

基于生物信息学的变应性鼻炎易感基因筛选及潜在干预中药分析

田心语¹, 唐心浩^{2,3}, 李梓墨⁴, 陈小宁¹, 袁海洲⁵, 沙志荣⁶, 史 军^{1*}

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029

2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023

3. 江苏省老龄事业发展研究会, 江苏 南京 210008

4. 江汉大学医学部 药学系, 湖北 武汉 430056

5. 无锡市惠山区中医医院, 江苏 无锡 214000

6. 启东市中医院, 江苏 南通 226200

摘要: **目的** 利用多种广义生物信息学技术从遗传流行病学方向发掘变应性鼻炎易感基因, 发扬中医药在变应性鼻炎疾病管理中的优势, 助力于变应性鼻炎预防。**方法** 利用孟德尔随机化及汇总数据的孟德尔随机化分别获取蛋白质及基因表达水平遗传变异相关基因, 取交集获取对遗传变异影响较大的变应性鼻炎易感基因, 并利用基因集数据对其进行表达富集分析, 探寻基因生物功能。利用共定位分析进一步筛选出关键变应性鼻炎易感基因, 并对其进行可药性分析。同时利用分子对接及中药数据库筛选关键变应性鼻炎易感基因相关活性成分及潜在干预中药。**结果** 筛选出 6 个变应性鼻炎易感基因 TLR1、NFKB1、TNFSF8、TAPBP、ITPKA、MAP1LC3A, 其表达与 Toll 样受体、NOD 样受体、吞噬细胞等免疫与炎症相关成分功能密切相关, 同时参与激素的分解代谢。其中 TLR1、ITPKA 是关键变应性鼻炎易感基因且具有开发靶向药物潜力。活性成分中丙酸成分具有防治变应性鼻炎的潜力。通过靶点预测补益肺脾药是靶向关键变应性鼻炎易感基因主要潜在中药。而“肺脾同治, 气阴同调”或是预防变应性鼻炎的中药配伍关键思路之一。**结论** 挖掘变应性鼻炎易感基因和潜在干预中药, 为变应性鼻炎的研究提供了新的视角, 实现遗传流行病学在变应性鼻炎领域的中医药临床转化。

关键词: 变应性鼻炎; 全基因组关联研究; 孟德尔随机化; 虚拟药物筛选; 肺脾同治; 丙酸; 槲皮素; 红藻氨酸

中图分类号: Q811.4; TP18; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)22-7773-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.020

Screening of susceptible genes of allergic rhinitis based on bioinformatics and analysis of potential intervention of traditional Chinese medicine

TIAN Xinyu¹, TANG Xinhao^{2,3}, LI Zimo⁴, CHEN Xiaoning¹, YUAN Haizhou⁵, SHA Zhirong⁶, SHI Jun¹

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. First Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Jiangsu Research Association for the Development of Undertakings for the Aged, Nanjing 210008, China

4. Department of Medicine, Jiangnan University, Wuhan 430056, China

5. Huishan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi 214000, China

6. Qidong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226200, China

Abstract: Objective A variety of generalized bioinformatics techniques were used to explore the susceptible genes of allergic rhinitis (AR) from the direction of genetic epidemiology to promote the advantages of traditional Chinese medicine in the management of allergic rhinitis and contribute to the prevention of AR. **Methods** We first conducted Mendelian randomization (MR) and eQTL-based summary-data-based MR (SMR) to obtain genes related to genetic variation at protein expression level and gene expression level respectively, and the intersection was used to obtain the AR susceptible genes that had a greater impact on genetic variation, and the expression enrichment analysis was conducted using gene set data to explore the biological functions of genes. The key susceptible genes of AR were further selected by performed colocalization analysis and their drugabilities were analyzed. At the same time, molecular docking and Chinese

收稿日期: 2024-05-11

基金项目: 江苏省卫生健康委员会重点项目 (ZD2021016); 江苏省中医药管理局“省名老中医陈小宁专家传承工作室”建设项目 (苏中医科教 [2021]7 号); 国家级大学生创新训练计划项目 (202210315128Z); 南京中医药大学 2022 年“罗林秀杯”大学生创新训练项目; 南京中医药大学 2023 年中医药人工智能“揭榜挂帅”项目

作者简介: 田心语, 硕士研究生, 从事变应性鼻炎相关研究。Tel: 15851887337 E-mail: txriver@163.com

***通信作者:** 史 军, 博士, 主任中医师, 从事耳鼻喉科学研究。E-mail: shijun197610@aliyun.com

medicine database were used to screen key AR susceptible gene-related active ingredients and potential intervention Chinese medicines.

Results TLR1, NFKB1, TNFSF8, TAPBP, ITPKA and MAP1LC3A were identified as susceptible genes for AR. These gene expression was closely related to the function of Toll-like receptors, NOD-like receptors, phagocytes and other immune and inflammatory components, and they were also involved in the catabolism of hormones. TLR1 and ITPKA were the key susceptible genes and had the potential to develop targeted drugs. The propionic acid component of the active ingredient had the potential to prevent and treat allergic rhinitis. The main potential traditional Chinese medicines targeting the key susceptible genes were tonifying lung and spleen medicines. And “lung and spleen are treated together, *qi* and *yin* are in harmony” emerges as a pivotal strategy of compatibility in the prevention of AR. **Conclusion** Exploring the susceptible genes of AR and the potential intervention of Chinese medicine provides a new perspective for the study of AR, and realizes the clinical transformation of genetic epidemiology in the field of AR.

Key words: allergic rhinitis; genome-wide association study; Mendelian randomization; virtual drug screening; treating lung and spleen together; augustic acid; quercetin; kainic acid

变应性鼻炎即过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是鼻黏膜的慢性非感染性炎症, 中医范畴属于“鼻鼽”, 由过敏原触动免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的免疫反应驱动^[1]。目前我国 AR 发病率与患病率逐年上升^[2], 不断加重国家政府财政及医疗保健系统负担^[3]。鉴于其具有高复发、致病因素复杂多样、临床治疗不稳定的特性^[4], 而目前 AR 防治尚不理想、患者生活质量较低, 尤其影响青少年生长发育^[5]。精准医疗和靶向治疗是防治这类免疫性疾病的新兴方向^[6], 研究表明中药可通过影响免疫与炎症机制有效治疗 AR^[7-8], 降低 AR 复发率^[9], 将中医药与精准医疗和靶向治疗结合势必能够进一步完善 AR 防治策略, 缓解病患痛苦。

遗传流行病学能够将基因组学的技术和方法应用于疾病传播和流行病学研究, 从而识别易感个体和群体, 预测疾病风险, 并为公共卫生和政策制定提供指导^[10]。利用全基因组关联研究、孟德尔随机化等遗传学流行病学相关生物信息学方法, 可以更高效地发现疾病易感基因^[11]。

既往针对 AR 的中医药研究往往局限于探寻临床有效中药汤剂作用机制与靶点等回顾性研究^[12-13], 缺乏前瞻性和全面性。本研究通过孟德尔随机化、富集分析、共定位等生物信息学相关方法从遗传流行病学角度, 获取 AR 普适性易感基因, 分析基因相关生物功能及通路, 利用遗传相关证据实现对 AR 药物靶点优先级排序及靶向成分再利用, 助力于潜在干预中药挖掘的同时促进中药靶向治疗的再开发、再升级, 为 AR 的现代化中医药防治及靶向药物开发提供新思路。

1 材料与方法

利用孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 对 AR 全基因组关联研究 (genome-wide

association study, GWAS) summary-level 数据与蛋白质数量性状位点 (protein quantitative trait loci, pQTL) 进行分析, 筛选蛋白质水平遗传变异相关基因^[14], 利用汇总数据的 MR 分析 AR GWAS summary-level 数据与表达数量性状位点 (expression quantitative trait loci, eQTL) 筛选基因表水平遗传变异相关基因^[15], 并通过取交集获取对 AR 影响较大的易感基因。富集分析探索相关通路和生物功能, 通过共定位对易感基因进行进一步筛选, 对筛选出的关键易感基因进行可药性分析并探寻潜在靶向活性成分及中药。本研究的研究流程图如图 1 所示。研究中所使用 R 包均来自 GitHub (<https://github.com/>)。

