

## 基于网络药理学和分子对接探究苍耳子散治疗过敏性鼻炎的作用机制

董晓宜<sup>1</sup>, 王红丽<sup>1,2\*</sup>, 韩涛<sup>1</sup>, 马琴国<sup>2</sup>, 王婷婷<sup>2</sup>, 张中华<sup>2</sup>

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730000

**摘要:**目的 基于网络药理学和分子对接探究苍耳子散治疗过敏性鼻炎的作用机制。方法 利用 TCMSP、GeneCards、OMIM 数据库筛选出苍耳子散治疗过敏性鼻炎的潜在作用靶点; 运用 Cytoscape 3.7.1 软件构建苍耳子散-活性成分-靶点网络, 并筛选出苍耳子散治疗过敏性鼻炎的核心成分; 将苍耳子散治疗过敏性鼻炎的潜在作用靶点导入 STRING 平台, 通过 Cytoscape 3.7.1 软件构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, 并筛选出核心靶点。使用 DAVID 数据库对苍耳子散治疗过敏性鼻炎的潜在作用靶点进行基因本体论 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。利用 AutoDock Vina 1.1.2 软件对关键成分与关键靶点进行分子对接。**结果** 共收集苍耳子散的活性成分 62 个, 苍耳子散与过敏性鼻炎的共同靶点 214 个, 其中丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、信号传导与转录激活因子 3 (STAT3)、苏氨酸蛋白激酶 (AKT1) 等可能为治疗过敏性鼻炎的关键靶点。通过 GO 富集分析得到苍耳子散治疗过敏性鼻炎的作用基因靶点参与 622 个生物学过程、62 个细胞成分、152 个分子功能; KEGG 分析得到 162 条通路, 主要与免疫反应、细胞调控和受体等相关通路有关。分子对接证实核心靶点 STAT3、MAPK3 能自发地与关键成分芫花素、亚油酸乙酯等结合。**结论** 苍耳子散主要通过芫花素、亚油酸乙酯等与 STAT3、MAPK3 的结合来参与免疫、炎症相关信号通路和生物细胞过程的调节, 最终起到治疗过敏性鼻炎的作用。

**关键词:** 苍耳子散; 过敏性鼻炎; 网络药理学; 分子对接; 芫花素; 亚油酸乙酯

中图分类号: R987 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)01-0058-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.008

## Mechanism of Cangerzi Powder in treatment of allergic rhinitis based on network pharmacology and molecular docking

DONG Xiao-yi<sup>1</sup>, WANG Hong-li<sup>1,2\*</sup>, HAN Tao<sup>1</sup>, MA Qin-guo<sup>2</sup>, WANG Ting-ting<sup>2</sup>, ZHANG Zhong-hua<sup>2</sup>

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

**Abstract: Objective** To explore the Mechanism of Cangerzi Powder in treatment of allergic rhinitis based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** TCMSP, Gene Cards and OMIM database were used to screen out the common targets of Cangerzi Powder and allergic rhinitis, so as to obtain the potential targets of Cangerzi Powder in treatment of allergic rhinitis. Potential targets of Cangerzi Powder in treatment of allergic rhinitis were introduced into the STRING platform, and core targets were selected by constructing the protein interaction (PPI) network through Cytoscape 3.7.1 software. DAVID database was used for gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of potential targets of Cangerzi Powder in treatment of allergic rhinitis. AutoDock Vina 1.1.2 software was used for molecular docking of key components and key targets. **Results** A total of 62 active ingredients of Cangerzi Powder were collected, and 214 common targets of Cangerzi Powder and allergic rhinitis were identified, among which MAPK3, STAT3, and AKT1 may be the key targets for the treatment of allergic rhinitis. Through GO enrichment analysis, it was found that the gene targets of Cangerzi Powder in treatment of allergic rhinitis were involved in 622 biological processes, 62 cellular components, and 152 molecular functions. KEGG analysis obtained 162 pathways, mainly related to immune response, cell regulation and receptors, and other related pathways. Molecular docking confirmed that the core targets STAT3 and MAPK3 could spontaneously bind to key components such as genkwanin and mandenol. **Conclusion**

收稿日期: 2022-10-30

基金项目: 甘肃省科技重点研发计划项目 (21YF5FA109)

作者简介: 董晓宜, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为中药及复方临床应用。E-mail: 1521545105@qq.com

\*通信作者: 王红丽, 女, 主任药师, 研究方向为天然产物及临床药学。E-mail: wanghlgzy@163.com

Cangerzi Powder mainly combines genkwanin and mandenol with STAT3 and MAPK3 to participate in the regulation of immune and inflammation-related signaling pathways and biological cell processes, and finally plays a role in the treatment of allergic rhinitis.

