

• 数据挖掘与循证医学 •

基于鼻黏膜屏障探讨中医“芳香辟秽”理论的“物质-效应”机制

宁艳梅^{1,2,3,4}, 完玛草¹, 谢敏^{1,3}, 王瑞琼^{1,2,4}, 吴溪玮¹, 张金保^{1,2,4}, 任远^{1,2,4*}, 吴国泰^{1,2,4*}, 吴冰¹, 马欣¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室, 甘肃 兰州 730000

4. 陇药产业创新研究院, 甘肃 兰州 730000

摘要:目的 运用文献计量学和网络药理学的方法,对中医“芳香辟秽”理论的科学内涵进行阐释,并对其作用机制进行中医理论与现代医学效应的解析与实验验证。方法 通过中国知网(CNKI)、万方、维普等数据平台,对“芳香辟秽”相关主题词进行现代研究文献检索和计量分析;通过芳香中药的药性分析,阐释“芳香辟秽”应用的中医理论内涵;通过芳香中药香气成分的网络药理学和分子对接分析,解析“芳香辟秽”的潜在生物效应机制;通过艾叶和广藿香挥发油对免疫低下大鼠模型鼻黏膜的作用,验证“芳香辟秽”的效应。结果 “芳香辟秽”理论以香囊、芳香中药(香者)、芳香性成分(香气)、鼻黏膜免疫(正气)为主要应用形式、重要载体物质、物质基础和作用途径,并主要应用于病毒感染性疾病及疫病预防(除邪辟秽)。芳香中药作为“芳香辟秽”理论应用的载体物质,整体药性符合“香者气之正,正气盛则除邪辟秽也”的中医理论内涵,防御邪气和扶助正气为核心机制。芳香中药的香气成分与鼻黏膜具有生物靶点相关性,主要激发先天免疫效应而发挥防御作用。木犀草素、山柰酚、5,8-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮、伞形花内酯、胡椒酚、5,7-二羟基香豆素、和厚朴酚、厚朴酚、苏芳苣黄酮、6-去氢姜酮等黄酮类、香豆素类、木脂素类化合物与“芳香辟秽”关键靶点具有良好的结合性能,为该理论的核心物质基础。艾叶和广藿香作为“芳香辟秽”理论实践的代表性药物,二者挥发油均可增强免疫低下大鼠鼻黏膜紧密连接蛋白(tight junction protein, TJ)中封闭蛋白(claudin)-1、4 和 7、闭合蛋白(occludin)和闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)的表达,显示对鼻黏膜物理屏障的保护和加强作用;能够上调免疫低下大鼠鼻黏膜微褶细胞(M 细胞)、自然杀伤细胞(NK 细胞)、巨噬细胞、树突状细胞(DC 细胞)及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等免疫细胞和效应分子的表达,显示对鼻黏膜免疫屏障的增强效应;能够增加血清中免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、IgG、IgG1、IgG2a 等抗体的含量,从而显示对全身免疫的促进作用。结论 中医“芳香辟秽”理论的科学内涵是“香者气之正,正气盛则除邪辟秽也”,鼻黏膜为其发挥作用的重要部位,先天免疫防御效应为其核心机制。

关键词: 芳香辟秽; 文献计量学; 网络药理学; 科学内涵; 鼻黏膜; 木犀草素; 山柰酚; 5,8-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮; 伞形花内酯; 胡椒酚; 5,7-二羟基香豆素; 和厚朴酚; 厚朴酚; 苏芳苣黄酮; 6-去氢姜酮; 艾叶; 广藿香

中图分类号: G350; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)05-1687-21

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.05.019

Exploration on “substance-effect” mechanism of traditional Chinese medicine’s theory of “fragrance to avoid filth” based on nasal mucosal barrier

NING Yanmei^{1,2,3,4}, WAN Macao¹, XIE Min^{1,3}, WANG Ruiqiong^{1,2,4}, WU Xiwei¹, ZHANG Jinbao^{1,2,4}, REN Yuan^{1,2,4}, WU Guotai^{1,2,4}, WU Bing¹, MA Xin¹

收稿日期: 2024-10-23

基金项目: 甘肃省高等学校创新基金项目(2022B-114); 甘肃省自然科学基金项目(24JRRA1022); 甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室开放基金项目(zzy-2024-04); 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室开放基金项目(ZDSYS-KJ-2024-006); 甘肃中医药大学科技成果转化培育项目(2023CGZH-8); 甘肃中医药大学科技创新项目(2021KCYB-8)

作者简介: 宁艳梅, 博士研究生, 副教授, 研究方向为中药药理与毒理研究、中药药性理论与应用。E-mail: Hiningyanmei@qq.com

*通信作者: 任远, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: Leyuan988@163.com

吴国泰, 教授, 硕士生导师, 从事中药药理、毒理及安全性评价研究。E-mail: 1018830451@qq.com

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
2. Gansu Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
3. Key Laboratory of Chemistry and Quality for Traditional Chinese (Tibetan) Medicine of Colleges and Universities of Gansu Province, Lanzhou 730000, China
4. Gansu Pharmaceutical Industry Innovation Research Institute, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To explain the scientific connotation of the theory of “fragrance to avoid filth” in traditional Chinese medicine (TCM), and analyze its mechanism of action between TCM theory and modern medicine effect by using the methods of bibliometrics and network pharmacology with experimental verification. **Methods** Through platforms of CNKI, Wanfang Data, VIP, modern research literature retrieval and quantitative analysis on the keywords related to “fragrance to avoid filth” were carried out. Through the analysis of the medicinal properties of aromatic Chinese medicine, this paper explains the theoretical connotation of the application of “fragrance to avoid filth” in TCM. Through network pharmacology and molecular docking analysis of aromatic components of aromatic Chinese medicine, the potential biological effect of “fragrance to avoid filth” was analyzed. Through the effects of the volatile oil of Aiye (*Artemisiae Argyi Folium*) and Guanghuoxiang (*Pogostemonis Herba*) on the nasal mucosa in the rats of low immunity, the effect and mechanism of “fragrance to avoid filth” was verified. **Results** The theory of “fragrance to avoid filth” takes sachet, aromatic Chinese medicine (perfumer), aromatic components (fragrance) and nasal mucosa immunity (healthy *qi*) as the main applications, important carrier materials, material basis and action routes, and is mainly applied to viral infectious diseases and the prevention of epidemics (eliminating evil and purging filth). As the carrier material of application of the theory of “fragrance to avoid filth”, overall medicinal properties of aromatic Chinese medicine are in line with the theoretical connotation of “*qi* of aromatic substances is healthy *qi*, and the healthy *qi* is strong, so the evil is eliminated and the filth is avoided”, and preventing the evil and supporting the healthy *qi* is the core. There are target’s correlation between the aromatic components of aromatic Chinese medicine and the nasal mucosa, which can mainly stimulate innate immune effects and play a defensive role. Luteolin, kaempferol, 5,8-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone, skimmetin, chavicol, 5,7-dihydroxycoumarin, honokiol, magnolol, moschusflavone, 6-dehydrogingedione is the core components of aromatic Chinese medicine, which mainly is flavonoids, coumarins and lignans, and has good binding ability with the key targets of “fragrance to avoid filth”, and which is also the core material of this theory (aroma). As the representative drugs in theory and practice of “fragrance to avoid filth”, volatile oils of *Artemisiae Argyi Folium* and *Pogostemonis Herba* can enhance expression of claudin-1, claudin-4, claudin-7, occludin and zonula occludens-1 (ZO-1) of tight junction proteins of nasal mucosa in rats with low immunity, which shows protection and enhancement to physical barrier. Both volatile oils can up-regulate expression of M cells, macrophages, NK cells, DC cells, and other immune cells and IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ and other effector of nasal mucosa in rats with low immunity, and show promotion to immune barrier. Both volatile oils can increase the content of antibodies such as IgA, IgG, IgG1 and IgG2a of serum in rats with low immunity, and show enhancement to systemic immunity. **Conclusion** Scientific connotation of theory of “fragrance to avoid filth” in TCM is that “*qi* of aromatic substances is healthy *qi*, and the healthy *qi* is strong, so the evil is eliminated and the filth is avoided”. Nasal mucosa is an important part of its function, and innate immune defense effect is the core.

Key words: fragrance to avoid filth; bibliometrics; network pharmacology; scientific connotation; nasal mucosa; luteolin; kaempferol; 5,8-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone; skimmetin; chavicol; 5,7-dihydroxycoumarin; honokiol; magnolol; moschusflavone; 6-dehydrogingedione; *Artemisiae Argyi Folium*; *Pogostemonis Herba*

“芳香辟秽”为中医的特色理论,《神农本草经百种录》记载其“香者气之正,正气盛则除邪辟秽也”。这个理论中“香者”指芳香中药含有的芳香性成分^[1],即挥发油,又称芳香油,是芳香物质的特征香气成分^[2],而“正气”相当于机体免疫系统的正常功能^[3],即芳香中药的香气能够提高免疫来防御病邪侵入。

中医理论认为,鼻主司嗅觉,鼻窍通利则能感知香臭,由此可见,鼻腔是芳香类药物进入体内的主要途径。同时,鼻腔也是人体防御病原体入侵的

重要关卡,如现代研究发现严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)侵入的特异性结合蛋白血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)和跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)在鼻黏膜高表达,鼻黏膜不仅是 SARS-CoV-2 感染的原始位点,也是病毒复制、脱落及扩散和传播的主要途径^[4-6]。而芳香性成分可经过鼻腔或气道而入,直接杀灭人体口鼻处的病原体,如艾烟可经口鼻杀灭

存在于人体口鼻中的细菌、病毒,形成一道微膜屏障阻止病毒入侵^[7]。因此,鼻黏膜可能是“芳香辟秽”理论发挥作用的重要部位。

然而,“芳香辟秽”理论是否通过鼻黏膜发挥免疫防御作用,以及其内在的“物质-效应”机制尚缺乏系统性的理论阐述与实证支撑。鉴于此,本研究运用文献计量学及网络药理学的方法,阐释“芳香辟秽”理论的“物质-效应”机制内涵,并借助免疫低下动物模型进行实验验证,以期为该理论的应用提供科学依据与参考。

1 材料

1.1 知识平台、数据库及软件

1.1.1 知识平台 中国知网(CNKI)平台(<https://www.cnki.net>)、万方数据知识服务平台(<https://g-wanfangdata-com-cn>)、维普经纶知识服务平台(<https://k-vipslib-com>)、中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TCMSp, <https://tcmsp-e.com>)。

1.1.2 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); FAFdrugs4 数据库(<http://fafdrugs4.mti.univ-paris-diderot.fr>); STITCH 数据库(<http://stitch.embl.de/>); SwissTargetPrediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>); SEA 数据库(<http://sea.bkslab.org>); Metascape 数据库(<http://metascape.org/>); DisGeNET 数据库(<http://www.disgenet.org/>); GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>); String 数据库(<https://cn.string-db.org/>); PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>); PLIP 网站(<https://projects.biotech.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>)。

1.1.3 软件 Cytoscape_v3.6.0 软件; Chem3D 19.0 软件; PyMOL 软件; Excel 软件。

1.2 动物

雄性 SPF 级 SD 大鼠,体质量(200±20)g,由甘肃中医药大学科研实验动物中心提供,动物合格证:SCXK(甘)2011-0001-6200100000050。动物饲养于甘肃中医药大学科研实验中心动物实验室,室温 21~24℃,相对湿度 40%~70%,12 h 光照/黑暗交替,SPF 级饲料喂养,自由饮水。动物实验经甘肃中医药大学动物实验伦理委员会批准,批准号 SY2024-246。

1.3 药材

艾叶和广藿香均购自甘肃省兰州市安宁区医药公司,由陇西县百宝药业有限责任公司生产,经

甘肃中医药大学王明伟副教授鉴定为菊科植物艾 *Artemisia argyi* Lévl. et Vant. 的干燥叶,唇形科植物广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 的干燥地上部分,符合《中国药典》2020 年版规定。

1.4 试剂

封闭蛋白(claudin)-1 抗体(批号 GB12032)、claudin-4 抗体(批号 GB114056)、claudin-7 抗体(批号 GB14071)、闭合蛋白(occludin)抗体(批号 GB111401)、闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)抗体(批号 GB111402)、鼠抗人肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2(recombinant tumor necrosis factor alpha induced protein 2, TNFAIP2)单克隆抗体(批号 GB112307)、鼠抗人 CD56/神经细胞黏附因子 1(neural cell adhesion molecule 1, NCAM1)单克隆抗体(批号 GB112671)、鼠抗人 CD11c/整合素 α X(integrin alpha-X, ITGAX)单克隆抗体(批号 GB14031)、鼠抗人巨噬细胞黏蛋白(macrosialin, CD68)单克隆抗体(批号 GB113109),均购自武汉赛维尔生物科技有限公司并提供技术服务;大鼠酶联免疫吸附分析(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒:白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)(批号 20221001-30206B)、IL-6(批号 20221001-30219B)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , 批号 20221001-31063B)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ , 批号 20221001-30173)、免疫球蛋白 A(immunoglobulin a, IgA, 批号 20221001-30624B)、IgG(批号 20221001-30626B)、IgG1(批号 20221001-30627B)、IgG2a(批号 20221001-30628B),均购自泉州市睿信生物科技有限公司。

