nosgen. pdf.
[18] JAESCHKE R, GUYATT G H, DELLINGER P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive [J]. BMJ, 2008, 337: a744. doi: 10.1136/bmj.a744.
[19] WESSELING K, BAKKALOGLU S, SALUSKY I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(2): 195-207.
[20] FIVUSH B A, JABS K, NEU A M, et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS [J]. Pediatr Nephrol, 1998, 12(4): 328-337.
[21] WARADY B A, CHADHA V. Chronic kidney disease in children: the global perspective [J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(12): 1999-2009.
[22] WÜHL E, STRALENVAN K J, VERRINA E, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(1): 67-74.
[23] HATTORI M, SAKO M, KANEKO T, et al. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011 [J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(5): 933-938.
[24] YAMAGATA K, TAKAHASHI H, SUZUKI S, et al. Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(3): 433-443.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2021-11-02)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.01.002

·论著·

基于网络药理学及分子对接技术探讨定喘汤治疗儿童咳嗽变异性哮喘的作用机制

程爽,李园,张子薇,方顺顺,吕显威,孙洮玉(北京中医药大学东直门医院,北京 100007)

[摘要]**目的**:通过网络药理学和分子对接技术探讨定喘汤治疗儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)的作用机制。**方法**:基于文献研究和中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库挖掘定喘汤中各个药物的活性成分,并利用 TCMSP 数据库预测活性成分作用靶点,借用全球蛋白质资源(Uniprot)数据库校正靶点蛋白对应基因;通过基因卡片(GeneCards)、在线《人类孟德尔遗传》(OMIM)数据库获得 CVA 的疾病靶点。取药物靶点和疾病靶点的交集靶点并制作韦恩图,运用 Cytoscape 3.7.2 软件制作"中药-活性成分-靶点"网络并进行网络拓扑分析,利用 String 数据库构建蛋白互作网络并筛选出核心靶点。基于用于注释、可视化和集成发现的数据库(DAVID)对交集靶点进行基因生物过程分析(GO-BP)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;通过 AutoDock Vina 和 Pymol 将得到的核心成分和核心靶点进行分子对接。**结果**:收集定喘汤复方中活性成分 218 个,得到相关潜在靶点 452 个,CVA 相关靶点 689 个,得到交集靶点 131 个。核心靶点主要为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF),共有靶点主要富集于 PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路。分子对接结果显示核心成分与靶点具有较好的结合活性。**结论**:定喘汤治疗 CVA 具有多成分、多靶点、多通路的特点,为进一步研究定喘汤治疗 CVA 的作用机制奠定了基础。

[关键词]定喘汤;咳嗽变异性哮喘;网络药理学;分子对接
[中图分类号]R969 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)01-0005-06

Mechanism of Dingchuan Decoction in the Treatment of Cough Variant Asthma Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Cheng Shuang, Li Yuan, Zhang Ziwei, Fang Shunshun, Lyu Xianwei, Sun Taoyu (*Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100007, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the mechanism of Dingchuan decoction in the treatment of vough variant asthma (CVA) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods**: Literature research and Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) were used to obtain the active components of Dingchuan decoction. And the targets of active components were predicted by TCMSP. Uniprot (universal protein resource) database was used to search the corresponding genes of targets. GeneCards and OMIM (online Mendelian inheritance in man) database were used to obtain the disease targets of CVA. Intersection target of drug target and disease target were obtained to make the Venn diagram. Cytoscape 3.7.2 software was used to make the network of "traditional Chinese medicine-active components-targets" and perform the network topology analysis.

基金项目:国家自然科学基金项目,编号 81704120;北京中医药大学东直门医院科技创新专项,编号 DZMKJCX-2020-043。
作者简介:程爽(1996.07-),女,硕士,主要从事中西医结合防治儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: unique9943@163.com。
通讯作者:孙洮玉(1977.07-),女,硕士,副主任医师,主要从事中西医结合防治儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: suntaoyu@163.com。

The protein interaction network was constructed by using String database and the core targets were screened. GO biological process analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed based on DAVID (the database for annotation, visualization and intergrated diacovery). AutoDock Vina and Pymol were used to dock the molecules of the active components with the key targets. **Results**: A total of 218 active components were found in Dingchuan decoction, and 452 potential targets, 689 CVA-related targets and 131 intersection targets were obtained. The main core targets were serine/threonine protein kinase 1 (AKT1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF), and the common targets were mainly enriched in PI3K-Akt signaling pathway, TNF signaling pathway and Toll-like receptor signaling pathway. The results of molecular docking showed that the key components have a good binding activity with the key targets. **Conclusion**: Dingchuan decoction has the characteristics of multi-components, multi-targets and multi-pathways in the treatment of CVA, which lays a foundation for further study of the mechanism of Dingchuan decoction in the treatment of CVA.
[**Keywords**] Dingchuan decoction; cough variant asthma; network pharmacology; molecular docking

