

小青龙汤治疗变应性鼻炎作用机制的网络药理学分析

刘铮^{1,2}, 徐慧贤¹, 常少琼^{1,2}, 张嘉骏², 阮岩¹ (1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 探索小青龙汤治疗变应性鼻炎(AR)的网络调控机制。**方法** 通过 TCMSP 数据库筛选小青龙汤的活性成分; 利用 TCMSP 数据库及 UniProt 数据库获取全部药物靶点; 通过 Genecards、OMIM、TTD 及 Drugbank 数据库获取 AR 疾病靶点, 与药物靶点取交集后得到小青龙汤对 AR 的潜在治疗靶点。通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建小青龙汤治疗 AR 的“中药-活性成分-靶点”网络。通过 STRING 数据库构建潜在治疗靶点的蛋白相互作用(PPI)网络, 采用 Cytoscape 3.7.2 软件进行可视化处理, 同时以 MCC 拓扑法构建关键子网络并进行 Cluster 模块解析。借助 CTD 数据库对潜在治疗靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。运用分子对接技术验证小青龙汤活性成分与关键靶点的结合效能。**结果** 小青龙汤的 152 个化合物可作用于 116 个 AR 疾病靶点。MCC 分析得到 PPI 关键靶蛋白为白细胞介素(IL)6、肿瘤坏死因子(TNF)、CXCL8、IL-1B、PTGS2、IL-10 等, 均与炎症反应密切相关; Cluster 模块分析提示关键靶点与炎症、血管收缩与循环系统、细胞因子刺激等相关。参与 GO 的生物过程、细胞组分、分子功能分别为 31 条、9 条及 2 条; 干预 46 条 KEGG 信号通路, 如免疫系统、IL-4 和 IL-13 信号通路、TNF 信号通路。分子对接提示槲皮素、山柰酚及木犀草素与 TNF 的亲和力高于第二代 H₁ 受体拮抗剂依巴斯汀及氯雷他定。**结论** 小青龙汤在治疗 AR 方面具有多成分、多靶点、多途径的整体调控特点, 可能与通过槲皮素、山柰酚及木犀草素等活性成分作用于炎症因子, 参与调节免疫系统及循环系统等有关。

关键词: 小青龙汤; 变应性鼻炎; 网络药理学; 抗炎; 免疫调节; 肿瘤坏死因子

中图分类号: R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)08-1139-08

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.08.011

Mechanism of *Xiaoqinglong* Decoction in The Treatment of Allergic Rhinitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

LIU Zheng^{1,2}, XU Huixian¹, CHANG Shaoqiong^{1,2}, ZHANG Jiajun², RUAN Yan¹ (1. NO. 1 Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. The First Clinical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of *Xiaoqinglong* decoction (XQLT) on allergic rhinitis (AR) through network pharmacology. **Methods** The active ingredients of *Xiaoqinglong* decoction were selected as the research objects, and all drug targets were obtained by TCMSP database and UniProt database. Disease targets of AR were obtained through Genecards, OMIM, TTD and Drugbank, and the potential therapeutic targets of XQLT were obtained after the intersection. Cytoscape 3.7.1 software was used to construct a visual network topological relationship map of the Active Ingredients-Targets. STRING database was used for constructing the PPI network, which was visually processed by Cytoscape 3.7.2, and simultaneously performed MCC topology analysis on key sub-networks and Cluster module analysis. The CTD database was used to carry out GO and KEGG enrichment for

收稿日期: 2020-07-17

作者简介: 刘铮, 女, 博士, 研究方向: 耳鼻咽喉科疾病的治疗与保健。Email: lztougaoyouxiang@163.com。通信作者: 阮岩, 男, 教授, 研究方向: 耳鼻咽喉科疾病的治疗与保健。Email: ruanyan63@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(8197151814); 广东省中医药管理局科研项目(20181081); 广州中医药大学第一附属医院名中医传承工作室项目(2100600145)。

potential therapeutic targets. The molecular docking technology was used to verify the binding efficiency of the active ingredients of XQLT and key targets. **Results** The 152 compounds of XQLT can act on 116 disease targets of AR. MCC analysis showed that the key target proteins of PPI are IL-6, TNF, CXCL8, IL-1B, PTGS2, IL-10, *etc.*, which are closely related to inflammation. Cluster analysis suggests that the key target proteins are related to inflammation, vasoconstriction and circulatory system, and cytokine stimulation. The Biological Process, Cellular Components, and Molecular Function involved in GO are 31, 9, and 2, respectively. 46 KEGG signaling pathways were intervened, such as the immune system, IL-4 and IL-13 signaling pathways, and TNF signaling pathway. Molecular docking suggested that the affinity of quercetin, kaempferol and luteolin with TNF is higher than those of the second-generation H1 receptor antagonists, such as ebastine and loratadine. **Conclusion** XQLT has the multi-component- multi- target- multi- channel overall regulation characteristics in the treatment of AR, acts on inflammatory factors, regulates the immune system and circulatory system, *etc.*, by quercetin, kaempferol and luteolin and other active ingredients.