1.5 仪器

CSM-SC-SM 型动物气溶胶烟雾染毒暴露系统(美国 HTC 公司); TouchImagerpro 型 E-BLOT 成像仪(易亨特生命科学有限公司);包埋机(浙江省金华市科迪仪器);LEICA2016 切片机(德国 Leica 公司);101-1AB 型台式电热恒温鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司);MiniChemi610 型化学发光成像仪(北京赛智科技有限公司);5424R 型高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);DW-HL528 型超低温冰箱(中科美菱低温科技公司);iMark 型酶标仪(美国 BioRad 公司);DNP-9022 型恒温培养箱(上海精宏设备公司);DHG-9023A 型烘箱(上海一恒科学仪器有限公司);AL104 型万分之一分析天平(上海梅特勒-托利多

仪器有限公司); HX502T 型电子天平(慈溪市天东衡器厂); R811 型水平振荡器(长沙诺达仪器设备有限公司); 101A-1 型恒温孵育箱(北京福意电器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 “芳香辟秽”理论现代研究文献计量学分析

通过 CNKI 以“辟秽”为关键词共检索到 89 篇文献,检索年限为数据库建库至 2023 年 10 月。分析结果显示“辟秽”与“芳香”“香囊”等关键词密切相关,并且与芳香中药、病毒感染性疾病及疫病预防相关。

进一步通过 CNKI、万方、维普等数据库以“香囊”“香包”“香薰”“香枕”等关键词进行检索,检索年限为数据库建库至 2023 年 10 月。共收集相关处方 97 首,用药共 104 味,其中芳香中药 72 味,占总用药 69.2%,以解表药和化湿药为主,用药频次较高的药物有苍术、广藿香、艾叶、白芷等,均属于芳香中药。

香气成分是芳香中药的特征性成分,主要为挥发油,因此,又以“挥发油”“辟秽”为关键词通过 CNKI 检索,检索年限为数据库建库至 2023 年 10

月。共检索到 24 篇文献,结果显示与“黏膜免疫”等关键词呈现相关性。见图 1。

2.2 “芳香辟秽”理论载体物质及药性分析

2.2.1 芳香中药筛选 以“气香”为关键词检索《中国药典》2020 年版^[8],并参考相关文献报道^[9],筛选芳香中药,获取药材香气性状信息,共筛选出 113 味芳香中药。见表 1。

2.2.2 芳香中药归类及药性分析 将 113 味芳香中药按《中药学》进行归属类别及药性特征规律分析。分类排序前 3 依次为补虚药 15 个(补气药 5 个、补阳药 5 个、补阴药 3 个、补血药 2 个)、解表药 15 个(发散风寒药 11 个、发散风热药 4 个)和理气药 13 个;药性以温热为主,五味多为辛味、其次为苦味、甘味,归经主归脾、肝和肺经。见图 2。

2.3 “芳香辟秽”理论载体物质对鼻黏膜潜在生物效应机制分析

2.3.1 芳香中药香气成分及作用靶点分析 通过 TCMSP 数据库检索 113 味芳香中药的成分信息(珍珠草未检索到信息,剔除;五味子分别检索到南五味子和北五味子信息,分别进行统计分析)。依据相关文献对芳香成分构成的阐述,将属于萜烯类、萜

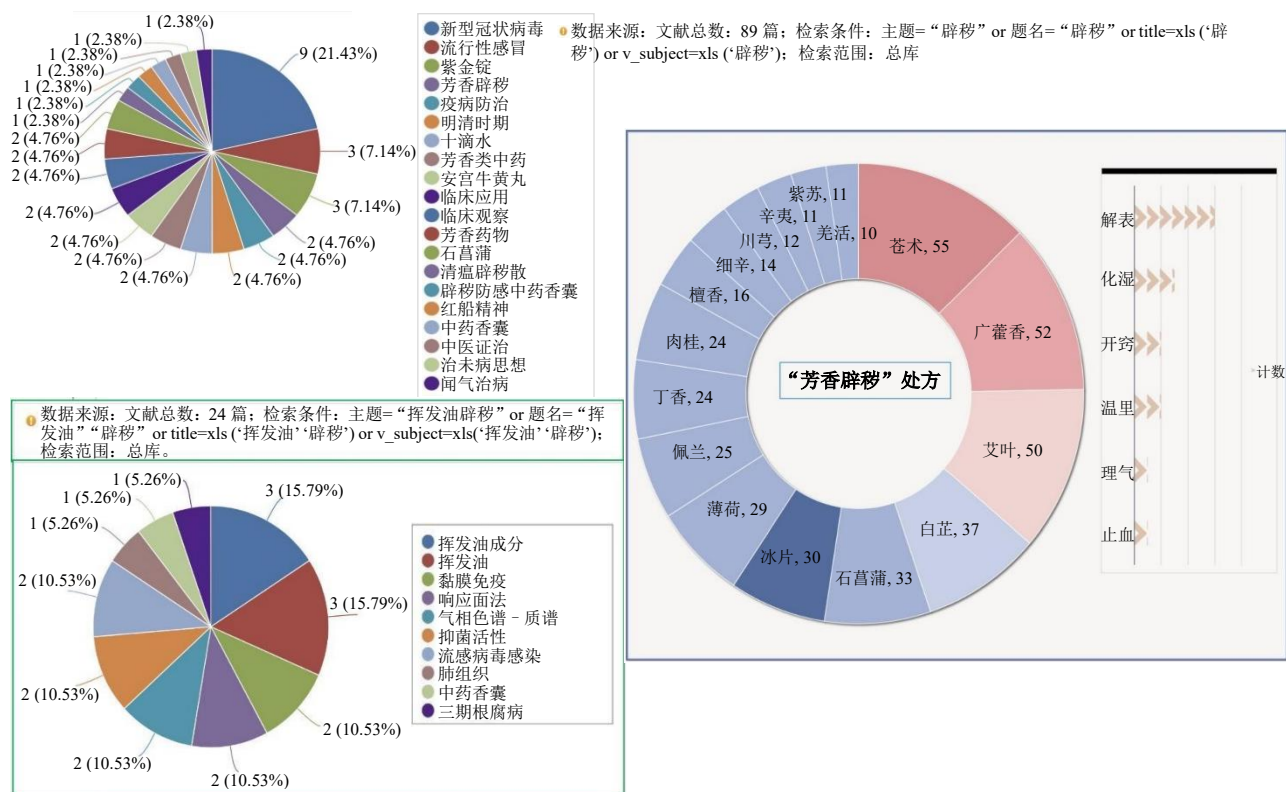


图 1 “芳香辟秽”的现代研究释义

Fig. 1 Interpretation of modern research on “fragrance to avoid filth”

表 1 芳香中药信息

Table 1 Information of aromatic traditional Chinese medicine

序号	药名	功效归属		药性			香气性状
		大类	小类	四气	五味	归经	
1	麻黄	解表药	发散风寒药	温	辛、微苦	肺、膀胱	气微香
2	桂枝	解表药	发散风寒药	温	辛、甘	肺、膀胱、心	气清香
3	生姜	解表药	发散风寒药	微温	辛	肺、脾、胃	气芳香而特殊
4	紫苏	解表药	发散风寒药	温	辛	肺、脾	气微香
5	香薷	解表药	发散风寒药	微温	辛	肺、脾、胃	气清香而浓
6	荆芥	解表药	发散风寒药	微温	辛	肺、肝	气芳香
7	羌活	解表药	发散风寒药	温	辛、苦	膀胱、肾	气香
8	白芷	解表药	发散风寒药	温	辛	肺、胃、大肠	气芳香
9	细辛	解表药	发散风寒药	温	辛	肺、心、肾	气辛香
10	藁本	解表药	发散风寒药	温	辛	膀胱	气浓香
11	辛夷	解表药	发散风寒药	温	辛	肺、胃	气芳香
12	薄荷	解表药	发散风热药	凉	辛	肺、肝	揉搓后有特殊清凉香气
13	菊花	解表药	发散风热药	微寒	甘、苦	肺、肝	气清香
14	柴胡	解表药	发散风热药	微寒	辛、苦	肺、肝、胆	气微香
15	淡豆豉	解表药	发散风热药	凉	辛、苦	肺、胃	气香
16	密蒙花	清热药	清热泻火药	微寒	甘	肝	气微香
17	金银花	清热药	清热解毒药	寒	甘	肺、心、胃	气清香
18	连翘	清热药	清热解毒药	微寒	苦	肺、心、小肠	气微香
19	野菊花	清热药	清热解毒药	微寒	辛、苦	心、肝	气芳香
20	四季青	清热药	清热解毒药	凉	苦、涩	肺、膀胱、大肠	气微清香
21	牡丹皮	清热药	清热凉血药	微寒	辛、苦	心、肝、肾	气芳香
22	赤芍	清热药	清热凉血药	微寒	苦	肝	气微香
23	青蒿	清热药	清虚热药	寒	辛、苦	肝、胆	气香特异
24	大黄	泻下药	攻下药	寒	苦	心包、脾、胃、肝、大肠	气清香
25	独活	祛风湿药	祛风寒湿药	微温	辛、苦	膀胱、肾	有特异香气
26	木瓜	祛风湿药	祛风寒湿药	温	酸	脾、肝	气微清香
27	海风藤	祛风湿药	祛风寒湿药	微温	辛、苦	肝	气香
28	寻骨风	祛风湿药	祛风寒湿药	平	辛、苦	肝	气微香
29	海桐皮	祛风湿药	祛风湿热药	平	辛、苦	肝	气微香
30	五加皮	祛风湿药	祛风湿强筋骨药	温	辛、苦	肝、肾	气微香
31	千年健	祛风湿药	祛风湿强筋骨药	温	辛、苦	肝、肾	气香
32	广藿香	化湿药	/	微温	辛	肺、脾、胃	气香特异
33	佩兰	化湿药	/	平	辛	肺、脾、胃	气芳香
34	苍术	化湿药	/	温	辛、苦	脾、胃、肝	气香特异
35	厚朴	化湿药	/	温	辛、苦	肺、脾、胃、大肠	气香
36	砂仁	化湿药	/	温	辛	脾、胃、肾	气芳香而浓烈
37	豆蔻	化湿药	/	温	辛	肺、脾、胃	气芳香
38	草豆蔻	化湿药	/	温	辛	脾、胃	气香
39	草果	化湿药	/	温	辛	脾、胃	有特异香气
40	香加皮	利水渗湿药	利水消肿药	温	辛、苦	心、肝、肾	有特异香气
41	茵陈	利水渗湿药	利湿退黄药	微寒	辛、苦	脾、胃、肝、胆	气清香或芳香
42	鸡骨草	利水渗湿药	利湿退黄药	凉	甘、微苦	胃、肝	气微香
43	珍珠草	利水渗湿药	利湿退黄药	凉	甘、苦	肺、肝	气微香
44	干姜	温里药	/	热	辛	肺、心、脾、胃、肾	气香、特异
45	肉桂	温里药	/	大热	辛、甘	心、脾、肝、肾	气香浓烈
46	吴茱萸	温里药	/	热	辛、苦	脾、胃、肝、肾	气芳香浓郁
47	小茴香	温里药	/	温	辛	脾、胃、肝、肾	有特异香气

表 1 (续)

