doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.03.003

· 论著 ·

基于网络药理学探讨理中汤治疗儿童过敏性鼻炎的潜在靶点和作用机制

戴雨晨,孙歆骏,冯意会,叶伟涛,张新光(上海中医药大学附属市中医医院,上海 200071)

[摘要]**目的**:基于网络药理学方法探讨理中汤在过敏性鼻炎治疗中的潜在靶点及其作用机制,为临床应用及今后研究提供方向与借鉴。**方法**:应用多个数据平台剖析理中汤治疗过敏性鼻炎的机制,从中药系统药理学数据库与分析平台中检索筛选理中汤的有效成分和相关靶点,采用全球蛋白质资源(Uniprot)数据库进行标准化靶点。利用基因卡片(GeneCards)、在线人类孟德尔遗传(OMIM)、比较毒理基因组学(CTD)、治疗靶点(TTD)等数据库查找过敏性鼻炎的相关基因。通过韦恩图获得两者交集治疗靶点并将其导入 STRING 数据库中分析,并建立蛋白相互作用(PPI)网络。最后对核心关键靶点进行基因本位(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析。**结果**:理中汤治疗过敏性鼻炎的关键化学成分可能为槲皮素、山柰酚、β-谷甾醇、α-香树素和柚皮素等;核心靶点包括肿瘤坏死因子(TNF)、丝/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤抑制基因 P53(TP53)及 IL-1β 等;理中汤在过敏性鼻炎治疗中主要涉及 IL-17 信号通路、晚期糖基化终产物及其受体(AGE-RAGE)信号通路、脂质和动脉粥样硬化信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路及 Th17 细胞分化通路等。**结论**:本研究初步揭示了理中汤治疗过敏性鼻炎的多成分、多靶点、多通路的作用机制,为理中汤在临床应用及实验研究等方面提供了参考。

[关键词]过敏性鼻炎;理中汤;网络药理学;信号通路;分子机制
[中图分类号]R725.6 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)03-0009-07

Potential Targets and Molecular Mechanisms of Lizhong Decoction in the Treatment of Children with Allergic Rhinitis Based on Network Pharmacology

Dai Yuchen, Sun Xinjun, Feng Yihui, Ye Weitao, Zhang Xin'guang (*Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 200071, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the potential therapeutic targets and mechanism of Lizhong decoction in the treatment of allergic rhinitis based on network pharmacology, so as to provide direction and reference for clinical application and later research. **Methods**: Mechanism of Lizhong decoction in the treatment of allergic rhinitis was analyzed by using multi-data platforms, the active components and drug targets of Lizhong decoction were retrieved and screened in Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Targets were standardized with Uniprot database. GeneCards, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Comparative Toxicogenomics Database (CTD), Therapeutic Target Database (TTD) databases were retrieved to search and obtain the related genes of allergic rhinitis. Intersection therapeutic targets were obtained by Venn diagram and imported into STRING database for analysis, and the protein-protein interaction (PPI) network was established. The core key targets were enriched by gene ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG) signaling pathway analysis. **Results**: The key chemical components of Lizhong decoction in the treatment of allergic rhinitis were quercetin, kaempferol, β-sitosterol, α-amyrin, naringenin. The core targets were tumor necrosis factor (TNF), serine/threonine protein kinase (AKT1), interleukin-6 (IL-6), tumor suppressor gene P53 (TP53) and interleukin-1β (IL-1β). Lizhong decoction signaling pathway in the treatment of allergic rhinitis mainly included IL-17 signaling pathway, advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE) signaling pathway, lipid and atherosclerosis signaling pathway, TNF signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, and Th17 cell differentiation pathway. **Conclusion**: This study preliminarily reveals the multi-component, multi-target and multi-channel mechanism of Lizhong decoction in the treatment of allergic rhinitis, and provided reference for the clinical application and experimental research of Lizhong decoction.

[**Keywords**] allergic rhinitis; Lizhong decoction; network pharmacology; signaling pathway; molecular mechanism

过敏性鼻炎(allergic rhinitis,AR)属于发生在鼻黏膜上的Ⅰ型变态反应,是指特应性个体与过敏原接触后在免疫球蛋白 E(IgE)介导下的非感染性疾病[1]。儿童因气道较短,抵御外邪能力较弱,更易患 AR。近年来 AR 已经成为儿科多发疾病,国内流行病学调查显示,儿童 AR 确诊患病率为 10%~20%,并呈逐年增长趋势[2-5]。儿童 AR 常见的临床症状表现为突然和阵发的鼻痒、鼻塞、清涕、鼻出血等,可伴有鼻黏膜苍白、鼻甲充血肿胀等,有的患儿可有眼痒、结膜充血或睡眠呼吸障碍等鼻外过敏症状[6-7],严重影响患儿的学习生活。西医在临床治疗上多选用局部糖皮质激素和减充血剂、口服药物如 H_1 抗组胺药和白三烯受体拮抗剂等[8-10]。尽

作者简介:戴雨晨(1995.07-),男,硕士,主要从事儿童呼吸系统疾病的中医药防治研究,E-mail:daiyuchen@shutcm.edu.cn。
通信作者:张新光(1978.05-),女,博士,主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病的中医药防治研究,E-mail:zhangxinguang@shutcm.edu.cn。

