

基于网络药理学与分子对接探究鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的作用机制

李杉杉¹, 周恩², 李湘胜^{1*}

1. 湖南师范大学附属长沙医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410006

2. 湖南省人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410002

摘要: **目的** 运用网络药理学及分子对接技术探究鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的作用机制。**方法** 通过设置药物的参数范围在 TCMSP 平台筛选鼻渊通窍颗粒的活性成分, 并挖掘各个活性成分相对应的靶点, 在 DrugBank、GeneCards、OMIM、PharmGKB 和 DisGeNET 数据库探索“慢性鼻窦炎”的有关靶点, 将上述共同靶点导入 String 数据库, 获得蛋白相互作用(PPI)网络, 利用 Cytoscape 3.8.0 的 CytoNCA 插件获取网络核心靶点。再利用 R 语言进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 采用 Cytoscape 3.8.0 软件进行“药物-活性成分-作用靶点-疾病”网络模型构建与分析, 最后使用 Sybyl 软件进行核心靶点和药物成分的分子对接并预测其结合能力。**结果** 鼻渊通窍颗粒有 14 种药物组分, 共筛选出 149 个活性成分, 这些活性成分和慢性鼻窦炎的共同靶点有 85 个, 其中核心靶点有 7 个, 主要与血脂和动脉粥样硬化通路、人巨细胞病毒感染通路、PI3K/Akt 信号通路、白细胞介素-17 信号通路等相关。分子对接结果显示, 核心靶点与活性成分均有一定的结合活性, 其中 CASP3 与汉黄芩素、 β -谷甾醇、千层纸素 A、黄芩素、刺槐素, JUN 与 β -谷甾醇具有较好的结合活性。**结论** 鼻渊通窍颗粒可能从抑制炎症反应、参与免疫调节、防止氧化应激、调节脂质代谢以及提高黏液纤毛传输功能等多方面发挥对慢性鼻窦炎的治疗作用, 为慢性鼻窦炎的治疗提供理论依据和新思路。

关键词: 鼻渊通窍颗粒; 慢性鼻窦炎; 网络药理学; 分子对接; 汉黄芩素; β -谷甾醇; 千层纸素 A; 黄芩素; 刺槐素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)07-1452-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.005

Mechanism of Biyuan Tongqiao Granules in treatment of chronic sinusitis based on network pharmacology and molecular docking

LI Shan-shan¹, ZHOU En², LI Xiang-sheng¹

1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Changsha Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Changsha 410006, China

2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410002, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Biyuan Tongqiao Granules in treatment of chronic sinusitis by using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredients of Biyuan Tongqiao Granules were screened on TCMSP platform by setting the parameter range of drugs, and the corresponding targets of each active ingredient were explored. Explore “chronic sinusitis” targets at DrugBank, GeneCards, OMIM, PharmGKB, and DisGeNET databases. The above common targets were imported into the String database to obtain the protein interaction (PPI) network. The network core target was obtained by using Cytoscape 3.8.0 CytoNCA plug-in. R software was used for enrichment analysis of GO and KEGG pathways. Cytoscape 3.8.0 software was used to construct and analyze the network model of “drug-active component-target-disease”. Finally, Sybyl software was used to conduct molecular docking between the core target and the drug component and predict its binding ability. **Results** Biyuan Tongqiao Granules contains 14 drug components, and a total of 149 active components were screened out. There are 85 common targets between these active components and chronic sinusitis, including 7 core targets, mainly including lipid and atherosclerosis pathway, human cytomegalovirus infection pathway, PI3K-Akt signaling pathway, interleukin-17 signaling pathway, etc. The results of molecular docking showed that the core targets showed certain binding activity with the active ingredients, among which CASP3

收稿日期: 2022-05-08

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目(20200004); 长沙市科技计划项目(kq1907010)

作者简介: 李杉杉, 硕士研究生, 研究方向为耳鼻咽喉头颈外科。E-mail: lishanshan202111@163.com

*通信作者: 李湘胜, 主任医师, 硕士研究生导师。E-mail: 1079072768@qq.com

showed good binding activity with baicalein, β -sitosterol, melaletin A, baicalein, acacetin, JUN showed good binding activity with β -sitosterol. **Conclusion** Biyuan Tongqiao Granules may play a role in treatment of chronic sinusitis from the aspects of inhibiting inflammatory response, participating in immune regulation, preventing oxidative stress, regulating lipid metabolism and improving mucociliary transport function, providing a theoretical basis and new ideas for the treatment of chronic sinusitis.

Key words: Biyuan Tongqiao Granules; chronic sinusitis; network pharmacology; molecular docking; baicalin; β -sitosterol; melaletin A; baicalein; acacetin

慢性鼻窦炎是临床上耳鼻咽喉头颈外科的常见疾病,是发生于鼻窦黏膜的慢性炎症性疾病。临床通常表现为鼻塞、黏性或黏脓性鼻涕、头面部胀痛和嗅觉减退或丧失,症状反复或持续超过 3 个月。临床上将其分为慢性鼻窦炎不伴息肉和慢性鼻窦炎伴鼻息肉。最新《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[1]提出,目前治疗方案有药物治疗和手术治疗,其中药物治疗包括抗生素、糖皮质激素、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂、黏液溶解促排剂、免疫制剂以及中药治疗等。

鼻渊通窍颗粒是耳鼻咽喉头颈外科常用的中成药,由辛夷、苍耳子(炒)、麻黄、白芷等 14 味中药精制而成,具有宣肺通窍、疏风清热的功效。多项研究发现中西药联合治疗慢性鼻窦炎可以取得更好的效果。白林锐等^[2]通过回顾性分析 94 例慢性鼻窦炎患儿的临床及随访资料,得出鼻渊通窍颗粒联合阿奇霉素治疗慢性鼻窦炎患儿可获得较好的临床疗效,抑制炎症因子并改善鼻腔症状的结论;徐志远^[3]研究发现鼻渊通窍颗粒联合头孢地尼分散片治疗儿童慢性鼻窦炎可有效缓解患儿的主要临床症状。本研究旨在通过网络药理学^[4]和分子对接技术研究鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的作用机制,为慢性鼻窦炎的治疗提供依据和思路。

1 方法

1.1 鼻渊通窍颗粒活性成分与作用靶点的筛选

鼻渊通窍颗粒有 14 味中药,分别是辛夷、苍耳子(炒)、麻黄、白芷、薄荷、藁本、黄芩、连翘、野菊花、天花粉、地黄、丹参、茯苓、甘草。利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <https://tcmssp.com/tcmssp.php>)分别检索 14 味中药的化学成分,根据“生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 、血脑屏障(BBB) ≥ -0.3 、药物半衰期(HL) $\geq 4\text{ h}$ ”筛选出各药物的活性成分^[5],并挖掘活性成分相对应的靶点,再通过 Perl 软件、Uniprot 网站将作用靶点转化为基因名。