序号	药名	功效归属		药性			香气性状
		大类	小类	四气	五味	归经	
48	丁香	温里药	/	温	辛	肺、脾、胃、肾	气芳香浓烈
49	高良姜	温里药	/	热	辛	脾、胃	气香
50	花椒	温里药	/	温	辛	脾、胃、肾	气香
51	胡椒	温里药	/	热	辛	胃、大肠	气芳香
52	荜澄茄	温里药	/	温	辛	膀胱、脾、胃、肾	气芳香
53	荜茇	温里药	/	热	辛	胃、大肠	有特异香气
54	陈皮	理气药	/	温	辛、苦	肺、脾	气香
55	青皮	理气药	/	温	辛、苦	胃、肝、胆	气香
56	枳实	理气药	/	微寒	辛、苦、酸	脾、胃	气清香
57	木香	理气药	/	温	辛、苦	脾、胃、大肠、胆、三焦	气香特异
58	沉香	理气药	/	微温	辛、苦	脾、胃、肾	气芳香
59	檀香	理气药	/	温	辛	肺、心、脾、胃	气清香, 燃烧时香气更浓
60	乌药	理气药	/	温	辛	肺、膀胱、脾、肾	气香
61	香附	理气药	/	平	辛、微甘、微苦	脾、肝、三焦	气香
62	佛手	理气药	/	温	辛、苦、酸	肺、脾、胃、肝	气香
63	香橼	理气药	/	温	辛、苦、酸	肺、脾、肝	气清香
64	玫瑰花	理气药	/	温	甘、微苦	脾、肝	气芳香浓郁
65	青木香	理气药	/	寒	辛、苦	胃、肝	气香特异
66	天仙藤	理气药	/	温	苦	脾、肝、肾	气清香
67	山楂	消食药	/	微温	甘、酸	脾、胃、肝	气微清香
68	使君子	驱虫药	/	温	甘	脾、胃	气微香
69	南瓜子	驱虫药	/	平	甘	胃、大肠	气香
70	侧柏叶	止血药	凉血止血药	寒	苦、涩	肺、脾、肝	气清香
71	降香	止血药	化瘀止血药	温	辛	脾、肝	气微香
72	艾叶	止血药	温经止血药	温	辛、苦	脾、肝、肾	气清香
73	川芎	活血化瘀药	活血止痛药	温	辛	心包、肝、胆	气浓香
74	郁金	活血化瘀药	活血止痛药	寒	辛、苦	肺、心、肝	气微香
75	姜黄	活血化瘀药	活血止痛药	温	辛、苦	脾、肝	气香特异
76	乳香	活血化瘀药	活血止痛药	温	辛、苦	心、脾、肝	气芳香
77	枫香脂	活血化瘀药	活血止痛药	平	辛、微苦	肺、脾	气香
78	红花	活血化瘀药	活血调经药	温	辛	心、肝	气微香
79	月季花	活血化瘀药	活血调经药	温	甘	肝	气清香
80	凌霄花	活血化瘀药	活血调经药	寒	甘、酸	心包、肝	气清香
81	刘寄奴	活血化瘀药	活血疗伤药	温	苦	心、脾、肝	气芳香
82	莪术	活血化瘀药	破血消癥药	温	辛、苦	脾、肝	气微香
83	前胡	化痰止咳平喘药	清化热痰药	微寒	辛、苦	肺	气芳香
84	紫苏子	化痰止咳平喘药	止咳平喘药	温	辛	肺、大肠	压碎有香气
85	紫菀	化痰止咳平喘药	止咳平喘药	温	辛、苦	肺	微有香气
86	款冬花	化痰止咳平喘药	止咳平喘药	温	辛、微苦	肺	气清香
87	满山红	化痰止咳平喘药	止咳平喘药	寒	辛、苦	肺、脾	气芳香而特异
88	柏子仁	安神药	养心安神药	平	甘	心、肾、大肠	气微香
89	灵芝	安神药	养心安神药	平	甘	肺、心、肝、肾	气微香
90	合欢皮	安神药	养心安神药	平	甘	肺、心、肝	气微香
91	冰片	开窍药	/	微寒	辛、苦	肺、心、脾	气清香
92	苏合香	开窍药	/	温	辛	心、脾	气芳香
93	石菖蒲	开窍药	/	温	辛、苦	心、胃	气芳香
94	人参	补虚药	补气药	微温	甘、微苦	肺、心、脾、肾	香气特异
95	党参	补虚药	补气药	平	甘	肺、脾	有特殊香气

表 1 (续)

序号	药名	功效归属		药性			香气性状
		大类	小类	四气	五味	归经	
96	白术	补虚药	补气药	温	甘、苦	脾、胃	气香
97	大枣	补虚药	补气药	温	甘	心、脾、胃	气微香
98	刺五加	补虚药	补气药	温	甘、微苦	肺、心、脾、肾	有特异香气
99	仙茅	补虚药	补阳药	热	辛	脾、肝、肾	气微香
100	续断	补虚药	补阳药	微温	辛、苦	肝、肾	气微香
101	补骨脂	补虚药	补阳药	温	辛、苦	脾、肾	气香
102	葫芦巴	补虚药	补阳药	温	苦	肾	气香
103	核桃仁	补虚药	补阳药	温	甘	肺、肾、大肠	味微香甜
104	当归	补虚药	补血药	温	辛、甘	心、脾、肝	有浓郁的香气
105	龙眼肉	补虚药	补血药	温	甘	心、脾	气微香
106	麦冬	补虚药	补阴药	微寒	甘、微苦	肺、心、胃	气微香
107	墨旱莲	补虚药	补阴药	寒	甘、酸	肝、肾	气微香
108	黑芝麻	补虚药	补阴药	平	甘	肝、肾、大肠	有油香气
109	五味子	收涩药	敛肺涩肠药	温	甘、酸	肺、心、肾	种子破碎后有香气
110	罂粟壳	收涩药	敛肺涩肠药	平	涩、酸	肺、肾、大肠	气清香
111	肉豆蔻	收涩药	敛肺涩肠药	温	辛	脾、胃、大肠	气香浓烈
112	覆盆子	收涩药	固精缩尿止带药	温	甘、酸	膀胱、肝、肾	气清香
113	蛇床子	攻毒杀虫止痒药	/	温	辛、苦	肾	气香

“/” 代表无章节分类。

“/” stands for no chapter classification.

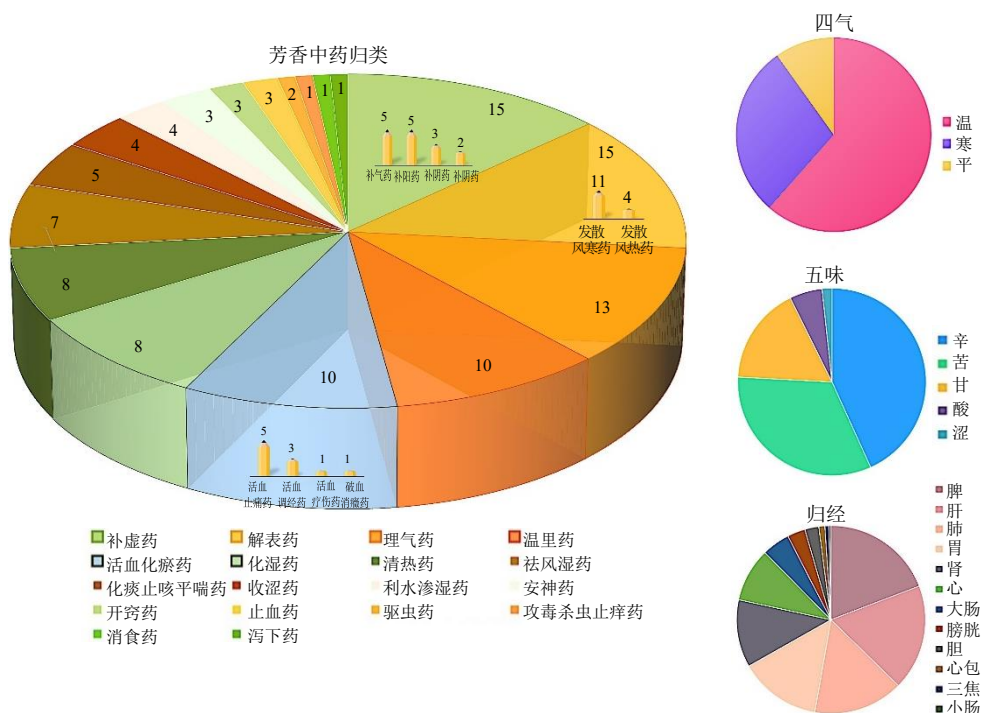


图 2 芳香中药归类及药性规律

Fig. 2 Classification and medicinal properties of aromatic traditional Chinese medicine

醇类、烃类、醇类、醛类、酮类、酚类、醚类、酯类、酸类、杂环类化合物等的化学成分汇总整理作为香气成分^[10-12]。通过 PubChem 数据库检索芳香中

药香气成分对应的 Canonical SMILES (线性结构表达式) 信息, 输入 FAFdrugs4, 以吸收、分布、代谢、排泄、毒性 (absorption, distribution, metabolism,

excretion, toxicity, ADMET) 信息预测具有药效特征的活性成分。

113 味中药共检索出 3 223 个香气成分, 其中具有药效特征的活性香气成分为 1 235 个, 关联中药 110 味 (筛除天仙藤、龙眼肉、合欢皮)。将芳香中药活性香气成分 Canonical SMILES 信息导入

STITCH、SwissTargetPrediction 和 SEA 数据库进行化合物靶点预测, 设定生物种类为“homo sapiens”, 条件设为“probability>0”。共预测出 1 235 个成分的 2 119 个靶点。构建“中药-成分-靶点”关联属性, 导入 Cytoscape_v3.6.0 软件, 获得“芳香中药-香气活性成分-靶点”网络并可视化, 见图 3。

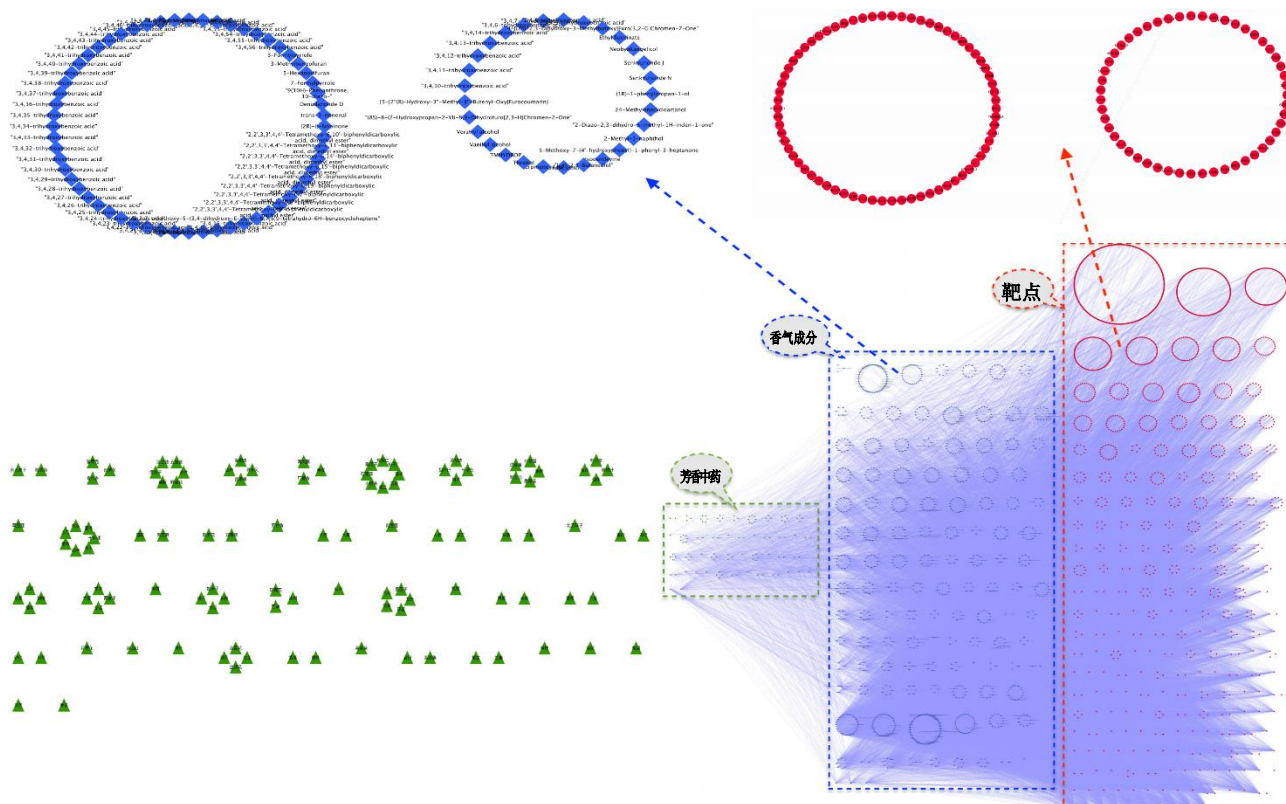


图 3 “芳香中药-香气活性成分-靶点”网络

Fig. 3 Network of “aromatic traditional Chinese medicine-aroma active component-target”

2.3.2 芳香中药活性香气成分靶点关联生物效应分析 将芳香中药活性香气成分靶点导入 Metascape 数据库, 设置筛选条件为 $P<0.01$, 错误发现率 (false discovery rate, FDR) <0.01 , 进行靶点和生物过程筛选。共识别成人类的基因靶点 2 077 个, 这些靶点与与癌症通路、激素调节、神经活性配体-受体相互作用、对外生素刺激的反应、细胞对有机氮化合物和有机环状化合物的反应、循环系统过程、羧酸代谢过程、蛋白磷酸化过程、细胞对脂质的反应、炎症反应、分泌的调节等生物过程相关, 主要定位在肝脏、肺脏、小肠、脾脏、肾脏、骨髓、胸腺和心脏等组织上。

以度值、介数中心度值、接近中心度值为参照, 筛选“芳香中药-香气活性成分-靶点”网络中排名前 10 的成分作为核心香气成分, 依次为木犀草素

(luteolin)、山柰酚 (kaempferol)、5,8-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮 (5,8-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone)、伞形花内酯 (skimmetin)、胡椒酚 (chavicol)、5,7-二羟基香豆素 (5,7-dihydroxycoumarin)、和厚朴酚 (honokiol)、厚朴酚 (magnolol)、苏荠苎黄酮 (moslosooflavone)、6-去氢姜酮 (6-dehydrogingerdione)。见图表 2 和图 4。

