连接蛋白 ZO-1、闭合蛋白(Occludin)蛋白含量,减少血清 LPS 水平和肺组织 TNF- α 、IL-6 表达,其机制可能与调节肠道菌群、保护肠黏膜屏障,减少 LPS 释放入血并诱导 cGAS/STING/NF- κ B 信号通路活化有关^[114]。此外,葛根芩连汤^[115]、犀角地黄汤合银翘散^[116]、桑菊感冒颗粒^[117]、银黄清肺胶囊^[118] 可分别靶向 NOD/RIP2/NF- κ B、G 蛋白偶联受体激酶(GRKs)/ β 肾上腺素受体(β -AR)/G 蛋

白(Gs α)、RIG-I/NF- κ B/IFN(I/III)、成纤维细胞生长因子 2(FGF2)/FGF 受体 1(FGFR1)信号通路治疗 IVP。

综述分析,中药活性成分及复方制剂均可干预其他通路发挥对 IVP 的治疗作用。其中活性成分包括色原酮类、木脂素类、苯乙醇苷类、蒽醌类、多酚类化合物及桑叶乙醇提取物,相关复方以疏风解表、清热解毒、宣肺止咳、凉血散瘀为主要功效,可通过抑制 TGF- β 1/PI3KCD/MSK2/RELA、RIG-I/MAVS/NF- κ B、cGAS/STING/NF- κ B 等纤维化和炎症相关通路,减少炎症因子释放,减轻病毒相关损伤及炎症后纤维化;同时激活 PPAR α / γ -AMPK、SIRT1/AMPK 等保护性通路,抑制肺泡上皮细胞凋亡,调节免疫平衡,保护肠黏膜屏障,发挥多重治疗作用。中药调控其他通路干预 IVP 的作用机制见表 8。

表 8 中药调控其他通路干预 IVP 的作用机制

Table 8 Mechanisms of TCM regulating other signaling pathways in intervening with IVP

中药	流感病毒	干预对象	给药剂量及时间	作用机制及效应指标	信号通路	参考文献
升麻素苷	FM1 株	BALB/c 小鼠、 A549 细胞	动物:5、10 mg·kg ⁻¹ ,连续 5 d;细胞:5、10、20 μ g·mL ⁻¹	↓:PI3KCD、MSK2、RELA、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 、TGF- β 1、Hyp、 α -SMA、p-FAK	↓TGF- β 1/PI3KCD/MSK2/RELA	[107]
连翘苷	FM1 株	Wistar 大鼠	6.5、13 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 5 d	↓:SphK1、S1P、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 ↑:S1PR1	↓SphK1/S1P/S1PR1	[108]
连翘酯苷 A	FM1 株	C57BL/6J 小鼠、 MAVS ^{-/-} 小鼠	20 mg·kg ⁻¹ ,连续 5 d	↓:RIG-I、MAVS、NF- κ B、Th1/Th2、Th17/Treg	↓RIG-RLRs/NF- κ B	[109]
大黄素	H1N1 亚型、 H3N2 亚型、 H5N1 亚型、 H9N2 亚型	BALB/c 小鼠、 MDCK 细胞、A549 细胞	动物:75 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d;细胞:6.25、12.5、25 μ g·mL ⁻¹ ,作用 48 h	↓:SREBP-1c、ACC、FAS、IL-1 β 、IL-6、TNF- α ↑:PPAR α 、PPAR γ 、AMPK、p-AMPK、p-ACC、CPT1A、CPT1I、ACOX1、FABP5、MLYCD	↑PPAR α / γ -AMPK	[110]
原花青素	FM1 株	SPF 级小鼠	20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续至感染后 5 d	↓:TGF- β 1、p-Smad2、p-Smad3、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CXCL9、CXCL10、CXCL11、IFN- γ 、MDA、ACSL4 ↑:GSH、GPX4、SLC7A11	↓TGF- β 1/Smad2/3	[111]
桑叶乙醇提取物	PR8 株	C57BL/6 小鼠、 RAW264.7 细胞	动物:25、100、400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d;细胞:2.7、8、24 μ g·mL ⁻¹ ,作用 48 h	↓:Dectin-1、Syk、p-NF- κ B、p-I κ B α 、Bax、Caspase-3、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、SOD、GSH-Px、MDA、MPO ↑:Bcl-2	↓Dectin-1/Syk/NF- κ B	[112]
壮宣饮	PR8 株	C57BL/6 小鼠	7.16、14.33、28.66 g·kg ⁻¹ ,连续 5 d	↓:IFN- γ 、IL-6、TNF- α ↑:SIRT1、AMPK、LC3-II/I、Beclin 1	↑SIRT1/AMPK	[113]
疏风解毒胶囊	PR8 株	BALB/c 小鼠	868.9、1282.32 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d	↓:cGAS、p-STING、p-NF- κ B、LPS、TNF- α 、IL-6 ↑:ZO-1、Occludin	↓cGAS/STING/NF- κ B	[114]
葛根芩连汤	FM1 株	C57BL/6N 小鼠	1.5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 5 d	↓:NA、NOD1、NOD2、RIP2、NF- κ B、IL-6、IL-17A、TGF- β 、Th17/Treg ↑:Claudin-1、Occludin、ZO-1、IL-10	↓NOD/RIP2/NF- κ B	[115]
犀角地黄汤合银翘散	FM1 株	BALB/c 小鼠	11.5、23、46 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 5 d	↓:GRK2 ↑: β -AR、Gs α	调控 GRKs/ β -AR/Gs α	[116]
桑菊感冒颗粒	FM1 株、PR8 株	BALB/c 小鼠、 MDCK 细胞、A549 细胞	动物:2、4、8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d;细胞:1.11、3.33、10 mg·mL ⁻¹ ,作用 24、48 h	↓:RIG-I、MDA5、p-NF- κ B p65、p-I κ B α 、p-STAT1、p-STAT2、IRF9、TNF- α 、IFN- β 、IL-6、IL-8、IL-13、IP-10、CCL5、TRAIL、SOCS1	↓RIG-I/NF- κ B/IFN(I/III)	[117]
银黄清肺胶囊	PR8 株	SD 大鼠	100、200、400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,连续 7 d	↑:FGF、FGFR1	↑FGF2/FGFR1	[118]