Keywords: *Xiaoqinglong* decoction; allergic rhinitis; network pharmacology; anti-inflammatory; immune regulating; TNF

变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)^[1]是一种常见的由变应原激发、免疫球蛋白 E(IgE)介导的气道黏膜慢性炎性病变,临床表现为特征性鼻痒、喷嚏、流涕、鼻充血及鼻塞。中医学将 AR 归属于“鼻鼽”范畴。流行病学研究^[2]报道,亚洲 11 个国家中的成人 AR 患病率达 10% ~ 30%,儿童则为 10% ~ 46%。AR 虽不直接威胁患者生命,但损害患者生活质量,还可能诱发或加重哮喘,间接造成严重的社会负担。

小青龙汤出自《伤寒论》第 40 条:“伤寒,表不解,心下有水气,干呕、发热而咳,或渴、或利、或噎、或小便不利,少腹满,或喘者,小青龙汤主之。”该方主解表散寒、温肺化饮,常被用于治疗 AR 肺气虚寒证的基本方。临床上 AR 患者多存在阳气不足,水饮内停之象,使用小青龙汤干预,可明显改善其临床症状^[3-4]。药理研究^[5]表明,小青龙汤对 AR 的治疗作用与其抗炎、抗过敏、调节免疫功能及细胞因子水平等有关。小青龙汤在 AR 模型小鼠的入血成分含有麻黄碱、儿茶素、五味子醇甲、甘草酸、芍药苷等,其中儿茶素、麻黄碱具有拮抗组胺 H₁ 受体的作用,儿茶素、五味子醇甲可抑制脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞释放一氧化氮(NO)、白细胞介素(IL)6 等炎症因子分泌,抑制胞质中 iNOS 表达以及细胞膜上 TOLL 样受体 4(TLR4)的表达^[6]。本研究拟通过利用网络药理学方法构建小青龙汤“成分-靶点-通路”网络,并通过分子对接技术模拟配体分子与靶点蛋白的结合,系统探讨小青龙汤治疗 AR 的潜在作用机制,以期为后续实验研究及

临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 小青龙汤活性成分及其作用靶点的筛选 采用中药系统药理学分析平台^[7](TCMSP, <http://tcmspw.com/index.php>)进行数据库检索,筛选小青龙汤(麻黄、桂枝、白芍、干姜、半夏、细辛、北五味子、甘草)的化学成分,并根据药动学特性参数筛选出活性成分。以口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)≥ 30%,类药性(Drug-likeness, DL)≥ 0.18 为条件,筛选出小青龙汤的有效活性成分。然后对这些活性成分在 TCMSP 中进行靶点预测,并利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)检索各活性成分预测靶点对应的人源基因,删除重复项后作为小青龙汤的候选作用靶点。

1.2 小青龙汤治疗 AR 的潜在靶点获取 以“Allergic rhinitis”为关键词,通过 Genecards^[8](<https://www.genecards.org/>)、OMIM^[9](<http://www.omim.org>)、TTD^[10](<http://db.idrblab.net/ttd/>)及 Drugbank^[11](<https://www.drugbank.ca>)数据库进行检索,删除重复项后取并集,获得 AR 的疾病靶点集。将“1.1”项下的小青龙汤候选作用靶点与 AR 疾病靶点映射取交集,得到共有靶点即为小青龙汤活性成分治疗 AR 的潜在靶标集。然后通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建小青龙汤治疗 AR 的“中药-活性成分-靶点”网络,并进行分析。

1.3 构建小青龙汤治疗 AR 潜在靶点的蛋白相互作用(PPI)网络 将小青龙汤活性成分治疗 AR 的潜

在靶标集导入到 STRING 数据库(V11.0, <https://string-db.org/cgi/input.pl>)^[12], 构建 PPI 网络, 以直观反映蛋白间的相互作用关系。并将 PPI 结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 使用 Network Analyse 功能对网络进行分析, 通过 cytoHubba 中的 Maximal clique centrality (MCC) 拓扑法构建小青龙汤的关键子网络, 运用 MCODE 插件进行 Cluster 模块解析。

1.4 生物信息学富集分析 将小青龙汤治疗 AR 的潜在靶标集导入 CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)^[13], 进行基因本体(Gene ontology, GO)分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析, 所得结果中活性成分靶点基因更集中的通路, 被认为是小青龙汤治疗 AR 的重要调节通路。

1.5 分子对接 计算“1.3”项下 PPI 网络的节点平均度值, 选取度值最高的前 3 项靶点为受体, 并通过 PDB 数据库^[14](<http://www.rcsb.org/>)获得靶标的蛋白质 3D 结构。以“1.2”项下小青龙汤中靶标数排前 5 位的活性成分为配体, 以第二代 H₁ 受体拮抗剂依巴斯汀(Ebastine)及氯雷他定(Loratadine)作为阳性对照药, 从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获得各化合物的 SDF 结构式。将蛋白与化合物信息分别导入 CB-Dock 网站^[15](<http://cao.labshare.cn/cb-dock/>)进行分子对接测试。

2 结果

2.1 小青龙汤活性成分及其作用靶点 通过 TCMSPP 数据库获得小青龙汤全部化合物共 1 534 个。根据 OB ≥ 30%、DL ≥ 0.18 筛选得到全方各药物的活性成分数分别为麻黄 23 个、桂枝 7 个、白芍 13 个、半夏 13 个、北五味子 8 个、细辛 8 个、干姜 5 个以及甘草 92 个, 结合文献调查, 删除重复项后共得 152 个活性化合物。通过 UniProt 数据库均一化后获得小青龙汤活性成分对应靶标共 2 289 个, 删除重复项后得 279 个候选靶点。