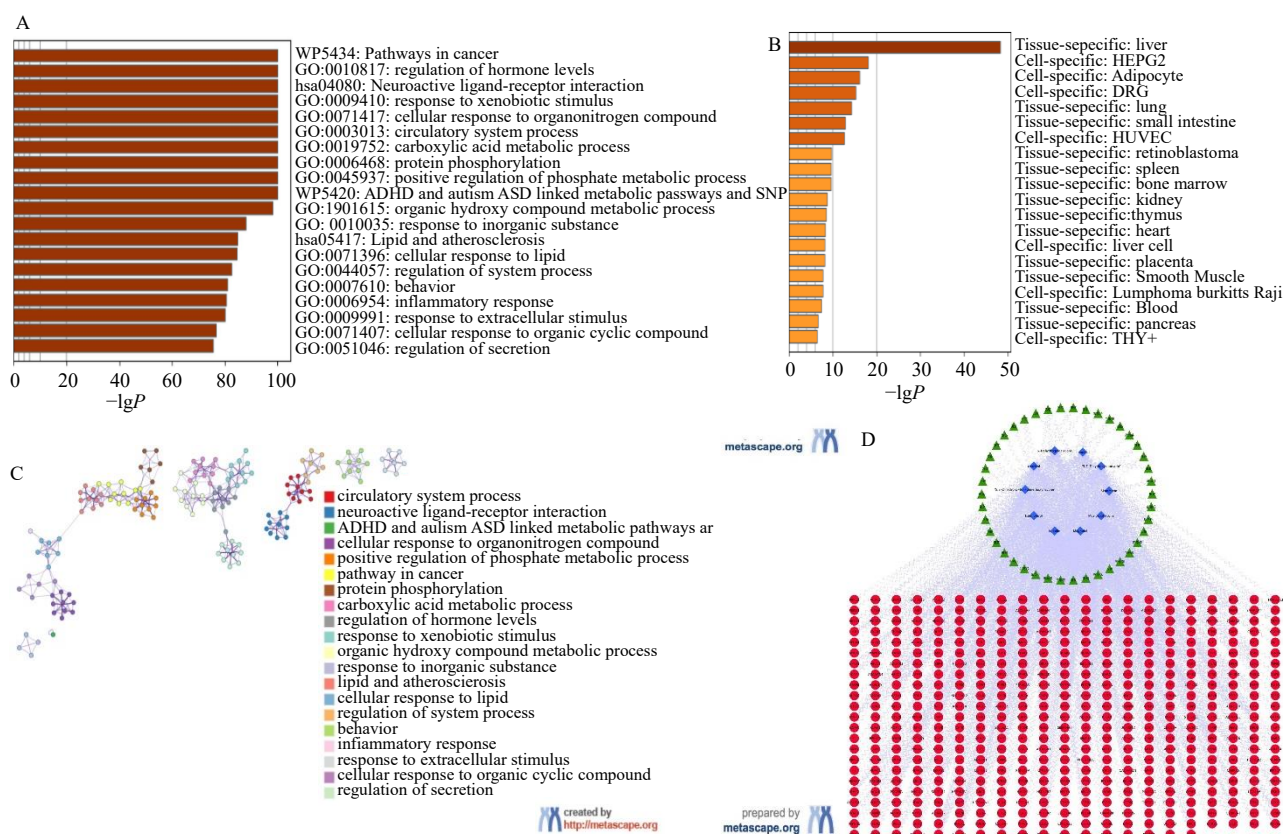
2.3.3 芳香中药活性香气成分对鼻黏膜的潜在作用及关联防御效应分析 通过 DisGeNET、GeneCards 数据库, 以“nasal mucosa”为关键词, 检索鼻黏膜的靶点, 设置筛选条件为 relevance score >1 , 汇总去重复后共获得 3 652 个靶点。将芳香中药香气成分靶点与鼻黏膜的靶点取交集, 获得 983 个交集靶点。

将 983 个交集靶点导入 Metascape 数据库, 得

表 2 芳香中药核心香气成分信息

Table 2 Information of core aromatic components of aromatic Chinese medicine

序号	化合物名称	分类	分子式	Canonical SMILES 表达式	网络拓扑数据		
					介数中心度	接近中心度值	度
1	木犀草素 (luteolin)	黄酮类	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O	0.004 5	0.375 9	117
2	山奈酚 (kaempferol)	黄酮类	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O	0.003 5	0.375 3	128
3	5,8-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮 (5,8-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone)	黄酮类	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	COC1=C(C(=C2C(=C1O)C(=O)C=C(O2)C3=CC=CC=C3)O)OC	0.002 7	0.375 3	111
4	伞形花内酯 (skimmetin)	香豆素类	C ₉ H ₆ O ₃	C1=CC(=CC2=C1C=CC(=O)O2)O	0.003 5	0.374 0	114
5	胡椒酚 (chavicol)	苯酚类	C ₉ H ₁₀ O	C=CCC1=CC=C(C=C1)O	0.004 4	0.373 9	111
6	5,7-二羟基香豆素 (5,7-dihydroxycoumarin)	香豆素类	C ₉ H ₆ O ₄	C1=CC(=O)OC2=CC(=CC(=C21)O)O	0.003 2	0.372 5	111
7	和厚朴酚 (honokiol)	木脂素类	C ₁₈ H ₁₈ O ₂	C=CCC1=CC(=C(C=C1)O)C2=CC(=C(C=C2)O)CC=C	0.002 6	0.372 5	110
8	厚朴酚 (magnolol)	木脂素类	C ₁₈ H ₁₈ O ₂	C=CCC1=CC(=C(C=C1)O)C2=C(C=CC(=C2)CC=C)O	0.003 4	0.371 9	108
9	苏芥苣黄酮	黄酮类	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	COC1=C(C2=C(C(=C1)O)C(=O)C=C(O2)C3=CC=CC=C3)OC	0.003 9	0.371 0	109
10	6-去氢姜酮 (6-dehydrogingerdione)	酮类	C ₁₇ H ₂₂ O ₄	CCCCC(=O)C=C(C=CC1=CC(=C(C=C1)O)OC)O	0.002 5	0.371 0	110



A-靶点生物功能富集分析; B-靶点生物定位富集分析; C-靶点生物过程富集分析; D-“中药-核心成分-靶点”网络, 红色为靶点, 蓝色为核心成分, 绿色为中药。

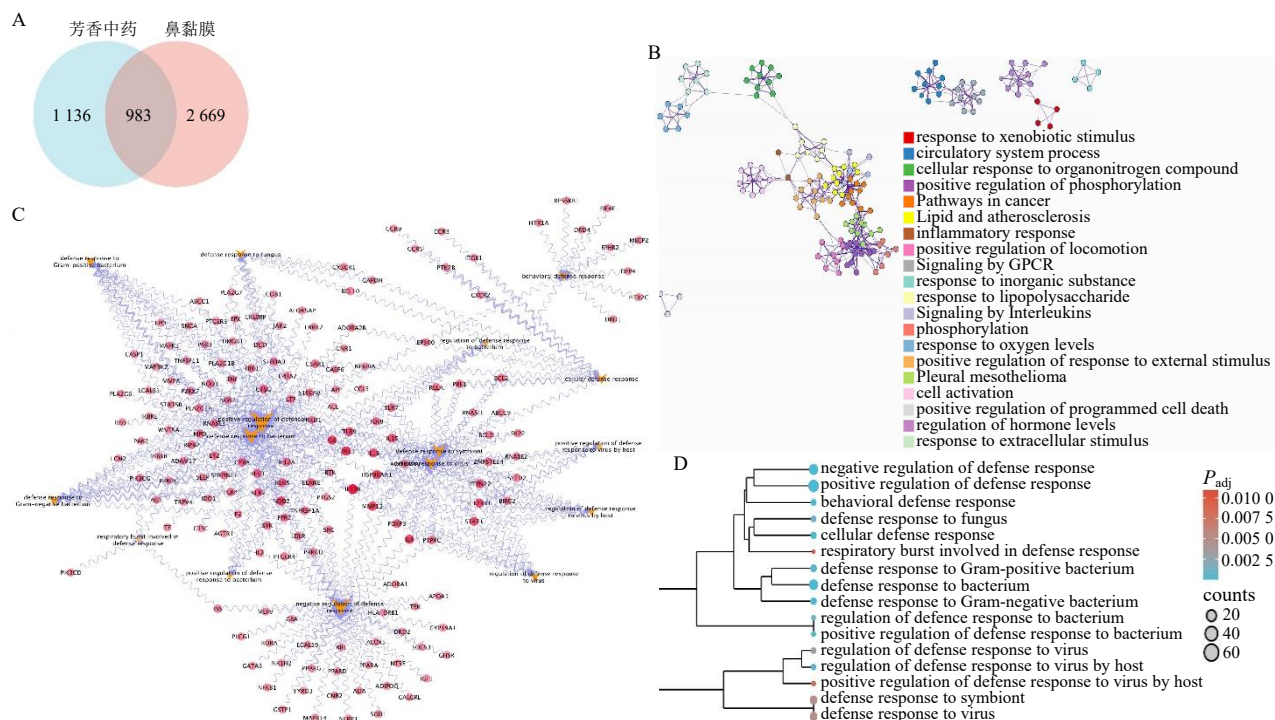
A-enrichment analysis of biological functions of targets; B-enrichment analysis of biological localization of targets; C-enrichment analysis of biological processes of targets; D-network of “traditional Chinese medicine-core component-target”, red is target, blue is core component, and green is Chinese medicine.

图 4 芳香中药香气成分生物效应及“中药-核心成分-靶点”网络

Fig. 4 Biological effects of aromatic components in aromatic traditional Chinese medicine and network of “traditional Chinese medicine-core component-target”

到 4 433 个基因本体 (gene ontology, GO) 分析条目, 以 “defense” 为关键词筛选与防御相关的生物

过程, 共筛选出 16 条相关过程, 关联 164 个靶点。见图 5。



A-交集靶点数目; B-靶点生物过程富集分析; C-“防御过程-靶点”网络, 橙色代表防御过程, 红色代表靶点; D-防御过程聚类分析。

A-counts of intersecting targets; B-enrichment analysis of biological processes of intersecting targets; C-network of “defensive process-target”, orange is defensive process, red is target; D-cluster analysis of defensive process.

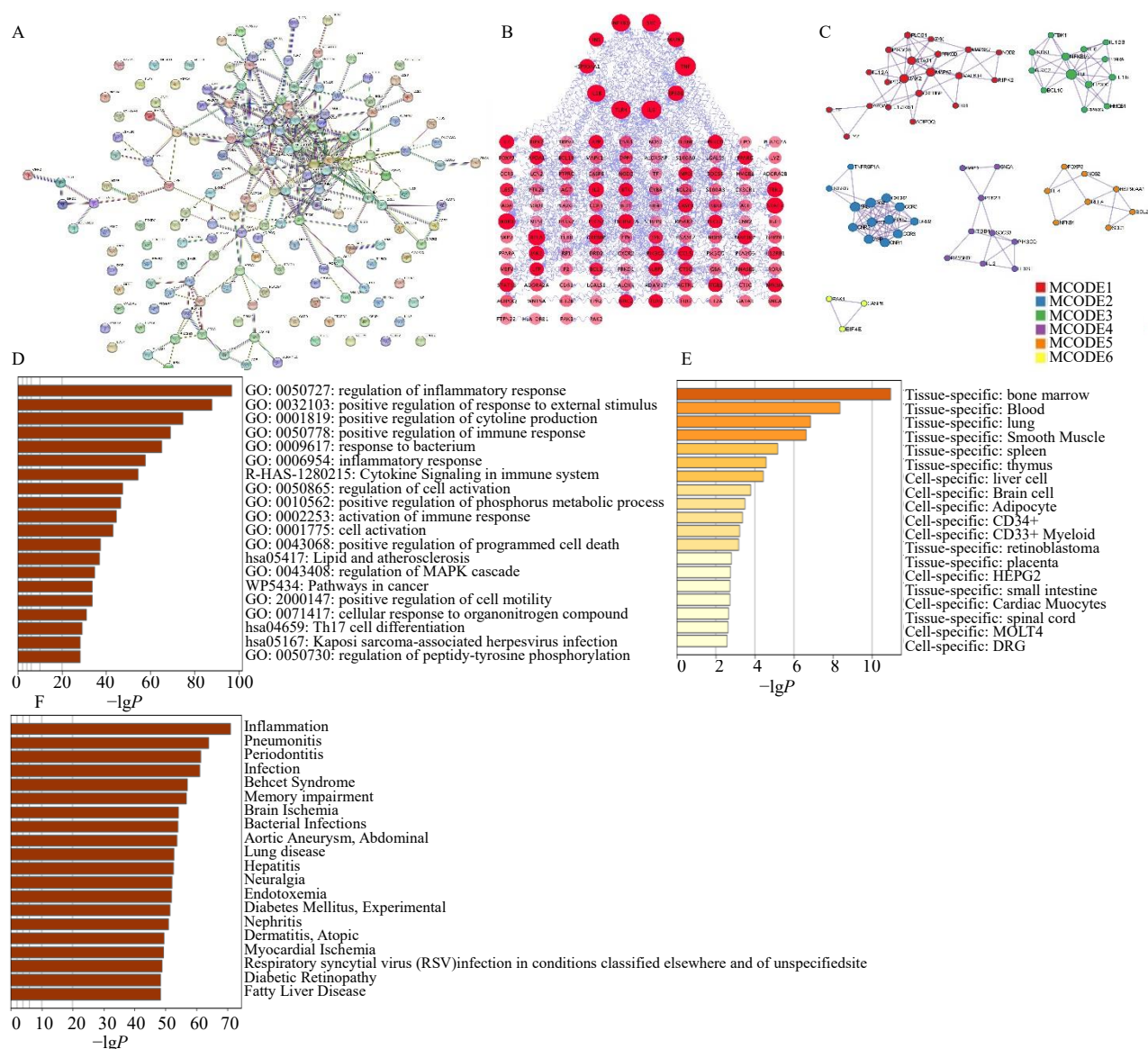
图 5 芳香中药香气成分对鼻黏膜的潜在作用及关联防御效应分析

Fig. 5 Analysis of potential effect of aromatic components in aromatic traditional Chinese medicines on nasal mucosa and its related defense effect

