

• 论著-临床研究 •

# 通过分子对接及分子动力学模拟法探讨 热毒宁治疗猴痘的可能机制

王紫怡<sup>1</sup> 王雪松<sup>1</sup> 郭喆<sup>2</sup> 廖海燕<sup>1</sup> 王子雯<sup>1</sup> 柴彦<sup>1</sup> 王仲<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探究热毒宁用于治疗猴痘的可能性及可能作用靶点。方法:运用系统药理学方法查找并筛选热毒宁方剂中各中药的活性成分及对应靶点,以公共数据库查找猴痘相关基因,确定药物(热毒宁)与疾病(猴痘)的共享靶点。利用分子对接技术和分子动力学模拟技术筛选结合能力和稳定性较高的活性成分及靶点分子结合物。结果:豆甾醇与细胞色素 P4503A4 酶(CYP3A4)、槲皮素与表皮生长因子受体 2(ERBB2)、β-谷甾醇与细胞色素 P4502B6 酶(CYP2B6)及 β-谷甾醇与 CYP3A4 均具有较好的结合活性且均能展现良好的稳定性。结论:热毒宁可能通过介导 CYP2B6、CYP3A4 和 ERBB2 等靶点起到治疗猴痘的作用,热毒宁可能是临床上治疗猴痘的潜在药物。

**[关键词]** 猴痘;热毒宁;网络药理学;分子对接

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2022.07.002

**[中图分类号]** R511 **[文献标志码]** A

## The possible mechanism of Reduning on monkeypox were studied by molecular docking and molecular dynamics simulation

WANG Ziyi<sup>1</sup> WANG Xuesong<sup>1</sup> GUO Zhe<sup>2</sup> LIAO Haiyan<sup>1</sup> WANG Ziwen<sup>1</sup>  
CHAI Yan<sup>1</sup> WANG Zhong<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of General Medicine, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing, 102218, China; <sup>2</sup>Department of Liver Intensive Care, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University)

Corresponding author: WANG Zhong, E-mail: wangzhong523@vip.163.com

**Abstract Objective:** To explore the possibility and possible target of Reduning in the treatment of monkeypox. **Methods:** Systematic pharmacology method was used to search and screen the active components and corresponding targets of various Chinese medicines in Reduning prescription, and monkeypox related genes were searched in public database to determine the shared targets of drugs(Reduning) and diseases(monkeypox). Molecular docking technology and molecular dynamics simulation technology were used to screen the active components and target molecular conjugates with high binding ability and stability. **Results:** Studies showed that stigmasterol and cytochrome P4503A4(CYP3A4), quercetin and epidermal growth factor receptor 2(ERBB2), β-sitosterol and cytochrome P4502B6(CYP2B6) and β-sitosterol and CYP3A4 had high binding energies and showed good stability. **Conclusion:** Reduning could treat monkeypox by mediating CYP2B6, CYP3A4, ERBB2 and other targets. Reduning may be a potential drug for clinical treatment of monkeypox.

**Key words** monkeypox; Reduning; network pharmacology; molecular docking

2022 年 6 月 1 日,世界卫生组织总干事谭德塞表示,全球 30 个非猴痘流行国家和地区已上报超过 550 例猴痘确诊病例<sup>[1]</sup>,这一现象警示我们要提前寻找猴痘的有效治疗方法。猴痘是猴痘病毒引

起的一种急性传染病,具有罕见、散发、传染性强等特点。猴痘病毒属于双链 DNA 病毒,与天花病毒同属正痘病毒属,可引起类似天花的皮疹、发热、寒战及肌肉酸痛等临床症状<sup>[2]</sup>。猴痘合并脓毒症、脑膜炎、骨髓炎等并发症时,病死率将高达 10%<sup>[3]</sup>。既往猴痘多在非洲流行,且少有人传人案例报道<sup>[4-5]</sup>。2003 年 5 月猴痘在美国首次暴发,这也是猴痘病毒第一次在西半球暴发<sup>[6]</sup>。2022 年 5 月 13