**Key words:** Cangerzi Powder; allergic rhinitis; network pharmacology; molecular docking; genkwanin; mandenol

过敏性鼻炎又称变态反应性鼻炎，是由于机体受到致敏源刺激后在鼻黏膜下由免疫球蛋白 E (IgE) 介导得 I 型变态反应性疾病<sup>[1-2]</sup>。当过敏性鼻炎患者迁延难愈时会出现抑郁、焦虑等负面情绪，对学习、工作和生活造成诸多不便。根据相关研究发现，过敏性鼻炎的流行率约占全球的 40%，其中中国占据 17.6%<sup>[3]</sup>。因此，寻找有效防治过敏性鼻炎的中医药是关键问题。

近年来，中药复方在治疗过敏性鼻炎方面取得了显著成效。常用于治疗过敏性鼻炎的经典名方苍耳子散收载于自宋代的《济生方》中“辛夷仁半两，苍耳子两钱半，香白芷一两，薄荷叶半钱，上晒干，为细末，每服两钱，食后用葱、茶清调下。”苍耳子散由苍耳子、白芷、辛夷、薄荷 4 味中药组成的复方，方中诸药均为轻清芳香之品，上行入肺而至巅顶、散风邪、畅肺气、通鼻窍。方中苍耳子甘温，主散风通窍之功，是治疗鼻塞的常用药物；白芷辛温香窜，通窍止痛；辛夷辛温，疏散风邪，宣通鼻窍；3 药合用时能增强苍耳子的功效。薄荷辛凉，主疏散风热，清利头目之功；4 药合用时则可助上 3 药祛风通窍，又能制其辛燥化热之弊<sup>[4]</sup>，故以此治疗过敏性鼻炎。虽有研究表明苍耳子散对过敏性鼻炎有较好的临床疗效<sup>[5-6]</sup>，但其治疗过敏性鼻炎的药物靶点及机制尚未能明确。因此，利用网络药理学及分子对接技术<sup>[7]</sup>探究苍耳子散治疗过敏性鼻炎药理学机制旨在为治疗该病的研究提供进一步参考。

## 1 方法

### 1.1 苍耳子散的化学成分及潜在靶点预测

在中药系统药理学数据库和分析平台 (TCMSP) 数据库中，以口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$ ，类药性 (DL)  $\geq 0.18$  为筛选指标，获取苍耳子、白芷、辛夷、薄荷 4 味药的化学成分。将化学成分输入进 PubChem<sup>[8]</sup>中找到 SMILE 格式或者 2D structure，通过 Swiss Target Prediction<sup>[9]</sup>获得苍耳子散化学成分作用的靶点。

### 1.2 过敏性鼻炎相关靶点获取

在 GeneCards<sup>[10]</sup>和 OMIM<sup>[11]</sup>数据库中，以“allergic rhinitis”为检索词从而获得过敏性鼻炎的相关靶点<sup>[12]</sup>。

### 1.3 苍耳子散与过敏性鼻炎共同靶点筛选

将 1.1、1.2 项下所收集的苍耳子散及过敏性鼻炎的靶点，使用 Venny 网站制作成分靶点与疾病靶点的交集图。

### 1.4 苍耳子散 - 活性成分 - 靶点网络构建

将 1.1、1.3 项下所筛选的活性成分及交集靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件中进行可视化网络的构建。获得苍耳子散 - 活性成分 - 靶点网络后计算出每个节点的度值 (degree)。

### 1.5 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建

将 1.3 项下的交集靶点导入 STRING 平台，物种为“Homo sapiens”，设置高置信度 (0.900) 的 PPI 网络信息。通过 Cytoscape 3.7.1 软件计算节点度值 (degree) 的中位数，筛选出大于中位数的靶点。

### 1.6 基因本体论 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

使用 DAVID 数据库对苍耳子散治疗过敏性鼻炎的潜在作用靶点进行 GO 和 KEGG 分析，利用微生信平台进行 GO 和 KEGG 富集分析的可视化。

### 1.7 分子对接

从 PDB 数据库下载核心靶点的蛋白质 3D 结构，TCMSP 数据库下载关键成分 mol2 格式文件。分别在 AutoDockTools 1.5.6 软件中进行氢化、脱水和配体分离。最后利用 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行分子对接。结果显示结合能负值越高的受体分子在对接构象中越稳定。