1.2 慢性鼻窦炎相关靶基因的筛选

利用 DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)、

GeneCards (<https://www.genecards.org/>) (Score ≥ 1)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 数据库检索“慢性鼻窦炎”的相关靶基因,通过 R 语言合并 5 个数据库获得的靶基因,从而得到疾病的并集靶基因。

1.3 鼻渊通窍颗粒活性成分与慢性鼻窦炎的共同靶基因

通过 R 语言获得活性成分和疾病的并集和交集靶基因并绘制韦恩(Venn)图,其中交集靶基因即为共同靶基因,可能是鼻渊通窍颗粒有效活性成分作用于慢性鼻窦炎的相关靶基因。

1.4 “药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络模型构建与分析

将药物、活性成分、共同靶点以及疾病导入 Cytoscape 3.8.0 软件,用该软件的 Network Analyzer 工具计算网络拓扑参数,构建“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图。

1.5 构建蛋白互作网络(PPI)与核心靶点网络

将鼻渊通窍颗粒活性成分-慢性鼻窦炎共同作用的靶基因上传到 Version 11.0 的 STRING 平台(<https://string-db.org/>),选择“Multiple protein”,蛋白种属设置为“Homo sapiens”,设置高置信度为“highest confidence(≥ 0.400)”,设置网络图像“hide disconnected nodes in the network”,并其他参数保持默认值,获得蛋白相互作用关系网络图与数据,将所得的数据以 TSV 格式文件导入 Cytoscape 3.8.0 软件中,利用 Cytoscape 3.8.0 软件中的 CytoNCA 插件进行循环筛选,筛选条件是“Betweenness、Closeness、Degree、Eigenvector、LAC、Network 中分别大于中位值的基因”,即大于中位值的基因留下,小于中位值的删除。

1.6 基因本体论(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

先通过 R 语言将靶基因转换为基因 ID,再利用 R 语言进行 GO 和 KEGG 通路富集分析,获得柱状图和气泡图。

1.7 “核心靶点 - 活性成分”分子对接

将 1.4 项中分析得到的核心靶点与其对应的活性成分进行分子对接, 先在 UniProt 数据库中依据“Reviewed”“Human”分别对核心靶点筛选出靶点蛋白, 再根据蛋白三级结构特性“Resolution、Method、配体数、Chain”筛选出最佳蛋白结构, 从 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 下载该蛋白的三级结构。另外用 PubchemCid 获取活性成分 2D 结构的 SDF 文件, 上传至 Chem 3D 转换为活性成

分 3D 结构的*.mol2 文件, 接着通过 Sybyl 软件 (<https://sybyl.com/>) 剔除核心靶点蛋白中的配体和非蛋白分子, 再进行去除水分子、加氢等操作后, 完成分子对接后将结果可视化处理。

2 结果

2.1 鼻渊通窍颗粒的活性成分与作用靶点

通过 TCMSP 数据库共筛选出个 173 活性化学成分, 见表 1。去重后得到 149 个, 潜在作用靶基因共 2 472 个, 去重后有 153 个。

表 1 鼻渊通窍颗粒的活性成分

Table 1 Active ingredients of Biyuan Tongqiao Granules

药味	活性成分	OB/%	DL	BBB	HL
白芷	mandenol	42.00	0.19	1.14	5.39
	ethyl oleate	32.40	0.19	1.10	4.85
	beta-sitosterol	36.91	0.75	0.99	5.36
	stigmaterol	43.83	0.76	1.00	5.57
	CLR	37.87	0.68	1.13	4.52
	methyl icosa-11,14-dienoate	39.67	0.23	1.10	5.24
薄荷	acacetin	34.97	0.24	-0.05	17.25
	sitosterol	36.91	0.75	0.87	5.37
	genkwanin	37.13	0.24	-0.24	16.10
苍耳子	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1S,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.91	0.75	1.15	4.93
	sitosterol	36.91	0.75	0.87	5.37
	beta-sitosterol	36.91	0.75	0.99	5.36
	stigmaterol	43.83	0.76	1.00	5.57
	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76	1.22	5.49
	peroxyergosterol	44.39	0.82	0.43	4.06
	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	38.75	0.36	0.39	18.05
	poriferasterol	43.83	0.76	1.03	5.34
	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	1.14	5.07
	sugiol	36.11	0.28	0.70	14.62
丹参	dehydrotanshinone IIa	43.76	0.40	0.52	23.71
	5,6-dihydroxy-7-isopropyl-1,1-dimethyl-2,3-dihydrophenanthren-4-one	33.77	0.29	0.80	14.91
	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	40.86	0.23	0.81	14.89
	3α-hydroxytanshinone II a	44.93	0.44	0.22	23.78
	4-methylenemiltirone	34.35	0.23	0.87	14.60
	formyltanshinone	73.44	0.42	-0.28	24.12
	methylenetanshinquinone	37.07	0.36	0.46	24.33
	przewaquinone c	55.74	0.40	-0.30	23.70
	sclareol	43.67	0.21	0.51	4.71
	tanshinaldehyde	52.47	0.45	-0.07	23.49
	danshenol B	57.95	0.56	0.11	4.28
	danshenol A	56.97	0.52	-0.01	5.15
	salvilenone	30.38	0.38	1.07	20.81
	cryptotanshinone	52.34	0.40	0.51	17.30
	dan-shexinkum d	38.88	0.55	-0.15	30.00
	danshenspiroketallactone	50.43	0.31	0.51	15.19
	deoxyneocryptotanshinone	49.4	0.29	0.24	27.17
	dihydrotanshinolactone	38.68	0.32	0.81	5.42
	dihydrotanshinone I	45.04	0.36	0.43	18.32
	isocryptotanshi-none	54.98	0.39	0.34	31.92
	isotanshinone II	49.92	0.40	0.45	24.73