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma,CVA)是儿童慢性咳嗽常见的原因之一[1],以咳嗽为唯一或主要表现[2]。有报道指出,如不干预治疗,约 30% 的 CVA 会转变为典型哮喘,影响患儿身心健康[3-4]。目前西医治疗 CVA 以吸入性糖皮质激素、支气管舒张剂和口服白三烯受体拮抗剂为主。但我国儿童哮喘的病情控制并不理想,有 20% 以上儿童哮喘未达到良好控制[5]。中医既往论著中并没有 CVA 对应的病名,许多医师根据自己对本病的认识提出了哮咳、风咳等观点[6-7],在治疗上积累了不少经验,其中就包含定喘汤的应用[8-11]。

定喘汤见于《摄生众妙方》,为宣肺降气、化痰平喘的经典方剂,方中共有麻黄、白果、桑白皮、黄芩、苏子、杏仁、半夏、款冬花、甘草 9 味中药。定喘汤临床用于支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病的治疗[12-13]。现代药理研究证明定喘汤具有化痰、平喘、抗炎等作用[14]。

网络药理学是基于系统生物学的理论,对生物系统进行网络分析,选取特定信号节点进行多靶点药物分子设计的新学科,其突出特点是强调对信号通路的多途径调节,以提高药物的治疗效果。而中药复方制剂恰恰具备多成分、多功效的特点,与网络药理学具有很高的相似性。本研究通过网络药理学和分子对接技术,预测并验证定喘汤治疗 CVA 可能的作用机制,为进一步开发药物提供参考。

1　方法

1.1　工具

数据库:中药系统药理学数据库与分析平台(traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP),网址 https://tcmspw.com/tcmsp.php;全球蛋白质资源(universal protein resource,UniProt),网址 https://www.uniprot.org/;基因卡片(GeneCards),网址 https://www.genecards.org/;在线《人类孟德尔遗传》(online Mendelian inheritance in man,OMIM),网址 https://www.omim.org/;String,网址 https://string-db.org/;用于注释、可视化和集成发现的数据库(the database for annotation, visualization and integrated discovery,DAVID),网址 https://david.ncifcrf.gov/;PubChem,网址 https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/;蛋白质数据库(Protein Data Bank,PDB),网址 https://www.rcsb.org/。

软件:Excel 2020;Cytoscape 3.7.2;Chemoffice;PyMOL;AutoDock Vina;AutoDockTools。

绘图工具:微生信网站,网址 http://www.bioinformatics.com.cn/。

1.2　定喘汤活性成分及靶点

利用 TCMSP 数据库获取定喘汤中 9 种药物的所有成分,将口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%、类药性(drug-like,DL)≥0.18 作为筛选条件,筛选出活性成分。此外,通过查阅已发表的文献,补充因筛选指标而被舍弃的活性成分。通过 TCMSP 获取活性成分的作用靶点,将结果导入 UniProt 中,选择已验证的、人源性基因,将靶点转化为标准化的基因名。

1.3　CVA 疾病靶点筛选

通过 GeneCards 输入关键词“cough variant asthma”,按照相关性得分(relevance score)取前 25% 的疾病靶点,获取 CVA 疾病靶点;通过 OMIM 获取全部 CVA 疾病靶点,取两个数据库靶点交集得到 CVA 疾病靶点。

1.4　定喘汤药物靶点和 CVA 疾病靶点交集

运用 Excel 2020 得到药物靶点与疾病靶点的交集靶点,利用微生信网站制作韦恩图。

1.5　构建“中药-活性成分-靶点”调控网络和蛋白互作(protein-protein interaction,PPI)网络

利用 Cytoscape 3.7.2 软件,构建“中药-活性成分-靶点”调控网络,通过网络拓扑分析筛选出 Degree≥2 倍中位数的核心成分。将“1.3”项得到的交集靶点导入 String 数据库,设定物种为人(homo sapiens),互动分数(interaction score)≥0.4,获取 PPI 网络数据,将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件,构建 PPI 网络,筛选节点 Degree≥2 倍中位数的节点,获取核心靶点。