管有一定效果，但由于患儿依从性较差、激素副作用大、用药不规范等因素，其疗效常 f 未能达到预期目标。

中医药以其“简、便、廉、验”的独特优势在儿童 AR 的治疗方面前景广阔[11]。AR 属于中医“鼻鼽”范畴，多责之于肺、脾、肾三脏。中医治疗 AR 以温肺化饮、宣通鼻窍为主。理中汤由人参、干姜、白术、炙甘草 4 味中草药组成，为《伤寒论》中的经典方剂，具有温中祛寒、补气健脾之功。相较于西医治疗，中医药具有较好的安全性，且对 AR 症状的缓解有确切疗效。然而，理中汤治疗 AR 的分子靶点及作用机制尚不明确，需深入研究[12]。

网络药理学以生物信息学理论为基础，应用生物网络分析方法，从药物网络稳态的角度对疾病相关基因和药物靶点进行生物网络关系分析[13]。故本研究拟从网络药理学角度探讨理中汤活性成分与疾病相关靶点，构建“理中汤活性成分-靶点-AR”网络并阐明理中汤对 AR 作用的分子机制，为其临床应用与机制研究提供参考。

1　资料和方法

1.1　理中汤活性成分的筛选及潜在作用靶点的预测

将理中汤的 4 味中药干姜、人参、白术、甘草逐一在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）[14]检索，依据药物代谢动力学（ADME）数值筛选，设置口服生物利用率（oral bioavailability，OB）≥30% 和类药性（drug-likeness，DL）≥0.18 这两个属性值初步筛选，获得主要活性化合物，并结合相关文献[15-16]对药物的活性成分进行补充[17]。

利用 TCMSP 查找部分有效成分的靶蛋白，没有被检索到的则使用 PubChem 数据库获取成分的简化分子线性输入规范（simplified molecular input line entry system，SMILES）表达式，再利用小分子药物靶点预测在线平台（Swiss Target Prediction）数据库检索活性成分的 SMILES 分子式以补充药物的靶蛋白，并对两个数据库靶点信息合并去重。

为标准化蛋白质靶点，将靶蛋白输入至全球蛋白质资源（universal protein resource，UniProt）数据库，物种设置为“人类（homo sapiens，human）”，使靶蛋白统一转换成药物作用的基因，即得到理中汤活性成分的作用靶点。

1.2　AR 疾病治疗靶点的获取

（1）以“allergic rhinitis”为关键词分别在基因卡片（GeneCards）、在线人类孟德尔遗传（Online Mendelian Inheritance in Man，OMIM）、比较毒理基因组学（Comparative Toxicogenomics Database，CTD）、治疗靶点（Therapeutic Target Database，TTD）数据库检索 AR 相关治疗靶点。合并以上数据并去重后，所得靶点作为 AR 相关疾病治疗的靶点库。（2）为阐明理中汤中药物关联靶点和 AR 靶点之间的作用关系，采用 Venny 2.1 软件对理中汤中有效活性成分关联靶点和疾病关联靶点取交集和绘制韦恩图。

1.3　“药物-活性成分-靶点”网络构建

将理中汤活性成分和共同靶点的信息导入 Cytoscape 3.9.1 软件，进行“药物-成分-靶点”网络的构建。度值（degree）表示该节点在网络中的关联作用，度值越高表示节点在网络中越重要，故将度值排名前 5 位的节点作为理中汤治疗 AR 的关键成分。

1.4　理中汤-AR 交集靶点蛋白相互作用（PPI）网络构建和核心靶点筛选

为了全面筛选核心靶点，将所取交集靶点上传至 STRING 11.0 数据库构建 PPI 网络模型，将物种设置为“人类（homo sapiens，human）”，设定最小 PPI 阈值为中等置信（>0.4），并移除网络中的单个节点，构建 PPI 网络[18]。下载得到交集靶点的 PPI 信息 tsv 文件，导入至 Cytoscape 3.9.1 软件作图可视化，并借助 CentiScaPe 2.2 和 Biso-Genet 插件对靶点依据度值、中介中心性及接近中心性值等参数筛选，将前 5 个作为理中汤治疗 AR 的核心靶点。

1.5　基因本位（GO）生物学过程和京都基因与基因组百科全书（KEGG）信号通路分析

将理中汤作用于 AR 的所有靶点导入注释、可视化和集成发现数据库（the Database for Annotation，Visualization and Integrated Discovery，DAVID），物种设置为“人类（homo sapiens，human）”，进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析。GO 富集分析包括生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）、分子功能（molecular function，MF），筛选校正 $P<0.01$ 的前 10 位生物学信息，其中校正 P 越小，代表该生物过程或通路与理中汤治疗 AR 的关系越密切。富集程度较高的前 20 个信号通路也被选作 KEGG 分析。

2　结果

2.1　理中汤药物活性成分及作用靶点

从 TCMSP 数据库获得干姜活性成分 5 个、人参 22 个，白术 7 个，甘草 225 个，结合相关文献补充纳入干姜中的 6-姜烯酚（6-shogaol）、6-姜酚（6-gingerol）、8-姜酚（8-gingerol）、10-姜酚（10-gingerol）、姜油酮（zingerone）等共 10 个活性成分[15]，白术中的 α-长叶蒎烯（α-longipinene）、白术内酯Ⅰ~Ⅲ（atractylenolide Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ）、苍术酮（atractylone）、双白术内酯（biatractylolide）、别香橙烯（alloaromadedrene）等共 14 个活性成分[16]。对反复筛选出的和无靶点信息的组分进行删减，最后得到理中汤有效活性成分 123 个。从 TCMSP 及 Swiss Target Prediction 数据库获得干姜靶点 59 个，人参靶点 110 个，白术靶点 91 个，甘草靶点 221 个，去除重复靶点后，最终共获得理中汤 286 个靶点，见图 1。