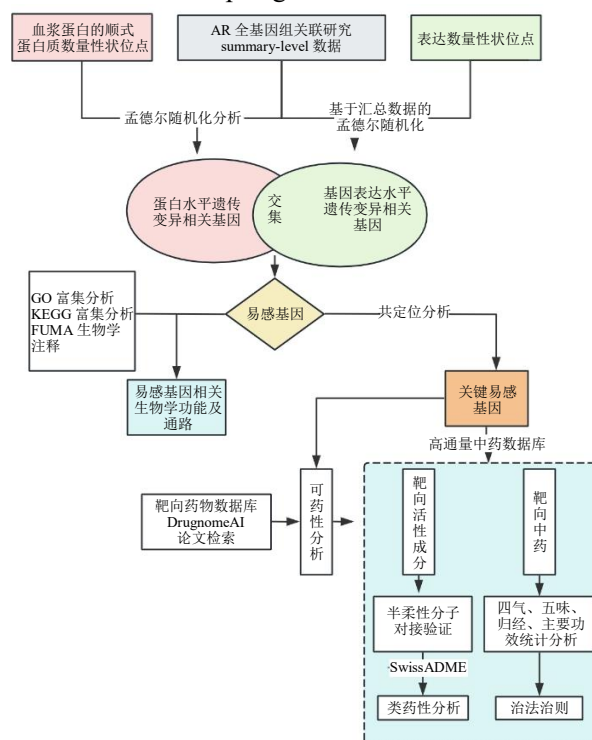


图 1 研究流程

Fig. 1 Design flow of this study

1.1 AR 易感基因筛选

1.1.1 蛋白质水平遗传变异相关基因获取 MR 是一种使用遗传变异作为工具变量 (instrumental variable, IV) 来估计暴露因素与结局之间的因果关系的流行病学研究方法。研究中单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 必须满足以下 3 个关键假设,才能被视为工具变量 (instrumental variables, IVs): ①与暴露因素密切相关 (相关性), ②与任何潜在的混杂因素无关 (独立性), ③仅通过对暴露的影响而影响结局 (排他性)。

本研究从英国生物银行制药蛋白质组学项目 (UK Biobank Pharma Proteomics Project, $N=54\,219$)^[16]、社区动脉粥样硬化风险研究 (Atherosclerosis Risk in Communities Study, $N=7\,213$)^[17]和 deCODE genetics 公司冰岛蛋白质组学研究 (deCODE genetics, $N=35\,559$)^[18]3 个数据库获取 1 670 个血浆蛋白的顺式蛋白质数量性状位点 (cis-pQTL) 为暴露。从 GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) 获取 AR 全基因组关联研究 (Genome-wide association study, GWAS) summary-level 数据为结局,即 AR 最大样本队列 ebi-a-GCST90038664 (包括 27 415 例 AR 患者和 457 183 例正常对照样本)。使用 “Two SampleMR” “gridExtra” “forestplot” “tidyverse” 等 R 包,并通过 PLINK 软件去除 IVs 的连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD)^[19],聚类参数为 window=5 000 kb, maxLD_r2=0.01,将去除 LD 后的关键作用靶点的 cis-pQTL 作为 IVs,使用两样本孟德尔分析,通过反变量加权 (inverse-variance weighted, IVW)^[20]与瓦尔德比 (Wald ratio),评估血浆蛋白与 AR 的发生风险的相关性,并以 $P<1.39\times 10^{-5}$ (Bonferroni=0.05/1 670=3.00 $\times 10^{-5}$, 0.05 为原始 P 值阈值,1 670 为总血浆蛋白数) 进行错误发现率 (false discovery rate, FDR) 校验。从而获取与 AR 蛋白质水平遗传变异相关基因。

1.1.2 基因表达水平遗传变异相关基因获取 基于汇总数据的孟德尔随机化 (summary-data-based mendelian randomization, SMR) 是一种利用 GWAS 和 eQTL 研究的汇总数据来识别基因表达与复杂性状之间关联的方法。依赖工具的异质性检验 (heterogeneity in dependent instruments, HEIDI) 是一种检验 SMR 结果是否存在异质性的方法,用于排除连锁不平衡^[21]。

研究从 SMR 官网 (<https://yanglab.westlake.edu.cn/>) 获取基因表达架构联盟 (consortium for the

architecture of gene expression, CAGE) 及外周血组织 eQTL 数据与上一个方法中获得 GWAS 数据进行运算,并配合 HEIDI 检验,以 $P_{SMR}<0.05$ (通过 Bonferroni correction 校正 P_{SMR}) 且 $P_{HEIDI}>0.05$ 为标准,获取与 AR 基因表达水平遗传变异相关基因。

1.1.3 易感基因获取 利用 R 包 “VennDiagram” j 将二者取交集,获取蛋白质和基因水平遗传变异均相关基因,定义为 AR 易感基因^[22]。

1.2 易感基因表达富集分析

基于基因本体论 (gene ontology, GO) 基因集、京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 基因集,利用 R 包 “clusterProfiler”^[23]、“topGO” 进行 GO、KEGG 富集分析,探索易感基因富集在 AR 中的生物通路、细胞组成、生物过程和分子功能,以及基因与通路之间的作用^[24-25]。使用全基因组关联研究的功能定位与注释 (functional mapping and annotation of genome-wide association studies, FUMA, <https://fuma.ctglab.nl>)^[26]选择基因注释与基因富集 (gene annotation and gene enrichment, GAGE) 整合数据集对易感基因进行生物学相关注释,当符合 FDR 校验 $P<0.05$,且与基因集的最小重叠基因 ≥ 2 时为有效结果。

1.3 共定位筛选关键易感基因

共定位 (colocalization) 是在 GWAS 结果的基础上鉴定与表型相关的遗传变异位点,通过基因组基因之间显著重叠或空间接近性验证其相关性^[27],立足于 “基因座与性状至多一个因果变异相关” 假设,用于探索疾病是否通过改变基因或蛋白质表达的生物学过程影响自身表型。

本研究从 NBCI 数据库 (National Center for Biotechnology Information, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取位点基因座与 AR GWAS 数据,利用 R 包 “coloc” 通过共定位分析验证易感基因与 AR 之间的关联性,进一步丰富易感基因与 AR 的关联证据。当共定位结果后验概率 (PP.H4) ≥ 0.80 ^[28]时定义为关键易感基因。

1.4 关键易感基因可药性分析

通过数据库 DGIdb (<https://www.dgldb.org/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)、Drug Central (<https://drugcentral.org/>) 探寻关键易感基因是否已存在获批上市药物或正在研究的药物可靶向该基

因。利用 DrugnomeAI^[29]对关键易感基因可药性进行预测,当 DrugnomeAI gene rankings 的 percentile score > 60 时,认为关键易感基因具有潜在可药性。以“过敏性鼻炎/变应性鼻炎+靶点名”为关键词,利用 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) 和中国知网 (<https://www.cnki.net/>) 查询是否有论文直接支撑关键易感基因与 AR 之间的关联,进一步验证靶点是否具有可药性。

