◆网络药理学◆

基于生物信息学及网络药理学探讨复感宁治疗小儿反复呼吸道感染的作用机制

唐淑娴[1]，钟楠[2]，郑继源[2]，陈晓刚[3]

1. 广州中医药大学第一附属医院白云医院儿科，广东 广州 510470
2. 广州中医药大学第一临床医学院，广东 广州 510405
3. 广州中医药大学第一附属医院儿科，广东 广州 510405

［摘要］**目的：**探究名老中医李宜瑞教授治疗小儿反复呼吸道感染（RRTIs）临床验方——复感宁的药理作用机制。**方法：**利用生物信息学方法筛选出复感宁中含有的中药活性成分，预测其作用靶点。通过基因表达矩阵和临床信息筛选出RRTIs特异的基因靶点，将中药靶点与RRTIs靶点进行交集，获得方剂潜在的治疗靶点。随后，导入治疗靶点至STRING数据库，获取蛋白相互作用关系，利用Cytoscape筛选出Hub靶点。统计活性化合物与Hub靶点相互作用的频数，筛选出与核心靶点相互作用最多的化合物作为核心化合物。最后，进行GO和KEGG富集分析并进行可视化。**结果：**本研究筛选出复感宁方剂的有效活性成分共139个，作用靶点共565个。通过生物信息学方法筛选出RRTIs差异基因共999个，其中上调差异基因165个，下调差异基因834个。共获得27个治疗靶点，其中5个Hub靶点作为关键治疗靶点，它们分别是NFKBIA、JUN、TLR4、IKBKB和CXCL8。筛选出与Hub靶点相互作用最多的10个核心化合物。富集分析得到215条通路，多与炎症、免疫相关，如T细胞受体信号通路、NF-κB信号通路和B细胞受体信号通路等。**结论：**复感宁通过槲皮素、鹅肌肽和3，4-*O*-异亚丙基莽草酸等活性成分，可作用于以NFKBIA、JUN、TLR4、IKBKB和CXCL8为核心的多个靶点，从而调节患者的免疫功能、抑制过度炎症反应，防治小儿RRTIs。

［关键词］小儿反复呼吸道感染；复感宁；网络药理学；炎症
［中图分类号］R725.6 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）13-0034-08
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.13.006

Exploration of the Mechanism of Fuganning in the Treatment of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children Based on Bioinformatics and Network Pharmacology

TANG Shuxian[1], *ZHONG Nan*[2], *ZHENG Jiyuan*[2], *CHEN Xiaogang*[3]

1. Department of Pediatrics, Baiyun Hospital of The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510470, China; 2. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 3. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China

Abstract: Objective: To explore the pharmacological mechanism of Fuganning, a clinical trial recipe of

［收稿日期］2023-03-02
［基金项目］全国名老中医专家李宜瑞传承工作室建设项目（国中医药人教函〔2018〕134号）；广东省名老中医专家李宜瑞传承工作室建设项目（粤中医办函〔2017〕209号）
［作者简介］唐淑娴（1993-），女，医师，E-mail：331253527@qq.com。
［通信作者］陈晓刚（1973-），男，主任医师，E-mail：chenxiaogang1539@gzucm.edu.cn。

Professor LI Yirui, a famous veteran doctor of traditional Chinese medicine, in the treatment of recurrent respiratory tract infections (RRTIs) in children. **Methods:** Using bioinformatics methods to screen the active ingredients of Chinese medicine contained in Fuganning and predict its target points of action. Screening specific gene targets for RRTIs through gene expression matrix and clinical information, intersecting Chinese medicine targets with RRTIs targets, and obtaining potential therapeutic targets for the recipe. Subsequently, therapeutic targets were imported into the STRING database to obtain protein interaction relationships, and Hub targets were screened using Cytoscape. Calculate the frequency of interactions between active compounds and Hub targets, and select the compound with the most interactions with the core target as the core compound. Finally, conduct GO and KEGG enrichment analysis and visualization. **Results:** This study screened a total of 139 effective active ingredients and 565 target points of Fuganning Recipe. A total of 999 differentially expressed genes in RRTIs were screened using bioinformatics methods, including 165 up-regulated differentially expressed genes and 834 down-regulated differentially expressed genes. A total of 27 therapeutic targets were obtained, of which 5 Hub targets were identified as key therapeutic targets, namely NFKBIA, JUN, TLR4, IKBKB, and CXCL8. Screen out the 10 core compounds with the most interactions with Hub targets. Enrichment analysis revealed 215 pathways, mostly related to inflammation and immunity, such as T cell receptor signaling pathways and NF-κB signaling pathway and B cell receptor signaling pathway. **Conclusion:** Fuganning can act on multiple targets with NFKBIA, JUN, TLR4, IKBKB, and CXCL8 as the core through active ingredients such as Quercetin, Anserine, and 3, 4-*O*-isopropylidene shikimic acid, thereby regulating patient immune function, suppressing excessive inflammatory response, and preventing and treating pediatric RRTIs.