2.2 小青龙汤治疗 AR 的潜在靶点及“中药-活性成分-靶点”网络 以“Allergic rhinitis”为关键词, 从 Genecards、OMIM、TTD 及 Drugbank 4 个数据库中分别检索到 1 404 个、2 个、28 个及 17 个 AR 相关靶点, 删除重复项后取并集, 共得 AR 疾病靶点基因 1 450 个。将小青龙汤候选作用靶点与 AR 疾病靶点进行映射, 取交集得 116 个共同靶点, 构成小青龙汤治疗 AR 的潜在靶标集(见图 1)。

通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建小青龙汤治疗 AR

的“中药-活性成分-靶点”网络(见图 2), 发现小青龙汤中作用靶点最多的前 5 种活性化合物分别为槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、芒柄花黄素, 具体信息见表 1。

2.3 小青龙汤治疗 AR 潜在靶点的 PPI 网络分析 将上述筛选获得的 116 个潜在治疗靶点输入 STRING 数据库中, 进行 PPI 分析。为获得高置信度, 将最低互动分数设置为 0.7, 同时隐藏网络中未发生 PPI 的节点, 见图 3。结果表明, 共有 115 个靶点之间存在关联, 该网络共有 932 条边, 平均节点度值为 16.32, 平均聚类系数 0.614, 富集结果的 $P < 1.0 \times 10^{-16}$ 。

将 PPI 结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 通过 MCC 拓扑分析方法构建小青龙汤治疗 AR 潜在靶点的关键子网络(见图 4)。得到其核心靶点为 IL-6、STAT3、TNF、CXCL8、JUN、ICAM1、IL-1B、CCL2、PTGS2、IL-10。为进一步了解 PPI 网络的生物作用, 使用 MCODE 插件进行 Cluster 模块分析, 共得 5 个模块(见图 5), 具体模块信息见表 2。通过对 5 个 Cluster 模块进行 GO 富集分析发现, Cluster1 与细胞表面受体信号通路、细胞对细胞因子刺激的反应、信号转导等有关; Cluster2 集中在对异源生物刺激的反应、异源代谢、脂质与脂肪酸分解代谢等相关通路; Cluster3 参与血管收缩的双向调节、血清素受体信号通路、循环系统调节等相关通路; Cluster4 与调节生物过程与细胞代谢过程等; Cluster5 与 G 蛋白偶联受体信号通路有关。

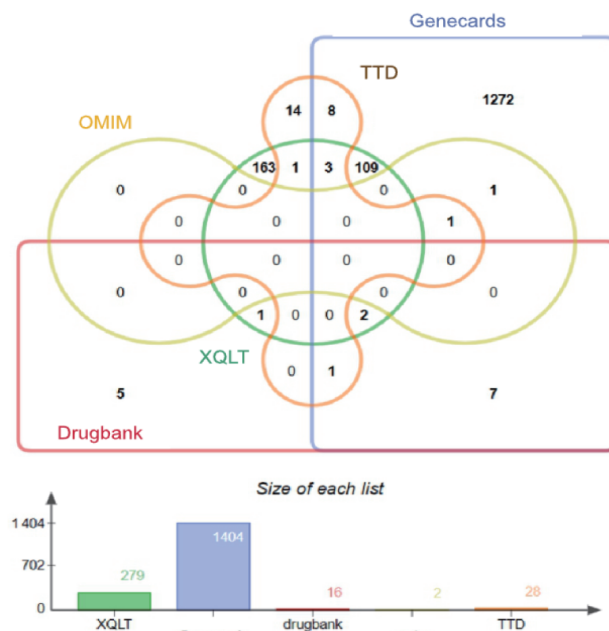
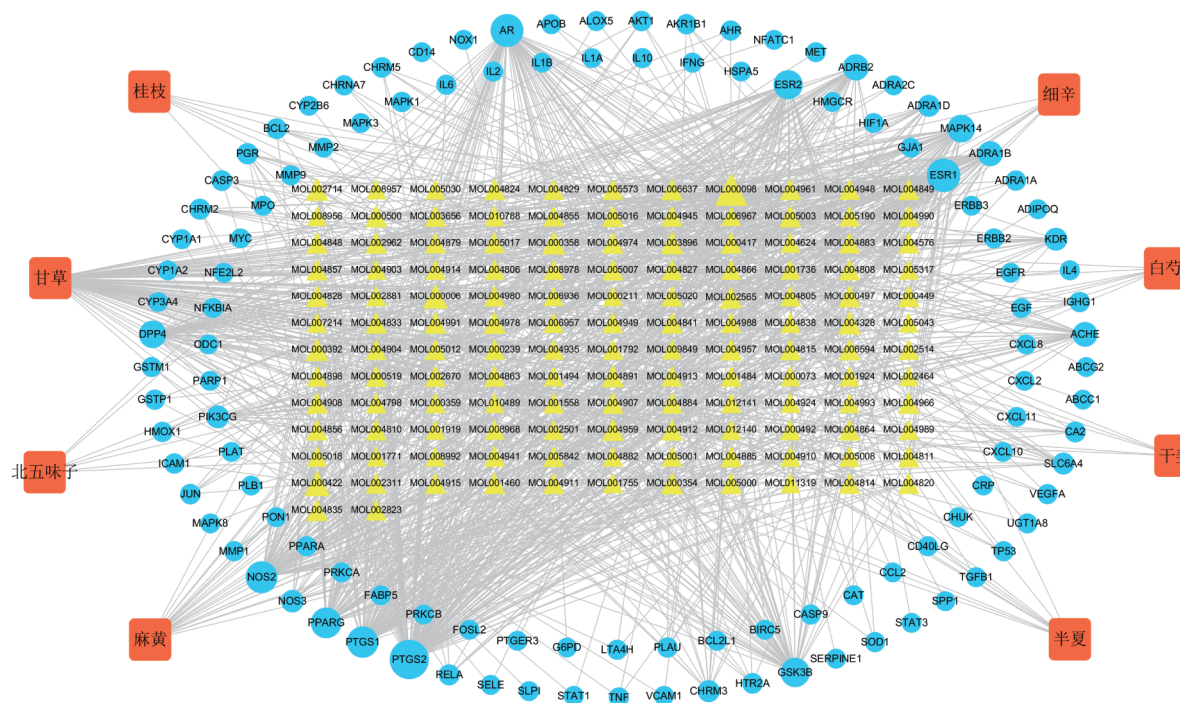