续表 1

药味	活性成分	OB/%	DL	BBB	HL
丹参	manool	45.04	0.20	1.16	5.81
	microstegiol	39.61	0.28	0.99	4.52
	miltionone I	49.68	0.32	-0.11	41.49
	miltirone	38.76	0.25	0.87	14.82
	neocryptotanshinone ii	39.46	0.23	0.16	26.98
	neocryptotanshinone	52.49	0.32	-0.13	14.46
	1-methyl-8,9-dihydro-7 <i>H</i> -naphtho[5,6- <i>g</i>]benzofuran-6,10,11-trione	34.72	0.37	-0.27	37.89
	NSC 122421	34.49	0.28	0.63	14.56
	tanshinone iia	49.89	0.40	0.70	23.56
	tanshinone VI	45.64	0.30	-0.28	15.21
地黄	sitosterol	36.91	0.75	0.87	5.37
	stigmasterol	43.83	0.76	1.00	5.57
茯苓	trametenolic acid	38.71	0.80	-0.14	7.78
	ergosta-7,22 <i>E</i> -dien-3beta-ol	43.51	0.72	0.91	5.11
	3beta-hydroxy-24-methylene-8-lanostene-21-oic acid	38.7	0.81	-0.04	6.59
	hederagenin	36.91	0.75	0.96	5.35
甘草	dehydroeburicoic acid	44.17	0.83	-0.16	7.04
	inermine	75.18	0.54	0.40	11.72
	DFV	32.76	0.18	-0.29	17.89
	mairin	55.38	0.78	0.22	8.87
	glycyrol	90.78	0.67	-0.20	9.85
	jaranol	50.83	0.29	-0.22	15.50
	medicarpin	49.22	0.34	0.53	8.46
	sitosterol	36.91	0.75	0.87	5.37
	lupiwighteone	51.64	0.37	-0.23	15.63
	7-methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.20	0.56	16.89
	formononetin	69.67	0.21	0.02	17.04
	(2 <i>S</i>)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydropyrano [2,3- <i>f</i>]chromen-4-one	31.79	0.72	0.25	14.82
	euchrenone	30.29	0.57	0.39	15.89
	glyasperin B	65.22	0.44	-0.09	16.10
	glyasperin F	75.84	0.54	-0.15	15.64
	isotrifoliol	31.94	0.42	-0.25	7.91
	(<i>E</i>)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	39.62	0.35	-0.12	16.16
	glepidotin A	44.72	0.35	0.06	16.09
	glepidotin B	64.46	0.34	-0.09	15.98
	glypallichalcone	61.60	0.19	0.23	17.01
	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol	58.44	0.38	0.34	8.71
	licochalcone G	49.25	0.32	-0.04	15.75
	licoricone	63.58	0.47	-0.14	16.37
	gancaonin A	51.08	0.40	0.13	16.82
	gancaonin B	48.79	0.45	-0.10	16.49
	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	66.37	0.41	-0.13	15.81
	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	30.49	0.41	0.21	14.99
	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chromone	44.15	0.41	-0.28	16.77
	licocoumarone	33.21	0.36	0.06	9.66
	lcoisoflavone	41.61	0.42	-0.27	16.09
	lcoisoflavone B	38.93	0.55	-0.18	15.73
	lcoisoflavanone	52.47	0.54	-0.22	15.67
	shinpterocarpin	80.30	0.73	0.68	6.50
	glyzaglabrin	61.07	0.35	-0.20	21.20
	glabranin	52.90	0.31	0.31	16.24
	glabrone	52.51	0.50	-0.11	16.09
	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2- <i>c</i>]chromenone	48.14	0.43	-0.19	8.87
	eurycarpin A	43.28	0.37	-0.06	17.10

续表 1

药味	活性成分	OB/%	DL	BBB	HL
甘草	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	-0.25	18.09
	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one	36.57	0.32	-0.04	17.95
	isoglycyrol	44.70	0.84	0.05	6.69
	HMO	38.37	0.21	0.25	16.56
	1-methoxyphaseollidin	69.98	0.64	0.48	9.53
	licochalcone a	40.79	0.29	-0.21	16.20
	icos-5-enoic acid	30.70	0.20	1.09	5.28
	kanzonol F	32.47	0.89	0.56	9.98
	6-prenylated eriodictyol	39.22	0.41	-0.29	16.52
	7-acetoxy-2-methylisoflavone	38.92	0.26	0.16	17.49
	gadelaidic acid	30.70	0.20	0.94	5.25
	gancaonin G	60.44	0.39	0.23	16.13
	gancaonin H	50.10	0.78	-0.14	16.64
	licoagrocarpin	58.81	0.58	0.61	9.45
	glyasperins M	72.67	0.59	-0.04	15.57
	licoagrisoflavone	57.28	0.49	0.09	19.64
	odoratin	49.95	0.30	-0.24	16.35
	phaseol	78.77	0.58	-0.06	9.64
	xambioona	54.85	0.87	0.52	14.50
藁本 黄芩	sitosterol	36.91	0.75	0.87	5.37
	acacetin	34.97	0.24	-0.05	17.25
	wogonin	30.68	0.23	0.04	17.75
	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	55.23	0.20	0.26	17.02
	baicalein	33.52	0.21	-0.05	16.25
	5,8,2'-trihydroxy-7-methoxyflavone	37.01	0.27	-0.07	16.17
	dihydrobaicalin_qt	40.04	0.21	0.18	16.13
	salvigenin	49.07	0.33	-0.03	15.87
	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	45.05	0.33	-0.11	16.37
	dihydrooroxylin A	38.72	0.23	0.03	17.58
	skullcapflavone II	69.51	0.44	-0.07	16.14
	oroxylin a	41.37	0.23	0.13	17.15
	panicolin	76.26	0.29	0.31	16.78
	neobaicalein	104.34	0.44	-0.19	16.50
	dihydrooroxylin	66.06	0.23	0.13	17.17
	beta-sitosterol	36.91	0.75	0.99	5.36
	sitosterol	36.91	0.75	0.87	5.37
	norwogonin	39.40	0.21	-0.17	16.93
	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	31.71	0.35	0.00	16.47
	stigmasterol	43.83	0.76	1.00	5.57
	coptisine	30.67	0.86	0.32	9.33
	epiberberine	43.09	0.78	0.40	6.10
	moslosooflavone	44.09	0.25	0.54	17.02
	11,13-eicosadienoic acid, methyl ester	39.28	0.23	1.24	5.44
连翘	rivularin	37.94	0.37	-0.13	16.25
	wogonin	30.68	0.23	0.04	17.75
	20(S)-dammar-24-ene-3,20-diol-3-acetate	40.23	0.82	0.28	9.14
	3beta-acetyl-20,25-epoxydammarane-24alpha-ol	33.07	0.79	0.24	7.82
	mairin	55.38	0.78	0.22	8.87
	lactucasterol	40.99	0.85	0.50	5.53
	onjixanthone I	79.16	0.30	0.04	14.86
麻黄	beta-sitosterol	36.91	0.75	0.99	5.36
	bicuculline	69.67	0.88	0.02	15.83
	beta-sitosterol	36.91	0.75	0.99	5.36
	stigmasterol	43.83	0.76	1.00	5.57
	mandenol	42.00	0.19	1.14	5.39
	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76	1.22	5.49
	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	1.14	5.07
	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71	0.94	4.43

续表 1

药味	活性成分	OB/%	DL	BBB	HL
麻黄	genkwanin	37.13	0.24	-0.24	16.10
	pectolarigenin	41.17	0.30	-0.09	16.56
	truflex OBP	43.74	0.24	0.60	4.90
天花粉	spinaesterol	42.98	0.76	1.04	5.32
	schottenol	37.42	0.75	0.91	5.63
辛夷	36150-23-9	34.73	0.73	-0.04	8.61
	(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-3-allyl-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-methoxy-7-methylbicyclo[3.2.1]oct-2-ene-4,8-dione	58.79	0.41	-0.18	8.57
	denudanolide a	31.19	0.46	0.09	9.15
	denudanolide b	100.06	0.36	0.16	4.03
	5-[(1 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,3 <i>a</i> ,4,6,6 <i>a</i> -hexahydrofuro[4,3- <i>c</i>]furan-1-yl]-1,3-benzodioxole	55.61	0.73	0.07	8.85
	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-7-allyl-2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3 <i>a</i> ,4-dimethoxy-3-methyl-2,3,7,7 <i>a</i> -tetrahydrobenzofuran-6-one	59.37	0.51	0.24	14.38
	isodihydrofutoquinol a	60.54	0.36	0.19	11.80
	5-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dimethyl-2-tetrahydrofuran-1-yl]-1,3-benzodioxole	60.11	0.45	0.48	7.77
	denudatin B	61.47	0.38	0.35	7.71
	hancinone	39.31	0.44	0.46	14.61
	ZINC05223929	31.57	0.83	0.12	14.12
	mandenol	42.00	0.19	1.14	5.39
野菊花	acacetin	34.97	0.24	-0.05	17.25
	beta-sitosterol	36.91	0.75	0.99	5.36
	sitosterol	36.91	0.75	0.87	5.37
	daucosterol_qt	36.91	0.75	0.85	5.60

