

邓翔文, 李奎, 于亚明, 等. 中药复方对犊牛呼吸道疾病的治疗效果及网络药理学研究 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (12): 141-148.

DENG X W, LI K, YU Y M, et al. Therapeutic effects and network pharmacology of traditional Chinese medicine compound on bovine respiratory disease in calves [J]. *Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2025, 57 (12): 141-148.

中药复方对犊牛呼吸道疾病的治疗效果及网络药理学研究

邓翔文¹, 李奎¹, 于亚明¹, 赵源¹, 崔冀秦¹, 武志勇², 杨阳^{1*},
赵海成³, 未钰杨³, 刘丽³, 王德云^{1*}

(1. 南京农业大学动物医学院, 江苏 南京 210014;

2. 江苏中兽医研究院有限公司, 江苏 南京 210018;

3. 石家庄石牧药业有限公司, 河北 石家庄 050227)

摘要: 旨在探究中药复方对犊牛呼吸道疾病 (bovine respiratory disease, BRD) 的治愈效果及作用机制。本试验选用 39 头 3 月龄、体重约 150 kg 的患病犊牛, 按 0.5 g/kg 剂量进行中药饮水治疗, 连续用药 5 d, 统计用药结束后每天犊牛的治愈数、总治愈率、未治愈率及死亡率, 并对犊牛血液常规指标与血清生化指标进行检测, 以评价中药复方对 BRD 治愈效果及安全性; 同时利用网络药理学分析中药复方对 BRD 的作用机制。结果: 中药复方对 39 头患有 BRD 的犊牛总治愈率为 92.31%, 未治愈率为 5.13%, 死亡率为 2.56%; 治疗后白细胞计数和中性粒细胞计数从异常高水平恢复至正常范围; 治疗前后, 中药复方对犊牛肝肾功能、蛋白质代谢、脂质代谢和血糖水平无明显不良影响; 中药复方筛选得到 151 个活性成分, BRD 共有 289 个靶点, 2 者共有 54 个交集靶点, 其中肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (IL-6)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、蛋白激酶 B (AKT1)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 等靶点在中药复方治疗 BRD 中起关键作用; 基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 下通路富集分析表明, 中药复方主要通过调控 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路和 TNF 信号通路等炎症相关通路发挥治疗作用。综上, 中药复方在治疗 BRD 方面表现出显著的疗效和较高的安全性, 并通过网络药理学进一步阐明其治疗 BRD 的分子机制, 从而为中药复方在 BRD 治疗中的临床应用, 提供更为坚实的理论依据。

关键词: 中药复方; 犊牛; 呼吸道疾病; 网络药理学

中图分类号: S823 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-5130(2025)12-0141-08

Therapeutic effects and network pharmacology of traditional Chinese medicine compound on bovine respiratory disease in calves

DENG Xiangwen¹, LI Kui¹, YU Yaming¹, ZHAO Yuan¹, CUI Jiqin¹, WU Zhiyong², YANG Yang^{1*},
ZHAO Haicheng³, WEI Yuyang³, LIU Li³, WANG Deyun^{1*}

(1. College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210014, China;

2. Jiangsu Research Institute of Chinese Veterinary Medicine, Nanjing 210018, China;

3. Shijiazhuang Shimu Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050227, China)

Abstract: This study aimed to investigate the therapeutic efficacy and mechanism of a traditional Chinese medicine (TCM) compound in treating bovine respiratory disease (BRD) in calves. 39 three-month-old calves weighing approximately 150 kg and suffering from BRD were obtained as the experimental subjects. The calves were administered with the TCM compound orally at a dose of 0.5 g/kg for five consecutive days. Then, statistics on the number of cured calves per day, total cure rate, non-cure rate, and mortality rate after the completion of medication were collected. Next, blood routine indicators and serum biochemical indicators in the calves were measured to evaluate the curative effect and safety of the TCM compound in treating BRD. Meanwhile, network pharmacology was employed to analyze the mechanism of action of the TCM compound in the treatment. The results showed that the overall cure rate of the TCM compound for the 39 calves with BRD was 92.31%, with a non-cure rate of 5.13% and a mortality rate of 2.56%. After the treatment, the white blood cell count and neutrophil count

收稿日期: 2025-03-11; 修回日期: 2025-10-17

基金项目: 国家重点研发项目 (2022YFD1801103)

第一作者: 邓翔文, 男, 博士研究生

* 通信作者: 王德云, 教授, 研究方向为中兽医学, E-mail: dywang@njau.edu.cn; 杨阳, 博士, 副教授, 研究方向为中兽医, E-mail: yangyang@njau.edu.cn.

in the calves, which were initially at abnormally high levels, returned within the normal range. The TCM compound had no significant adverse effects on the liver and kidney function, protein metabolism, lipid metabolism, or blood glucose levels in the calves before and after the treatment. The network pharmacology analysis identified 151 active components in the TCM compound and 289 targets related to BRD, with 54 overlapping targets between them. Key targets such as TNF, IL-6, PPARG, AKT1, and PTGS2 played crucial roles in the therapeutic effects of the TCM compound on BRD. The Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses showed that the TCM compound primarily exerted its therapeutic effects by regulating the inflammation-related pathways, including the AGE-RAGE signaling pathway, the PI3K-Akt signaling pathway, and the TNF signaling pathway. In conclusion, the TCM compound exhibited significant therapeutic efficacy and high safety in treating BRD in calves. Furthermore, network pharmacology elucidated the molecular mechanisms underlying its therapeutic effects, providing a more solid theoretical foundation for clinical application of TCM compounds in treatment of BRD in calves.