<sup>1</sup>清华大学附属北京清华长庚医院全科医学科 清华大学临床医学院(北京,102218)

<sup>2</sup>清华大学附属北京清华长庚医院肝脏重症监护室 清华大学临床医学院

通信作者:王仲, E-mail: wangzhong523@vip.163.com

日—2022年6月2日,4个非猴痘病毒流行区域的27个会员国向世界卫生组织报告或确认了780例猴痘实验室确诊病例<sup>[7]</sup>。猴痘目前尚无特异治疗方法,主要采用对症支持治疗手段,虽然天花疫苗对于猴痘有一定的治疗效果,但天花疫苗在我国已停止接种40余年,群体对天花病毒普遍缺少免疫力<sup>[8]</sup>。鉴于中药具有调节免疫力和抗病毒作用,本研究拟探究中药治疗猴痘的可能性。

热毒宁注射液是由青蒿、金银花、栀子组成的中药注射液制剂,其中,青蒿为君药,金银花为臣药,栀子为佐药。热毒宁注射液具有清热、疏风、抗病毒、抗菌等药理作用,在临床上被广泛应用于急性病毒感染性疾病的治疗<sup>[9]</sup>。在呼吸道合胞病毒<sup>[10]</sup>、登革热<sup>[11]</sup>、甲型流感病毒<sup>[12]</sup>、肠道病毒<sup>[13]</sup>及新型冠状病毒肺炎病毒<sup>[14]</sup>中的治疗效果被广泛研究,然而其在猴痘病毒中的应用价值尚无报道。网络药理学起源于18世纪的图论学科,2007年,为应对“一种药物对应一个靶点作用在一种疾病”的经验导致新药研发失败率高的问题,Hopkins提出网络药理学,即以多种药物对应多个靶点,从而达到更好的治疗效果,这正与中药多成分、多靶点、多途径的作用特点相契合。本研究试从网络药理学角度分析热毒宁注射液治疗猴痘的可能性及分子机制,以期对猴痘的治疗需求及进一步研究提供科学依据,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 药物成分及其对应靶点信息查询

利用中药系统药理学数据库与分析平台(TC-MSP, <https://tcmsp-e.com/>)对青蒿、金银花和栀子进行对应活性成分检索。以口服生物利用度(OB)≥30%及类药性(DL)≥0.18作为筛选条件,筛选得到中药活性成分。利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)对活性成分分别进行检索,将SMILE号输入至SwissTarget Prediction平台后,获得药物活性成分对应的靶点782个。

### 1.2 疾病靶点信息查询

利用GeneCards人类基因数据库(<https://www.genecards.org/>)、DisGenet数据库(<https://www.disgenet.org/>)和OMIM数据库(<https://omim.org/>),以“monkeypox”和“monkeypox virus”作为检索词进行靶点检索,设置物种为人,获取疾病靶点基因。对数据库检索到的疾病靶点进行合并去重,得到最终的疾病靶点93个。