2.2 慢性鼻窦炎相关靶基因

利用 DrugBank、GeneCards (Score ≥ 1)、OMIM、PharmGKB、DisGeNET 数据库检索“慢性鼻窦炎”的相关靶基因, 并利用 R 语言取得上述 5 个数据库检索到的靶基因的并集, 共 2 331 个, 见图 1。

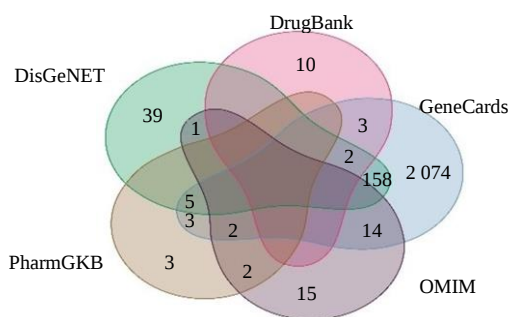


图 1 慢性鼻窦炎的靶基因

Fig. 1 Target genes of chronic sinusitis

2.3 活性成分与慢性鼻窦炎共同靶点

将鼻渊通窍颗粒的 14 味药物的 153 个靶点与慢性鼻窦炎相关的 2 331 个靶基因用 Venn 2.1.0 在线制图功能绘制 Venn 图, 两者取交集后得到 85 个鼻渊通窍颗粒活性成分与慢性鼻窦炎共有的靶基因, 将其导入 String 在线平台, 获得 PPI 网络, 见

图 2, 这些靶点是鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的潜在作用靶点。

2.4 “药物 - 活性成分 - 共同靶点 - 疾病”网络

利用软件 Cytoscape 3.8.0 将药物、有效活性成分、共同靶点以及疾病构建可视化网络, 见图 3。结果显示网络中共有 231 个节点, 1 441 条相互作用的边。网络中度值 (degree) 越大则与该节点有相互作用的节点越多, 治疗慢性鼻窦炎中起到的作用越大。其中 degree 排名靠前的活性成分依次是汉黄芩素 (wogonin)、丹参酮 II_A (tanshinone II_A)、β-谷甾醇 (beta-sitosterol)、甘草查耳酮 A (licochalcone A) 等, 这些成分可能是鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的关键活性成分。

2.5 核心靶点网络

将 2.3 项中所得的数据以 TSV 格式文件导入 Cytoscape 3.8.0 软件中, 利用 CytoNCA 插件逐步挖掘核心靶点网络, 见图 4。JUN、MYC、TP53、AKT1、CASP3、HIF1A、STAT3 是鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的核心靶点, 同时也表明鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎是多个靶蛋白共同发挥作用。

