

基于网络药理学、分子对接和分子动力学模拟探讨雷公藤甲素治疗登革热的作用机制^Δ

饶全^{1*}, 马雨晴², 王昱卜^{2#1}, 马致洁^{2#2} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院普外科, 北京 100050; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院药学部, 北京 100015)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)06-0649-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.06.002



摘要 目的: 联合网络药理学、分子对接和分子动力学模拟技术预测雷公藤甲素治疗登革热潜在靶点, 并探讨其可能的分子作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库分析平台、SwissTargetPrediction 数据库获取雷公藤甲素作用靶点, 利用 OMIM、TTD、GeneCards、Drug Bank 数据库获取登革热疾病靶点, 取两者交集作为药物治疗靶点并绘制韦恩图。采用 STRING 数据库构建蛋白互作网络, 并使用 Cytoscape 3.10.0 可视化靶点网络并开展拓扑分析筛选核心靶点。对药物治疗靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 探讨其调控的生物学过程与信号通路。选取核心靶点与雷公藤甲素进行分子对接, 结合 Gromacs 2020 分子动力学模拟验证二者相互作用稳定性。结果: 筛选得到雷公藤甲素潜在靶点 34 个, 登革热相关疾病靶点 901 个, 共获得 STAT3 等 19 个共同潜在药物治疗靶点; 富集分析结果显示其主要调控细胞凋亡、基因表达、免疫反应等相关生物学过程与信号通路。分子对接结果发现雷公藤甲素与药物治疗靶点结合活性良好, 分子动力学模拟验证二者形成的复合物具备较好的构象稳定性。结论: 本研究从分子层面初步阐释雷公藤甲素治疗登革热的潜在作用机制, 为后续开展体外体内实验及抗登革热候选药物开发提供科学理论依据。

关键词 登革热; 雷公藤甲素; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学模拟

Mechanism of Triptolide in the Treatment of Dengue Fever Based on Network Pharmacology, Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation^Δ

RAO Quan¹, MA Yuqing², WANG Yubo², MA Zhijie² (1. Dept. of General Surgery, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To predict potential targets of triptolide in the treatment of dengue fever with an integrated approach combining network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation, and to investigate its underlying molecular mechanism of action. **METHODS:** The targets of triptolide were predicted using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform and SwissTargetPrediction database. Dengue fever-related targets were obtained from OMIM, TTD, GeneCards, and DrugBank databases. The intersection of triptolide targets and dengue fever-related targets was defined as therapeutic targets and visualized using a Venn diagram. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed via the STRING database and was visualized using Cytoscape 3.10.0, followed by topological analysis to screen core targets. Gene Ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed on the therapeutic targets to explore relevant biological processes and signaling pathways. Molecular docking was conducted between core targets and triptolide, and molecular dynamics simulation with Gromacs 2020 was applied to verify the stability of their interactions. **RESULTS:** A total of 34 potential targets of triptolide and 901 dengue fever-related targets were screened, among which 19 targets, including STAT3, were potential therapeutic targets of triptolide for dengue fever. KEGG signaling pathway enrichment analysis showed that they were mainly involved in regulating relevant biological processes and signaling pathways such as apoptosis, gene expression, and immune response. Molecular docking results indicated that triptolide could bind well to the therapeutic targets, and the molecular dynamics simulation further demonstrated that triptolide-target complexes showed good conformational stability. **CONCLUSIONS:** This study preliminarily

Δ 基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2023YFC2308200); 国家自然科学基金资助项目 (82474162)

* 主治医师, 副研究员。研究方向: 中药消化药理。E-mail: 616511849@qq.com

通信作者 1: 药师。研究方向: 临床药理学。E-mail: wyb19951123@126.com

通信作者 2: 主任药师。研究方向: 中西医结合临床药学研究。E-mail: 13811647091@163.com

elucidates the potential mechanism of action of triptolide against dengue fever at the molecular level, providing a scientific theoretical basis for subsequent in vitro and in vivo experiments and the development of anti-dengue drug candidates.