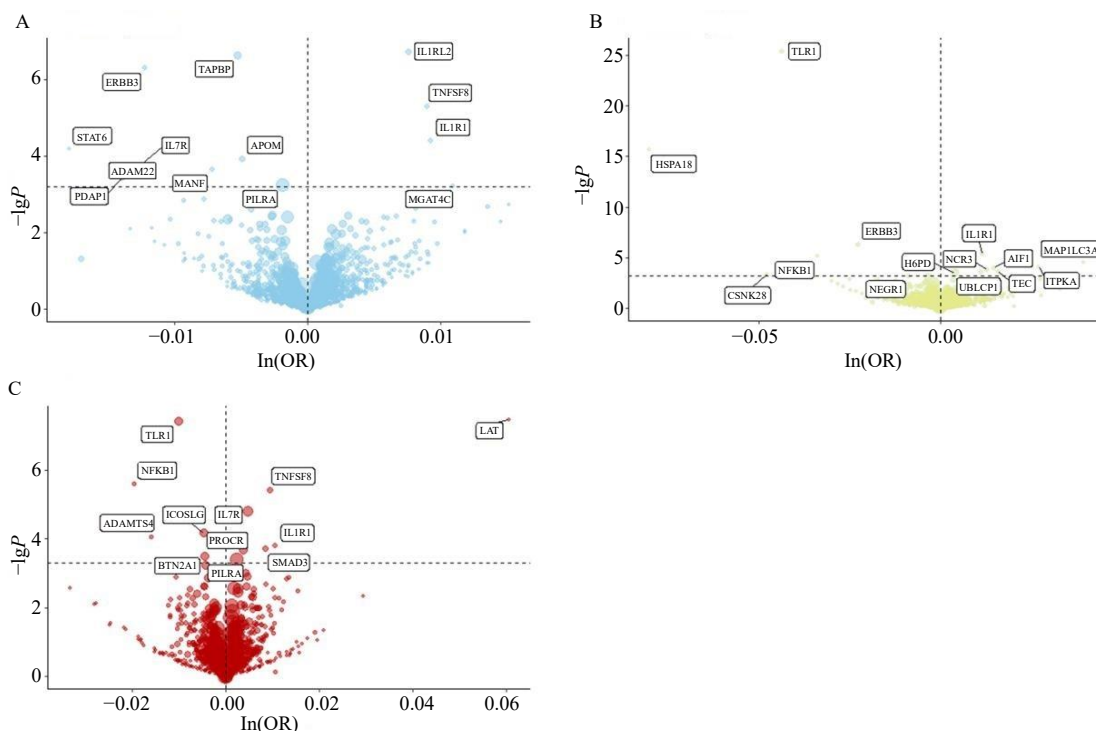
1.5 关键易感基因靶向中药及成分分析

从 ITCM 数据库 (<http://itcm.biotcm.net/>)^[30]获取关键易感基因相关活性成分及中药。自 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取小分子结构,自 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取大分子蛋白质的 3D 结构,利用 CB-Dock2 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) 进行半柔性分子对接,当 Vianscore < 0 时认为活性化合物可与靶点蛋白对接^[31],利用 SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) 对相关活性成分的药性进行分析,最后根据《中药学》^[32]规范中药名称并对性味归经及主要功效进行统计归纳。

2 结果

2.1 与 AR 蛋白质水平遗传变异相关基因

通过多数据库蛋白质组范围的 MR 分析及多重检验校正,如图 2 所示多个基因在蛋白水平与 AR 遗传风险具有因果关联,即 T 细胞活化连接蛋白 (linker for activation of t cells, LAT)、白细胞介素-7 受体 (interleukin 7 receptor, IL7R)、诱导性 T 细胞共刺激因子配体 (inducible t cell costimulator ligand, ICOSLG)、具有血小板反应蛋白基序 4 的分解素和金属蛋白酶 (ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 4, ADAMTS4)、IL1R1、白细胞介素 1 受体样蛋白 2 (interleukin 1 receptor like 2, IL1RL2)、人表皮生长因子受体 3 (ErbB2 receptor tyrosine kinase 3, ERBB3)、信号转导与转录激活因子 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6)、同种异体移植炎症因子 (allograft inflammatory factor 1, AIF1)、Toll 样受体 1 (Toll-like receptor 1, TLR1)、核因子- κ B 亚基 1 (nuclear factor kappa B subunit 1, NFKB1)、肿瘤坏死因子超家族蛋白 8 (tumor necrosis factor superfamily



A-基于 Atherosclerosis Risk in Communities Study 数据库筛选所得基因; B-基于 deCODE genetics 数据库筛选所得基因; C-基于 UK Biobank Pharma Proteomics Project 数据库筛选所得基因。

A-utilizing Atherosclerosis Risk in Communities Study database for genes screening; B-utilizing deCODE genetics database for genes screening; C-utilizing UK Biobank Pharma Proteomics Project database for genes screening.

图 2 与 AR 蛋白质水平遗传变异相关基因

Fig. 2 Genes associated with AR protein level genetic variation

member 8, TNFSF8)、TAP 结合蛋白 (tap binding protein, TAPBP)、肌醇-三磷酸 3-激酶 A (inositol-trisphosphate 3-kinase a, ITPKA)、微管相关蛋白 1 轻链 3 α (microtubule associated protein 1 light chain 3 alpha, MAP1LC3A)。其中 LAT [$P=3.4\times 10^{-8}$, 比值比 (odds ratio, OR)=1.06, 95%置信区间 (confidence interval, CI)=1.04~1.09], MAP1LC3A ($P=3.16\times 10^{-5}$, OR=1.04, 95% CI=1.02~1.06), ITPKA ($P=8.06\times 10^{-5}$, OR=1.03, 95% CI=1.01~1.04), TNFSF8 ($P=5.05\times 10^{-6}$, OR=1.01, 95% CI=1.01~1.01), IL1R1 ($P=1.62\times 10^{-4}$, OR=1.01, 95% CI=1.01~1.02), AIF1 ($P=9.32\times 10^{-5}$, OR=1.01, 95% CI=1.01~1.02) 表达增加 AR 发生风险。TAPBP ($P=2.27\times 10^{-7}$, OR=0.99, 95% CI=0.99~1.00), ERBB3 ($P=5.00\times 10^{-7}$, OR=0.99, 95% CI=0.98~0.99), STAT6 ($P=6.63\times 10^{-5}$, OR=0.98, 95% CI=0.97~0.99), NFKB1 ($P=7.13\times 10^{-6}$, OR=0.97, 95% CI=0.95~0.98), TLR1 ($P=4.32\times 10^{-26}$, OR=0.96, 95% CI=0.95~0.97), ADAMTS4 ($P=8.59\times 10^{-5}$, OR=0.98, 95% CI=0.98~0.99) 表达降低 AR 发生的风险。

2.2 与 AR 基因表达水平遗传变异相关基因

在 ebi-a-GCST90038664 队列中发现基质细胞衍生因子 4 (stromal cell derived factor 4, SDF4)、利钠肽 A (natriuretic peptide a, NPPA) 等 237 个基因的基因表达与 AR 的发生风险具有显著关联且不存在因连锁不平衡造成的多效性, 其中 157 个属于 CAGE 数据集, 80 个来自外周血组织。

2.3 AR 发生易感基因筛选

将所获得基因表达水平遗传变异相关基因及蛋白水平遗传变异相关基因进一步取交集获得 6 个 AR 发生易感基因: TLR1、NFKB1、TNFSF8、TAPBP、ITPKA、MAP1LC3A。

2.4 AR 易感基因主要富集结果

如图 3-A、C 所示, AR 易感基因与 TLR 信号通路及核苷酸结合寡聚化结构域样受体信号通路相关, 二者是重要的免疫与炎症相关通路^[33-34]。如图 3-B 所示易 AR 感基因主要富集在吞噬囊泡、溶酶体组分, 参与脂肽结合、Toll 受体结合及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (depletion of nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 核苷酶激活等分子功能。如图 3-D 所示, AR 易感基因与激素合成代谢、有机羟基化合物及乙醇类合成有关。如图 3-E 所示, 所筛选

AR 易感基因在 Hallmark gene sets、All canonical pathways、Immunologic signatures、WikiPathways 基因集均有交集, 基因集中富集于 γ 干扰素反应、炎症反应、免疫系统、IL1 和巨核细胞, 这与 GO 及 KEGG 结果具有相关性。根据 GWAS catalog 基因组, 既往研究发现易感基因与 AR 及中性粒细胞百分比有关。

