

本文引用:张 思,范 菲,韩 斐. 基于数据挖掘及网络药理学探讨韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎经验[J].湖南中医药大学学报,2022,42(1): 165-172.

基于数据挖掘及网络药理学探讨韩斐教授 治疗小儿过敏性鼻炎经验

张 思,范 菲,韩 斐*

(中国中医科学院广安门医院儿科,北京 100053)

[摘要] **目的** 探讨韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎的临床用药规律以及核心药对的潜在作用机制。**方法** 收集2019年4月至2021年4月于中国中医科学院广安门医院韩斐教授门诊就诊的过敏性鼻炎患儿的初诊处方,建立处方数据库。采用用药频数统计及关联规则算法挖掘韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎的核心药对,并利用网络药理学方法对核心药对的作用机制进行分析。**结果** 共有178首处方纳入研究,白芷-辛夷药对为韩斐教授治疗本病的核心药对;白芷-辛夷药对的重要活性成分有 β -谷甾醇、豆甾醇等;活性成分与疾病交集22个靶点;药对活性成分抗调控的主要信号通路有钙离子信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路等。**结论** 韩斐教授脏腑辨证从肺、心、肝、脾论治小儿过敏性鼻炎,以疏散风邪、疏肝健脾养心为法,核心药对是白芷-辛夷;白芷-辛夷药对可能通过钙离子信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路起到改善过敏性鼻炎的作用。

[关键词] 过敏性鼻炎;数据挖掘;网络药理;药对;白芷;辛夷;儿童

[中图分类号] R276.1

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.01.030

Explore professor Han Fei's experience in treating allergic rhinitis on children based on data mining and network pharmacology

ZHANG Si, FAN Fei, HAN Fei*

(Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical medication rule of professor Han Fei in the treatment of children with allergic rhinitis and the potential mechanism of the core drug pair. **Methods** The first-diagnosed prescriptions of children with allergic rhinitis who visited professor Han Fei's outpatient clinic of Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences from April 2019 to April 2021 were collected, and a prescription database was established. Drug frequency statistics and association rule algorithms were used to excavate professor Han Fei's core drug pairs for the treatment of children with allergic rhinitis, and network pharmacology method was used to analyze the mechanism of action of the core drug pairs. **Results** A total of 178 prescriptions were included in the study. The Baizhi (*Angelicae Dahuricae Radix*)-Xinyi (*Magnoliae Flos*) drug pair was the core drug pair for professor Han Fei to treat this disease; the important active ingredients of the Baizhi (*Angelicae Dahuricae Radix*)-Xinyi (*Magnoliae Flos*) were β -sitosterol, stigmasterol; active ingredients and disease intersected 22 targets; the main signal pathways that drugs resist regulation of active ingredients included calcium signaling pathway, IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, etc. **Conclusion** Professor Han Fei treats children with allergic rhinitis through visceral theory which coordinating the lung, heart, liver, and spleen, to dispel wind pathogens, and to soothe the liver and invigorate the spleen and nourish the heart. The core drug pair is Baizhi (*Angelicae Dahuricae Radix*)-Xinyi (*Magnoliae Flos*); the drug pair Baizhi (*Angelicae Dahuricae Radix*)-Xinyi

[收稿日期] 2021-09-21

[基金项目] 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(ZZ13-024-05, ZZ15-XY-PT-03)。

[第一作者] 张 思,女,硕士研究生,研究方向:儿童常见病及心理行为疾病的中医药治疗。

[通信作者] * 韩 斐,女,教授,博士研究生导师, E-mail: hanfei@gamyy.cn。

(Magnoliae Flos) may play a role in improving children with allergic rhinitis through calcium signaling pathway, IL-17 signaling pathway and TNF signaling pathway.

[**Keywords**] allergic rhinitis; data mining; network pharmacology; drug pair; Baizhi (*Angelicae Dahuricae Radix*); Xinyi (*Magnoliae Flos*); children

过敏性鼻炎又称变应性鼻炎,是特异性个体接触过敏原后由 IgE 介导的鼻黏膜慢性非感染性炎症疾病,临床上以鼻痒、喷嚏、鼻塞和流涕为典型特征^[1]。全世界范围内过敏性鼻炎的发病率逐年上升,全球的患者超过 5 亿^[2]。在儿童和青少年中尤其多发,流行病学显示过敏性鼻炎在 6~7 岁儿童的患病率为 8.5%,在 13~14 岁青少年群体中高达 14.6%^[3]。儿童过敏性鼻炎虽不属于危及生命的疾病,但此病有频繁及持续的鼻塞、流涕、打喷嚏等不适症状,还可引起腺样体肥大、哮喘等疾病,给患儿的生活、学习造成严重的影响,应积极予以治疗^[4]。西药多采用抗变应治疗,症状容易反复。与西药治疗相比,中药治疗具有选择性广、不容易耐药的优势,不仅能有效缓解鼻炎症状,不良反应少,还能增强患儿体质,减弱患儿的变应状态,在家长及患儿群体中广受好评。