将防御过程关联的 164 个靶点导入 String 数据库, 以 interaction score 为 0.900 获取靶点蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI), 共获取紧密相关靶点 124 个, 导入 Metascape 数据库分析获得生物功能和生物定位信息。结果显示, 防御过程关联靶点与炎症反应的调节 (regulation of inflammatory response)、对外界刺激反应的正调节 (positive regulation of response to external stimulus)、细胞因子产生的正调节 (positive regulation of cytokine production)、免疫反应的正调节 (positive regulation of immune response)、对细菌的反应 (response to bacterium)、炎症反应 (inflammatory response)、免疫系统中的细胞因子信号传导 (cytokine signaling in immune system)、细胞激活的调节 (regulation of cell activation)、磷代谢过程的正调节 (positive regulation of phosphorus metabolic process)、免疫反

应的激活 (activation of immune response) 等生物过程和通路相关。生物定位主要是骨髓、血液、肺脏、平滑肌、脾脏、胸腺等组织和免疫细胞; 主要在炎症、肺炎、牙周炎、感染、贝切特综合征、记忆损害、脑缺血、细菌感染、腹主动脉瘤、肺部疾病、肝炎、神经痛、内毒素血症、实验性糖尿病、肾炎性皮炎、特异性心肌缺血、分类于他处且位置不明的呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 感染、糖尿病性视网膜病、脂肪肝病等疾病的治疗发挥作用。见图 6-A。

2.3.4 芳香中药香气成分作用于鼻黏膜发挥防御效应的关键靶点与机制分析 将防御过程关联的 124 个紧密相关靶点的 PPI TSV 文件导入 Cytoscape_v3.6.0 软件进行网络拓扑分析并可视化, 以度值、介数中心度值、接近中心度值为参照, 筛选排名前 10 的靶点作为关键靶点, 依次为肿瘤坏死因



A-防御过程靶点的 STRING 数据库 PPI 网络; B-防御过程关键靶点分析, 颜色越深, 图形越大则网络关联度越高; C-METASCAPE 数据库 PPI 网络; D-防御过程靶点生物功能富集分析; E-防御过程靶点生物定位富集分析; F-防御过程靶点关联疾病富集分析。

A-PPI network of targets in defensive process by STRING database; B-analysis of key targets in defensive process, the darker the color, the larger the graph, the higher the network relevance; C-PPI network by METASCAPE database; D-enrichment analysis of biological functions of targets in defensive process; E-enrichment analysis of biological localization of targets in defensive process; F-enrichment analysis of targets related diseases in defensive process.

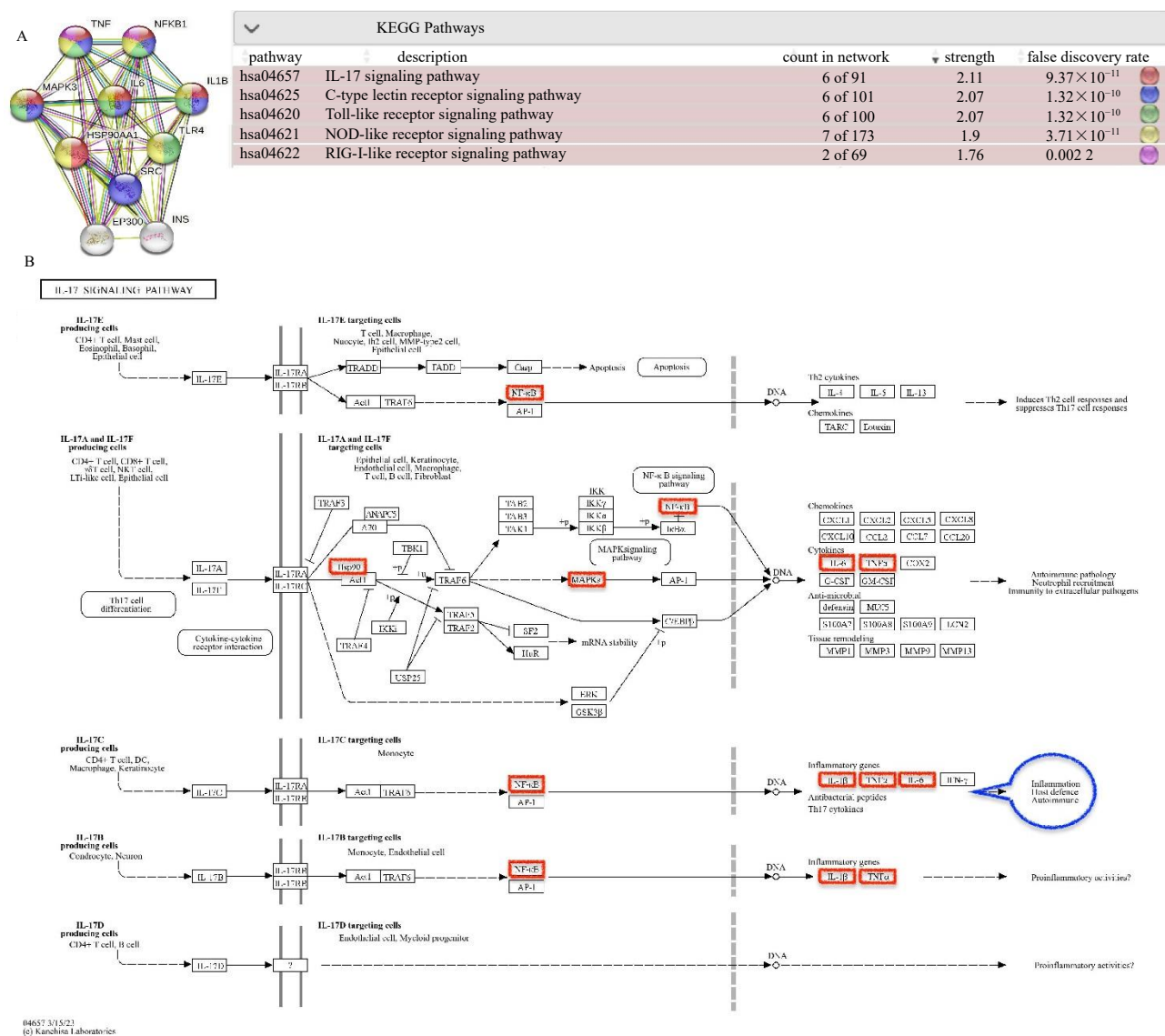
图 6 芳香中药香气成分对鼻黏膜的潜在防御效应的生物功能分析

Fig. 6 Biological function analysis of potential defensive effect of aromatic components in aromatic traditional Chinese medicine on nasal mucosa

子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL6)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (proto-oncogene tyrosine-protein kinase, SRC)、胰岛素 (insulin, INS)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、核因子 κ B p105 亚基 (nuclear factor-kappa-B p105 subunit, NFKB1)、组蛋白乙酰转移酶 p300

(histone acetyltransferase p300, EP300)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL1B)、有丝分裂原激活蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、热休克蛋白 HSP 90- α (heat shock protein HSP 90-alpha, HSP90AA1), 见图 6-B。关键靶点与 IL17 信号通路 (IL-17 signaling pathway)、C 型凝集

I-like receptor signaling pathway) 等通路密切相关。关键靶点中 6 个靶点 (TNF、IL6、NFKB1、IL1B、MAPK3、HSP90AA1) 与 IL-17 信号通路相关, 故而选择该通路效应, 即以 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 为效应分子作进一步分析验证。见图 7。



A-关键靶点映射机制通路分析; B-关键靶点在 IL-17 信号通路中效应分析。
A-pathway analysis of key target mapping mechanism; B-effect analysis of key targets in IL-17 signaling pathway.

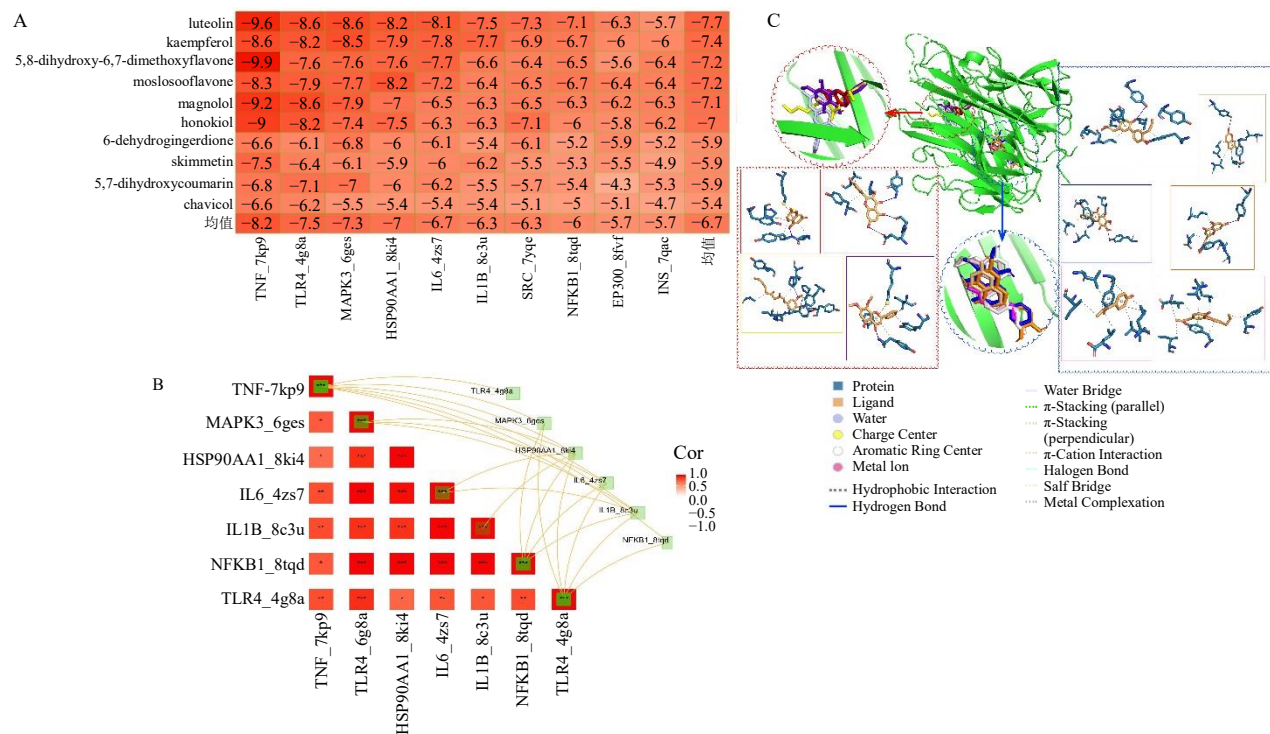
图 7 芳香中药香气成分对鼻黏膜的潜在防御效应的关键机制通路分析

Fig. 7 Pathway analysis on key mechanism of potential defensive effect of aromatic components in aromatic traditional Chinese medicine on nasal mucosa

体结构，并用 PyMOL 软件对其进行去除水分子、分离蛋白和小分子处理；通过 PDB 数据库中对应蛋白晶体的链接文献提供结合位点信息，计算分子对接中心位置的坐标 (X, Y, Z)，分别为 TNF_7kp9 ($-15.624, -17.254, 20.871$)、TLR4_4g8a ($-8.127,$

-2.617, -54.619)、MAPK3_6ges (53.846, 18.980, 30.899)、HSP90AA1_8ki4(-16.279, 15.291, 1.858)、IL6_4ZS7 (22.163, 57.853, 23.911)、IL1B_8c3u (-9.210, -4.909, -63.079)、SRC_7yqe (55.405, -16.501, -35.943)、NFKB1_8tqd (2.000, 2.300, -10.000)、EP300_8fvf (-0.750, 15.823, -0.631)、INS_7qac (-6.753, -22.856, 5.351)。应用 AutoDock vina 软件进行分子对接, 对接参数为 Grid size: $X=100$ 、 $Y=100$ 、 $Z=100$, $Spacing=0.375$, $Num_modes=10$ 。将结合最好的结果保存为 pdb 文件, 导入 PLIP 网站确定结合位点, 并下载 Pymol 格式的结果文件, 运用 PyMOL 软件进行对接结果的可

视化。结果显示, 芳香中药核心香气成分与“芳香辟秽”关键靶点具有较好的结合性能 (<-5.0 kcal/mol, 1 kcal= 4.2 kJ)^[13], 见图 8-A。进一步通过 Spearman 相关性分析呈现靶点间关系, 结果显示核心靶点间具有高度正相关 ($0.5 \leq |r| < 0.8$), 尤其 TNF 与其他靶点呈现强正相关 (图 8-B), 作为验证结果标示靶点进行结合位点可视化展示。在结合位点图中可见核心成分在 TNF 的螺旋缝隙中重叠在一起, 具有相似的结合构象, 多与酪氨酸 (Tyr)、缬氨酸 (Val)、脯氨酸 (Pro)、谷氨酸 (Glu)、异亮氨酸 (Ile)、赖氨酸 (Lys) 等通过疏水相互作用、氢键、 π 堆叠等方式与芳香环结合, 见图 8-C。



A-分子对接分数热图; B-靶点相关性分析; C-分子对接结构图和结合位点图。

A-numerical thermogram of molecular docking; B-correlation analysis of key targets; C-diagram of molecular docking structure and binding site.