### 1.3 韦恩图的制作

将筛选出的药物靶点与疾病靶点输入韦恩图制作软件Venny 2.1,得到8个共有靶点。此8个靶点作为药物作用于猴痘的预测靶点,做后续分析,如图1所示。

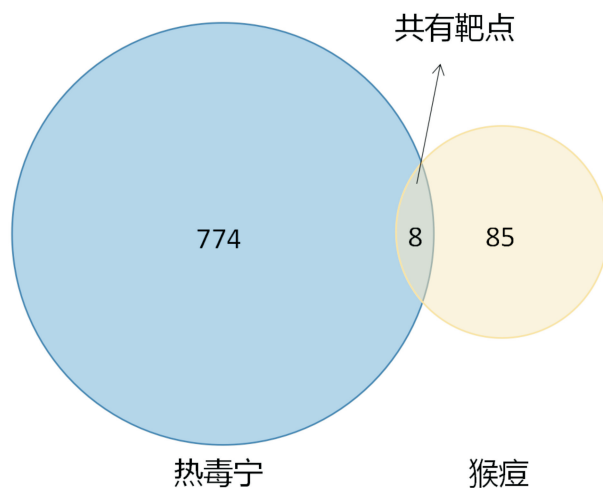


图1 猴痘-热毒宁共有靶点可视化

### 1.4 分子对接分析

从PubChem数据库中确定活性成分的化合物名称、分子量后,在RCSB PDB数据库(<http://www.rcsb.org/>)中下载活性成分所对应的3D结构。然后利用AutoDock软件,准备分子对接所需的配体和蛋白质。对于目标蛋白,其晶体结构去除水分子、加氢、修饰氨基酸、优化能量和调整力场参数,之后满足配体结构的低能量构象,最后将这8个共有靶点结构成分与5个关键活性药物成分结构进行分子对接,其Affinity(kcal/mol)值即代表两者结合的结合能力,结合能值越低,配体与受体结合越稳定。最后,使用Discovery Studio软件分析和观察对接结果;将关键活性成分与关键靶点分别做分子对接验证,选取其中排名靠前的4个结果作图分析。

### 1.5 分子动力学模拟

将对接结果选择为初始结构,以Gromacs为动力学模拟软件<sup>[15]</sup>,选择amber14sb为蛋白立场,小分子选择Gaff2立场,采用TIP3P水模型对蛋白-配体体系添加溶剂,建立水盒子,添加钠离子平衡体系。在弹性模拟下分别通过Verlet和cg算法,PME处理静电相互作用,使用最陡下降法进行最大步数(50 000步)的能量最小化。库伦力截距和范德华半径截距均为1.4 nm,最后采用正则系统(NVT)和等温等压系统(NPT)平衡体系,然后在常温常压下进行50 ns的分子动力学模拟。

## 2 结果

### 2.1 药物关键活性成分及疾病关键靶点的分子对接

将热毒宁关键活性成分豆甾醇(stigmasterol)、山柰酚(kaempferol)、槲皮素(querctetin)、β-谷甾醇(beta-sitosterol)和全草含伞花耳草素(corymbosin)与关键靶点CYP3A4、ERBB2、CYP2B6、信号传导子和转录活化子1(STAT1)、干

扰素  $\gamma$ (IFNG)、趋化因子 8(CXCL8)、热休克转录因子(HSF)及 IL-6 分别做分子对接验证,共 40 次(表 1)。

表 1 热毒宁主要活性成分与猴痘-热毒宁共有靶点分子对接结合能

例序	分子	蛋白	数据库 ID	结合能
1	stigmasterol	CYP3A4	4d75	-9.6
2	quercetin	ERBB2	3pp0	-9.4
3	beta_sitosterol	CYP2B6	4rql	-9.3
4	beta_sitosterol	CYP3A4	4d75	-9.3
5	beta_sitosterol	ERBB2	3pp0	-9.1
6	quercetin	CYP3A4	4d75	-9.0
7	quercetin	STAT1	7nuf	-8.8
8	quercetin	CYP2B6	4rql	-8.8
9	kaempferol	ERBB2	3pp0	-8.8
10	kaempferol	CYP3A4	4d75	-8.7
11	corymbosin	ERBB2	3pp0	-8.7
12	kaempferol	STAT1	7nuf	-8.6
13	kaempferol	CYP2B6	4rql	-8.5
14	corymbosin	CYP3A4	4d75	-8.3
15	corymbosin	CYP2B6	4rql	-8.1
16	corymbosin	STAT1	7nuf	-7.8
17	quercetin	IFNG	1eku	-7.3
18	stigmasterol	STAT1	7nuf	-7.2
19	kaempferol	IFNG	1eku	-7.1
20	beta_sitosterol	STAT1	7nuf	-7.0
21	stigmasterol	CYP2B6	4rql	-7.0
22	stigmasterol	ERBB2	3pp0	-6.5
23	stigmasterol	CXCL8	1icw	-6.3
24	stigmasterol	IFNG	1eku	-6.3
25	corymbosin	IFNG	1eku	-6.2
26	beta_sitosterol	CXCL8	1icw	-6.1
27	kaempferol	CXCL8	1icw	-5.9
28	beta_sitosterol	IFNG	1eku	-5.8
29	stigmasterol	HSF1	5d5z	-5.7
30	beta_sitosterol	HSF1	5d5z	-5.6
31	kaempferol	IL-6	1alu	-5.5
32	quercetin	HSF1	5d5z	-5.4
33	quercetin	CXCL8	1icw	-5.3
34	stigmasterol	IL-6	1alu	-5.3
35	corymbosin	IL-6	1alu	-5.3
36	corymbosin	CXCL8	1icw	-5.2
37	corymbosin	HSF1	5d5z	-5.2
38	kaempferol	HSF1	5d5z	-5.1
39	quercetin	IL-6	1alu	-5.1
40	beta_sitosterol	IL-6	1alu	-4.9