3 总结与展望

随着季节性流感周期性发作,现有抗病毒药物耐药性攀升、不良反应加剧,加之新型呼吸道病毒的不断涌现,IVP的防控形势日趋严峻,亟需探索安全有效的新型治疗策略。综述发现,干预IVP的中药活性成分以黄酮类、木脂素类、多酚类、生物碱类、多糖类、萜醌类为主,普遍具有抗炎、抗病毒、免疫调节等多重药理活性;单味药材包括玉叶金花、白花蛇舌草,二者均有清热解毒之效;中药复方来源则颇为广泛,覆盖经典名方、成药制剂与临床经验方等,功效聚焦于疏风解表、清热解毒、扶正祛邪,代表性复方如银翘散、疏风解毒胶囊、热毒宁注射液、扶正解毒方、扶正宣肺方等,与本病的证候特点及治疗原则高度契合,充分体现了中医药辨证论治的临床指导价值。

IVP早期以病毒复制、宿主识别启动免疫应答及炎症因子释放为主要特征,随着病情进展可表现为炎症反应过度激活和免疫失衡,疾病后期聚焦于组织损伤修复^[119]。本研究表明,中药活性成分、单味药及复方可调控TLRs/NF- κ B、JAK/STAT、NLRP3、MAPK、PI3K/AKT及Nrf2/HO-1等关键通路,干预IVP的病毒识别、免疫应答、炎症反应、氧化应激、细胞死亡及组织修复等多个病理环节,发挥抗病毒、减轻病理损伤及组织保护等多重作用。抗病毒方面,中药可通过促进IFN表达、抑制病毒增殖与复制增强抗病毒能力;病理调控层面,中药主要通过抗炎、调节免疫平衡、抗氧化应激,同时抑制细胞焦亡、铁死亡及凋亡,调控细胞自噬等,阻断病理损伤进展;在组织保护层面,中药能够改善肺功能、减轻肺组织损伤,还可调节肠道菌群、保护肠黏膜屏障,对肺、肠、脑组织具有协同保护作用,从而有效干预IVP。除上述6条主要通路外,中药还可通过其他通路发挥作用,如升麻素苷通过抑制TGF- β 1/PI3KCD/MSK2/RELA通路减轻炎症纤维化,大黄素激活PPAR α / γ -AMPK通路抑制脂肪酸合成及炎症因子产生,为IVP治疗提供了新的切入点。值得注意的是,IVP的发生发展是涉及多通路交互作用的复杂过程,各信号通路间存在广泛的串扰与协同调控关系。本研究观察到,中药对IVP具有多通路协同干预作用,既可在同一实验中发挥多通路调控效应,亦可在各信号通路的独立研究中观察到部分中药的持续参与,凭借其多成分特性跨通路调控。如黄酮醇多糖可同时抑制NLRP3与TLR4/NF- κ B通路,上感颗粒能分别调控TLR4/NF- κ B、JAK2/STAT3通路等,充分体现了中药“一药多效”的作用特点及整体调节的治疗优势。