2.5 共定位

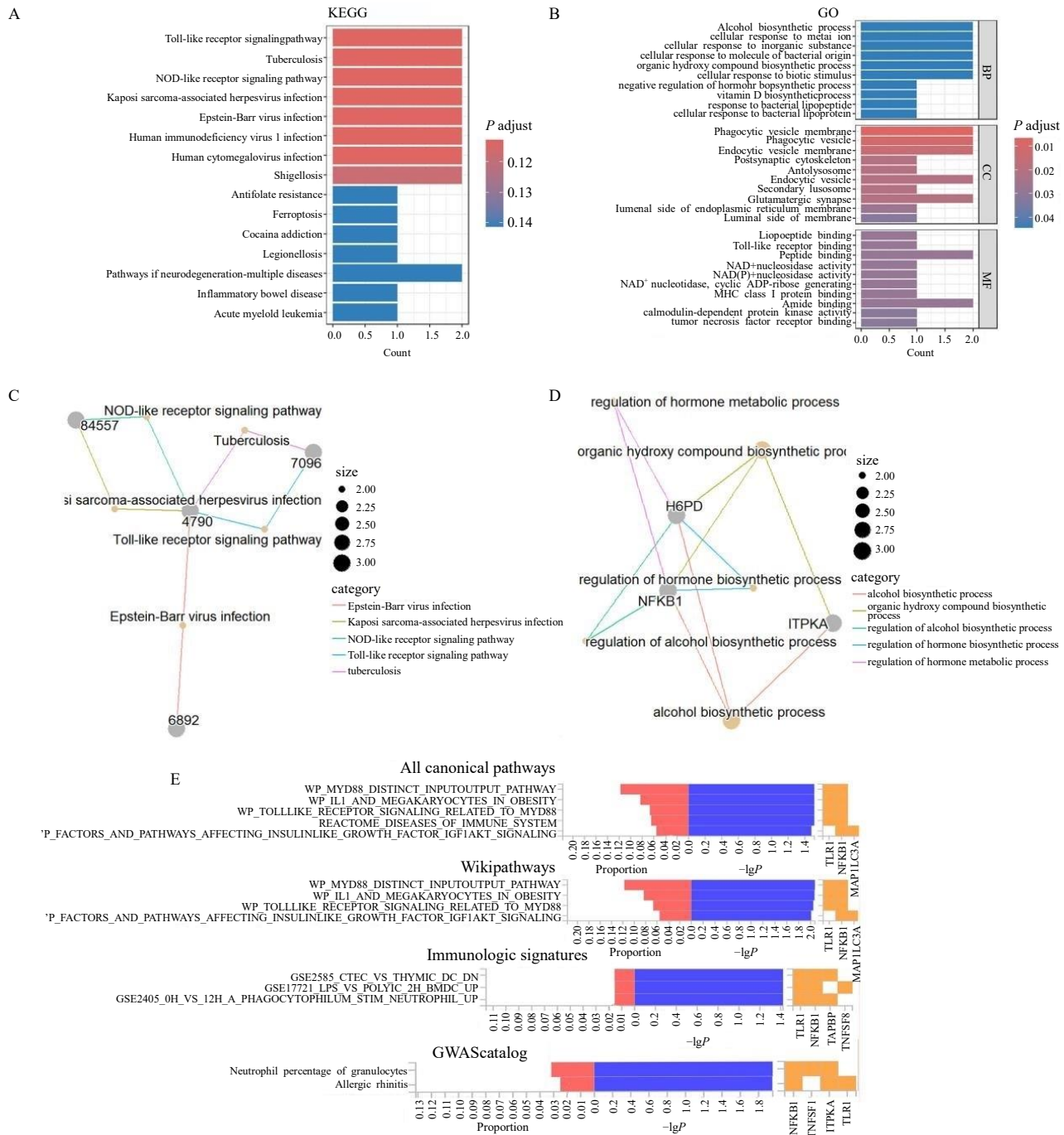
共定位分析结果表明, AR 与 TAPBP (SNP.PP.H4=0.27)、MAP1LC3A (SNP.PP.H4=0.42)、NFKB1 (SNP.PP.H4=0.093) 和 TAPBP (SNP.PP.H4=0.27) 关系并不显著。如图 4 所示, AR 与 TLR1 (SNP.PP.H4=0.93) 和 ITPKA (SNP.PP.H4=0.95) 关系显著, 可以通过影响其基因表达的生物学过程来影响其自身表型。故而本研究定义 TLR1 和 ITPKA 为关键易感基因。

2.6 关键易感基因可药性分析

TLR1 和 ITPKA 均满足 percentile score>60, 具有潜在可药性。如表 1 所示, 1D-肌醇-1,4,5-三磷酸、磷酸氨基磷酸腺苷酸酯、肌醇-1,3,4,5-四磷酸 3 种实验室药物靶向 ITPKA, 暂未通过所使用数据库检索到针对 TLR1 的上市或实验中靶向药物。其中 1D-肌醇-1,4,5-三磷酸是细胞内 Ca²⁺信号的重要调节因子^[35], 通过减少钙内流可以有效缓解小鼠过敏性鼻炎^[36]。磷酸氨基磷酸腺苷酸酯是一种 ATP 酶竞争性抑制剂, ATP 酶在免疫细胞代谢和信号传导过程中发挥重要作用^[37], 实验证明抑制 ATP 酶活性具有抗炎作用^[38]。肌醇-1,3,4,5-四磷酸调控磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) 信号^[39], 在 AR 相关研究中常通过抑制 PI3K 通路抑制 AR 免疫及炎症反应^[40-41]。故而通过这 3 种靶向 ITPKA 药物防治 AR 具有一定可行性。研究检索到 TLR1 与 AR 有显著关系^[42], 暂无相关研究直接研究 ITPKA 与 AR 的关系。综上, ITPKA 与 TLR1 具有成为研究防治 AR 药物的潜在靶点。

2.7 基于 AR 关键易感基因筛选活性成分及潜在中药

基于 ITCM 数据库的检索结果, 发现与 ITPKA 相关的活性成分有 3 种, 与之相关的中药有 11 味 (表 2)。其中丙酸 (augustic acid) 被证明具有抗炎作用^[43]。红藻氨酸 (海人草酸, kainic acid) 作为神经毒素被用于神经炎症造模^[44], 而“神经-免疫”机制近期被发现在 AR 发病中扮演重要角色^[45]。槲皮



A-KEGG 富集分析条状图; B-GO 富集分析条状图; C-KEGG 分析的主要通路; D-GO 分析的主要通路; E-功能富集分析。

A-bar plot delineating of KEGG enrichment analysis; B-bar plot of GO enrichment analysis; C-principal pathways identified through KEGG analysis; D-principal pathways identified through GO analysis; E-functional enrichment analysis.

图 3 AR 易感基因主要富集结果

Fig. 3 Main enrichment results of AR susceptible genes

素 (quercetin) 可以通过抑制神经肽产生^[46], 抑制组胺释放、减少促炎细胞因子、产生白三烯和抑制白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4), 改善 Th1/Th2 平衡, 并抑制抗原特异性免疫球蛋白 E

(immunoglobulin E, IgE) 抗体等产生抗炎和免疫调节的作用^[47]。综上, 与 ITPKA 相关的活性成分与 AR 密切相关。如图 5、表 3 所示, 活性成分与 ITPKA 均拥有较好的分子对接分数与生物利用度, 符合

