

本文引用:申林强,章淑薇,邓鑫杰,靳陈丽芸,刘欣汝,刘碧源.基于网络药理学与分子对接技术探讨桔梗元参汤治疗过敏性鼻炎的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2022,42(8):1310-1318.

基于网络药理学与分子对接技术探讨桔梗元参汤 治疗过敏性鼻炎的作用机制

申林强,章淑薇,邓鑫杰,靳陈丽芸,刘欣汝,刘碧源*
(湖南中医药大学医学院,湖南长沙 410208)

〔摘要〕 **目的** 运用网络药理学与分子对接技术探讨桔梗元参汤治疗过敏性鼻炎的作用机制。**方法** 应用中药药理学分析平台(TCMSP)和 PubChem 筛选桔梗元参汤的活性化合物和作用靶点。通过 GeneCards 数据库获取过敏性鼻炎疾病靶点。运用 Cytoscape 建立桔梗元参汤治疗过敏性鼻炎的单药化合物-靶标-疾病的相互作用网络,并通过 STRING 和 DAVID 数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用网络、GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析,运用 Autodock Vina 软件进行分子对接验证。**结果** 网络药理学分析结果显示,筛选得到桔梗元参汤活性成分 98 个,药物靶点 339 个,疾病靶点 2206 个。将药物靶点和疾病靶点相互映射得到 120 个共有靶点。药物核心成分为槲皮素、木犀草素、黄芩素和儿茶素等,药物作用核心靶点主要为 STAT3、JUN、MAPK1 和 IL-6 等。GO 富集分析得到 2232 个条目,KEGG 通路富集分析确立了 165 条相关通路,主要包括 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、C 型凝集素受体信号通路和 HIF-1 信号通路等。分子对接结果显示药物主要活性成分与核心靶点结合活性良好。**结论** 通过网络药理学研究发现,桔梗元参汤可能通过 AGE-RAGE、IL-7 和 TNF 等信号通路影响 STAT3、JUN 和 MAPK1 等靶蛋白的表达,发挥多靶点和多途径治疗过敏性鼻炎的作用。

〔关键词〕 过敏性鼻炎;桔梗元参汤;信号通路;网络药理学;分子对接

〔中图分类号〕R285.5

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.08.013

Mechanism of Jiegeng Yuanshen Decoction on allergic rhinitis based on network pharmacology and molecular docking technology

SHEN Linqiang, ZHANG Shuwei, DENG Xinjie, JIN Chenliyun, LIU Xinru, LIU Biyuan*

(School of Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the mechanism of Jiegeng Yuanshen Decoction on allergic rhinitis by network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active compounds and related targets of Jiegeng Yuanshen Decoction were screened by traditional Chinese medicines systems pharmacology platform (TCMSP) and PubChem database. The targets of allergic rhinitis were obtained from GeneCards database. The interaction network of Jiegeng Yuanshen Decoction on single drug compound-target-disease was established by Cytoscape. The protein-protein interaction network, GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis were carried out through STRING and DAVID databases. Autodock Vina software was used for molecular docking. **Results** The results of network pharmacological analysis showed that 98 active components and 339 corresponding drug targets of Jiegeng Yuanshen Decoction were screened. A total of 2206 allergic rhinitis targets were obtained. Drug targets and disease targets were mapped to

〔收稿日期〕2022-01-18

〔基金项目〕湖南省教育厅科研项目一般项目(17C1195);湖南中医药大学大学生创新创业训练计划(X201910541051);湖南中医药大学重点学科《基础医学》。

〔第一作者〕申林强,男,本科生,研究方向:中药对免疫相关疾病的作用和机制研究。

〔通信作者〕* 刘碧源,博士,女,副教授,E-mail:48149107@qq.com。

each other to get 120 common targets. The core ingredients were quercetin, luteolin, baicalein, catechinic acid. STAT3, JUN, MAPK1 and IL-6 were the core targets in the treatment of allergic rhinitis. A total of 2232 items were identified by GO enrichment analysis, and 165 related pathways were identified, which mainly included AGE-RAGE signaling pathway, IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway and HIF-1 signaling pathway. The outcomes of molecular docking demonstrated that the main active components of the drug had good binding activity with the core targets. **Conclusion** Through the network pharmacology research, it is found that Jiegeng Yuanshen Decoction may affect the expression of target proteins such as STAT3, JUN and MAPK1 through AGE-RAGE, IL-7 and TNF signaling pathway, and play the role of multi-target and multi-channel treatment of allergic rhinitis.

[**Keywords**] allergic rhinitis; Jiegeng Yuanshen Decoction; signaling pathway; network pharmacology; molecular docking

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)又称变应性鼻炎,全世界约有6亿人患病且呈流行增加的趋势,欧美国家AR的患病率为10%~40%^[1]。我国近20年成人和儿童AR的流行都呈上升趋势,有研究报道,成人AR的患病率为17.6%^[2]。AR主要由IgE介导的一种速发型超敏反应性疾病,临床表现为鼻塞、鼻痒、打喷嚏和流鼻涕等,其病因尚不完全清楚^[3]。目前,AR的治疗方式以抗过敏药缓解症状为主,不能彻底治愈,复发率较高^[4]。

中医药具有安全、毒副作用小和复发率低等优点,从而被广泛用于AR的治疗^[5]。AR在中医学归为“鼻鼽”范畴,临床以肺气虚寒证多见。张仲景对本病有“清出”和“善嚏”的描述,认为寒邪收引、肺气不宣、津液不布则清出,阴阳互引、正邪相争则善嚏^[6]。桔梗元参汤出自清朝名医黄元御的《四圣心源》,全方由桔梗、元参、法半夏、茯苓、苦杏仁、陈皮、生姜和甘草8味药组成,通过调理脾胃气机升降,使胃气降浊,脾气升清,补足正气,从而祛除外邪达到治疗AR的目的^[7]。其中,桔梗可开肺气、解毒排脓,元参润燥解毒,苦杏仁、橘皮清理肺气、化痰降逆,半夏和胃降逆,茯苓助升脾气去除水湿,甘草补脾胃,生姜散寒。临床应用桔梗元参汤治疗AR可获得良好的治疗效果^[8-10],高健美等^[11]对其作用机制进行了初步研究,发现桔梗元参汤能降低AR小鼠鼻黏膜中p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和黏膜黏蛋白5AC(mucin 5AC, MUC5AC)的表达,通过调控p38MAPK/COX-2信号转导途径而发挥作用。但是尚未见桔梗元参汤治疗AR的作用靶点及分子机制研究。

