

基于整合药理学探讨复方板蓝根颗粒干预新型冠状病毒肺炎的作用机制

陆馨雨, 张泽宇, 司鹏飞, 秦路平*, 王小艳*
(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310000)

摘要: **目的** 基于整合药理学探讨复方板蓝根颗粒干预新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用机制。**方法** 采用中医药整合药理研究平台 (TCMIP) V2.0 挖掘和预测复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 的核心靶标和作用通路, 构建方剂-中药材-成分-核心靶标-通路-疾病多维分析, 通过 GO 功能分析及 Reactome Pathway 富集分析探讨其作用机制。**结果** 复方板蓝根颗粒有效成分的作用靶标与 COVID-19 疾病靶标映射的交叉靶标有 16 个, 核心靶标有 26 个, GO 生物过程和 Reactome Pathway 主要富集在白介素信号通路等与炎症、免疫反应、肺损伤相关通路。**结论** 复方板蓝根颗粒可能通过抗炎、调节免疫、修复肺功能等多途径、多靶点、多环节综合干预 COVID-19。

关键词: 复方板蓝根颗粒; 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19); 作用机制; 整合药理学

中图分类号: R966

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)07-2375-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.056

新冠肺炎病毒肺炎 (COVID-19) 是影响全球社会发展的重大公共卫生事件^[1]。中医认为, COVID-19 属于“寒湿疫”的范畴^[2], 病因为湿毒^[3], 病机为湿毒壅肺、阻遏气机, 病位在肺, 多涉及脾、胃, 重症期可波及心、肾^[4]。我国临床医生及科研团队尝试运用中医药经典方剂或现有中成药对新冠肺炎开展辨证施治, 从中筛选抗新型冠状病毒的有效药物, 复方板蓝根颗粒 (FFBLG) 是一种实验有效的阳性候选药物。

复方板蓝根颗粒的主要组成为大青叶与板蓝根, 两者植物基源相同^[5]。中医认为, 这 2 味药物性味均苦寒, 善能清热解毒, 此外还具凉血、消肿之效, 因而被历代医家广泛用于治疗各类传染性疫病 (古称“天行”), 尤其是伴有出血、发斑或咽喉肿痛者。在现代临床治疗中, 复方板蓝根颗粒主要用于风热感冒、咽喉肿痛等症。现代药理研究发现, 板蓝根及大青叶对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、腮腺炎病毒、流感病毒、乙肝病毒等均有一定的抑制作用。本研究运用中医药整合药理研究平台 (TCMIP) V2.0^[6], 旨在通过数据挖掘与分析, 构建方剂-中药材-成分-核心靶标-通路-疾病多维关系网络, 阐释复方板蓝根颗粒干预新型冠状病毒肺炎的潜在作用机制, 为临床应用及新药开发提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 有效成分及相应靶标分析 采用 TCMIP V2.0 平台 (<http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/Home/>), 在“中药材数据库”模块中检索板蓝根、大青叶所有化学成分, 根据结构类似的生物分子化合物具有类似的理化性质和生物活性原理, 在 TCMIP V2.0 中采用化合物二维结构相似性搜索, 通过与 FDA 上市药物进行 Tanimoto 系数计算相似性分值, 预测有效成分相应靶标^[7]。本研究选择相似性 ≥ 0.8 作为筛选条件, 得到有效成分预测作用靶标, 并进一步数据标准化, 自主创建数据集“复方板蓝根颗粒方剂库”。

1.2 COVID-19 疾病靶标分析 TCMIP V2.0 平台中疾病相关的靶标基因及其相关数据来源于基因相关性数据库 (DisGeNET)、人类表型本体数据库 (HPO)、Drugbank 数据库、治疗靶标数据库 (TTD) 等^[8], 本研究选择“疾病相关分子集及其功能挖掘”模块, 根据 COVID-19 在临床上的 3 个主要症状, 即“肺炎 (pneumonia)”“发烧 (fever)”“咳嗽 (cough)”, 挖掘获得相应的靶标基因, 由此构建相关疾病靶标^[9-10]。