图 1 小青龙汤(XQLT)与变应性鼻炎的共同作用靶点韦恩图
Figure 1 Venn diagram of common targets for Xiaqinglong decoction and AR



注：橙色节点为中药；黄色节点为活性成分；蓝色节点为靶点。靶点的度值越高，则面积越大

图2 小青龙汤治疗变应性鼻炎的“中药-活性成分-靶点”网络

Figure 2 “Chinese medicine-Active Ingredient-Targets” network of Xiaoqinglong decoction treating AR

表1 小青龙汤中治疗变应性鼻炎靶点最多的前5种活性化合物

Table 1 Top 5 active compounds with the highest number of AR therapeutic targets in Xiaoqinglong decoction

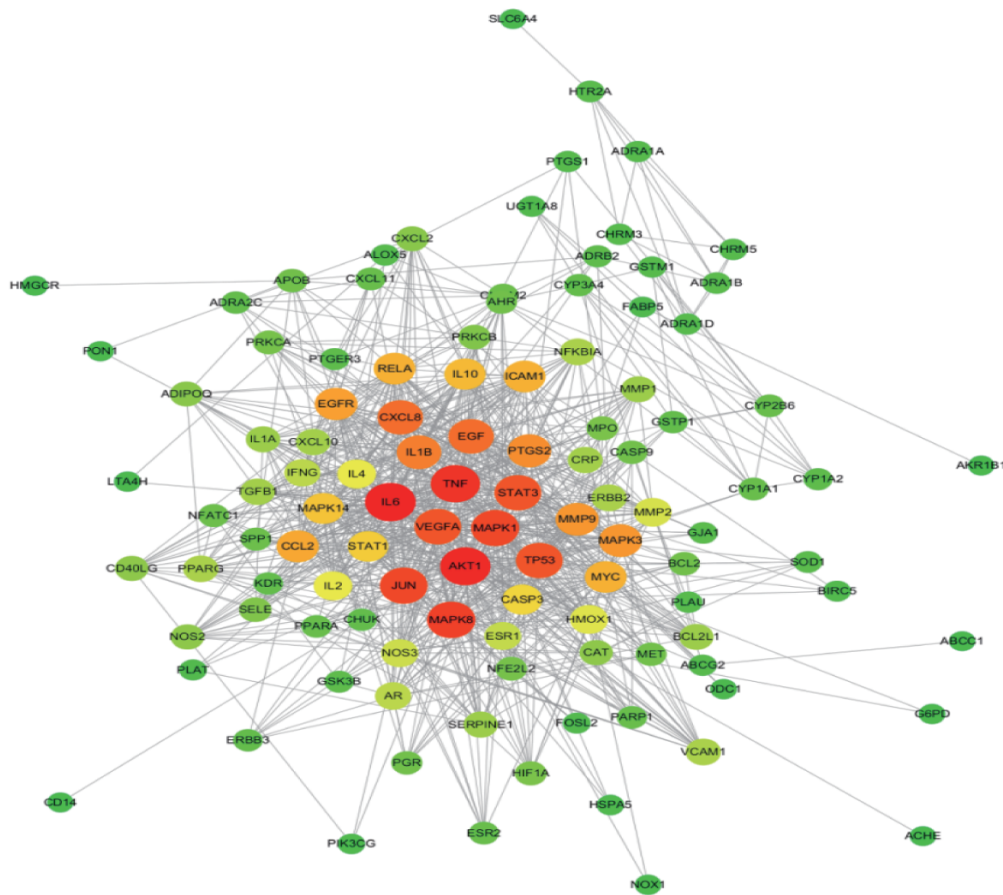
序号	Mol ID	化合物	中药来源	靶点 数/个
1	MOL000098	槲皮素(Quercetin)	麻黄、甘草	77
2	MOL000422	山柰酚(Kaempferol)	麻黄、白芍、 细辛、甘草	33
3	MOL000006	木犀草素(Luteolin)	麻黄	32
4	MOL004328	柚皮素(Naringenin)	麻黄、甘草	21
5	MOL000392	芒柄花黄素(Formononetin)	甘草	18