Keywords: traditional Chinese medicine compound; calves; bovine respiratory disease; network pharmacology

犊牛呼吸道疾病 (bovine respiratory disease, BRD) 是集约化牧场中常见的疾病之一, 犊牛因应激、环境变化及病原体感染等因素, 极易患上 BRD, 主要症状包括咳嗽、流鼻涕、呼吸困难和发热等, 严重时可导致犊牛生长迟缓、生产力下降, 甚至死亡^[1]。BRD 的病原体主要有病毒 (如牛传染性鼻气管炎病毒、呼吸道合胞体病毒等), 细菌 (如曼氏杆菌、巴氏杆菌等) 以及支原体等^[2]。近年来, 国内牛养殖业发展迅速, 规模化、集约化程度不断提高, 但疾病问题也日益突出, 严重制约我国牛产业的健康发展。目前, BRD 的传统防治手段主要依靠抗生素, 抗生素虽能有效控制细菌感染, 但长期使用易引发耐药性问题。因此, 研发一款安全有效、不易产生耐药性的新型兽药制剂, 成为当前畜牧业亟须攻克的难题。近年来, 中药在治疗呼吸道疾病方面展现出多成分、多靶点、多途径的优势, 能够调节免疫功能、抑制病原体、减轻炎症, 且天然安全, 不易产生耐药性, 适用于畜牧业^[3-4]。本研究通过对 BRD 的临床症状 (发热、咳嗽、鼻流脓涕) 进行中兽医辨证, 涉及的 BRD 病例主要表现为肺热咳喘证, 因此治疗以止咳平喘、清热泻火、活血行气为原则, 选用桔梗、虎杖等中药, 探究其对犊牛呼吸道疾病的临床疗效, 并利用网络药理学筛选潜在治疗靶点, 为新药研发提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 试验仪器与药物

动物全自动血细胞分析仪 (深圳迈瑞), BS-180 全自动生化分析仪 (深圳迈瑞)。中药复方主要由桔梗、虎杖、知母、车前草、大腹皮、百部、甘草组成, 由南京农业大学中兽医研究室委托湖北植益生物科技有限公司制备成中药喷雾干燥粉, 中药复方喷雾干燥粉由 3 g 生药 (原药材) 提取浓缩后制备成 1 g

干燥粉。

1.2 试验动物

选择体重 150 kg, 3 月龄左右的患有 BRD 症状 (如体温升高、流鼻涕、眼分泌物过多、精神沉郁) 且无其他疾病的犊牛 (黑龙江某牧场), 共 39 头。患病牛按照 0.5 g/kg 剂量, 全群中药饮水治疗, 分别在每天 8:00, 12:00, 18:00 各加水给药一次。连续用药 5 d, 试验犊牛饲养管理条件相同, 围栏饲养, 统一饲喂, 自由饮水。

1.3 BRD 诊断评分标准与治愈评判标准

对患有 BRD 的犊牛, 根据其临床症状进行评分, 评分内容如表 1。对所有评分进行加和, ≥ 5 分的犊牛确诊为 BRD^[5]。在治疗结束后, 由牧场兽医进行评判, 治愈评判标准如下: 驱赶患有 BRD 的犊牛, 在运动结束之后, 观察是否有喘或其他呼吸道症状的犊牛, 并进行 BRD 诊断评分, 若有呼吸道症状且 BRD 评分 >0 分, 则未治愈; 若无明显呼吸道症状且 BRD 评分为 0 分, 则治愈。统计用药结束后每天犊牛的治愈数、总治愈率、未治愈率及死亡率。

1.4 血液生化指标检测

分别于治疗前、治疗第 6 天随机挑选 5 头患病牛进行尾静脉采血, 制备成抗凝血与血清, 并进行血常规和生化检测, 观察中药治疗前后对犊牛血常规指标: 白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、血红蛋白 (HGB)、红细胞压积 (HCT)、平均红细胞体积 (MCV)、平均血红蛋白含量 (MCH)、平均血红蛋白浓度 (MCHC)、血小板 (PLT)、淋巴细胞 (LYM)、单核细胞 (MON)、嗜酸性粒细胞 (EOS)、中性粒细胞 (NEU) 与生化指标: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL)、肌酐 (CREA)、尿素 (UREA)、总胆固醇 (TC)、葡萄糖 (GLU) 的影响。