1.3 干预 COVID-19 潜在作用靶标分析 采用 Venn Diagrams (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/>)

收稿日期: 2020-12-17

基金项目: 国家自然科学基金 (81973571); 浙江中医药大学远志优青 (2019)

作者简介: 陆馨雨 (1998—), 女, 硕士生, 从事传统中药的药效物质定位与靶标挖掘研究。E-mail: luxinyu0514@163.com

* 通信作者: 秦路平 (1966—), 男, 博士, 教授, 从事传统中药的药效物质定位与靶标挖掘及确证研究。E-mail: lpqin@zcmu.edu.cn

王小艳 (1981—), 女, 博士, 副研究员, 从事传统中药的药效物质定位与靶标挖掘及确证研究。Tel: (0571) 86633013, E-mail: xy.wang@zcmu.edu.cn

网络出版日期: 2021-09-23

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210922.1106.002.html>

Venn/), 将“1.1”“1.2”项下所得复方板蓝根颗粒有效成分的靶标与 COVID-19 疾病靶标进行映射, 从而获得干预 COVID-19 的潜在作用靶标。

1.4 靶点蛋白互作网络构建及核心靶标筛选 采用 TCMIP V2.0 平台中的“中医药关联网络挖掘”模块, 得到靶点蛋白相互作用网络。在选择核心节点的基础上, 以连接度 (degree)、介度 (betweenness)、紧密度 (closeness) 的中位数为卡值, 以同时满足三者为条件筛选出核心靶标。

1.5 基因功能 GO 分析、信号通路 Reactome Pathway 富集分析 采用 TCMIP V2.0 平台中的“中医药关联网络挖掘”模块, 对“1.4”项下所得核心靶标进行基因功能 GO 分析和信号通路 Reactome Pathway 富集分析, 以 *P* 值升序排列, 其值越小, 分析可信度越高。

2 结果与讨论

2.1 有效成分与相应靶标预测 复方板蓝根颗粒中板蓝根、大青叶所含有效成分共 39 种, 前者 25 种, 后者 24 种; 相应靶标 389 个, 前者 290 个, 后者 336 个。

2.2 COVID-19 疾病靶标 根据 COVID-19 在临床上的 3 个主要症状, 获得 COVID-19 相关的疾病靶标共 258 个。

2.3 干预 COVID-19 的潜在作用靶标 将“2.1”“2.2”项下复方板蓝根颗粒有效成分靶标与 COVID-19 疾病靶标映射取交集, 共获得 16 个干预 COVID-19 的潜在作用靶标 (图 1), 包括 VCP、ABCC2、ABL1、ADA、AK2、FBP1、HBB、NME1、PRKAR1A、TLR4、TP53、ACTA1、NFκB1、NFκB2、PNP、PRKCD。其中, AK2 定位于线粒体的膜间隙, 主要功能是作用于底物 AMP, 并通过催化可逆的磷酸基转移反应来激活 ATP 浓度敏感的信号通路^[7,11], 在细胞凋亡及肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用^[12]; NME1 基因是一种肿瘤转移抑制基因, 其启动子区 rs16949649、rs3760468、rs3760469、rs2302254 等单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 位点基因多态性与肺癌易感性和预后存在关联, SNPs 基因突变可影响 NME1 基因启动子与转录因子的结合, 进而影响其转录和蛋白表