网络药理学是通过计算机软件和生物数据库,分析疾病的相关基因与药物靶点之间的生物网络关

系,特别适用于中药及复方作用机制的研究^[12]。由于桔梗元参汤组成成分复杂,治疗AR的机制还未完全了解清楚。因此,本研究拟通过网络药理学探究桔梗元参汤的活性成分以及疾病的相关靶点,构建桔梗元参汤活性成分-靶点-AR网络,探究桔梗元参汤治疗AR的作用机制,为桔梗元参汤的临床应用及机制研究提供一定分子基础。

1 材料与方法

1.1 桔梗元参汤活性成分的检索

通过TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)数据库分别以桔梗、元参、苦杏仁、陈皮、法半夏、茯苓、甘草和生姜为关键词检索桔梗元参汤的活性成分。参考药代动力学ADME参数,以口服生物利用度口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、化合物类药性(drug likeness, DL)≥0.18为条件进行药物活性成分的筛选^[13]。

1.2 桔梗元参汤活性成分靶点和AR靶点的预测

通过PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库检索到的活性成分2D和3D结构,导入pharmMapper(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)数据库预测活性成分的相关靶点。通过OMIM(<https://omim.org/>)、NCBI Gene(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)和GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库获取AR相关靶点。将桔梗元参汤活性成分靶点与AR疾病靶点相互映射,获得桔梗元参汤活性成分靶点-AR疾病靶点。

1.3 桔梗元参汤靶点相互作用网络构建

将桔梗元参汤活性成分靶点-AR疾病靶点导入STRING(<https://STRING-db.org/>),得到蛋白质-蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI)。将该蛋白质网络导入Cytoscape 3.8.1

软件,采用 Network analyzer 计算 Degree 值,获得桔梗元参汤治疗 AR 的关键靶点,构建桔梗元参汤-成分-靶点-AR 网络模型。通过 Network Analyzer 软件对构建的网络模型进行深度分析。

1.4 桔梗元参汤治疗 AR 功能和通路富集分析

将 PPI 中的靶点导入 DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>),对桔梗元参汤治疗 AR 的相关靶点进行 GO 富集和 KEGG 通路富集分析,明确桔梗元参汤治疗 AR 的相关活性成分与靶点在细胞内发生反应的位置、涉及的分子功能和生物学过程。

1.5 分子对接

通过 PubChem 数据库下载化合物 3D 结构 SDF 格式,并利用 PDB(<https://www.rcsb.org/>)筛选并下载分辨率小于 2.5Å 的靶点的结晶复合式,采用 Autodock Vina 软件进行分子对接,删除靶点内水分子,添加氢

原子,抽取蛋白原配体,生成对接空腔。运用 PyMol 2.4.0 对分子对接的结果进行可视化处理,通过观察对接亲和力得分来反映分子间结合的稳定性。

2 结果

2.1 桔梗元参汤活性成分筛选及靶点预测

通过 TCMS 数据库检索桔梗元参汤中的所有成分。获取桔梗元参汤含活性成分 155 个,其中桔梗 7 个、元参 9 个、苦杏仁 19 个、橘皮 5 个、半夏 13 个、茯苓 15 个、甘草 92 个、生姜 5 个,有 11 个为共有活性成分。根据桔梗元参汤活性成分进行作用靶点预测,删除冗余和无靶点活性成分,筛选出 98 个活性成分,对应靶点 239 个。桔梗元参汤的主要活性成分见表 1。

2.2 AR 相关靶点的筛选

通过 NCBI Gene、GeneCards 和 OMIM 数据库

表 1 桔梗元参汤治疗 AR 的主要活性成分

编号	活性成分	来源	编号	活性成分	来源
M1	Acacetin	桔梗	M31	(3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxy benzyl) piperazine-2,5-quinone	半夏
M2	Spinasterol	桔梗、苦杏仁	M32	Beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9	半夏
M3	Cis-Dihydroquercetin	桔梗	M33	Ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	茯苓
M4	Luteolin	桔梗	M34	Pachymic acid	茯苓
M5	Sugiol	元参	M35	Hederagenin	茯苓
M6	Beta-sitosterol	元参、半夏、生姜	M36	Inermine	甘草
M7	Sitosterol	元参、苦杏仁、橘皮、甘草	M37	Liquiritigenin	甘草
M8	Harpagoside-qt	元参	M38	Jaranol	甘草
M9	Estrone	苦杏仁	M39	Medicarpin	甘草
M10	Stigmasterol	苦杏仁、半夏、生姜	M40	Isorhamnetin	甘草
M11	Gondoic acid	苦杏仁、半夏	M41	Lupiwighteone	甘草
M12	Cholesterol	苦杏仁	M42	7-Methoxy-2-methylisoflavone	甘草
M13	Mairin	苦杏仁、甘草	M43	Formononetin	甘草
M14	(+)-Catechin	苦杏仁	M44	Calycosin	甘草
M15	Glycyrol	苦杏仁、甘草	M45	Kaempferol	甘草
M16	Licochalcone B	苦杏仁	M46	Licoricone	甘草
M17	Liquiritin	苦杏仁、甘草	M47	Gancaonin A	甘草
M18	Glabridin	苦杏仁、甘草	M48	Gancaonin B	甘草
M19	Phaseol	苦杏仁、甘草	M49	3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	甘草
M20	Machiline	苦杏仁	M50	5,7 -Dihydroxy -3 -(4 -methoxyphenyl) -8 -(3 -methylbut -2 -enyl) chromone	甘草
M21	l-SPD	苦杏仁	M51	2 -(3,4 -Dihydroxyphenyl) -5,7 -dihydroxy -6 -(3 -methylbut -2 -enyl) chromone	甘草
M22	Naringenin	橘皮、甘草	M52	Glycyrin	甘草
M23	Hesperidin	橘皮	M53	Licocoumarone	甘草
M24	Citromitin	橘皮	M54	Licoisoflavone	甘草
M25	Nobiletin	橘皮	M55	Licoisoflavone B	甘草
M26	24-Ethylcholest-4-en-3-one	半夏	M56	Licoisoflavanone	甘草
M27	Cavidine	半夏	M57	Shinpterocarpin	甘草
M28	Baicalein	半夏	M58	(E)-3-[3,4-Dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl) phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	甘草
M29	Coniferin	半夏			
M30	10,13-Cicosadienol	半夏			