Keywords: Recurrent respiratory tract infections in children; Fuganning; Network pharmacology; Inflammation

反复呼吸道感染(RRTIs)是指每年发生呼吸道感染一定次数以上的疾病[1-2]。目前，现代医学对于小儿呼吸道感染主要是围绕急性感染发作期进行抗感染或对症治疗，对于反复发作的患儿则缺乏有效的防治措施[3]。因此，RRTIs 的防治是当前儿科临床亟需解决的难题之一。

中医药防治 RRTIs 具有独特优势[4-6]。名老中医李宜瑞教授，针对岭南地区 RRTIs 患儿病机特点，总结出了具有健脾益气、补肺固本、化湿消滞功效的验方——复感宁，其药物组成包括五指毛桃、芒果核、茯苓、人参叶、太子参、薏苡仁、鸡内金、甘草[7]。临床观察表明，复感宁对 RRTIs 疗效显著，可有效地提升患儿的免疫力[8]，然而其疗效机制尚未得到深入研究。

本研究通过生物信息学和系统药理学的方法，深入分析复感宁方中各组成药物所含生物活性成分的作用机制、相互作用及作用靶点，并通过挖掘临床患者数据库，获取 RRTIs 患儿的特异性表达基因靶点，再将其与复感宁进行相互作用研究，以期在治疗 RRTIs 的应用中，提供更加科学、准确的理论支持和实践指导。

1 方法与材料

1.1 中药成分及靶点搜集 中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP，https://tcmsp-e.com/tcmsp.php)是一个收录了大量中药成分及靶点信息的数据库，广泛应用于国内外中药机制研究(PMID：24735618)。HERB(http://herb.ac.cn/)是一个收集了中药高通量药理实验数据的数据库。本研究在 TCMSP 中检索并获取复感宁方药的活性成分。活性成分按照口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 进行筛选，并获取筛选后的活性成分对应的作用靶点。

由于鸡内金、芒果核和五指毛桃未被 TCMSP 收

录，因此本研究通过 HERB 获取上述药物的活性成分。将收集到的活性成分导入至 SwissADME 平台(http://www.swissadme.ch/index.php)进行毒药物动力学参数(ADME)筛选，筛选标准："GI absorption"为"HIGH"；"Druglikeness"单元任意两项为"YES"。获得符合标准的有效活性成分后，将其导入至 Swisstargetprediction(http://swisstargetprediction.ch/)中预测成分靶点。根据 STRING 数据库(https://cn.string-db.org/)以及 UniProt 平台(https://www.uniprot.org/)将所有搜集到的靶点转化为基因标准名。

1.2　呼吸道感染靶点搜集　本研究在 GEO 数据库 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/) 中以"respiratory tract infection"为关键词检索，获取呼吸道感染相关的基因表达矩阵及患者临床信息。在 R 41.1 中对其进行基因差异化分析，以|log2F|≥0.5，$P>0.5$ 作为筛选标准获取呼吸道感染特异的基因靶点。

1.3　蛋白互作网络构建与 Hub 靶点筛选　对中药靶点与呼吸道感染靶点进行交集，获取方剂潜在影响疾病的治疗靶点。将治疗靶点导入至 STRING 数据库中获取蛋白相互作用关系，并利用 Cytoscape 3.9.1 制作蛋白互作网络图。在 Cytoscape 中使用"Cytohubba"插件对蛋白互作网络进行 Hub 靶点鉴定，算法设置为"MCC"。

统计活性化合物与 Hub 靶点相互作用的频数，筛选出与核心靶点相互作用最多的化合物作为核心化合物。

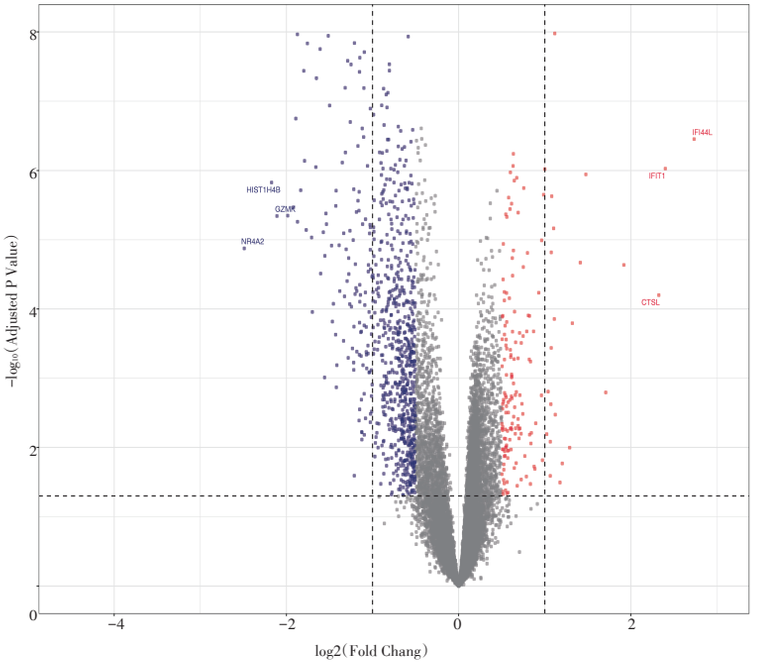
1.4　富集分析　利用 R 4.1.1 对治疗靶点进行基因功能注释(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析并进行可视化。