KEYWORDS Dengue fever; Triptolide; Network pharmacology; Molecular docking; Molecular dynamics simulation

登革病毒(dengue virus,DENV)是一种由埃及伊蚊传播的单股正链RNA病毒,是热带和亚热带地区的重要病原体^[1]。登革热(dengue fever,DF)临床表现多样,从无症状感染到危及生命的登革休克综合征^[2]。近年来,我国DF病例有扩散趋势^[3-4],且尚无有效疫苗或特效药物^[5],因此急需开发治疗策略。雷公藤甲素(triptolide,TP)是雷公藤的主要活性成分,具有抗炎、免疫抑制和抗病毒等多种药理作用^[6-7]。研究表明,雷公藤甲素能抑制HIV-1^[8]和疱疹病毒^[9-10]复制,并在低浓度下抗DEM^V^[2]。此外,雷公藤甲素作为环氧二萜内酯化合物,可能具有杀蚊活性^[11]。尽管雷公藤甲素的抗DEM^V活性已被证实,但其作用机制尚不清楚。本研究通过网络药理学、分子对接和分子动力学模拟,构建“化合物-靶点-疾病”网络,探讨雷公藤甲素治疗DF的多靶点协同机制。

1 资料与方法

1.1 雷公藤甲素作用靶点以及DF相关靶点的获取与筛选

在中药药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmspw.com/tcmsp.php>)下载雷公藤甲素的潜在作用靶点。通过GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、DrugBank数据库(<https://www.drugbank.ca/>)、OMIM(<http://www.omim.org/>)和TTD(<https://db.idrblab.net/ttd/>)检索“Dengue virus”“DENV”“Dengue fever”“Severe dengue”相关基因,将各数据库获得的靶点进行汇总及去重,得到疾病靶点蛋白。将雷公藤甲素预测靶点和DF疾病靶点分别导入Venny 2.1(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线作图工具平台绘制韦恩图,两者的交叉重合靶点即为雷公藤甲素治疗DF的潜在作用靶点。

1.2 雷公藤甲素治疗DF靶点的GO功能富集分析和KEGG通路富集分析

将雷公藤甲素和DF疾病的交集靶点导入DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>),设置物种为“Homo sapiens”,在“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”、“Gene list”的条件下,分别进行GO富集分析和KEGG信号通路富集分析,以 $P<0.05$ 为标准筛选生物过程(biological process,BP)、细胞组成(cellular component,CC)、分子功能(molecular function,MF)和信号通路。根据 P 值由小到大排名,并对排名前25位的信号通路以及排名前10的BP、CC、MF进行可视化处理,利用微生物信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制气泡图。

1.3 雷公藤甲素治疗DF靶点相互作用网络构建

为明确交集靶点之间的相互作用,采用STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)进行雷公藤甲素治疗DF靶点相互作用分析,构建靶蛋白之间的相互作用网络,将物种设置为“homo sapiens”,其余参数设置保持默认值。将蛋白质-蛋白质

相互作用(protein-protein interaction,PPI)网络导入Cytoscape 3.10.0软件,利用Cytoscape 3.10.0中的网络分析“Network Analysis”模块,计算各节点的度值(Degree)等拓扑参数。筛选Degree值居前10位的靶点作为核心靶点。

1.4 雷公藤甲素与关键靶蛋白的分子对接验证

将“1.3”中获得的核心靶点与雷公藤甲素进行分子对接。从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)^[12]获取雷公藤甲素3D结构,并使用Discovery Studio(DS)2019软件以及Sybyl-X 2.0软件进行处理,将其转换为最小自由能的3D空间构象(PDB格式)。从RCSB PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)^[13]下载Degree值排名前7位的核心靶点蛋白结构(TNF/CXCL8/PTGS2/STAT3/IL2/IL4/BCL2)。在对接开始之前,利用Sybyl-X 2.0软件的Sulflex-Dock-Define SFXC File模块对蛋白结构进行预处理,包括去除水分子、盐离子以及小分子^[14],随后利用Surflex-Docking模块进行分子对接,采用经验打分函数对配体-蛋白复合物的结合力进行量化评估,输出的Total score值最高(结合能最低)的对接构象被认为是最佳结合构象,筛选低结合能的构象^[15],其中,Total score是基于ChemScore打分函数计算的无单位相对评分,是对配体-受体结合效果的综合量化评价。