达, 并影响肿瘤发生风险和预后^[13]; TLR4 主要通过激活核转录因子 κB 炎症通路后启动转录调控、炎症反应及免疫调节等作用^[14], 与病原相关分子模式和损伤相关分子模式相结合, 促进 IL-6、IL-1、IFN-γ、TNF-α 等免疫炎症因子分泌, 进而趋化、激活巨噬细胞及中性粒细胞, 导致呼吸道、肺泡及肺血管炎症反应产生^[15]; TP53 是编码肿瘤蛋白 p53 的抑癌基因, 为人类多种癌症中最常见的突变基因之一^[16], 其突变型可促进肿瘤细胞增殖、迁移、生存、侵袭, 增强肿瘤细胞耐药性, 破坏正常组织的生理结构, 促进肿瘤细胞代谢^[17]; NF-κB 是一种广泛存在于真核生物内的转录因子, NFκB1、NFκB2 为其家族成员, 其通路在细胞增殖、存活、早期病毒应答及细胞因子分泌、促炎等方面具有重要作用^[18]。根据交叉靶标目前已发现的功能特点来推测, 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 时可能主要参与炎症反应、激活 ATP、调节细胞凋亡、参加免疫反应、抑制细胞增殖分化、清理气道、改善通气等, 通过修复或缓解肺损伤、咳嗽、呼吸困难等主要症状起到防治作用。

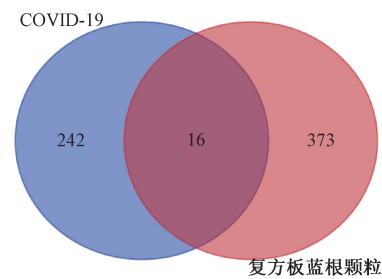


图 1 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 的靶标韦恩图

2.4 干预 COVID-19 的多维关系网络 采用 TCMIP V2.0 的数据分析平台, 构建复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 的方剂-中药材-成分-核心靶标-通路-疾病多维关系网络, 见图 2。由此可知, 干预作用主要与 5 种有效成分相关联, 作用于 17 条主要通路的 76 个核心靶标, 即能通过多途径、多靶标、多环节来干预 COVID-19。

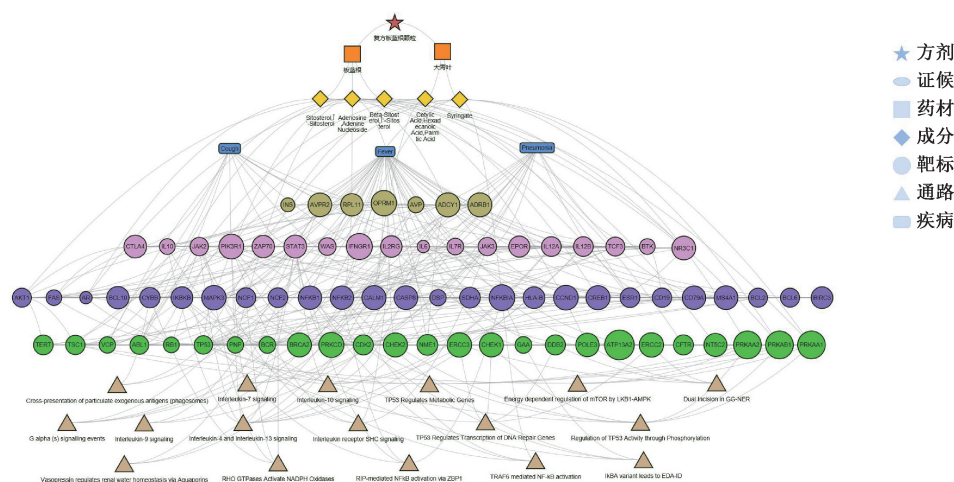


图 2 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 的核心靶标网络

2.5 干预 COVID-19 的核心靶标网络 核心靶标共 26 个, 见表 1。其中, Akt1 是 PI3K 途径中重要的分子, 活化后可磷酸化下游多个细胞激酶^[19], PI3K/Akt 信号通路是肿瘤研究的热门通路, 在肺腺癌中被激活, 并与低分化、进展期和淋巴结转移等相关, 并且 Akt1 是肺腺癌预后的影响因素之一^[20]; TSC1/2 复合体位于 PI3K-Akt 下游, Akt 磷酸化可通过抑制 TSC1/TSC2 的活性来对细胞增殖产生影响, 同时 TSC1 对细胞的增殖具有调节作用^[21-22], TSC1 表达升高有助于抑制人胚肺成纤维细胞的增殖与分化, 对肺纤维化起到抑制作用^[23]; IL10 通过作用于不同的免疫细胞介导免疫抑制, 使其产生相关细胞因子或抑制某些分子的表达, 介导体内抗肿瘤免疫抑制, 从而使机体出现细胞增殖失控、免疫逃逸^[24-27], 主要由 Treg、Breg 细胞的某些特定亚型分泌抑制性调节因子, 肺癌患者体内往往都存在不同程度的