2　结果

2.1　中药成分及靶点搜集　本研究经汇总去重后共获得 139 个有效活性成分，565 个作用靶点。

2.2　呼吸道感染靶点搜集　见图 1。从 GEO 数据库中得到呼吸道感染的基因表达数据及临床信息(GSE106475，18 个健康对照，29 个呼吸道感染小儿患者)。在 R 4.1.1 中利用"limma"包对其进行差异基因分析，共获得呼吸道感染差异靶点 999 个，其中上调基因 165 个，下调基因 834 个。

2.3　蛋白互作网络构建与 Hub 靶点筛选　见图 2～5、表 1～2。本研究将中药成分靶点与疾病差异靶点取交集，共获得 27 个治疗靶点(图 2、表 1)。在 STRING 数据库中获取治疗靶点的相互作用关系后，利用 Cytoscape 3.9.1 制作蛋白互作网络图与中药-成分-靶点-疾病网络图(图 3～4)。在蛋白互作网络图中利用"cytohubba"插件进行筛选，获取了 5 个 Hub 靶点作为关键治疗靶点，分别是 NFKBIA、



注：蓝色代表下调基因，红色代表上调基因，灰色代表无差异基因

图 1　呼吸道感染差异靶点火山图

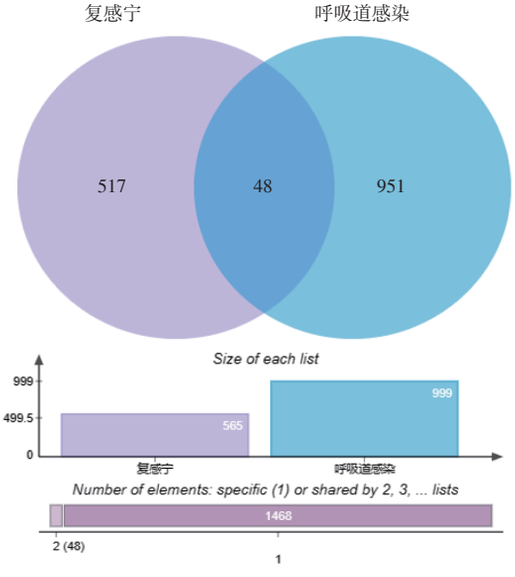


图 2　靶点交集韦恩图

表 1　治疗靶点列表与对应 Entrez ID

序号	SYMBOL	EntrezID	序号	SYMBOL	EntrezID
1	NR3C2	4306	25	KDM4C	23081
2	MME	4311	26	ITGAL	3683
3	DPP4	1803	27	KYNU	8942
4	IKBKB	3551	28	ITGB2	3689
5	BCL2	596	29	LCK	3932
6	JUN	3725	30	GSK3B	2932
7	CYP1B1	1545	31	PRKCQ	5588
8	NFKBIA	4792	32	CA5B	11238
9	CASP1	834	33	TLR4	7099
10	IFNG	3458	34	PIK3CA	5290
11	FOS	2353	35	IGF1R	3480
12	ODC1	4953	36	PTK2	5747
13	HERC5	51191	37	MAP3K8	1326
14	HSPA5	3309	38	SQLE	6713
15	CCL2	6347	39	ABCB1	5243
16	CXCL8	3576	40	POLA1	5422
17	PRKCB	5579	41	CDK6	1021
18	PARP1	142	42	CDC25B	994
19	IRF1	3659	43	CTSL	1514
20	RASA1	5921	44	THRA	7067
21	NCOA1	8648	45	PPP3CA	5530
22	PCNA	5111	46	HMGCR	3156
23	LTA4H	4048	47	RASGRF2	5924
24	EPHX2	2053	48	HERC3	8916