表1 BRD 诊断评分系统

直肠温度/℃	咳嗽情况	鼻分泌物情况	眼睛和耳朵情况	得分
37.7~38.2	没有咳嗽	正常的浆液性分泌物	正常	0
38.3~38.8	诱导单次咳嗽	少量单侧浑浊分泌物	轻度眼分泌物或耳鸣	1
38.9~39.4	引起反复咳嗽或偶尔自发咳嗽	双侧、浑浊或黏液过多	中度双眼分泌物或轻度单侧耳垂	2
≥39.5	反复自发性咳嗽	双侧大量黏液脓性鼻分泌物	重度眼分泌物、头部倾斜或双耳下垂	3

1.5 中药复方活性成分靶点筛选

利用 TCMSp 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 分别对百部、车前草、甘草、桔梗、知母、大腹皮和虎杖的活性成分进行检索,以口服生物利用度 (OB) 与类药相似度 (DL) 作为筛选条件进行药物活性成分的筛选,其中筛选标准为 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 。根据筛选所得的活性成分进一步在 TCMSp 数据库中检索相关活性成分的作用靶点,获得靶点的蛋白质名称。

1.6 中药复方活性成分靶点的 Gene Symbol 转化

在 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将所获得的药物活性成分靶点的蛋白质名称分别转化为 Gene Symbol, 获得活性成分靶点对应的基因名称。利于 Cytoscape v3.7.1 构建中药复方活性成分及靶点基因的网络图。

1.7 BRD 疾病靶点的筛选

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 中检索 BRD 的相关基因靶点。

1.8 中药复方与 BRD 靶点网络的构建和分析

进一步采用 STRING: (<https://string-db.org/>) 数据库整合中药复方与 BRD 的共有基因靶点,获得相互作用关系,采用 Cytoscape v3.7.1 软件构建网络模型并进行网络分析靶标网络中的重要靶点功能。

1.9 靶点富集分析

将中药复方的与 BRD 的交集靶点基因上传至 David 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 对中药复方与 BRD 的核心靶点进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。

1.10 数据统计与分析

使用 IBM SPSS 26.0 软件进行统计分析,采用两样本独立 *t* 检验分析,数据以“平均值±标准差”表示; $P < 0.05$ 认为差异显著,有统计学意义。

2 结果

2.1 患病犊牛治疗情况

如表 2 所示,39 头犊牛在试验前 BRD 评分均在 5 分以上,确诊为 BRD,全群给药 5 d,第 6 天治愈 7 头;第 7 天治愈 7 头;第 10 天治愈 6 头;第 11~12

天治愈 13 头;第 14 天治愈 3 头,总治愈率: 92.31%,未治愈率: 5.13%,死亡率: 2.56%。并且经 14 d 停药观察,所有治愈患牛均未出现临床症状复发。

表2 BRD 治疗评分

牛号	BRD 评分					
	第 0 天	第 6 天	第 7 天	第 10 天	第 11~12 天	第 14 天
1	6	0	-	-	-	-
2	11	8	6	2	0	-
3	8	2	0	-	-	-
4	10	8	6	2	0	-
5	6	2	0	-	-	-
6	13	13	13	/	-	-
7	10	8	8	2	0	-
8	10	6	4	2	0	-
9	8	8	6	2	0	-
10	8	2	0	-	-	-
11	11	8	8	5	5	0
12	6	0	-	-	-	-
13	8	4	2	0	-	-
14	10	6	4	2	0	-
15	6	0	-	-	-	-
16	8	4	2	0	-	-
17	6	2	0	-	-	-
18	8	8	8	2	0	-
19	6	0	-	-	-	-
20	11	11	11	6	6	0
21	8	8	8	2	0	-
22	13	13	11	8	8	4
23	10	10	8	4	0	-
24	6	0	-	-	-	-
25	6	2	0	-	-	-
26	8	8	4	0	-	-
27	6	0	-	-	-	-
28	8	8	8	2	0	-
29	6	4	0	-	-	-
30	11	10	10	8	4	0

续表2

牛号	BRD 评分					
	第0天	第6天	第7天	第10天	第11~12天	第14天
31	6	4	0	-	-	-
32	10	8	6	2	0	-
33	6	6	6	0	-	-
34	8	8	8	0	-	-
35	13	13	10	8	6	4
36	11	10	8	4	0	-
37	6	0	-	-	-	-
38	11	11	8	2	0	-
39	10	8	8	0	-	-