续表 1

编号	活性成分	来源	编号	活性成分	来源
M59	Licopyranocoumarin	甘草	M79	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	甘草
M60	Glyzaglabrin	甘草	M80	Inflacoumarin A	甘草
M61	Glabranin	甘草	M81	Kanzonol F	甘草
M62	Glabrene	甘草	M82	6-Prenylated eriodictyol	甘草
M63	Glabrone	甘草	M83	7,2',4'-Trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	甘草
M64	1,3-Dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	甘草	M84	7-Acetoxy-2-methylisoflavone	甘草
M65	1,3-Dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	甘草	M85	8-Prenylated eriodictyol	甘草
M66	Eurycarpin A	甘草	M86	Vestitol	甘草
M67	(-)-Medicocarpin	甘草	M87	Gancaonin G	甘草
M68	Sigmoidin-B	甘草	M88	Gancaonin H	甘草
M69	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) chroman-4-one	甘草	M89	Licoagrocarpin	甘草
M70	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl) chroman-4-one	甘草	M90	Glyasperins M	甘草
M71	Isoglycyrol	甘草	M91	Glycyrrhiza flavonol A	甘草
M72	Isolicoflavonol	甘草	M92	Licoagroisoflavone	甘草
M73	Isoformononetin	甘草	M93	Odoratin	甘草
M74	1-Methoxyphaseollidin	甘草	M94	Xambioona	甘草
M75	Quercetin der.	甘草	M95	Dehydroglyasperins C	甘草
M76	3'-Hydroxy-4'-O-Methylglabridin	甘草	M96	Quercetin	甘草
M77	Licochalcone a	甘草	M97	6-Methylgingediacetate2	生姜
M78	3'-Methoxyglabridin	甘草	M98	Curcumol	生姜

获取 AR 相关的靶点。删除重复,得到 AR 相关基因 2206 个,再经 UniProt 数据库进行转化。

2.3 桔梗元参汤活性成分-AR 疾病靶点的预测

将桔梗元参汤活性成分对应的 239 个靶点与 AR2206 个靶点相互映射,绘制韦恩图,得到共有靶点 120 个。详见图 1。

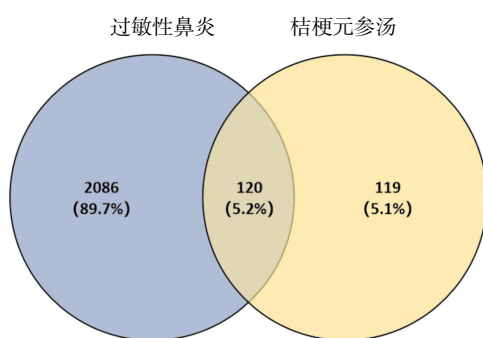


图 1 桔梗元参汤活性成分对应靶点-AR 相关靶点韦恩图

2.4 桔梗元参汤活性成分靶点-AR 靶点的 PPI 网络

将桔梗元参汤活性成分所对应的 239 个靶点基因与 AR 相关的 2206 个靶基因相互映射,得到 120 个共有靶点基因。将靶点基因导入 STRING 数据库,构建 PPI 网络,删除网络中断开连接的节点,并通过 Cytoscape 3.8.1 将 PPI 网络可视化,颜色深浅和形状大小与该基因在网络中的作用强弱呈正比,结果表明 STAT3、JUN、MAPK1 和 IL-6 等为桔梗元参汤

治疗 AR 的核心靶点。详见图 2。

2.5 桔梗元参汤-成分-靶点-AR 网络构建

采用 Cytoscape 3.8.1 软件进行网络分析,结果如图 3 所示。该网络中共有 218 个节点(98 个成分节点和 120 个靶点节点)和 1398 条边。

2.6 桔梗元参汤成分-AR 靶点的 GO 功能富集分析

通过对桔梗元参汤活性成分-AR 靶点进行 GO 功能富集分析。确定了 2232 个 GO 条目($P < 0.05$)。其中,生物过程(Biological process, BP)主要涉及对脂多糖的反应、对细菌来源分子的反应和对抗生素的反应等 2052 个;细胞组成(cellular component, CC)主要包括膜筏、膜微区和膜区等 52 个;分子功能(molecular function, MF)主要涉及细胞因子活性、细胞因子受体结合和核受体活性等 128 个。根据 P 值大小筛选出排名前 10 位的功能分析,详见图 4。

2.7 桔梗元参汤活性成分-疾病靶点的 KEGG 通路富集分析

通过对桔梗元参汤活性成分-AR 靶点进行 KEGG 通路富集分析。限定 $P < 0.05$, 获得 165 条富集结果。根据 P 值的大小得到排名前 20 的代谢通路,包括 AGE-RAGE、IL-17、TNF、HIF-1、PI3K-Akt 等通路。详见图 5-6。