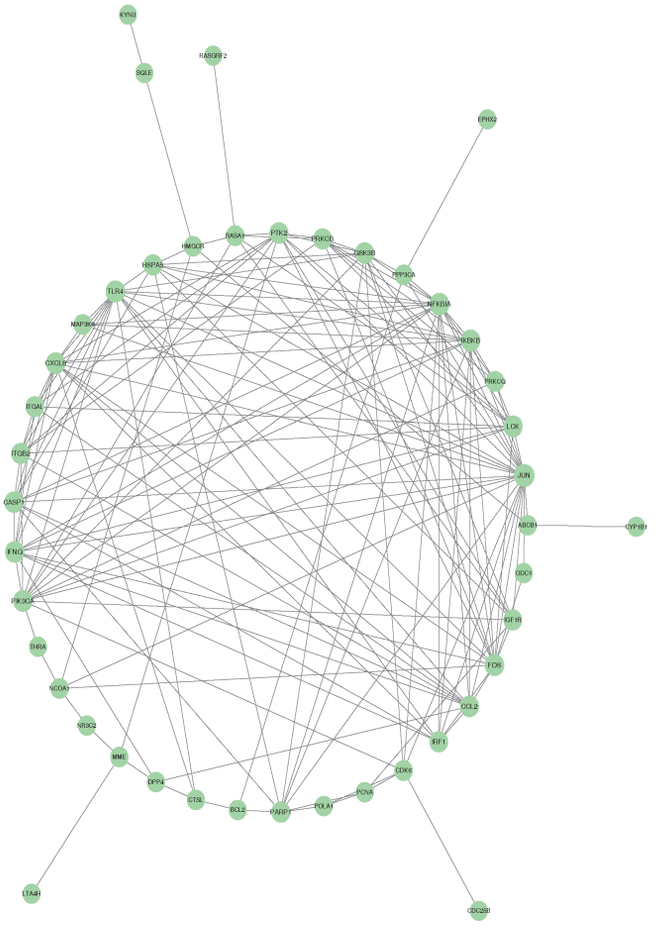
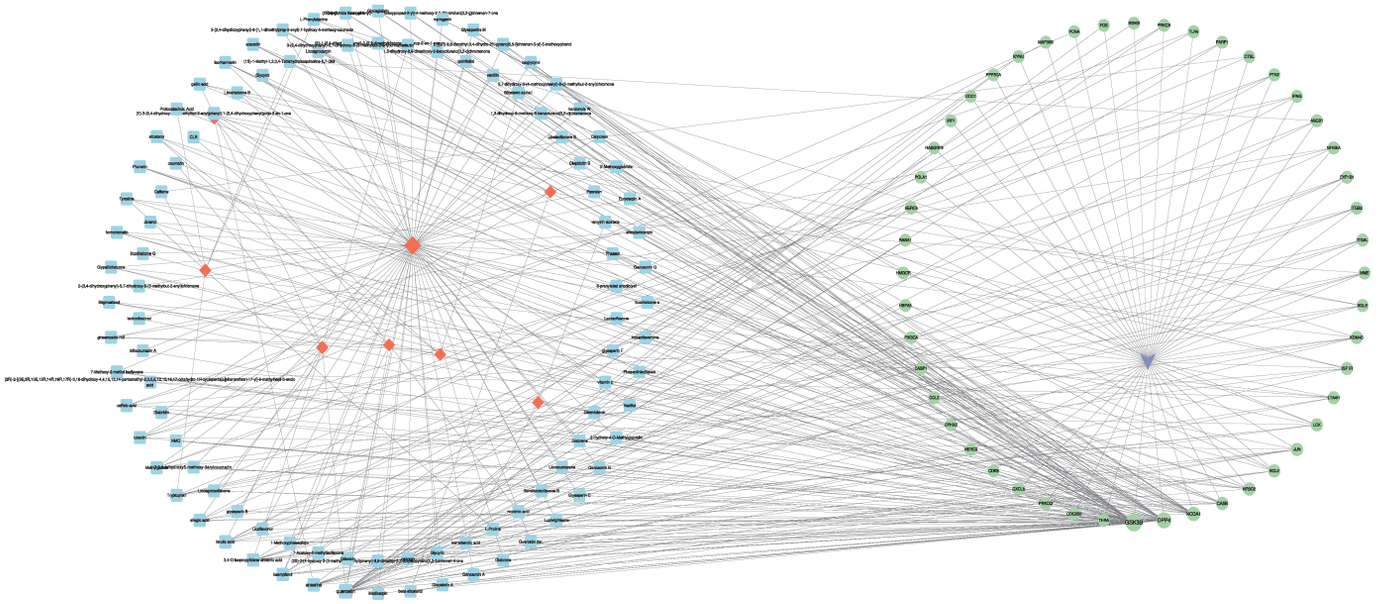