## 2 结果

### 2.1 苍耳子散的活性成分及潜在靶点收集

通过 TCMSP 筛选获得符合条件的活性成分 62 个，苍耳子 11 个，白芷 22 个，辛夷 19 个，薄荷 10 个。通过 PubChem 和 Swiss Target Prediction 筛选后得靶点 3 467 个，筛除重复后共得靶点 742 个。

### 2.2 过敏性鼻炎相关靶点获取

在 GeneCards 和 OMIM 数据库中，以“allergic rhinitis”为关键词进行检索获得相关靶点，去重后共得过敏性鼻炎靶点 2 236 个。

### 2.3 苍耳子散与过敏性鼻炎共同靶点筛选

通过在线韦恩图平台作苍耳子散与过敏性鼻炎靶点交集图，见图 1，得到共同靶点 214 个。

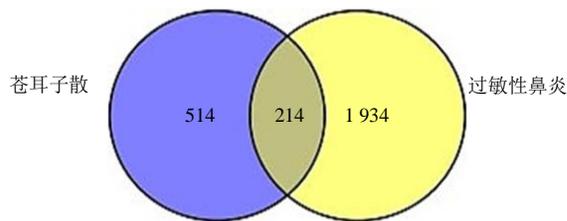


图 1 苍耳子散与过敏性鼻炎共同靶点

Fig. 1 Common target of Cang'erzi Powder and allergic rhinitis

IRAK4 VEGFAABCG2 ACHEALOX15CNR2 NR1H2C5ARADRA1B AHRBDKRB2G5TPCALCRMAPK1  
 RAD51 MET HMOX1 IDO1 TERT TACR2MAPK3 MYLK TRPM3MAP2KPLA2G5PARP1 IL2 MMP7  
 CCR5 TRPC6 BRD2 PAK2 SYK MMP1CXCL8 LYN PDE4B BLK TEK JUN CYP1A2IKBKE  
 PSEN2PIK3CAOX5APCMA1 TRPV1AKR1B1NOS2 MTOR ABL2 ACE NOS1PDE4DPLCG2DHODH  
 ALDH2 CDK1 SELPPDGFRCRHM3BCL2A1NEK6PPARGF2RL3CXCRSTAT5BPRKCD ARG1 CCR4  
 HPGDSRELA PLAT MMP2 CDK1 LTB4R PDE4ACRHR3T6GAL ABCB1TBXA2R TLR4PTGDRZERRBB4  
 NTRK2NTRK1 JAK2 MMP9 CFDCYP19A1 SHH ADA CCR9 ELANE CCR CYP2C19JAK3 KDR  
 HSD11B2HRH2 DPP4 PTPN6 CD28ERPINE CETP ABCSERPINANR3C1 AR ITGAL TP53 TNN13  
 BCL2L1CCR2 ESR2 TACR1PNMT TRPV4STAT3 ESR1 CHR2HRH3 PTGS1 HIF1APLA2G7ZAP70  
 PTGS2NCSTN RORCCYP1A1NOX4 EPHB2LA2G2HTR2APFKFB3RARAPTG3APKAPK2LR9 CTSK XY14  
 ERBB2 KIT GSK3BNCSTNNLRP3CXCR2GFBRSLC6AADAM1MAPK14SELE PTAFR JAK1BDKRB1XY11  
 TRPAADRA1AMMP9ADAM10ADCY1 CLK3 PGR IGF1RPTGER4PRF1 AKT1 MPO LCK PTGES XY13  
 VDR MAPK6CYP3A4CASP8HSD11B1 ITK CHR2A2CYP2C9 SRCADAMTSATP4APSEN2 HRH4 KONA3 XY8  
 P2RY12NFKBIAHMGCDORAADRA2PPARAALOX5AKR1OZTGERM1NR1AFDE5AEP300CASP9ITGB2 XY2  
 GBA PIK3CG F2R TNF FABP5PRKCGRORA CFTPADRA1DKCNH2ICAM1 BCL2MERTKPRKCA XY18 XY12 XY16  
 EGFR PTPRPTGER3 TLR7 MTOR

2.4 苍耳子散 - 活性成分 - 靶点网络构建

将苍耳子散所含中药、活性成分和交集靶点导入 Cytoscape 软件, 构建苍耳子散 - 活性成分 - 靶点网络。共得到 275 个节点、1 283 条作用关系, 见图 2。根据靶点的度 (degree) 值排序前 10 名的核心成分见表 1。