当前中药调控信号通路干预IVP的研究已取得阶段性成果,但仍存在一些尚未解决的问题:①多数研究停留在现象描述层面,机制探索深度不足。中药制剂成分复杂,部分研究虽证实其可调控某条信号通路,但具体分子靶点及关键效应成分模糊,可借助色谱质谱技术、网络药理学及多组学技术识别关键靶点,明确主要作用成分。②IVP的病理进程涉及多条信号通路的交叉互作,而现有研究多集中于单一通

路分析,对通路间的串扰机制探索相对薄弱,难以揭示中药整体调节的网络效应。未来应更注重开展交互研究,厘清IVP核心通路之间的串扰及作用关系。③辨证论治是中医的灵魂,当前IVP研究对疾病证型的关注不足,缺乏病证结合模型研究,与中医临床实践契合度不足。今后应着力完善本病的辨证分型,构建IVP病证结合模型,开展中药调控不同证型的特异性研究,体现中医药个体化治疗的特色优势。④中药调控信号通路干预IVP的研究多在基础实验中进行,临床研究较少,今后有待开展多中心、大样本、高质量的RCT研究,推动基础研究成果向临床转化。综上,未来中药调控信号通路干预IVP的研究,需在机制深度、模型优化及临床验证上突破瓶颈,可进一步探究防治炎症后纤维化、调节肠道菌群及脂肪酸代谢等潜在方向,以充分发挥其多靶点、多通路、整体调节的优势,为IVP治疗提供坚实的理论与实践依据。

【参考文献】

- [1] KRAMMER F, SMITH G J D, FOUCHIER R A M, et al. Influenza[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 3.
- [2] CAVALLAZZI R, RAMIREZ J A. Influenza and viral pneumonia[J]. Infect Dis Clin North Am, 2024, 38(1): 183.
- [3] YAO D, BAO L, LI F, et al. H1N1 influenza virus dose dependent induction of dysregulated innate immune responses and STAT1/3 activation are associated with pulmonary immunopathological damage[J]. Virulence, 2022, 13(1): 1558.
- [4] IULIANO A D, ROGUSKI K M, CHANG H H, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. Lancet, 2018, 391(10127): 1285.
- [5] KALIL A C, THOMAS P G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 258.
- [6] RYABKOVA V A, CHURILLOV L P, SHOENFELD Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: cytokine storm-the common denominator and the lessons to be learned[J]. Clin Immunol, 2021, 223: 108652.
- [7] LIU M, CHEN F, LIU T, et al. The role of oxidative stress in influenza virus infection[J]. Microbes Infect, 2017, 9(12): 580.
- [8] BATTOOL S, CHOKKAKULA S, SONG M S. Influenza treatment: limitations of antiviral therapy and advantages of drug combination therapy[J]. Microorganisms, 2023, 11(1): 183.
- [9] KLOMP M, GHOSH S, MOHAMMED S, et al. From virus to inflammation, how influenza promotes lung damage[J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(1): 115.
- [10] HU Z, LIN J, CHEN J, et al. Overview of viral pneumonia associated with influenza virus, respiratory syncytial virus, and coronavirus, and therapeutics based on natural products of medicinal plants[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 630834.
- [11] 车艳娇, 庞立健, 吕晓东, 等. 中医药科学防治病毒性肺炎的思路和方法[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 5922.
- [12] BAI Y, LIU T, ZHANG S, et al. Traditional Chinese medicine for