1.6　基因生物过程分析(GO-BP)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析

将交集靶点导入 DAVID 数据库,进行 GO-BP 和 KEGG 通路富集分析,获取交集靶点的关键生物进程和通路信息,分析定喘汤治疗 CVA 的可能机制。

1.7　分子对接

在 PPI 网络得到的核心靶点中选取排名前三的核心靶点,在“1.5”项“中药-活性成分-靶点”网络中筛选出 3 个核心靶点共同对应的活性成分,并将所得活性成分与“1.5”项获得的核心成分取交集。利用 PubChem 数据库获取核心成分的 2D 结构,并用 Chemoffice 软件将

2D 结构转化为 3D 结构，即可得到小分子配体。利用 PDB 数据库获取核心靶点蛋白质的 3D 结构，利用 PyMOL 软件去除靶点蛋白的水分子和小分子配体，即可得到蛋白受体。利用 AutoDockTools 软件将小分子配体和蛋白受体文件转化为 pdbqt 格式，再利用 AutoDock Vina 软件将 3 个核心靶点与交集核心成分进行分子对接。

2 结果

2.1 定喘汤活性成分及靶点

筛选得出活性成分 194 个，查阅已发表的文献补充活性成分 24 个，共计 218 个。通过 TCMSP 得到活性成分的潜在靶点 452 个。

2.2 CVA 疾病靶点

在 GeneCards 中按照相关性得分取前 25% 的疾病靶点，获取 CVA 疾病靶点 563 个，通过 OMIM 获取 CVA 疾病靶点 146 个，取两个数据库靶点交集得到 CVA 疾病靶点 689 个。

2.3 定喘汤药物靶点和 CVA 疾病靶点交集

运用 Excel 得到药物靶点与疾病靶点的交集靶点 131 个，并制作韦恩图，见图 1。

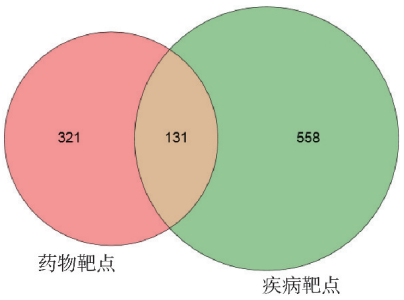


图 1 药物-疾病交集靶点

2.4 “中药-活性成分-靶点”调控网络与 PPI 网络

利用 Cytoscape 3.7.2 软件，构建“中药-活性成分-靶点”调控网络（图 2）。网络中的节点为药物名称、活性成分、靶点，边为活性成分与基因之间的相互关系。靶点用蓝色菱形表示，9 种药物的活性成分分别用 9 个圆环表示，圆环圆心代表药物名称，两侧两列活性成分为不同药物中的相同活性成分。根据 Degree 进行网络拓扑分析和网络可视化调节，Degree 越大，该节点在网络中连接的点越多，影响力越强。筛选出 Degree≥2 倍中位数的中药成分 22 个，见表 1，这些中药成分可视为定喘汤治疗 CVA 的核心成分。

将 131 个交集靶点导入 String 数据库，构建 PPI，将结果导入 Cytoscape 3.7.2 软件（图 3 左），先后筛选 Degree≥1 倍中位数（图 3 中）、Degree≥2 倍中位数的节点（图 3 右），获取关键靶点，所得靶点可视为定喘汤治疗 CVA 的核心靶点。

2.5 GO 和 KEGG 富集分析

将 131 个交集靶点导入 DAVID 数据库，进行 GO 和 KEGG 富集分析，得到生物过程 720 条，主要与 RNA 聚合酶Ⅱ启动子对转录的调控、对药物的反应、细胞增殖、炎症反应、对脂多糖的反应、细胞凋亡、免疫反应、一氧化氮（NO）生物合成、MAPK 级联激活等有关；通过 KEGG 富集得到 121 条通路，主要涵盖 PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路等。分别选取排名前 20 的生物过程及通路制作气泡图，见图 4、图 5。