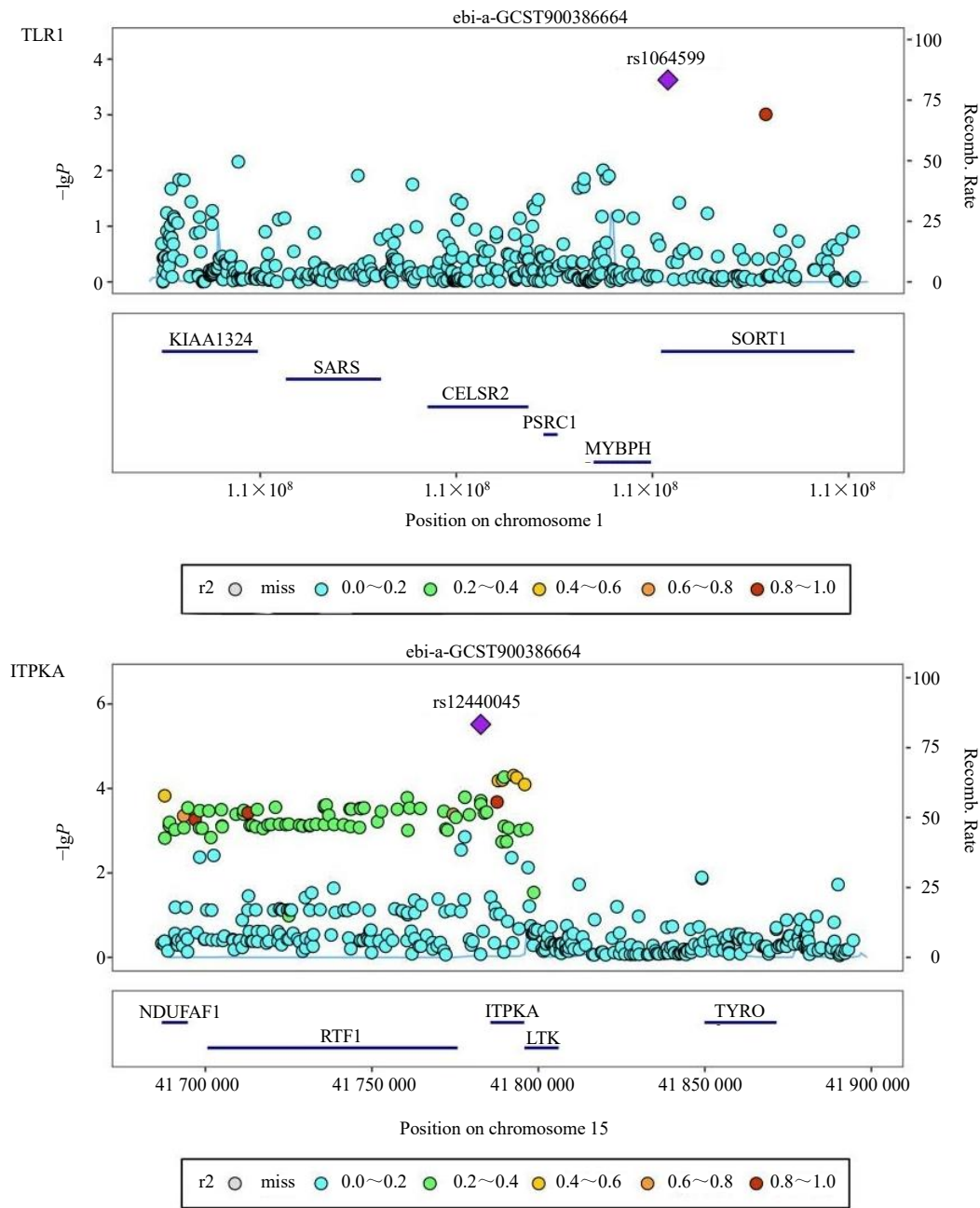


图 4 共定位分析结果
 Fig. 4 Results of co-localization analysis

表 1 关键易感基因可药性结果			
Table 1 Drugability results for key susceptible genes			
关键易感基因	存在靶向药物	预测具有可药性	存在直接相关文献
TLR1	—	+	+
ITPKA	+	+	—

“+” 为阳性结果；“—” 为阴性结果。
 “+” indicates positive result; “—” indicates negative result.

Lipinski 五原则^[48]（常用于评估化合物分子的类药性，确定化合物是否成为口服活性药物的化学性质

表 2 关键 AR 易感基因相关活性成分和潜在干预中药		
Table 2 Key AR susceptible gene-related active ingredients and potential intervention traditional Chinese medicines		
靶点	活性成分	中药
ITPKA	丙酸	北沙参、枸杞、板蓝根、
	槲皮素	白芷、大蒜、山药、川
	红藻氨酸/海人草酸	贝母、苍术、人参
TLR1	镍	—

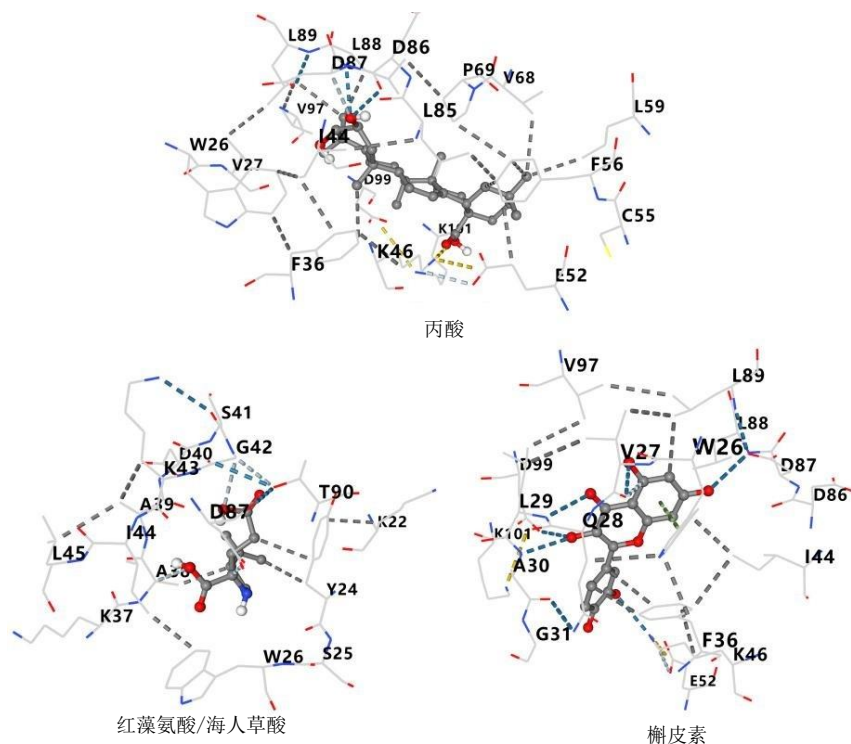


图 5 药物小分子与靶点 ITPKA 蛋白质的分子对接

Fig. 5 Molecular docking of drug small molecules with target ITPKA proteins

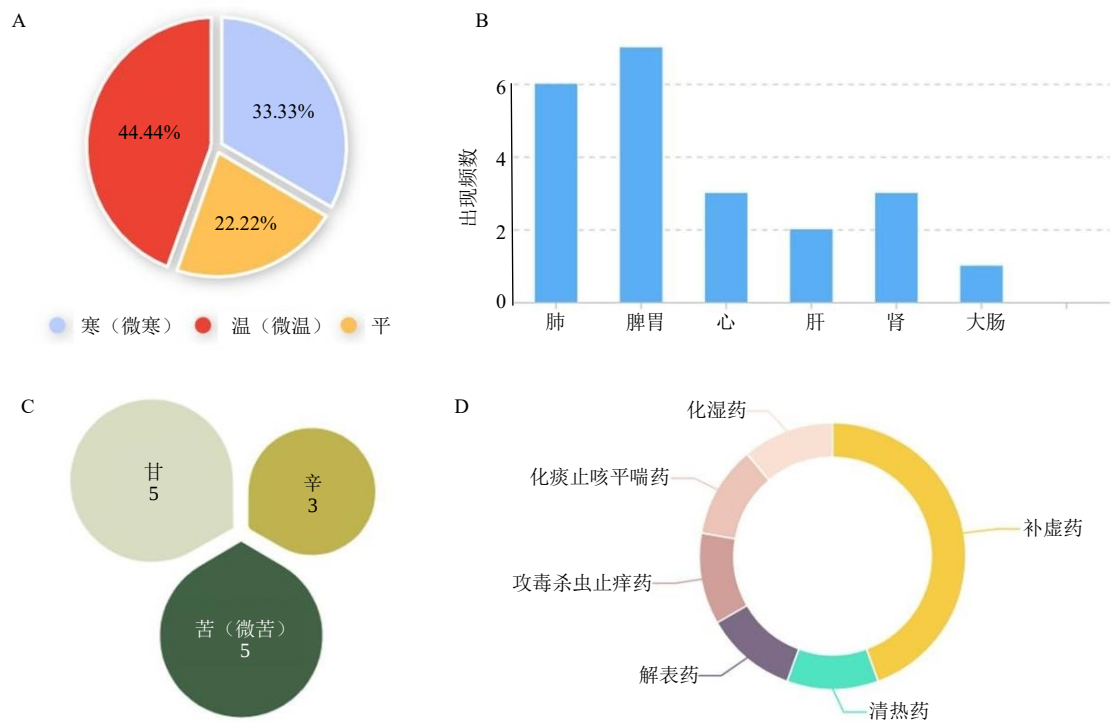
表 3 活性成分分子对接分数与类药性预测

Table 3 Molecular docking score and drug-likeness prediction of active ingredients

靶点	活性成分	分子对接 分数	摩尔质量/ (g·mol ⁻¹)	供体氢键 数量	受体氢键 数量	辛醇-水分配 系数	胃肠道 吸收	血脑屏障 通透性	生物利 用度
ITPKA	丙酸	-8.7	472.70	3	4	5.24	高	无	0.56
	槲皮素	-7.2	302.23	5	7	1.23	高	无	0.55
	红藻氨酸/海人草酸	-5.5	213.23	3	5	-0.50	高	无	0.56