2.2　AR 治疗靶点

在 GeneCards 数据库中共获得 2 219 个 AR 治疗靶点，按照相关性得分，取分值>1 的靶点 1 978 个。同时，

从 CTD 和 TTD 数据库分别获取 999 个和 21 个疾病靶点。合并 3 个数据库靶点数据，去除重复疾病靶点，可得到 AR 治疗靶点 2 716 个。对筛选出的理中汤活性成分靶点与 AR 治疗靶点取交集，获得理中汤活性成分-AR 共同靶点 157 个，见图 2。

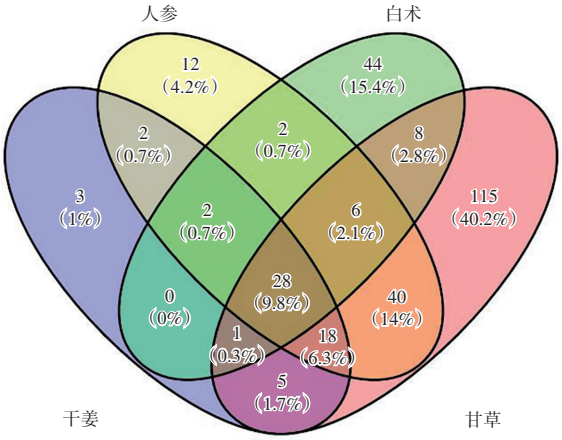


图 1　理中汤药物靶点数目及关系

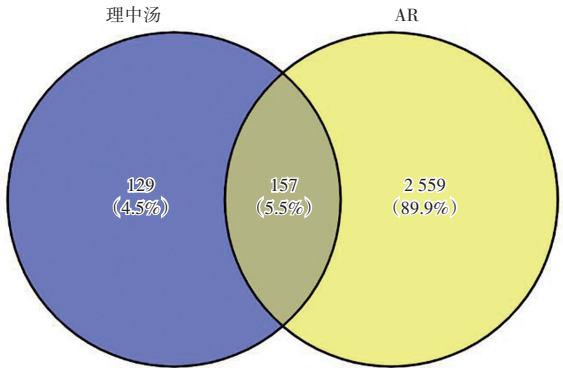


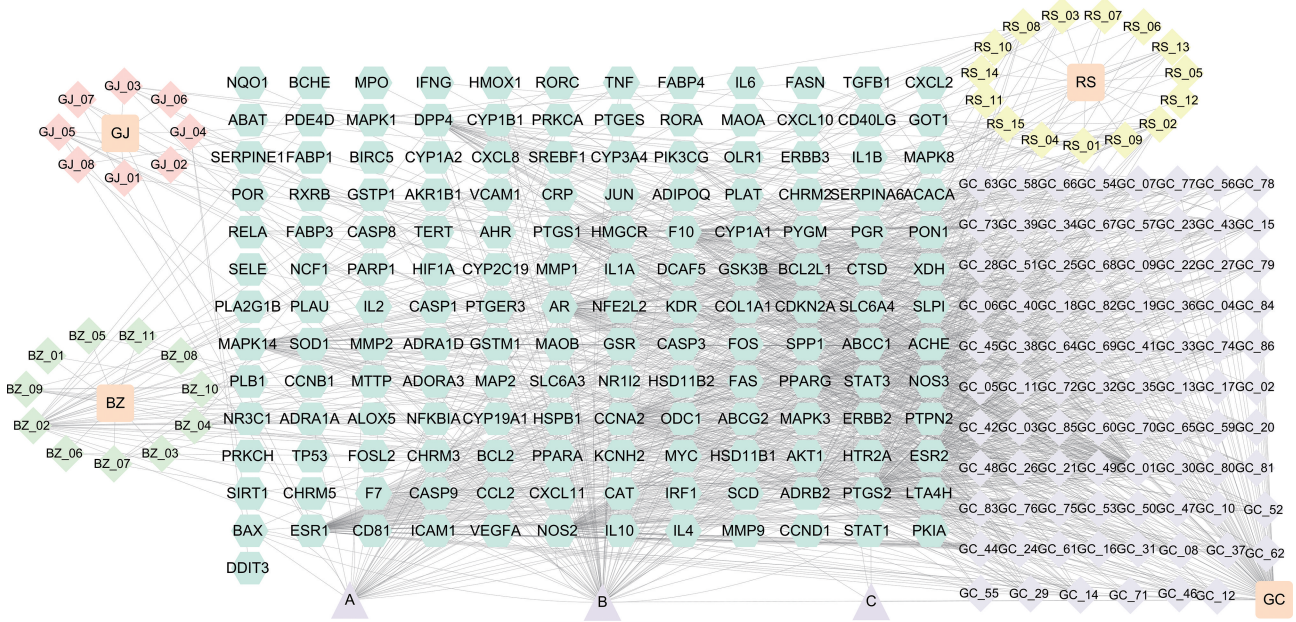
图 2　理中汤活性成分-AR 交集靶点韦恩图

2.3　理中汤药物-活性成分-靶点调控网络与 PPI 网络

将理中汤中的 123 个活性成分和药物-疾病的 157 个共同靶点上传至分析软件 Cytoscape 3.9.1 中，得到药物-成分-靶点网络图。从图中可以看出，同一活性成分可能有不同的疾病靶点，而不同的活性成分可能作用于相同的靶点。图中共有 284 个节点和 1 384 条边，度值较高的有效成分为槲皮素（quercetin）、山柰酚（kaempferol）、β-谷甾醇（β-sitosterol）、α-香树素（α-amyrin）、柚皮素（naringenin）等，见表 1、图 3。推测这类具有较高度值的化合物，可能为理中汤在 AR 治疗中起到关键作用的活性成分。