注：“-”表示治愈后未进行记录情况，“/”表示死亡。

2.2 中药复方对犊牛血常规的影响

如表4所示，治疗第6天时，WBC和NEU从异

表4 血常规检测情况

指标	治疗前	治疗后	P值
WBC / (10 ³ · μL ⁻¹)	15.70±6.68 ↑	11.34±3.43	0.23
RBC / (10 ⁶ · μL ⁻¹)	10.24±2.66 ↑	9.61±1.63	0.67
HGB / (g · dL ⁻¹)	10.00±2.24	9.22±0.91	0.49
HCT / %	30.84±6.81	28.08±3.14	0.44
MCV / fL	30.40±2.25 ↓	29.52±2.12 ↓	0.54
MCH / pg	9.88±0.82 ↓	9.70±0.85 ↓	0.74
MCHC / (g · dL ⁻¹)	32.44±0.80	32.90±0.55	0.32
PLT / (10 ³ · μL ⁻¹)	374.20±159.96	546.40±105.90	0.08
LYM / (10 ⁹ · L ⁻¹)	4.10±0.70	4.76±0.58	0.14
MON / (10 ⁹ · L ⁻¹)	0.06±0.09	0.25±0.31	0.23
EOS / (10 ⁹ · L ⁻¹)	1.40±1.79 ↑	0.40±0.41	0.32
NEU / (10 ⁹ · L ⁻¹)	10.14±7.46 ↑	6.06±3.02	0.29

注：↑ ↓表示超出正常参考范围；P<0.05表示治疗前后差异显著，P<0.01表示差异极显著。下同。

表5 生化检测情况

指标	治疗前	治疗后	P值
ALT / (U · L ⁻¹)	16.42±2.75	16.72±5.92	0.92
AST / (U · L ⁻¹)	104.32±22.96	84.18±23.04	0.20
ALP / (U · L ⁻¹)	139.74±73.21	165.68±45.58	0.52
TP / (g · L ⁻¹)	74.28±10.80	69.69±11.91	0.22
ALB / (g · L ⁻¹)	26.06±1.78	26.90±4.23	0.32
TBIL / (μmol · L ⁻¹)	0.84±0.54	0.84±0.61	0.99
CREA / (μmol · L ⁻¹)	66.70±6.08	50.56±4.11	0.001
UREA / (mmol · L ⁻¹)	4.42±1.75	3.76±1.61	0.55
TC / (mmol · L ⁻¹)	2.44±0.20	2.40±0.49	0.86
GLU / (μmol · L ⁻¹)	3.22±1.02	3.53±1.04	0.65

常高水平恢复至正常范围，提示炎症反应得到有效控制；EOS从异常高水平恢复至正常范围内，提示过敏或寄生虫感染得到缓解。MCV与MCH在治疗前后均低于正常范围，提示可能存在细胞性贫血。其他血常规指标在治疗前后均处于正常范围内，未观察到显著变化。

2.3 中药复方对犊牛血生化的影响

结果如表5所示，治疗前后肝功能指标（ALT、AST、ALP、TP、ALB、TBIL），肾功能指标（CREA、UREA）与血脂与血糖指标（TC、GLU）数值均处于正常范围。由此可见，该中药复方展现出良好的安全性，未对犊牛的肝肾功能以及血脂、血糖代谢产生不良影响。

2.4 中药复方活性成分筛选

在 TCMSP 数据库中检索到百部 110 个、车前草 70 个、大腹皮 16 个、甘草 280 个、虎杖 62 个、桔梗 102 个、知母 81 个活性成分。根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的筛选标准，最终获得百部 28 个、车前草 7 个、大腹皮 2 个、甘草 88 个、虎杖 10 个、桔梗 4 个及知母 12 个活性成分。

2.5 中药复方活性成分-靶点基因网络构建

在 TCMSP 数据库中检索百部、车前草等药材，获取有效成分靶点蛋白数量分别为：百部 274 个、车前草 153 个、大腹皮 17 个、甘草 1 769 个、虎杖 324 个、桔梗 92 个、知母 188 个。通过 Uniprot 数据库转化为基因 Symbol 并去重，得到 289 个有效成分基因靶点。采用 Cytoscape v3.7.1 将有效成分与基因靶点进行网络图的构建（具体见图 1）。共有 437 个节点，2 968 条相互作用线，其中山奈酚、木犀草素、槲皮素的连接度（Degree） ≥ 100 ，提示这几种活性成分可能是该中药复方的核心作用靶点。此外，前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2）、钙调蛋白 3（CALM3）、前列腺素内过氧化物合酶 1（PTGS1）、雌激素受体 1（ESR1）、雌激素受体 2（ESR2）、热休克蛋白 90（SH90）、核受体辅激活因子 2（NCOA2）、蛋白激酶 C- α （PRKACA）、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （PPARG）、一氧化氮合酶（NOS2）、核受体共激活因子（NCOA2）、丝氨酸蛋白酶 1（PRSS1）、细胞周期依赖性激酶 2（CDK2）、糖原合酶激酶 3（GSK-3）、心脏钠通道基因（SCN5A）、细胞周期蛋白 A2（CCNA2）靶点的 Degree ≥ 40 ，由此可知这些靶点是该药物发挥作用的主要靶点。