和物理性质的经验法则), 胃肠吸收较高, 但不透过血脑屏障, 故而从丙酸、槲皮素、红藻氨酸/海人草酸方向开发靶向 ITPKA AR 防治药物或挖掘含有以上成分的潜在中药防治 AR 具有一定可行性。研究发现的潜在干预中药中, 苍术提取物可以升高抑炎因子水平同时降低促炎因子水平^[49]。白芷乳剂通过恢复辅助性 T 淋巴细胞亚群 17(helper T lymphocyte subgroup 17, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)平衡, 改善 AR 症状^[50]。《本草纲目》中记载: “大蒜同茱萸捣, 安臼上, 以熨斗熨之, 可治渊鼽”^[51], 大蒜提取物被证明可以通过上调 γ -干扰素的水平, 降低 IL-4 达到治疗 AR 的效果^[52]。板蓝根多糖可以通过抑制单核/巨噬细胞分泌 IL-1 β 、IL-6 降低炎症反应^[53]。川贝母可通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated

kinase, ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)信号通路改善小鼠哮喘炎症^[54]。北沙参可抑制体液免疫功能^[55]。人参皂苷与糖皮质激素类似, 可以抑制免疫^[56], 减轻 T 细胞活化造成的炎症浸润和组织损伤^[57]。以山药为主的中药汤剂被证明可以降低炎症细胞数及 IL-4、IL-5、IL-13 水平^[58]。枸杞多糖可通过抑制 TLR9/激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)通路调控 Th1/Th2 水平, 减轻鼻黏膜中嗜酸性粒细胞炎症^[59]。如图 6 所示潜在中药中温药较寒药多, 多为甘味、苦味、辛味药, 归经多在脾(胃)、肺、肾, 药物多为补虚药, 这与 AR 本虚标实^[8]、以肺脾虚寒证为主相合^[60]。如表 4 所示, 补益脾肺、补气、散寒、燥湿、通窍、化痰、清热功效出现频数相对较高, 也是治疗 AR 的常用手段, 同时与中医对于鼻鼽的



A-四气分析; B-归经分析; C-五味分析; D-功效分类分析。
 A-analysis of four qi; B-analysis of meridians tropism; C-analysis of five flavors; D-analysis of efficacy classification.

图 6 ITPKA 相关潜在靶向中药性味归经及功效分类分析

Fig. 6 Analysis of property, flavor, meridian tropism and and efficacy classification of ITPKA-related potential regulatory traditional Chinese medicines

表 4 ITPKA 相关潜在靶向中药 AR 相关功效统计结果

Table 4 Statistical results of AR related efficacy of ITPKA-related potential regulatory traditional Chinese medicines

与 AR 相关功效	频数	药物
养血	1	人参
化痰止咳、散结消痈	1	川贝母
祛风散寒	2	白芷、苍术
补气	2	山药、人参
燥湿化湿	2	苍术、白芷
补肾	2	山药、枸杞子
补脾益胃（阴）温胃	5	北沙参、山药、大蒜、苍术、人参
清肺益肺润肺	3	北沙参、山药、川贝母、人参
养阴	3	枸杞子、北沙参、山药
生津	2	北沙参、人参
清热	2	板蓝根、川贝母
宣通鼻窍、消肿排脓	1	白芷
凉血	1	板蓝根

证型分类：肺气虚寒型、脾气虚弱型、肾阳亏虚型、肺经郁热型基本相合^[61]。同时研究亦发现靶向中药

养阴功效出现频数较高，养阴生津或是防治 AR 新方向。研究发现活性成分镍可以调控 TLR1，有研究表明接触镍会出现鼻炎、哮喘、皮疹等过敏症状^[62]。鉴于未从高通量中药数据库中获得调控 TLR1 潜在中药，故不做相关分析。

3 讨论

本研究首次利用多种遗传流行病学相关生物信息学方法，筛选出 AR 易感基因，并深入探索其生物功能和药理潜力，助力于中药精细化运用及基因水平个性化，为开发源自中药的分子靶向药物提供理论基础，发扬中医药在 AR 管理中的优势，提高 AR 患者的长期生存质量，降低社会医疗负担。

研究发现 TLR1 及 ITPKA 是 AR 的关键易感基因。既往研究证明 TLR1 在 AR 的发展中起核心作用^[63]。TLR1 表达可以增加 Th1 细胞因子表达，减少 Th2 相关 IL-4 生成，使免疫偏向 Th1 免疫反应，从而对哮喘产生保护作用^[42]。但目前尚缺乏针对此靶点的靶向药物和高通量中药研究，针对其进行免疫靶向药物和中药挖掘或是发现防治 AR 新药物的方法之一。而 ITPKA 的表达被证明与炎性疾病有

关,但是对于其表达具体在免疫炎症中的作用机制仍存在研究空白^[64]。鉴于 ITPKA 相关活性成分与神经炎症有一定关联^[44,46],且调控它们的中药多为补益类。补益类中药被证明在神经免疫研究方面较为活跃,其或通过调节“神经-免疫”机制防治 AR。研究发现丙酸是调控 ITPKA 的成分之一,既往研究表明丙酸盐类化合物对于 TLR1/2 和 TLR4 有调控作用,可通过刺激 TLR1/2 和 TLR4 下调促炎细胞因子和趋化因子表达以及主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex class II, MHC II) 类表达,从而控制促炎反应,抑制炎症反应加剧^[65]。同时丙酸盐被证明可以预防 AR 在内的儿童特异性疾病^[66]。较低水平的丙酸与 Th2 细胞极化导致的 AR 发病有关^[67]。本研究发现的潜在中药中多种与丙酸相关,如板蓝根含有丙酸^[68],人参茎叶总皂苷被发现可以提高小鼠丙酸成分改善肺组织氧化应激和炎症反应^[69],酪乳杆菌-山药复合发酵剂降低小鼠促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平,同时提高丙酸水平^[70]。综上,丙酸与 AR 关键易感基因密切相关,含有该成分的药物或具有 AR 防治潜力。

各项研究表明补益脾肺的药物可以使小鼠丙酸升高^[69,71],而本研究所发现的潜在靶向中药亦以补益脾肺药为主。王士贞教授认为补益脾肺是 AR 临床辨证治疗的基础^[72]。《灵枢·本神第八》曰:“肺藏气,气舍魄,肺气虚,则鼻塞不利少气,实则喘喝胸盈仰息”^[73],指出鼻塞的病因与肺气虚有关。《诸病源候论·鼻病诸候》云:“肺脏为风冷所乘,则鼻气不和,津液壅塞而为鼻鼈”^[74]。鼻为肺之窍,肺受风寒等外邪侵袭,肺气虚,宣降失常,则鼻窍不通,而流清涕。《脾胃论·脾胃盛衰论》云:“且饮食入胃,先行阳道,而阳气升浮也。浮者,阳气散满皮毛,升者,充塞头顶,则九窍通利也”^[75]。脾为后天之源,脾虚则水谷精微无法上升鼻窍,同时脾胃运化水湿功能失调,清阳不升,湿邪反上,则鼻窍通利失常而发 AR。《古今医统》云:“盖鼻者足阳明胃经所注,阳明脉左右相交注于鼻孔。又鼻者肺之窍,故肺气通于鼻,其邪干于二经发于鼻而为鼻塞、鼈涕之症”^[76]。强调鼻鼈发病与二脏均有关联。《石室秘录》云:“治肺之法,正治甚难,当转治以脾。脾气有养,则土自生金,咳嗽自己”^[77]。李东垣认为“脾胃一虚,肺气先绝”^[78],强调培脾土以生肺金,后代医家也多以“培土生金”治疗