使用 STRING 11.0 数据库对理中汤和 AR 相关治疗靶点的交集靶点信息构建 PPI 网络，得到靶点间相互作用关系，共得到 156 个节点，2 883 条边，平均度值为 36.96。将交互信息输入到 Cytoscape 软件中，根据度值、中介中心性、接近中心性等中位值进行多次筛选后，共得到 33 个关键靶点，这些靶点可能为理中汤治疗 AR 的关键靶点。其中度值前 5 位分别是肿瘤坏死因子（TNF）、丝/苏氨酸蛋白激酶（AKT1）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤抑制基因 P53（TP53）、IL-1β，见表 2、图 4。以上可能是理中汤发挥治疗作用的关键化学成分和作用靶点，体现了理中汤多成分作用于 AR 的多个靶点，发挥协同治疗的作用。

表 1　理中汤治疗 AR 前 5 位活性成分

序号	MOL ID	化合物	中文名	CAS 号	度值
1	MOL000098	quercetin	槲皮素	117-39-5	93
2	MOL000422	kaempferol	山柰酚	520-18-3	76
3	MOL000358	β-sitosterol	β-谷甾醇	83-46-5	44
4	MOL000028	α-amyrin	α-香树素	638-95-9	33
5	MOL004328	naringenin	柚皮素	480-41-1	26

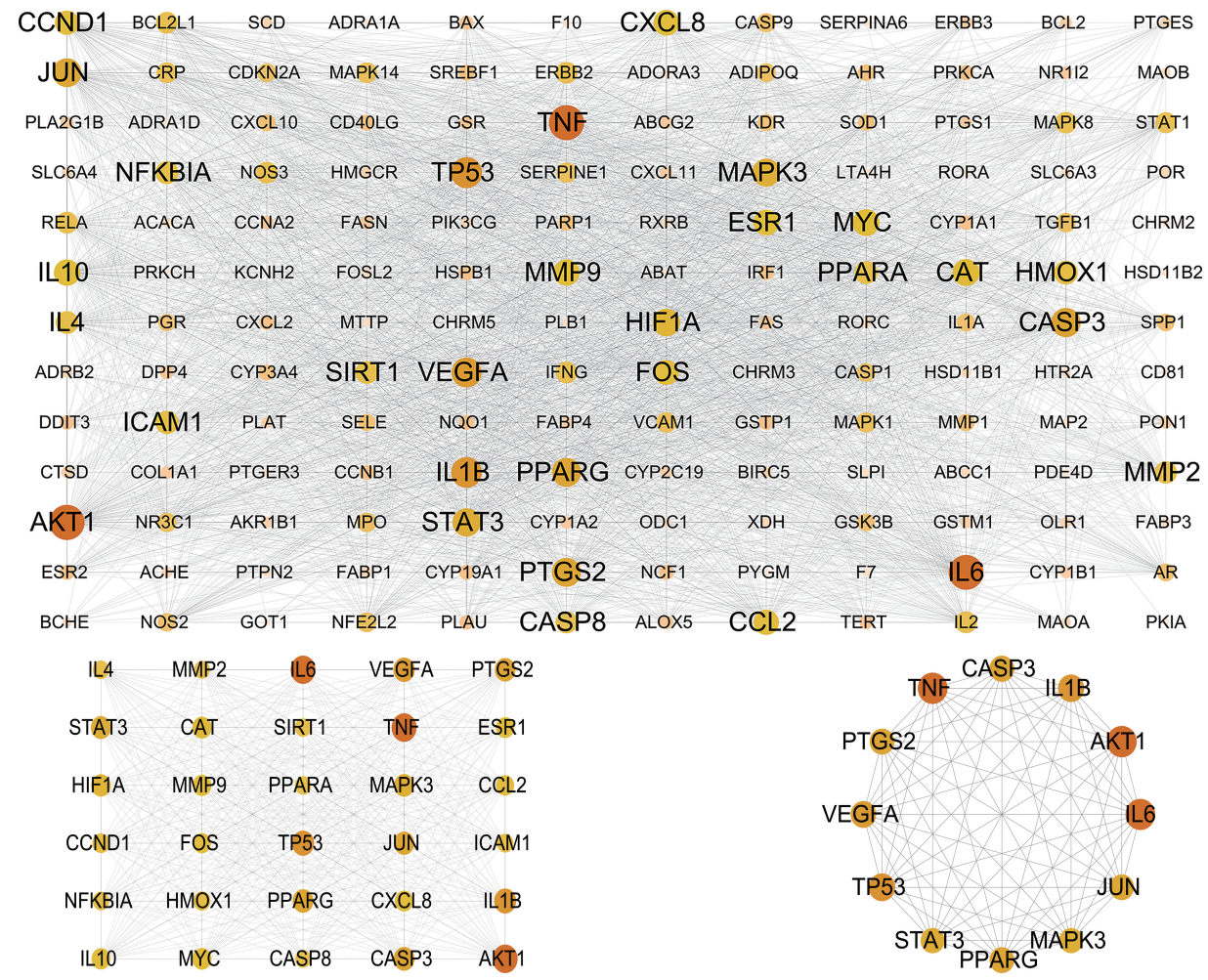


蓝色正六边形表示靶点，红色、黄色、绿色、紫色菱形分别对应干姜、人参、白术、甘草的活性成分，圆环内橙色方块代表 4 种药物名称。A 代表干姜-人参共同成分 β-谷甾醇，B 代表人参-甘草共同成分山柰酚，C 代表干姜-甘草共同成分谷甾醇