表 1 定喘汤治疗 CVA 的核心成分

序号	CAS 号	英文名	中文名
1	117-39-5	quercetin	槲皮素
2	520-18-3	kaempferol	山柰酚
3	64997-52-0	beta-sitosterol	β-谷甾醇
4	83-48-7	Stigmasterol	植物甾醇
5	491-70-3	luteolin	木犀草素
6	520-36-5	apigenin	芹菜素
7	501-36-0	resveratrol	白藜芦醇
8	989-51-5	(-)-epigallocatechin-3-gallate	(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯
9	480-41-1	naringenin	柚皮素
10	7235-40-7	beta-carotene	β-胡萝卜素
11	485-72-3	formononetin	刺芒柄花素
12	299-42-3	eciphin	麻黄碱
13	491-67-8	baicalein	黄芩素
14	632-85-9	wogonin	汉黄芩素
15	480-19-3	isorhamnetin	异鼠李素
16	154-23-4	(+)-catechin	儿茶素
17	19725-44-1	7-methoxy-2-methyl isoflavone	7-甲氧基-2-甲基异黄酮
18	60008-02-8	glabrone	光果甘草酮
19	58749-23-8	licochalcone B	甘草查尔酮 B
20	58749-22-7	licochalcone A	甘草查尔酮 A
21	59870-68-7	glabridin	光甘草定
22	32383-76-9	medicarpin	美迪紫檀素

2.6 分子对接

分别将槲皮素、木犀草素、白藜芦醇、(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯[(-)-epigallocatechin-3-gallate，EGCG]、汉黄芩素与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1（AKT1）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF）进行分子对接，结果显示 15 组分子对接结合能均≤-6.6 kcal/mol，展现出良好的结合力，见表 2。其中，AKT1 和 IL-6 与 EGCG 结合最好、TNF 与木犀草素结合最好，见图 6。

3 讨论

目前，CVA 的治疗仍以西医治疗为主，目的在于良好或完全地控制病情，预防未来风险的发生。然而有研究指出，患儿家长的疾病控制知信行现状仍不理想[15]，患儿吸入糖皮质激素治疗依从性仅为 37.3%[16]。定喘汤中麻黄辛温，宣肺平喘，解表散寒，白果甘涩，敛肺定喘，祛痰止咳，二药合用，一散一收，共为君药；桑白皮泻肺平喘，黄芩清肺泻热，二药合用，清肺降逆，共为臣药；苏子降气化痰，杏仁止咳平喘，半夏燥湿化痰，款冬花下气止咳化痰，俱为佐药；甘草调和诸药，且能止咳，为使药。诸药合用，外散风寒，内清痰热，降气平喘。中药方剂的复杂性给作用机制的研究造成一定困难，本研究借助网络药理学和分子对接技术，为定喘汤治疗 CVA 作用机制的研究提供新的思路和方法。