- viral pneumonia therapy: pharmacological basis and mechanistic insights[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(3):989.
- [13] 张颖, 刘兰林, 郑李锐. 近10年中医药治疗流感病毒性肺炎实验研究进展[J]. *江西中医药*, 2013, 44(8):78.
- [14] 单佳铃, 程虹毓, 文乐, 等. TLR/MyD88/NF- κ B信号通路参与不同疾病作用机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(4):451.
- [15] 姚朵朵, 张须龙. 流感病毒感染的模式识别及下游相关信号通路[J]. *微生物学免疫学进展*, 2018, 46(3):60.
- [16] LING L, REN A, LU Y, et al. The synergistic effect and mechanisms of flavonoids and polysaccharides from *Houttuynia cordata* on H1N1-induced pneumonia in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt A):115761.
- [17] XIN P, XU X, DENG C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106210.
- [18] MAHJOOR M, MAHMOUDVAND G, FAROKHI S, et al. Double-edged sword of JAK/STAT signaling pathway in viral infections: novel insights into virotherapy[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):272.
- [19] ZHANG Y, WANG P, GENG Z, et al. Geniposide attenuates influenza virus-induced pneumonia by regulating inflammatory cytokines production. Evidences to elucidate the followed pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135:156018.
- [20] WANG J, PRINZ R A, LIU X, et al. *In vitro* and *in vivo* antiviral activity of gingerenone a on influenza a virus is mediated by targeting Janus kinase 2[J]. *Viruses*, 2020, 12(10):1141.
- [21] SARVESTANI S T, MCAULEY J L. The role of the NLRP3 inflammasome in regulation of antiviral responses to influenza A virus infection[J]. *Antiviral Res*, 2017, 148:32.
- [22] TATE M D, MANSELL A. An update on the NLRP3 inflammasome and influenza: the road to redemption or perdition? [J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 54:80.
- [23] 吕圣杰, 李春香, 吕园, 等. 褪黑素通过抑制 NLRP3 介导的炎症反应及细胞焦亡减轻甲型流感病毒诱导肺上皮细胞损伤[J]. *病毒学报*, 2023, 39(6):1541.
- [24] 石云锋, 师小函, 梁晶晶, 等. NLRP3 炎症小体在甲型流感病毒肺炎小鼠肺组织的表达水平及其介导的炎症反应[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(14):1677.
- [25] MATHIEN S, TESNIÈRE C, MELOCHE S. Regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways by the ubiquitin-proteasome system and its pharmacological potential [J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(4):263.
- [26] YUAN Y, HUA L, ZHOU J, et al. The effect of artesunate to reverse CLP-induced sepsis immunosuppression mice with secondary infection is tightly related to reducing the apoptosis of T cells via decreasing the inhibiting receptors and activating MAPK/ERK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A):110917.
- [27] QI F, LIU M, LI F, et al. Interleukin-37 ameliorates influenza pneumonia by attenuating macrophage cytokine production in a MAPK-dependent manner[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:2482.
- [28] HOXHAJ G, MANNING B D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(2):74.
- [29] 方正远, 岳冬辉. PI3K/AKT 信号通路 with 流感病毒感染相关性研究[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(3):370.
- [30] 尹香琳, 张婧瑶, 刘卫东, 等. 1-磷酸鞘氨醇受体 2 介导 PI3K/AKT/eNOS 通路抑制甲型流感病毒诱导的病毒性肺炎[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(11):2062.
- [31] AHMED S M, LUO L, NAMANI A, et al. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(2):585.
- [32] YAGETA Y, ISHII Y, MORISHIMA Y, et al. Role of Nrf2 in host defense against influenza virus in cigarette smoke-exposed mice [J]. *J Virol*, 2011, 85(10):4679.
- [33] MA L L, ZHANG P, WANG H Q, et al. Heme oxygenase-1 agonist CoPP suppresses influenza virus replication through IRF3-mediated generation of IFN- α/β [J]. *Virology*, 2019, 528:80.
- [34] QIU L N, TAN Y R, LUO Y J, et al. Leonurine protects against influenza A virus infection-induced pneumonia in mice [J]. *Pathog Dis*, 2021, 79(7):ftab045.
- [35] ZHU H, LU X, LING L, et al. *Houttuynia cordata* polysaccharides ameliorate pneumonia severity and intestinal injury in mice with influenza virus infection[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 218:90.
- [36] DENG L, PANG P, ZHENG K, et al. Forsythoside A controls influenza A virus infection and improves the prognosis by inhibiting virus replication in mice[J]. *Molecules*, 2016, 21(5):524.
- [37] ZHANG X X, WU Q F, YAN Y L, et al. Inhibitory effects and related molecular mechanisms of total flavonoids in *Mosla chinensis* Maxim against H1N1 influenza virus[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(2):179.
- [38] 周永君, 张静, 巫波, 等. 青蒿琥酯对甲型流感病毒肺炎的治疗作用研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(6):1055.
- [39] 周陈建, 赵娜, 吴晓宁. 厚朴酚对 H1N1 流感病毒性肺炎防治作用的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2021, 28(6):903.
- [40] YAN Y Q, FU Y J, WU S, et al. Anti-influenza activity of berberine improves prognosis by reducing viral replication in mice [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12):2560.
- [41] ZHANG J, WU B, YANG N, et al. The mechanism of action in *Mussaenda pubescens* (Yue Jinhua) against influenza A virus: evidence from *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145:157070.
- [42] 马丽亚, 董晶晶, 高智星, 等. 白花蛇舌草对病毒肺炎小鼠免疫细胞因子表达的影响[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1):50.
- [43] 耿子涵, 包蕾, 曹姗, 等. 疏风解毒胶囊通过抑制呼吸道上皮细胞 TLR/NF- κ B 通路缓解流感病毒性肺炎[J]. *中国实验方*