图 3　理中汤药物-成分-靶点网络

表 2　理中汤治疗 AR 的潜在核心靶点

序号	基因	全称	度值	序号	基因	全称	度值
1	*TNF*	肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)	113	18	*ESR1*	雌激素受体(estrogen receptor)	76
2	*AKT1*	丝/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine-protein kinase AKT)	113	19	*CXCL8*	白细胞介素-8(interleukin-8)	76
3	*IL-6*	白细胞介素-6(interleukin-6)	112	20	*CCL2*	趋化因子配体-2(C-C motif chemokine 2)	74
4	*TP53*	肿瘤抑制基因 P53(cellular tumor antigen p53)	97	21	*FOS*	原癌基因蛋白(protein c-Fos)	73
5	*IL-1β*	白细胞介素-1β(interleukin-1β)	96	22	*CCND1*	G1/S-特异性周期蛋白-D1(G1/S-specific cyclin-D1)	70
6	*VEGFA*	血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A)	93	23	*PPARA*	过氧化物酶体增殖剂激活受体 α(peroxisome proliferator-activated receptor α)	65
7	*CASP3*	半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)	90	24	*SIRT1*	沉默调节蛋白-1(NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1)	64
8	*PPARG*	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ)	89	25	*IL-4*	白细胞介素-4(interleukin-4)	64
9	*PTGS2*	前列腺素内过氧化物合成酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2)	89	26	*RELA*	NF-κB 转录因子蛋白 p65(transcription factor p65)	60
10	*JUN*	转录激活蛋白 1(transcription factor 1)	88	27	*CRP*	C 反应蛋白(C-reactive protein)	56
11	*STAT3*	信号转导子与转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3)	86	28	*MAPK1*	促分裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1)	54
12	*MAPK3*	促分裂原活化蛋白激酶 3(mitogen-activated protein kinase 3)	85	29	*NR3C1*	糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor)	51
13	*HIF1A*	低氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor 1-α)	83	30	*PGR*	孕激素受体(progesterone receptor)	43
14	*CAT*	过氧化氢酶(catalase)	81	31	*SOD1*	超氧化物歧化酶-1(superoxide dismutase)	39
15	*MYC*	原癌基因蛋白质(myc proto-oncogene protein)	80	32	*CYP3A4*	细胞色素 P450 3A4(cytochrome P450 3A4)	37
16	*MMP9*	基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9)	78	33	*SREBF1*	固醇调节元件结合蛋白 1(sterol regulatory element-binding protein 1)	37
17	*IL-10*	白细胞介素-10(interleukin-10)	78				



节点的形状越大、颜色越偏向深红色的节点，度值越大

图 4　PPI 网络与核心靶点

2.4 GO 和 KEGG 富集分析

将 33 个关键核心靶点导入 DAVID 数据库进行富集分析。GO 富集结果包括 BP 385 条、CC 24 条、MF 53 条，图中列出了各功能富集的前 10 个条目。BP 主要与 RNA 聚合酶启动子Ⅱ调控转录、以 DNA 为模板的转录调控、来自 RNA 聚合酶Ⅱ启动子的 pri-miRNA 转录、药物效应、衰老、缺氧等有关。CC 主要与细胞中的核质、细胞质基质、高分子络合物、转录因子复合物等有关；MF 主要与 RNA 聚合酶Ⅱ核心启动子近端区域序列特异性 DNA 结合、核受体活性、酶结合等有关。通过 KEGG 富集得到 142 条通路，主要涵盖 IL-17 信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体（AGE-RAGE）信号通路、脂质和动脉粥样硬化信号通路、TNF 信号通路、Toll 样受体（Toll-like receptors，TLRs）信号通路、Th-17 细胞分化通路等。根据校正 *P* 的大小得到排名前 20 的代谢通路制作气泡图，见图 5~6。