2.5 PPI 网络的构建

将 214 个交集靶点导入 STRING 数据库后, 得

图 2 苍耳子散 - 活性成分 - 靶点网络

Fig. 2 Cang'erzi Powder-ingredients-target network

表 1 前 10 名核心成分

Table 1 Top 10 core ingredients

Mol ID	核心成分	OB/%	DL
MOL001494	mandenol	42.00	0.19
MOL005573	genkwanin	37.13	0.24
MOL003791	linolein, 2-mono	37.28	0.30
MOL000011	(2R,R)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihydropyrano[5,6-h][1,4]benzodioxin-9-one	68.83	0.66
MOL012119	(1R,R,6R,7R)-3-allyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methoxy-7-methylbicyclo[3.2.1]oct-2-ene-4,8-dione	61.56	0.36
MOL013430	prangenin	43.60	0.29
MOL001689	acacetin	34.97	0.24
MOL012129	5-[(1R,3aR,4S,6aR)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[4,3-c]furan-1-yl]-1,3-benzodioxole	55.61	.73
MOL007514	methyl icoso-11,14-dienoate	39.67	0.23
MOL005800	byakangelicol	41.42	0.36

到 PPI 网络, 见图 3。其中共含有节点数 155 个, 边 637 条, 平均节点 degree 值为 5.95。通过 Cytoscape 软件, 计算出 degree 值中位数为 8.2, 筛选出所有大于中位数的靶点 46 个, 再根据 degree 值排序由小到大构建核心靶点 PPI 网络图, 见图 4。排在前 10 名的靶点分别是丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、信号传导与转录激活因子 3 (STAT3)、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、转录因子 AP-1 (JUN)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、表皮生长因子受体 (EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、核转录因子-κB (NF-κB), 这些靶点可能为苍耳子散治疗过敏性鼻炎的关键靶点。

2.6 GO 富集分析

GO 功能富集结果见图 5, 苍耳子散治疗过敏性鼻炎涉及 622 个生物过程 (BP)、152 个分子功能 (MF) 和 62 个细胞组成 (CC), P 值居前 10 名的

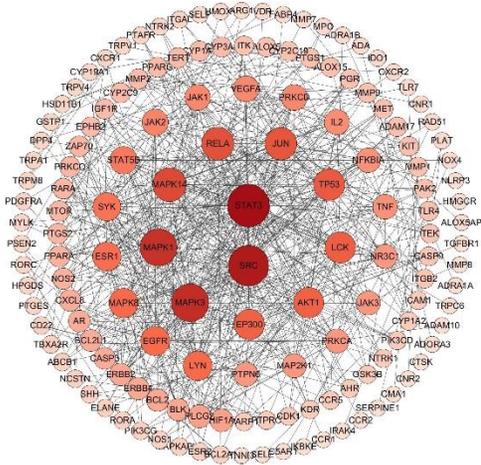


图 3 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram

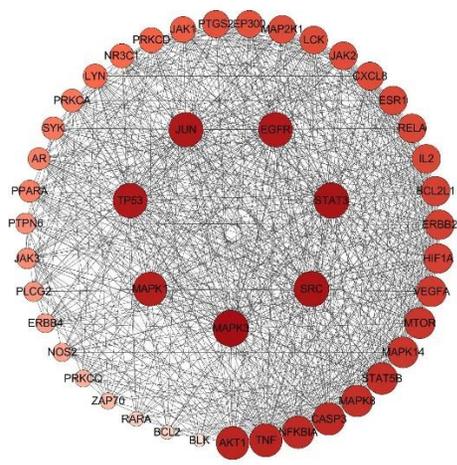
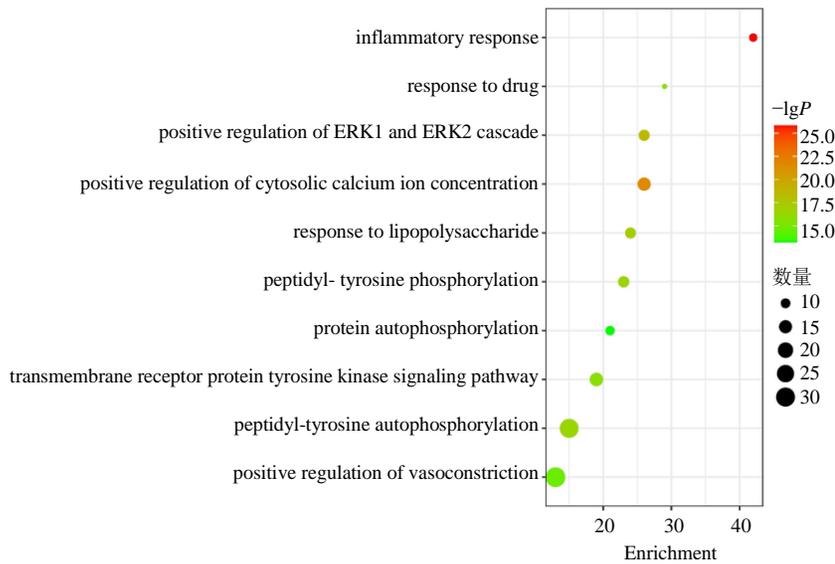


