

基于网络药理学和分子对接技术探讨杏贝止咳颗粒治疗感染后咳嗽的作用机制[△]

王清^{1*}, 马浩然¹, 喻强强², 孙朋², 余建玮², 叶超^{2#}(1. 江西中医药大学研究生院, 南昌 330006; 2. 江西中医药大学附属医院肺病科, 南昌 330006)

中图分类号 R932; R96

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)01-0013-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.01.004



摘要 目的: 基于网络药理学和分子对接方法探讨杏贝止咳颗粒治疗感染后咳嗽(PIC)的作用机制。方法: 采用中药系统药理学数据库与分析平台检索杏贝止咳颗粒的活性成分并预测潜在靶点, 根据人类孟德尔遗传综合数据库、GeneCards数据库、Pharm GKB数据库和DrugBank数据库检索PIC相关靶点, 并与杏贝止咳颗粒活性成分潜在作用靶点取交集, 获得共有靶点; 采用Cytoscape 3.8.2构建杏贝止咳颗粒活性成分-靶点-PIC疾病网络图; 使用STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络; 采用Metascape数据库对共有靶点进行基因本体功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析, 并构建通路-靶点网络图; 最后使用AutoDockTools 1.5.6、AutoDock 4.2.6进行分子对接。结果: 通过对杏贝止咳颗粒的研究, 共获得96个活性成分, 有效靶点272个, PIC靶点212个, 共有靶点55个, 对应于杏贝止咳颗粒82个活性成分; 以槲皮素、 β -谷甾醇和豆甾醇为重要活性成分, 5-羟色胺转运体基因、白细胞介素6、肾上腺素能受体 β 2、糖皮质激素受体、原癌基因和前列腺素内过氧化物合酶2为其核心靶点, 而与之相关的信号通路则是由神经活性配体-受体相互作用、钙离子信号通路等组成的信号通路。分子对接结果显示, 活性成分与核心靶点之间的结合力较稳定。结论: 杏贝止咳颗粒具有多成分、多靶点、多通路治疗PIC的特点, 本研究为今后进一步探讨其机制奠定了基础。

关键词 网络药理学; 分子对接技术; 杏贝止咳颗粒; 感染后咳嗽

Mechanism of Xingbei Zhike Granules in the Treatment of Postinfectious Cough Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology[△]

WANG Qing¹, MA Haoran¹, YU Qiangqiang², SUN Peng², YU Jianwei², YE Chao²(1. Graduate School, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China; 2. Dept. of Pulmonary, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the mechanism of Xingbei Zhike granules in the treatment of postinfectious cough (PIC) based on network pharmacology and molecular docking methods. METHODS: Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform was used to search the active components of Xingbei Zhike granules and predict the potential targets. According to on-line Mendelian Inheritance in Man, GeneCards, Pharm GKB and DrugBank database, PIC related targets were searched, potential targets of active components of Xingbei Zhike granules were intersected and common targets were obtained. Cytoscape 3.8.2 was used to construct the active component-target-PIC disease network map of Xingbei Zhike granules. STRING database was used to construct the protein-protein interaction (PPI) network. Metascape database was used for gene ontology function enrichment analysis and pathway enrichment analysis in Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, and pathway-target network map was constructed. AutoDockTools 1.5.6 and AutoDock 4.2.6 were used for molecular docking. RESULTS: Through the research of Xingbei Zhike granules, a total of 96 active components were obtained, with 272 effective targets, 212 PIC targets, and 55 common targets, corresponding to 82 active components of Xingbei Zhike granules. Quercetin, β -sitosterol and stigasterol were the important active components, and SLC6A4, interleukin6, ADRB2, NR3C1, JUN and PTGS2 were the core targets, and the related signaling pathways were the interaction of neuroactive ligands and receptors, calcium ion signaling pathway and other signaling pathways. Molecular docking results showed that the binding force between the active components and the core targets was relatively stable. CONCLUSIONS: Xingbei Zhike granules has the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway treatment for PIC.