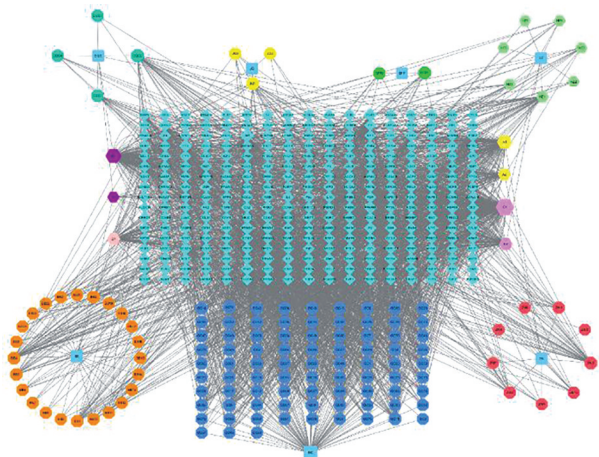


图 1 中药复方有效成分-靶点网络

2.6 中药复方活性成分-BRD 基因靶点 PPI 网络构建

在 GeneCards 数据库中检索到 435 个 BRD 的相关基因靶点。与中药复方活性成分靶点交互后得到 54 个交集基因（图 2）。通过 String 数据库构建 PPI 网络图，包含 54 个节点和 500 条相互作用连线，节点的平均度值为 18.5。可视化分析显示（图 3），肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素-6（IL-6）、过氧化物酶体增殖物激活受体（PPARG）、苏氨酸激酶 1（AKT1）、前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2）等可能是该中药复方治疗 BRD 的主要核心靶点。

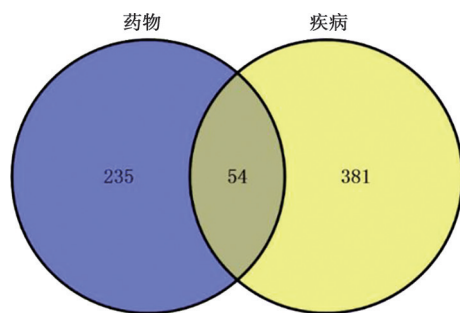


图 2 药物-疾病交集靶点韦恩

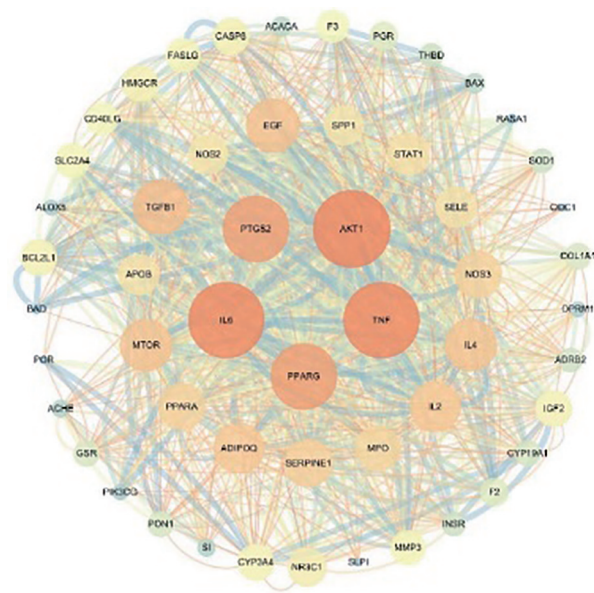


图 3 药物-疾病相互作用可视化 PPI

2.7 GO 功能富集分析

通过 DAVID 平台对交集靶点进行 GO 功能富集分析，共得生物过程（biological Process, BP）条目 161 个，细胞组成（cellular Component, CC）条目 31 个，分子功能（molecular Function, MF）条目 35 个。以 P 值为筛选条件，筛选出前 10 条进行分析，如图 4 所示，生物过程主要涉及葡萄糖稳态（glucose homeostasis）、半胱氨酸型内肽酶活性的激活参与细胞

凋亡过程 (activation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process)、白细胞介素-8 生成的正向调节 (positive regulation of interleukin-8 production) 等。细胞组成主要涉及细胞外空间 (extracellular space)、质膜的外侧 (external side of plasma membrane)、细胞质核周区 (perinuclear region of cy-

toplasm) 等。分子功能主要涉及蛋白同型二聚化活性 (protein homodimerization activity) NADP 结合 (NADP binding)、细胞因子活性 (cytokine activity)、肿瘤坏死因子受体结合 (tumor necrosis factor receptor binding) 等。

