

基于网络药理学和分子对接探究国家中药复方专利治疗支气管哮喘核心处方的药效机制

罗景舒^{1,2}, 张诗瑜^{1,2}, 张志杰^{1,2}, 杨小宇^{1,2}, 崔红生^{1*}

1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

2. 北京中医药大学, 北京 100029

摘要: **目的** 基于数据挖掘、网络药理学及分子对接, 分析国家中药复方专利治疗支气管哮喘的用药规律以及核心药物的药效机制。**方法** 在中国专利公布公告网检索, 提取治疗支气管哮喘及其常见临床表型的中药复方, 借助古今医案云平台(V2.3.5)规范药物名称, 对中药进行用药频次、性味归经、关联规则、系统聚类 and 复杂网络分析, 并筛选出核心处方。通过各中药药理数据库、分析平台及文献查阅获取核心处方药物的活性成分并预测其作用靶点; 通过各疾病数据库收集支气管哮喘靶点, 获取核心处方药物成分治疗支气管哮喘的潜在靶点; 通过 STRING 12.0 数据库分析蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 借助 Cytoscape 3.10.3 软件构建药物-成分-靶点网络, 对潜在靶点进行基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析以探究中药复方专利核心处方治疗支气管哮喘的可能药效机制, 并应用 AutoDock Vina 1.1.2 软件对关键成分与核心靶点进行分子对接。**结果** 共收集 470 首中药复方, 涉及中药 900 味, 其中有 27 味中药使用频次 ≥ 50 , 占总频次的 39.65%。性味归经分析显示, 温、平、寒为最常见中药药性, 辛、甘、苦为最常见药味, 肺、脾、胃、心、肝为最常见归经。关联规则分析表明, 有 15 组药对为中药复方专利治疗支气管哮喘常用药物组合, 包括地龙与麻黄、紫苏子与苦杏仁、苦杏仁与麻黄等。系统聚类显示, 中药专利复方高频药物可分为射干麻黄汤类方、清气化痰丸类方、麻黄-苦杏仁、甘草 4 类。复杂网络分析显示, 治疗支气管哮喘的核心药物包括麻黄、苦杏仁、甘草、半夏、桔梗、五味子。网络药理学分析结果显示, 中药专利复方核心处方“麻黄-苦杏仁-半夏-桔梗-五味子-紫苏子-地龙-甘草”的主要活性成分可能包括槲皮素、花生四烯酸、二十碳五烯酸、木犀草素、山柰酚、黄芩素、柚皮素等, 这些成分可能作用于热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、G1/S-特异性周期蛋白-D1 (CCND1)、雌激素受体 1 (ESR1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1) 等关键靶点, 并通过调控肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-17 (IL-17)、C 型凝集素受体 (CLRs) 等多条信号通路发挥作用。分子对接验证结果提示, 除花生四烯酸、二十碳五烯酸外的其他核心成分与关键靶点均有良好的结合能力, 关键靶点肿瘤蛋白 p53 (TP53) 与所有核心成分均结合良好。**结论** 治疗支气管哮喘的中药复方专利核心处方药物包括麻黄、苦杏仁、半夏、桔梗、五味子、紫苏子、地龙、甘草, 其作用机制可能主要与改善气道炎症、调节免疫相关。

关键词: 支气管哮喘; 中药复方专利; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 麻黄; 苦杏仁; 半夏; 桔梗; 五味子; 紫苏子; 地龙; 甘草
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3192-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.013

Exploration of pharmacodynamic mechanism of core prescriptions in national patent Chinese medicine compounds for bronchial asthma treatment based on network pharmacology and molecular docking

LUO Jingshu^{1,2}, ZHANG Shiyu^{1,2}, ZHANG Zhijie^{1,2}, YANG Xiaoyu^{1,2}, CUI Hongsheng²

1. Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective Based on data mining and network pharmacology methods, this study aims to analyze the medication patterns and pharmacodynamic mechanisms of core drugs in Chinese medicine patent formulas for the treatment of bronchial asthma. **Methods** Chinese patent formulas for treating bronchial asthma and its common clinical phenotypes were obtained through the China Patent

收稿日期: 2025-06-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074390)

作者简介: 罗景舒, 博士, 从事中医药防治呼吸系统疾病研究。E-mail: jshluo@bucm.edu.cn

*通信作者: 崔红生, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治呼吸系统疾病研究。E-mail: hshcui@sina.com

Publication Database. The names of the herbs were standardized, and drug frequency, properties, meridian tropism, association rules, and complex network analyses were conducted using the Gujin Medical Cloud Platform (V2.3.5). Core formulas were then screened. Active ingredients and potential targets of the core drugs were predicted using relevant pharmacology databases, literature, and analysis platforms. Disease databases were consulted to gather asthma-related targets. Protein-protein interaction (PPI) and key target networks were analyzed using STRING 12.0, and a core drug-component-target network was constructed with Cytoscape 3.10.3. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed to explore the molecular mechanisms of the core formulas for asthma treatment. **Results** A total of 470 Chinese medicine formulas were collected, involving 900 herbs. Among them, 27 herbs appeared more than 50 times, accounting for 39.65% of the total frequency. The main properties of these herbs were warm, neutral, and cold; the dominant tastes were pungent, sweet, and bitter; and the primary meridians were lung, spleen, stomach, heart, and liver. Association rules revealed 15 common drug combinations, such as *Pheretima* and *Ephedrae Herba*, *Perillae Fructus* and *Armeniacae Semen Amarum*, and *Armeniacae Semen Amarum* and *Ephedrae Herba*. Systematic clustering analysis reveals that high-frequency herbs in patented Chinese herbal compound prescriptions can be categorized into four classes: Shegan Mahuang Decoction-type formulas, Qingqi Huatan Pill-type formulas, *Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum*, and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*. Complex network analysis identified *Ephedrae Herba*, *Armeniacae Semen Amarum*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Pinelliae Rhizoma*, *Platycodonis Radix*, and *Schisandrae Chinensis Fructus* as the core drugs. Network pharmacology analysis showed that the main active ingredients of the core formula “*Ephedrae Herba-Armeniacae Semen Amarum-Pinelliae Rhizoma-Platycodonis Radix-Schisandrae Chinensis Fructus-Perillae Fructus-Pheretima-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*” might include quercetin, arachidonic acid, eicosapentaenoic acid, luteolin, kaempferol, baicalein, naringenin, etc. These components may act on key targets such as HSP90AA1, CCND1, ESR1, MAPK1, and regulate multiple signaling pathways, including TNF, IL-17, and C-type lectin receptors. The molecular docking results indicate that, except for arachidonic acid and eicosapentaenoic acid, all other core components exhibit strong binding affinity with the key targets. Notably, the key target TP53 demonstrates stable binding interactions with all core components. **Conclusion** The core formula for treating bronchial asthma includes *Ephedrae Herba*, *Armeniacae Semen Amarum*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Pinelliae Rhizoma*, *Platycodonis Radix*, *Schisandrae Chinensis Fructus*, *Perillae Fructus*, *Pheretima*. Its mechanism of action is likely related to improving airway inflammation and immune regulation.

Key words: bronchial asthma; Chinese medicine patent formulas; data mining; network pharmacology; molecular docking; *Ephedrae Herba*; *Armeniacae Semen Amarum*; *Pinelliae Rhizoma*; *Platycodonis Radix*; *Schisandrae Chinensis Fructus*; *Perillae Fructus*; *Pheretima*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

支气管哮喘(简称“哮喘”)以反复发作的喘息、气急为主要临床表现,可伴有胸闷、咳嗽等症状^[1]。哮喘患病率呈逐年上升趋势,亚洲的成人哮喘患病率为 0.7%~11.9%^[2]。当前我国哮喘的控制状况仍不理想,低于发达国家^[3]。哮喘属于中医学“哮病”“咳嗽”等范畴,研究表明,中医药可通过改善气道重塑、炎症反应、免疫失衡等治疗哮喘,其在缓解症状、防止复发等方面具有独特优势^[4-5]。国家中药复方专利数据库汇聚了大量现代临床常用验方,具有较高的临床指导价值^[6]。本研究通过检索哮喘及其常见临床表型的相关中药复方专利,应用数据挖掘总结用药规律并提取核心处方,采用网络药理学和分子对接探索具体作用机制,以期为哮喘的临床治疗以及药效机制研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源 本研究资料来源于中国专利公布公告官网(<http://epub.cnipa.gov.cn>)。检索时间范围为建库至 2024 年 10 月 31 日,将“支气管哮喘”

“过敏性哮喘”“咳嗽变异性哮喘”“胸闷变异性哮喘”“心理应激性哮喘”“激素依赖性哮喘”与“中医”“中药”“草药”分别进行排列组合作为检索式(如“过敏性哮喘 and 中药”)。