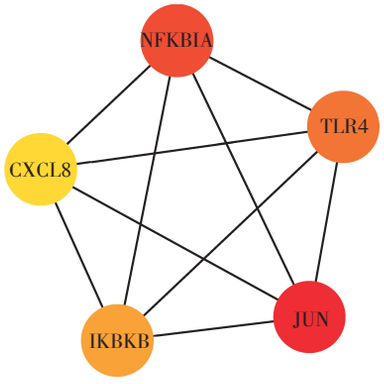
图 3　治疗靶点蛋白互作网络图



注：红色代表中药，蓝色代表成分，绿色代表治疗靶点，紫色代表疾病。图形越大，代表其 Degree 值越高

图 4　中药-成分-靶点-疾病网络图

JUN、TLR4、IKBKB 和 CXCL8(图 5)。统计分析活性化合物与核心靶点相互作用情况，筛选出相关性最大的 10 个核心化合物(表 2)。



注：颜色越深，其分值越高

图 5　Hub 靶点相互作用关系网络

表 2　中药的核心化合物及其作用频数统计表

序号	化合物名称	作用频数
1	Quercetin	22
2	Anserine	8
3	3，4-*O*-isopropylidene shikimic acid	7
4	Ferulic acid	7
5	Ellagic acid	6
6	Kaempferol	6
7	Luteolin	5
8	Methylgallate	5
9	Tryptophan	5
10	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	4

2.4　富集分析结果　见图 6～8。本研究利用“clusterProfiler”和“enrichplot”对治疗靶点进行富集分析与可视化。富集后共获得 605 条 GO 条目，其中包含生物过程(BP)、细胞成分(CC)和分子功能(MF)，*P* 值均小于 0.05，有统计学意义。从结果来看，方剂作用于呼吸道感染的生物学过程主要集中在细胞凋亡和免疫的相关功能中，如：神经元死亡(Neuron death)、T 细胞活化(T cell activation)和细胞黏附的正向调节(positive regulation of cell adhesion)等(图 6)。本研究共富集到 215 条通路。从结果可以发现，其通路机制多与炎症、免疫相关，如：T 细胞受体信号通路(T cell receptor signaling pathway)、NF-κB 信号通路(NF-kappa B signaling pathway)和 B 细胞受体信号通路(B cell receptor signaling pathway)等(图 7～8)。

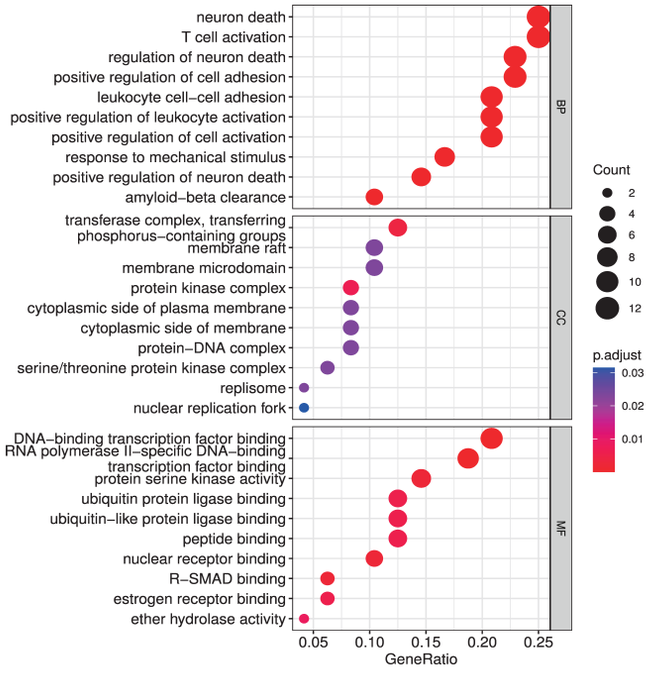


图 6　GO 富集分析气泡图

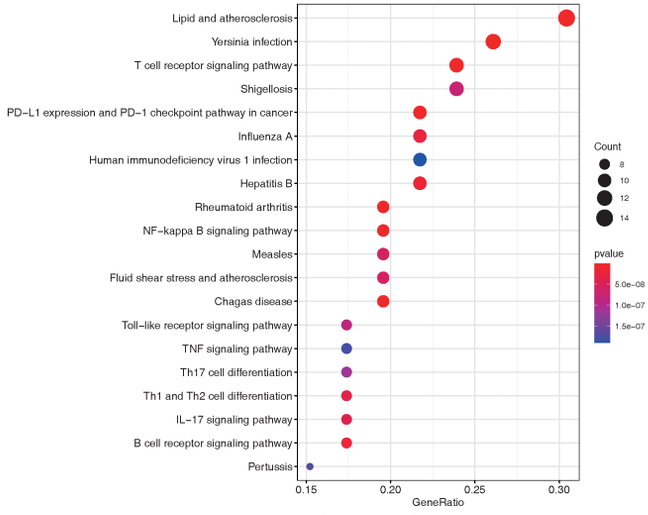
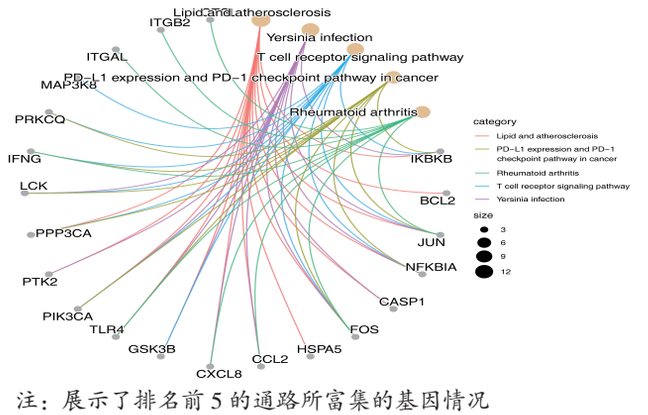