免疫抑制, 两者作为肿瘤微环境的重要负性调节成分, 介导免疫抑制^[28]; IL-6/IL-10 对重症肺炎具有较好诊断价值, 可用于鉴别入院时重症肺炎, 有助于筛查可能发生严重并发症的风险, 对临床治疗具有一定指导意义^[29]; JAK2 激活后可使 STAT 的酪氨酸磷酸化, JAK2/STAT3 信号通路的激活参与肺癌发生发展及机体细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学过程^[30-31]; BCL2 位于线粒体外膜上, 其家族在凋亡基因调控中起着重要作用^[32], 主要通过促进抗凋亡基因的表达、抑制促凋亡基因表达、干扰线粒体膜的通透性来阻碍肺癌细胞凋亡。根据核心靶标目前已发现的功能特点推测, 复方板蓝根颗粒可能参与炎症反应、调节细胞凋亡、参加免疫反应、抑制细胞增殖分化、抑制肺纤维化等, 推测可能通过抗炎、调节免疫、修复肺功能等途径来干预 COVID-19。

表 1 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 核心靶标

靶标基因	靶点蛋白	连接度	紧密度	介度
Akt1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶	24	0.058	1 516.980
FAS	FAS 细胞表面死亡受体	14	0.057	420.788
IL10	白介素 10	15	0.056	318.864
JAK2	Janus 激酶 2	19	0.057	941.762
PIK3R1	磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 1	16	0.057	854.613
NCF1	中性粒细胞胞质因子 1	11	0.056	525.963
NFκB1	核因子 κB 亚基 1	23	0.058	849.436
NFκB2	核因子 κB 亚基 2	20	0.057	778.191
IL6	白介素 6	16	0.057	313.196
MAPK3	丝裂原活化蛋白激酶	17	0.057	742.573
CALM1	钙调蛋白 1	20	0.057	1 488.970
CD19	CD19 分子	17	0.057	788.403
STAT3	信号转导和转录激活子 3	16	0.057	557.907
ABL1	ABL 原癌基因 1	16	0.057	621.030
TSC1	TSC 复合亚基 1	11	0.057	284.826
IκBκB	核因子 κB 激酶亚基 β 的抑制剂	18	0.057	618.072
TP53	细胞肿瘤抗原 p53	35	0.058	2 516.210
BCL2	B 淋巴细胞肿瘤-2	21	0.058	785.965
BCR	RhoGEF 和 GTPase 的 BCR 激活剂	13	0.057	787.880
PRKCD	蛋白激酶 C 增量	19	0.057	1 047.550
NR3C1	糖皮质激素受体	14	0.057	877.630
CDK2	细胞周期蛋白依赖性激酶 2	18	0.057	421.777
CHEK2	检查点激酶 2	16	0.057	550.171
NFκBIA	人 NF-κB 抑制蛋白 α	21	0.057	555.348
BCL6	B 淋巴细胞肿瘤-6	12	0.056	703.437
CCND1	细胞周期蛋白 D1	16	0.057	349.858