2.6 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

GO 分析包括生物过程 (BP)、细胞成分 (CC)、

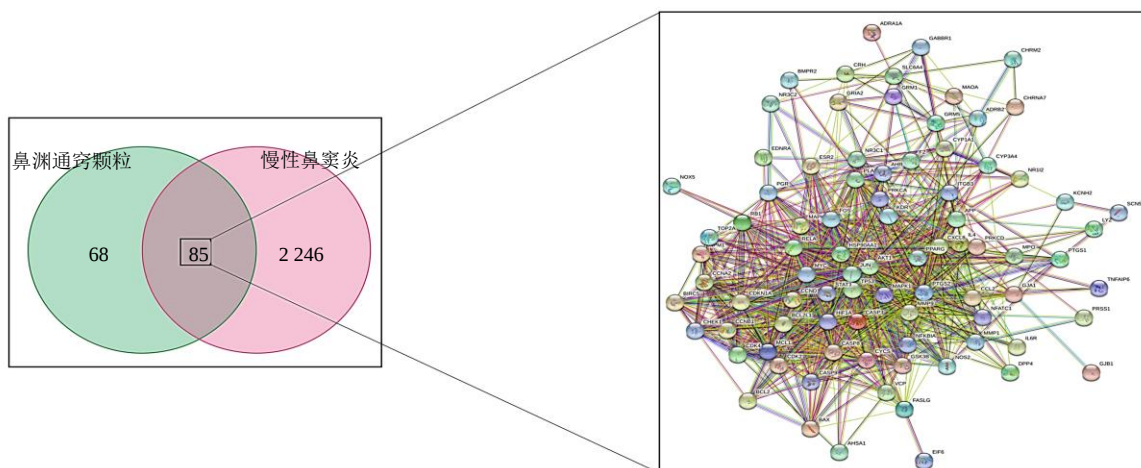


图 2 共同靶点及其 PPI 网络
Fig. 2 Common target and its PPI network

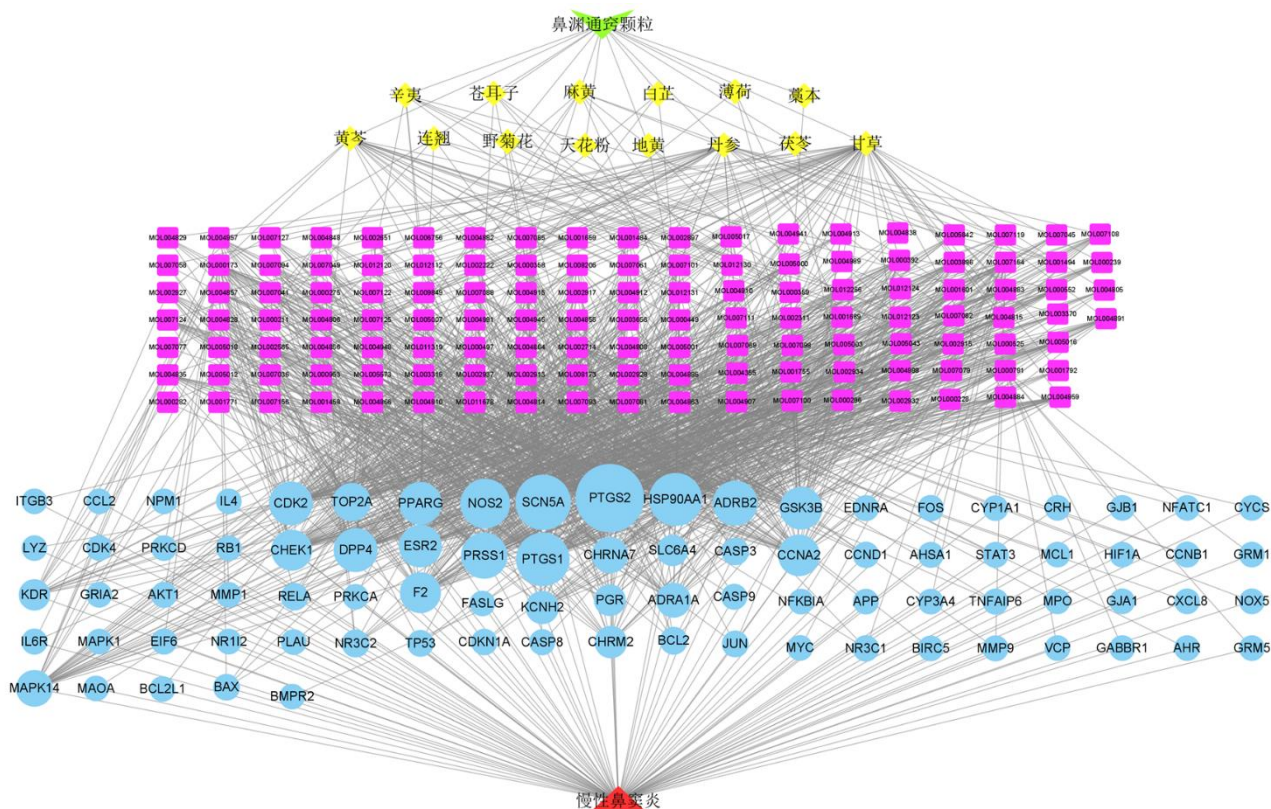


图 3 “药物 - 活性成分 - 共同靶点 - 疾病”网络
Fig. 3 “Drugs - active ingredients - common targets - diseases” network

分子功能 (MF) 3 个部分, 共同描述基因产物的功能。GO 分析结果见图 5, 鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的 BP 主要包括药物反应、放射反应、氧化应激反应、对氧水平的反应等; CC 主要包括膜筏、膜微区、转录调节复合体、细胞器外膜等; MF 主要包括 DNA-结合转录因子结合、泛素样蛋白连接酶结合、泛素蛋白连接酶、DNA 结合转录或启动子

因子结合等。KEGG 分析结果见图 6, 主要通路有血脂与动脉粥样硬化通路、人巨细胞病毒感染通路、PI3K-Akt 信号通路、白细胞介素-17 信号通路等。结果表明, 鼻渊通窍颗粒有效活性成分可能通过调控这些信号通路作用于慢性鼻窦炎。