## 2.2 药物关键活性成分及疾病关键靶点的分子动力学模拟

选取结合能绝对值排名前 3(绝对值排名第 3

的有 2 种结合)的结合进行分子动力学模拟。分子动力学模拟是研究复合物在水溶液中的稳定性和动力学特征的重要方法。原子均方根偏差(RMSD)可以衡量体系的稳定性。图 2a 中 4 个体系的 RMSD 值在体系平衡后(10 ns 后)趋于 0.2 nm。如图 2b 中所示,回转半径(Rg)是用于评价体系结构的紧密程度的重要指标,图片中线段较为平稳,和 RMSD 相一致。溶剂可及表面(SASA)是指溶剂即水分子所能接触到的蛋白质表面,图 2c 中 0~50 ns 蛋白质的 SASA 略微下降,表明蛋白逐步紧缩。HBNUM 代表氢键数目,如图 2d 中所示,只有 ERBB2 与槲皮素结合以氢键为主。

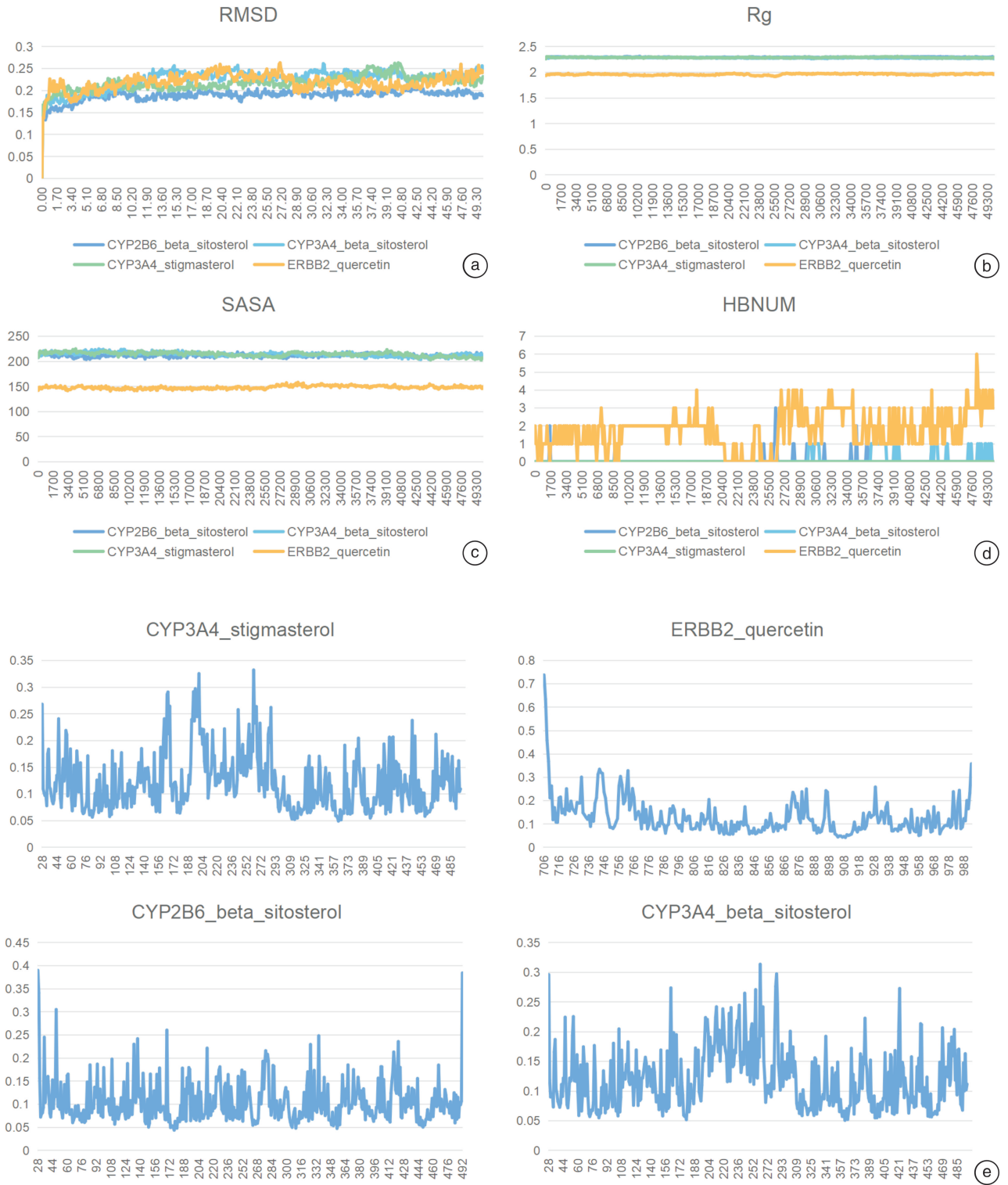
均方根波动(RMSF)可以观察体系在模拟过程中局部位点变构的情况。如图 2e 所示,以 0.2 波动为截止值,可以看到 CYP3A4 与豆甾醇结合氨基酸残基序号(28,54-55,161-168,192-209,215,228,2443,255,258,260-262,280-281,384,421-422,443,446,469)区域是高波动的,ERBB2 与槲皮素结合氨基酸残基序号(706-711,716-717,721,731,741-747,756-758,761-766,816,872-878,872-873,878,883,896-897,929,981,985,990,992-993)区域是高波动的,CYP2B6 