1.1.2 纳入标准 1) 专利项目名称中涉及治疗哮喘或其不同临床表型的中药复方;2) 专利内容介绍中有治疗哮喘或其不同临床表型中药复方的相关表述。符合任意 1 项即可纳入。

1.1.3 排除标准 1) 中药复方属于药膳或含有药膳成分;2) 中药复方包含中药提取活性成分或化学药;3) 处方药物未完整展示;4) 外用或兽用处方。

1.1.4 数据录入与规范 双人将符合筛选标准的中药复方数据录入 Excel 2019 并审核,参照《中国药典》(2020 年版)^[7]和《中华本草(八)》^[8]对中药名称进行初步规范化处理,运用古今医案云平台(V2.3.5, <http://www.tcmkb.cn/>)中标准化部分对中药名称进行二次核对。

1.1.5 数据处理与分析 运用古今医案云平台(V2.3.5)对中药专利复方进行规范化处理并导入分

析池, 统计分析药物味数、频次、性味归经; 设置支持度 ≥ 0.10 、置信度 ≥ 0.50 、提升度 > 1.0 、共现度 ≥ 30 进行关联分析, 其中支持度指 2 种药物同时出现的比例, 置信度指 1 种药物出现后另一种药物同时出现的概率, 提升度指 2 种药物之间的相关性, 共现度指 2 种药物同时出现的次数^[9]; 聚类类型选择欧氏距离, 采用最长距离法对高频中药进行系统聚类, 其中欧氏距离指多维空间两点之间的几何距离, 最长距离法指类与类之间的距离为其中 2 个最远样品之间的距离^[10-12]; 复杂网络分析采用多尺度的 backbone 网络算法, 其可从初级网络中抽取出核心网络, 留下被认为是具有意义的边, 其中边的节点即为核心药物, 参数设定: 置信度 ≥ 0.5 , 边权重 ≥ 70 ^[13-14]。

1.2 网络药理学

1.2.1 核心药物潜在靶点获取 根据数据挖掘结果提取核心处方药物, 在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, Version 2.3) 中检索核心药物的活性成分并获得对应潜在靶点, 筛选条件: 口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 。通过 SymMap 数据库 (symmap.org/search/)、HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>)、文献查阅等筛选 TCMSP 未收录中药的成分, 为保证数据库筛选算法的一致性, 将获得的化学成分输入 TCMSP, 通过筛选 OB、DL, 将符合条件的成分纳入, 获得相关靶点。通过蛋白质分析 (UniProt) 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 标准化靶点并构建核心药物-成分-靶点网络。

1.2.2 支气管哮喘疾病靶点获取 以“asthma”为主题词, 在 PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 5 个数据库分别收集疾病靶点, 合并去重得到最终疾病靶点。利用 R 语言 (version 4.1.1) 将成分靶点与疾病靶点进行映射, 获得核心药物治疗哮喘的潜在作用靶点。

1.2.3 中药复方调控网络构建 借助 Cytoscape3.10.3 软件将中药复方核心药物主要活性成分和交集靶点进行网络可视化分析, 以大于 2 倍平均度值 (degree) 为标准筛选核心成分。

1.2.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 及关键靶点网络的构建与分析 在 STRING 12.0 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 中输入交集靶点, 参数设置: 选择 “Multiple proteins”, 物种为 “Homo

Sapiens”, 相互作用阈值 “highest confidence” (≥ 0.9), 隐藏游离点, 其余保留默认状态。进行 PPI 分析, 下载数据并导入 Cytoscape 3.10.3 软件绘制 PPI 网络, 使用 CytoNCA 工具进行网络拓扑分析, 以不小于 2 倍度中心性 (DC) 中位数为标准进行筛选, 获取核心靶点。

1.2.5 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 在 R 语言中使用 org.Hs.eg.Db 和 ClusterProfiler 工具包对数据进行 GO 和 KEGG 富集分析。以校正后 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义, 对结果进行可视化。

1.3 分子对接验证

在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 平台下载关键成分 2D 结构的 SDF 文件, 在 ChemBio3D Ultra 14.0 软件中, 以能量最小化的方式将 SDF 文件转化为 3D 结构的 mol2 文件。通过 Uniprot 数据库检索靶点 ID, 利用 ID 在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org>) 搜索下载对应的 PDB 结构文件, 随后在 PyMOL 2.4.0 软件对核心靶点蛋白质结构去除水分子及配体。利用 AutoDockTool 1.5.7 软件对核心靶点的 PDB 结构文件与关键成分的 mol2 结构文件进行相关处理, 转化为 PDBQT 格式, 并确定分子对接的空间结合位点。利用 AutoDock Vina 1.1.2 软件对关键成分与核心靶点进行对接, 根据结合能 ($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) 进行结果分析, 使用 Graphpad prism 9.5 绘制结合能热图, 随后基于分析结果利用 PyMOL 2.4.0 软件进行分子对接模型可视化。

2 结果

2.1 用药规律分析

2.1.1 用药频次 本研究得到 470 项中药复方专利, 其中支气管哮喘 372 项、过敏性哮喘 48 项、咳嗽变异性哮喘 49 项、激素依赖性哮喘 1 项、心理应激性哮喘和胸闷变异性哮喘均无相关专利复方。共有中药 900 味, 总使用频次为 5 806 次, 其中有 27 味中药使用频次 ≥ 50 次, 共出现 2 302 次, 占总频次的 39.65%。见表 1。因激素依赖性哮喘、心理应激性哮喘和胸闷变异性哮喘复方专利数据不足, 故仅对过敏性哮喘、咳嗽变异性哮喘 2 种表型常用中药进行统计, 前 10 味中药见表 2。

2.1.2 性味归经 分析复方组成药物的性味归经, 发现温、平、寒、微寒、微温为最常见四气; 辛、甘、苦、微苦、咸为最常见五味; 肺、脾、胃、心、肝经为最常见归经。见图 1。

表 1 支气管哮喘用药频次

Table 1 Frequency of medication administration for bronchial asthma

序号	中药	频数/次	频率/%	序号	中药	频数/次	频率/%
1	麻黄	180	38.30	15	葶苈子	73	15.53
2	苦杏仁	165	35.11	16	桑白皮	70	14.89
3	甘草	163	34.68	17	射干	65	13.83
4	半夏	121	25.74	18	黄芪	65	13.83
5	五味子	119	25.32	19	百部	61	12.98
6	桔梗	105	22.34	20	前胡	60	12.77
7	紫苏子	97	20.64	21	川贝母	60	12.77
8	款冬花	89	18.94	22	桂枝	58	12.34
9	地龙	89	18.94	23	白术	56	11.91
10	细辛	84	17.87	24	麦冬	56	11.91
11	黄芩	79	16.81	25	白芍	55	11.70
12	紫菀	78	16.60	26	防风	53	11.28
13	陈皮	75	15.96	27	白芥子	51	10.85
14	茯苓	75	15.96				

表 2 前 10 味过敏性哮喘、咳嗽变异性哮喘用药频次

Table 2 Top 10 frequency of medication administration for allergic asthma, cough variant asthma

序号	过敏性哮喘			咳嗽变异性哮喘		
	中药	频数/次	频率/%	中药	频数/次	频率/%
1	甘草	19	39.58	桔梗	23	46.94
2	防风	18	37.50	麻黄	22	44.90
3	苦杏仁	17	35.42	苦杏仁	21	42.86
4	五味子	13	27.08	五味子	16	32.65
5	桔梗	11	22.92	甘草	15	30.61
6	蝉蜕	11	22.92	紫菀	15	30.61
7	百部	9	18.75	蝉蜕	12	24.49
8	半夏	9	18.75	地龙	11	22.45
9	陈皮	9	18.75	僵蚕	10	20.41
10	款冬花	9	18.75	半夏	10	20.41