1.5 分子动力学模拟

使用Gromacs 2020软件进行分子动力学模拟分析,以评估蛋白质-配体复合物的结合稳定性。利用-ILDN力场与gaff通用力场生成蛋白质和配体参数、拓扑结构。同时体系在TIP3P显式水模型中溶剂化,加入适量钠离子或氯离子以中和体系的电荷,并对整个体系进行10 000步能量最小化。随后对体系进行平衡模拟,即等温等容系综平衡和等温等压系综平衡,使体系达到平衡状态。最后,在等温等压系综下进行100 ns的分子动力学模拟。每隔10 ps保存一次轨迹数据,并使用trjconv模块进行相关分析。配体和蛋白的结合自由能计算则采用Gromacs 2020程序的gmx_MMPBSA方法进行计算。

2 结果与分析

2.1 雷公藤甲素的靶蛋白及DF相关基因

在TCMSP数据库中共检索到34个雷公藤甲素潜在靶点。在OMIM、TTD、GeneCards和Drugbank数据库,共获得DF相关靶点901个,其中OMIM数据库共135个,TTD数据库共1个, GeneCards数据库共1 058个,Drugbank数据库共6个,取并集,去重,得到相关靶点。其中,雷公藤甲素靶点34个,DF疾病靶点901个,经韦恩图分析,得到19个交集靶点,即为雷公藤甲素治疗DF的潜在靶点。

2.2 雷公藤甲素治疗DF的靶点富集分析

将得到的19个交集靶点进行GO/KEGG富集分析。其

中,GO 功能富集得到 206 个 BP、15 种 CC、31 个 MF 及 107 条 KEGG 通路。根据 *P* 值筛选 BP、CC、MF 三个模块中富集排名前 10 的条目,并且绘制气泡图(图 1),其主要涉及基因表达调节、JAK-STAT 信号通路、细胞凋亡等。雷公藤甲素在 KEGG 中显著富集的前 25 条信号通路包括炎症性肠病、AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路和细胞凋亡等(图 2)。同样的,KEGG 富集分析显示凋亡信号通路也存在于排名前 10 的信号通路中,提示在雷公藤甲素治疗 DF 的过程中凋亡相关信号通路可能发挥着重要的作用。