与  $\beta$ -谷甾醇结合氨基酸残基序号(28-29,35,133,137,169,213,277,279,326,335,417,422,492)区域是高波动的,CYP3A4 与  $\beta$ -谷甾醇结合氨基酸残基序号(28,46,55,105,162,200-202,211-212,215,219-220,226,228,234-237,243-244,250-251,255,260,267,280-281,287-288,421-422,445-446)区域是高波动的,可见本次动力学模拟确实引起蛋白构象的远端变化。图 3 为各组蛋白配体稳定姿态展示,只有 ERBB2 与槲皮素结合具有稳定的氢键结合。

## 3 讨论

猴痘是一种由动物传播给人类的病毒性传染病,人和人之间可以发生继发传播。目前,多个非猴痘流行国家和地区相继报道了猴痘病例,且呈现上升态势。一旦猴痘出现大范围传播,可能造成新一轮的全球“疫情”。与其他病毒感染一样,猴痘也可以引起人体的炎症因子风暴和脓毒症,而现在尚无针对猴痘的特异性治疗药物或疫苗。尽管接种天花疫苗有预防 85%猴痘的效果<sup>[16]</sup>,但自 1980 年世界卫生组织宣布天花已在世界范围内被消灭后,世界上多个国家宣布停止接种天花疫苗,我国也已经停止接种天花疫苗 40 余年。现在人们普遍缺乏对天花的免疫力,尤其是年轻人和儿童,即使接种过疫苗的人,其免疫力可能也已下降到较低水平<sup>[17]</sup>。故加强有效预防,准备猴痘的可能治疗药物就显得十分重要。现代药理学研究表明,热毒宁中的多种成分具有抗病毒、下调炎症因子表达水平