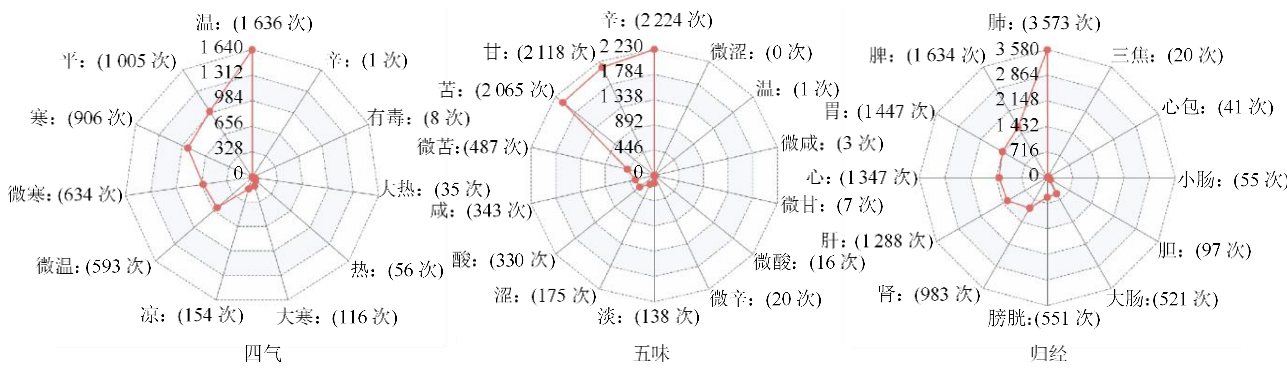


图 1 治疗哮喘复方中药四气、五味、归经雷达图

Fig. 1 Radar map for four qi, five flavors, meridian of patented drugs to treat asthma

2.1.3 关联规则分析 对中药复方专利进行关联规则分析, 参数设置为置信度 ≥ 0.50 , 支持度 ≥ 0.10 , 共筛选出 15 个药对组合, 根据提升度排列, 有“地龙 $\rightarrow$ 麻黄”“紫苏子 $\rightarrow$ 苦杏仁”“苦杏仁 $\rightarrow$ 麻黄”等。见表 3。

2.1.4 系统聚类分析 采用欧氏距离与最长距离法对高频中药(前 17 味)进行系统聚类, 结合临床认识, 当聚类数为 4 时更具有临床指导意义。主要

包括 C1: 甘草; C2: 麻黄、苦杏仁; C3: 地龙、黄芩、桔梗、陈皮、茯苓; C4: 五味子、半夏、桑白皮、款冬花、紫菀、紫苏子、细辛、葶苈子、射干。见图 2。

2.1.5 复杂网络分析 复杂网络分析中核心网络由边和节点组成, 其中节点即代表核心药物。基于多尺度的 backbone 网络算法筛选出治疗哮喘的核心药物为麻黄、苦杏仁、半夏、桔梗、五味子、甘草(置信度 ≥ 0.5 , 边权重 ≥ 70)。见表 4。

表 3 关联规则分析

Table 3 Analysis of association rule

序号	药物组合	支持度	置信度	提升度	共现度
1	地龙 $\rightarrow$ 麻黄	0.13	0.67	1.75	60
2	紫苏子 $\rightarrow$ 苦杏仁	0.13	0.61	1.74	59
3	苦杏仁 $\rightarrow$ 麻黄	0.22	0.64	1.67	105
4	麻黄 $\rightarrow$ 苦杏仁	0.22	0.58	1.65	105
5	款冬花 $\rightarrow$ 苦杏仁	0.11	0.57	1.62	51
6	葶苈子 $\rightarrow$ 麻黄	0.10	0.62	1.62	45
7	半夏 $\rightarrow$ 苦杏仁	0.14	0.56	1.60	68
8	黄芩 $\rightarrow$ 麻黄	0.10	0.61	1.59	48
9	甘草 $\rightarrow$ 苦杏仁	0.19	0.54	1.54	88
10	苦杏仁 $\rightarrow$ 甘草	0.19	0.53	1.53	88
11	紫苏子 $\rightarrow$ 麻黄	0.12	0.58	1.51	56
12	细辛 $\rightarrow$ 麻黄	0.10	0.58	1.51	49
13	桔梗 $\rightarrow$ 苦杏仁	0.11	0.50	1.42	52
14	半夏 $\rightarrow$ 麻黄	0.14	0.53	1.38	64
15	款冬花 $\rightarrow$ 麻黄	0.10	0.53	1.38	47

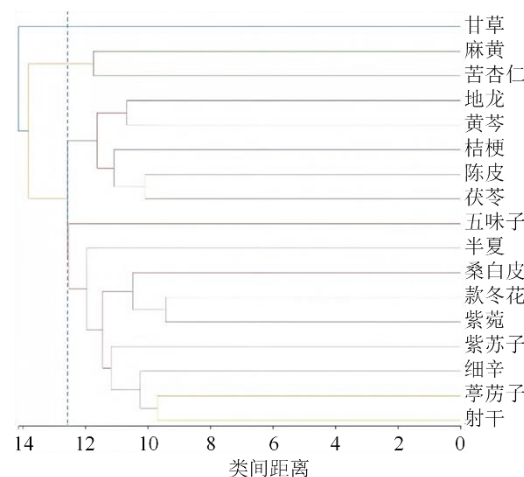


图 2 高频中药系统聚类

Fig. 2 Cluster analysis of high-frequency traditional Chinese medicine

表 4 药物复杂网络分析

Table 4 Complex network analysis of drugs

节点	节点	权重	节点	节点	权重
麻黄	苦杏仁	136	麻黄	半夏	83
苦杏仁	甘草	124	五味子	麻黄	81
麻黄	甘草	101	五味子	苦杏仁	81
半夏	苦杏仁	93	半夏	甘草	80
桔梗	苦杏仁	84	桔梗	麻黄	77

2.2 网络药理学分析情况

2.2.1 核心处方药物及支气管哮喘相关靶点筛选情况 结合用药频次、关联规则、系统聚类、复杂网络分析结果, 以“麻黄-苦杏仁-半夏-桔梗-五味子-紫苏子-地龙-甘草”为核心处方药物, 在 TCMSP 检索获得核心处方药物的化学成分及可能的作用靶点, 由于地龙未被 TCMSP 收录, 故通过 SymMap 数据库、文献阅读等补充筛选“地龙”的成分, 并将获得的化学成分输入 TCMSP, 通过筛选 OB、DL, 获

得相关靶点, 合并去重后共得到 142 个有效成分、348 个靶点。检索 PharmGKB、TTD、GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库, 合并去重后得到哮喘疾病靶点 2 447 个。利用 R 语言 (version 4.1.1) 绘制 Venn 图, 获得核心处方药物治疗哮喘的潜在作用靶点 208 个。见图 3。

2.2.2 中药复方调控网络构建情况 应用 Cytoscape3.10.3 软件构建药物-成分-潜在靶点可视化网络图 (图 4)。网络中共有 8 个长方形节点 (中

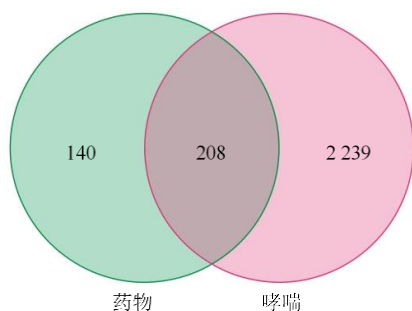


图 3 核心处方药物与疾病靶点 Venn 图

Fig. 3 Venn diagram of core prescription drugs and disease targets

药)、139 个八边形节点(成分)、208 个菱形节点(潜在靶点)。按 degree 节点由大到小排列,前 11 位活性成分为槲皮素、花生四烯酸、二十碳五烯酸、木犀草素、山柰酚、黄芩素、柚皮素、甘草查尔酮 A、7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷甾醇、刺芒柄花素。其中柚皮素与甘草查尔酮 A degree 值相等。

2.2.3 PPI 网络的构建及关键基因筛选 将 208 个共同靶点导入 STRING 12.0 数据库,将分析结果以文本形式导入 Cytoscape 软件中,使用 CytoNCA 插件进行分析,根据参数的中位数值进行初步筛选,分别为 degree>5, 中介中心性 (BC)>49.495 977 287 396 1,