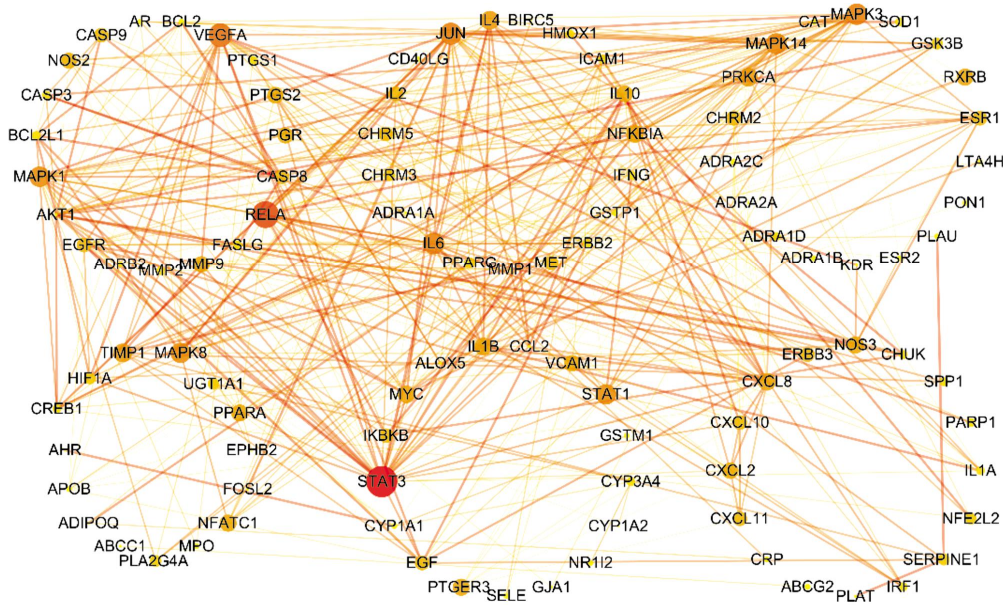


图2 桔梗元参汤成分-AR靶点的相互作用网络可视化

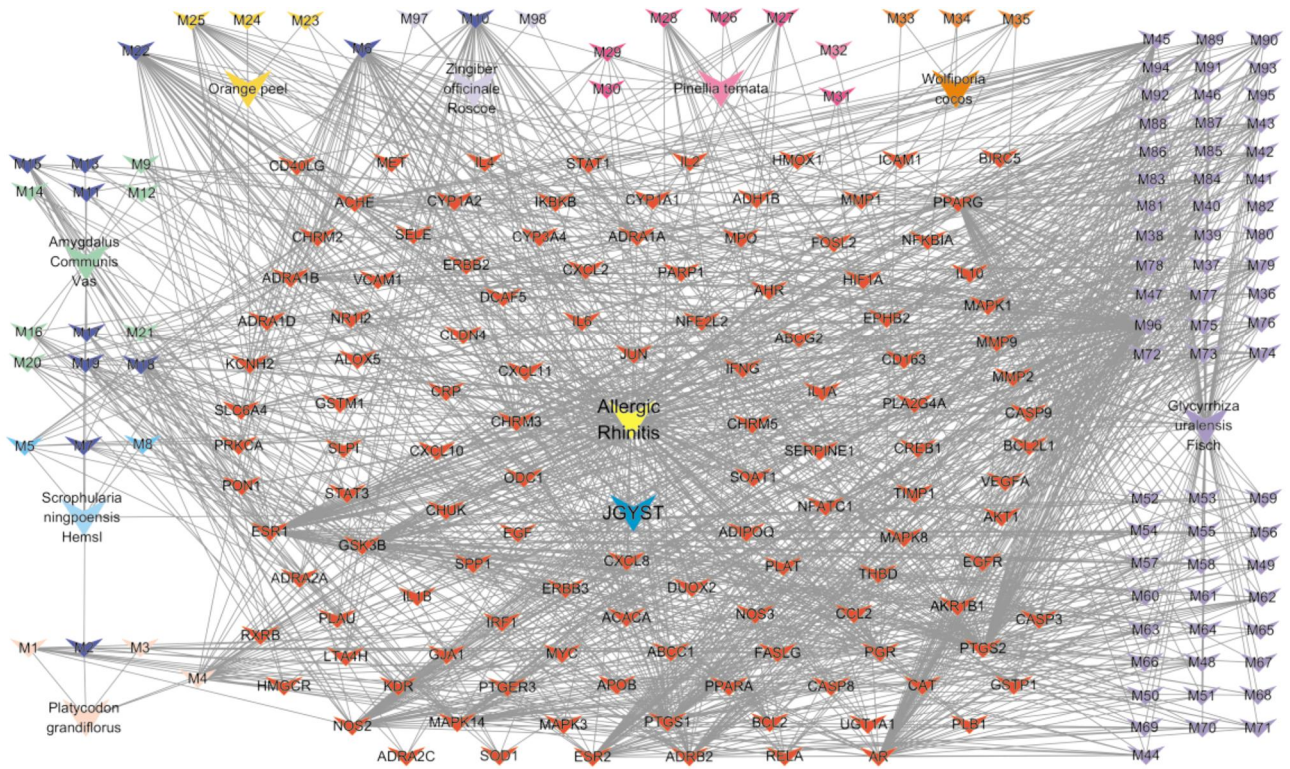


图3 桔梗元参汤-活性成分-靶点-AR网络

注:成分以 M1~M98 表示,红色为活性成分-AR 靶点,药物周围分子为单味中药的成分,深蓝色为多味中药的共有成分。

2.8 分子对接分析

将桔梗元参汤中几味重要中药的主要成分β谷甾醇、茯苓酸、橙皮苷和姜醇与核心靶点的对接结果通过 PyMol 进行可视化处理,匹配度良好,化合物与靶点结合的最优构象以氢键的方式呈现,结合活性良好。详见表 2、图 7。