图 8 芳香中药核心香气成分与鼻黏膜防御效应关键靶点分子对接分析

Fig. 8 Molecular docking analysis of core aromatic components in aromatic traditional Chinese medicines and key targets of nasal mucosal defense effect

2.4 艾叶、广藿香挥发油对免疫低下大鼠鼻黏膜屏障防御效应的实验验证

2.4.1 动物分组、模型制备及给药 将 32 只大鼠分为空白组、模型组、艾叶组和广藿香组, 每组 8 只。除空白组外, 其他各组采用冷热循环刺激制备免疫功能低下模型^[14]。按照《中国药典》2020 年版四部通则 2204 挥发油测定法中水蒸气蒸馏法分别提取艾叶、广藿香挥发油, 艾叶挥发油得率 0.698%,

广藿香挥发油得率为 0.895%。经 GC-MS 测定, 艾叶挥发油中主要成分为醇类 (质量分数 41.386%) 和烯类 (质量分数 53.819%); 含量最高的是桉叶油醇, 质量分数为 17.621%, 其次为 γ -萜品烯, 质量分数为 6.881%。广藿香挥发油主要成分为醇类 (质量分数 17.645%) 和烯类 (质量分数 59.545%); 含量最高的是广藿香醇, 占挥发油总量的 14.798%。将各组大鼠置入动物气溶胶烟雾染毒暴露系统的

鼻腔给药装置中,分别将艾叶和藿香组挥发油 1 mL 滴入气溶胶发生器中形成气溶胶,浓度保持在 3.8 mg/m³,进行口鼻雾化给药,雾化速度为 0.2 mL/min^[15],每只动物给药时间 30 s。每天给药 1 次,连续给药 7 d,模型组和空白组同法给予蒸馏水雾化吸入。

2.4.2 样本采集及指标检测 第 7 天给药后,迅速断颈处死大鼠,用微量加样器吸取无菌 PBS100 μL,分别反复冲洗鼻腔 3 次,搜集冲洗液,3000 r/min 离心 10 min,取上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书测定 TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ 含量。各组大鼠 ip 1 mL 0.5%戊巴比妥钠溶液麻醉,股动脉取血,3 000 r/min 离心 15 min,低温静置 15 min 后,取上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书测定 IgA、IgG、IgG1、IgG2a 的水平。

在冰浴下剥离大鼠鼻黏膜组织,免疫组化法检测鼻黏膜上皮细胞紧密黏连蛋白(claudin-1、claudin-4、claudin-7、occludin、ZO-1)及免疫细胞的表达。TNFAIP2 标记微褶细胞(M 细胞),CD56 标记自然杀伤细胞(NK 细胞),CD68 标记巨噬细胞,CD11c 标记树突状细胞(DC 细胞)。40×物镜下随机选择 3 个以上视野拍照,并应用 Image J 软件分析待测抗体蛋白表达量。

2.4.3 统计学方法 实验数据采用 SPSS 22.0 统计软件分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示数据结果,采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行组间数据比较。

2.4.4 对免疫低下大鼠鼻黏膜紧密黏连蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组大鼠鼻黏膜 claudin-1、claudin-4、claudin-7、occludin、ZO-1 蛋白表达水平均显著下调($P < 0.05$ 、0.01)。与模型组比较,艾叶组大鼠鼻黏膜 claudin-1、claudin-4、claudin-7、occludin、ZO-1 蛋白表达水平均显著上调($P < 0.05$ 、0.01、0.001);广藿香组大鼠鼻黏膜 claudin-4、claudin-7、occludin、ZO-1 蛋白表达水平均显著上调($P < 0.05$ 、0.01),claudin-1 有升高的趋势,但与模型组比较差异无统计学意义。见图 9。

2.4.5 对免疫低下大鼠鼻黏膜免疫细胞表达的影响 与空白组比较,模型组大鼠鼻黏膜 M 细胞、巨噬细胞、DC 细胞、NK 细胞表达水平均显著下调($P < 0.05$);与模型组比较,艾叶组大鼠鼻黏膜 M 细胞、巨噬细胞、DC 细胞、NK 细胞表达水平均明显上调($P < 0.05$ 、0.01、0.001),广藿香组大鼠鼻黏膜巨噬细胞、DC 细胞表达水平均明显上调

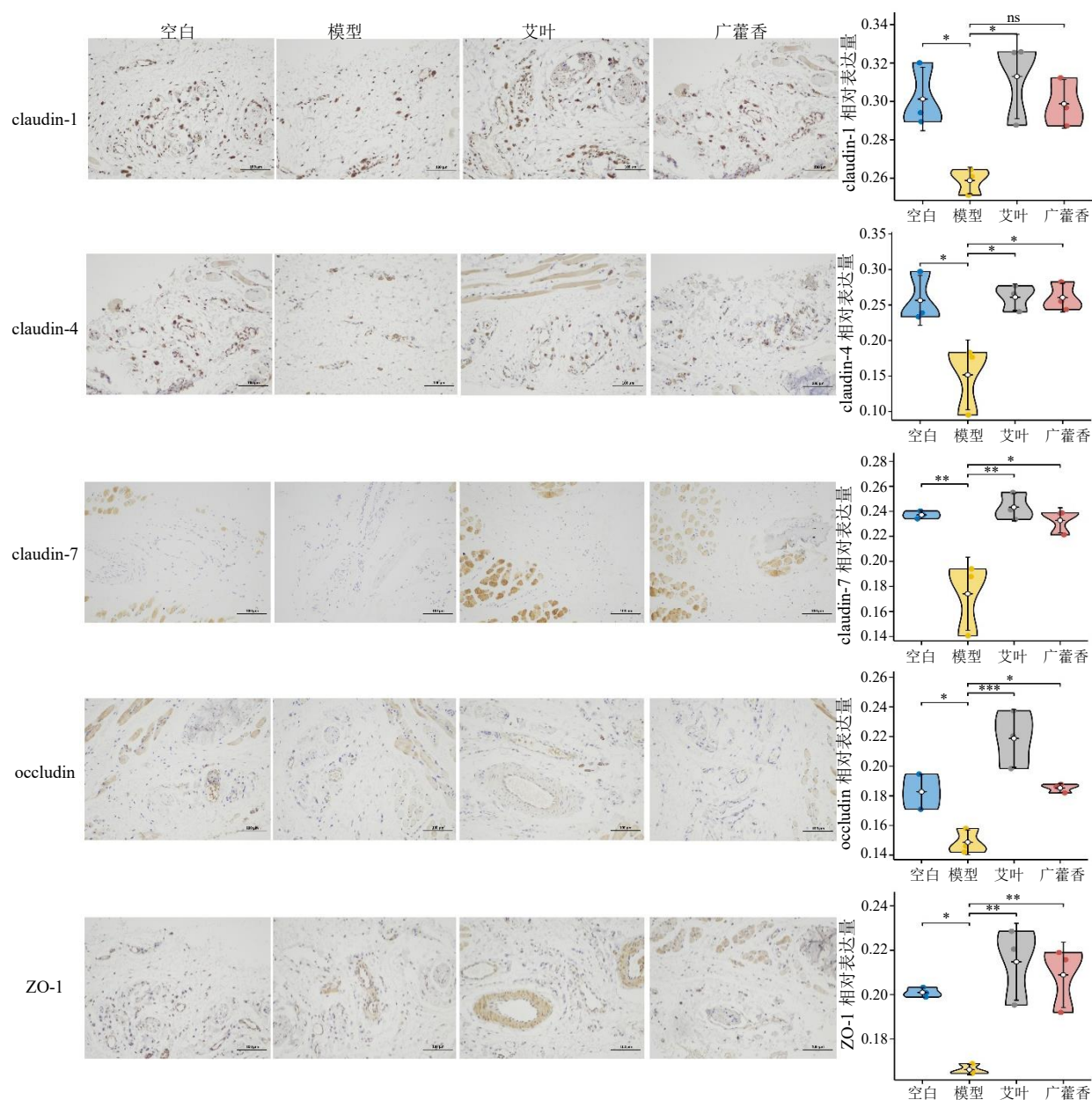
($P < 0.05$ 、0.01),M 细胞、NK 细胞有升高的趋势,但与模型组比较差异无统计学意义。见图 10。

2.4.6 对免疫低下大鼠鼻腔灌洗液 TNF-α、IL-6、IL-1β、IFN-γ 含量的影响 与空白组比较,模型组大鼠鼻腔灌洗液中 TNF-α、IL-6、IL-1β、IFN-γ 的水平均明显下调($P < 0.05$ 、0.01);与模型组比较,艾叶组 TNF-α、IL-1β、IFN-γ 水平均明显升高($P < 0.05$ 、0.01),IL-6 水平有所升高,但与模型组比较差异无统计学意义;广藿香组 IFN-γ 明显升高($P < 0.01$),TNF-α、IL-6 和 IL-1β 也有所升高,但与模型组比较差异无统计学意义。见图 11。

2.4.7 对免疫低下大鼠血清 IgA、IgG、IgG1、IgG2a 含量的影响 与空白组比较,模型组大鼠血清 IgA、IgG、IgG1、IgG2a 的水平均明显下调($P < 0.01$ 、0.001)。与模型组比较,艾叶组 IgA、IgG、IgG1、IgG2a 水平均明显升高($P < 0.05$ 、0.01);广藿香组 IgG1、IgG2a 水平均明显升高($P < 0.05$ 、0.01),IgA、IgG 也有所升高,但与模型组比较差异无统计学意义。见图 12。

3 讨论

“芳香辟秽”是中医独具特色的疾病防治理论^[16],而中药则是中医防病治病的物质^[9]，“芳香”指芳香中药,如《本草纲目》专列芳香篇,收录芳香中药 127 种,详细记载草木类 35 种,芳草类 56 种^[17]。据《说文解字》注解:“芳”指草木之香;《春秋传》亦云:“黍稷馨香”,意指芳香乃天然草木谷物所散发的香气,故而“芳香辟秽”理论发挥作用的物质基础即在于芳香中药的香气,正如《本草经疏》所述:“芳香之气,能避一切恶邪”。“辟秽”作为“芳香辟秽”的主要功效,其含义在古籍中亦有明确阐述。《说文解字》注解“辟”为“法也”,指通过某种方式节制或避免;《玉篇》则言“秽,不洁也”,即指不洁之物,因此“辟秽”即指通过特定方式将秽浊不洁之物从口鼻等部位避开(防御)。中医理论认为,鼻主司嗅觉,鼻窍通利则能感知香臭,故鼻在“芳香辟秽”中发挥着关键作用。同时,鼻作为肺之窍,与外界相通,既是邪气侵入的主要途径,也是防御的门户。《类经·论治类》指出:“气通于鼻,鼻连于脑中,流布诸经,令人相染矣。”《素问·刺法论》亦云:“不相染者……避其毒气,天牝(鼻)从来,复得其往,气出于脑,即不邪干。”这表明,中医“芳香辟秽”理论在于通过嗅闻芳香辛散之气,使其“纳鼻而传十二经”,从而达到“未病



* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; ns-差异无统计学意义; 下图同。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; ns-difference was not statistically significant; same as below figures.