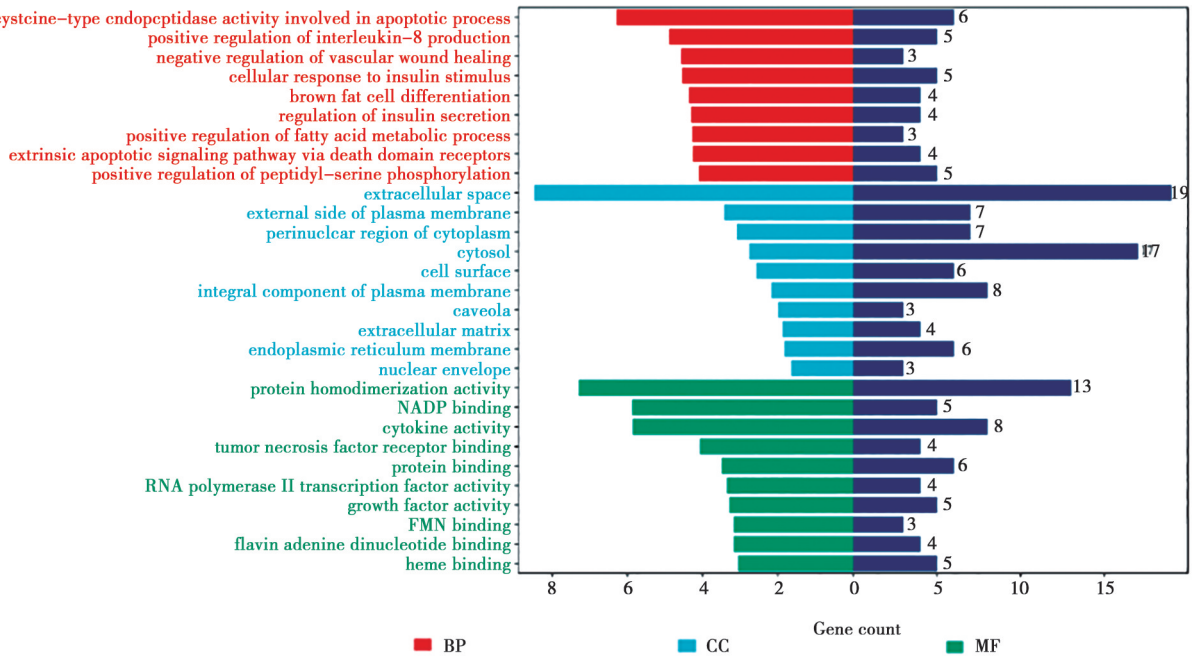


图 4 差异表达基因的 GO 功能显著富集

2.8 KEGG 通路富集分析结果

KEGG 通路富集分析结果显示 (图 5), 共得到 118 条差异显著的通路 ($P < 0.05$), 选择前 20 条差异极显著的通路绘制气泡图。这些通路主要涵盖: 晚期糖基化终末产物-糖基化终末产物受体信号通路在糖尿病并发症中的作用 (AGE - RAGE signaling pathway in diabetic complications)、癌症的发病途径 (pathways in cancer)、PI3K-Akt 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、AMPK 信号通路 (AMPK signaling pathway)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway) 等, 上述通路及相关疾病中, 炎症作为核心病理机制之一, 涉及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、核因子- κ B (NF- κ B) 等炎症因子的激活。这些炎症因子可能在中药复方对 BRD 的治疗过程中, 发挥着重要作用, 影响疾病的进程。

3 讨论

BRD 是集约化牧场中最常见的疾病之一, 具有

高发病率、高死亡率和高治疗成本的特点^[6]。抗生素是治疗 BRD 的主要方法, 但耐药性的出现促使对改善 BRD 防治策略进行更广泛的研究。中药复方具有天然、绿色、安全的特点, 长期使用不易产生耐药性, 且对机体的副作用较小。本研究根据中兽医辨证, 所涉及的 BRD 病例主要表现为肺热咳喘证, 其主要特征为发热、咳嗽、鼻流脓涕, 因此治疗遵循止咳平喘、清热泻火、活血行气原则, 选用桔梗、虎杖、知母、车前草、大腹皮、百部、甘草组方。结果显示, 39 头确诊为 BRD 的犊牛在给药 5 d 后治愈情况如下: 第 6 天 7 头, 第 7 天 7 头, 第 10 天 6 头, 第 11~12 天累计 13 头, 第 14 天 3 头。总治愈率为 92.31%, 未治愈率 5.13%, 死亡率 2.56%。大部分犊牛在第 6~10 天内治愈, 表明治疗方案早期疗效显著, 但部分犊牛在第 11~14 天才康复, 提示其病情可能更为复杂。