2.6 核心靶标生物功能注释和通路富集 表 2 显示, 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 主要通过影响细胞因子介导的信号通路、凋亡过程、蛋白质磷酸化、磷酸化、转录正调控、DNA 模板、细胞对 DNA 损伤刺激的反应、B 细胞增殖、凋亡过程的负调控、凋亡的调控、I-κB 激酶/NF-κB 信号传导、DNA 损伤诱导蛋白磷酸化、基因表达的正调控、B 细胞分化、对脂多糖的反应、病毒过程、细胞对机械刺激的反应、对 UV-B 的反应、细胞周期停滞、对 γ 射线的反应、B 细胞活化等生物过程发挥作用。表 3 显示, 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 主要通

过影响白介素 4 和白介素 13 信号、IκBA 变体导致 EDA-ID、RHO GTPases 激活 NADPH 氧化酶、磷酸化调节 TP13 活性、白介素 7 信号、ZBP1 进行 RIP 介导的 NFκB 激活、白介素 10 信号、颗粒状外源抗原的交叉展示、RUNX2 调节成骨细胞分化、TRAF6 介导的 NF-κB 激活、白介素 9 信号、白介素 23 信号、TP53 调节代谢基因、白细胞介素受体 SHC 信号、白介素 12 信号、MAPK3 (ERK1) 激活、白介素 21 信号、在 NMDAR 下游激活 AMPK, LκB1-AMPK 对 mTOR 的能量依赖性调节、白介素 6 信号等信号通路发挥作用。

表 2 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 核心靶点 GO 功能分析 (前 20 条生物过程)

信号通路	注释基因数	P 值
cytokine-mediated signaling pathway	18	2.49×10^{-16}
apoptotic process	22	1.07×10^{-13}
protein phosphorylation	20	1.33×10^{-12}
phosphorylation	20	6.97×10^{-12}
positive regulation of transcription, DNA-templated	19	1.27×10^{-11}
cellular response to DNA damage stimulus	17	2.27×10^{-11}
B cell proliferation	7	7.82×10^{-11}
negative regulation of apoptotic process	17	2.62×10^{-10}
regulation of apoptotic process	12	1.29×10^{-9}
I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling	7	1.02×10^{-8}
DNA damage induced protein phosphorylation	4	2.15×10^{-8}
positive regulation of gene expression	13	2.42×10^{-8}
B cell differentiation	7	2.87×10^{-8}
response to lipopolysaccharide	9	3.90×10^{-8}
viral process	13	4.90×10^{-8}
cellular response to mechanical stimulus	7	4.96×10^{-8}
response to UV-B	4	6.42×10^{-8}
cell cycle arrest	8	1.25×10^{-7}
response to gamma radiation	5	1.39×10^{-7}
B cell activation	5	1.66×10^{-7}

表 3 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 核心靶标的 Reactome Pathway 分析 (前 20 条信号通路)

信号通路	注释基因数	P 值
interleukin-4 and interleukin-13 signaling	15	9.17×10^{-16}
IkB variant leads to EDA-ID	4	7.73×10^{-8}
RHO GTPases activate NADPH oxidases	5	5.71×10^{-7}
regulation of TP53 activity through phosphorylation	7	3.45×10^{-6}
interleukin-7 signaling	5	4.75×10^{-6}
RIP-mediated NFkB activation via ZBP1	4	4.98×10^{-6}
interleukin-10 signaling	5	1.63×10^{-5}
cross-presentation of particulate exogenous antigens (phagosomes)	3	1.82×10^{-5}
RUNX2 regulates osteoblast differentiation	4	2.14×10^{-5}
TRAF6 mediated NF-κB activation	4	2.14×10^{-5}
interleukin-9 signaling	3	2.71×10^{-5}
interleukin-23 signaling	3	2.71×10^{-5}
TP53 regulates metabolic genes	6	2.95×10^{-5}
interleukin receptor SHC signaling	4	3.48×10^{-5}
interleukin-12 signaling	3	3.85×10^{-5}
MAPK3 (ERK1) activation	3	3.85×10^{-5}
interleukin-21 signaling	3	3.85×10^{-5}
activation of AMPK downstream of NMDARs	4	4.04×10^{-5}
energy dependent regulation of mTOR by LKB1-AMPK	4	4.66×10^{-5}
interleukin-6 signaling	3	5.27×10^{-5}