2.7 分子对接结果

将 2.5 项下得到的核心靶点分别与对应的活性

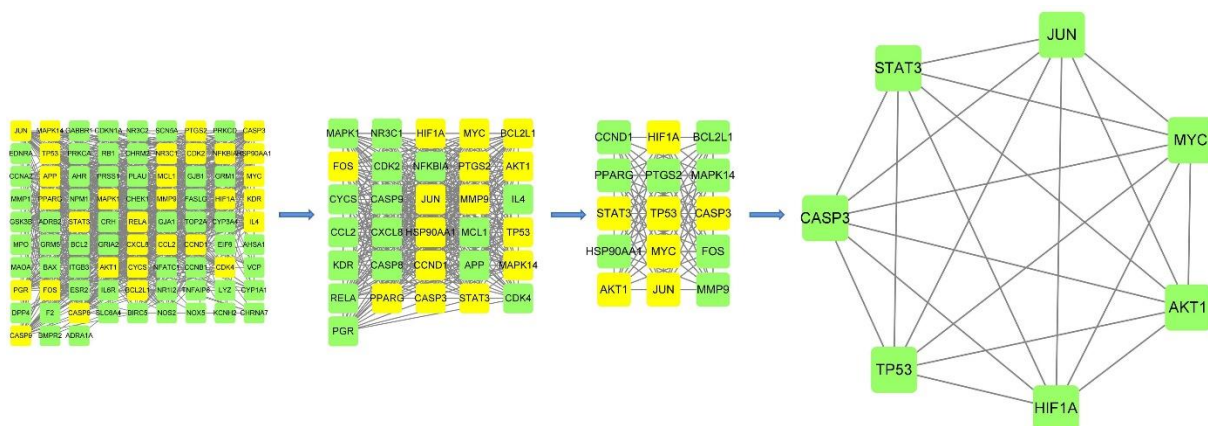


图 4 核心靶点

Fig. 4 Core targets

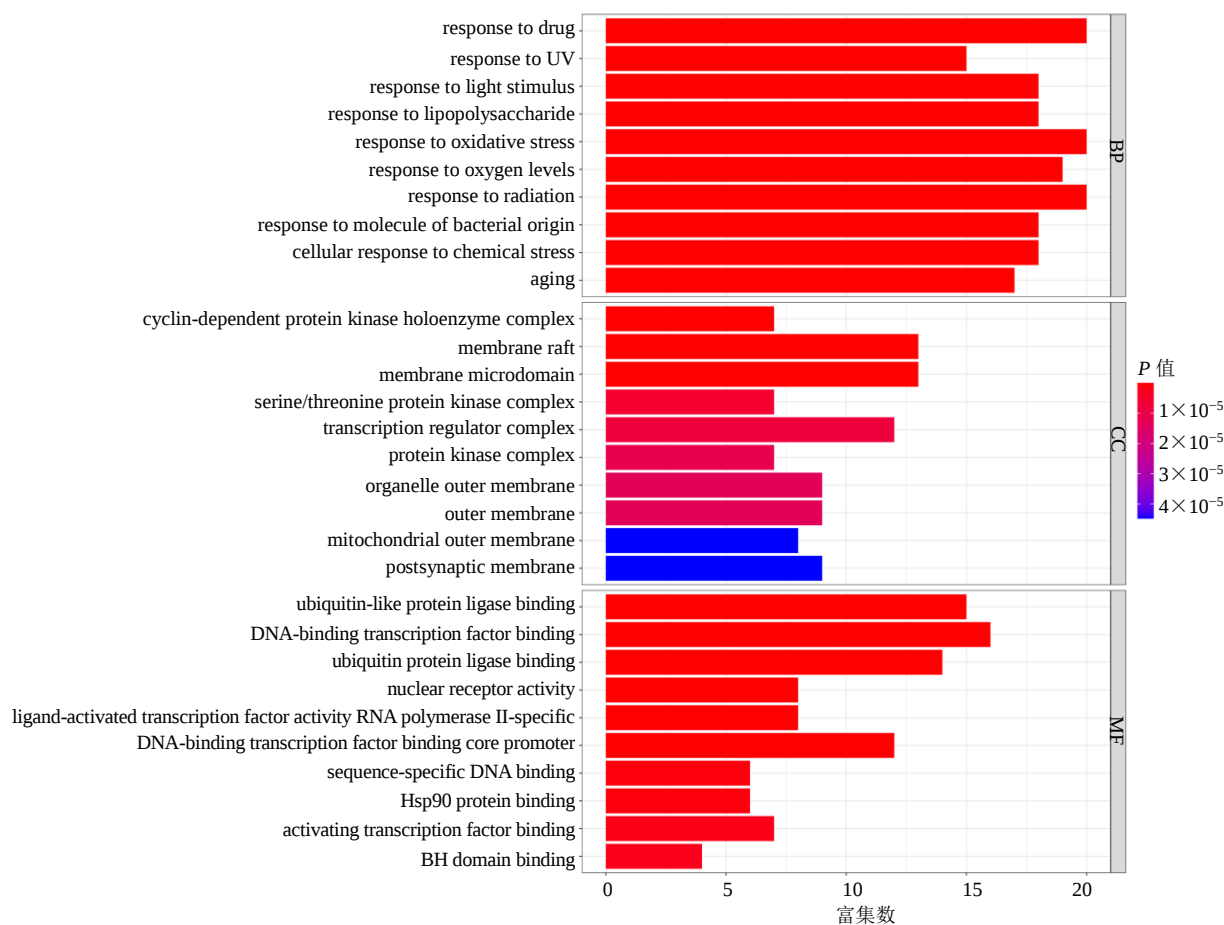


图 5 GO 功能富集分析图

Fig. 5 GO function enrichment analysis diagram

成分进行分子对接和结合能力预测，见表 2。

其中 total score 代表分子对接分值，分数越高，表示结合所需要的自由能越小，则配体分子与受体蛋白之间的亲和力越大，结合就越稳定，通常认为，total score 高于 7，表示配体分子与受体蛋白结合具

有活性，5~7 则表示具有较好的结合活性，3~5 则表示有一定的结合活性，小于 3 则认为结合活性偏弱；crash 表示配体对接进受体时的不适当程度，绝对值越小代表结合性能越好；polar 为极性函数得分，当结合口袋在分子表面时，打分越高越好，当

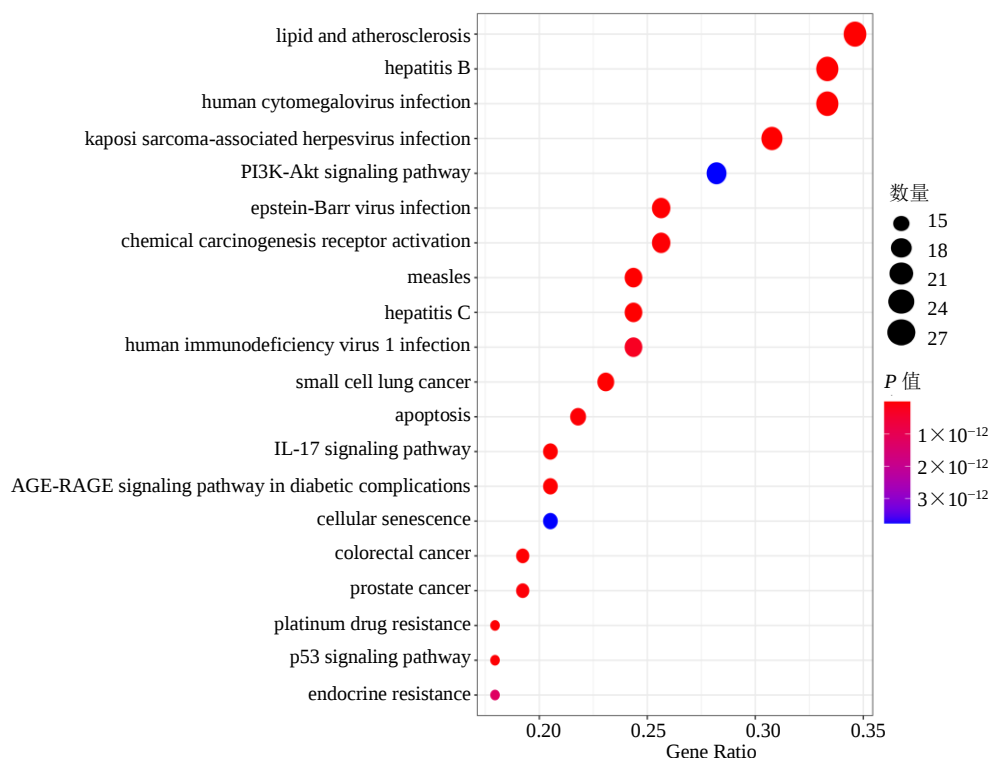


图 6 KEGG 通路富集分析

Fig. 6 KEGG pathway enrichment analysis

表 2 分子对接和结合能力预测结果

Table 2 Prediction results of molecular docking and binding capacity

靶点	活性成分	total score	crash	polar
JUN	beta-sitosterol	5.003 1	-1.361 9	1.256 8
	tanshinone II _A	3.496 1	-0.405 6	2.783 3
	formononetin	4.402 2	-0.807 1	2.827 1
	wogonin	4.618 1	-0.477 9	3.611 7
MYC	tanshinone II _A	3.439 7	-0.271 0	0.011 3
TP53	acacetin	4.140 3	-0.845 0	1.241 9
	tanshinone II _A	3.448 8	-0.304 4	0.998 0
	baicalein	4.545 8	-0.357 3	3.109 8
	wogonin	4.472 1	-0.690 7	2.784 0
HIF1A	baicalein	4.993 4	-0.971 7	4.809 6
AKT1	baicalein	3.874 5	-0.531 1	3.623 1
	wogonin	4.430 8	-0.880 3	2.156 2
CASP3	beta-sitosterol	5.476 4	-1.743 5	1.234 3
	acacetin	5.001 8	-0.550 4	3.418 1
	tanshinone II _A	3.519 8	-0.255 8	1.162 6
	wogonin	5.640 3	-0.714 5	2.479 2
	baicalein	5.166 1	-0.854 2	3.504 0
STAT3	oroxylin A	5.401 1	-0.549 2	1.489 3
	cryptotanshinone	3.466 2	-0.320 7	2.996 3
	licochalcone A	4.167 8	-1.201 8	2.857 8

结合位点位于分子内部时, 打分越低越好。结果显示, 所有 total score 均大于 3, 即核心靶点与活性成分均有一定的结合活性, 其中 CASP3 与汉黄芩素、CASP3 与 β -谷甾醇、CASP3 与千层纸素 A、CASP3 与黄芩素、JUN 与 β -谷甾醇、CASP3 与刺槐素具有较好的结合活性, 对其进行可视化处理, 见图 7。