△ 基金项目: 国医大师洪广祥全国名老中医药专家传承工作室(No. 国中医药发[2014]20号); 江西省第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目; 江西省肺系疾病临床医学研究中心(No. 省级专项资金[2018]46号); 江西省中医优势专科专病(哮病)(No. 赣财社指[2021]9号文)

* 硕士研究生。研究方向: 中医呼吸病临床与基础研究。E-mail: wq19980120@163.com

通信作者: 副主任中医师。研究方向: 中医呼吸病临床与基础研究。E-mail: yyechao@126.com

感染后咳嗽(postinfectious cough, PIC)是指上呼吸道感染的急性期出现喷嚏、鼻塞和流涕等症状缓解或消失后,咳嗽持续3~8周,可出现刺激性干咳或咳少量白色黏液痰等,相关辅助检查无明显异常^[1]。临幊上以病毒性感染导致的感冒咳嗽最为常见^[1]。一项互联网调查结果显示,在过去3个月内患有感冒和咳嗽的患者中,有81%的患者出现咳嗽症状,69%的患者表示咳嗽持续时间比其他感染症状更长^[2]。PIC是自限性疾病,可以自行缓解,对于有明显咳嗽症状的患者,一般会采取相应的药物治疗,常用镇咳药、抗组胺药和减充血剂等^[1]。但常疗效不佳,不良反应较大,且病情反复,无法完全控制,严重影响了患者的日常生活。杏贝止咳颗粒源自国医大师周仲瑛教授经验方,根据《太平惠民和剂局方》三拗汤+《金匮要略》甘桔汤为基础加减组方而成^[3],有麻黄、苦杏仁、浙贝母、桔梗、前胡、百部、北沙参、木蝴蝶和甘草,共9味药材,作用为清宣肺气、止咳化痰^[4]。但是其活性成分及其在PIC治疗中的主要作用机制尚不明确,因此,本研究运用网络药理学方法与分子对接技术进行分析,为探讨其作用机制提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 杏贝止咳颗粒活性成分筛选及其预测潜在靶点

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/>)检索杏贝止咳颗粒中麻黄、苦杏仁、浙贝母、桔梗、前胡、百部、北沙参、木蝴蝶和甘草等9味药材的活性成分及其预测潜在相关靶点。其中活性成分筛选条件为口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,药物半衰期≥4 h^[5]。甘草由于成分多,为便于计算统计,增加氢键供体数(Hdon)<5、脂水分配系数(AlogP)<5、氢键受体数(Hacc)<5和肠代谢吸收程度(Caco-2)≥-0.40等参数,预测靶点来自DrugBank数据库(<https://go.drugbank.com/>)。最后,将靶点数据导入Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)中进行规范基因靶点名称。为方便研究,其活性成分展示为药材名大写首字母及2个数字,共同成分展示为1个大写字母及数字。

1.2 PIC相关靶点收集

利用人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM, <https://omim.org/>)、GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、PharmGKB数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)和DrugBank数据库(<https://go.drugbank.com/>),以“postinfectious cough”为关键词进行检索,获得PIC疾病相关靶点。

1.3 杏贝止咳颗粒与PIC共有靶点获取

将杏贝止咳颗粒活性成分潜在作用靶点与PIC相关靶点利用Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)取交集,获取共有靶点。

1.4 构建杏贝止咳颗粒活性成分-靶点-PIC疾病网络图

将杏贝止咳颗粒活性成分、中药名称、PIC疾病及预测的基因靶点制作成Excel表格,利用Cytoscape 3.8.2软件,建立

杏贝止咳颗粒活性成分-靶点-PIC疾病网络图,并使用“Network analyzer”功能计算该网络的Degree值,筛选出杏贝止咳颗粒治疗PIC重要活性成分。

1.5 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络

将杏贝止咳颗粒治疗PIC共有靶点导入STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)中,设置物种为人类,置信度为0.04,隐藏游离的节点,得到杏贝止咳颗粒治疗PIC的PPI网络图。将此网络以TSV格式文件导出,再将其导入Cytoscape 3.8.2软件中进一步分析。