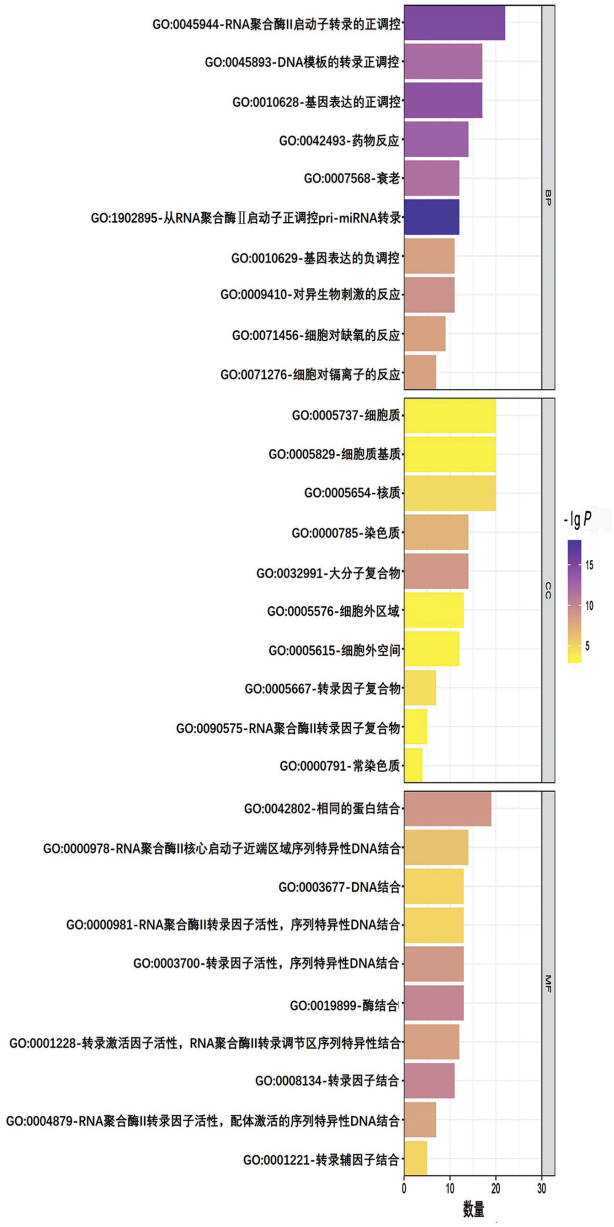


图 5 GO 富集分析（BP、CC、MF 三个层次）柱状图

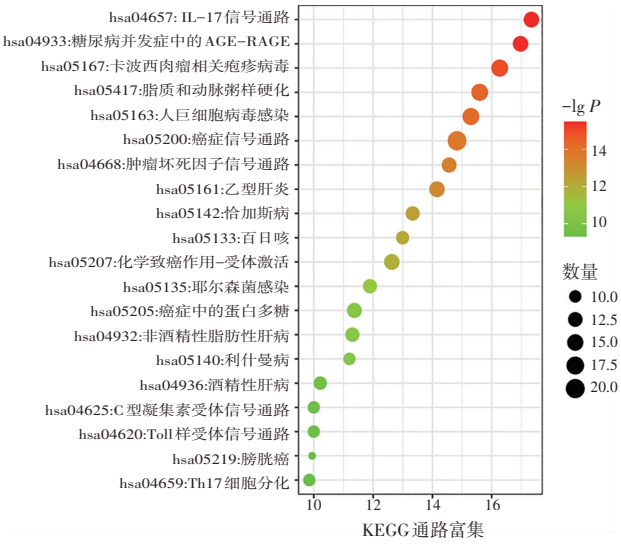


图 6 KEGG 通路富集分析气泡图

3 讨论

中医学关于“鼻鼽”的记载首见于《内经》。历代医家虽对鼻鼽的认识不一，大多责之于肺、脾、肾三脏虚损受邪[19]。《素问》言“九窍不利，肠胃之所生也”。脾胃为后天之本，脾失健运则化源不足，湿阻中焦而气机不畅，故风寒乘虚导致鼻塞频发，流涕不止[20]。肺由外界吸入清气，脾胃运化水谷而生成水谷精气，两者共同参与宗气的生成。小儿往往肺脾不足而宗气亏虚，是导致疾病反复发作、迁延难愈的重要因素。

理中汤中干姜辛热燥烈而能温中散寒，温肺化饮，为君药；人参甘温，大补元气，为臣药；白术甘苦，益气健脾，助中焦化气，为佐药；炙甘草补益兼具调和，为使药。四药合用可调理脾胃气机，振奋中焦阳气，祛除脾胃寒湿[21]。海派中医徐氏儿科宗师徐小圃先生在《内经》重阳思想的指导下，主张“温阳扶正祛邪为本”，注重调补脾肾，益肺固表。对于小儿虚寒型呼吸系统疾病的治疗，徐小圃先生善用理中汤，创制徐氏理中四逆复方，后人在此基础上加以化裁，取得显著临床疗效[22-23]。

本研究利用网络药理学分析理中汤发现，槲皮素、山柰酚、β-谷甾醇、α-香树素和柚皮素为可能的关键活性成分。槲皮素作为一种多酚类黄酮，具有抗氧化、抗过敏、抑制组胺及促炎症介质产生的作用。Irie S 等[24]研究发现，槲皮素能抑制血管紧张素和鼻腔黏膜上皮细胞嗜酸粒细胞的产生，从而改善 AR 的临床症状。Edo Y 等[25]发现槲皮素能增加鼻腔灌洗液中硫氧还蛋白浓度以抑制过敏性炎症。山柰酚有显著抗炎作用，能抑制人单核细胞（THP-1）的 MAPK 通路表达并降低 γ 干扰素诱导蛋白-10、IL-8 等炎症介质的产生，还可降低鼻黏膜组织 TNF-α、IL-4、IL-5 和 IL-13 水平而缓解 AR 症状[26-27]。β-谷甾醇可通过抑制表皮细胞、巨噬细胞内炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）的活化、抑制 MAPK 信号通路激活、降低 IL-6、TNF-α 浓