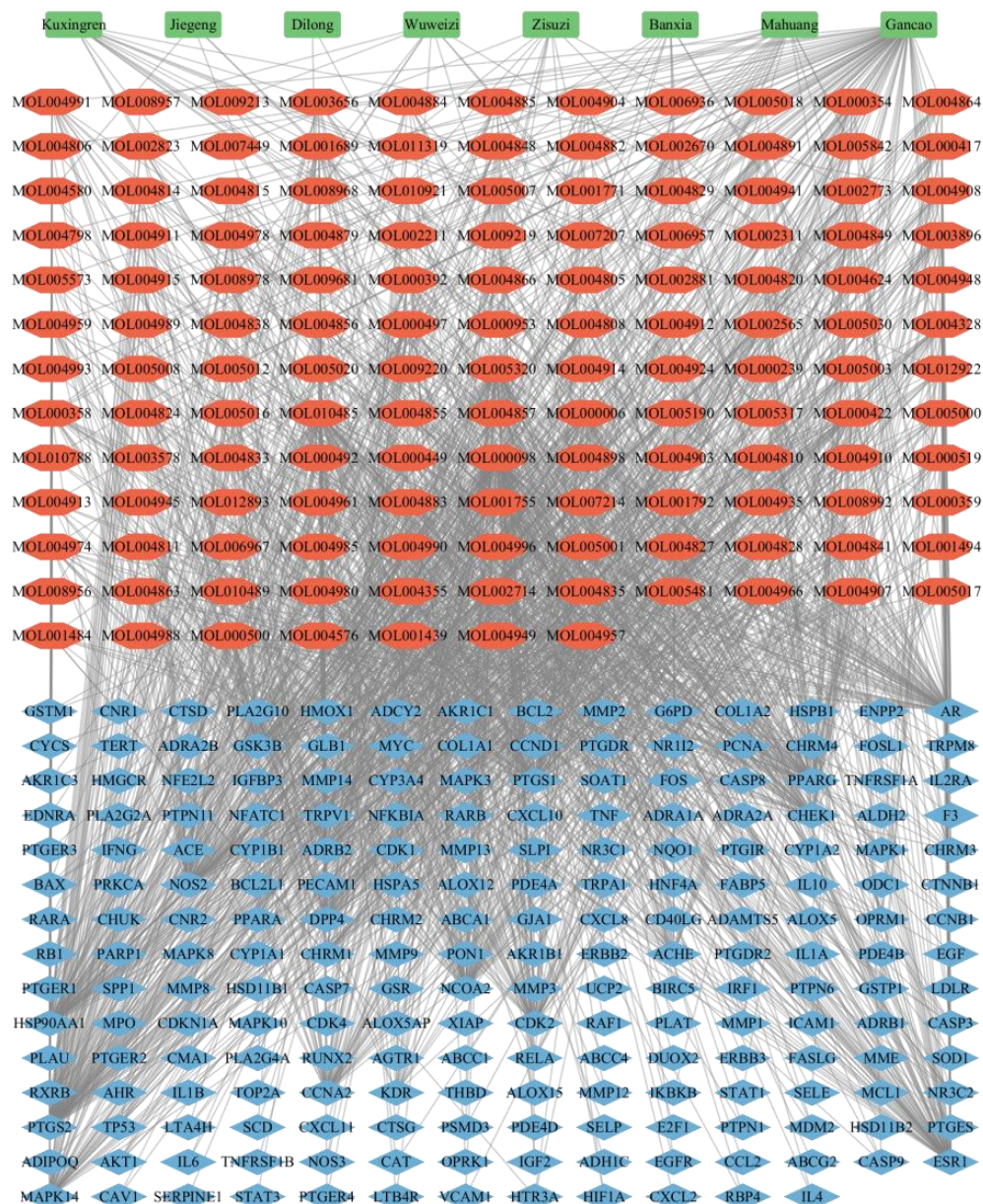


图 4 核心处方药物-成分-潜在靶点网络图

Fig. 4 Network diagram of core prescription drug-component-potential target

接近中心性 (CC) > 0.052 631 578 947 368 4, 特征向量中心性 (EC) > 0.025 426 819 920 539 9, 网络中心性 (NC) > 3, 局部边连通性 (LAC) > 2, 结果显示共有 48 个节点, 268 条边。根据 $DC > 10$ 、 $BC > 16.826\ 795\ 005\ 166\ 8$ 、 $CC > 0.522\ 222\ 222\ 222\ 222$ 、 $EC > 0.109\ 386\ 954\ 456\ 568$ 、 $NC > 6.663\ 888\ 888\ 888\ 89$ 、 $LAC > 5.314\ 285\ 714\ 285\ 71$ 再次筛选, 结果为 14 个节点, 52 条边。核心靶基因分别为热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、G1/S-特异性周期

蛋白-D1 (CCND1)、雌激素受体 1 (ESR1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、丝氨酸和苏氨酸激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、半胱天冬蛋白酶-3 (CASP3)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (BCL2)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、核转录因子 (NF)- κ B 转录因子家族 (RELA)、白细胞介素 6 (IL6)、信号传导及转录激活蛋白 3 (STAT3)、白细胞介素 1 β (IL1 β)、MAPK3。以上靶基因可能是中药专利复方核心处方药物治疗支气管哮喘的关键基因。见图 5。

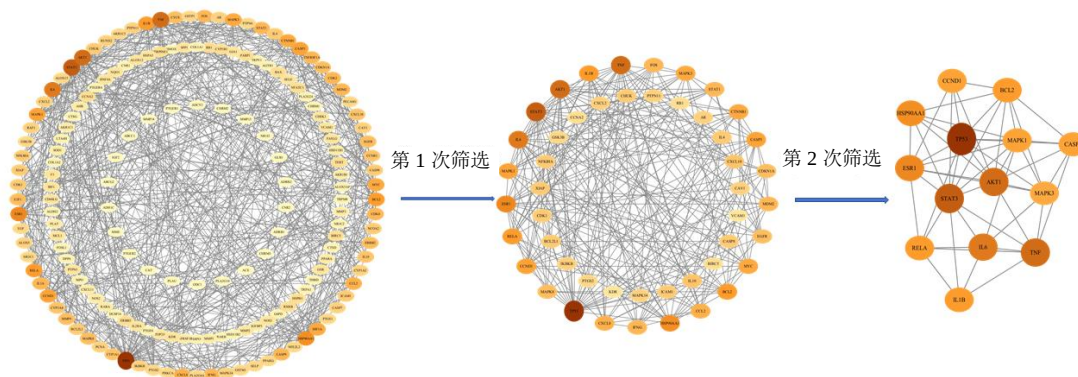


图 5 PPI 网络构建和核心靶基因筛选

Fig. 5 Construction of PPI networks and screening of core target genes

2.2.4 GO、KEGG 通路富集分析结果 基于 14 个关键靶基因, 共富集 2 930 个细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 和生物学过程 (BP), 根据校正后 P 值进行排序, 分别选择其前 10 个进行条形图展示, 见图 6。其所涉及的靶点主要参与机体和细胞对脂多糖、细菌源分子的反应, 机体对外源性刺激、氧化应激的反应, 炎症反应调节等生物学过程。参与 DNA 结合转录因子结合、转录核心调控因子结合、核受体结合、类二十烷酸受体活性、配体激活的转录因子活性等分子功能。KEGG 富集分析得到 182 条通路, 根据校正后 P 值进行排序, 选择前 30 个进行气泡图展示 (图 7)。KEGG 通路富集显示, 中药专利复方核心处方药物治疗哮喘主要涉及脂质和动脉粥样硬化信号通路、TNF、IL-17、C 型凝集素受体 (CLR) 等信号通路。

2.3 分子对接验证情况

选取“核心处方药物-成分-潜在靶点”网络中, 筛选出的核心成分 (槲皮素、花生四烯酸、二十碳五烯酸、木犀草素、山柰酚、黄芩素、柚皮素、甘草查尔酮 A、7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷甾醇、刺芒柄花素), 与 PPI 网络中筛选出的核心靶点

(HSP90AA1、CCND1、ESR1、MAPK1、AKT1、TNF、CASP3、BCL2、TP53、RELA、IL6、STAT3、IL1 β 、MAPK3) 进行分子对接并绘制热图 (图 8)。除花生四烯酸和二十五碳五烯酸两种成份外, 其余核心成分所有对接结果均 $\leq -20.95\ \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 表明除花生四烯酸和二十五碳五烯酸外的核心成分与核心靶点均有良好的结合能力; 54 组的结合能 $\leq -29.33\ \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 提示化合物与靶点结合活性较强; 花生四烯酸和二十五碳五烯酸仅与 TP53 结合能力良好, 且其余参与对接的核心成分与 TP53 的结合能力均较强 (结合能 $\leq -29.33\ \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$); 此外, 槲皮素、木犀草素、山柰酚、黄芩素与所有核心靶点的对接的结合能相对较低。部分对接构象见图 9。

3 讨论

哮喘根据其主要临床症状的不同, 可归属于“哮病”“咳嗽”等范畴。随着现代医学对哮喘病理机制的深入研究, 诸多药物被研发并应用于临床, 对哮喘的防控起到了促进作用, 但仍具有患者依从性不高, 对激素反应不佳等问题。中医药治疗哮喘源远流长, 临床疗效较好, 且诸多方药机制逐渐被阐释。网络药理学和分子对接技术可用于预测方药