图 7　KEGG 富集分析气泡图



注：展示了排名前 5 的通路所富集的基因情况

图 8　KEGG 圈图

3 讨论

RRTIs是以反复发作的上、下呼吸道感染为主要临床特点的疾病[9]。目前的研究认为，RRTIs的病因可能与多种因素有关，包括非母乳喂养[10]、免疫力低下[11]、抗生素的使用[12]、维生素及微量元素缺乏[13-14]、烟草暴露[15]以及呼吸道过敏[16-17]等。从中医角度来看，小儿属稚阴稚阳之体，脏腑薄弱，形气未充，其中以肺、脾、肾三脏不足表现最为显著。因此，先天禀赋、感染、药物以及饮食等因素均可能损伤肺脾之气，导致卫外失固，虚邪贼风乘虚而入，从而导致RRTIs的发生[18]。复感宁具有健脾益气、补肺固本、化湿消滞之功，临床研究表明，对于表现为虚中挟滞、挟湿、挟痰、挟热等RRTIs患儿，具有显著的临床疗效[3]。

通过富集分析发现，复感宁主要是在免疫及炎症功能上影响RRTIs，如T细胞受体信号通路、NF-κB信号通路和B细胞受体信号通路等。上述3条信号通路共同影响着小儿的免疫系统功能和抵抗力，在小儿RRTIs的发病中扮演着重要角色，它们的异常激活或抑制都可能导致免疫系统的失调，进而影响小儿的抵抗力，以致容易发生反复呼吸道感染。T细胞是人体免疫的重要组成部分，参与了几乎所有呼吸道炎症疾病的发生和发展过程。研究表明，产生IL-17A的T细胞可以通过抑制PI3K/Akt通路介导的自噬来加剧PM2.5诱导的肺部炎症和纤维化，而不同T细胞亚群之间的相互作用对过敏性肺部炎症的调节也具有重要作用[19-20]。这意味着，T细胞受体信号通路在RRTIs中可能参与调节肺部炎症和免疫反应等过程。NF-κB信号通路参与了免疫细胞对病原体的识别和清除过程，同时也参与炎症反应和组织损伤的调节。在感染性疾病当中，NF-κB信号通路的激活可以诱导炎症反应和免疫细胞的浸润，增强病原体清除能力，但过度激活则会导致免疫损伤和组织破坏[21-24]。研究表明，NF -κB信号通路的激活与重症COVID-19患者细胞因子风暴的发生密切相关[25]。B细胞受体信号通路主要参与产生抗体来清除病原体的过程。B细胞在感染后会被激活，分化为浆细胞并分泌特异性抗体，从而协助免疫系统对病原体进行清除[26]。B细胞受体信号通路的异常激活可能导致B细胞功能障碍和抗体产生缺陷，从而使小儿更容易感染呼吸道病原体，并导致反复感染[27]。

通过构建“中药-成分-靶点-疾病”网络，本研究筛选出了5个RRTIs与复感宁共同作用的Hub靶点，包括NFKBIA、JUN、TLR4、IKBKB和CXCL8。其中，NFKBIA是NF-κB抑制剂家族的成员，其编码的蛋白质能够与REL二聚体相互作用，从而抑制参与炎症反应的NF-κB/REL复合物，已有研究表明，NFKBIA的突变可能会导致其编码的IκBα降解减少，从而诱发RRTIs和支气管扩张[28]。这表明NFKBIA的异常可能与小儿RRTIs的易感性有关。JUN编码的蛋白与免疫相关功能密切相关，已有多项研究证实JUN与多种小儿呼吸道炎症性疾病的易感性有较大的关联性[29-30]。这表明JUN的异常可能会增加小儿呼吸道感染的发病风险。TLR4编码的蛋白质是Toll样受体(TLR)家族的成员，该受体在病原体识别和先天免疫激活中起着重要作用[31]。已有研究表明，TLR4与严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)的刺突蛋白结合亲和力特别强[32]。TLR4的激活可能会促进ACE2的表达，从而促进SARS-CoV-2炎症的过度发展[31]。此外，TLR4的遗传变异在免疫系统识别病毒、启动早期免疫反应以清除病毒、预防严重症状发展的能力中发挥关键作用，与相关疾病的易感性密切相关[33]。这表明TLR4的异常可能与小儿呼吸道感染的易感性有关。而IKBKB和CXCL8在调节免疫细胞活性和炎症反应方面起着重要作用。由此可得，这些基因靶点在炎症反应、免疫调节和病原体识别等方面起着关键作用，其异常表达可能导致小儿RRTIs的易感性和病情加重。