AR^[79]。而“肺脾同治”是明清医家摆脱机械运用“培土生金”五行理论的进一步发展,强调治脾以疗肺的同时,亦不可忽视治肺以愈脾^[80]。《备急千金要方》:“凡脾劳病者,补肺气以益之,肺旺则感于脾”^[81]。熊大经教授也认为 AR 日久者,多纳谷欠佳而脾虚^[82],可见肺脾两脏相互影响,互为子母,子病犯母,母病及子均有可能,两者之间非独以一脏为重,当以同治,同治之时轻重缓急先后需根据临床实际变换。《厘正按摩要术》云:“病鼈,谓鼻中水出”^[83],脾主运化水液,肺主行水,水液代谢,以阳气为要,阳旺则气化,气化则水自化,肺脾气虚,气化不利,则水湿成涕。故而现代医家所倡导的 AR 肺脾同治多以同时温补脾肺之气为主^[84-85]。而本研究发现靶向 AR 的补益脾肺药中不仅包括温补,亦有养阴之品。临床常见 AR 伴鼻干、鼻痛症状,笔者以为此多为 AR 患者气虚难固阴液,大量流涕,涕为肺液,久失而伤肺阴,阴虚化燥则干、则痛。蔡思宇等^[86]认为 AR 多为风邪所致,风为阳邪,久伏易化燥伤津,主张养阴润燥贯穿 AR 发作期和缓解期治疗。肺为娇脏,乃阳中之阴脏,喜温润恶燥寒,李友林强调顺应肺脏性味喜恶治疗过敏性疾病^[87],培土的同时温润辛金。《张氏医通》言:“阴中伏火,日渐煎熬,血液衰耗,使燥热转为诸病……在上则咽鼻生干”^[88],针对热邪所致鼻鼈者,热为燥邪阳邪,火灼津液,更需养护肺阴。陈士铎^[89]曰:“土必得水以润之,而后可以生金。倘土中无水,则过于亢热,必有赤地千里、炼石流金之灾,不生金而反克金矣”,认为补益脾阴是土润生金的必要前提。温润辛金培土汤被证明可以降低脾肺两虚证支气管哮喘患者血清中炎症因子水平^[90],在脾肺两虚型 AR 的治疗中气阴同补可有效缓解 AR 炎症反应。结合上述研究及本研究所发现的潜在中药功效特点,笔者认为肺脾同治 AR,非独温补,亦需养阴,气阴同调,顺肺脾二脏之喜恶,温补脾肺之气则气机通畅,涕液得固,滋脾肺之气则水升火降,鼻窍得润。

本研究仍存在一定不足,缺乏实验研究进一步了解所得易感基因对于 AR 的影响机制,缺乏客观实验或临床数据验证潜在中药及活性成分对于 AR 的作用效果,未来将进一步完善 AR 相关基础研究数据,对于所筛选出的易感基因及理论进行实验验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wise S K, Damask C, Roland L T, *et al.* International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023 [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(4): 293-859.
- [2] 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.
- [3] Wang C S, Bao Y X, Chen J J, *et al.* Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis: The 2022 update [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2022, 14(6): 604-652.
- [4] 黄小芮, 刘建华, 刘莉莉, 等. 从肝脾论治变应性鼻炎伴焦虑抑郁 [J]. 环球中医药, 2023, 16(11): 2331-2335.
- [5] 韩学丽, 刘晓玲. 儿童变应性鼻炎影响因素研究进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(2): 196-201.
- [6] Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2022, 77(11): 3309-3319.
- [7] 方琦, 吴威, 戴思思, 等. 中药治疗鼻炎作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3506-3515.
- [8] 刘朋, 康成林, 刘江琦, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路对变应性鼻炎的调控作用及中药治疗的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2023, 52(8): 192-195.
- [9] 杪香, 王铁山, 秦瑜, 等. 脾氨肽口服溶液对大鼠变应性鼻炎复发的疗效及作用机制研究 [J]. 环球中医药, 2023, 16(11): 2161-2170.
- [10] Duggal P, Ladd-Acosta C, Ray D, *et al.* The evolving field of genetic epidemiology: From familial aggregation to genomic sequencing [J]. *Am J Epidemiol*, 2019, 188(12): 2069-2077.
- [11] Larsson S C, Butterworth A S, Burgess S. Mendelian randomization for cardiovascular diseases: Principles and applications [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(47): 4913-4924.
- [12] 戴梦璘, 蒋慷, 龚小红, 等. 基于网络药理学和分子对接探究桂枝汤治疗新冠肺炎合并变应性鼻炎的有效成分和分子靶点 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 290-296.
- [13] 王宇婷, 李金飞, 徐文龙, 等. 苍耳子散治疗季节性变应性鼻炎的药理实验与作用机制研究变应性鼻炎 [J]. 世界中医药, 2023, 18(16): 2289-2297.
- [14] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason B A, *et al.* Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12): 1712-1721.
- [15] Jansen R C, Nap J P. Genetical genomics: The added value from segregation [J]. *Trends Genet*, 2001, 17(7): 388-391.
- [16] Sun B B, Chiou J, Traylor M, *et al.* Plasma proteomic associations with genetics and health in the UK Biobank [J]. *Nature*, 2023, 622(7982): 329-338.
- [17] Zhang J N, Dutta D, Köttgen A, *et al.* Plasma proteome analyses in individuals of European and African ancestry identify *cis*-pQTLs and models for proteome-wide association studies [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(5): 593-602.
- [18] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason B A, *et al.* Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12): 1712-1721.
- [19] Chen Z L, Meng J M, Cao Y, *et al.* A high-speed search engine pLink 2 with systematic evaluation for proteome-scale identification of cross-linked peptides [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3404.
- [20] Slob E A W, Burgess S. A comparison of robust Mendelian randomization methods using summary data [J]. *Genet Epidemiol*, 2020, 44(4): 313-329.
- [21] Zhu Z H, Zhang F T, Hu H, *et al.* Integration of summary data from GWAS and eQTL studies predicts complex trait gene targets [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(5): 481-487.
- [22] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason B A, *et al.* Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12): 1712-1721.
- [23] Wu T Z, Hu E Q, Xu S B, *et al.* clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data [J]. *Innovation (Camb)*, 2021, 2(3): 100141.
- [24] Consortium G O. Gene ontology consortium: Going forward [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: D1049-D1056.
- [25] Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, *et al.* KEGG as a reference resource for gene and protein annotation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(D1): D457-D462.
- [26] Watanabe K, Taskesen E, van Bochoven A, *et al.* Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1826.
- [27] Kanduri C, Bock C, Gundersen S, *et al.* Colocalization analyses of genomic elements: Approaches, recommendations and challenges [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(9): 1615-1624.
- [28] Li Z A, Zhang B, Liu Q R, *et al.* Genetic association of lipids and lipid-lowering drug target genes with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *EBioMedicine*, 2023, 90: 104543.
- [29] Raies A, Tulodziecka E, Stainer J, *et al.* DrugnomeAI is an ensemble machine-learning framework for predicting druggability of candidate drug targets [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1291.
- [30] Tian S S, Zhang J B, Yuan S L, *et al.* Exploring pharmacological active ingredients of traditional Chinese medicine by pharmacotranscriptomic map in ITCM [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(2): bbad027.