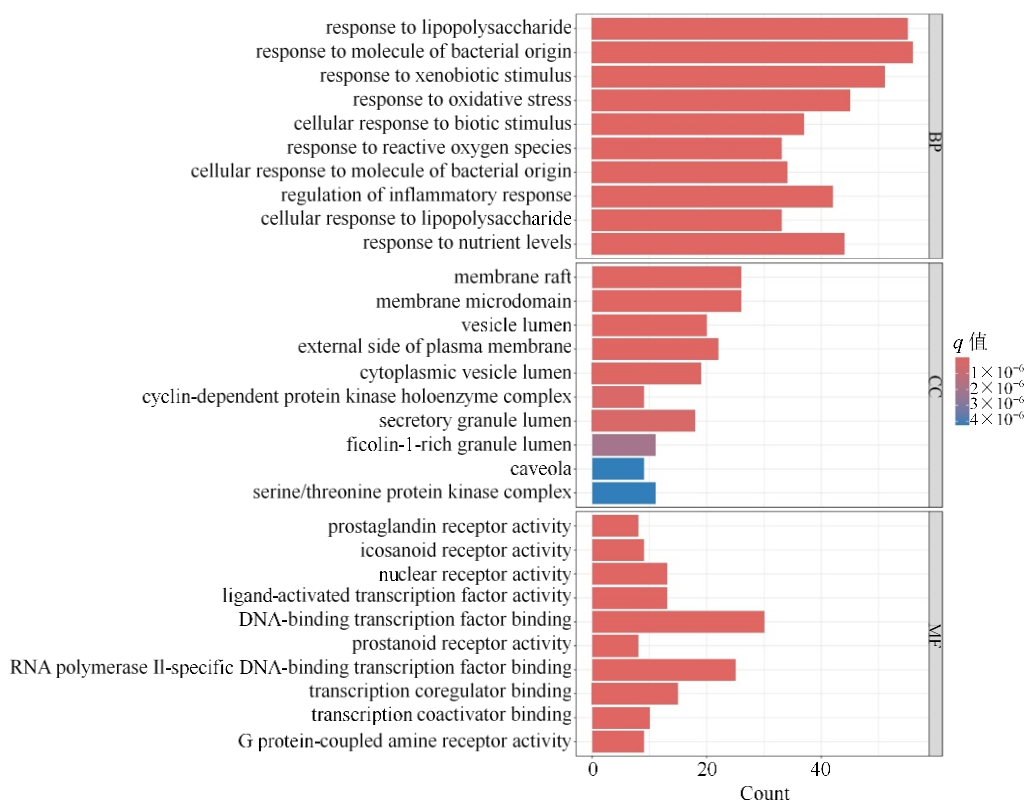


图 6 GO 功能富集分析核心处方药物治疗支气管哮喘的关键靶点

Fig. 6 GO function enrichment analysis of key targets of core prescription drugs for treating bronchial asthma

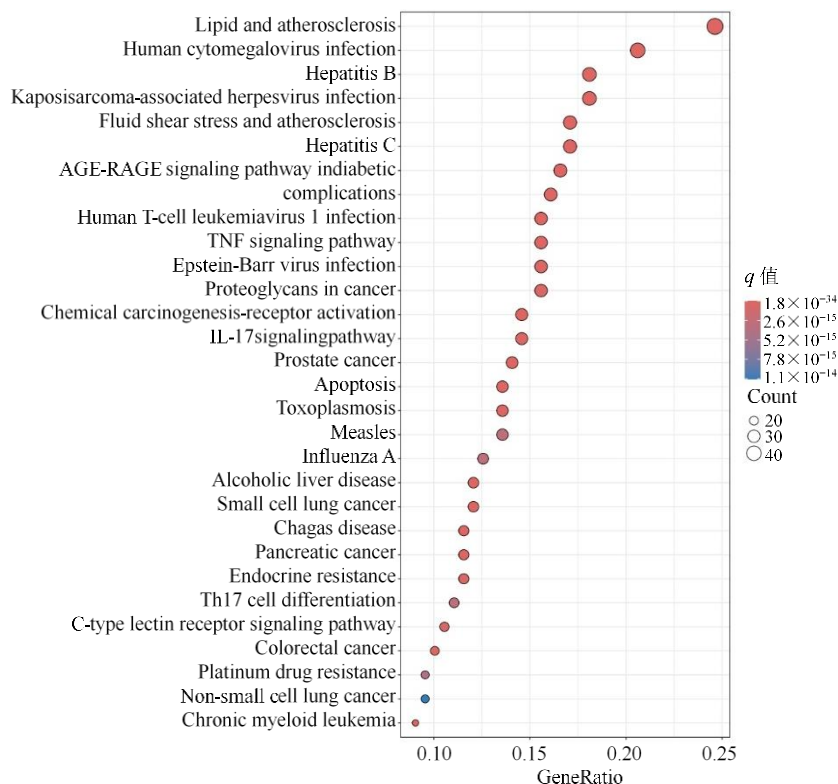


图 7 KEGG 功能富集分析核心处方药物治疗支气管哮喘的关键信号通路

Fig. 7 KEGG enrichment analysis of key signal pathways of core prescription drugs for treating bronchial asthma

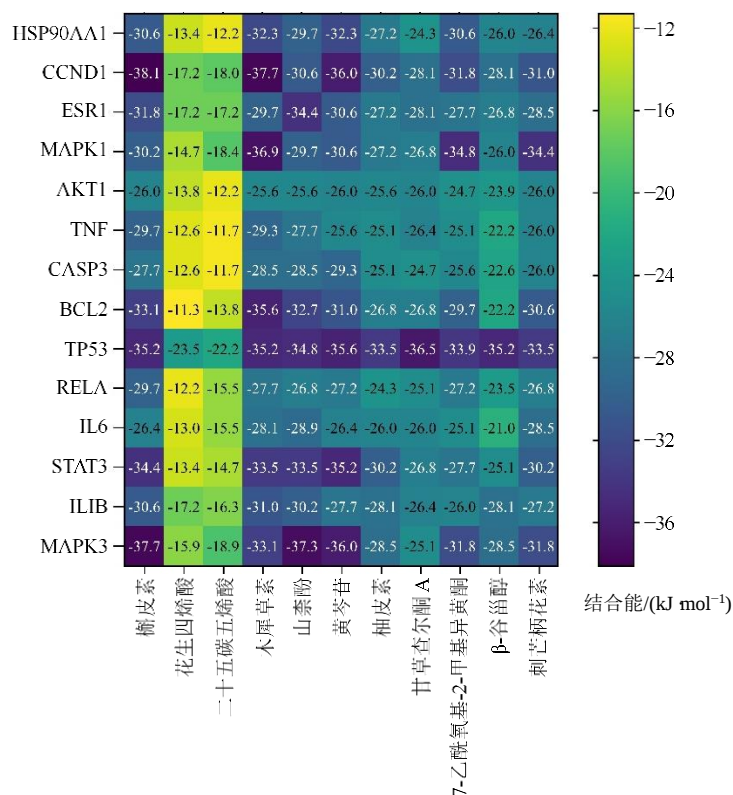


图 8 分子对接热图

Fig. 8 Molecular docking heatmap

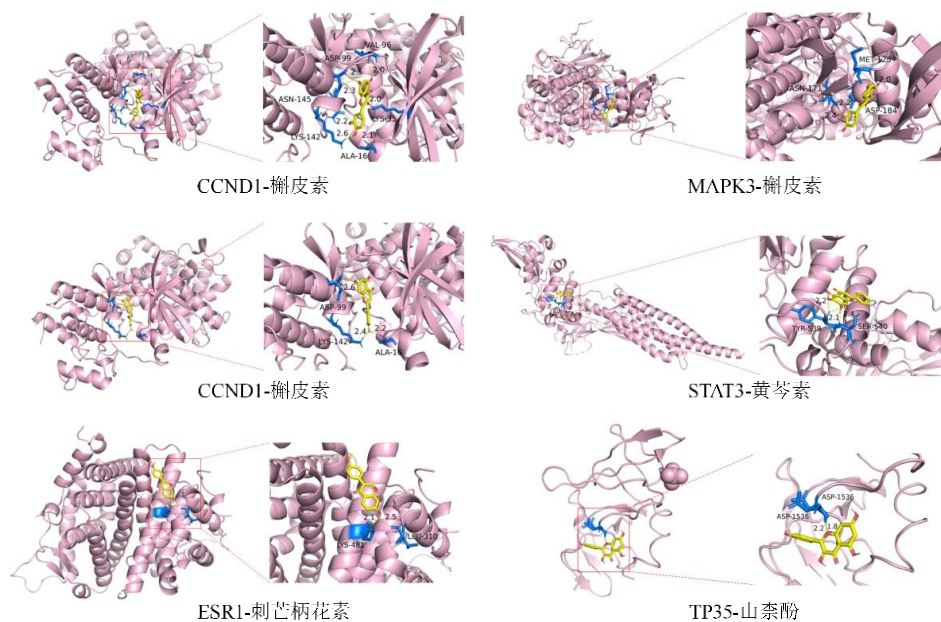


图 9 中药复方专利抗哮喘核心成分与关键核心靶点的分子对接 (部分展示)