本研究通过统计分析中药有效活性成分与治疗靶点的交互频次，筛选出了槲皮素(Quercetin)、鹅肌肽(Anserine)和3，4-*O*-异亚丙基莽草酸(3，4-*O*-isopropylidene shikimic acid)作为主要的治疗成分。多项研究表明，槲皮素对多种病毒和细菌具有抗致病活性，患有上呼吸道感染的患者补充槲皮素能够有效缩短病程和降低疾病的严重程度[34-35]。临床研究同样证实，槲皮素及其衍生物在呼吸道感染中能够减少患者体内促炎细胞因子、趋化因子、活性氧、黏液的产生和气道阻力[36-37]。鹅肌肽能够直接与一氧化氮(NO)相互作用，抑制细胞毒性NO诱导的促炎状况，并减弱炎症细胞产生的细胞因子和趋化因子的作用[38]。已有研究表明，鹅肌肽可以作为一种补充

剂，辅助预防和治疗流感病毒[39]。

综上所述，复感宁通过槲皮素、鹅肌肽和3，4-*O*-异亚丙基莽草酸等活性成分，可作用于以NFKBIA、JUN、TLR4、IKBKB和CXCL8为核心的多个靶点，从而调节患者的免疫功能、抑制过度炎症反应，在RRTIs的预防和治疗中起到显著的临床效果。本研究采用生物信息学和系统药理学相结合的方法，分析了复感宁治疗RRTIs的潜在分子机制，为该方剂的有效性提供了新的证据。

[参考文献]

[1] 许双虹，胡小英，陈晓刚，等. 运脾固表法防治小儿反复呼吸道感染临床研究[J]. 广州中医药大学学报，2009，26(2)：124-127.

[2] 孙金峤，农光民，曹玲，等. 儿童反复呼吸道感染临床诊疗路径(2022版)[J]. 中国实用儿科杂志，2022，37(3)：161-168.

[3] 赖意芬，郑艳萍，廖颖钊. 复感宁治疗小儿反复呼吸道感染临床观察[J]. 广西中医药，2010，33(1)：13-15.

[4] 刘华. 健脾益肺膏方治疗小儿反复呼吸道感染肺脾两虚、卫表不固证的临床疗效分析[J]. 中药新药与临床药理，2021，32(2)：274-276.

[5] 张田芳，高文杰，安家盛，等. 防感散治疗110例肺脾气虚型小儿反复上呼吸道感染的临床研究[J]. 中华中医药杂志，2020，35(6)：3214-3217.

[6] 刘云，何庆娟，李辛夷，等. 橘半枳术丸加味治疗小儿反复呼吸道感染胃肠积热型临床观察[J]. 中医儿科杂志，2018，14(1)：48-51.

[7] 段娟，李宜瑞. 复感宁方的急性毒性实验研究[J]. 中华中医药学刊，2007，25(5)：1018-1019.

[8] 段娟，李宜瑞. 复感宁方防治广州地区小儿反复呼吸道感染的临床研究[J]. 广州中医药大学学报，2007，24(1)：25-29.

[9] 尚云晓，王雪峰. 中西医结合防治儿童反复呼吸道感染专家共识[J]. 中国中西医结合儿科学，2022，14(6)：461-467.

[10] CHANTRY C J，HOWARD C R，AUINGER P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children[J]. Pediatrics，2006，117(2)：425-432.

[11] 焦桐，高岩，甄兰茹，等. 小儿反复呼吸道感染患儿细胞免疫功能的变化[J]. 中国全科医学，2007，10(16)：1374-1375.

[12] AHMADIZAR F，VIJVERBERG S，ARETS H，et al. Early life antibiotic use and the risk of asthma and asthma exacerbations in children[J]. Pediatr Allergy Immunol，2017，28(5)：430-437.

[13] VAGHARI-TABARI M，MOHAMMADZADEH I，QUJEQ D，et al. Vitamin D in respiratory viral infections：a key immune modulator?[J]. Crit Rev Food Sci Nutr，2021(9)：1-16.

[14] WANG X，LI X，JIN C，et al. Association Between Serum Vitamin A Levels and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children[J]. Front Pediatr，2021，9(12)：756217.

[15] 辛超君，曹利静，吕丽格. 儿童反复呼吸道感染的危险因素分析[J]. 结核与肺部疾病杂志，2022，3(4)：300-304.