度从而发挥抗炎作用[28]。Seo D G 等[29]研究发现 β-谷甾醇可能通过对细胞反应的抑制和随后 Th2 细胞因子的释放-合成来介导抗过敏过程。α-香树素可显著抑制 Th17 细胞分化,而 Th17 细胞作为人体免疫系统重要的调节细胞之一,在过敏性疾病治疗过程中起着重要作用。柚皮素为一种存在于柑橘类水果中的黄酮类化合物,已有研究表明其对卵清蛋白诱导的大鼠过敏性鼻炎具有保护作用,并能降低血清总 IgE、IL-4 及 IL-5 等炎症指标水平[30]。

经 PPI 网络分析研究可知,TNF、AKT1、IL6、TP53 和 IL-1β 等靶蛋白节点度值较大,是理中汤所含化学成分与 AR 疾病基因网络的核心靶点,也是其他节点之间的联系纽带。有研究发现,TNF、IL-6 和 IL-1β 是 AR 常见的炎症指标,在 AR 大鼠血清中 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平均显著升高[31]。TNF-α 作为一种多功能炎症细胞因子,可介导炎症局部汇集大量嗜酸粒细胞及淋巴细胞,并刺激这些细胞产生 IL-6、IL-1β 等因子,从而导致机体出现持续性炎性反应[32]。AKT 作为一种胞浆信号转导蛋白在细胞周期调控、细胞代谢和凋亡等过程中起着至关重要的作用。已有研究显示,AKT1 能增强 NF-κB 信号通路的激活进而引起炎症[33]。同时,一些研究提出 AKT1 的激活以抑制 c-JUN 信号通路可能是治疗 AR 的机制[34]。*TP53* 也是 AR 患者 DNA 异常甲基化状态的关键基因[35]。

理中汤与 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 IL-17、AGE-RAGE、脂质和动脉粥样硬化、TNF、TLRs、Th17 细胞分化等信号通路。其中 IL-17 信号通路和 Th17 细胞分化信号通路可能在 AR 的发病中起着较为重要的作用。IL-17 诱导 Th2 细胞活化,嗜酸粒细胞与中性粒细胞的聚集及血清 IgE 产生可反映 AR 的临床严重程度[36]。IL-17 还是 Th17 细胞产生的关键细胞因子,两者在自身免疫性疾病和慢性炎症的发病机制中起着至关重要的作用[37-38]。AGEs-RAGE 信号通路是近几年来研究的热点。AGE 的形成不仅与高血糖、高血脂有关,而且与衰老、氧化还原失衡或自身免疫疾病失衡等因素有关[39-41]。Santoro T 等[42]发现糖皮质激素可通过诱导 AGE 的反式激活受体来减少肥大细胞的数量和激活。而 RAGE 作为一种多配体受体,已经证实与糖尿病、动脉粥样硬化及神经变性等疾病病理有关。RAGE 在 AR 小鼠中显著升高[43],抑制 RAGE 可能是过敏性疾病治疗新策略之一[44]。TLRs 在鉴别外来抗原,包括过敏原时起到关键作用。有研究发现 AR 与 TLRs 以及 NF-κB 通路的关系密切[45]。TLR4 通过 NF-κB 通路调节 Th 细胞因子的释放,破坏 Th1/Th2 细胞平衡并参与免疫、炎症等过程,表明 TLR-NF-κB 通路在 AR 发病中起重要的作用[46]。

综上所述,本研究运用网络药理学方法对理中汤在 AR 治疗中的作用机制进行了初探,结果提示理中汤通过多成分-多靶点-多途径在 AR 治疗中发挥一定作用。然而,网络药理学这一新兴中医药研究手段仍缺乏实验与临床验证,具体治疗机制仍需深入研究,有待后续临床研究及基础实验进一步明确 AR 治疗机制。

参考文献:

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4): 392-404.

[2] ZHANG Y M, ZHANG J, LIU S L, et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing [J]. Laryngoscope, 2013, 123(1): 28-35.

[3] 王孟, 郑铭, 王向东, 等. 中国过敏性鼻炎流行病学研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(8): 415-420.

[4] CHEN Y, ZHU J, LYU J, et al. Association of maternal pregnancy weight and gestational weight gain with children's allergic diseases [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(9): e2015643.

[5] 罗向前, 刘大波. 儿童过敏性鼻炎的流行病学[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(3): 197-199.

[6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994.

[7] 杜芬. 基于居住环境和饮食习惯的儿童过敏性鼻炎危险因素分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(6): 2911-2916.

[8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.

[9] 程雷, 董震, 孔维佳, 等. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年, 天津) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.

[10] 李华斌, 王向东, 王洪田, 等. 鼻炎分类和诊断及鼻腔用药方案的专家共识[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(6): 573-577.

[11] 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.

[12] MENG Y F, WANG C S, ZHANG L. Advances and novel developments in allergic rhinitis [J]. Allergy, 2020, 75(12): 3069-3076.

[13] 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.

[14] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6(1): 13.

[15] 谢锋, 段广靖, 王斌, 等. 基于网络药理学探讨干姜附子汤抗心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中南药学, 2021, 19(1): 30-38.

[16] 陆家佳. 白术挥发性成分 GC-MS 分析及对五种肿瘤细胞抑制活性研究[J]. 海峡药学, 2016, 28(6): 28-31.