- 剂学杂志,2025,31(24):61.
- [44] MA Q, HUANG W, ZHAO J, et al. Liu Shen Wan inhibits influenza A virus and excessive virus-induced inflammatory response via suppression of TLR4/NF- κ B signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 252: 112584.
- [45] 李茂, 郭志洪, 刘林洁, 等. 上感颗粒抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路改善 H1N1 感染小鼠肺部炎症反应的机制研究 [J/OL]. 中国比较医学杂志 [2025-08-07]. <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20250724.1127.014>.
- [46] 邹敏, 翟阳, 肖持坚, 等. 基于 TLR3/TAK/NF- κ B 信号通路探究壮宣饮对 H1N1 流感病毒性肺炎大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2023, 45(10): 3420.
- [47] 明雨, 马一川, 姚睿祺, 等. 解表清里方通过调控 TLR7/MAPK/NF- κ B 通路对甲流病毒感染所致肺炎的防治作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 173.
- [48] 李承泽, 褚福浩, 李园, 等. 达原饮调控 TLR/MAPK/NF- κ B 通路防治 H1N1 感染诱发急性肺损伤的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 52.
- [49] WU Q F, ZHU W R, YAN Y L, et al. Anti-H1N1 influenza effects and its possible mechanism of Huanglian Xiangru Decoction [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 185: 282.
- [50] CHEN L, YAN X, YAN Q, et al. The modified JiuWei QiangHuo Decoction alleviated severe lung injury induced by H1N1 influenza virus by regulating the NF- κ B pathway in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 790739.
- [51] SHI Y, XU H, XIAO Y, et al. Gegen Qinlian Decoction downregulates the TLR7 signalling pathway to control influenza A virus infection [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109471.
- [52] 李红娟, 黄浩明, 左俊岭. 银翘柴桂 II 号方抗甲型流感病毒的免疫调节机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(4): 449.
- [53] LU Y, HUANG Y, LU Q, et al. Yinchenhao Tang exerts an inhibitory effect on the influenza A virus by modulating the JAK/STAT signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 349: 119886.
- [54] XIAO Y, ZHANG J, ZHU X, et al. Fu-Zheng-Xuan-Fei formula promotes macrophage polarization and Th17/Treg cell homeostasis against the influenza B virus (*Victoria strain*) infection [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 312: 116485.
- [55] 陈纯静, 赵澄, 张香港, 等. 结合网络药理学从 JAK2/STAT3 信号通路探讨麻杏甘石汤抗流感病毒的效应机制 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 281.
- [56] 陈纯静, 赵澄, 张香港, 等. 基于 JAK1/STAT1 信号通路研究流感“肺脑传变”的分子机制及麻杏石甘汤干预作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 12.
- [57] 赵澄, 张香港, 陈纯静, 等. 麻杏石甘汤通过 JAK1/2-STAT1 信号通路改善流感病毒感染所致肺组织与结肠组织损伤 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5306.
- [58] LIU M, ZHAO F, XU J, et al. Qingjin Huatan decoction protects mice against influenza A virus pneumonia via the chemokine signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 317: 116745.
- [59] 王思源, 王文丽, 南春红, 等. 银翘散对 FM1 诱导肺炎小鼠肺组织中 JAK/STAT 信号转导通路及 NS1 蛋白、Mx A 蛋白表达的影响 [J]. 中国药师, 2020, 23(2): 213.
- [60] LIANG S, LIN J, XIAO M, et al. Effect of Haoqin Qingdan Tang on influenza A virus through the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155680.
- [61] 樊高薇, 薛敬东, 李警卓. 基于 JAK/STAT 信号通路探讨连花清瘟颗粒对甲型 H1N1 流感病毒性肺炎小鼠肺组织的保护作用及机制 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1153.
- [62] 郭志洪, 李修元, 张梦楠, 等. 上感颗粒对 H1N1 流感病毒感染小鼠免疫功能及 JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2025, 47(2): 606.
- [63] 李振华, 张华, 陈建丽, 等. 疏风解毒胶囊经 miR-155/JAK1-STAT1 信号通路发挥对甲型流感病毒 H1N1 肺炎模型小鼠的保护作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(7): 1219.
- [64] 赵方舒, 孟兆青, 曹桂云, 等. 复方西羚解毒胶囊调控 JAK2-STAT3 信号通路抗 H1N1 病毒感染作用 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 941.
- [65] AN C, WU Y, WU J, et al. Berberine ameliorates pulmonary inflammation in mice with influenza viral pneumonia by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and gasdermin D-mediated pyroptosis [J]. Drug Dev Res, 2022, 83(7): 1707.
- [66] 沈钦华, 李素娟, 董苏一. 黄芪多糖对流感病毒性肺炎大鼠肺组织 NLRP3 信号通路的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(9): 1154.
- [67] ZHANG S, SUN F, ZHU J, et al. Phyllirin ameliorates influenza A virus-induced pulmonary inflammation by antagonizing CXCR2 and inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. Virol J, 2023, 20(1): 262.
- [68] LI Y, ZOU H, MA L, et al. Fuzheng Jiedu decoction alleviates H1N1 virus-induced acute lung injury in mice by suppressing the NLRP3 inflammasome activation [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 341: 119314.
- [69] DENG D, ZHAO M, LIU H, et al. Xijiao Dihuang decoction combined with Yinqiao powder promotes autophagy-dependent ROS decrease to inhibit ROS/NLRP3/pyroptosis regulation axis in influenza virus infection [J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155446.
- [70] LI W, SHI Y, MA L, et al. Fufang Shuanghua oral liquid alleviates influenza A virus-infected acute lung injury by restoring antiviral immunity partially via TNF-mediated IFN/NLRP3-inflammasome signaling [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 353 (Pt A): 120318.
- [71] ZHOU T, LI J, LI W, et al. Gegen Qinlian Decoction improves H1N1-induced viral pneumonia by modulating the "gut microbiota-metabolomics-immune/inflammation" axis [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 144: 113607.
- [72] 马璐瑶, 杨明锐, 邓迪, 等. 基于 NLRP3 炎性体及细胞焦亡研