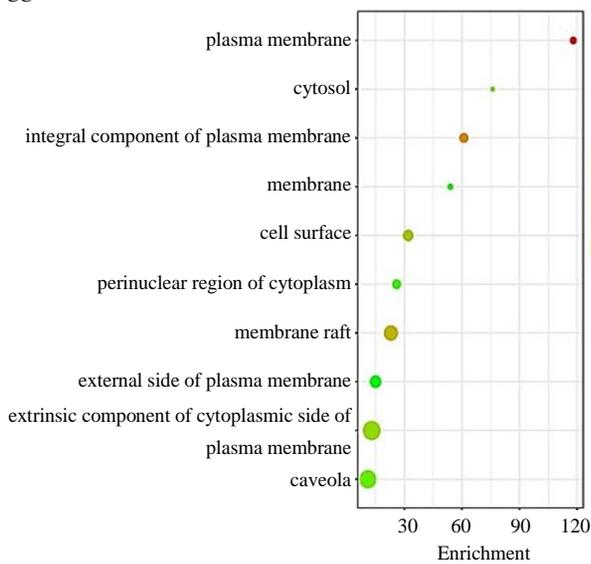
图 4 核心靶点 PPI 网络图

Fig. 4 Core target PPI network diagram

BP



CC



MF

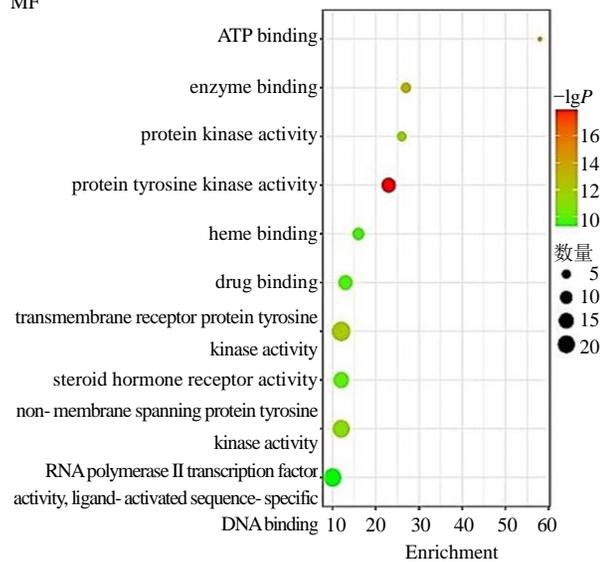


图 5 GO 富集分析结果

Fig. 5 GO enrichment analysis result

绘制气泡图。在 BP 中，靶点作用集中于对炎症的反应、肽基酪氨酸磷酸化、对细胞外信号调节激酶 (ERK) 1 和 ERK2 级联的调节等；在 CC 中，靶点主要涉及细胞膜特定结构<sup>[13]</sup>、胞质溶胶等；在 MF 方面，靶点主要涉及蛋白酪氨酸激酶活性、RNA 聚合酶 II 转录因子活性<sup>[14]</sup>、血红素等。

### 2.7 KEGG 通路富集分析

KEGG 通路富集分析结果得 116 条信号通路，选取前 10 条信号通路并绘制气泡图，见图 6。如缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、酪氨酸激酶受体 2 (ErbB) 信号通路<sup>[15]</sup>及瞬时受体电位 (TRP) 通道信号通路，主要与细胞调控、炎症反应和受体相关。除此还涉及与信号传导有关的通路，如神经活性配体-受体相互作用通路<sup>[13]</sup>；与癌症相关的信号通路，乙型肝炎、胰腺癌；另外图中尚未表明的、较多靶点相关的通路还有 MAPK 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路<sup>[16]</sup>、Toll 样受体信号通路等<sup>[17]</sup>。