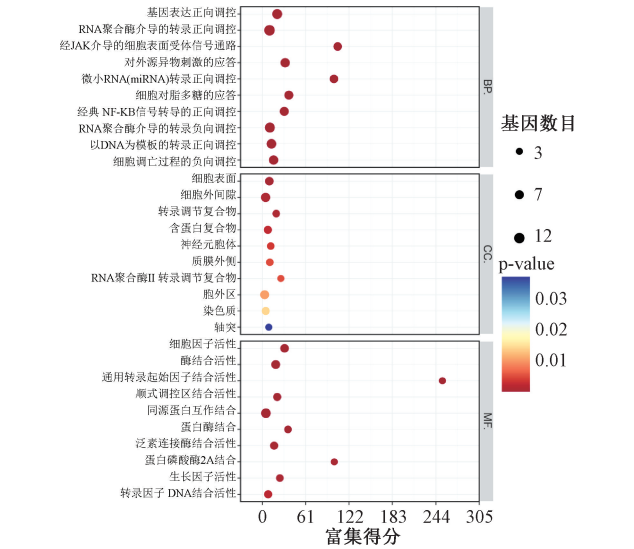


图 1 雷公藤甲素治疗 DF 靶点 GO 功能富集分析气泡图

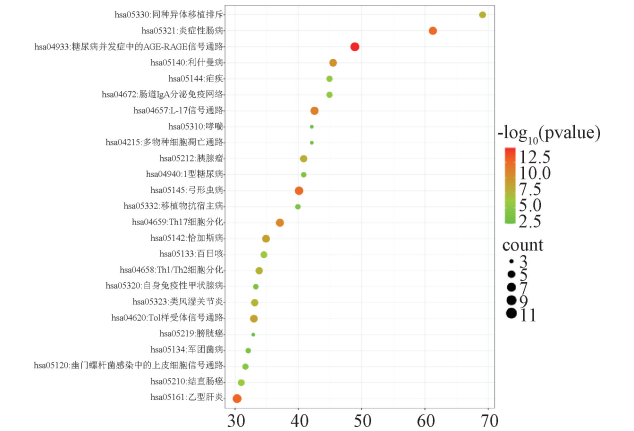


图 2 雷公藤甲素治疗 DF 靶点 KEGG 通路富集分析气泡图

2.3 雷公藤甲素治疗 DF 的 PPI 网络

PPI 网络包含 19 个节点和 151 条边,每个节点连接边的平均数为 15.9(图 3)。度值前 10 的核心靶点为 CXCL8、TNF、STAT3、BCL2、PTGS2、TGFB1、IFNG、IL2、IL4、STAT1。

2.4 雷公藤甲素治疗 DF 潜在靶点预测

构建雷公藤甲素-DF-靶点网络,包含 40 个节点和 39 条边。橘黄色三角形表示药物有效成分雷公藤甲素,紫色代表相关信号通路,绿色圆形代表药物和疾病的交集靶点。Degree 值越大,节点越大,代表该节点越重要,与该节点直接相连的