3 讨论

近年来,随着环境条件和生活方式的改变,AR

发病率不断升高^[14]。中医学将该病归属于“鼻鼽”范畴,认为与脾、肺和肾相关,肺气虚弱,卫表不固,风寒袭肺,鼻窦堵塞,则出现鼻鼽。一般采用祛风解表、温肺益气 and 宣通鼻窦等治疗为主^[15]。《严氏济生方》中描述:“鼻者,肺之所主,职司清化,调适得宜。”肺通窍于鼻,调节气的升降出入。而鼻为肺之门户,气机借鼻腔出入。外感邪气,由鼻入肺,出现鼻窍不利,肺金不清,宣降失常,导致气机出入不畅。桔梗元

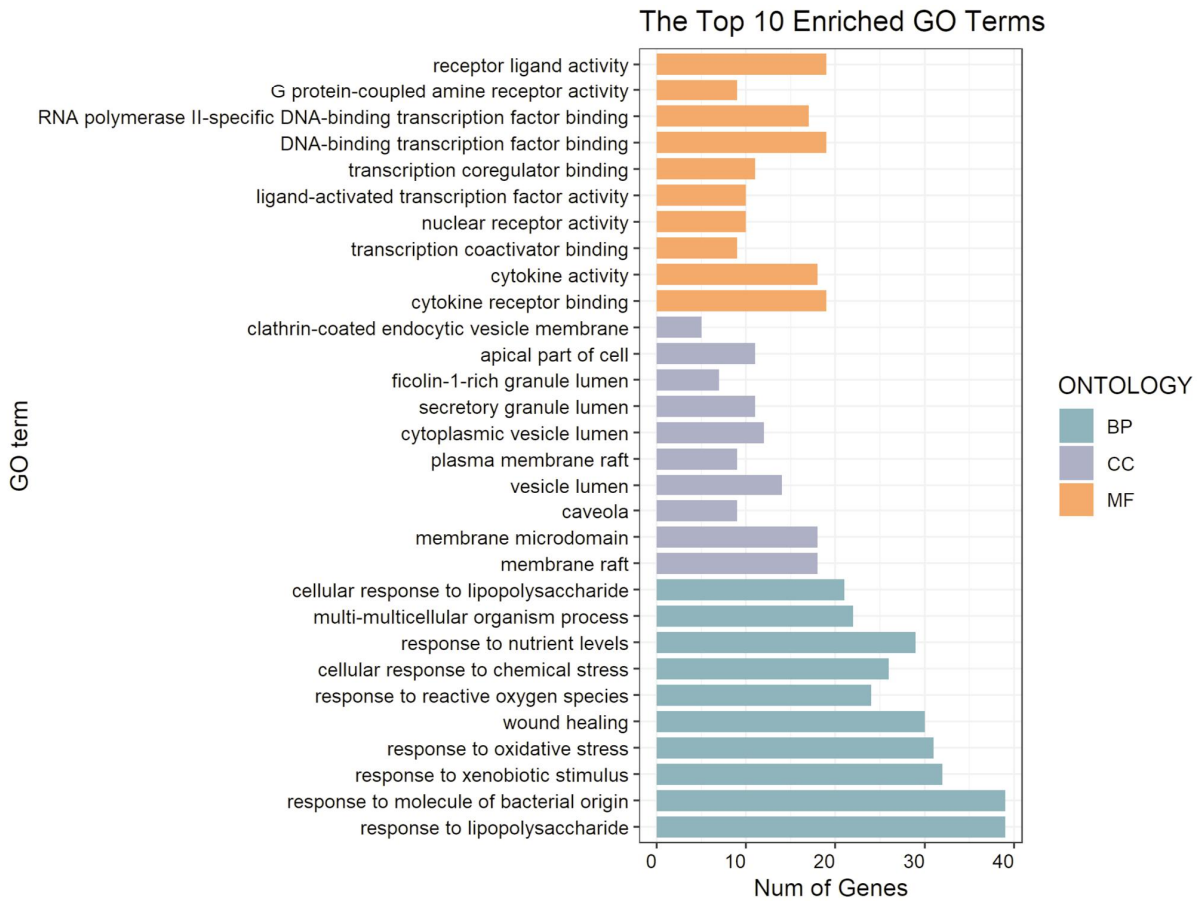


图 4 桔梗元参汤活性成分-AR 靶点的 GO 富集分析

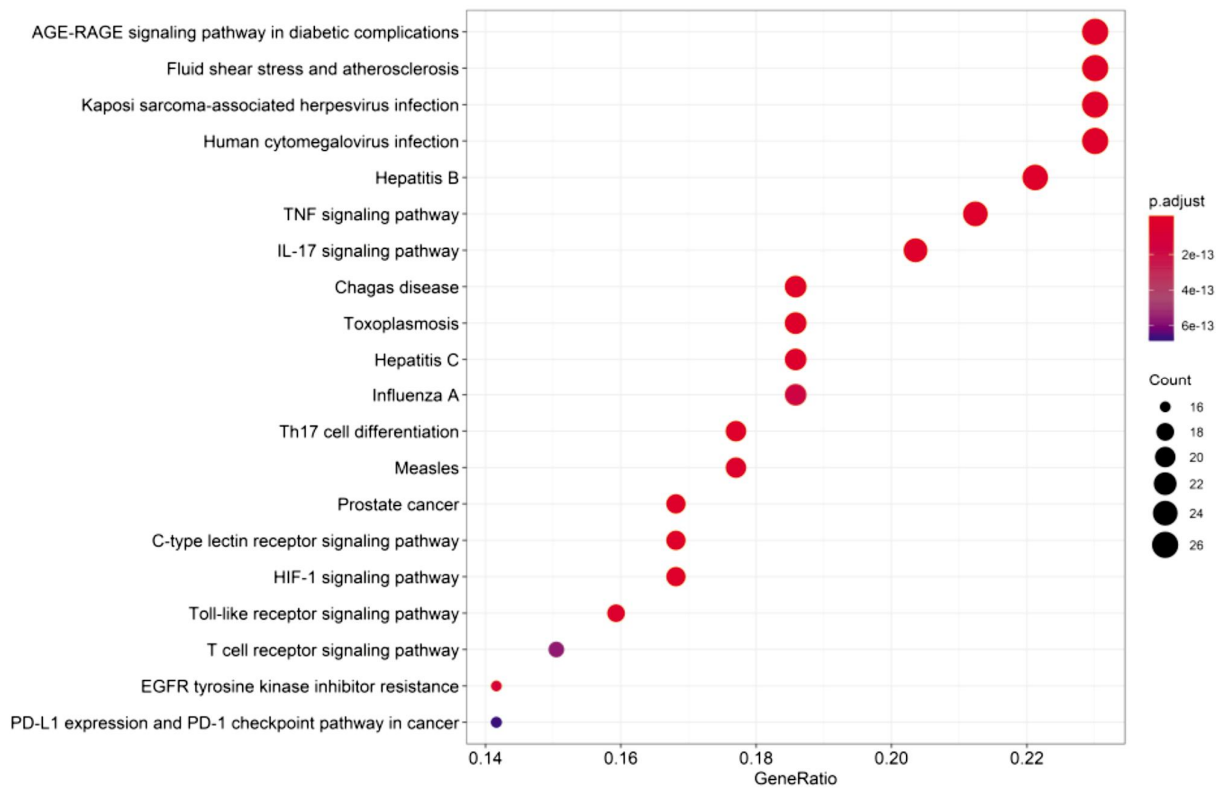


图 5 桔梗元参汤活性成分-AR 靶点 KEGG 通路分析

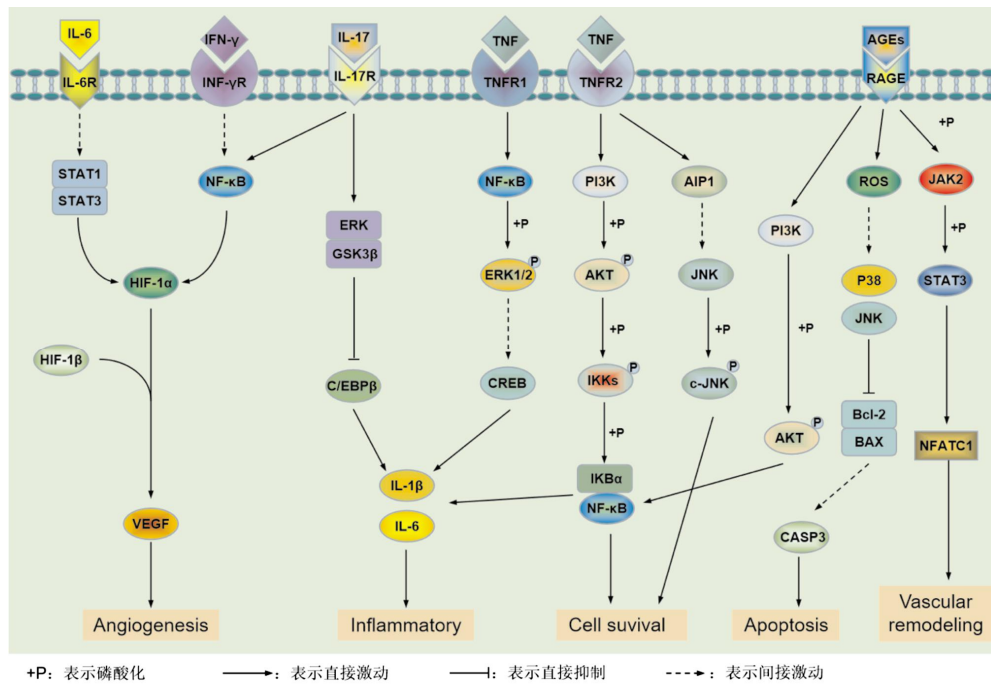


图 6 桔梗元参汤活性成分-AR 靶点 KEGG 部分通路图

表 2 桔梗元参汤中活性成分与关键靶点的分子

对接结合能(kcal·mol⁻¹)

活性成分	关键靶点			
	STAT3	JUN	MAPK1	IL-6
β-谷甾醇 Beta-sitosterol	-8.21	-5.41	-6.83	-8.44
茯苓酸 Pachymic acid	-5.92	-5.10	-5.09	-6.93
橙皮苷 Hesperidin	-2.88	-0.82	-2.39	-5.42
姜醇 Curcumol	-6.00	-5.06	-5.53	-5.96

参汤治疗流清鼻涕的 AR,通过升降气机,去除寒邪,调理脾胃气机升降,调畅肺气,使得正气得以伸张^[7]。

本研究应用网络药理学对桔梗元参汤进行分析,发现有 98 个活性成分。其中,槲皮素属于黄酮类化合物,具有抗过敏、抗氧化和免疫调节等多种生物学功能^[16]。研究发现,AR 患者鼻黏膜受感觉神经、交感神经和副交感神经的支配,受到外界应变原刺激后,感觉神经能产生 P 物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等神经肽,刺激鼻黏膜的血管扩张、水肿并激活炎症细胞,促进 AR 的发生发展^[7]。KASHIWABARA 等^[18]发现,槲皮素可减轻致敏大鼠鼻神经源性炎症和过敏样症状,可能是通过抑制细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)和核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路,降低 SP 和 CGRP 等神经肽的水平。另有研究发现 SP 和 CGRP 降低可抑制巨噬细胞的活化,减少