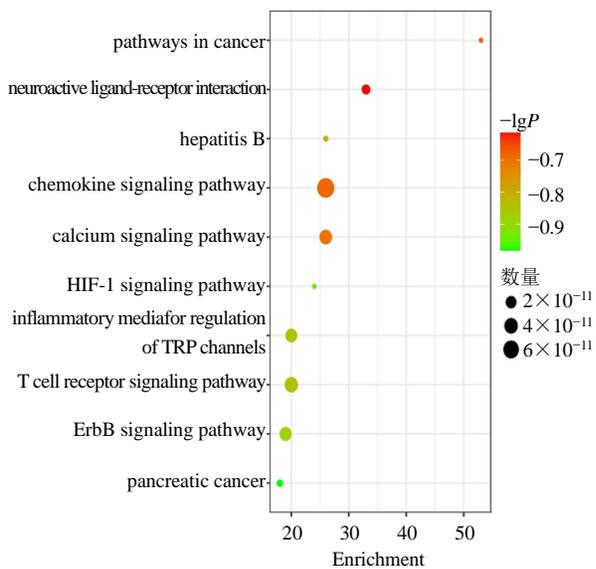


图 6 KEGG 通路图

Fig. 6 KEGG pathway diagram

### 2.8 核心靶点与关键成分之间的分子对接

选择关键的 4 种化学成分为代表进行分子对接如表 2 所示，借助 AutoDockTools 软件、PyMOL 软件、AutoDock Vina 软件，将关键成分与前 2 个核心靶点进行分子对接，如图 7 所示。最佳模式下的结合能如表 2 所示。

### 3 讨论

苍耳子散由苍耳子、白芷、辛夷、薄荷 4 味药

表 2 关键成分与关键靶点分子对接结果

Table 2 Molecular docking results of key components and key targets

成分	靶点	结合能/(kcal mol <sup>-1</sup> )
mandenol	STAT3	-5.1
	MAPK3	-5.2
genkwainin	STAT3	-8.3
	MAPK3	-8.2
linolein, 2-mono	STAT3	-5.6
	MAPK3	-5.6
(2R,3R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihydropyrano[5,6-h][1,4]benzodioxin-9-one	STAT3	-8.0
	MAPK3	-8.3

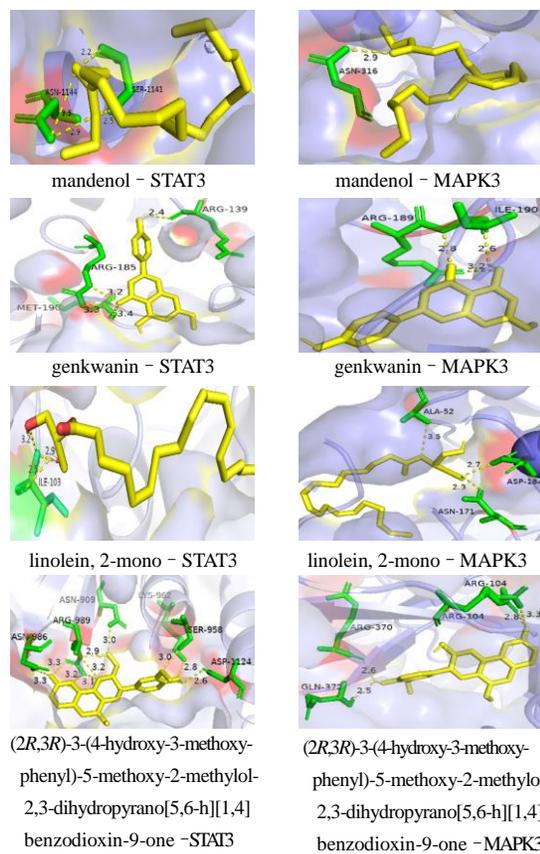


图 7 分子对接结果

Fig. 7 Molecular docking results

组成，该方具有祛风止痛、通利鼻窍之功效，常用于治疗慢性鼻炎<sup>[18]</sup>、过敏性鼻炎<sup>[19]</sup>、急性鼻窦炎等<sup>[20]</sup>。有研究表明，苍耳子散治疗过敏性鼻炎能够通过调节 Th 细胞分泌细胞因子及水通道蛋白 5