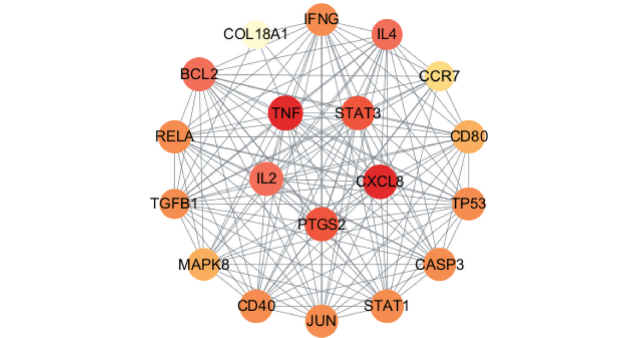


图 3 雷公藤甲素治疗登革热靶点 PPI 网络

边数量越多。排名靠前的靶点有 JUN、IL4、MAPK8。见图 4。

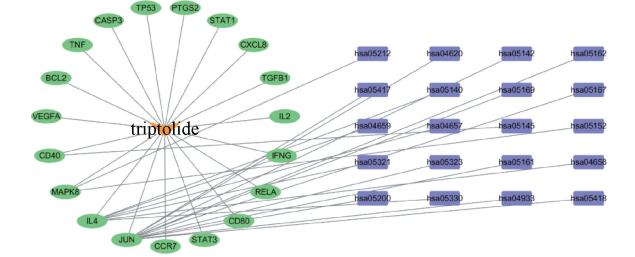


图 4 雷公藤甲素治疗 DF 靶点-通路网络图

2.5 雷公藤甲素与核心靶点的分子对接结果

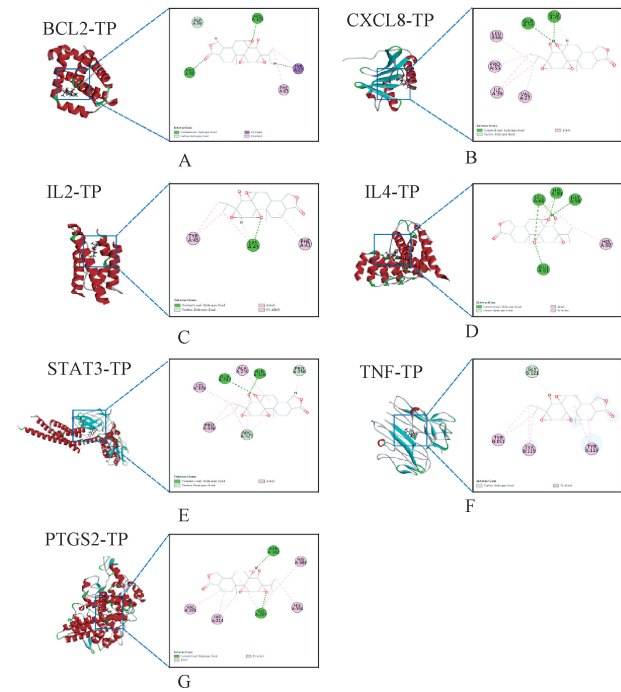
结合 PPI 网络图的 Degree 值排序,本研究选取排名前 7 位的核心靶点开展分子对接验证;参照同类网络药理学研究的常规方法,优先选取网络核心区中与疾病信号通路明确相关的靶点,具备良好的生物学代表性。对接结果显示,雷公藤甲素与 7 个核心靶点的分子对接总得分均大于 3,其中与 STAT3(PDB 标识:6njs)的对接得分最高,为 5.03,其次分别为 TNF(PDB 标识:2az5,得分 4.54)和 PTGS2(PDB 标识:5ikt,得分 4.37),CXCL8(PDB 标识:1ILP)得分为 3.81,IL2(PDB 标识:1qvn)得分为 3.33,IL4(PDB 标识:4ydy)得分为 3.13, BCL2(PDB 标识:4aq3)得分为 3.02,对接示意图见图 5。基于度值排序与分子对接结果,本研究初步确定上述 7 个靶点为雷公藤甲素治疗登革热的关键靶点。

2.6 分子动力学模拟

分子动力学模拟显示,所有复合物体系在平衡后 RMSD(蛋白坐标随模拟时间的偏移均方根值)趋于稳定(图 6A)。STAT3-雷公藤甲素、TNF-雷公藤甲素和 BCL2-雷公藤甲素 RMSD 较低(<0.2 nm),表明结合稳定。单个氨基酸残基的运动摆动幅度分析显示 STAT3-雷公藤甲素和 PTGS2-雷公藤甲素在结合口袋波动较小(图 6B)。氢键数量分析表明 STAT3-雷公藤甲素、PTGS2-雷公藤甲素和 TNF-雷公藤甲素形成较多氢键(图 6C),R_g 和 SASA 变化平缓(图 6D、E)。结合自由能计算显示所有复合物结合自发,BCL2-雷公藤甲素、TNF-雷公藤甲素和 PTGS2-雷公藤甲素结合自由能较低,见表 1。