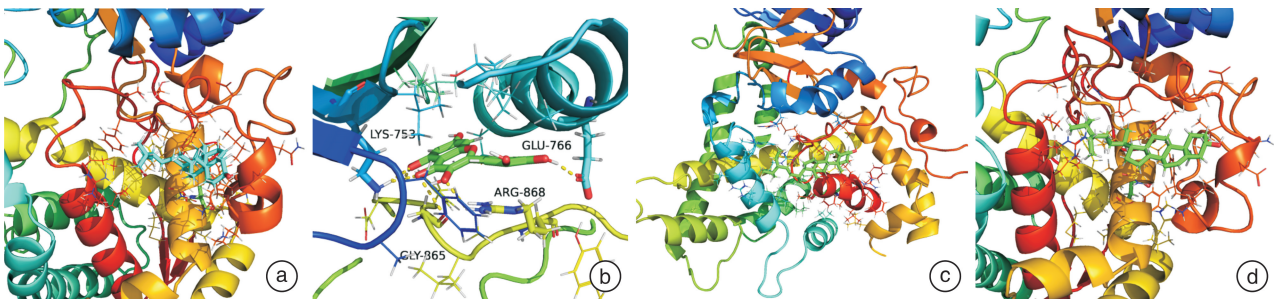
及调节免疫等功效。分子模拟技术自 20 世纪 70 年代以来不断发展,已经被越来越多应用在对药物的探索和开发上,能够实现短时间高效率的筛选药物和探索药物作用模式<sup>[18]</sup>。因中药复方制剂具有多成分、多靶点的特殊性,我们利用网络药理学,在

药理学和生物多学科交叉理论的基础上,通过系统认识疾病的分子基础和预测药物潜在药理机制的途径,通过分子对接法和分子动力学模拟法来衡量药物与疾病靶点分子的结合紧密度与稳定性,为猴痘的预防与阻断提供新的思路。



a: 计算 RMSD; b: 计算 Rg; c: 计算 SASA; d: 计算 HBNUM; e: 计算 RMSF。

图 2 分子动力学模拟相关指标展示



a: CYP3A4\_stigmasterol; b: ERBB2\_quercetin; c: CYP2B6\_beta\_sitosterol; d: CYP3A4\_beta\_sitosterol.