(AQP5) 蛋白表达, 有效改善过敏性鼻炎的临床症状<sup>[21]</sup>, 刘子毅等<sup>[22]</sup>研究发现苍耳子散合过敏煎应用比单方治疗过敏性鼻炎的效果更加显著, 疗效优于常规治疗组。邵建华等<sup>[23]</sup>研究发现, 在通过抗生素等药联合苍耳子散治疗过敏性鼻炎患者, 能改善患者症状、体征, 提高临床疗效。综上所述苍耳子散具有较好的临床应用价值, 值得进一步加深研究。

本研究共筛选出有效成分 62 个, 有效成分作用靶点 742 个, 有效成分与疾病共同靶点 214 个。上述基础上构建的苍耳子散 - 活性成分 - 靶点网络显示共有 275 个节点、1 283 条作用关系, 可见苍耳子散对过敏性鼻炎的治疗作用可能是通过多成分、多靶点实现的, 这一特点在 PPI 网络构建过程中也可以得到体现, PPI 网络结果显示节点数为 214 个, 相互作用高达 637 条。最后, 通过分子对接也证实了关键成分能自发地与核心靶点结合。

在苍耳子散 - 活性成分 - 靶点相互作用网络中发现, 苍耳子散中黄酮类化合物茺花素、脂肪酸类化合物亚油酸乙酯等可能是苍耳子散发挥重要作用的重要活性化合物。Gao 等<sup>[24]</sup>研究结果显示, 茺花素在巨噬细胞中能从转录和翻译水平上有效降低 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素 (IL) -1 $\beta$  和 IL-6 等水平, 且无细胞毒性, 表明茺花素具有良好的抗炎作用。且研究表明亚油酸乙酯具有一定的抗菌和抗炎作用, 它能够抑制因细菌过多而导致的中性粒细胞释放的炎性因子活动<sup>[25-26]</sup>, 有实验证实亚油酸乙酯可能通过核转位和 I- $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化和降解来对 NF- $\kappa$ B 的活性起到较强的抑制作用<sup>[27]</sup>。

在过敏性鼻炎的发生发展过程中, 炎症反应是典型病理特点, 由于中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞等炎症细胞释放的炎症因子在鼻腔黏膜浸润聚集从而导致过敏性鼻炎的发生。在炎症反应中, HIF 和 NF- $\kappa$ B 都起着重要的作用。NF- $\kappa$ B 是在 HIF-1 $\alpha$  相关反应中起重要作用的转录因子<sup>[28]</sup>。有研究表明, NF- $\kappa$ B 可导致 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子的增加, 进而启动炎症反应。邹仕英等<sup>[29]</sup>发现能通过调节 HIF-1 $\alpha$  的蛋白表达, 影响 VEGF 的表达水平以此推断出 NF- $\kappa$ B 通路可促进 HIF-1 $\alpha$  的表达从而改善缺氧部位炎症反应。本课题组前期研究表明 Toll 样受体作为免疫与炎症通路的枢纽因子, 可以调节 T 细胞中 Th1/Th2 的动态平衡, 从而影响过敏性鼻炎的发生发展<sup>[30]</sup>。除此之外 MAPK 在调节免疫应答中亦有重要作用, 其中蛋白激酶 p38 能够

抑制 Th1 细胞分泌  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ), 促进 Th2 细胞释放 IL-5, 来诱导 Th2 细胞的分化<sup>[31]</sup>。

根据 KEGG 信号通路分析结果显示, NF- $\kappa$ B、MAPK 信号通路为富集中药成分及疾病交集靶点较多的信号通路, 因此 HIF-1/NF- $\kappa$ B 信号通路可能为关键通路, 而 PPI 网络所展示苍耳子散关键靶点、GO 富集分析结果也多与 HIF-1、NF- $\kappa$ B、MAPK、Janus 激酶 1 (JAK) /STAT 等通路有关。最后核心成分与核心靶点的分子对接结果展示了核心靶点与核心成分之间良好的结合活性, 这也印证了苍耳子散可用于治疗过敏性鼻炎的科学性。