复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 核心靶标的 Reactome Pathway 富集分析见图 3, 可知白介素信号通路较为主要。已有研究表明, 白介素信号通路影响多种生物过程, 如 IL-13 能够对气道炎症与免疫反应进行有效调节^[33]; IL-7 高表达与非小细胞肺癌分期、淋巴结转移和预后不良正相关^[34]; IL-10 是一种重要的抑炎性细胞因子, 可参与机体的免疫功能和炎症过程, 具有广泛的抑制炎性因子的作用^[35]; IL-9 和 IL-10 之间存在密切联系, 两者相互作用影响, 前者可作用于参与哮喘等多种疾病发病的炎症细胞中^[36]; IL-17 是由辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分泌的一种促

炎症细胞因子; IL-23 是一种促进 Th17 细胞产生 IL-17 表达的调节因子^[37]; IL-12 主要由抗原刺激的单核细胞/巨噬细胞产生, 可通过调控 JAK-STAT 信号通路分别诱导干扰素 γ (IFN- γ)、IL-17 表达, 从而发挥促炎作用^[38]; IL-21 可促进 IL-17 的表达, 两者协同作用时可诱导 TNF- α 、IL-6、GM-CSF 等促炎因子, 影响气道纤维结缔组织的形成和平滑肌的增生^[39]; IL-6 是早期炎症反应的细胞因子, 由纤维母细胞、上皮细胞、单核/巨噬细胞及 T、B 淋巴细胞等产生, 可诱导细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖分化, 增强自然杀伤细胞 (NK 细胞) 活性, 促使浆细胞分泌抗体, 刺激肝细胞合