2.4 GO 及 KEGG 通路富集分析 GO 富集以 $P < 0.01$ 和参与基因数 ≥ 85 个为筛选条件，涉及生物学过程 (Biological process, BP)、细胞组分 (Cellular component, CC) 以及分子功能 (Molecular function, MF) 条目分别为 31 条、9 条及 2 条。其中以 BP 最具有代表性，包括刺激反应 (Response to stimulus)、调节生物过程 (Regulation of biological process) 等，见图 6。KEGG 通路富集以 $P < 0.01$ 和参与基因数 ≥ 15 个为筛选条件，删除无关通路后共获得信号通路 46 条，包括参与调节免疫系统中的细胞因子信号传导 (Cytokine Signaling in Immune system)、白细胞介素信号 (Signaling by Interleukins)、Th17 细胞分

化 (Th17 cell differentiation) 等，见图 7。

2.5 分子对接 CB-Dock 网站执行 AutoDock Vina (1.1.2 版本) 分子对接，可通过 Cyscore 经验评分函数对疏水性自由能、范德华相互作用能、氢键能和配体熵的影响进行处理，提高预测精度。通过计算 PPI 网络的节点平均度值为 16.32，选取超过平均节点度值且排名前 3 位的靶点，分别为 IL-6 (度值=53)、AKT1 (度值=52)、TNF (度值=50)，提示其可能在小青龙汤治疗 AR 过程中发挥重要作用。随后从 PDB 数据库中选择靶点基因 IL-6 (PDB: 1P9M)、AKT1 (PDB: 6HHF)、TNF (PDB: 2TUN) 对应的蛋白结构作为受体。选取小青龙汤中拥有靶点数最多的前 5 个活性成分进行分子对接，分别为槲皮素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、芒柄花黄素，以第二代 H_1 受体拮抗剂依巴斯汀及氯雷他定作为阳性对照药。通过 PubChem 数据库获得各化合物的 SDF 结构文件，将靶标蛋白与化合物信息分别导入 CB-Dock 网站进行分子对接，结果见表 3。

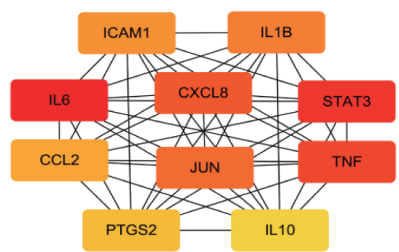
Vina 得分是 Vina 程序以相应的口袋参数对受体和配体进行分子对接所得到的复合物的得分，Vina 得分值越低代表受体和配体亲和力越高。观察各化合物分别与 IL-6、AKT1 的对接结果，显示小青龙汤 5 种活性成分得分与阳性对照药的得分相近，且得分



注：节点越大，颜色越红，表示靶蛋白度值越高；节点越小，颜色越绿，表示靶蛋白度值越低

图 3 小青龙汤治疗变应性鼻炎的靶蛋白互作网络

Figure 3 PPI network of the protein targets of AR therapeutic targets by *Xiaoqinglong* decoction treatment



注：颜色越深，表示靶蛋白度值越高

图 4 小青龙汤治疗变应性鼻炎的蛋白互作关键子网络

Figure 4 Key sub-network in PPI network diagram of AR therapeutic targets by *Xiaoqinglong* decoction treatment

值均低于-7.0，表明 5 种化合物均与靶蛋白受体间具有较佳的结合效能。值得注意的是，各化合物与 TNF 的对接结果中，槲皮素(Vina 得分-9.9)、山柰酚(Vina 得分-9.5)、木犀草素(Vina 得分-9.4)与 TNF 的亲合力较阳性对照药依巴斯汀(Vina 得分-9.0)及氯雷他定(Vina 得分-8.5)更佳，柚皮素(Vina 得分-8.9)比氯雷他定(Vina 得分-8.5)更佳，提示 TNF 有可能是小青龙汤活性成分作用于 AR 的关键治疗靶点。

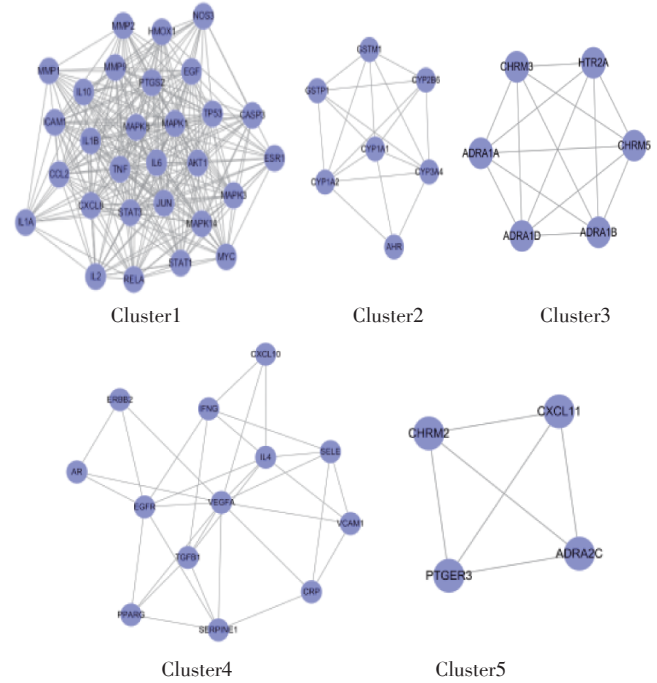


图 5 小青龙汤治疗变应性鼻炎核心靶点的 Cluster 模块分析
Figure 5 Clusters of AR therapeutic targets by *Xiaoqinglong* decoction treatment