Fig. 9 Molecular docking of core components of traditional Chinese medicine compound patent for anti-asthma and the key core targets (partial display)

的通路靶点机制,为基础实验提供思路,其在中药治疗哮喘的基础研究中应用较为丰富,然而当前研

究多局限于经典名方或个人经验方探索,普适性稍显不足。当代学者总结了大量治疗哮喘及其常见临

床表型的中药复方专利,为哮喘治疗提供了宝贵的临床经验,因此对中药复方专利进行数据挖掘,并对其核心处方进行机制探索,具有重要的临床意义与研究价值。

本研究共筛选出 470 项哮喘中药复方,涉及 900 味中药,常用药物包括麻黄、苦杏仁、甘草、半夏、五味子、桔梗、紫苏子、款冬花、地龙等,以宣肺平喘、降气化痰等功效为主。对不同临床表型常用药物进行统计发现,除上述药物外,过敏性哮喘还常用防风、蝉蜕、百部、陈皮,咳嗽变异性哮喘则常用蝉蜕、僵蚕。过敏性哮喘多由宿根内伏,外邪引动所致,风为百病之长,若内外风合,风摇钟鸣,则见咳喘之证。防风甘缓微温,为风药中之润剂,可辛散祛风又无过燥之弊;蝉蜕甘寒,能息内外之风,二者相伍,性平和而内外风兼治。《丹溪心法》有云:“哮喘专主于痰”,痰是哮喘重要的病理因素,陈皮入脾、肺经,长于理气化痰,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,且脾为肺之母,母调则子安,故陈皮可用于调体化痰。百部为润肺之品,可下气止咳,为肺经之常用药。风邪内伏是咳嗽变异性哮喘的重要病机,故祛风为咳嗽变异性哮喘的重要治法,除常用祛风宣肺药外,蝉蜕、僵蚕等虫类药物可加强祛风之效,搜剔肺络伏风。药性、药味、归经分析显示,治疗哮喘的药性以温、平为主,药味以辛、甘为多,多归于肺、脾经。辛味能散能行,可发在表之风,行在内之滞。病痰饮者,当以温药和之,温性之品可化内伏宿痰。哮喘是一类反复发作的慢性疾患,病程迁延,甘、平之品可补虚调和,肺脾经同治,亦是重视五脏之整体性。关联规则分析发现,常见药对组合有地龙与麻黄、紫苏子与苦杏仁、苦杏仁与麻黄,其中地龙性寒降泄,长于清肺平喘、息风止痉,与麻黄配伍,寒热相伍,去性存用,加强祛风平喘之功。紫苏子与苦杏仁、苦杏仁与麻黄为肺系病常用药对,体现降气化痰、宣肺平喘之法,均为治疗哮喘的常见思路。基于系统聚类将高频药物分为 4 类,其中 C1 为甘草, C2 为麻黄、苦杏仁药对,此 2 类为治疗肺系疾病常用药物组合。C3 与 C4 分治寒热两端, C3 由地龙、黄芩、桔梗、陈皮、茯苓组成,与清气化痰丸方药组成思路相应,加以地龙,共奏清热化痰祛风之效,临床研究证实,清气化痰丸能够改善支气管哮喘患者临床症状、肺功能、减轻气道炎症^[15]; C4 由五味子、半夏、桑白皮、款冬花、紫菀、紫苏子、细辛、葶

苈子、射干组成,与射干麻黄汤组成契合,发挥温肺化饮之效,射干麻黄汤为治疗冷哮之常用方剂,其可有效缓解临床症状,抑制炎症反应^[16]。对复方组成药物进行复杂网络分析,提示麻黄、苦杏仁、甘草、半夏、桔梗、五味子为核心药物,结合高频药物、关联规则分析、系统聚类结果,认为中药复方专利治疗哮喘的核心处方包括麻黄、苦杏仁、半夏、桔梗、五味子、紫苏子、地龙、甘草,全方敛散相制,内外兼治,共奏祛风化痰、宣肺平喘之效,可为临床治疗哮喘提供参考。

目前研究已证明核心处方涉及的药物均具有治疗哮喘的作用。麻黄水提取物及其生物碱可激动 β_2 肾上腺素受体,发挥抗哮喘作用^[17-18]。苦杏仁苷是苦杏仁的有效成分,其可激活抗氧化信号通路,抑制气道重塑,防止支气管哮喘病情进展^[19]。半夏提取物可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) /叉头框蛋白 O3a (FOXO3a) 通路抑制哮喘大鼠气道平滑肌细胞增生,减少气道重塑^[20]。桔梗有效成分桔梗总皂苷可调控辅助性 T 细胞 17 (Th17) /调节性 T 细胞 (Treg) 免疫失衡进而缓解哮喘小鼠的气道炎症,而桔梗多糖可通过抑制 NF- κ B 信号通路改善咳嗽变异性哮喘^[21-22]。五味子及其提取物可改善过敏性哮喘大鼠症状、降低血清免疫球蛋白 E (IgE) 含量,其提取物还可通过调控 NF- κ B 通路,改善咳嗽变异性哮喘大鼠肺功能及气道重塑^[23-24]。紫苏子可改善哮喘患者喘息、胸闷、咳嗽等症状,具有镇咳、平喘之效,以紫苏子为君药的紫苏子汤也可降低哮喘小鼠血清中 TNF- α 、IL-8、IL-1 β 水平,修复哮喘小鼠受损肺功能^[25-26]。地龙提取液可通过调节基质金属蛋白酶 (MMPs) /基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP)-1 平衡,改善哮喘小鼠气道重塑^[27]。甘草活性成分可通过减轻气道炎症和氧化应激反应、延缓气道重塑、调节免疫失衡、改善气道高反应性等来防治哮喘^[28]。

成分分析结果提示,槲皮素、花生四烯酸、二十碳五烯酸、木犀草素、山柰酚、黄芩素、柚皮素、甘草查尔酮 A、7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷甾醇、刺芒柄花素可能是中药复方专利核心组方发挥治疗哮喘作用的主要化学成分。通过 PPI 网络构建筛选出核心靶基因 HSP90AA1、CCND1、ESR1、MAPK1、AKT1、TNF、CASP3、BCL2、TP53、RELA、IL6、STAT3、IL1B、MAPK3。GO 富集分析发现,关键靶基因主要参与氧化应激、炎症反应调节等生

物学过程以及 DNA 转录因子结合等分子功能, 其中 DNA 转录因子与多种促炎因子的转录功能密切相关。热休克蛋白 90 (HSP90) 是一类在细胞应激状态下高表达的蛋白质, 其表达的增加与哮喘的严重程度相关^[29]。NF- κ B 可上调细胞周期蛋白 D1 (CCND1), 后者参与调节哮喘的气道重塑^[30-31]。ESR1 基因的变异可能影响哮喘患者的气道高反应性和肺功能水平^[32], 芒柄花黄素可以通过调控 ESR1/NLRP3/Caspase-1 从而缓解哮喘患者的气道炎症^[33]。而 NLRP3 可通过 JAK2/STAT3 通路介导铁死亡, 从而影响哮喘气道炎症^[34]。TNF 可调节免疫, 参与局部炎症和内皮细胞活化, 而 TNF- α 基因启动子区域-308 位点的 G/A 多态性与哮喘密切相关^[35]。KEGG 富集分析表明, TNF 信号通路、IL-17 信号通路与 C 型凝集素受体 (CLRs) 信号通路是中药复方专利核心处方发挥哮喘治疗作用的潜在通路。TNF 与肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 或肿瘤坏死因子受体 2 (TNFR2) 结合可触发信号通路传导, 激活 NF- κ B、MAPK 等信号途径, 从而诱导哮喘气道炎症反应^[36]。此外, TNF 信号通路中 TNFR1、TNFR2 的表达失调与多种哮喘重要表型相关, 均提示 TNF 信号通路与哮喘关系密切^[37]。IL-17 主要通过 IL-17 受体结合激活下游哮喘气道炎症相关信号通路, 如 NF- κ B、细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 等。其中 IL-17 细胞因子家族 IL-17F 蛋白可通过刺激人支气管上皮细胞嗜中性粒细胞动员细胞因子的产生和释放, 而白细胞介素 17 受体 A (IL-17 RA) 基因上的单核苷酸多态性与哮喘患者的阿司匹林超敏反应相关^[38]。相关临床试验亦证实, 靶向 IL-17 RA 的单克隆抗体对重度哮喘患者效果较好^[39]。CLRs 是表达在髓系免疫细胞上的蛋白质超家族, 其被认为是一种模式识别受体, 用于识别病原体来源配体, 参与宿主的自身免疫、变态反应。CLR 可激活下游 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、ERK 和 NF- κ B 等信号通路, 从而导致哮喘气道炎症的发生^[40-41]。此外, 有学者认为过敏原糖链结构与 CLR 相互作用在气道过敏性炎症中起重要作用, 提示 CLR 与过敏性哮喘具有相关性^[42]。以上结果表明, 治疗哮喘的中药复方专利作用机制与缓解气道炎症及调节免疫关系密切。