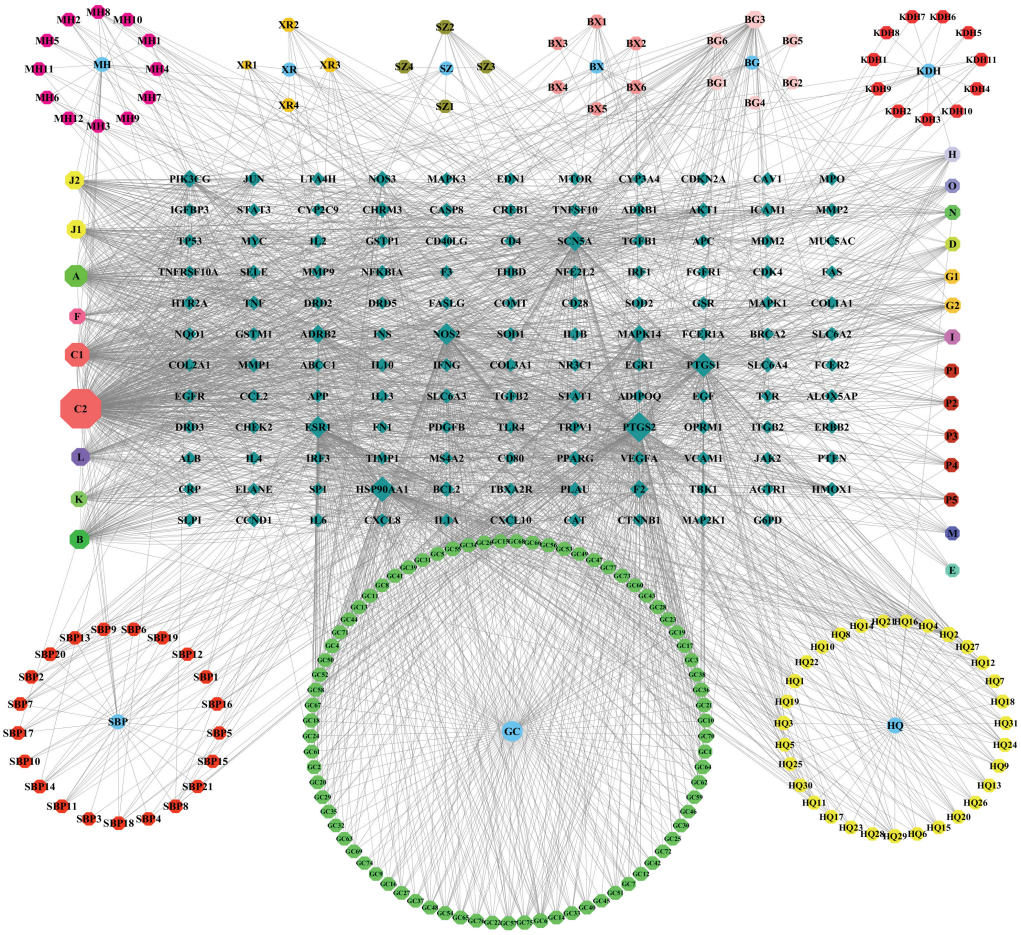


图 2　“中药-活性成分-靶点”调控网络

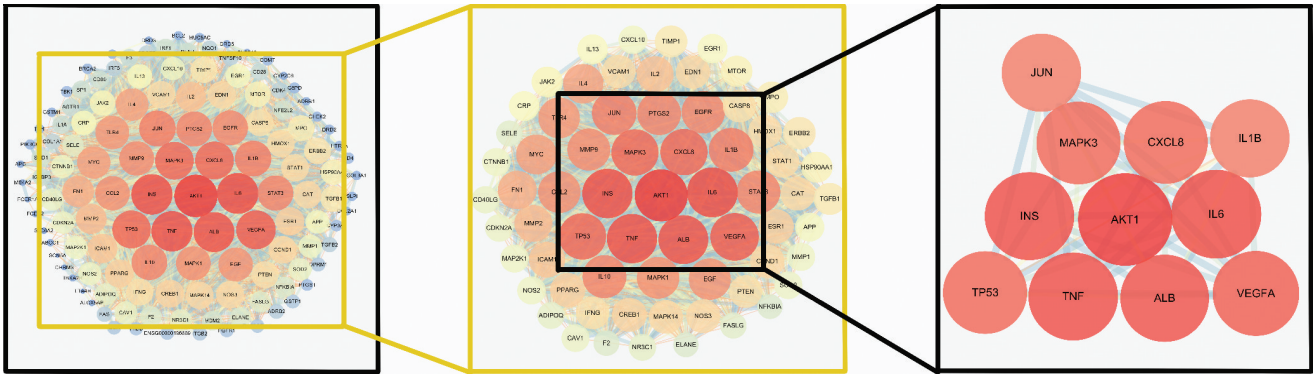


图 3　蛋白互作网络与核心靶点

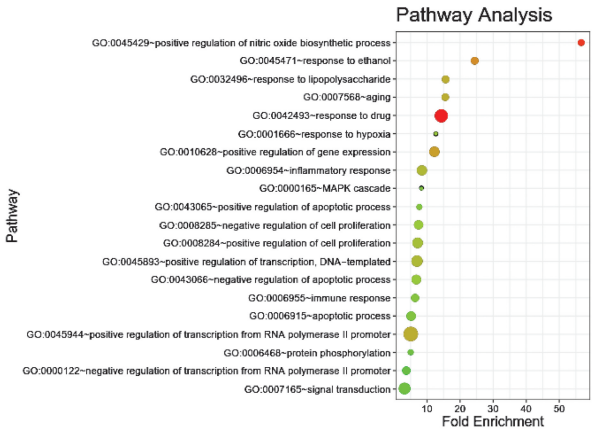


图 4　GO-BP 分析

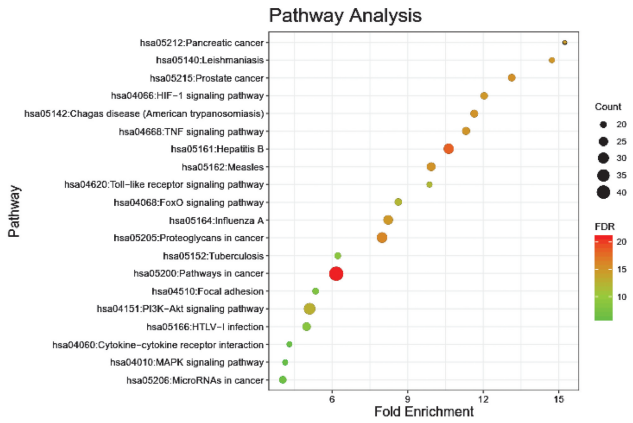


图 5　KEGG 通路富集分析

表 2 核心成分与核心基因结合能量 kcal/mol

有效成分	AKT1	IL-6	TNF
槲皮素	-9.8	-7.4	-9.7
木犀草素	-9.8	-7.4	-10.0
白藜芦醇	-9.3	-7.0	-9.2
(-)-表没食子儿茶素没食子酸	-11.3	-7.6	-8.6
汉黄芩素	-8.6	-6.6	-8.1