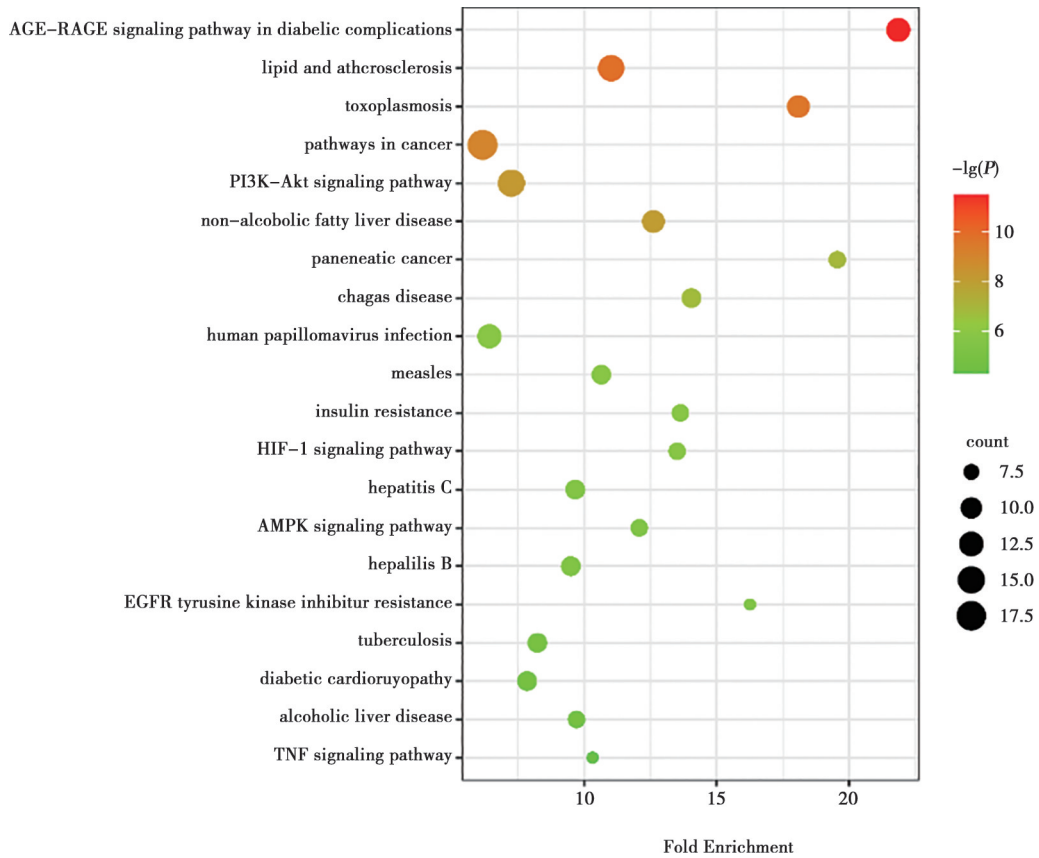


图5 KEGG 通路富集分析

血常规和血清总蛋白水平是反映机体循环、免疫系统及蛋白质代谢的重要指标^[7-8]。治疗后，WBC 和 NEU 计数显著降低，从异常高水平 $(15.70 \pm 6.68) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $(10.14 \pm 7.46) \times 10^9/\text{L}$ 恢复至正常 $(11.34 \pm 3.43) \times 10^3/\mu\text{L}$ 、 $(6.06 \pm 3.02) \times 10^9/\text{L}$ 。这一变化表明炎症反应得到了有效控制。NEU 是血液中数量最多的 WBC，是人体免疫系统中重要的炎症细胞，在感染或炎症状态下会大量释放至外周血中^[9]。EOS 计数从异常高水平 $(1.40 \pm 1.79) \times 10^9/\text{L}$ 恢复至正常 $(0.40 \pm 0.41) \times 10^9/\text{L}$ ，虽然 EOS 主要与过敏和寄生虫感染相关，但在某些炎症状态下也可能升高^[10]。生化指标检测结果显示，治疗前后肝肾功能 (ALT、AST、ALP、TP、ALB、TBIL、CREA、UREA) 及血脂血糖 (TC、GLU) 均在正常范围内，表明该中药复方治疗过程中未对犊牛的肝肾功能及代谢产生不良影响，安全性良好。尽管部分血常规生化指标存在较大个体差异，但所有数据均在牛生理正常波动范围内。这种离散度反映了实际的群体特征，不影响主要结论的可靠性。

近年来，系统生物学、系统药理学等学科的快速发展为网络药理学的诞生奠定了基础。网络药理学整合多源信息，构建生物疾病复杂网络，揭示基因、蛋

白质、药物与疾病间的相互作用^[11]。通过 TCMSPP 数据库筛选，获得 289 个有效成分基因靶点，其中山奈酚、木犀草素、槲皮素等核心活性成分具有显著的抗炎、抗氧化和免疫调节作用^[12-14]。PPI 网络分析显示，TNF、IL-6、PPARG、AKT1、PTGS2 等靶点在中药复方治疗 BRD 中起关键作用，主要参与炎症反应和免疫调节。

GO 功能富集分析显示，中药复方显著影响葡萄糖稳态、细胞凋亡和白细胞介素-8 (IL-8) 生成等生物过程。葡萄糖稳态的调控可能与炎症中的能量代谢有关，有助于缓解炎症反应^[15]。此外 IL-8 是一种重要的炎症因子，能够招募中性粒细胞到炎症部位，中药复方通过调节 IL-8 的生成，可能减轻机体的炎症反应^[16]。在细胞组成方面，中药复方主要作用于细胞外空间、质膜外侧和细胞质核周区，其中细胞外空间是炎症因子和免疫细胞相互作用的重要场所^[17]。在分子功能方面，中药复方主要涉及蛋白同型二聚化活性、NADP 结合、细胞因子活性和肿瘤坏死因子受体结合等，其中细胞因子活性和肿瘤坏死因子受体结合与炎症反应和免疫调节密切相关^[18]，提示中药复方通过多靶点作用，调控了炎症反应的多个环节。