韩斐教授为中国中医科学院广安门医院儿科主任、主任医师、博士研究生导师,从事中医儿科临床工作三十余年,主张内因与外因相结合,辨证候与辨脏腑相结合,从肺、心、肝、脾论治过敏性鼻炎的治疗方法^[5]。在小儿过敏性鼻炎的中医药治疗方面,积累了丰富的经验。韩斐教授认为小儿过敏性鼻炎属于中医学“鼻鼽”的范畴,鼻为肺窍,鼻之病变责之于肺,此外还与心、肝、脾相关。主要病机为肺窍不利,兼有心神失养、肝失调达、脾土不足。小儿“心常有余、肝常有余”的先天禀赋特点是发病的内因,同时“肺常不足、脾常不足”导致易感风邪、上袭肺窍为主要外因。用药以轻宣温润之品为主,疏散风邪,兼以疏肝健脾养心。

本研究采用回顾性研究,通过收集韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎的临床处方,借助数据挖掘手段和网络药理学研究方法,探讨总结其治疗过敏性鼻炎的用药特色与规律,初步阐述其药物的作用机制,丰富和发展中医药治疗过敏性鼻炎的手段。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2019 年 4 月至 2021 年 4 月于中国中医科

学院广安门医院韩斐教授门诊就诊的过敏性鼻炎患儿的初诊处方。

1.2 诊断标准

参照《儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[6]中推荐诊断标准:(1)症状:清水样涕、鼻痒、鼻塞、喷嚏等症状出现 2 项以上(含 2 项),每天症状持续或累计约 1 h 以上;(2)体征:常见鼻黏膜苍白、水肿,鼻腔水样分泌物;(3)皮肤点刺试验;(4)血清特异性 IgE 检测。具有上述临床表现(症状、体征),并同时具备皮肤点刺试验或血清特异性 IgE 检测 2 项中任何一项的阳性结果,方能确诊小儿过敏性鼻炎。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准;患者病例资料、处方记录完整;经韩斐教授诊治,采用口服汤剂或免煎颗粒剂治疗有效的病例。

1.4 排除标准

患儿依从性差,未按医嘱服药;出现严重的并发症或合并其他系统疾病。

1.5 处方数据库建立及数据规范化

根据本研究纳排标准,共筛选出 178 例过敏性鼻炎患儿病案。由双人将 178 例首诊处方标准化录入 Microsoft office Excel 2010 软件中建立数据库。所涉及的中药参照《中华人民共和国药典(2020 版)》^[7]及全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》^[8]统一规范名称,如:“枣仁”改为“酸枣仁”、“玉蝴蝶”改为“木蝴蝶”等。

1.6 数据挖掘

应用 Microsoft office Excel 2010 软件对 178 例首诊处方进行药物频数统计,筛选出处方中常用中药。应用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件中 Apriori 算法,对高频药物进行关联规则分析,设置相关系数筛选出处方中关联性强的核心药对。根据数据分析规律^[9],将 Apriori 算法相关参数设置为:最小支持度为 10%,最小置信度为 80%,最小提升度为 1,最大前项数为 2。运用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件中的皮尔逊相关系数进行系统聚类分析。

1.7 核心药对作用机制分析

以数据挖掘结果中核心药对为研究对象,利用中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TC MSP)(<http://tcmsp.com/tcmsp.php>)进行化合物的查询及筛选,然后借助 UniProt 数据库(<http://www.uniprot.org/>)中的 UniProt KB 查询靶点对应的基因,构建药物有效成分-靶点蛋白-基因数据库。以“allergic rhinitis”作为关键词,搜索 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)及 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>),检索及筛选靶点基因,得到过敏性鼻炎的疾病靶点,并与核心药对靶点取交集,筛选出核心药对与过敏性鼻炎的共同作用靶点。将交集靶点基因导入到 Cytoscape 3.7.1(www.cytoscape.org)软件,构建核心药对治疗过敏性鼻炎活性成分-靶点网络图。将交集靶点上传至 STRING 11.0 数据库(<http://stringdb.org/>),构建“核心药对-靶点-过敏性鼻炎”蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图。最后应用 Metascape(<http://metascape.org>)进行基因生物过程(GO)富集分析与信号通路(KEGG)富集分析,利用 R 语言对结果进行可视化处理,依据 $P < 0.05$ 筛选核心药对治疗过敏性鼻炎的靶点的生物过程及信号通路,进一步阐明该核心药对治疗过敏性鼻炎的作用机制。

2 结果

2.1 韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎处方数据挖掘

2.1.1 用药频次 韩斐教授 178 个首诊处方中共包含 192 种中药(3083 次),取用药频次在前 20 位的中药作为高频药物(频次 ≥ 40 次)。使用频次较高的前 5 位中药分别是辛夷(频次 164 次,92.14%)、白芷(频次 162 次,91.01%)、荆芥(频次 138 次,77.53%)、藿香(频次 127 次,71.35%)、桔梗(频次 125 次,70.23%)。见表 1。

2.1.2 关联规则 对高频药物(使用频次 ≥ 40 次)进行关联规则分析,根据预先参数设置,得到“频繁项集”即药物组合,进一步从中筛选出支持度 $\geq 70\%$ 的药物组合。综合频数统计及关联规则结果分析,可以得出白芷-辛夷为韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎的核心药对。见表 2 及图 1。