- 究犀角地黄汤对流感病毒性肺炎小鼠炎症反应的抑制作用[J]. 环球中医药, 2023, 16(4): 627.
- [73] 刘光华, 吴振起, 侯宏彬, 等. 甘露消毒丹精简方调控雾霾环境下IV感染小鼠 NLRP3 炎性小体的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 557.
- [74] CHEN W, MA Y, ZHANG H, et al. Reduning plus ribavirin display synergistic activity against severe pneumonia induced by H1N1 influenza A virus in mice[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(5): 803.
- [75] LI T, WANG X, XIONG Y, et al. Jinxin oral liquid reduced lung inflammation in influenza A virus infected mice through inhibiting NOD-like receptor protein 3 pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2025, 45(2): 281.
- [76] 谢晓琳, 何林清, 曹佳蕊, 等. 香菊感冒颗粒抗流感病毒及其他呼吸道病毒的活性研究[J]. 药物生物技术, 2024, 31(2): 116.
- [77] GAO Y, LIANG Z, LV N, et al. Exploring the total flavones of *Abelmoschus manihot* against IAV-induced lung inflammation by network pharmacology[J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 36.
- [78] SIMA M, LV C, QI J, et al. Anti-inflammatory effects of theaflavin-3'-gallate during influenza virus infection through regulating the TLR4/MAPK/p38 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 938: 175332.
- [79] 谢彩英, 邹敏, 韦杏, 等. 基于 JNK/p38 MAPK 信号通路探究龙盘止咳方对甲型流感病毒肺炎大鼠肺组织损伤的影响[J]. 中医儿科杂志, 2023, 19(5): 1.
- [80] 张阳阳, 蒋玮, 何华, 等. 解毒清肺汤对甲型 H1N1 病毒性肺炎模型大鼠肺组织的保护作用及机制研究[J]. 四川中医, 2022, 40(8): 47.
- [81] LIU T, DING M, CHEN R, et al. Xuanfei Baidu Formula confers protection against viral pneumonia by modulating CD8⁺ T cell proliferation via MAPK signalling pathway[J]. Phytomedicine, 2025, 143: 156711.
- [82] 卢娜娜, 刘琪, 顾立刚, 等. 疏风宣肺方及解表清里方对流感病毒性肺炎小鼠肺组织中 TLR3、P38、JNK 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11): 3563.
- [83] 郝欧美, 王雪峰, 刘双, 等. 敷胸膏对流感病毒肺炎大鼠肺组织 JNK、MKK4 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23): 111.
- [84] 倪雯婷, 侯林, 马大龙, 等. 基于 p38 MAPK/NF-κB 通路探索荆防合剂治疗甲型 H1N1 流感的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(1): 12.
- [85] WANG L, GUO J, WANG Y, et al. Anti-inflammatory effects of Chaishi Tuire Granules on influenza A treatment by mediating TRAF6/MAPK14 axis[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 943681.
- [86] 汤令群, 贺新艳, 许柏华, 等. 紫花前胡素调节 PI3K/AKT 信号通路由流感病毒肺炎小鼠肺损伤的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(3): 292.