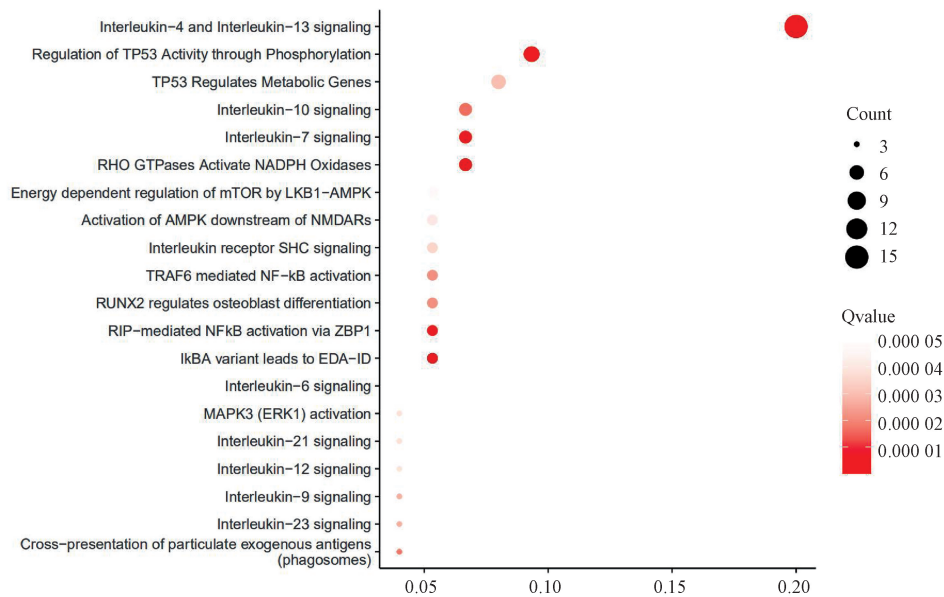


图 3 复方板蓝根颗粒干预 COVID-19 核心靶标的 Reactome Pathway 富集气泡图

成急性期蛋白,参与炎症反应^[40]。因此,白介素信号通路多与肺部损伤、炎症与免疫反应有关。

3 结论

本研究基于 TCMIP V2.0 平台的数据挖掘与分析功能,获得并预测了复方板蓝根颗粒组方中两味中药的有效成分及其作用靶标,同时根据 COVID-19 的 3 个主要临床症状构建了 COVID-19 相关的疾病靶标,通过靶标映射、基因功能 GO 分析、信号通路 Reactome Pathway 富集分析等研究发现,复方板蓝根颗粒可能主要通过影响白介素信号通路等,以达到抗炎、调节免疫、调节细胞凋亡、抑制细胞增殖分化、修复肺部损伤等多方面的作用,从而起到干预 COVID-19 的综合功效。此外,根据新冠肺炎 4 个病期的证候以及临床表现^[41],本研究推测复方板蓝根颗粒可能对新冠肺炎的干咳、咳嗽喘憋、呼吸困难、动辄气喘或需要辅助通气等症状起到一定的干预治疗作用,适用于 COVID-19 各个病期阶段的治疗,相关的功效物质基础及其作用机制还有待进一步实验研究及临床验证。

参考文献:

[1] Zhao S, Lin Q Y, Ran J J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 92: 214-217.

[2] 薛伯寿,姚魁武,薛燕星. “清肺排毒汤”快速有效治疗新型冠状病毒肺炎的中医理论分析[J]. *中医杂志*, 2020, 61(6): 461-462.

[3] 鹿振辉,邱磊,张少言,等. 试论新型冠状病毒肺炎重症“寒湿水饮闭肺,命门之火不振”之变[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(8): 15-17.

[4] 李明阳,卢晓艳,张泽国,等. 基于“疫病”诊疗探析新

冠肺炎中医辨治的异同[J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(9): 8-9.

[5] 谭敏洁,江勋,彭婷婷,等. 复方板蓝根颗粒质量标准提升研究[J]. *中国药业*, 2018, 27(15): 20-24.

[6] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, et al. ETCM: an encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D976-D982.

[7] Christakis P, Nicola S, Xu Y J, et al. The characterization of human adenylate kinases 7 and 8 demonstrates differences in kinetic parameters and structural organization among the family of adenylate kinase isoenzymes [J]. *Biochem J*, 2011, 433(3): 527-534.

[8] 许海玉,刘振明,付岩,等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(18): 3633-3638.

[9] 彭修娟,杨新杰,许刚,等. 基于整合药理学探讨清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的功效及作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(16): 6-13.

[10] 方欢乐,别蓓蓓,穆颖,等. 基于整合药理学的柴胡-黄芩药对改善 COVID-19 临床症状的作用机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(12): 895-900.

[11] Noma T. Dynamics of nucleotide metabolism as a supporter of life phenomena [J]. *J Med Invest*, 2005, 52(3-4): 127-136.

[12] 蒲艳,阿米娜·曲海,宋建忠,等. 肺腺癌中 AK2 表达与 EGFR 突变及预后的相关性分析[J]. *环境与健康杂志*, 2019, 36(1): 49-52.

[13] 师少军,张玉. NME1 基因多态性与疾病易感性、药物代谢的关联研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(14): 1558-1562.

[14] Rahimifard M, Maqbool F, Moeini-Nodeh S, et al. Targeting the TLR4 signaling pathway by polyphenols: A novel therapeutic strategy for neuroinflammation [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 36: 11-19.