分子对接发现, 除花生四烯酸、二十碳五烯酸外, 其余核心成分均与关键靶点结合良好, 其中槲皮素、木犀草素、山柰酚、黄芩素的结合能较低。

在卵清蛋白 (OVA) 诱导建立的大鼠哮喘模型中, 槲皮素可降低肺组织匀浆和肺泡灌洗液 (BALF) 中 IL-6 水平, 改善哮喘大鼠气道炎症^[43]。木犀草素可降低过敏性哮喘患儿外周血单核细胞 TNF- α 与 IL-6 的水平, 其还可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路从而抑制过敏性哮喘自噬^[44-45]。山柰酚可降低 TNF- α 诱导的上皮细胞内黏附分子-1 和嗜酸性细胞整合素 β 2 的表达, 从而阻碍嗜酸性细胞与气道上皮的相互作用, 动物实验进一步证实山柰酚可抑制 NF- κ B 激活从而减轻哮喘小鼠气道和肺组织中嗜酸性粒细胞浸润^[46]。黄芩素可抑制 JAK2/STAT3 通路, 降低 IL-6、IL-8 水平, 从而减少哮喘模型小鼠气道平滑肌细胞的迁移与增殖^[47]。分子对接结果显示, TP53 与所有核心成分对接良好。生物信息学研究证实, TP53 的 DNA 甲基化可作为迟发性哮喘的血液生物标志物^[48]; 此外, TP53 可调节暴露于 PM2.5 的人支气管上皮细胞的促炎表型转化, 这可能是 PM2.5 暴露诱发气道炎症, 进而发展为哮喘等呼吸系统疾病的机制之一^[49]。

本研究总结分析了治疗支气管哮喘及其常见临床表型的中药复方专利, 对其进行数据挖掘, 并提取出核心处方, 在此基础上通过网络药理学和分子对接探索了其发挥作用的主要有效成分及药理机制。但目前中药复方专利大多为治疗支气管哮喘的处方, 支气管哮喘不同临床表型的中药复方专利较少, 且证型治法表述不一, 故未能对其分型用药规律进行深入挖掘, 后续研究可扩展专利检索范围补充该部分数据。此外, 本研究挖掘出的有效药物成分及作用靶点尚须进一步实验验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
Asthma group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management (2020 edition) [J]. Chin J Tubere Respir Dis, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [2] Song W J, Kang M Y, Chang Y S, et al. Epidemiology of adult asthma in Asia: Toward a better understanding [J]. Asia Pac Allergy, 2014, 4(2): 75-85.
- [3] Haselkorn T, Chen H, Miller D P, et al. Asthma control and activity limitations: Insights from the Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT) Study [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010, 104(6):

- 471-477.
- [4] 史梦迪, 王超, 王钊杰, 等. 中医药调控支气管哮喘相关信号通路研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(10): 3352-3358.
Shi M D, Wang C, Wang Y J, et al. Research progress on the regulation of bronchial asthma-related signal pathways by traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(10): 3352-3358.
 - [5] 赵慧梅, 唐志书, 全心雨, 等. 五味沙棘散对卵清蛋白诱导的过敏性支气管哮喘大鼠的保护作用及机制 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4423-4433.
Zhao H M, Tang Z S, Quan X Y, et al. Protective effect and mechanism of Wuwei Shaji Powder against ovalbumin-induced allergic bronchial asthma in rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(13): 4423-4433.
 - [6] 李学杰, 吴小宇, 刘鑫, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨治疗抑郁症的中药复方专利用药规律及机制 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(6): 31-39.
Li X J, Wu X Y, Liu X, et al. Study on medication rules and mechanisms of patented traditional Chinese medicine compound formulas for depression treatment based on data mining and network pharmacology [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2024, 58(6): 31-39.
 - [7] 中国药典 [S]. 三部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume III. 2020
 - [8] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (第九卷) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
National Administration of Traditional Chinese Medicine, "Zhonghua Bencao" Editorial Committee. Zhonghua Bencao (Volume 9) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999.
 - [9] 纪文璐, 王海龙, 苏贵斌, 等. 基于关联规则算法的推荐方法研究综述 [J]. 计算机工程与应用, 2020, 56(22): 33-41.
Ji W L, Wang H L, Su G B, et al. Review of recommendation methods based on association rules algorithm [J]. Comput Eng Appl, 2020, 56(22): 33-41.
 - [10] 刘槿, 张培彤. 建立中医证候量化诊断标准关键步骤的方法学评述 [J]. 中医杂志, 2020, 61(24): 2204-2208.
Liu B, Zhang P T. Review of methodology of the key steps in establishing quantitative diagnostic criteria for traditional Chinese medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(24): 2204-2208.
 - [11] 仲芳, 杨巍, 赵翀, 等. 数据挖掘技术在中医医案的应用研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 141-144.
Zhong F, Yang W, Zhao Y, et al. Application study of data mining technology in clinical medical records of TCM [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(2): 141-144.
 - [12] 周炀, 牟新. 中医证候研究统计方法学 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 791-794.
Zhou Y, Mu X. Statistical methodology of TCM syndrome study [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2017, 35(4): 791-794.
 - [13] 安沈昊, 于荣欢. 复杂网络理论研究综述 [J]. 计算机系统应用, 2020, 29(9): 26-31.
An S H, Yu R H. Review on complex network theory research [J]. Comput Syst Appl, 2020, 29(9): 26-31.
 - [14] 李辉, 陈福才, 张建朋, 等. 复杂网络中的社团发现算法综述 [J]. 计算机应用研究, 2021, 38(6): 1611-1618.
Li H, Chen F C, Zhang J P, et al. Survey of community detection algorithms in complex network [J]. Appl Res Comp, 2021, 38(6): 1611-1618.
 - [15] 观云, 武蕾, 彭飞飞, 等. 清气化痰丸加减联合丙卡特罗治疗痰热蕴肺证支气管哮喘的临床效果及对炎症因子的影响 [J]. 临床误诊误治, 2024, 37(14): 74-78.
Guan Y, Wu L, Peng F F, et al. Clinical effect of Qingqi Huatan Pill combined with procaterol in the treatment of bronchial asthma with syndrome of phlegm-heat obstructing lung and its effect on inflammatory factors [J]. Clin Misdiagn Misther, 2024, 37(14): 74-78.
 - [16] 何蕊, 程玉峰, 李艳彬. 射干麻黄汤加减对支气管哮喘疗效及患者炎症反应的影响 [J]. 陕西中医, 2021, 42(9): 1211-1214.
He R, Cheng Y F, Li Y B. Effect of modified Shegan Mahuang Decoction on bronchial asthma and inflammation [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2021, 42(9): 1211-1214.
 - [17] 刘骥, 石倩, 杨洋, 等. 麻黄碱与伪麻黄碱平喘效果及机制比较研究 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 771-774.
Liu H, Shi Q, Yang Y, et al. Comparative study on the anti-asthmatic effects and mechanisms of ephedrine and pseudoephedrine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2009, 40(5): 771-774.
 - [18] Zhu D H, Zhang J K, Jia J F, et al. Lignans and terpenoids from the stem of *Ephedra equisetina* Bunge [J]. Phytochemistry, 2022, 200: 113230.
 - [19] 钟昌会, 钱进, 杨远征, 等. 苦杏仁苷对支气管哮喘大鼠 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1/核因子 E2 相关因子 2 信号通路的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2157-2161.
Zhong C H, Qian J, Yang Y Z, et al. Effect of amygdalin on Kelch-like epichlorohydrin-related protein-1/nuclear factor E2-related factor 2 signaling pathway in bronchial asthma rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(18): 2157-2161.