- [87] ZHANG H H, YU W Y, LI L, et al. Protective effects of diketopiperazines from *Moslae Herba* against influenza A virus-induced pulmonary inflammation via inhibition of viral replication and platelets aggregation[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 215: 156.
- [88] HUANG J, SHI J, FU J, et al. Pharmacological effects and mechanism of Maxing Shigan Decoction in the treatment of influenza A viral pneumonia[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 353 (Pt A): 120275.
- [89] 郭振东, 霍桂荣, 黄荫桂, 等. 温阳解毒颗粒治疗甲型流感病毒感染相关急性肺损伤的机制[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2025, 46(3): 345.
- [90] 郭雨菲, 王成祥, 孙慧媛, 等. 荆银双解散基于 PI3K/AKT 信号通路治疗甲型流感病毒感染小鼠的作用机制研究[J]. 北京中医药, 2025, 44(1): 68.
- [91] 黄廷轩, 郭姗姗, 赵荣华, 等. 甘露消毒丹调控 PI3K/Akt 信号通路干预甲型流感病毒感染的作用机制[J]. 北京中医药, 2024, 43(8): 871.
- [92] 倪雯婷, 马大龙, 邵骏菁, 等. 基于网络药理学和实验验证探索荆防合剂治疗甲型 H1N1 流感的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 200.
- [93] 刘双, 王雪峰, 郝欧美. 清肺通络膏对IV性肺炎大鼠肺组织 PI3K/AKT/NF-KBP65 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2289.
- [94] XU Y, LI S, ZHAO R, et al. Isorhamnetin alleviates pathological damage in influenza A virus strain PR8-induced pneumonia by activating the Nrf2/HO-1 pathway and suppressing apoptosis[J]. Sci Tradit Chin Med, 2025, 3(1): 28.
- [95] ZHOU B, WANG L, YANG S, et al. Pyrogallol protects against influenza A virus-triggered lethal lung injury by activating the Nrf2-PPAR-γ-HO-1 signaling axis[J]. MedComm (2020), 2024, 5(4): e531.
- [96] 霍宇航, 张莹, 安苗, 等. 肿节风提取物不同部位对病毒性肺损伤小鼠氧化应激作用研究[J]. 中药材, 2020, 43(10): 2554.
- [97] 吴依师, 张秀英, 魏晨浩, 等. 宣白承气汤加味调控核因子-E2-相关因子 2-血红素加氧酶-1/醌氧化还原酶 1 轴干预流感病毒合并肺炎链球菌共感染致肺损伤的机制研究[J]. 环球中医药 [2025-07-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5652.R.20250701.1514.002.html>.
- [98] YE Y, WANG H, LIU J, et al. Polygalasaponin F treats mice with pneumonia induced by influenza virus[J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(1): 299.
- [99] ZHOU B, WANG L, YANG S, et al. Rosmarinic acid treatment protects against lethal H1N1 virus-mediated inflammation and lung injury by promoting activation of the h-PGDS-PGD2-HO-1 signal axis[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 139.
- [100] JIAO Y, ZHOU L, LI H, et al. A novel flavonol-polysaccharide from *Tamarix chinensis* alleviates influenza A virus-induced acute lung injury. Evidences for its mechanism of action[J]. Phytomedicine, 2024, 125: 155364.