1.6 杏贝止咳颗粒治疗PIC共有靶点基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

通过Metascape数据库(<https://metascape.org/>)对杏贝止咳颗粒治疗PIC的55个共有靶点进行GO和KEGG富集分析,并利用Cytoscape 3.8.2软件构建通路-靶点网络图。

1.7 杏贝止咳颗粒重要活性成分与PIC核心靶点分子对接

以杏贝止咳颗粒活性成分-靶点-PIC疾病网络图中的重要活性成分作为配体分子,通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载其2D结构并保存为SDF格式,使用Chem3D 20.0进行MM2 Minimize能量最小优化为3D结构的MOL2格式。从PPI网络图中选取前6个核心靶点作为受体蛋白,分别从PDB数据库保存并下载其3D结构的PDB格式文件,导入PyMOL 2.5.2软件对受体蛋白进行去水、去配体处理。最后利用AutoDockTools 1.5.6、AutoDock 4.2.6进行分子对接,将结果依次导入OpenBabelGUI转化文件格式、PyMOL 2.5.2可视化处理。

2 结果

2.1 杏贝止咳颗粒活性成分及其潜在作用靶点

利用TCMSP数据库共筛选得到杏贝止咳颗粒活性成分96个,其中麻黄17个,苦杏仁11个,浙贝母3个,桔梗4个,前胡10个,百部16个,北沙参3个,木蝴蝶16个,甘草16个;潜在作用靶点共1982个,剔除重复值后有272个。

2.2 PIC疾病靶点

分别从OMIM数据库、GeneCards数据库、PharmGKB数据库和DrugBank数据库检索得到相关靶点基因19、113、17和112个,共261个靶点,剔除重复值后有212个。

2.3 杏贝止咳颗粒与PIC共有靶点

利用Venny 2.1.0取交集,获得杏贝止咳颗粒活性成分与PIC共有靶点55个。

2.4 杏贝止咳颗粒活性成分-靶点-PIC疾病网络图

筛选出杏贝止咳颗粒共82个活性成分对应55个共同作用靶点,利用Cytoscape 3.8.2软件,建立杏贝止咳颗粒活性成分-靶点-PIC疾病网络图,见图1。图1中共有132个节点,742条边,其中活性成分用正六边形表示,基因为菱形,中药名称为圆形,疾病为三角形,其Degree值越大,说明节点越大,其成分越重要。该网络中重要活性成分为槲皮素、 β -谷甾醇和豆甾醇。

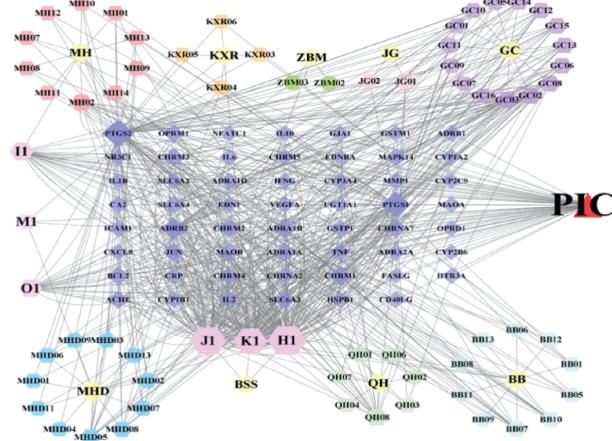


图 1 杏贝止咳颗粒活性成分-靶点-PIC 疾病网络图

2.5 PPI 网络图

利用 Cytoscape 3.8.2 软件中的 CytoNCA 插件,根据介数中心性(BC)对网络进行分析,得到 PPI 网络图,见图 2。其 BC 值越高,表明相关靶点越重要,影响力越大,相互作用可能性越强。其中 BC 值排序靠前的靶点有 5-羟色胺转运体基因 (SLC6A4)、白细胞介素 (IL)6、肾上腺素能受体 β 2 (ADRB2)、糖皮质激素受体 (NR3C1)、原癌基因 (JUN) 和前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)。