2.1.3 聚类分析 本研究选取用药频数排名前 20

表 1 韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎用药频次分析

编号	中药名称	频次/次	百分比/%
1	辛夷	164	92.14
2	白芷	162	91.01
3	荆芥	138	77.53
4	藿香	127	71.35
5	桔梗	125	70.23
6	苍耳子	119	66.85
7	藁本	116	65.17
8	龙骨	96	53.93
9	柴胡	93	52.25
10	羌活	91	51.12
11	酸枣仁	82	46.07
12	僵蚕	80	44.94
13	蔓荆子	72	40.45
14	木贼	58	32.58
15	太子参	58	32.58
16	木蝴蝶	57	32.02
17	钩藤	51	28.65
18	川芎	50	28.09
19	薄荷	45	25.28
20	蒺藜	43	24.16

表 2 韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎高频药物的频繁项集(支持度 $\geq 70\%$)

药物组合	支持度/%	置信度/%	提升度
辛夷→白芷	92.13	96.95	1.07
白芷→辛夷	91.01	98.15	1.07
荆芥→白芷	77.53	92.75	1.02
荆芥→辛夷	77.53	94.93	1.03
荆芥、辛夷→藿香	73.60	80.92	1.13
荆芥、辛夷→白芷	73.60	96.18	1.06
荆芥、白芷→辛夷	71.91	98.44	1.07
藿香→荆芥	71.35	86.61	1.12
藿香→白芷	71.35	92.91	1.02
藿香→辛夷	71.35	96.06	1.04
桔梗→荆芥	70.22	80.80	1.04
桔梗→白芷	70.22	91.20	1.00
桔梗→辛夷	70.22	92.00	1.00

位的高频药物进行聚类分析,采用组间链接法,距离测量选择平方欧式距离,输出树形图格式。在距离=25 时,结合临床经验将高频药物主要分为三大类,第一类:轻宣走肺之品(利窍或疏风),代表药物有白芷、辛夷、苍耳子、藁本、荆芥、羌活;第二类:调达肝木之品,代表药有柴胡、僵蚕、钩藤、薄荷;第三类:补益心脾之品,代表药物有煅龙骨、酸枣仁、太子参。见图 2。

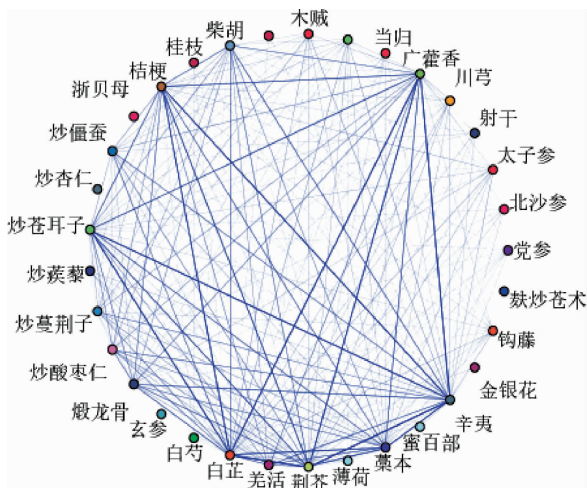


图1 178例过敏性鼻炎患儿首诊处方药物核心组合网状可视图

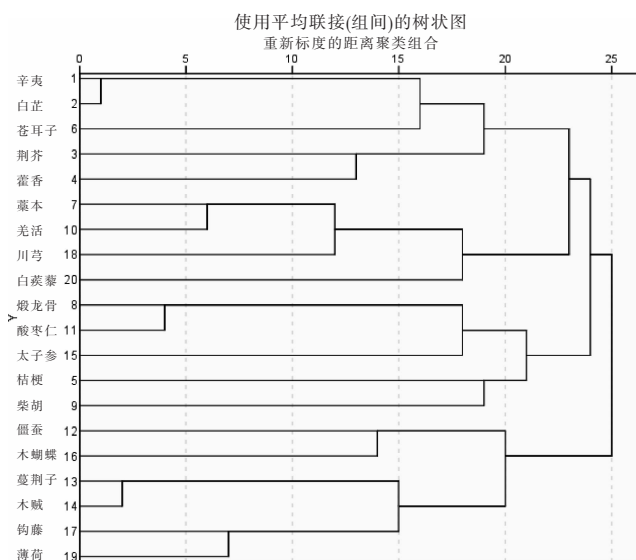


图2 高频药物聚类分析树状图

2.2 核心药对作用机制

2.2.1 白芷-辛夷主要化合物及靶点的筛选 检索TCMSP数据库中白芷-辛夷所有活性成分及其相关靶点,得到白芷活性成分22个、辛夷活性成分19个,去除重复值,发现白芷-辛夷药对含有活性成分31个。活性成分对应的药物作用靶点白芷有49个、辛夷29个,去除重复靶点,发现白芷-辛夷药对的作用靶点为60个。

2.2.2 白芷-辛夷与过敏性鼻炎共有靶点的筛选 通过对GeneCards和OMIM数据库检索去重得到过敏性鼻炎相关疾病靶点1981个,将60个白芷-辛夷药对的作用靶点与1981个过敏性鼻炎相关疾病靶点两者取交集,运用R语言绘制韦恩图,获得白芷-辛夷药对与过敏性鼻炎共有靶点22个。见图3。