综上所述, 苍耳子散的有效成分黄酮类、脂肪酸类与共有靶点 (STAT3、MAPK3 等) 的结合, 来参与免疫、炎症相关信号通路和生物细胞过程的调节, 最终起到治疗过敏性鼻炎的作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 林伟兰, 黄明愉, 黄文彬, 等. 中医外治法治疗过敏性鼻炎的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(5): 64-67.
- [2] 王宇婷, 王嘉玺. microRNA 在过敏性鼻炎发病机制中的研究进展 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(5): 98-104.
- [3] Cheng L, Chen J, Fu Q, *et al.* Chinese society of allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(4): 300-353.
- [4] 曹庆新. 梁山教授运用脱敏通窍汤治疗肺气虚寒型鼻鼽经验 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2020, 7(6): 134.
- [5] 黄长班. 小青龙汤、苍耳子散加减治疗小儿变应性鼻炎临床观察 [J]. 中外医学研究, 2017, 15(26): 142-144.
- [6] 秦华佗. 玉屏风散合苍耳子散治疗过敏性鼻炎 60 例临床观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(27): 82-83.
- [7] 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.
- [8] Wang Y, Xiao J, Suzek T O, *et al.* PubChem's BioAssay Database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(Database issue): D400-D412.
- [9] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, *et al.* Swiss Target Prediction: A web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Web Server issue): W32-W38.
- [10] Fishilevich S, Nudel R, Rappaport N, *et al.* GeneHancer: Genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards [J]. *Database (Oxford)*, 2017, 2017: bax028.
- [11] Amberger J S, Bocchini C A, Schiettecatte F, *et al.*

- OMIM.org: Online mendelian inheritance in man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D789-D798.
- [12] 郭金洋, 张博然, 张誉腾, 等. 基于网络药理学研究麻芥方抗过敏性鼻炎的潜在生物学机制及初步验证 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(8): 675-679.
- [13] 王新志. 中风回春片治疗脑血管病临床应用专家共识 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 252-258.
- [14] 曾永长, 梁少瑜, 姜倩倩, 等. 基于网络药理学、分子对接和细胞实验探讨枸杞子防治老年性痴呆的作用机制 [J]. 中成药, 2022, 44(7): 2362-2368.
- [15] 杨梦霞, 毛昀, 周磊, 等. 温阳活血汤治疗骨转移癌作用机制探讨 [J]. 河北医学, 2021, 27(11): 1922-1928.
- [16] 裴超, 邵霖霖, 刘晶, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨红花治疗视网膜静脉阻塞的作用机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(11): 1844-1851.
- [17] 谭玉靓, 唐标. 三阴性乳腺癌关键基因 FOS 和 SPP1 的生物信息学分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(12): 1454-1460.
- [18] 杨培树, 郝文立. 苍耳子散加减治疗慢性鼻炎的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(10): 18-19.
- [19] 王瀚儒. 中药经典方“苍耳子散”加减滴鼻治疗变应性鼻炎的临床疗效观察 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021.
- [20] 王瑞艳. 苍耳子散治疗急性鼻窦炎的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(17): 182-184.
- [21] 沈明, 黄小强. 苍耳子散对变应性鼻炎小鼠炎症及 AQP5 蛋白表达的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(21): 19-24.
- [22] 刘子毅, 任艳青, 王鑫国, 等. 基于 JNK 信号通路探讨苍耳子散合过敏煎对大鼠变应性鼻炎的治疗机制 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 198-203.
- [23] 邵建华, 何露, 项兰琼, 等. 苍耳子散加减联合抗生素治疗慢性鼻窦炎的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(63): 48-49.
- [24] Gao Y, Liu F, Fang L, et al. Genkwanin inhibits proinflammatory mediators mainly through the regulation of miR-101/MKP-1/MAPK pathway in LPS-activated macrophages [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96741.
- [25] Jelenko C, Wheeler M L, Anderson A P, et al. Studies in burns: XIV, Heling in burn wounds treated with Ethyl Linoleate alone or in combination with selected topical antibacterial agents [J]. *Ann Surg*, 1975, 182(5): 562-566.
- [26] Charakida A, Charakida M, Chu A C. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of a lotion containing triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of acne vulgaris [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(3): 569-574.
- [27] Park S Y, Seetharaman R, Ko M J, et al. Ethyl linoleate from garlic attenuates lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production by inducing heme oxygenase-1 in RAW264.7 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2): 253-261.
- [28] Wan F, Lenardo M J. The nuclear signaling of NF-kappaB: Current knowledge, new insights, and future perspectives [J]. *Cell Res*, 2010, 20(1): 24-33.
- [29] 邹仕英, 康品方, 张恒. HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/MMPs 信号通路在缺氧性肺动脉高压中的研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(15): 1342-1347.
- [30] 郭敏, 李晓东, 黄聪琳, 等. 基于过敏性鼻炎免疫途径探讨镰形棘豆总黄酮调控 Toll 样受体的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(11): 1657-1662.
- [31] Saw S, Arora N. PI3K and ERK1/2 kinase inhibition potentiate protease inhibitor to attenuate allergen induced Th2 immune response in mouse [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 776: 176-184.

[责任编辑 高源]