- 2157-2161.
- [20] 黄丽萍, 郭腾飞, 张文青. 半夏提取物通过 AMPK/FOXO3a 信号通路对哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖、凋亡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(12): 2571-2576.
Huang L P, Guo T F, Zhang W Q. Effects of extract of pinellia on proliferation and apoptosis of airway smooth muscle cells in asthmatic rats through AMPK/FOXO3a signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2023, 39(12): 2571-2576.
- [21] 彭峰, 林隆, 詹璐. 桔梗总皂苷调控 Th17/Treg 免疫失衡改善哮喘模型小鼠气道炎症 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(15): 2100-2107.
Peng F, Lin L, Zhan L. *Platycodonis Radix* total saponins regulates Th17/Treg immune imbalance to alleviate airway inflammation in asthmatic mice [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2023, 40(15): 2100-2107.
- [22] 林捷, 陈灵骏, 王勉, 等. 基于 NF- κ B 信号通路分析桔梗多糖对咳嗽变异性哮喘老龄大鼠的干预作用 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(13): 3217-3221.
Lin J, Chen L J, Wang M, et al. Analysis of the intervention effect of *Platycodon grandiflorum* polysaccharides on elderly rats with cough variant asthma based on the NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(13): 3217-3221.
- [23] 胡朋, 林捷, 王锋, 等. 五味子提取物对咳嗽变异性哮喘大鼠气道重塑的影响及作用机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(4): 881-884.
Hu P, Lin J, Wang F, et al. Effects and mechanisms of *Schisandra chinensis* extract on airway remodeling in rats with cough variant asthma [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(4): 881-884.
- [24] 邴一凡, 张天雷, 孙志伟, 等. 五味子治疗过敏性哮喘的药效物质基础研究 [J]. 中国药房, 2023, 34(3): 315-320.
Bing Y F, Zhang T L, Sun Z W, et al. Investigation of pharmacodynamic material basis of *Schisandra chinensis* in the treatment of allergic asthma [J]. China Pharm, 2023, 34(3): 315-320.
- [25] 马屏南. 紫苏子镇咳、祛痰、平喘作用的药理研究 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(10): 159-160.
Ma P N. Pharmacological study on the antitussive, expectorant, and anti-asthmatic effects of *Perilla frutescens* [J]. China Pract Med, 2015, 10(10): 159-160.
- [26] 伍磊. 紫苏子汤对哮喘小鼠 TNF- α 、白细胞介素-8、白细胞介素-1 β 表达的影响 [J]. 陕西中医, 2019, 40(2): 152-155.
Wu L. Effects of Zisuzi Decoction on expression of TNF- α , interleukin-8 and interleukin-1 β in asthmatic mice [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2019, 40(2): 152-155.
- [27] 张胜碧, 刘燕玲, 李岚. 地龙提取液对卵清蛋白诱导哮喘小鼠气道重塑及肺组织 MMP2、MMP9、TIMP-1 表达的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(7): 523-530.
Zhang S B, Liu Y L, Li L. Effects of earthworm extract on airway remodeling and expression of MMP2, MMP9 and TIMP-1 in lung tissues of asthmatic mice induced by ovalbumin [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2021, 40(7): 523-530.
- [28] 乔震, 陈美华, 钟亚婧, 等. 甘草活性成分防治哮喘药理作用的研究进展 [J]. 环球中医药, 2024(11): 2375-2380.
Qiao Z, Chen M H, Zhong Y J, et al. Research progress on the pharmacological effects of licorice active ingredients in the prevention and treatment of asthma [J]. Global Tradit Chin Med, 2024(11): 2375-2380.
- [29] Lee M Y, Sun K-H, Chiang C P, et al. Nitric oxide suppresses LPS-induced inflammation in a mouse asthma model by attenuating the interaction of IKK and Hsp90 [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2015, 240(4): 498-507.
- [30] 杜春玲, 徐永健, 刘先胜, 等. NF- κ B 参与哮喘血清被动致敏的人气道平滑肌细胞中 PKC α 诱导的 Cyclin D1 上调及细胞增殖 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2008, 37(6): 703-707, 698.
Du C L, Xu Y J, Liu X S, et al. Involvement of NF- κ B in PKC α -induced up-regulation of Cyclin D1 and proliferation in atopic asthmatic sensitized human airway smooth muscle cells [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2008, 37(6): 703-707, 698.
- [31] Wang J, Wang L, Tian X F, et al. N6-methyladenosine reader YTHDF1 regulates the proliferation and migration of airway smooth muscle cells through m6A/cyclin D1 in asthma [J]. Peer J, 2023, 11: e14951.
- [32] Cephus J Y, Gandhi V D, Shah R, et al. Estrogen receptor- α signaling increases allergen-induced IL-33 release and airway inflammation [J]. Allergy, 2021, 76(1): 255-268.
- [33] Zhang L, Wu Q, Huang Y Y, et al. Formononetin ameliorates airway inflammation by suppressing ESR1/NLRP3/Caspase-1 signaling in asthma [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115799.
- [34] Zhang Z Z, He Y W, Liu H, et al. NLRP3 regulates ferroptosis via the JAK2/STAT3 pathway in asthma inflammation: Insights from *in vivo* and *in vitro* studies [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143: 113416.
- [35] 李克彬, 唐寅, 杨佳奇, 等. 慢性气道炎症性疾病中细胞因子作用研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2016, 32(4):

- 415-419.
- Li K B, Tang Y, Yang J Q, et al. Progress in researches on role of cytokines in chronic airway inflammatory diseases [J]. Chin J Public Health, 2016, 32(4): 415-419.
- [36] 杨瑛, 席建宏, 唐仲亮, 等. 金水六君煎对哮喘小鼠肺水代谢及 TNF- α /NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(9): 1168-1172.
- Yang Y, Xi J H, Tang Z L, et al. Effect of Jinshui Liuju Decoction on pulmonary water metabolism and TNF- α /NF- κ B signaling pathway in asthmatic mice [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2024, 41(9): 1168-1172.
- [37] Niessen N M, Gibson P G, Baines K J, et al. Sputum TNF markers are increased in neutrophilic and severe asthma and are reduced by azithromycin treatment [J]. Allergy, 2021, 76(7): 2090-2101.
- [38] Lindén A, Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma [J]. Eur Respir J, 2014, 44(5): 1319-1331.
- [39] Busse W W, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(11): 1294-1302.
- [40] Tang C, Makusheva Y, Sun H Y, et al. Myeloid C-type lectin receptors in skin/mucoepithelial diseases and tumors [J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(4): 903-917.
- [41] 黄亚娇, 罗晓燕. C 型凝集素受体与皮肤疾病研究进展 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2022, 36(11): 1334-1338.
- Huang Y J, Luo X Y. Recent advances in studies of C-type lectin receptors and skin diseases [J]. Chin J Dermatovenereol, 2022, 36(11): 1334-1338.
- [42] Peters K, Peters M. The role of lectin receptors and their ligands in controlling allergic inflammation [J]. Front Immunol, 2021, 12: 635411.
- [43] 刘清毅, 程江涛, 吴良银. 槲皮素对哮喘大鼠白介素 5 和白介素 6 表达的影响 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(9): 993-995.
- Liu Q Y, Cheng J T, Wu L Y. Effects of quercetin on the expressions of interleukin 5 and interleukin 6 in asthmatic rats [J]. Pract Pharm Clin Rem, 2017, 20(9): 993-995.
- [44] 余洁, 彭哲, 谢婷, 等. 木犀草素对哮喘患儿外周血单核细胞 TNF- α 和 IL-6 分泌的影响及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(13): 1580-1583, 1589.
- Yu J, Peng Z, Xie T, et al. Effects of Luteolin on secretion of TNF- α and IL-6 in peripheral blood mononuclear cells of asthmatic children and its mechanism of action [J]. Chin J Immunol, 2019, 35(13): 1580-1583, 1589.
- [45] Wang S Y, Wunqiemu T, Tang W F, et al. Luteolin inhibits autophagy in allergic asthma by activating PI3K/Akt/mTOR signaling and inhibiting Beclin-1-PI3KC3 complex [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94: 107460.
- [46] Gong J H, Shin D, Han H, et al. Kaempferol suppresses eosinophil infiltration and airway inflammation in airway epithelial cells and in mice with allergic asthma [J]. J Nutr, 2012, 142(1): 47-56.
- [47] 余保, 申严, 卓宋明. 黄芩素对哮喘小鼠气道平滑肌细胞增殖、迁移及 JAK/STAT 通路的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(9): 1692-1697.
- Yu B, Shen Y, Zhuo S M. Effects of baicalein on proliferation, migration and JAK/STAT pathway of airway smooth muscle cells in asthmatic mice [J]. J Guangxi Med Univ, 2021, 38(9): 1692-1697.
- [48] Yuan L, Wang L Y, Du X Z, et al. The DNA methylation of FOXO3 and TP53 as a blood biomarker of late-onset asthma [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 467.
- [49] Xu X D, Wang H L, Liu S S, et al. TP53-dependent autophagy links the ATR-CHEK1 axis activation to proinflammatory VEGFA production in human bronchial epithelial cells exposed to fine particulate matter (PM_{2.5}) [J]. Autophagy, 2016, 12(10): 1832-1848.

[责任编辑 齐静雯]