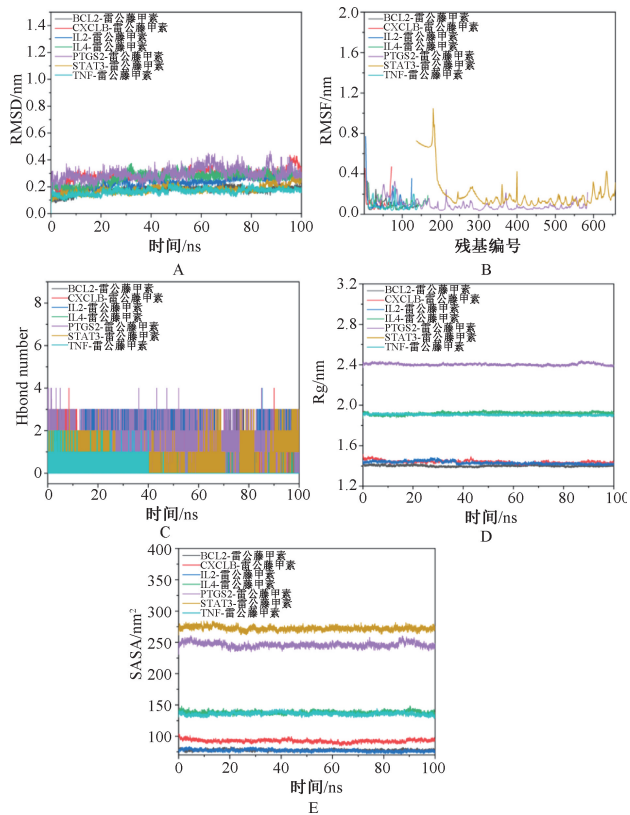
3 讨论

从中医理论来看,DF 属“疫病”范畴,核心病机为“热毒夹湿”。现代药理研究表明,雷公藤甲素具有抗炎、免疫抑制和



A. BCL2-雷公藤甲素,关键残基(ARG105、ARG98);B. CXCL8-雷公藤甲素,关键残基(GLN59、GLU70);C. IL2-雷公藤甲素,关键残基(LYS43);D. IL4-雷公藤甲素,关键残基(GLY58、HIS59、LEU60、GLU61);E. STAT3-雷公藤甲素,关键残基(GLN247、GLN326);F. TNF-雷公藤甲素,关键残基(GLY121);G. PTGS2-雷公藤甲素,关键残基(ASN382、HIS207)。

图5 雷公藤甲素和核心靶点的分子对接示意图



A. RMSD 变化曲线;B. 氨基酸残基波动情况;C. 氢键数量;D. RG 曲线;E. SASA 波动曲线。

图6 雷公藤甲素和不同靶点的分子动力学模拟分析图

表1 分子动力学模拟结合自由能 (kcal/mol)

	BCL2-雷公藤甲素	CXCL8-雷公藤甲素	IL2-雷公藤甲素	IL4-雷公藤甲素	PTGS2-雷公藤甲素	STAT3-雷公藤甲素	TNF-雷公藤甲素
范德华相互作用能	-40.61±0.74	-44.69±0.97	-22.43±0.10	-15.24±1.60	-48.46±0.54	-34.01±0.20	-41.73±0.83
静电相互作用能	-18.21±0.70	-7.22±0.43	-20.80±0.68	-6.95±1.50	-12.64±1.04	-17.37±0.95	-5.23±2.76
极性溶剂化能	33.59±0.12	28.10±3.35	25.98±0.62	14.89±0.00	36.87±0.32	30.67±0.65	22.67±1.40
非极性溶剂化能	-3.53±0.00	-3.76±0.02	-2.36±0.02	-1.77±0.37	-3.56±0.01	-2.80±0.04	-3.39±0.05
结合能	-28.76±1.02	-27.57±3.52	-19.61±0.93	-9.07±2.23	-27.79±1.22	-23.51±1.16	-27.68±3.21

抗病毒作用^[16],对单纯疱疹病毒、EB 病毒、流感病毒和 HIV-1 等多种病毒有抑制作用^[8-9,17-18],提示其具备抗 DEMV 的潜在价值。本研究通过网络药理学、分子对接和分子动力学模拟,筛选得到雷公藤甲素与 DF 的 19 个交集靶点,包括 CXCL8、TNF、STAT3、BCL2、PTGS2 等。GO 和 KEGG 富集分析显示,上述靶点主要富集于细胞凋亡、炎症反应和免疫调节相关通路,如 IL-17 信号通路、凋亡通路等,提示雷公藤甲素可能通过调控免疫和炎症反应,进而抑制病毒复制或缓解病理损伤。