表 2 小青龙汤治疗变应性鼻炎核心靶点的 Cluster 数据信息
Table 2 Cluster data of AR therapeutic targets by *Xiaoqinglong* decoction treatment

Cluster 模块	节点数/个	度值	靶点
1	29	299	ICAM1、PTGS2、MMP2、IL2、AKT1、MAPK8、JUN、MMP1、TP53、NOS3、EGF、RELA、STAT3、IL10、TNF、IL-6、IL-1B、IL-1A、MAPK1、HMOX1、CXCL8、MAPK14、MAPK3、CCL2、MYC、ESR1、CASP3、MMP9、STAT1
2	7	18	AHR、GSTM1、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP1A1、GSTP1
3	6	15	HTR2A、ADRA1A、CHRM3、ADRA1B、CHRM5、ADRA1D
4	13	33	IL-4、ERBB2、VEGFA、SERPINE1、CRP、AR、PPARG、VCAM1、TGFB1、EGFR、CXCL10、SELE、IFNG
5	4	6	ADRA2C、CHRM2、PTGER3、CXCL11

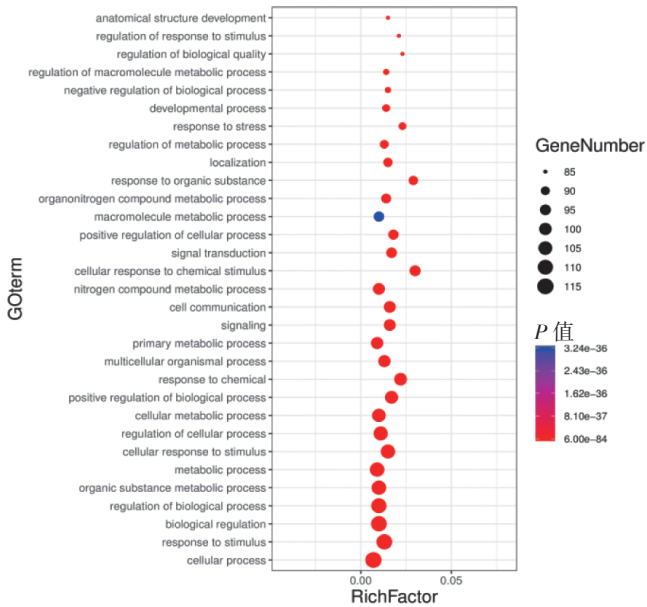


图 6 小青龙汤治疗变应性鼻炎的生物过程富集分析
Figure 6 Biological process enrichment of *Xiaoqinglong* decoction in AR treatment

3 讨论

西医治疗变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)的药物主要为鼻用糖皮质激素、鼻用或口服 H₁ 抗组胺药、抗白三烯药、抗胆碱药等,但 AR 患者症状各不相同,并不能满足临床个性化治疗的需求^[16-17]。中医学以整体观念及辨证论治为指导原则,强调个体化精准治疗方案,在治疗 AR 方面具有独特优势。小青龙汤为临床治疗 AR 的常用方,该方配伍强调聚收散升降化为一体,共达解表蠲饮、止咳平喘之效,使肺气复苏,宣降有权,则诸症自平。本研究通过网

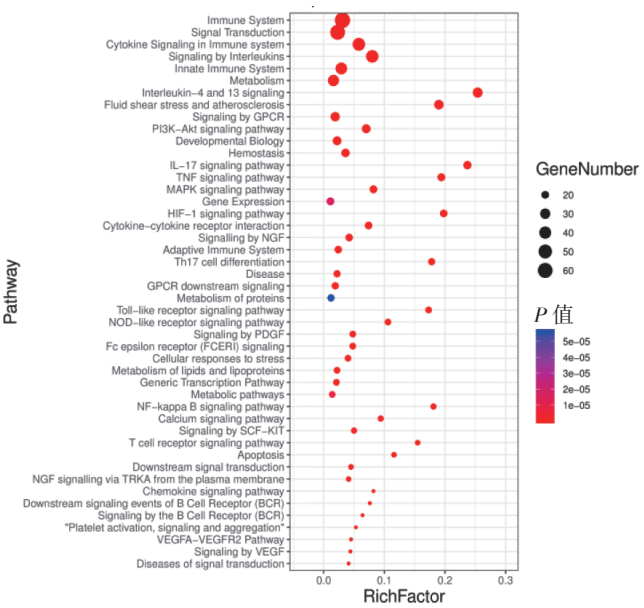


图 7 小青龙汤治疗变应性鼻炎的 KEGG 通路富集分析
Figure 7 KEGG pathway enrichment of *Xiaoqinglong* decoction in AR treatment

表 3 小青龙汤中靶标数前 5 位的活性成分与关键靶点分子对接的 Vina 得分
Table 3 The Vina scores of top 5 ingredients with the most targets of *Xiaoqinglong* decoction and related drugs with hub targets