图 9 艾叶、广藿香挥发油对大鼠鼻黏膜紧密黏连蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3; \times 200$)

Fig. 9 Effects of volatile oils from *Artemisiae Argyi Folium* and *Pogostemonis Herba* on expression of tight adhesion proteins in nasal mucosa of rats ($\bar{x} \pm s, n = 3; \times 200$)

而防避之”的效果^[18]。《神农本草经百种录》曰：“香者气之正，正气盛则除邪辟秽也”，揭示了扶助正气作为“芳香辟秽”理论之核心作用机制。

通过对 CNKI 平台的相关文献的主题关键词进行可视化分析，“芳香辟秽”理论的现代应用的特征与规律得以呈现^[19]。结果显示，香囊是“芳香辟秽”理论的主要应用形式，承载着这一理论的实践意

义。如在新型冠状病毒疫情发生以来，国家和一些地方卫生健康委员会推荐采用包括熏蒸、艾灸和佩戴香囊等多种措施防治新型冠状病毒肺炎取得了一定的效果^[20]。芳香中药作为其发挥作用的重要载体物质，体现了“香者”在防病治病中的独特作用，苍术、广藿香、艾叶、白芷等为代表药物。国外也有文献报道芳香类植物具有防治新型冠状病毒的

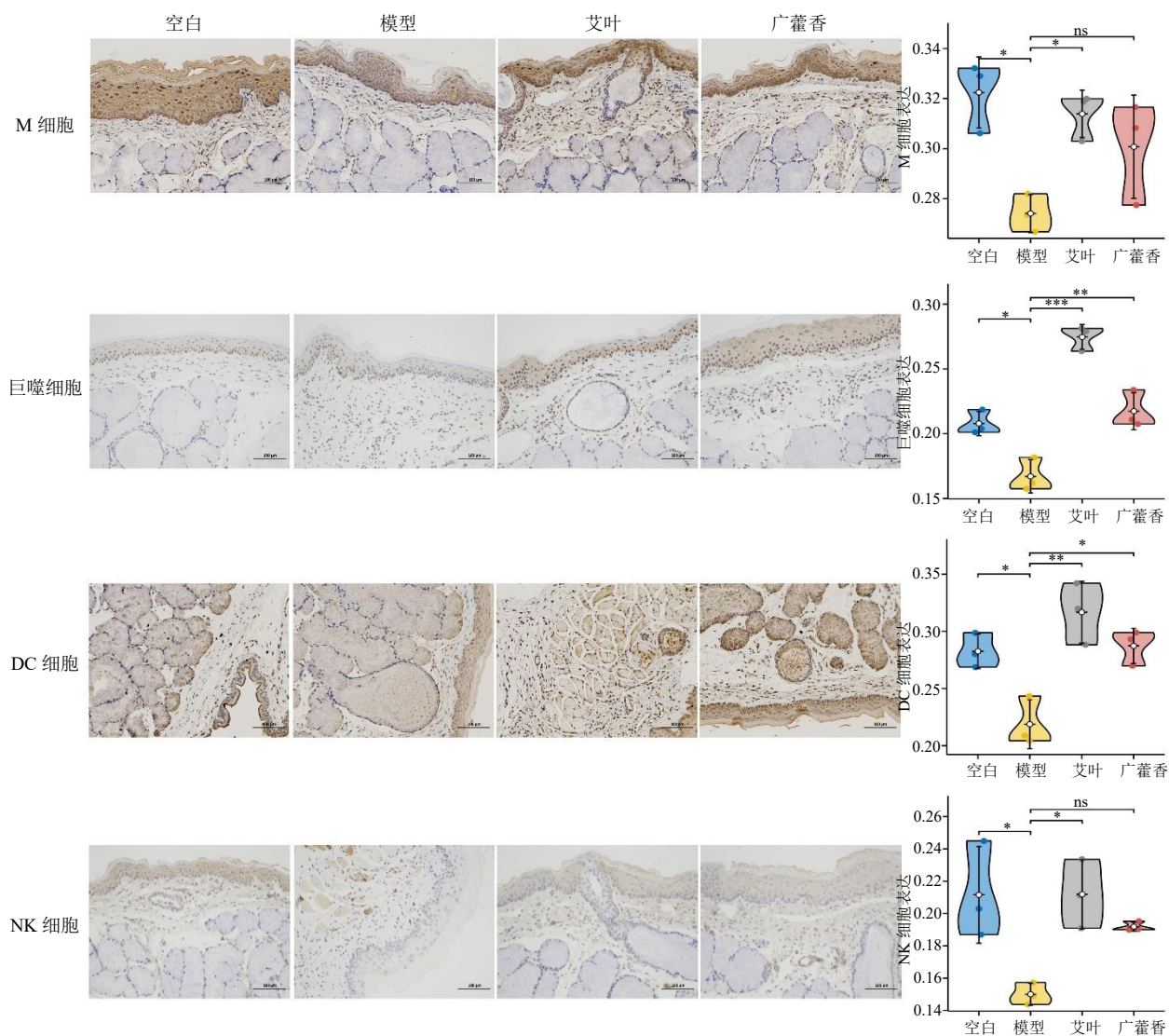


图 10 艾叶、广藿香挥发油对大鼠鼻黏膜免疫细胞表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3; \times 200$)

Fig. 10 Effect of volatile oil from *Artemisiae Argyi Folium* and *Pogostemonis Herba* on expression of immune cells in nasal mucosa immune cells of rats ($\bar{x} \pm s, n=3; \times 200$)

作用^[21-22], 芳香中药能干预新型冠状病毒的发生发展已成为共识^[10]。可见“芳香辟秽”理论在现代医学应用的背景下, 充分展示其防治疾病的优势。芳香中药的芳香成分是香气的物质基础, 其中挥发油即芳香油主要为芳香族化合物和萜类及其复杂含氧衍生物, 可能是“芳香辟秽”的主要活性成分^[23-24]。在文献分析中, 还显示挥发油的作用途径与黏膜免疫关系紧密, 与“芳香辟秽”理论的作用部位相匹配即为鼻黏膜免疫。现代医学认为免疫系统是人体抵抗病原微生物的重要防线, 其功能的强弱决定了人体的患病状况和预后情况^[25], 中医学用“正气”代表人体的机能活动(包括脏腑、经络、气血等功能)、适应能力和抗病康复能力^[26], 可见正气即免疫

力, 因此, 中医“芳香辟秽”理论中提到的“除邪辟秽”不仅是对病邪的消除, 也是对人体内外环境的整治, 强调了中西医学关于免疫防御理论之间的相互映衬, 从而也印证了《神农本草经百种录》所说:“香者气之正, 正气盛则除邪辟秽也”。综上所述, “芳香辟秽”理论相关现代研究提示其可能通过鼻黏膜发挥扶助正气(增强免疫)、趋避邪气(防病)的作用, 需进一步的理论和实验证据。

中药的药性是指中药与疗效有关的性质和性能^[9], 对于芳香中药的药性分析, 有助于理解“芳香辟秽”理论应用的实际内涵。基于香气性状共筛选出的 113 味芳香中药主要归属于解表药、补虚药和理气药。解表药以疏风散邪为主, 配伍补虚药以

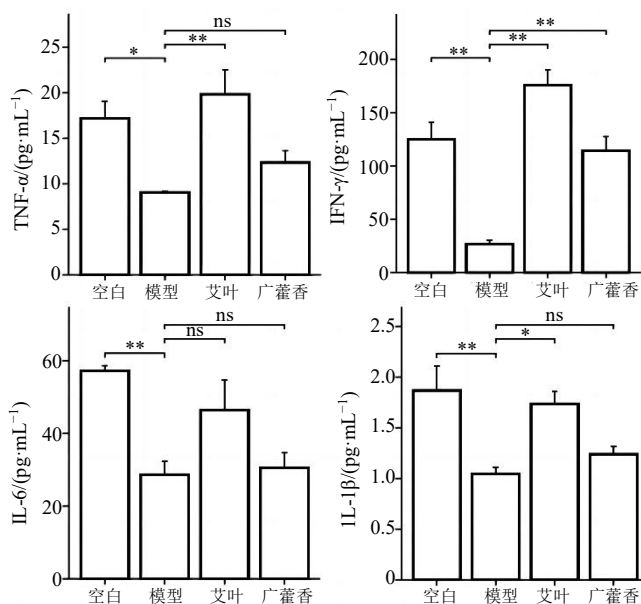


图 11 艾叶、广藿香挥发油对鼻腔灌洗液中 IL-1β、IL-6、TNF-α、IFN-γ 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 11 Effects of volatile oils from *Artemisiae Argyi Folium* and *Pogostemonis Herba* on contents of IL-1β, IL-6, TNF-α and IFN-γ in nasal lavage fluid of rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

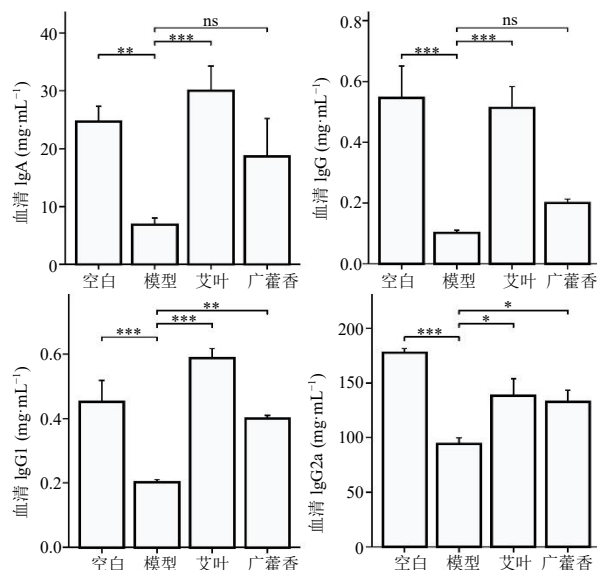


图 12 艾叶、广藿香挥发油对大鼠血清中 IgA、IgG、IgG1、IgG2a 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 12 Effects of volatile oils from *Artemisiae Argyi Folium* and *Pogostemonis Herba* on contents of IgA, IgG, IgG1 and IgG2a in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

达到扶正祛邪的目的，现代研究显示二者通过调节免疫而发挥广泛的抗感染作用^[27-29]。《医门法律·先哲格言》：“气得和则为正气，气失和则为邪气”，理气药可疏理气机以维护正气。《素问·至真要大论》云：“辛甘发散为阳”。现代研究亦显示，辛、甘、苦味与温热药性结合发挥抗炎、抗菌、抗感染

及免疫调节作用^[30]，即芳香中药辛散甘温苦燥可达“扶正祛邪”之效。而脾、肝和肺与防御外邪入侵有关，中医理论认为“芳香悦脾开胃”“脾主为之卫”“卫气者，为言护卫周身，温分肉，肥腠理，不使外邪侵袭也”（《医旨绪余·宗气营气卫气》）；元代朱丹溪的《格致余论·阳有余阴不足论》提出“司疏泄者，肝也”，而《素问·五常政大论》又记述：“土疏泄，苍气达”，意为土得木而达，肝在五行属木，脾在五行属土，即芳香辟秽理论又以辛散疏肝之性助脾而达卫。肺为“华盖之脏”，具有防御作用，“诸气者，皆属于肺”（《素问·五脏生成论》），气具有护卫肌肤、抗御邪气的防御作用。综上所述，作为“芳香辟秽”理论应用的主要载体物质，芳香中药整体药性与“香者气之正，正气盛则除邪辟秽也”的理论基础相符合，即扶正祛邪。防御是主要的作用机制，需进一步的生物效应分析以证实，并预测内在的作用机制。

化学成分是中药药性和药效的物质基础^[31]。基于中药活性成分的靶点是阐明中药发挥疾病治疗功效的分子基础^[32-33]。芳香中药的香气成分与鼻黏膜有 983 个交集靶点，证实二者在生物效应上的相关性。通过生物功能分析，这些靶点参与了 16 条与宿主防御相关的生物过程，提示芳香中药的香气在调节鼻黏膜防御机制中的重要作用。更进一步的分析表明，16 条防御过程涉及 164 个靶点，与炎症反