- [15] 孙 印, 韦海燕. 慢阻肺患者血清 IL-17 TLR4 水平与 FEV1%predm MRC 分级及 CAT 评分的相关性[J]. 河北医学, 2020, 26(10): 1630-1633.
- [16] Kandath C, Mclellan M D, Vandin F, *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types[J]. *Nature*, 2013, 502(7471): 333-339.
- [17] Warren R S, Atreya C E, Niedzwiecki D, *et al.* Association of TP53 mutational status and gender with survival after adjuvant treatment for stage III colon cancer; results of CALGB 89803 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5777-5787.
- [18] 关海舰, 孙高峰, 谢惠芳. NF- κ B 通路中基因多态性与肺癌易感性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(12): 1430-1435.
- [19] Manning B D, Cantley L C. AKT/PKB signaling: navigating downstream[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [20] 王言森, 曹洪丽. 肺腺癌组织中 PI3K、p-Akt1 蛋白表达的变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(29): 65-67.
- [21] 武前枝, 张志红. 机械通气肺损伤与 ASK1、TLR2/4 的关系[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(8): 1243-1245.
- [22] 梅道启, 符 娜, 秦 炯. 结节性硬化症 TSC1 和 TSC2 基因型与临床表型相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(9): 678-682.
- [23] 陈 晨. TSC1/TSC2 调控人胚肺成纤维细胞 HELF 增殖及分化的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [24] Liu J L, Yu Q H, Zheng S J, *et al.* Aberrant frequency of IL-10-producing b cells and its association with Treg and MDSC cells in non small cell lung carcinoma patients [J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(1): 84-89.
- [25] Wang X F, Li J, Lu C H, *et al.* IL-10-producing B cells in differentiated thyroid cancer suppressed the effector function of T cells but improved their survival upon activation[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 376(2): 192-197.
- [26] Hsu T I, Wang Y C, Hung C Y, *et al.* Positive feedback regulation between IL10 and EGFR promotes lung cancer formation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20840-20854.
- [27] 梁 晶. 肺癌患者外周血 Treg 细胞与 IL-10、TGF- β 检测及其临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(11): 1980-1983.
- [28] Xiao X, Lao X M, Chen M M, *et al.* PD-1hi identifies a novel regulatory B-cell population in human hepatoma that promotes disease progression [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(5): 546-559.
- [29] 陈 丹, 任彦红, 郭 青, 等. IL-6/IL-10 比值用于评估入院肺炎患儿疾病严重程度的应用价值[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(4): 688-691.
- [30] Qing Y L, Stark G R. Alternative activation of STAT1 and STAT3 in response to interferon-gamma [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(40): 41679-41685.
- [31] 罗静莉, 袁 利, 明 玥, 等. 山莨菪碱抑制 JAK2/STAT3 的磷酸化缓解博来霉素诱导的大鼠肺纤维化及病理损伤[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(5): 529-534.
- [32] 宋 军, 姚 辉, 王艳杰, 等. 四君子丸对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织 Bax 和 Bcl2 表达的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(4): 648-652.
- [33] 姜云飞, 安静春, 石寒冰, 等. 诱导痰白细胞介素 13 在慢阻肺的应用研究[J]. 中国老年保健医学, 2016, 14(5): 18-19.
- [34] 明 健. IL-7/IL-7R 促进肺癌淋巴管形成和转移的机制 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009.
- [35] Ma C S, Tangye S G, Deenick E K. Human Th9 cells: inflammatory cytokines modulate IL-9 production through the induction of IL-21 [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(6): 621-623.
- [36] 杨晓东, 胡大鹏, 鲍文华, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清白细胞介素-9、-10 的水平及意义[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3998-3999.
- [37] 黄振杰, 曾彤华, 蔡文华, 等. 慢阻肺患者血清白介素-17、白介素-23 及和肽素的变化及意义[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 203-205; 209.
- [38] Szabo S J, Jacobson N J, Dighe A S, *et al.* Developmental commitment to the Th2 lineage by extinction of IL-12 signaling [J]. *Immunity*, 1995, 2(6): 665-675.
- [39] 张超凡, 杜春华, 李 娜, 等. IL-21 与 COPD 发病机制的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(19): 1503-1506.
- [40] 桂明珠, 王俊芳, 曾 娜, 等. 白细胞介素-6、-8、-1 β 在不同肺炎患儿血清及支气管肺泡灌洗液中的变化及临床意义[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(7): 1-4.
- [41] 许海玉, 张彦琼, 秦月雯, 等. 基于 TCMIP V2.0 探析新型冠状病毒肺炎全病程中医证候和推荐方剂的科学内涵[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7): 1488-1498.