2.2.3 白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎活性成分-靶点

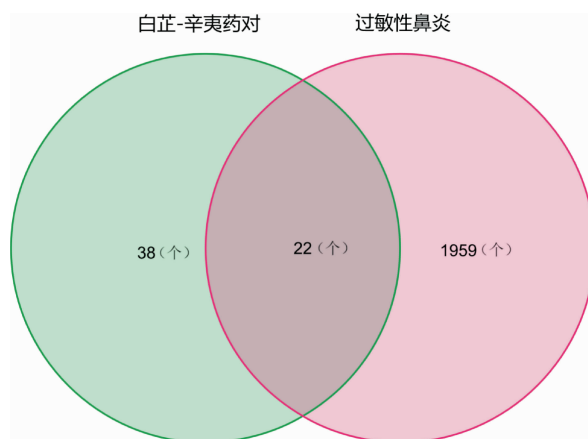


图3 白芷-辛夷与过敏性鼻炎共有靶点韦恩图

网络图 将31个有效活性成分与22个共有作用靶点导入Cytoscape 3.7.1,生成白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎活性成分-靶点网络图,见图4。分析发现,化合物MOL000358(β -谷甾醇)的靶点最多,共有14个;其次是MOL000449(豆甾醇)9个,推测这两个化合物可能是白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎的核心成分。另外从结果可分析出在22个作用靶点中有11个靶点与2种或2种以上活性成分相连,充分表明了白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎多成分、多靶点的特点。

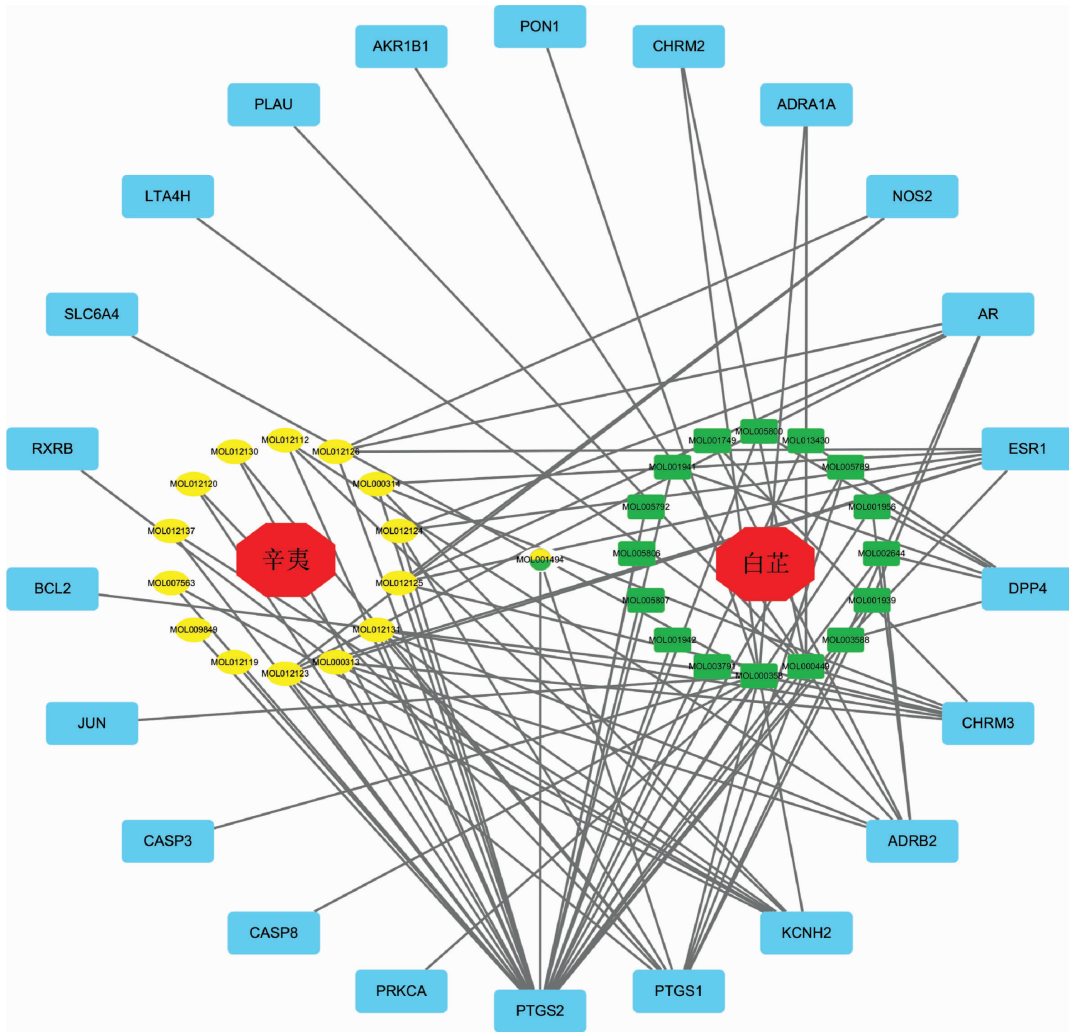
2.2.4 PPI网络与核心靶点分析 应用STRING数据库对得到的共有靶点绘制PPI互作网络图,得出白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎的靶点蛋白31个。其中Degree值大于5的靶点被认为是核心靶点,包括FADD、CASP8、TNFRSF10A、TNFRSF10B、CASP3、PTGS2、FOS、AR、BID、BCL2、ESR1、JUN、SERPINE1等,推测这些靶点可能是白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎的主要靶点。见图5。