IL-1β、IL-3 和 TNF-α 等促炎性细胞因子的产生,抑制鼻过敏症状的发展^[19]。TANAKA 等^[20]报道槲皮素在体外可抑制 IL-4 诱导的 CD4⁺T 细胞产生 IL-5 和 IL-13,调节 Th1/Th2 细胞因子平衡,达到治疗过敏性疾病包括 AR 的目的。高健美等^[21]用桔梗元参汤治疗 AR 小鼠,发现血清中 Th1 型细胞因子(IFN-γ 和 IL-2)含量明显升高,Th2 型细胞因子(IL-4 和 IL-10)降低。因此,桔梗元参汤中的槲皮素可调节机体的免疫功能,保持 Th1/Th2 平衡,在 AR 的治疗过程中可能发挥重要的作用。木犀草素是一种天然黄酮类化合物,具有良好的抗过敏作用。通过尘螨致敏建立 AR 小鼠模型,发现木犀草素可抑制该模型小鼠中 pSTAT6 和 GATA3 表达,减少分泌 IL-4 的脾细胞数量,降低血清特异性 IgE 水平,减少嗜酸性粒细胞浸润和小鼠鼻上皮粘液分泌,有效减轻 AR 的症状^[22]。黄芩素也是一种有效抗过敏的黄酮类化合物,有研究发现其能减轻 AR 小鼠的组织学改变、异常组织修复和炎症反应,抑制血液和鼻腔灌洗液中 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等炎症细胞因子的产生,同时减少嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞的浸润,其机制是减少 STAT3 磷酸化和调节核的转位^[23]。郑永艳等^[24]发现儿茶素可明显抑制组胺所致肠管收缩,提示儿茶素是抗过敏作用的重要活性物质。另有研究发现,儿茶素可有效减轻 AR 的症状,其机制是通

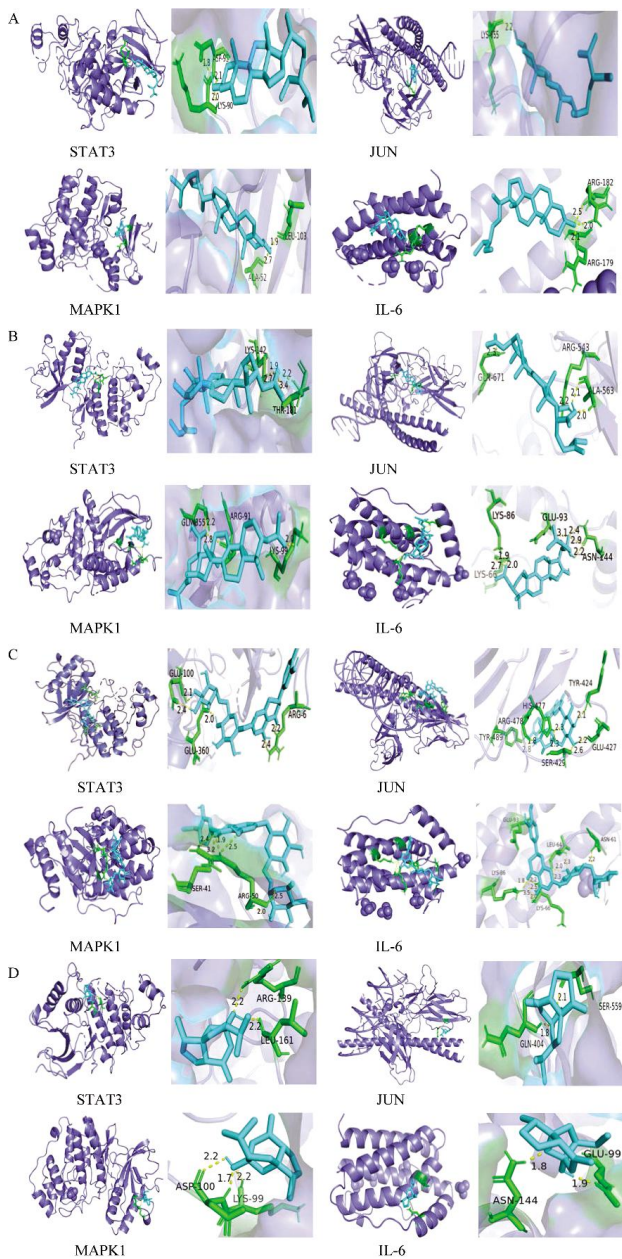


图7 桔梗元参汤中活性成分与关键靶点分子对接的可视化图注: β -谷甾醇(A)、茯苓酸(B)、橙皮苷(C)、姜醇(D)分别与 STAT3、JUN、MAPK1、IL-6 对接。

过 NF- κ B/TSLP 途径抑制胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoeitin, TSLP)的表达,降低血清中 IL-5、IL-13 和 IgE 的水平,调节 Th1/Th2 免疫平衡^[25]。

桔梗元参汤与 AR 相互作用的靶点基因功能富集分析显示,绝大部分功能富集在信号传导中,主要涉及 AGE-RAGE、IL-17、T 细胞受体信号通路、MAPK 信号通路、TNF、C 型凝集素受体和 HIF-1 α 等信号通路,其中 IL-17 信号通路在 AR 的发病中可能起着比较重要的作用。有研究发现,AR 患者的血清 IL-17 水平明显高于正常人^[26]。从 AR 患者的

外周血单个核细胞中去除 Th17 细胞后,IgE 水平降低,而加入重组 IL-17 后可恢复 IgE 水平。同时,与正常对照组相比,IL-17 可促进 AR 患者 B 细胞产生 IgE^[27]。有研究发现,AR 患者鼻黏膜中的抗原提呈细胞能向初始 T 淋巴细胞递呈过敏原,导致效应性 T 淋巴细胞的分化、产生 Th2 型细胞因子和抗原特异性 IgE。其中,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)可抑制细胞因子的分泌,维持免疫耐受^[28]。PALOMARES 等^[29]发现 Tregs 能够抑制 IgE 的产生,对于健康免疫应答和免疫耐受的产生必不可少。AKDI 等^[30]报道过敏人群中过敏原特异性 Tregs 数量显著减少。上述均提示,桔梗元参汤中的有效活性成分可能通过调节 T 受体细胞通路,诱导 T 淋巴细胞向 Tregs 分化,从而抑制 IgE 的分泌,防治 AR 的发生发展。

高健美等^[11]研究发现桔梗元参汤能够显著改善 AR 模型小鼠的症状,降低血清 IgE 水平。同时,显著降低了模型小鼠鼻黏膜中 p38MAPK、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和 MUC5AC 的蛋白表达,表明桔梗元参汤可通过 p38MAPK/COX-2 信号通路调节 MUC5AC 的表达而发挥治疗 AR 作用。本研究也发现,MAPK 信号通路是桔梗元参汤治疗 AR 的关键信号通路。