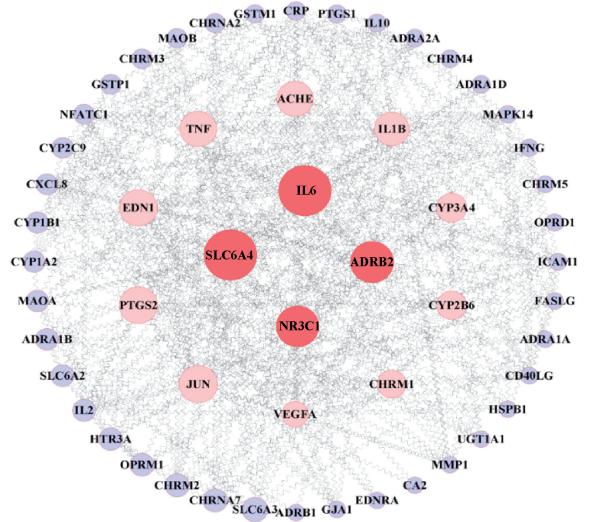


图 2 PPI 网络图

2.6 G0 功能富集和 KEGG 通路分析

2.6.1 GO 功能富集分析:利用 Metascape 数据库,对 55 个共有靶点进行 GO 功能富集分析,共获得 877 个生物过程(BP)、44 个细胞组分(CC)和 103 个分子功能(MF)。根据基因数目进行排序,筛选出 BP、CC 和 MF 各前 10 条,并使用微生信在线平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制 GO 功能富集 BP、CC 和 MF 三合一柱状图,见图 3。由图 3 可见,BP 主要包括对各种刺激的反应、细胞对有机氮化合物的反应、系统进程的调节、离子的调节、细胞增殖的负调节、细胞对有机环状化合物的反应、血液循环、循环系统流程和细胞活化等;CC 包括突触膜、突触后膜、膜筏、膜微区、突触前膜、突触前膜的构

成和突触后膜的构成等；MF 包括 G 蛋白偶联胺受体活性、细胞因子活性、受体配体活性、信号受体调节活性、细胞因子受体结合、氧化还原酶活性、蛋白质同源二聚化活性、神经递质受体活性和突触后神经递质受体活性等。

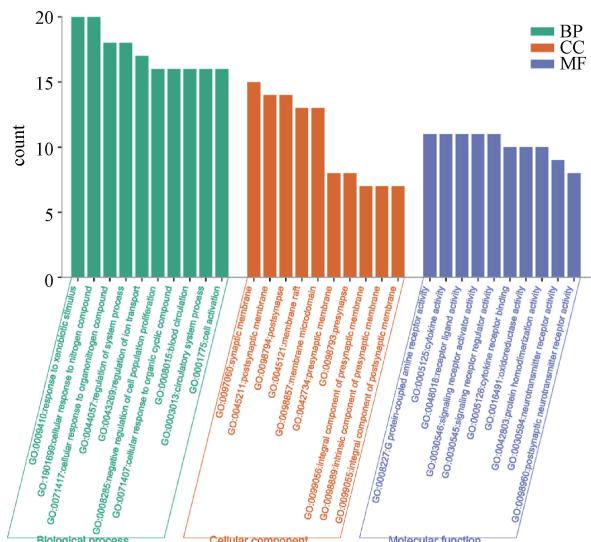


图 3 共同靶点 GO 功能富集分析

2.6.2 KEGG 通路分析:利用 Metascape 数据库对 55 个共有靶点进行 KEGG 通路分析,共获得 112 条通路。根据基因数目进行排序,筛选前 20 条通路,通过微生信在线平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)对 KEGG 进行分析,见图 4。将通路和对应的基因靶点利用 Cytoscape 3.8.2 软件,建立通路-靶点网络图,见图 5。由图 5 可知,神经活性配体-受体相互作用信号通路、癌症信号通路、钙离子信号通路及糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物(AGE)-AGE 受体(RAGE)信号通路涉及的相关靶点基因较多。