2.2.5 生物过程及通路富集结果 通过Metascape对22个白芷-辛夷与过敏性鼻炎交集基因进行分析,结果显示,白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎主要通过参与调节平滑肌收缩、应对氧水平下降等生物过程,见图6。进一步KEGG分析结果显示,白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎主要涉及钙信号通路、凋亡信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路等,见图7。

3 讨论

3.1 病因病机与处方规律

中医学治疗过敏性鼻炎历史悠久,早在《礼记·月令》中就有关于本病的记载:“季秋行夏令,则其大水,冬藏殃败,民多飢嚏”^[10]。韩教授结合小儿的生



注:黄色表示辛夷化合物,绿色表示白芷化合物,红色代表药物名称,蓝色代表作用靶点

图4 白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎活性成分-靶点网络图

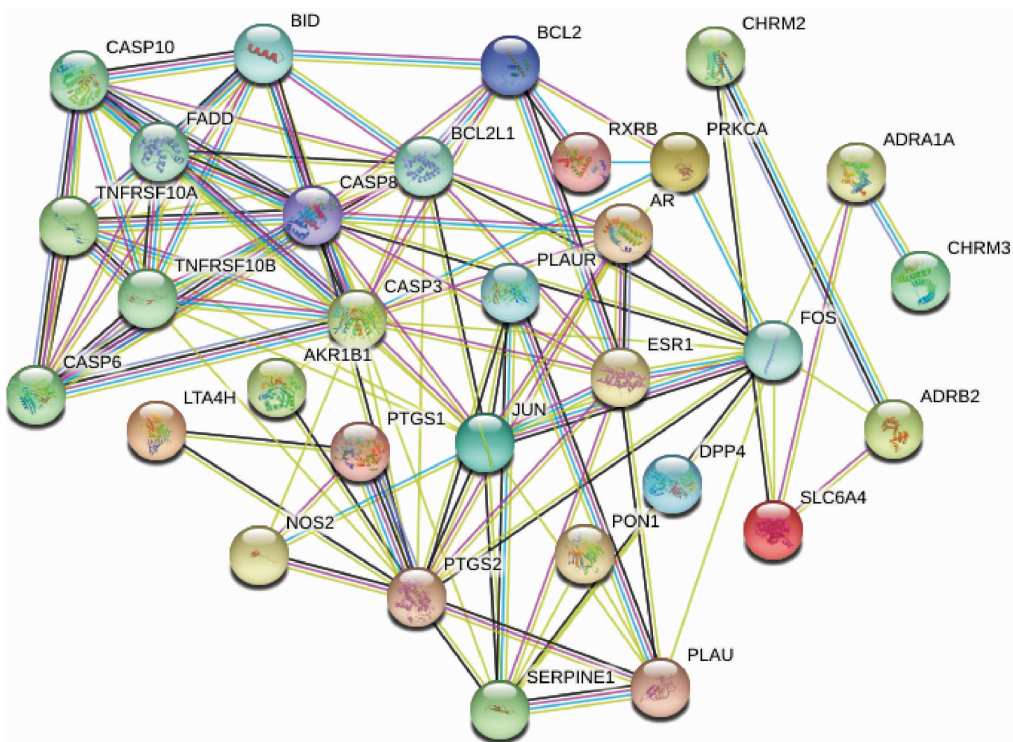


图5 白芷-辛夷与过敏性鼻炎重叠靶基因的PPI网络图