- [101] DING Y, CHEN L, WU W, et al. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- κ B and JAK-STAT signaling pathway [J]. *Microbes Infect*, 2017, 19(12):605.
- [102] JIANG H, YANG Z, ZENG Y, et al. Patchouli alcohol from *Pogostemon cablin* Benth inhibits H1N1 infection by repressing inflammasome and proptosis by targeting ubiquitin specific peptidase 18 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 301:140670.
- [103] DAI J, GU L, SU Y, et al. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54:177.
- [104] DAI J P, WANG Q W, SU Y, et al. Emodin inhibition of influenza A virus replication and influenza viral pneumonia via the Nrf2, TLR4, p38/JNK and NF-kappaB pathways [J]. *Molecules*, 2017, 22(10):1754.
- [105] 杜海霞, 周惠芬, 何昱, 等. 银花平感颗粒和三拗汤体内抗甲型流感病毒的免疫机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(5):1028.
- [106] LI J J, CHEN Z H, LIANG W T, et al. Xiao-Chai-Hu granule alleviates influenza virus-induced pneumonia by regulating TLR4-PI3K-Akt/p38 MAPK-NF- κ B pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 348:119760.
- [107] WU Y J, FENG W W, WU Z L, et al. Prim-O-glucosylcimifugin alleviates influenza virus-induced pneumonia in mice by inhibiting the TGF- β 1/PI3KCD/MSK2/RELA signalling pathway [J]. *Arch Virol*, 2024, 169(11):232.
- [108] 刘海燕, 付明月, 孙海珍, 等. 连翘苷调节 SphK1/S1P/S1PR1 信号通路对流感病毒肺炎大鼠肺损伤的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(3):378.
- [109] ZHENG X, FU Y, SHI S S, et al. Effect of forsythiaside A on the RLRs signaling pathway in the lungs of mice infected with the influenza A virus FM1 strain [J]. *Molecules*, 2019, 24(23):4219.
- [110] BEI Y, TIA B, LI Y, et al. Anti-influenza A virus effects and mechanisms of emodin and its analogs via regulating PPAR α / γ -AMPK-SIRT1 pathway and fatty acid metabolism [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:9066938.
- [111] LV Y W, DU Y, MA S S, et al. Proanthocyanidins attenuates ferroptosis against influenza-induced acute lung injury in mice by reducing IFN- γ [J]. *Life Sci*, 2023, 314:121279.
- [112] JING J, SUN Y, SHUI Y, et al. *Morus alba* L. alleviates influenza viral pneumonia. Evidences of its mechanism of action [J]. *Phytomedicine*, 2025, 140:156574.
- [113] 邹敏, 韦杏, 蓝毓营, 等. 基于 SIRT1/AMPK 信号通路探究壮宣饮对 H1N1 肺炎小鼠肺泡上皮细胞自噬和凋亡的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(17):3190.
- [114] 吴义锐, 郭红敏, 李艳, 等. 基于调节肠道菌群的疏风解毒胶囊改善甲型流感病毒肺炎小鼠肺损伤的机制研究 [J/OL]. *中国临床药理学与治疗学* [2025-07-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1206.r.20250106.1810.012.html>.
- [115] DENG L, SHI Y, LIU P, et al. GeGen QinLian decoction alleviate influenza virus infectious pneumonia through intestinal flora [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141:111896.
- [116] 赵琦, 席榕, 张淑静, 等. 犀角地黄汤合银翘散对流感病毒性肺炎小鼠肺组织 GRKs- β AR-Gs α 信号通路的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(4):487.
- [117] GAO T, LIU J, HUANG N, et al. Sangju cold granule exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against influenza A virus *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334:118521.
- [118] 邱瑜, 张思, 张妙红. 银黄清肺胶囊对幼龄大鼠流感病毒肺炎的保护作用及机制研究 [J]. *中南药学*, 2018, 16(9):1240.
- [119] KLOMP M, GHOSH S, MOHAMMED S, et al. From virus to inflammation, how influenza promotes lung damage [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(1):115.

[责任编辑 孔晶晶]