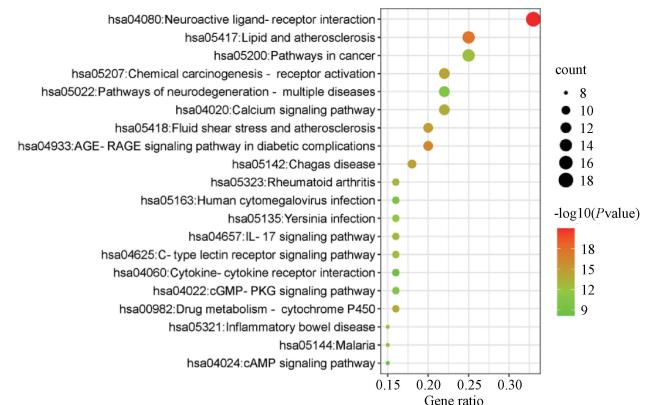


图 4 共同靶点 KEGG 通路分析

2.7 分子对接

选取重要活性成分槲皮素、 β -谷甾醇和豆甾醇与核心靶点 SLC6A4、IL-6、ADRB2、NR3C1、JUN 和 PTGS2 进行分子对接。结果显示,活性成分与核心靶点的结合能均在 -18.16 ~ -36.36 kJ/mol 范围内,结合能越低,对接效果越好,活性成分配体分子与核心靶点受体蛋白之间的结合越稳定,亲和力越高,见表 1,图 6。

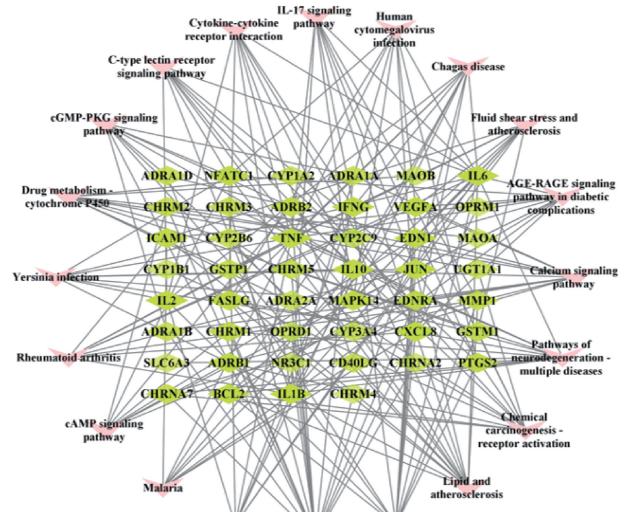
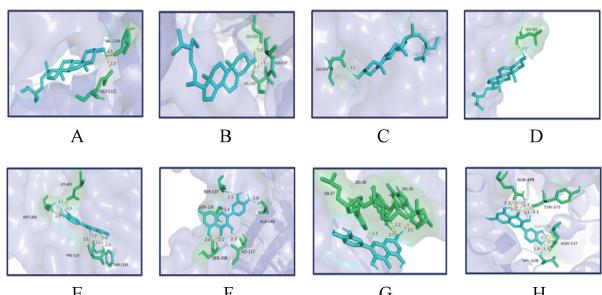


图 5 通路-靶点网络图

表 1 杏贝止咳颗粒重要活性成分与核心靶点的分子对接情况

活性成分	核心靶点	Uniprot 号	PDB 号	结合能/(kJ/mol)
豆甾醇	ADRB2	P07550	4LDE	-27.20
豆甾醇	PTGS2	P35354	5F19	-36.36
β -谷甾醇	ADRB2	P07550	4LDE	-24.18
β -谷甾醇	JUN	P05412	5T01	-29.29
β -谷甾醇	PTGS2	P35354	5F19	-25.02
β -谷甾醇	SLC6A4	P31645	5I6X	-27.61
槲皮素	ADRB2	P07550	4LDE	-22.43
槲皮素	IL6	P05231	4CNI	-18.16
槲皮素	JUN	P05412	5T01	-21.05
槲皮素	PTGS2	P35354	5F19	-26.53