图 3 分子对接稳定姿态展示

在本研究中, CYP3A4、ERBB2、CYP2B6、STAT1、IFNG、CXCL8、HSF 及 IL-6 作为疾病-药物共有靶点,多集中在炎症反应与免疫调节通路上。我们将上述 8 个靶点与关键活性成分分别做分子对接验证,结果表明 CYP3A4 与豆甾醇、ERBB2 与槲皮素、CYP2B6 与  $\beta$ -谷甾醇、CYP3A4 与  $\beta$ -谷甾醇具有较好的结合活性,且分子动力学模拟结果显示均能稳定结合。豆甾醇与  $\beta$ -谷甾醇属于醇类化合物,槲皮素属于黄酮类化合物,其均为青蒿、金银花及栀子共有的成分。研究显示,槲皮素可以清除氧化应激产物,维持细胞内氧化应激平衡<sup>[19]</sup>;豆甾醇可通过干预 MAPK 通路相关蛋白表达,进而调控细胞因子的释放,发挥抗炎作用<sup>[20]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇可以抑制 IL-4 和 IL-10 的表达,减少辅助性 T 细胞(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)和毒性 T 细胞(CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)的增殖<sup>[21]</sup>。金银花可通过诱导先天 miRNA let-7a 表达来减弱体内登革热病毒(dengue virus, DENV)的复制<sup>[22]</sup>。金银花可以通过增强巨噬细胞的吞噬作用和调节其中的 IL-12 信号通路来调节机体免疫<sup>[23-24]</sup>。青蒿主要活性成分双氢青蒿素能够通过 ERK 信号通路、NF- $\kappa$ B 信号通路及 PI3K/Akt 信号通路调节炎症因子的水平而起到抗炎作用<sup>[25]</sup>。栀子可以下调甲型 H1N1 流感病毒(FM1 株)致病性肺炎小鼠模型中炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的含量<sup>[26]</sup>。CYP2B6 与 CYP3A4 属于细胞色素酶 p450,是一类血红蛋白偶联单加氧酶,是主要的药物代谢酶系,因此也是多种抗炎、抗病毒药物发挥功效的关键中间环节<sup>[27]</sup>。ERBB2 位于染色体 17q21,属于原癌基因,编码人表皮生长因子受体-2 蛋白(HER2)。HER2 蛋白是具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,属于表皮生长因子受体家族,多作为乳腺癌的独立预后指标,也是肿瘤靶向治疗中的重要靶点,在免疫微环境调节中起重要作用<sup>[28]</sup>。有研究称,HER2 可以与受体酪氨酸激酶形成二聚体共同激活 PI3K-AKT 通路和 MAPK 通路,进而改善炎症反应<sup>[29-30]</sup>。豆甾醇、 $\beta$ -谷甾醇及槲皮素可能与这些靶点相结合,共同起到调节炎

症反应、免疫反应及氧化应激水平的作用。

综上所述,热毒宁可能作为猴痘的潜在治疗药物,CYP3A4、CYP2B6 及 ERBB2 可能是热毒宁治疗猴痘的关键靶点。

本研究首次运用分子对接和分子动力学模拟的方法探究热毒宁治疗猴痘的可能性。网络药理学及分子对接结果显示热毒宁可能是通过豆甾醇、山柰酚、槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇和全草含伞花耳草素等活性成分调控 CYP3A4、ERBB2、CYP2B6 等核心基因,从而抑制猴痘病毒对细胞的损伤。分子动力学模拟验证了上述结果的可信性,4 对蛋白配体结合稳定,除 ERBB2 与槲皮素结合以氢键为主外,其余 3 对结合以疏水键为主。本实验为热毒宁治疗猴痘的分子机制研究提供了新的线索,也为其临床应用提供了一定的依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 央广网. 世卫组织:全球 30 个非猴痘流行国家和地区已发现超过 550 例猴痘病例[EB/OL]. (2022-06-02) [2022-06-05]. [http://www.cnr.cn/news/20220602/t20220602\\_525847293.shtml](http://www.cnr.cn/news/20220602/t20220602_525847293.shtml)
- [2] Jezek Z, Grab B, Paluku KM, et al. Human monkeypox: disease pattern, incidence and attack rates in a rural area of northern Zaire[J]. Trop Geogr Med, 1988, 40(2):73-83.
- [3] Jezek Z, Gromyko AI, Szczeniowski MV. Human monkeypox[J]. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 1983, 27(1):13-28.
- [4] Arita I, Jezek Z, Khodakevich L, et al. Human monkeypox: a newly emerged orthopoxvirus zoonosis in the tropical rain forests of Africa[J]. Am J Trop Med Hyg, 1985, 34(4):781-789.
- [5] Fine PE, Jezek Z, Grab B, et al. The transmission potential of monkeypox virus in human populations[J]. Int J Epidemiol, 1988, 17(3):643-650.
- [6] Hutin YJ, Williams RJ, Malfait P, et al. Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997[J]. EID, 2001, 7(3):434-438.
- [7] World health organization, Multi-country monkeypox outbreak: situation update [EB/OL]. (2022-06-04)