靶点	化合物	Vina 得分	腔径	中心			尺寸		
				x	y	z	x	y	z
TNF	槲皮素	-9.9	997	95	79	-2	21	21	21
	山柰酚	-9.5	997	95	79	-2	21	21	21
	木犀草素	-9.4	997	95	79	-2	21	21	21
	柚皮素	-8.9	1 098	95	80	-2	21	21	21
	芒柄花黄素	-7.9	997	95	79	-2	21	21	21
依巴斯汀	依巴斯汀	-9.0	715	112	60	-22	28	28	28
	氯雷他定	-8.5	715	112	60	-22	22	22	22
AKT1	槲皮素	-9.2	1 344	7	8	16	34	21	30
	山柰酚	-9.2	1 344	7	8	16	34	21	30
	木犀草素	-9.6	1 344	7	8	16	34	21	30
	柚皮素	-9.2	3 898	7	8	14	35	21	35
	芒柄花黄素	-9.4	1 344	7	8	16	34	21	30
依巴斯汀	依巴斯汀	-11.3	1 344	7	8	16	34	28	28
	氯雷他定	-9.7	1 344	7	8	16	34	22	30
IL-6	槲皮素	-7.4	2 568	-41	175	36	35	35	35
	山柰酚	-7.3	2 568	-41	175	36	35	35	35
	木犀草素	-7.5	401	-54	156	44	21	21	21
	柚皮素	-7.4	8 807	-41	177	36	35	35	35
	芒柄花黄素	-7.3	2 568	-41	175	36	35	35	35
依巴斯汀	依巴斯汀	-7.8	2 568	-41	175	36	35	35	35
	氯雷他定	-8.3	2 568	-41	175	36	35	35	35

注:腔径表示每个空腔的大小;中心表示对接口袋的中心坐标;尺寸表示对接口袋在 x、y、z 轴方向的大小

络药理学及分子对接技术,构建复杂网络并对潜在作用靶点进行富集分析,系统探讨了小青龙汤治疗 AR 的潜在作用机制。

通过“中药-活性成分-靶点”网络分析表明,槲皮素(MOL000098)、山柰酚(MOL000422)属于小青龙汤中作用靶点最多的 2 种活性化合物。槲皮素为麻黄、甘草共有的活性成分,可降低卵清蛋白诱导的 AR 大鼠体内环氧化酶-2(COX-2)的表达,减轻过敏症状^[18]。山柰酚为麻黄、白芍、细辛、甘草共有的活性成分,山柰酚在体外可显著抑制嗜酸性粒细胞白血病细胞中 IL-32 和 IL-8 的产生,在体内则可缓解卵清蛋白诱导的 AR 模型小鼠的过敏症状,降低 IL-4、IgE、IL-32 及胸腺基质淋巴生成素(TSLP)的表达水平,调节 Caspase-1,具有抗过敏作用^[19]。此外,半夏含有的黄芩苷(MOL002776)可参与 JAK2-STAT3 信号通路,抑制 JAK2 和 STAT3 蛋白的表达及磷酸化,减轻炎症反应^[20]。桂枝、白芍、干姜、甘草共有的谷甾醇(MOL000359)具有细胞周期阻滞、抗氧化活性和免疫调节作用^[21]。麻黄的活性成分麻黄碱(MOL006594)和伪麻黄碱(MOL006637)可收缩鼻黏膜血管,是缓解鼻充血的高效有机胺,为临床常用或联合其他药物使用的 AR 治疗药物^[22-23]。

小青龙汤 PPI 关键子网络显示,小青龙汤治疗 AR 的核心靶点包括 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)及 CXCL8(即 IL-8),同属促炎细胞因子,在变应性炎症过程中促进炎症细胞浸润、活化并释放炎症介质,可启动炎症级联反应,在 AR 发生中处于关键位置。关键子网络中还包括细胞间黏附分子 1(ICAM1)、环氧化酶 2(PTGS2)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)等,均与炎症反应有着密切联系。上述核心靶点参与了 KEGG 通路富集中的免疫系统(Immune system)、IL-4 和 IL-13 信号通路(Interleukin-4 and 13 signaling)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)和调节免疫系统中的细胞因子信号传导(Cytokine signaling in immune system)等,并与 GO 生物过程富集中的刺激反应(Response to stimulus)、调节生物过程(Regulation of biological process)、对化学物质的反应(RESPOnse to chemical)结果相符。

有研究^[24]证实,桂枝的活性化合物(+)-儿茶素(MOL000492)可显著抑制脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞中的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 表达,从而发挥抗炎作用。豆甾醇(MOL000449)为麻黄、半夏共有,与谷甾醇(MOL000359)同属植物甾醇,

可作用于 COX-2、TNF- α 、ERK、VCAM-1 等靶点,发挥较强的抗炎作用^[25-26]。AR 是由 IgE 介导的 I 型超敏反应,IgE 类型的抗体是炎症反应的始动因素。小青龙汤可显著减少接种蕈类真菌的 BALB/c 小鼠的支气管炎症细胞浸润,抑制总 IgE 和 IgG1,下调 IL-10、IL-13 及 MCP-1 mRNA 的表达,起到抗炎及特定的免疫调节作用^[27]。分子对接结果进一步提示,小青龙汤的主要活性化合物与关键靶点 IL-6、AKT1 及 TNF 结合较好,其中槲皮素、山柰酚及木犀草素与 TNF 的亲和力高于第二代 H₁受体拮抗剂依巴斯汀及氯雷他定,提示小青龙汤中的活性化合物可能通过调控重要潜在靶点 TNF 发挥治疗 AR 的作用。