[16] ZHOU B，NIU W，LIU F，et al. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children[J]. Pediatr Res，2021，90(1)：223-231.

[17] RANTALA A，JAAKKOLA J J，JAAKKOLA M S. Respiratory infections in adults with atopic disease and IgE antibodies to common aeroallergens[J]. PLoS One，2013，8(7)：e68582.

[18] 邵颖月，陈慧，李丽丽. 中药治疗儿童反复呼吸道感染疗效的Meta分析[J]. 中医临床研究，2022，14(30)：96-100.

[19] CONG L H，LI T，WANG H，et al. IL-17A-producing T cells exacerbate fine particulate matter-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy[J]. J Cell Mol Med，2020，24(15)：8532-8544.

[20] GELFAND E W，JOETHAM A，WANG M，et al. Spectrum of T-lymphocyte activities regulating allergic lung inflammation[J]. Immunol Rev，2017，278(1)：63-86.

[21] OECKINGHAUS A，GHOSH S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol，2009，1(4)：a34.

[22] MESSAOUD-NACER Y，CULERIER E，ROSE S，et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. Cell Death Dis，2022，13(3)：269.

[23] NEUFELDT C J，CERIKAN B，CORTESE M，et al. SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF-kappaB[J]. Commun Biol，2022，5(1)：45.

[24] WU Z，MEHRABI N E，ARORA P，et al. Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF-kB signaling pathway[J]. J Transl Med，2022，20(1)：130.

[25] HARIHARAN A，HAKEEM A R，RADHAKRISHNAN S，et al. The Role and Therapeutic Potential of NF-kappa-B Pathway in Severe COVID-19 Patients[J]. Inflammopharmacology，2021，29(1)：91-100.

[26] LAM J H，BAUMGARTH N. The Multifaceted B Cell Response to Influenza Virus[J]. J Immunol，2019，202(2)：351-359.

[27] AKKAYA M，KWAK K，PIERCE S K. B cell memory：building two walls of protection against pathogens[J]. Nat Rev Immunol，2020，20(4)：229-238.

[28] SOGKAS G，ADRIAWAN I R，RINGSHAUSEN F C，et al. A novel NFKBIA variant substituting serine 36 of IkappaBalpha causes immunodeficiency with warts，bronchiectasis and juvenile rheumatoid arthritis in the absence of ectodermal dysplasia[J]. Clin Immunol，2020，210：108269.

[29] JANSSEN R，BONT L，SIEZEN C L，et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated

with innate immune genes[J]. J Infect Dis, 2007, 196(6): 826-834.

[30] WANG A, AL-KUHLANI M, JOHNSTON S C, et al. Transcription factor complex AP-1 mediates inflammation initiated by Chlamydia pneumoniae infection[J]. Cell Microbiol, 2013, 15(5): 779-794.

[31] ABOUDOUNYA M M, HEADS R J. COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 8874339.

[32] ZHAO Y, KUANG M, LI J, et al. SARS-CoV-2 spike protein interacts with and activates TLR41[J]. Cell Res, 2021, 31(7): 818-820.

[33] DARBEHESHTI F, MAHDIANNASSER M, UHAL B D, et al. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus[J]. Rev Med Virol, 2021, 31(6): e2234.

[34] HEINZ S A, HENSON D A, AUSTIN M D, et al. Quercetin supplementation and upper respiratory tract infection: A randomized community clinical trial[J]. Pharmacol Res, 2010, 62(3): 237-242.

[35] CHEN L, LI J, LUO C, et al. Binding interaction of quercetin-3-beta-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL(pro): structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features[J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(24): 8295-8306.

[36] SOMERVILLE V S, BRAAKHUIS A J, HOPKINS W G. Effect of Flavonoids on Upper Respiratory Tract Infections and Immune Function: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Adv Nutr, 2016, 7(3): 488-497.

[37] BRITO J, LIMA W G, CORDEIRO L, et al. Effectiveness of supplementation with quercetin-type flavonols for treatment of viral lower respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. Phytother Res, 2021, 35(9): 4930-4942.

[38] BABIZHAYEV M A, DEYEV A I. Management of the virulent influenza virus infection by oral formulation of nonhydrolized carnosine and isopeptide of carnosine attenuating proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production[J]. Am J Ther, 2012, 19(1): e25-e47.

[39] BABIZHAYEV M A, DEYEV A I, YEGOROV Y E. L-carnosine modulates respiratory burst and reactive oxygen species production in neutrophil biochemistry and function: may oral dosage form of non-hydrolized dipeptide L-carnosine complement anti-infective anti-influenza flu treatment, prevention and self-care as an alternative to the conventional vaccination?[J]. Curr Clin Pharmacol, 2014, 9(2): 93-115.

（责任编辑：吴凌，李海霞）