- [31] Sun J, Zhao J H, Jiang F Y, *et al.* Identification of novel protein biomarkers and drug targets for colorectal cancer by integrating human plasma proteome with genome [J]. *Genome Med*, 2023, 15(1): 75.
- [32] 钟赣生. 中药学 [M]. 第 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [33] Aluri J, Cooper M A, Schuettpeiz L G. Toll-like receptor signaling in the establishment and function of the immune system [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1374.
- [34] Zhang W J, Chen S J, Zhou S C, *et al.* Inflammasomes and fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643149.
- [35] Taylor C W, Tovey S C, Rossi A M, *et al.* Structural organization of signalling to and from IP3 receptors [J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(1): 63-70.
- [36] Lin H, Zheng C Q, Li J, *et al.* Ca²⁺-activated K⁺ channel-3.1 blocker TRAM-34 alleviates murine allergic rhinitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(2): 642-648.
- [37] Xia Y, Liu N, Xie X X, *et al.* The macrophage-specific V-ATPase subunit ATP6V0D2 restricts inflammasome activation and bacterial infection by facilitating autophagosome-lysosome fusion [J]. *Autophagy*, 2019, 15(6): 960-975.
- [38] Lee S M, Ye Q Y, Yang H, *et al.* *Aiouea padiformis* extract exhibits anti-inflammatory effects by inhibiting the ATPase activity of NLRP3 [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 5237.
- [39] Sauer K, Park E, Siegemund S, *et al.* Inositol tetrakisphosphate limits NK cell effector functions by controlling PI3K signaling [J]. *Blood*, 2013, 121(2): 286-297.
- [40] Yuan J S, Liu Y H, Yu J, *et al.* Gene knockdown of CCR3 reduces eosinophilic inflammation and the Th2 immune response by inhibiting the PI3K/AKT pathway in allergic rhinitis mice [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5411.
- [41] Nian J B, Zeng M, Zheng J, *et al.* Epithelial cells expressed IL-33 to promote degranulation of mast cells through inhibition on ST2/PI3K/mTOR-mediated autophagy in allergic rhinitis [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(10): 1132-1142.
- [42] Kormann M S, Depner M, Hartl D, *et al.* Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(1): 86-92.
- [43] Banno N, Akihisa T, Tokuda H, *et al.* Triterpene acids from the leaves of *Perilla frutescens* and their anti-inflammatory and antitumor-promoting effects [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2004, 68(1): 85-90.
- [44] Liu T F, Liu H Y, Xue S Y, *et al.* MiR129-5p-loaded exosomes suppress seizure-associated neurodegeneration in status epilepticus model mice by inhibiting HMGB1/TLR4-mediated neuroinflammation [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 292.
- [45] 康瑞, 程冯丽, 赵长青. 变应性鼻炎神经-免疫机制的研究进展 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(3): 121-126.
- [46] Kashiwabara M, Asano K, Mizuyoshi T, *et al.* Suppression of neuropeptide production by quercetin in allergic rhinitis model rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 132.
- [47] Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, *et al.* Quercetin and its anti-allergic immune response [J]. *Molecules*, 2016, 21(5): 623.
- [48] Lipinski C A, Lombardo F, Dominy B W, *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46(1/2/3): 3-26.
- [49] 于艳, 贾天柱, 吴振起, 等. 麸炒茅苍术水提物对 LPS 诱导人结肠上皮细胞炎症损伤的保护作用 [J]. 中成药, 2023, 45(4): 1288-1293.
- [50] 龙彤, 宋鹏, 梁山. 白芷乳剂对过敏性鼻炎小鼠血清细胞因子及鼻黏膜中 Th17/Treg 平衡的影响 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(5): 402-407.
- [51] 明·李时珍编纂, 刘山永校注. 新校注本草纲目 (上) [M]. 第 5 版. 北京: 华夏出版社, 2013: 208.
- [52] 李玉晓, 张玲, 何晓光, 等. 大蒜新素对变应性鼻炎患者外周血白介素 4 和 γ 干扰素的影响 [J]. 昆明医学院学报, 2012, 33(6): 74-78.
- [53] 胡佳亮, 冯怡, 王硕, 等. 板蓝根多糖对内毒素诱导人单核/巨噬细胞炎症因子表达的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(7): 67-68.
- [54] 张羽飞, 徐红纳, 黄伟, 等. 川贝母对哮喘模型小鼠气道炎症及 ERK/MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国药房, 2018, 29(3): 343-348.
- [55] 石俊英, 张永清, 李宝国, 等. 北沙参栽培品种与药材质量的相关性研究 [J]. 中药材, 2002, 25(11): 776-777.
- [56] 曹梦醒, 师哲, 李勇. 人参皂苷通过上调糖皮质激素受体表达对 AIH 小鼠肝脏的保护作用 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(2): 203-210.
- [57] 李群益, 陈莉, 张留弟, 等. 人参皂苷代谢产物 Compound K 抑制 TNF- α 诱导的人支气管上皮细胞分泌 RANTES [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(7): 722-726.
- [58] 冯晓纯, 延光海, 郑明昱. 朝医山药补肺元汤对哮喘模型小鼠气道炎症的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2064-2066.
- [59] 杨志超, 于洋, 梁鹏, 等. 枸杞多糖通过调控 TLR9/AP-1 信号通路对变应性鼻炎大鼠 Th1/Th2 细胞

- 因子及鼻黏膜中嗜酸性粒细胞炎症的影响 [J]. 中国耳鼻喉颅底外科杂志, 2023, 29(2): 106-111.
- [60] 史军, 刘玉. 1710 例变应性鼻炎患者中医辨证分型调查分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(10): 42-44.
- [61] 熊大经, 严道南. 中医耳鼻喉科学 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2017: 106-107.
- [62] Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, *et al.* Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis [J]. *Clin Exp Allergy*, 1993, 23(4): 306-310.
- [63] Nilsson D, Henmyr V, Halldén C, *et al.* Replication of genomewide associations with allergic sensitization and allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2014, 69(11): 1506-1514.
- [64] Chen J, Xu F Z, Ruan X X, *et al.* Therapeutic targets for inflammatory bowel disease: Proteome-wide Mendelian randomization and colocalization analyses [J]. *EBioMedicine*, 2023, 89: 104494.
- [65] Fischer C, Weber-Steffens D, Kreutz M, *et al.* Propionate induces cross-tolerance to TLR1/2 and TLR4 agonists in an IFIT-dependent manner [J]. *Immunobiology*, 2022, 227(2): 152186.
- [66] Roduit C, Frei R, Ferstl R, *et al.* High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy [J]. *Allergy*, 2019, 74(4): 799-809.
- [67] Zhou C J, Xie B L, Han H Y, *et al.* Short-chain fatty acids promote immunotherapy by modulating immune regulatory property in B cells [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 2684361.
- [68] 张俊丽, 岳彩娟, 高旭红, 等. 不同添加剂对板蓝根茎叶发酵品质与营养价值的影响 [J]. 中国饲料, 2023(23): 158-163.
- [69] 丁奇, 冯斯文, 许功灏, 等. 人参茎叶总皂苷对急性肺损伤小鼠肠道菌群和短链脂肪酸代谢的影响 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(5): 1319-1329.
- [70] 朱瑜, 郑志, 朱绍辉, 等. 干酪乳杆菌-山药复合发酵剂对溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的调节及其抗炎作用 [J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(5): 401-410.
- [71] 徐珊, 林丽丽, 汪受传. 温运颗粒对婴幼儿脾虚泻粪便短链脂肪酸的代谢调控 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(6): 859-862.
- [72] 史军, 王士贞. 谈王士贞教授“肺脾同治”治疗鼻鼽的临床经验 [A] // 中华中医药学会耳鼻喉科分会第二十
- 三次学术年会、世界中联耳鼻喉口腔专业委员会第九次学术年会论文集 [C]. 张家港: 中华中医药学会耳鼻喉科分会, 2017: 1.
- [73] 刘更生校注. 灵枢经 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2022: 51.
- [74] 王旭东校证. 巢元方医学全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 202.
- [75] 金·李杲撰. 脾胃论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 10.
- [76] 陆小左, 董显庸. 中医鼻病大全 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1995: 141.
- [77] 清·陈士铎原著, 秦正罡点校. 陈士铎医学精选 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2018: 129.
- [78] 刘云晓, 张云鹏. 中国历代中医格言大观 [M]. 上海: 文汇出版社, 1992: 166.
- [79] 陈龙, 熊冉, 刘婷, 等. 田理教授运用培土生金法论治小儿鼻鼽经验 [J]. 中医眼耳鼻喉杂志, 2019(1): 1-2.
- [80] 毛峪泉, 吴蕾, 林琳. “培土生金”治法的历史源流及其发展初探 [J]. 中医杂志, 2016, 57(10): 815-818.
- [81] 唐·孙思邈原著. 曹洪欣, 武国忠主编. 千金翼方 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2022: 537.
- [82] 黄桂锋, 熊大经, 谢慧. 试论脾虚与鼻鼽的关系 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(23): 34-35.
- [83] 清·张振鋆编辑, 曲祖贻点校. 厘正按摩要术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 34.
- [84] 李鑫, 但晓燕, 彭文禹, 等. 田理教授肺脾同治法治疗小儿鼻鼽经验拾珍 [J]. 四川中医, 2016, 34(4): 9-11.
- [85] 刘玉, 史军. 肺脾同治思想在鼻鼽病中的运用 [J]. 国医论坛, 2020, 35(6): 14-15.
- [86] 蔡思宇, 尹丹, 李成琴, 等. 尹丹从伏风化燥病机论治儿童过敏性鼻炎的经验 [J]. 中医药导报, 2020, 26(14): 193-195.
- [87] 孔艳华, 史琦, 阎玥, 等. 李友林“温润辛金培本”外治法治疗过敏性疾病的思路 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(10): 1029-1031.
- [88] 清·张璐撰. 张氏医通 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2010: 22.
- [89] 清·陈士铎. 石室秘录 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2011: 199.
- [90] 张晓峰, 张洁, 罗云. 温润辛金培土汤对支气管哮喘脾肺两虚证患者气道高反应性的影响 [J]. 环球中医药, 2021, 14(2): 345-347.

[责任编辑 潘明佳]