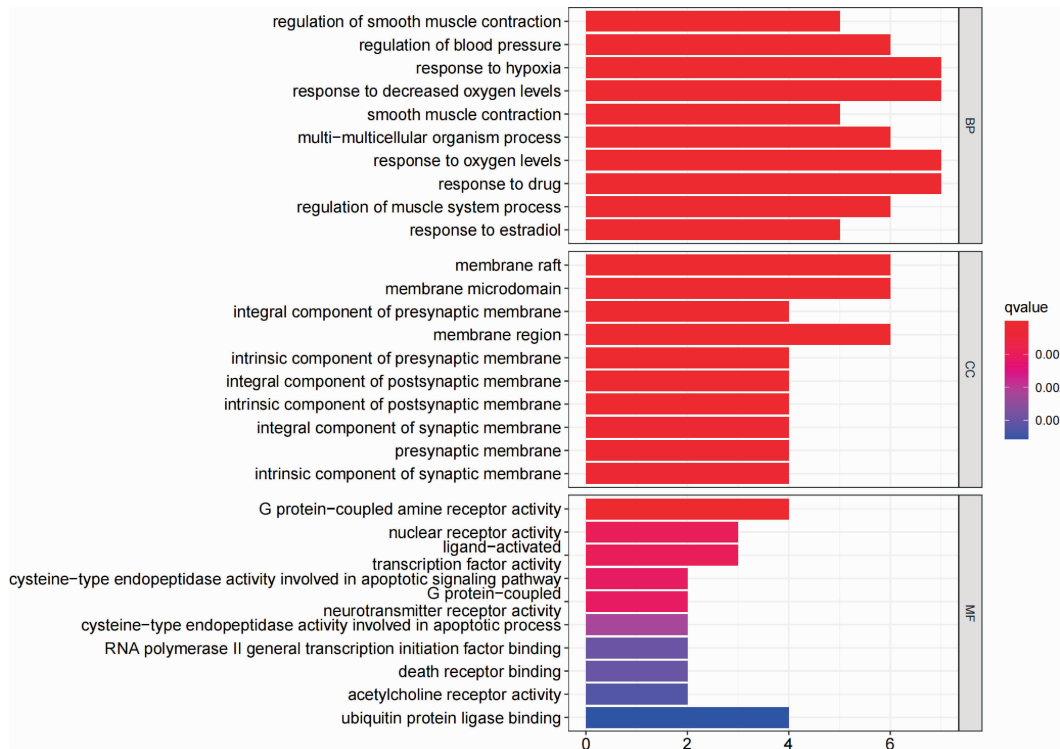


图 6 GO 富集分析结果

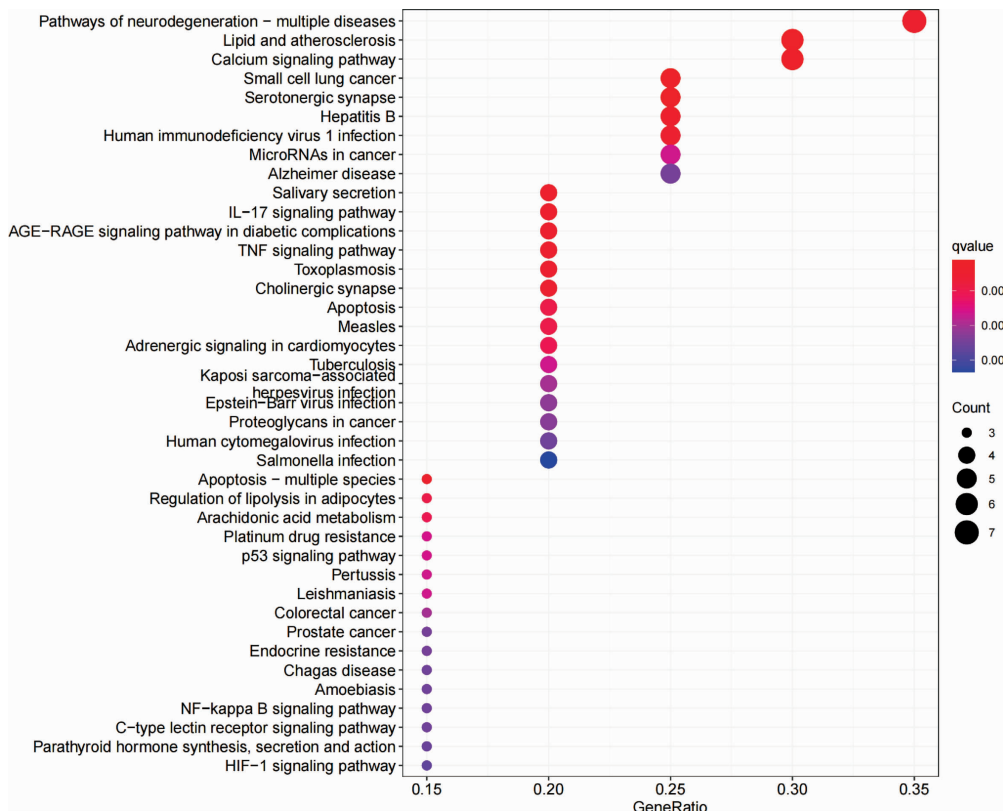


图 7 KEGG 信号通路富集分析结果

理病理特点和临床经验认为过敏性鼻炎病在肺、心、肝、脾,关键在肺。肺主一身之气,掌管呼吸,鼻作为气体出入的通道,与肺直接相连,鼻的生理功能有赖于肺气调和,如《灵枢·脉度》所言:“肺气通于鼻,肺和则鼻能知香臭矣”。小儿心、肝有余而肺、脾不足。

先天体质虚弱,或后天脾胃失养,土不生金致肺气表虚,外邪侵袭则肺气郁闭,肺窍为之壅塞,表现为鼻塞、喷嚏、流涕。肺气虚,则心火克伐太过,表现为患儿哭闹、易激惹烦躁、夜睡不安。心、鼻亦存在相关性,正如《难经·四十难》谓:“鼻者,肺之候,而反知香

臭,其意何也……心主臭,故令鼻知香臭”,即鼻为肺窍,而其用属心。肺金气机不利,进一步影响肝木,从而表现为情绪变化时症状加重^[11]。本研究利用数据挖掘关联规则方法,得到韩斐教授临床治疗小儿过敏性鼻炎的用药配伍特点。在治疗上以宣通鼻窍、祛风理肺为处方核心,用药如白芷、辛夷、苍耳子、荆芥、桔梗;佐以养心安神或镇心安神,用药如龙骨、牡蛎、酸枣仁之品;再兼以疏风理脾或补脾益气之法,用药如藿香、太子参、党参等;少佐调达肝木、平息肝风之品,用药如柴胡、僵蚕、钩藤、薄荷等。