综上所述,本研究采用网络药理学对桔梗元参汤治疗 AR 的作用机制进行了初步分析,发现桔梗元参汤活性成分-疾病靶点分析显示活性成分通过多条信号通路发挥作用。这些结果表明桔梗元参汤是通过多成分-多靶点-多途径发挥治疗 AR 的作用,活性成分与信号通路的相互作用为下一步研究提供了方向。

参考文献

- [1] WISE S K, LIN S Y, TOSKALA E, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis[J]. International Forum of Allergy & Rhinology, 2018, 8(2): 108-352.
- [2] WANG X D, ZHENG M, LOU H F, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011[J]. Allergy, 2016, 71(8): 1170-1180.
- [3] MENG Y F, WANG C S, ZHANG L. Advances and novel developments in allergic rhinitis[J]. Allergy, 2020, 75 (12): 3069-3076.

- [4] TOMAZIC P V, LANG-LOIDOLT D. Current and emerging pharmacotherapy for pediatric allergic rhinitis [J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2021, 22(7): 849–855.
- [5] 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.
- [6] 石德祥,张美丽.鼻炎康片联合曲安奈德穴位注射治疗过敏性鼻炎疗效及对患者生活质量影响[J].*陕西中医*,2019,40(10):1431–1433.
- [7] 陈培,陆家卉,潘旖旎,等.基于气机升降理论治疗过敏性鼻炎临床探析[J].*新中医*,2018,50(9):218–220.
- [8] 高健美.桔梗元参汤合玉屏风散超声雾化吸入治疗小儿过敏性鼻炎[J].*辽宁中医杂志*,2014,41(11):2417–2418.
- [9] 张亮.玄参桔梗汤合温和灸治疗变应性鼻炎38例[J].*中国中医急症*,2011,20(11):1850.
- [10] 肖艳.电针配合桔梗玄参汤为主治疗慢性鼻炎30例[J].*世界最新医学信息文摘*,2016,16(44):98–99.
- [11] 高健美,申茹,徐英辉.桔梗元参汤对变应性鼻炎小鼠行为学和p38MAPK/COX-2信号转导通路的影响[J].*中药药理与临床*,2014,30(1):11–13.
- [12] 孙瑜,蔡媛,沈冰冰,等.基于网络药理学及分子对接研究栀子抗缺血性脑卒中的分子机制[J].*中成药*,2021,43(9):2352–2359.
- [13] AHMED S S S J, RAMAKRISHNAN V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: Optimal descriptors for oral bioavailability prediction [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40654.
- [14] KHAN D A. Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology[J]. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2014, 35(5): 357–361.
- [15] 薄全,胡蓉,郭裕.变应性鼻炎中医体质及治疗概况[J].*辽宁中医药大学学报*,2021,23(3):113–118.
- [16] JAFARINA M, SADAT HOSEINI M, KASIRI N, et al. Quercetin with the potential effect on allergic diseases[J]. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*, 2020, 16: 36.
- [17] MCDONALD J L, CRIPPS A W, SMITH P K, et al. The anti-inflammatory effects of acupuncture and their relevance to allergic rhinitis: A narrative review and proposed model[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 2013: 591796.
- [18] KASHIWABARA M, ASANO K, MIZUYOSHI T, et al. Suppression of neuropeptide production by quercetin in allergic rhinitis model rats[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 16: 132.
- [19] CUESTA M C, QUINTERO L, PONS H, et al. Substance P and calcitonin gene-related peptide increase IL-1 β , IL-6 and TNF α secretion from human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Neurochemistry International*, 2002, 40(4): 301–306.
- [20] TANAKA Y, FURUTA A, ASANO K, et al. Modulation of Th1/Th2 cytokine balance by quercetin in vitro[J]. *Medicines*, 2020, 7(8): 46.
- [21] 高健美.桔梗元参汤治疗过敏性鼻炎实验研究[J].*中国药物经济学*,2013,8(S1):294–295.
- [22] LIANG K L, YU S J, HUANG W C, et al. Luteolin attenuates allergic nasal inflammation via inhibition of interleukin-4 in an allergic rhinitis mouse model and peripheral blood from human subjects with allergic rhinitis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 291.
- [23] LIU T, XU J, WU Y G, et al. Beneficial effects of baicalein on a model of allergic rhinitis[J]. *Acta Pharmaceutica*, 2020, 70(1): 35–47.
- [24] 郑永艳,周园,周联,等.小青龙汤抗过敏作用及其机制研究[J].*时珍国医国药*,2017,28(5):1052–1055.
- [25] PAN Z F, ZHOU Y, LUO X, et al. Against NF- κ B/thymic stromal lymphopoietin signaling pathway, catechin alleviates the inflammation in allergic rhinitis[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 61: 241–248.
- [26] AMIN K W, ISSA S M, ALI K M, et al. Evidence for eosinophil and IL-17 mediated inflammation in allergic rhinitis [J]. *Clinical and Molecular Allergy*, 2020, 18: 6.
- [27] MAKIHARA S, OKANO M, FUJIWARA T, et al. Local expression of interleukin-17a is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis[J]. *Allergy & Rhinology*, 2014, 5(1): 22–27.
- [28] PELLERIN L, JENKS J A, BÉGIN P, et al. Regulatory T cells and their roles in immune dysregulation and allergy[J]. *Immunologic Research*, 2014, 58(2/3): 358–368.
- [29] PALOMARES O, MARTÍN-FONTECHA M, LAUENER R, et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: Roles of IL-10 and TGF- β [J]. *Genes and Immunity*, 2014, 15(8): 511–520.
- [30] AKDIS M, BURGLER S, CRAMERI R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases[J]. *Chemosphere*, 2011, 127(3): 701–721.

(本文编辑 苏维)