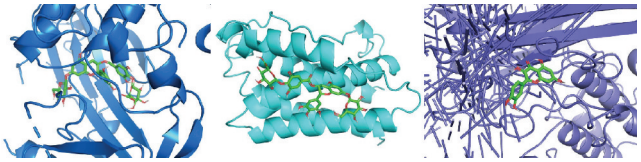


图 6 分子对接结果(从左到右依次是 EGCG 与 AKT1、EGCG 与 IL-6、木犀草素与 TNF)

本研究共得到 218 个活性成分,核心成分 22 个。槲皮素、木犀草素、汉黄芩素均为黄酮类化合物,具有较强的抗炎抗氧化作用。研究表明,槲皮素和木犀草素能够抑制血管内皮生长因子(VEGF),从而发挥抑制 CVA 患儿气道重构的作用[17]。白藜芦醇是一种天然多酚,具有抗氧化、抗炎、保护心脏和抗癌的特性,实验证明白藜芦醇可以减轻纤维化反应和气道炎症,抑制肥大细胞中 Syk 蛋白的表达和脱颗粒[18]。EGCG 是绿茶中的一种多酚,有研究表明它可显著降低哮喘症状,肺炎性细胞浸润以及 IL-2、IL-6 和 TNF-α 的炎性因子水平[19]。汉黄芩素可以通过调节 Th1/Th2 细胞因子平衡和肥大细胞释放组胺,达到治疗过敏性哮喘的作用[20]。汉黄芩素还可诱导嗜酸粒细胞凋亡并减轻变应性气道炎症[21]。

通过 PPI 网络得到核心靶点,Degree 位于前三的分别为 AKT1、IL-6、TNF。其中,AKT1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,该蛋白参与多种生物学过程,包括代谢、增殖、细胞存活、生长、血管生成等[22]。IL-6 是一种功能广泛的多效应细胞因子,可以调节多种细胞的生长与分化,在慢性炎症反应中扮演着重要角色。一项成人哮喘的研究结果显示,IL-6 与成人发作哮喘的风险相关[23]。另有研究发现,人支气管上皮样细胞(16HBE)中的 SIRT1 低表达可上调 IL-6 表达,而 AKT 抑制剂可逆转该表达,SIRT1 通过 AKT 调节 IL-6 水平,从而影响哮喘患者的肺功能[24]。TNF 是一类涉及到系统性炎症的细胞因子,主要由巨噬细胞分泌。一项埃及的研究表明,TNF-α 基因多态性可能与儿童支气管哮喘的发生有关,支气管哮喘患者的 TNF-α 水平升高更为显著[25]。

GO-BP 分析主要涉及炎症反应、对脂多糖的反应、NO 生物合成、MAPK 级联激活等生物进程。有研究表明,脂多糖在亚洲沙尘引起的过敏性气道炎症中可增强中性粒细胞的聚集,从而加剧过敏性气道炎症[26]。NO 已被证实有广泛的生物功能,包括舒张血管、扩张支气管、传递神经信号、参与炎症反应和免疫等,临床中呼出气一氧化氮(FeNO)的测定也被公认为检测气道炎症的指标[27]。MAPK 是以三级激酶依次激活的方式进行信号传导的,包括 MAPK 激酶激酶(MKKK)、MAPK 激酶(MKK)和 MAPK,这三种激酶共同调节细胞的生长、分化、对环境的应激适应、炎症反应等众多生物过程。现代研究证实,卵白蛋白过敏哮喘小鼠模型暴露于臭氧环境时,哮喘症状会加重,而其中 p38-MAPK 和氧化应激均在此过程中起关键作用,抑制这两个生物过程可显著减轻暴露于臭氧环境的哮喘小鼠症状[28]。