- [2022-06-05]. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON390>
- [8] 黄勋,徐秀华.猴痘病毒及其预防[J].中国感染控制杂志,2005,4(2):186-188.
- [9] Xu X,Zhang J,Zheng W,et al. Efficacy and safety of Reduning injection in the treatment of COVID-19: a randomized, multicenter clinical study[J]. *Ann Palliat Med*,2021,10(5):5146-5155.
- [10] 范建荣,毕研龙,范铭兴,等.热毒宁联合雾化重组人干扰素  $\alpha 1b$  对儿童呼吸道合胞病毒感染肺炎的疗效及免疫功能影响[J].中华中医药学刊,2021,39(11):189-192.
- [11] 吴鹏,江勇,郑文江,等.基于网络药理学探讨热毒宁注射液治疗登革热的分子机制[J].广州中医药大学学报,2022,39(1):143-151.
- [12] 王振中,鲍琳琳,孙兰,等.热毒宁注射液抗甲型 H1N1 流感病毒作用机制研究[J].中草药,2014,45(1):90-93.
- [13] Xu HS,Zhuo ZQ,Chen BC,et al. A randomized controlled clinical study on treatment of hand, foot and mouth disease in children with Reduning injection[J]. *Chin Med J(Engl)*,2013,126(13):2585-2586.
- [14] 中国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[J].国际流行病学传染病学杂志,2022,49(2):73-80.
- [15] Van Der Spoel D,Lindahl E,Hess B,et al. GRO-MACS: fast, flexible, and free[J]. *J Comput Chem*,2005,26(16):1701-1718.
- [16] 龚震宇,杨小平.丙型肝炎病毒和猴痘的最新情况(第二部分:猴痘)[J].疾病监测,2012,27(2):165.
- [17] Wiser I,Balicer RD,Cohen D. An update on small poxvaccine candidates and the irroleinbioterrorismrelated vaccinationstrategies[J]. *Vaccine*,2007,25(6):976-984.
- [18] Frohlich T,Kiss A,Wolfling J,et al. Synthesis of artemisinin-estrogen hybrids highly active against HC-MV,P. falciparum,and cervical and breast cancer[J]. *ACS Med Chem Lett*,2018,9(11):1128-1133.
- [19] Xu D,Hu MJ,Wang YQ,et al. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application[J]. *Molecules*,2019,24(6):1123.
- [20] 吴力超,李俊峰,张婷婷,等.基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J].中成药,2022,44(2):609-615.
- [21] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2010:205-206.
- [22] Le CF,Kailaivasan TH,Chow SC,et al. Phytosterols isolated from *Clinacanthus nutans* induce immunosuppressive activity in murine cells[J]. *Int Immunopharmacol*,2017,44:203-210.
- [23] 孙洁,顾燕.金银花注射液免疫调节作用药理研究[J].现代医药卫生,2014,30(23):3535-3537.
- [24] 李立,杜薇薇,寇爽,等.金银花、连翘对甲型 H1N1 流感免疫调节通路影响的生物信息学分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(10):201-204.
- [25] 张然,杨冰,李红珠,等.双氢青蒿素抗炎作用机制的研究进展[J].中国药房,2021,32(9):1147-1152.
- [26] 王雅欣,包蕾,赵荣华,等.栀子提取物抑制甲型流感病毒致小鼠病毒性肺炎的抗炎机制研究[J].中国药物警戒,2021,18(12):1106-1110,1116-1116.
- [27] Borsini A,Nicolaou A,Camacho-Munoz D,et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators:relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*,2021,26(11):6773-6788.
- [28] Piccart-Gebhart MJ,Procter M,Leyland-Jones B,et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*,2005,353(16):1659-1672.
- [29] Adam-Artigues A,Arenas EJ,Martinez-Sabadell A,et al. Targeting HER2-AXL heterodimerization to overcome resistance to HER2 blockade in breast cancer[J]. *Sci Adv*,2022,8(20):eabk2746.
- [30] Riudavets M,Sullivan I,Abdayem P,et al. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations[J]. *ESMO Open*,2021,6(5):100260.

(收稿日期:2022-06-06)