KEGG 通路富集分析显示，中药复方主要通过调

控 AGE-RAGE、PI3K-Akt 和 TNF 信号通路发挥治疗作用。AGE-RAGE 通路在炎症中诱导 NF- κ B、VCAM-1 及炎症因子产生^[19]。AKT 作为 PI3K 的关键下游信号蛋白，在 PI3K 激活后，二者于质膜相互结合，活化的 AKT 继而通过激活 NF- κ B 途径，促进如 TNF、IL-6 等促炎细胞因子的表达与分泌^[20]。TNF 信号通路在炎症、细胞增殖和死亡中起关键作用，其受体 TNFR1 诱导的 NF- κ B 信号失调可引发慢性炎症和多种炎症因子激活^[21]。

综上，中药复方在治疗 BRD 方面表现出显著的疗效和较高的安全性，具有广阔的应用前景。此外，基于网络药理学分析结果，后续研究可针对中药复方中的核心活性成分，如山奈酚、木犀草素和槲皮素等，深入探究其具体作用机制，通过细胞、动物试验等手段，验证这些核心活性成分在调控 TNF、PI3K-Akt 和 AGE-RAGE 等关键信号通路中的作用，进一步阐明其治疗 BRD 的分子机制，从而为中药复方在 BRD 治疗中的临床应用，提供更为坚实的理论依据。

参考文献：

- [1] 陈娅婷. 甘胆口服液和麻杏石甘散对患 BRD 犊牛上呼吸道菌群的影响 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2022.
- [2] GANDHI NN, INZANA T J, RAJAGOPALAN P. Bovine airway models: approaches for investigating bovine respiratory disease [J]. *ACS Infect Dis*, 2023, 9 (6): 1168-1179.
- [3] 秦涛, 向胜超. 龙山县湘西黄牛药物使用情况和耐药性调查 [J]. *湖南畜牧兽医*, 2021 (4): 30-32.
- [4] 黎义炬, 吉登军. 基于 NF- κ B 信号通路探讨中药复方治疗急性肺损伤的研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2025, 41 (1): 171-174.
- [5] LOVE WJ, LEHENBAUER T W, KASS P H, et al. Development of a novel clinical scoring system for on-farm diagnosis of bovine respiratory disease in pre-weaned dairy calves [J]. *PeerJ*, 2014, 2: e238.
- [6] CASWELL J L. Failure of respiratory defenses in the pathogenesis of bacterial pneumonia of cattle [J]. *Vet Pathol*, 2014, 51 (2): 393-409.
- [7] 陈紫薇, 王凯, 赵琦琪, 等. 荷斯坦奶牛血常规指标随胎次变化规律研究 [J]. *中国畜牧杂志*, 2019, 55 (12): 132-135.
- [8] 黄宗友, 苏相生, 刘永艳, 等. 基于血液生理生化指标初步探究云岭山羊抗逆性特征 [J]. *中国畜牧杂志*, 2024, 60 (6): 291-297.
- [9] 宋恒雅, 黄杰, 谢颂平. 中性粒细胞在急性肺损伤中的作用的研究进展 [J]. *广西医学*, 2020, 42 (10): 1296-1298.
- [10] 陆美荣, 伍倩, 刘汉琼, 等. 肺炎支原体肺炎患儿肺功能指标及外周血嗜酸性粒细胞水平分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2025, 40 (4): 642-645.
- [11] ZHANG P, ZHANG D, ZHOU W, et al. Network pharmacology: towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 25 (1): bbad518.
- [12] 曲扬, 刘振红. 复合凝聚法制备山奈酚微胶囊及对剧烈运动所致氧化应激损伤保护作用 [J]. *食品科技*, 2025, 50 (1): 275-283.
- [13] 胡泽香, 佟雷, 耿艳萌, 等. 木犀草素的药理活性及其制剂研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14 (10): 141-145.
- [14] 司丽君, 王雪, 王林林, 等. 槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18 (27): 26-29.
- [15] YAN L, HE X, TANG Y, et al. HGF can reduce accumulation of inflammation and regulate glucose homeostasis in T2D mice [J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77 (4): 613-624.
- [16] GUAN Y, PEIFFER B, FENG D, et al. IL-8⁺ neutrophils drive inexorable inflammation in severe alcohol-associated hepatitis [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134 (9): e178616.
- [17] DANIEL C, LEPPKES M, MUÑOZ L E, et al. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15 (9): 559-575.
- [18] 谭建盛, 杨腾辉, 赵晓, 等. 柴胡疏肝散对炎症损伤肋软骨细胞活性的改善作用及其机制 [J]. *山东医药*, 2024, 64 (33): 1-6.
- [19] YE J, LI L, HU Z. Exploring the molecular mechanism of action of Yinchen Wuling Powder for the treatment of hyperlipidemia, using network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021 (1): 9965906.
- [20] LI N, SUN W, ZHOU X, et al. Dihydroartemisinin protects against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through inhibiting the PI3K/AKT and NF- κ B signaling pathways [J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019 (1): 1415809.
- [21] VAN QUICKELBERGHE E, DE SUTTER D, VAN LOO G, et al. A protein-protein interaction map of the TNF-induced NF- κ B signal transduction pathway [J]. *Sci Data*, 2018, 5: 180289.