3.2 核心药对分析

本研究运用关联规则的数据挖掘手段,得到支持度高达 92.13%的核心药对白芷-辛夷。纵观古今,白芷-辛夷药对并非新创,《济生方》中治疗“鼻渊”的经典方剂苍耳子散(辛夷、白芷、苍耳子、薄荷)中同样可见二药配伍相用,再如《医灯续焰·卷十八(补遗)·鼻·附方》所载:“芷夷散治鼻流浊涕(白芷、辛夷、苍耳仁、薄荷为末。每二钱,葱、茶清调服)”。后世国医大师干祖望尤善用苍耳子散,分析其治疗鼻渊的处方可见白芷、辛夷、苍耳子的用药频次位列前 3^[12],且运用于临床上疗效显著^[13]。一项关于治疗过敏性鼻炎的国家专利中药复方的数据挖掘显示:220 个中药复方共涉及中药 641 味,其中防风、白芷、辛夷的使用频次位居前 3,且核心药物和关键药物中均包含辛夷、白芷^[14]。白芷味辛、性温,归胃、大肠、肺经,功效散风除湿、宣肺通窍,为临床治疗鼻炎的首选药味。《本草经百种录》曰:“凡驱风之药,未有不枯耗精液者,白芷极香,能驱风燥湿,其质又极滑润,能和利血脉,而不枯耗。”可见白芷功效芳香通窍而不伤阴,正合小儿纯阳体质。小儿过敏性鼻炎为本虚标实之症,内因为脏腑亏损、正气不足,外因多为外邪侵袭等诱因引动发作。当寒邪犯及鼻窍,邪正相搏,津液停聚,鼻窍壅塞,则见突发鼻鼽症状,白芷解表散寒、宣鼻通窍并能燥湿^[15]。现代动物实验研究也表明,白芷能有效缓解过敏性鼻炎小鼠的症状,减轻其鼻黏膜组织损伤,其机制可能与下调 Th17 比例,上调 Treg 比例,恢复 Th17/Treg 平衡有关^[16]。辛夷与白芷功效类似,二者相须使用,可增强宣鼻通窍之功。辛夷挥发油可通过影响 IL-12、IFN- γ 水平调节外周血组胺含量,减轻炎症反应,从而改善过敏性鼻炎大鼠鼻部症状^[17];辛夷超临界萃取物和水蒸

气蒸馏提取物均能有效改善豚鼠过敏性鼻炎症状,减轻鼻黏膜病理性改变^[18]。因此,白芷、辛夷不仅能有效改善过敏性鼻炎临床症状,其药物有效成分与疾病靶点之间还可能存在关系。

3.3 机制初步探讨

过敏性鼻炎的发生与系列细胞因子及炎症因子相关。在致敏阶段,外界过敏原初次接触鼻腔黏膜,在抗原递呈细胞的作用下,辅助性 T 细胞(TH0 细胞)分化为 TH2 细胞,由 TH2 细胞分泌白介素等细胞因子,促使 B 细胞分化成浆细胞产生特异性 IgE。在激发阶段,人体再次与相同过敏原接触后,过敏原马上与特异性 IgE 结合,产生病理性免疫应答反应^[19]。参与过敏性鼻炎发病机制的各种生物标记物反映了过敏性鼻炎患者的内在特征,对分子机制以及药物作用靶点的研究能够为过敏性鼻炎提供精准治疗^[20]。为了进一步探究白芷-辛夷药对干预小儿过敏性鼻炎的潜在作用机制,借助网络药理学平台,通过成分筛选和靶点预测,构建白芷-辛夷药对成分靶点相互作用网络,并分析药对中的重要化学成分和靶点相关信号通路。结果表明,白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎活性成分-靶点交互网络图中重要的活性成分有 MOL000358(β -谷甾醇)、MOL000449(豆甾醇)等。 β -谷甾醇因在各项研究中表现出较好的疗效逐步成为基础研究的焦点之一,研究表明其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌等生物活性^[21]。Liao 等^[22]发现 β -谷甾醇可通过抑制表皮细胞、巨噬细胞中炎症小体 NLRP3 的激活,来抑制 CAS1 的产生及 MAPK 信号通路的活化,导致细胞中的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 生成显著减少从而起到抗炎作用。研究表明豆甾醇也有类似的作用,能够显著降低炎症因子 IL-1 β 、IL-6 等^[23]。通过生物功能富集对 22 个白芷-辛夷药对作用靶点进行分析,发现其可通过调节平滑肌收缩、应对氧水平下降等生物过程来治疗过敏性鼻炎。KEGG 通路富集分析显示,白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎的主要信号通路涉及钙离子信号通路、凋亡信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路等。研究表明,过敏性鼻炎与 Th17 细胞、调节性 T 细胞之间的失衡密切相关,Th17 通过分泌 IL-17 造成组织损伤和炎性细胞浸润^[24]。临床众多研究表明,对照组中的过敏性鼻炎患者外周血的 Th17 细胞水平和 IL-17 水平显著高于健康人^[25]。TNF 作为一种关