进一步 PPI 网络和分子对接结果提示,STAT3 可能是雷公藤甲素发挥抗 DF 作用的关键靶点。STAT3 作为 JAK-STAT 信号通路的核心分子,在病毒感染、炎症反应和细胞凋亡中扮演重要作用^[19]。已有研究表明,STAT3 的激活与 DEMV 复制和免疫逃逸密切相关^[20]。因此,雷公藤甲素可能通过抑制 STAT3 信号通路,进而影响病毒生命周期和宿主炎症反应。此外,雷公藤甲素与经典炎症因子 TNF 和 PTGS2(又称 COX-2)的结合力也较强,后者在 DF 引起的细胞因子风暴和组织损伤中发挥重要作用^[21-23],进一步支持雷公藤甲素抗炎和免疫调

节作用。JHAN M K 等^[21]的研究表明,一定浓度的雷公藤甲素可显著抑制 DEMV 感染的人肺细胞 A549 细胞中 COX-2 表达和 PGE2 产生,并通过抑制 NF-κB 和 AP-1 的激活发挥抗炎作用。KEGG 分析显示凋亡通路富集,DEMV 感染诱导细胞凋亡^[24],而雷公藤甲素可通过调控 BCL2、CASP3 等凋亡相关基因,在多种肿瘤模型中诱导细胞凋亡^[25-26],提示其在抗病毒机制中可能通过类似途径发挥作用。

本研究中,分子动力学模拟进一步验证雷公藤甲素与 STAT3、TNF、PTGS2 等复合物在 100 ns 模拟时长中结构稳定,RMSD 与回旋半径均趋于平衡。结合自由能计算显示,各结合过程均为自发进行,范德华相互作用为主要驱动力。值得注意的是,雷公藤甲素-STAT3 复合物不仅结合自由能更低,且模拟过程中构象波动最小、氢键网络稳定,从原子水平上证实了其结合的稳固性。综上,分子对接与动力学模拟相结合证实,雷公藤甲素可与 STAT3 等关键靶点稳定结合,为其通过多靶点协同机制抑制 DEMV 复制、调控炎症反应提供了理论依据。

本研究也存在一定局限性;所有分析均基于生物信息学预测与计算模拟,尚未开展体外或体内实验验证。未来研究应结合细胞模型和动物实验,进一步验证雷公藤甲素对 DEMV 复制及宿主免疫应答的具体调控效应,并深入探索其毒理学特性,为临床转化提供更充分的实验依据。综上所述,本研究从系统药理学角度初步阐明,雷公藤甲素可能通过多靶点、多通路协同调控机体免疫与炎症反应,进而发挥抗 DEMV 作用。尤其是对 STAT3、TNF 和 PTGS2 等关键靶点的识别,为后续实验研究和药物开发提供了重要理论参考。

(利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突)

参考文献

[1] LIM C S, KAISBAIN N, LIM W J. A rare combination; dengue fever complicated with Guillain-Barre syndrome[J]. Cureus, 2023, 15(6): e40957.

[2] 欧阳晗淇, 赵紫玉, 洪丽, 等. 中国登革热变化趋势: 重症合并率与临床表现 Meta 分析[J]. 中国热带医学, 2024, 24(8): 900-906.

[3] 国家卫生健康委, 国家中医药局. 登革热诊疗方案(2024 年版)[J]. 新发传染病电子杂志, 2024, 9(5): 89-93.

[4] LIN H X, WANG X T, LI Z G, et al. Epidemiological characteristics of dengue in mainland China from 1990 to 2019: a descriptive analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(36): e21982.

[5] 王若钰, 张超, 白洁, 等. 抗登革病毒药物研究进展[J]. 军事医学, 2024, 48(12): 931-939.

[6] 李君, 朱琳娇, 邓俊杰, 等. HPLC-MS/MS 同时测定雷公藤中 8 种成分的含量[J]. 海峡药学, 2025, 37(4): 24-28.

[7] ZHENG L, JIA J, DAI H F, et al. Triptolide-assisted phosphorylation of p53 suppresses inflammation-induced NF-κB survival pathways in cancer cells[J]. Mol Cell Biol, 2017, 37(15): e00149-17.