[17] AHMED 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.
[18] LI T, WERNERSSON R, HANSEN R B, et al. A scored human protein-protein interaction network to catalyze genomic interpretation [J]. Nature methods, 2017, 14(1): 61-64.
[19] 张珺珺, 王丽华, 胡蓉, 等. 变应性鼻炎与肾阳虚及温补肾阳法关系的探讨[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2015, 23(6): 478-480.
[20] 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.
[21] 张丽敏. 理中汤中的圆运动及临床运用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(11): 78-80.
[22] 褚美娜, 张皓, 蒋梦慈, 等. 温阳平喘方治疗阳虚型小儿咳嗽变异性哮喘临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 120-123.
[23] 孙歆骏, 褚美娜, 蒋梦慈, 等. 温阳平喘方对哮喘脾阳虚证小鼠神经生长因子和酪氨酸激酶 A 及相关炎性细胞因子水平的影响[J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(4): 8-12.
[24] IRIE S, KASHIWABARA M, YAMADA A, et al. Suppressive activity of quercetin on periostin functions *in vitro* [J]. In Vivo, 2016, 30(1): 17-25.
[25] EDO Y, OTAKI A, ASANO K. Quercetin enhances the thioredoxin production of nasal epithelial cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Medicines, 2018, 5(4): 124.
[26] 周运江, 王虎, 李丽, 等. 山柰酚对卵清蛋白诱导豚鼠过敏性鼻炎的保护作用[J]. 中成药, 2016, 38(1): 24-29.
[27] MOLITORISOVA M, SUTOVSKA M, KAZIMIEROVA I, et al. The anti-asthmatic potential of flavonol kaempferol in an experimental model of allergic airway inflammation [J]. European journal of pharmacology, 2021, 891(10): 173698.
[28] 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.
[29] SEO D G, KIM S, LEE D K, et al. Inhibitory effect of α-amyrin acetate isolated from Fraxinus rhynchophylla on Th17 polarization [J]. Phytomedicine, 2019, 63(7): 153056.
[30] ŞAHIN A, SAKAT M S, KILIÇ K, et al. The protective effect of Naringenin against ovalbumin-induced allergic rhinitis in rats [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(12): 4839-4846.
[31] 桂雄斌, 伏广虎, 王明刚. 补气通窍方调控变应性鼻炎大鼠外周 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9): 23-25.
[32] 郑先丽, 田永萍, 雒海燕, 等. 温通针法对过敏性鼻炎大鼠血清免疫球蛋白 E、白介素-1β、肿瘤坏死因子-α 含量的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(1): 34-37.
[33] WANG B, ZHAO C H, SUN G, et al. IL-17 induces the proliferation and migration of glioma cells through the activation of PI3K/Akt1/NF-κB-p65 [J]. Cancer Lett, 2019, 447(1): 93-104.
[34] WEI X, ZHANG B, LIANG X, et al. Higenamine alleviates allergic rhinitis by activating AKT1 and suppressing the EGFR/JAK2/c-JUN signaling [J]. Phytomedicine, 2021, 86(4): 153565.
[35] 杨晓喆, 申珅, 邓宇周佳, 等. 过敏性鼻炎患者异常甲基化状态分析和关键基因/信号通路的确认[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(6): 342-346.
[36] 李媛媛, 张火林, 严共刚. 过敏性鼻炎患者血清 IL-17 和 IL-22 水平的变化及其与病情严重程度的关系[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(8): 921-925.
[37] VAN N T, PIAO C H, FAN Y J, et al. Anti-allergic rhinitis activity of α-lipoic acid via balancing Th17/Treg expression and enhancing Nrf2/HO-1 pathway signaling [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12528.
[38] PENE J, CHEVALIER S, PREISSER L, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes [J]. J Immunol, 2008, 180(11): 7423-7430.
[39] LUEVANO-CONTRERAS C, CHAPMAN-NOVAKOFSKI K. Dietary advanced glycation end products and aging [J]. Nutrients, 2010, 2(12): 1247-1265.
[40] LIN J A, WU C H, LU C C, et al. Glycative stress from advanced glycation end products (AGEs) and dicarbonyls: an emerging biological factor in cancer onset and progression [J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(8): 1850-1864.
[41] DONG Z, IWATA D, KITAICHI N, et al. Amelioration of experimental autoimmune uveoretinitis by inhibition of glyceraldehyde-derived advanced glycation end-product formation [J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(6): 1077-1085.
[42] SANTORO T, AZEVEDO C T, PATRÍCIA M R, et al. Glucocorticoids decrease the numbers and activation of mast cells by inducing the transactivation receptors of AGEs [J]. Journal of leukocyte biology, 2019, 105(1): 131-142.
[43] HE R Y, CHEN Y J, CHEN X E, et al. Mechanism of miR-181a-5p in regulatory T/T-helper 17 immune imbalance and asthma development in mice with allergic rhinitis [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2022, 183(4): 375-388.
[44] MILUTINOVIC P S, ALCORN J F, ENGLERT J M, et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis [J]. Am J Pathol, 2012, 181(4): 1215-1225.
[45] 张毅, 普薇, 李娜, 等. 自拟中药方、针刺结合西药治疗过敏性鼻炎对患者血清 ECP、VCAM-1、IL-4 水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(34): 107-108.
[46] 孙永东, 刘强, 向小红, 等. 和中止鼽颗粒调控 TLR-NF-κB 通路治疗变应性鼻炎的机制研究[J]. 中医耳鼻喉科学研究, 2019, 18(2): 22-26.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2022-09-26 修回日期:2023-08-10)

《儿科药学杂志》投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。