KEGG 富集分析结果显示,定喘汤作用于 CVA 的靶点主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路等。有研究[29]显示,白藜芦醇的抗炎特性可能是因为抑制了 PI3K-Akt 通路、从而减少炎性介质 IL-6、NO 的产生。TNF 信号通路和 Toll 样受体信号通路是反映炎症的重要通路,有研究证明,哮喘丸治疗哮喘可能通过抑制 TNF 信号通路和 Toll 样受体信号通路相关蛋白质的表达和细胞因子的分泌,降低炎症反应,增强机体免疫功能实现,且该研究证实其机制与孟鲁司特钠治疗 CVA 的机制相似,能明显抑制 TLR4、MyD88、p65 和 p-p65 等蛋白表达,且明显降低哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液中 IL-1β 和 TNF-α 水平,提高 IFN-γ 水平[30]。

分子对接的结果提示定喘汤中的 5 个核心成分与 AKT1、IL-6、TNF 结合后均产生了良好的亲和力,也验证了本研究的结果。

综上所述,本研究通过网络药理学对定喘汤治疗 CVA 的活性成分、核心靶点以及可能的作用机制进行研究,并通过分子对接技术对上述结果进行验证,证实了定喘汤治疗 CVA 具有多成分、多靶点、多通路的特点,为进一步研究定喘汤治疗 CVA 的作用机制提供了参考数据。

参考文献:

[1] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组. 中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 83-92.

[2] 鲍一笑, 陈爱欢, 符州, 等. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.

[3] FUJIMURA M. Pathophysiology, diagnosis and treatment of cough variant asthma [J]. Rinsho Byori, 2014, 62(5): 464-470.

[4] NORIHIRO S, MASAMICHI I, MAMI T, et al. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients [J]. Journal of psychosomatic research, 2015, 79(1): 18-26.

[5] XIANG L, ZHAO J, ZHENG Y, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: a cross-sectional observational study [J]. J Asthma, 2016, 53(7): 699-706.

[6] 冯晓纯, 孙丽平, 许兵, 等. 王烈教授关于小儿咳嗽变异性哮喘证治经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(12): 690-691.

[7] 罗社文. 晁恩祥治疗咳嗽变异性哮喘经验[J]. 中医杂志, 2002, 43(1): 74.

[8] 邓丽, 赵文彦, 陈锦云, 等. 沈其霖辨治咳嗽变异性哮喘经验[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(11): 18-20.

[9] 栗卿, 张魏鑫, 马加路, 等. 从三焦论治咳嗽变异性哮喘的理论探讨[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(22): 1-3.

[10] 刘文耀, 包伟, 谢杰. 定喘汤合止嗽散治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果[J]. 中外医学研究, 2020, 18(13): 139-141.

[11] 张晶洁, 徐荣谦, 李静, 等. 加味芎蝎散治疗儿童咳嗽变异型哮喘临床研究[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(9): 794-795.