键的炎症细胞因子,可通过 TNF 信号通路诱导细胞炎症发生,与鼻炎的发生机制有一定的关系^[26]。已有研究表明,TH2 可选择性表达钙离子相关通路,进而影响钙离子信号转导和细胞因子的产生,并且阻断该通路可有效防治哮喘^[27]。因此,IL-17 信号通路、TNF 信号通路以及钙离子信号通路可能是白芷-辛夷药对治疗过敏性鼻炎的靶信号通路。

本研究通过数据挖掘与网络药理学研究方法,总结韩斐教授治疗小儿过敏性鼻炎的临床用药,并对核心药对白芷-辛夷治疗过敏性鼻炎的化学成分、靶点、通路之间进行研究,为小儿过敏性鼻炎的免疫精准治疗提供参考。但白芷-辛夷药对治疗过敏性鼻炎的机制还有待进一步细胞实验或动物实验的验证。

参考文献

- [1] 乔菁,杨扬,余咏梅.过敏性鼻炎机制研究和治疗的新进展[J].中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2021,36(1):166-168,188.
- [2] BROZEK J L, BOUSQUET J, AGACHE I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 140(4): 950-958.
- [3] BOUSQUET J, ANTO J M, BACHERT C, et al. Allergic rhinitis[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020, 6(1): 1-17.
- [4] 王智楠.《儿童过敏性鼻炎诊疗:临床实践指南》治疗部分解读[J].中国实用儿科杂志,2019,34(3):192-196.
- [5] 李霁,韩斐.258例抽动障碍与慢性鼻炎共存的发病机制探讨[J].世界科学技术-中医药现代化,2013,15(6):1364-1369.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.过敏性鼻炎诊断和治疗指南(2009年,武夷山)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(12):977-978.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [8] 钟赣生.全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材·中药学[M].10版.北京:中国中医药出版社,2016.
- [9] 陈擎文.数据挖掘技术在古代名中医中风医案之应用研究[J].中华中医药学刊,2008,26(10):2254-2257.
- [10] 俞婷婷,苏奔,罗毅.国医大师干祖望治疗鼻渊经验[J].云南中医药杂志,2020,41(10):1-3.
- [11] 陈子灵,朱沁泉,张涤.张涤教授分期辨证论治小儿鼻后滴漏综合征临床经验[J].湖南中医药大学学报,2020,40(12):1479-1482.
- [12] 杨朝杰,骆贻韵,李云英.基于关联规则分析名老中医干祖望教授治疗鼻渊病的用药规律[J].按摩与康复医学,2015,6(15):78-79.
- [13] 孙珊,招敏娟,梁佩玲,等.干祖望脱敏汤合苍耳子散治疗过敏性鼻炎临床观察[J].光明中医,2020,35(7):992-995.
- [14] 刘金垒,但文超,何庆勇,等.基于国家专利中药复方治疗过敏性鼻炎用药规律与机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(8):134-139.
- [15] 岑经途,贺雪成,阮岩.过敏性鼻炎的中医治疗概述[J].中医耳鼻喉科学研究,2019,18(3):1-5.
- [16] 龙彤,宋鹏,梁山.白芷乳剂对过敏性鼻炎小鼠血清细胞因子及鼻黏膜中 Th17/Treg 平衡的影响[J].现代免疫学,2020,40(5):402-407.
- [17] 管政,马小卓,吕圭源,等.辛夷挥发油对过敏性鼻炎大鼠 IL-12、IFN- γ 及组胺的影响[J].中药药理与临床,2011,27(2):70-72.
- [18] 徐群英,董淳,洪俊荣.辛夷提取物对过敏性鼻炎、P物质及其受体 mRNA 表达的影响[J].中药药理与临床,2004,20(3):14-16.
- [19] 李华斌.过敏性鼻炎的发病机制及诊治进展[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,49(4):347-352.
- [20] DE GREVE G, HELTINGS P W, FOKKENS W J, et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases[J]. *Clin Transl Allergy*, 2017, 7:22.
- [21] 陈元堃,曾奥,罗振辉,等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J].广东药科大学学报,2021,37(1):148-153.
- [22] LIAO P C, LAI M H, HSU K P, et al. Identification of β -sitosterol as in vitro anti-inflammatory constituent in *Moringa oleifera*[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(41): 10748-10759.
- [23] 冯思敏,宁可,邵平,等. β -谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J].中国粮油学报,2018,33(12):80-86,94.
- [24] WEI P, HU G H, KANG H Y, et al. An aryl hydrocarbon receptor ligand Acts on dendritic cells and T cells to suppress the Th17 response in allergic rhinitis patients[J]. *Laboratory Investigation*, 2014, 94(5): 528-535.
- [25] 林向华,王英,肖旺贤,等.Th17细胞在慢性鼻炎常见病中的表达及意义[J].中国卫生检验杂志,2015,25(7):913-916.
- [26] CHEN S Z, CHEN G R, SHU S, et al. Metabolomics analysis of baicalin on ovalbumin-sensitized allergic rhinitis rats[J]. *Royal Society Open Science*, 2019, 6(2): 181081.
- [27] CABRAL M D, PAULET P E, ROBERT V, et al. Knocking down Cav1 calcium channels implicated in Th2 cell activation prevents experimental asthma[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, 181(12): 1310-1317.

(本文编辑 苏维)