应的调节、对外界刺激反应的正调节、细胞因子产生的正调节、免疫反应的调节等生物功能相关,生物定位亦主要在骨髓、血液、肺脏、平滑肌、脾脏、胸腺等组织和免疫细胞上,显示芳香中药通过调节鼻黏膜免疫发挥防御作用,涉及多种炎症和感染类疾病,体现“除邪辟秽”作用。关键靶点(TNF- α 、NFKB1、MAPK、IL-6、IL-1 β 、Hsp90)与 IL-17 信号通路有着密切的关联,显示 IL-17 信号通路在芳香中药影响鼻黏膜防御效应机制中的关键作用。IL-17 信号通路作为重要的先天免疫防御通路之一,其通过调控多种炎症介质和免疫细胞的活化,增强机体对外部病原体的抵抗能力。IL-17 家族是由 IL-17A~F 组成的细胞因子亚群,在宿主防御微生物和炎症性疾病的发展中起着至关重要的作用^[34]。其他 4 个关键靶点 SRC、INS、TLR4、EP300 均与免疫反应的调节具有密切联系^[35-38]。此外,防御过程的关键靶点还与 C 型凝集素受体信号通路、Toll 样受体信号通路、NOD 样受体信号通路、RIG-I 样受体信号通路等模式识别受体通路相关,亦与先天免疫调节有关^[49-40],显示芳香中药可能通过激发鼻黏膜的先天免疫效应发挥防御作用,即“芳香辟秽”。木犀草素、山柰酚、5,8-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮、伞形花内酯、胡椒酚、5,7-二羟基香豆素、和厚朴酚、厚朴酚、苏莽苈黄酮、6-去氢姜酮等黄酮类、香豆素类、木脂素类化合物与“芳香辟秽”关键靶点具有良好的结合性能,为“芳香辟秽”的核心物质基础。芳香类中药以挥发油为主要有效成分,芳香性气味成分通常包括烃类、醇类、醛类、酮类及酚类等物质^[10,41],本研究的结果与之相符合。“芳香辟秽”理论的核心成分中木脂素、香豆素类属芳香族化合物^[42-43],黄酮类化合物具有多个与芳香苯环相结合的羟基结构,并且可见核心香气成分均具有环状闭合共轭体系、 π 电子高度离域,这一特征进一步印证了其芳香性能^[44-45]。核心香气成分多与酪氨酸、缬氨酸、脯氨酸、谷氨酸、异亮氨酸、赖氨酸等通过疏水相互作用、氢键、 π 堆叠等方式与芳香环结合,提示“芳香辟秽”理论的核心成分与关键靶点的紧密结合并有效释放,可以促进内源性免疫反应,提高鼻黏膜的防御能力。

基于以上“香气-靶点”效应机制分析,本研究进一步在宏观层面上对“芳香辟秽”理论的免疫防御机制进行了初步的验证。艾叶和广藿香作为“芳香辟秽”理论实践的代表性药物,其挥发

油成分在针对由寒热交替刺激所诱发的免疫低下大鼠模型中对鼻黏膜产生了显著影响。具体而言,鼻黏膜的物理屏障结构,主要由 Occludin 家族、Claudin 家族以及 ZO 家族等紧密连接蛋白所构成,这些成分与上皮屏障的功能及通透性密切相关,并在防御病原体侵入方面扮演着重要的角色^[46]。实验结果显示,艾叶与广藿香的挥发油成分能够有效提升免疫低下大鼠鼻黏膜 claudin-1、claudin-4、claudin-7、occludin 以及 ZO-1 的表达水平,进而展现出对鼻黏膜防御屏障(即“辟秽”功能)的显著强化效果。

鼻黏膜作为局部与系统黏膜免疫的启动区域^[47],其固有免疫系统主要由鼻黏膜巨噬细胞、NK 细胞及 DC 细胞等构成,而适应性免疫反应则源自 M 细胞,这些细胞能够触发抗原特异性的黏膜 IgA,血清 IgA、IgG 及 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的免疫反应。抗原被摄取后,由抗原递呈细胞进行加工处理,从而诱导远端黏膜的免疫应答^[48-51]。TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IFN- γ 等分子不仅是 IL-17 信号通路在宿主免疫防御中的关键效应靶点,也是巨噬细胞等免疫细胞释放的细胞因子。这些细胞因子能够启动急性时相反应,迅速且广泛地促进黏膜免疫细胞与病原体的结合^[52-53],并对全身免疫防御起到重要作用。IgG1 的产生受到 Th2 型细胞因子的诱导,而 IgG2a 则由 Th1 型细胞因子所诱导,因此 IgG1 和 IgG2a 这 2 个 IgG 亚类的产生分别与 Th2 和 Th1 型免疫反应紧密相关。Th1 细胞在宿主抵抗胞内病原体感染的过程中发挥关键作用,而 Th2 细胞则介导屏障免疫^[54]。实验结果显示,艾叶和广藿香挥发油能够上调免疫低下大鼠鼻黏膜 M 细胞、巨噬细胞、NK 细胞、DC 细胞及相关细胞因子(包括 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ)的表达水平,同时提高免疫低下大鼠模型血清中 IgA、IgG、IgG1 和 IgG2a 等抗体的含量。由此可见,艾叶与广藿香的挥发油能够增强鼻黏膜局部免疫细胞的活性,启动下游的免疫防御效应,并对全身免疫产生积极的促进作用,从而展现出“扶正”的效应机制。在此进程中,“芳香辟秽”关键靶点的调控作用得以呈现。TLR4 作为首个被发现的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)成员,能够激活体内免疫系统。在磷酸化反应发生后,TLR4 可促使 NF- κ B 在细胞内定植,并释放诸如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎细胞因子,从而在先天免疫反应的形成以及适应性免疫反应的启动方面

- [3] 口锁堂, 口维敏, 吴焕淦. 中医学免疫学思想探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(8): 1637-1639.
- [4] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.
- [5] Sungnak W, Huang N, Bécavin C, *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes [J]. *Nat Med*, 2020, 26(5): 681-687.
- [6] Takabayashi T, Yoshida K, Imoto Y, *et al.* Regulation of the expression of SARS-CoV-2 receptor angiotensin-converting enzyme 2 in nasal mucosa [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022, 36(1): 115-122.
- [7] 张国山, 兰蕾, 常小荣, 等. 艾烟空气消毒的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(11): 1006-1009.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [9] 高学敏. 中药学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [10] 陈春宇, 董汉玉, 纪瑞锋, 等. 基于中医药理论的芳香类中药防治新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的作用探讨 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 3051-3061.
- [11] 赖华彰, 陈水燕, 周伟成, 等. 纳米制剂技术改善中药精油稳定性的研究进展与思考 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 641-652.
- [12] Raut J S, Karuppayil S M. A status review on the medicinal properties of essential oils [J]. *Ind Crops Prod*, 2014, 62: 250-264.
- [13] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [14] 杨居崩, 赵显芳, 聂发龙, 等. 反复冷-热刺激对大鼠鼻黏膜免疫屏障功能的影响及中医解表方的作用研究 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(6): 715-723.
- [15] 蔺兴遥, 张艳霞, 张毅, 等. 红芪黄酮气溶胶给药与灌胃给药对肺纤维化大鼠的影响 [J]. 西部中医药, 2020, 33(2): 1-5.
- [16] 李振吉. 中医药常用名词术语辞典 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 173.
- [17] 刘龙涛, 陈可冀. 芳香温通方药在冠心病心绞痛防治中的古今应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1013-1017.
- [18] 林明欣, 朱建平, 丁曼旎, 等. 非口服中药防控经空气传播疫病之古代文献研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1624-1627.
- [19] 邱均平. 文献计量学 [M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2019: 9-10.
- [20] 张询, 万娜, 黄小英, 等. 芳香中药在抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 中的应用 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3408-3417.
- [21] Tshibangu D S T, Matondo A, Lengbiye E M, *et al.* Possible effect of aromatic plants and essential oils against COVID-19: Review of their antiviral activity [J]. *J Complementary Altern Med Res*, 2020: 10-22.
- [22] Mehrotra N. Medicinal plants, aromatic herbs and spices as potent immunity defenders: Antiviral (COVID-19) perspectives [J]. *Ann Phytomed*, 2020, 9(2): 30-49.
- [23] 苗青, 赵祥升, 杨美华, 等. 芳香植物化学成分与有害物质研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 1062-1068.
- [24] 唐维我, 吴佳莹, 吴威, 等. 古今防疫香囊处方对比及相关活性成分和抑菌抗病毒作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(3): 652-666.
- [25] Delves P J, Roitt I M. The immune system [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(1): 37-49.
- [26] 孙广仁, 郑洪新. 中医基础理论 [M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 89.
- [27] 陆茵, 张大方. 中药药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 253-255.
- [28] 张恺, 丁丽琴, 邱峰, 等. 基于代谢组学的解表、清热、泻下类单味中药研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 585-593.
- [29] 郝丽莉, 范越. 补虚药与抗感染作用 [J]. 中医药学报, 2006, 34(5): 1-2.
- [30] 李瑞奇, 苗明三. 药性温的现代研究及相互关系 [J]. 中医学报, 2012, 27(11): 1456-1459.
- [31] 张廷, 崔瑛, 申玲玲, 等. 中药药性复杂性与药性物质研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 585-587.
- [32] 李根, 曹世杰, 张继超, 等. 点击化学在中药活性成分靶点鉴定中的应用进展 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 984-991.
- [33] 曾克武. 药物靶点鉴定方法学及其在中药活性成分靶点发现中的应用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 930.
- [34] Gaffen S L. An overview of IL-17 function and signaling [J]. *Cytokine*, 2008, 43(3): 402-407.
- [35] Cai Y X, Xu J, Cheng Q H. Proto-oncogene tyrosine-protein kinase SRC (Src) inhibition in microglia relieves neuroinflammation in neuropathic pain mouse models [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11390-11398.
- [36] Kawli T, Tan M W. Neuroendocrine signals modulate the innate immunity of *Caenorhabditis elegans* through insulin signaling [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(12): 1415-1424.

- [37] Mukherjee S, Karmakar S, Babu S P S. TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: A review [J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20(2): 193-204.
- [38] Zhu G M, Pei L J, Li Y, *et al.* EP300 mutation is associated with tumor mutation burden and promotes antitumor immunity in bladder cancer patients [J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2132-2141.
- [39] Turvey S E, Broide D H. Innate immunity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 suppl 2): S24-S32.
- [40] Palm N W, Medzhitov R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity [J]. *Immunol Rev*, 2009, 227(1): 221-233.
- [41] 罗晶, 田鑫, 刘波, 等. 芳香中药精油成分在心血管疾病中的应用 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 245-255.
- [42] 董熠, 刘丽佳, 韩璐雯, 等. 香豆素类化学成分的药理作用及毒性机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5462-5472.
- [43] 杨玉涛, 张冠宇, 杨丹凤, 等. 中药有效成分调节机体脂代谢作用的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(9): 3127-3136.
- [44] Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents [J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69(3): 273-278.
- [45] 华煜晖, 张弘, 夏海平. 芳香性: 历史与发展 [J]. 有机化学, 2018, 38(1): 11-28.
- [46] Kojima T, Go M, Takano K I, *et al.* Regulation of tight junctions in upper airway epithelium [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 947072.
- [47] 李菁, 胡云章. 鼻腔免疫研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2002, 13(6): 476-478.
- [48] Jochems S P, Piddock K, Rylance J, *et al.* Novel analysis of immune cells from nasal microbiopsy demonstrates reliable, reproducible data for immune populations, and superior cytokine detection compared to nasal wash [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169805.
- [49] 王鑫, 董震. 鼻黏膜获得性免疫及其临床意义 [J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2004, 18(2): 125-128.
- [50] Panda S K, Colonna M. Innate lymphoid cells in mucosal immunity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 861.
- [51] Zuercher A W, Coffin S E, Christine Thurnheer M, *et al.* Nasal-associated lymphoid tissue is a mucosal inductive site for virus-specific humoral and cellular immune responses [J]. *J Immunol*, 2002, 168(4): 1796-1803.
- [52] Gu C F, Wu L, Li X X. IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling [J]. *Cytokine*, 2013, 64(2): 477-485.
- [53] Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 491.
- [54] Romagnani S. Th1/Th2 cells [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 5(4): 285-294.
- [55] Mukherjee S, Karmakar S, Babu S P S. TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: A review [J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20(2): 193-204.
- [56] Shotorbani S, Espotin A, Mahmoudi J, *et al.* Effects of HSP70 on TLR4 expression by increasing MAPK and NF- κ B signaling pathways in periodontitis [J]. *J Mashhad Dent Sch*, 2021, 45: 63-69.
- [57] Múnera-Rodríguez A M, Leiva-Castro C, Sobrino F, *et al.* Sulforaphane-mediated immune regulation through inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways in human dendritic cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117056.
- [58] 管雪婷, 韩胜强, 谢元, 等. 莲藕渣多糖通过 MAPK/NF- κ B 途径调节小鼠腹腔巨噬细胞的免疫应答 [J]. 现代食品科技, 2022, 38(12): 161-168.
- [59] Cai Y X, Xu J, Cheng Q H. Proto-oncogene tyrosine-protein kinase SRC (Src) inhibition in microglia relieves neuroinflammation in neuropathic pain mouse models [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11390-11398.
- [60] Kawli T, Tan M W. Neuroendocrine signals modulate the innate immunity of *Caenorhabditis elegans* through insulin signaling [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(12): 1415-1424.
- [61] Lopez V A, Park B C, Nowak D, *et al.* A bacterial effector mimics a host HSP90 client to undermine immunity [J]. *Cell*, 2019, 179(1): 205-218.e21.
- [62] Zhu G M, Pei L J, Li Y, *et al.* EP300 mutation is associated with tumor mutation burden and promotes antitumor immunity in bladder cancer patients [J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2132-2141.

[责任编辑 潘明佳]