综上所述,小青龙汤可能通过槲皮素、山柰酚等活性成分,作用于 IL-6、TNF、IL-10 等关键靶点,调控免疫系统、IL-4 及 IL-13 信号通路、TNF 信号通路以及免疫系统中的细胞因子信号传导等相关通路,在治疗 AR 的过程中发挥抗炎、抗过敏、调节免疫等作用。本研究结果可为小青龙汤的后续基础研究与临床应用提供理论依据。但药物作用靶点与 AR 疾病靶点仍在不断挖掘与更新中,且部分成分口服生物利用度较低,影响机体对有效成分的吸收。此外,复方药物以汤剂为主,并不能保证有效成分均可在煎煮过程中完全析出并进入汤剂,以上局限性均有待后续进行深入研究。

参考文献:

- [1] 李华斌. 变应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.
- [2] PAWANKAR R. Allergic rhinitis and asthma: the link, the new ARIA classification and global approaches to treatment[J]. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, 2004, 4(1): 1-4.
- [3] 王超群, 柴茂山. 小青龙汤加减治疗过敏性鼻炎的疗效分析[J]. 医学信息, 2018, 31(4): 141-142.
- [4] 蔡宝石. 小青龙汤加减治疗过敏性鼻炎 33 例疗效观察[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(12): 84-85.
- [5] 王盼盼, 刘洋, 张勤修. 小青龙汤治疗变应性鼻炎的研究动态概述[J]. 四川中医, 2016, 34(4): 221-223.
- [6] 郑永艳. 小青龙汤对变应性鼻炎小鼠的治疗作用及其机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [7] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1): 13-15.
- [8] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The genecards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Current Protocols in Bioinformatics, 2016, 54(1): 30-33.
- [9] AMBERGER J S, HAMOSH A. Searching online mendelian inheri-

- tance in man(OMIM): a knowledgebase of human genes and genetic phenotypes[J]. Current Protocols in Bioinformatics, 2017, 58(1): 1–12.
- [10] WANG Y X, ZHANG S, LI F C, et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(1): 1031–1041.
- [11] WISHART D S, FEUNANG Y D, GUO A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 46(1): 1074–1082.
- [12] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: protein–protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome–wide experimental datasets [J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(1): 607–613.
- [13] DAVIS A P, GRONDIN C J, JOHNSON R J, et al. The comparative toxicogenomics database: update 2019[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(1): 948–954.
- [14] BURLEY S K, BERMAN H M, BHIKADIYA C, et al. RCSB protein data bank: biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(1): 464–474.
- [15] LIU Y, GRIMM M, DAI W T, et al. CB–Dock: a web server for cavity detection–guided protein–ligand blind docking. Acta Pharmacologica Sinica, 2020; 41(1): 138–144.
- [16] 梁美君, 徐睿, 许庚. 变应性鼻炎研究新进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(3): 202–206.
- [17] SUR D K, PLESA M L. Treatment of allergic rhinitis[J]. American Family Physician, 2015, 92(11): 985–992.
- [18] SAGIT M, POLAT H, GURGEN S G, et al. Effectiveness of quercetin in an experimental rat model of allergic rhinitis[J]. European Archives of Oto–Rhino–Laryngology, 2017, 274(8): 3087–3095.
- [19] OH H A, HAN N R, KIM M J, et al. Evaluation of the effect of kaempferol in a murine allergic rhinitis model[J]. European Journal of Pharmacology, 2013, 718(1–3): 48–56.
- [20] SUN F C, GU W J. Baicalin attenuates collagen–induced arthritis via inhibition of JAK2–STAT3 signaling and regulation of Th17 cells in mice[J]. J Cell Commun Signal, 2019, 13(1): 65–73.
- [21] 王莉, 归绥琪. β –谷甾醇抗肿瘤作用研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2009, 36(9): 676–679.
- [22] LACCOURREYE O, WERNER A, GIROUD J P, et al. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants[J]. European Annals of Otorhinolaryngology Head and Neck Diseases, 2015, 132(1): 31–34.
- [23] GELOTTE C K, ALBRECHT H H, HYNSON J, et al. A multicenter, randomized, placebo–controlled study of pseudoephedrine for the temporary relief of nasal congestion in children with the common cold[J]. The Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 59(12): 1573–1583.
- [24] YAMAGUCHI M, LEVY R M. The combination of catechin, baicalin and β –caryophyllene potentially suppresses the production of inflammatory cytokines in mouse macrophages *in vitro*[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2019; 17(5): 4312–4318.
- [25] YUAN L L, ZHANG F, SHEN M Y, et al. Phytosterols suppress phagocytosis and inhibit inflammatory mediators *via* ERK pathway on LPS–triggered inflammatory responses in RAW264.7 macrophages and the correlation with their structure [J]. Foods (Basel, Switzerland), 2019, 8(11): 582–593.
- [26] ANTWI A O, OBIRI D D, OSAFO N, et al. Stigmasterol modulates allergic airway inflammation in guinea pig model of ovalbumin–induced asthma[J]. Mediators of Inflammation, 2017, 2017: e2953930.
- [27] WANG S D, LIN L J, CHEN C L, et al. *Xiao–Qing–Long–Tang* attenuates allergic airway inflammation and remodeling in repetitive dermatogoides pteronyssinus challenged chronic asthmatic mice model[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 142(2): 531–538.

(编辑: 邹元平)