[12] 闫小荣, 贾金虎. 定喘汤治疗支气管哮喘急性发作(热哮证)疗效观察[J]. 中医药学报, 2019, 47(2): 83-87.
[13] 唐晓, 高雅婷, 李泽庚. 定喘汤治疗哮喘研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(11): 1955-1959.
[14] 罗砚曦. 中药复方在哮喘治疗中的应用[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(4): 5-7.
[15] 杨德彬, 郜亚辉, 曹建晖, 等. 180 例支气管哮喘患儿家长知信行问卷调查及其干预效果评价[J]. 中国校医, 2020, 34(8): 580-582.
[16] 肖亚男. 儿童支气管哮喘吸入糖皮质激素治疗依从性的影响因素分析[J]. 河南医学研究, 2020, 29(32): 5983-5986.
[17] RAVISHANKAR D, WATSON K A, BOATENG S Y, et al. Exploring quercetin and luteolin derivatives as antiangiogenic agents [J]. Eur J Med Chem, 2015 (97): 259-274. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.056.
[18] CHEN J X, ZHOU H, WANG J L, et al. Therapeutic effects of resveratrol in a mouse model of HDM-induced allergic asthma [J]. International immunopharmacology, 2015, 25(1): 43-48.
[19] SHAN L, KANG X, LIU F, et al. Epigallocatechin gallate improves airway inflammation through TGF-β1 signaling pathway in asthmatic mice [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 2088-2096.
[20] BUI T T, PIAO C H, SONG C H, et al. Baicalein, wogonin, and scutellaria baicalensis ethanol extract alleviate ovalbumin-induced allergic airway inflammation and mast cell-mediated anaphylactic shock by regulation of Th1/Th2 imbalance and histamine release [J]. Anatomy & cell biology, 2017, 50(2): 124-134.
[21] LUCAS C D, DORWARD D A, SHARMA S, et al. Wogonin induces eosinophil apoptosis and attenuates allergic airway inflammation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(6): 626-636.
[22] NICHOLSON K M, ANDERSON N G. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy [J]. Cellular signalling, 2002, 14(5): 381-395.
[23] LAJUNEN T K, JAAKKOLA J J K, JAAKKOLA M S. Interleukin 6 SNP rs1800797 associates with the risk of adult-onset asthma [J]. Genes & immunity, 2016, 17(3): 193-198.
[24] ZHANG Y Z, WU Q J, YANG X, et al. Effects of SIRT1/Akt pathway on chronic inflammatory response and lung function in patients with asthma [J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2019, 23(11): 4948-4953.
[25] NASSER M Z, EZZAT D A. Association of -308G/A polymorphism and serum level of TNF-α with bronchial asthma in children [J]. Egypt J Immunol, 2018, 25(2): 117-124.
[26] DING F X, FU Z, LIU B. Lipopolysaccharide exposure alleviates asthma in mice by regulating Th1/Th2 and Treg/Th17 balance [J]. Med Sci Monit, 2018 (24): 3220-3229. doi: 10.12659/MSM.905202.
[27] KAZUHIRO Y. Possible pathogenic roles of nitric oxide in asthma [J]. Respir Invest, 2019, 57(4): 295-297.
[28] BAO A H, YANG H, JI J, et al. Involvements of p38 MAPK and oxidative stress in the ozone-induced enhancement of AHR and pulmonary inflammation in an allergic asthma model [J]. Respir Res, 2017, 18(1): 216.
[29] ERÄSALO H, HÄMÄLÄINEN M, LEPPÄNEN T, et al. Natural stilbenoids have anti-inflammatory properties in vivo and down-regulate the production of inflammatory mediators NO, IL-6, and MCP1 possibly in a PI3K/Akt-dependent manner [J]. Journal of natural products, 2018, 81(5): 1131-1142.
[30] 彭冬冬, 刘学武, 张丹, 等. 哮喘丸抑制顽固性咳嗽及其对 TLR4-MyD88-NF-κBp65 信号通路的调控作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(7): 774-781.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-02-20　修回日期:2021-03-23)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.01.003

· 论著 ·

儿童患者西罗莫司血药浓度监测及临床应用分析

王漪檬,马爱玲,赵宁民,马培志 (河南省人民医院,郑州　450003)

[摘要]**目的**:探讨西罗莫司在儿童患者中的血药浓度,考察血药浓度与相关实验室指标的关系,为西罗莫司的合理应用提供更多的临床依据。**方法**:选择 54 例使用西罗莫司治疗的患儿,记录基本信息、西罗莫司全血谷浓度(C_{SRL})、肝功能和中性粒细胞计数(NEU)等相关信息。**结果**:儿童患者西罗莫司血药浓度为(8.7±5.9)ng/mL,16.7% 的患儿血药浓度<4.0 ng/mL,62.9% 的患儿血药浓度为 4.0~12.0 ng/mL,20.4% 的患儿血药浓度>12.0 ng/mL。51.9% 的患儿使用西罗莫司治疗结节性硬化症,与治疗其他疾病相比,治疗该疾病时其西罗莫司血药浓度最低,为 4.6(3.9)ng/mL;在治疗结节性硬化症时,60.7% 患儿都有联合使用抗癫痫药物的情况,其中以联合丙戊酸的比例最高(57.1%)。天冬氨酸氨基转移酶(AST)与 C_{SRL} 呈正相关($r=0.458$, $P<0.05$)。在血药浓度>12.0 ng/mL 的患儿中,AST、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和 NEU 的结果异常率直线上升。**结论**:儿童患者在使用西罗莫司时,需要及时、定期进行血药浓度、血常规和肝功能等指标的监测,充分施行个体化用药,以保证临床疗效。

[关键词]西罗莫司;血药浓度监测;儿童
[中图分类号]R917　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2022)01-0010-04

基金项目:中国药学会科技开发中心科普项目,编号 CMEI2021KPYJ(JZYY)00116。
作者简介:王漪檬(1981.10-),女,硕士,主管药师,主要从事血药浓度监测和个体化用药研究,E-mail: gchzn2009@126.com。
通讯作者:马培志(1968.05-),男,大学本科,副主任药师,主要从事临床药学和医院药学工作,E-mail: mpeizhi@163.com。