[8] WAN Z T, CHEN X L. Triptolide inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication by promoting proteasomal degradation of Tat protein[J]. Retrovirology, 2014, 11: 88.

[9] ALIABADI N, JAMALIDoust M, POULADFar G, et al. Antiviral activity of triptolide on herpes simplex virus in vitro[J]. Immun Inflamm Dis, 2022, 10(7): e667.

[10] NOEL P, VON HOFF D D, SALUJA A K, et al. Triptolide and its derivatives as cancer therapies[J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(5): 327-341.

[11] ISLAM M T, MUBARAK M S. Diterpenes and their derivatives as promising agents against dengue virus and dengue vectors: a literature-based review[J]. Phytother Res, 2020, 34(4): 674-684.

[12] KIM S, CHEN J, CHENG T J, et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1388-D1395.

[13] BURLEY S K, BHIKADIYA C, BI C X, et al. RCSB protein data bank (RCSB.org): delivery of experimentally-determined PDB

structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1): D488-D508.

[14] LI Y T, ZHANG Y X, WU X, et al. Discovery of natural 15-LOX small molecule inhibitors from Chinese herbal medicine using virtual screening, biological evaluation and molecular dynamics studies[J]. Bioorg Chem, 2021, 115: 105197.

[15] MA Y Q, ZHAO H, MA R N, et al. Investigation of the material basis and mechanism of Qingfei Paidu granules in treating LPS-induced acute pneumonia using UPLC-Q-TOF-MS/MS, network pharmacology, molecular docking and experimental verification[J]. J Pharm Biomed Anal, 2025, 264: 116973.

[16] MOUDGIL K D, VENKATESHA S H. The anti-inflammatory and immunomodulatory activities of natural products to control autoimmune inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 95.

[17] ZHOU H, GUO W, LONG C, et al. Triptolide inhibits proliferation of Epstein-Barr virus-positive B lymphocytes by down-regulating expression of a viral protein LMP1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456(3): 815-820.

[18] JIANG N, QUAN L Q, ZHOU Y, et al. Exploring the anti-influenza virus activity of novel triptolide derivatives targeting nucleoproteins[J]. Bioorg Chem, 2022, 129: 106118.

[19] SAMAD M A, AHMAD I, HASAN A, et al. STAT3 signaling pathway in health and disease[J]. MedComm (2020), 2025, 6(4): e70152.

[20] LEE M F, VOON G Z, LIM H X, et al. Innate and adaptive immune evasion by dengue virus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1004608.

[21] JHAN M K, HUANGFU W C, CHEN Y F, et al. Anti-TNF-α restricts dengue virus-induced neuropathy[J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(5): 961-968.

[22] LIN C K, TSENG C K, WU Y H, et al. Cyclooxygenase-2 facilitates dengue virus replication and serves as a potential target for developing antiviral agents[J]. Sci Rep, 2017, 7: 44701.

[23] CHEN W C, HOSSEN M, LIU W T, et al. Grape seed proanthocyanidins inhibit replication of the dengue virus by targeting NF-κB and MAPK-mediated cyclooxygenase-2 expression[J]. Viruses, 2023, 15(4): 884.

[24] EL-BACHA T, DA POIAN A T. Virus-induced changes in mitochondrial bioenergetics as potential targets for therapy[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(1): 41-46.

[25] CAI J, YI M, TAN Y X, et al. Natural product triptolide induces GSDME-mediated pyroptosis in head and neck cancer through suppressing mitochondrial hexokinase-II[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 190.

[26] PHILIPS B J, KUMAR A, BURKI S, et al. Triptolide-induced apoptosis in non-small cell lung cancer via a novel miR204-5p/caveolin-1/Akt-mediated pathway[J]. Oncotarget, 2020, 11(28): 2793-2806.

(收稿日期:2025-12-15 修回日期:2026-03-04)