3 讨论

慢性鼻窦炎属于中医学“鼻渊”的范畴, 指以鼻流浊涕, 量多不止, 鼻塞声重, 头痛头昏, 嗅觉减退为主要特征的鼻病。多为外感风热或风寒后治疗不及时或不彻底, 邪毒未清, 或脏腑虚损, 反复感邪, 邪毒滞留鼻窦, 腐坏肌膜或气血瘀阻而成, 治疗在于清肺泻热, 疏风通窍^[6]。中医药治疗慢性鼻窦炎不仅能有效改善患者主观症状, 减少并发症, 提高生活质量, 也可用于鼻窦炎手术前后, 术前以利湿除涕、散结消肿而减少手术创伤, 术后祛瘀生新、益养鼻膜以缩短鼻窦恢复进程, 提高疗效, 降低复发率^[7]。鼻渊通窍颗粒为中药制剂, 具有宣肺通窍、疏风清热的功效, 目前已广泛应用于临床上慢性鼻窦炎的治疗。朱洪海等^[8]证实鼻渊通窍颗粒可从以下 2 个方面治疗慢性鼻窦炎: (1) 提高黏液纤毛传输功能改善通气和恢复鼻腔; (2) 抑制促

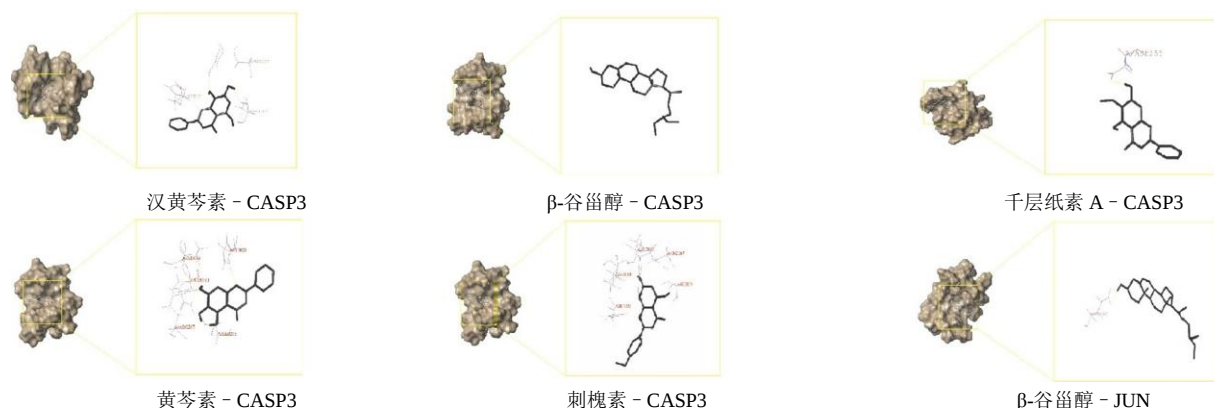


图 7 部分核心靶点与活性成分相互作用示意图

Fig. 7 Schematic diagram of interaction between core targets and active ingredients

炎因子,减轻炎症反应;魏永佳等^[9]研究发现鼻渊通窍颗粒可通过介导患者的 miRNA-125b、miRNA-34a 水平,影响嗜酸性粒细胞计数及 IgA、IgM 水平,从而降低术后复发率。为进一步探讨鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的潜在机制,为临床治疗提供更多证据,通过网络药理学和分子对接,预测鼻渊通窍颗粒的主要活性成分和作用靶点,以及鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎可能的信号通路。

在“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络中,汉黄芩素、丹参酮 II_A、β-谷甾醇、甘草查尔酮 A 的度值高于其他成分,提示它们可能是治疗慢性鼻窦炎的关键活性成分。研究发现汉黄芩素不仅具有增强免疫功能、调节 Th1/Th2 细胞因子失衡,还可通过减少巨噬细胞 ROS 的产生、弱化 NF-κB 调控的炎症相关分子的基因转录来干预巨噬细胞的炎症反应^[10-12];Lan 等^[13]研究发现丹参酮 II_A 磺酸钠通过上调 circ-Sirt1、抑制 NF-κB 的转位,具有抗炎功能;已有实验证明 β-谷甾醇可通过阻止 TNF-α 和 IL-6 的积累来限制炎症反应,也可通过雌激素受体/PI3-激酶依赖性途径刺激抗氧化酶,从而防止氧化应激和脂质过氧化^[14];研究证明,甘草查尔酮 A 通过抑制 ORAI1、Kv1.3 和 KCa3.1 通道和 T 淋巴细胞中 IL-2 的释放和增殖发挥抗炎作用^[15]。由此可见,鼻渊通窍颗粒可通过抑制炎症反应、参与免疫调节、防止氧化应激、调节脂质代谢等来发挥治疗慢性鼻窦炎的作用。

在鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的 PPI 网络中,核心靶点主要包括转录因子 AP-1(JUN)、MYC 蛋白、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、低氧诱导因子-1

(HIF1A)、信号传导与转录激活因子 3 (STAT3)。Guo 等^[16]报道,促进 JNK 活性可以消除应激激活蛋白激酶相关蛋白 1 敲除抑制的破骨细胞基因表达、炎症反应和 NF-κB 活化;有研究表明,MYC 作为一种新的促消退介质,在炎症消退过程中通过 M₂ 巨噬细胞极化促进胞吐作用^[17];TP53 功能获得突变在炎症反应中起着关键作用^[18];Swingle 通过调节 FoxO 和 PI3K/Akt 信号通路发挥抗氧化活性^[19];IL-8 类似物 G31P 通过 Akt1-NF-κB 和 ERK1/2-AP-1 途径调节 LPS 诱导 THP-1 单核细胞炎症反应^[20];银杏黄酮通过 CASP3 依赖的途径减轻炎症、氧化应激和凋亡^[21];HIF1A 上调 HO-1 表达可保护蜕膜基质细胞免受过度血红素介导的氧化应激^[22];研究发现 LSD1-14-3-3 ζ -PKCα 轴在调节 Akt 和 STAT3 的激活,进而调节成纤维细胞的激活^[23]。

KEGG 信号通路富集分析显示,鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的主要通路有血脂与动脉粥样硬化通路、人巨细胞病毒感染、PI3K-Akt 信号通路、白细胞介素-17 信号通路等。Wang 等^[24]发现脂质代谢的不平衡除了促进动脉粥样硬化的形成外,还有助于加速炎症反应;巨噬细胞在人类巨细胞病毒感染时保持适当的抗原呈递能力,同时增强炎症反应,在维持血清阳性个体中的人类巨细胞病毒特异性 T 细胞库中发挥作用^[25];研究表明,IL-17A 在 CRSwNP 发病中有一定作用,其水平受 PI3K/Akt/HIF-1α 通路调节,IL-17A 升高是非嗜酸粒细胞性 CRSwNP 中性粒细胞性炎症的主要原因之一,PI3K/Akt/HIF-1α 通路和 Th17/IL-17A 可能是今后治疗慢性鼻窦炎伴鼻息肉的新靶点^[26]。而“核心靶点

- 活性成分”分子对接结果显示 CASP3 与汉黄芩素、 β -谷甾醇、千层纸素 A、黄芩素、刺槐素, JUN 与 β -谷甾醇具有较好的结合活性, 构象稳定, 也进一步验证了本研究网络药理学的预测, 鼻渊通窍颗粒可能通过多成分作用于多靶点而影响慢性鼻窦炎的发生发展。

综上所述, 本研究应用网络药理学和分子对接技术推测, 鼻渊通窍颗粒可能通过汉黄芩素、丹参酮 II_A、 β -谷甾醇、甘草查尔酮 A 等 149 个活性成分, 作用于 JUN、MYC、TP53 等 85 个靶点, 调控血脂与动脉粥样硬化通路、人巨细胞病毒感染通路、PI3K-Akt 信号通路、白细胞介素-17 信号通路等, 鼻渊通窍颗粒可通过抑制炎症反应、参与免疫调节、防止氧化应激、调节脂质代谢以及提高黏液纤毛传输功能等来发挥治疗慢性鼻窦炎的作用。随着近年来对慢性鼻窦炎的认识显著增加, 大多数研究都将注意力集中在嗜酸性或中性粒细胞炎症上, 本研究在探究鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎的作用机制的过程中发现巨噬细胞可能在慢性鼻窦炎的发生发展中扮演重要角色。目前已有研究发现巨噬细胞炎性蛋白-1 α 可能在 NP 嗜酸性粒细胞募集中起作用, 测量鼻分泌物中的巨噬细胞炎性蛋白-1 α 有助于评估非过敏性患者的嗜酸性粒细胞炎症程度和疾病严重程度^[27-28], 同时血清巨噬细胞移动抑制因子已被确定为慢性鼻窦炎伴鼻息肉内窥型术前区分慢性鼻窦炎伴鼻息肉内型可能的特异性生物标志物^[29]。然而目前对肥大细胞和巨噬细胞的治疗机制研究较少, 为了根据患者的表型和内型进行特异性诊断和有效治疗, 认为在接下来的研究中可以重点考察巨噬细胞与慢性鼻窦炎的关系。同时, 可以进一步通过药理实验和临床研究验证, 从而为鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎提供更加充分的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100.
- [2] 白林锐, 史丽伟. 鼻渊通窍颗粒联合阿奇霉素治疗慢性鼻窦炎患儿的疗效及对 SNOT-20 评分和 IL-2 及 IL-6 的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(11): 4-5.
- [3] 徐志远. 鼻渊通窍颗粒联合头孢地尼分散片对儿童慢性鼻窦炎的临床疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(28): 17-18.
- [4] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [5] 覃薇, 殷梓辛, 华维维, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨通关藤治疗胃癌的作用机制 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(1): 1-7.
- [6] 王蕊. 鼻渊通窍颗粒治疗慢性鼻窦炎临床疗效观察 [J]. 黑龙江中医药, 2015, 44(3): 22-23.
- [7] 李莹. 慢性鼻窦炎的辨证论治 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2018, 32(3): 27-30.
- [8] 朱洪海, 朱晓远, 程根阳. 鼻渊通窍颗粒对儿童慢性鼻窦炎鼻黏膜纤毛传输功能及炎性因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 188-191.
- [9] 魏永佳, 王士雨, 范珍, 等. 鼻渊通窍颗粒对行鼻息肉切除术患者术后的影响 [J]. 世界中医药, 2021, 16(16): 2473-2477.
- [10] 肖炜明, 卜平, 龚卫娟. 汉黄芩素抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 3004-3009.
- [11] 张海丽, 游雷鸣, 刘慧, 等. 汉黄芩素对 LPS 和 ATP 联合诱导的巨噬细胞炎症反应的抑制作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(9): 1059-1063.
- [12] 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]. *Anat Cell Biol*, 2017, 50(2): 124-134.
- [13] Lan J, Li K, Gresham A, et al. Tanshinone II_A sodium sulfonate attenuates inflammation by upregulating circ-Sirt1 and inhibiting the entry of NF- κ B into the nucleus [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 914: 174693.
- [14] Koc K, Geyikoglu F, Ozge C, et al. The targets of β -sitosterol as a novel therapeutic against cardio-renal complications in acute renal ischemia/reperfusion damage [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2021, 394(3): 469-479.
- [15] Phan H T L, Kim H J, Jo S, et al. Anti-Inflammatory effect of licochalcone A via regulation of ORAI1 and K⁺ channels in T-lymphocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10847.
- [16] Guo H, Lei H, Zhang B G, et al. c-Jun NH2-terminal kinase (JNK)/stress-activated protein kinase-associated protein 1 is a critical regulator for arthritis progression by mediating inflammation in mice model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106272.
- [17] Zhong X, Ha-Na L, Kim S H, et al. Myc-nick promotes efferocytosis through M2 macrophage polarization during

- resolution of inflammation [J]. *FASEB J*, 2018, 32(10): 5312-5325.
- [18] Ham S W, Jeon H Y, Jin X, *et al*. TP53 gain-of-function mutation promotes inflammation in glioblastoma [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(3): 409-425.
- [19] Mo Y N, Cheng F, Yang Z, *et al*. Antioxidant activity and the potential mechanism of the fruit from *Ailanthus altissima* Swingle [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 784898.
- [20] Walana W, Wang J J, Yabasin I B, *et al*. IL-8 analogue CXCL8 (3-72) K11R/G31P, modulates LPS-induced inflammation via AKT1-NF- κ B and ERK1/2-AP-1 pathways in THP-1 monocytes [J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(11): 809-816.
- [21] Liu X, Bian H, Dou Q L, *et al*. Ginkgetin alleviates inflammation, oxidative stress, and apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation in H9C2 cells via Caspase-3 dependent pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1928410.
- [22] Shen H H, Wang C J, Zhang X Y, *et al*. HIF1A-induced heme oxygenase 1 promotes the survival of decidual stromal cells against excess heme-mediated oxidative stress [J]. *Reproduction*, 2021, 163(1): 33-43.
- [23] Zhang X Q, Li L X Y, Yu C, *et al*. Targeting lysine-specific demethylase 1A inhibits renal epithelial-mesenchymal transition and attenuates renal fibrosis [J]. *FASEB J*, 2022, 36(1): e22122.
- [24] Wang Y, Yu H, He J. Role of dyslipidemia in accelerating inflammation, autoimmunity, and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. [J]. *Discov Med*, 2020, 30(159): 49-56.
- [25] Bayer C, Varani S, Wang L, *et al*. Human cytomegalovirus infection of M₁ and M₂ macrophages triggers inflammation and autologous T-cell proliferation [J]. *J Virol*, 2013, 87(1): 67-79.
- [26] 程可佳. PI3K/Akt/HIF-1 α 通路和局部变应性炎症在慢性鼻-鼻窦炎伴息肉发病机制中的作用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [27] Gelardi M, Giancaspro R, Cassano M. Should the role of mast cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps be reevaluated? [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2021, 41(6): 576-577.
- [28] Perić A, Baletić N, Sotirović J, *et al*. Macrophage inflammatory protein-1 production and eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, 124(4): 266-272.
- [29] Yuan X, Xie S, Jing Q, *et al*. The role of serum macrophage migration inhibitory factor in preoperative prediction of chronic rhinosinusitis with nasal polyps endotypes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108084.

[责任编辑 高源]