A. 豆甾醇-ADRB2; B. 豆甾醇-PTGS2; C. β -谷甾醇-PTGS2;
D. β -谷甾醇-SLC6A4; E. 槲皮素-ADRB2; F. 槲皮素-IL6;
G. 槲皮素-JUN; H. 槲皮素-PTGS2。

图 6 杏贝止咳颗粒重要活性成分与核心靶点的分子对接

3 讨论

PIC 为亚急性咳嗽,目前已有研究发现,其发病机制与神经因素、炎症因子、气道内皮黏膜损伤、气道高反应和炎症介质的释放密切相关^[6],而神经递质、炎症细胞、炎症介质及免疫球蛋白在炎症反应中发挥着重要作用^[7]。中医认为,PIC 病位在肺,系风邪袭肺,肺气失宣所致,治宜疏风宣肺、利咽止咳^[1]。杏贝止咳颗粒是由三拗汤+甘桔汤加减组方而成,其组方为麻黄、苦杏仁、浙贝母、桔梗、前胡、百部、北沙参、木蝴蝶和甘草。其中麻黄和苦杏仁为君药,麻黄入肺经,宣肺气,开

皮毛,降上逆之气,善止咳平喘^[8];苦杏仁辛散苦降,肃降肺气而能止咳平喘^[9]。浙贝母、桔梗和前胡为臣药,浙贝母苦寒辛散,开泄通降,故能清热化痰止咳^[10];桔梗味苦而辛,苦泻辛散,宣宜肺气,善止咳^[11];前胡降气祛痰,宣散风热,临床可用于肺气降之不下之喘咳^[12]。百部、北沙参和木蝴蝶为佐药,百部入肺经,善润肺降气止咳,临床用于新久咳嗽、肺痨咳嗽、百日咳等^[13];北沙参镇咳祛痰,主治肺热燥咳、阴虚咳嗽等症^[14];木蝴蝶清肺热,润肺止咳、利咽开音^[15]。甘草为使药,具有润肺化痰止咳、调和诸药的作用^[16]。杏贝止咳颗粒中诸药合用,具有良好的治疗 PIC 的功效。本研究通过网络药理学方法和分子对接技术,对杏贝止咳颗粒治疗 PIC 的作用机制进行探讨。

分析可知,槲皮素、 β -谷甾醇以及豆甾醇是杏贝止咳颗粒的重要活性成分。槲皮素是黄酮类化合物,具有降低气道炎症反应的作用,通过抑制炎症介质 IL-1、IL-6 和 IL-10 的分泌释放,达到抗炎效果^[17-18]。 β -谷甾醇能抑制炎症介质释放、抑制核因子 κ B (NF- κ B) 通路的激活^[19]。 β -谷甾醇的抗炎、抗氧化作用与细胞中 IL-6 的表达有关。 β -谷甾醇可通过阻断 Toll 样受体 4/NF- κ B、炎症小体传感器蛋白和信号转导及转录激活因子等相关炎症信号通路的转导,从而降低炎症介质的释放与表达^[20]。豆甾醇具有显著的抗炎效果,其作用机制是通过抑制环氧合酶-2 以及诱导型一氧化氮合酶等蛋白质的表达,从而降低前列腺素 E2、一氧化氮的释放^[21]。SLC6A4、IL-6、ADRB2、NR3C1、JUN 和 PTGS2 是治疗 PIC 的核心靶点。有关研究表明,IL-6 是重要的炎症因子,其可以通过调节炎症细胞的增殖和分化,从而参与调节呼吸道炎症反应^[22]。ADRB2 可介导去甲肾上腺素诱导相关细胞产生和释放 IL-10,调节炎症反应^[23]。ADRB2 在肺组织、支气管平滑肌和支气管内皮细胞中也起到调节肺功能的作用^[24]。PTGS2 具有抗炎、抗氧化的功能,在炎症病理过程中发挥着巨大作用,能抑制炎症反应^[25-26]。根据 KEGG 通路分析,杏贝止咳颗粒治疗 PIC 可能与神经活性配体-受体相互作用通路、癌症通路、钙离子信号通路及糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等相关,其核心靶点均分布在这些通路上。相关研究报告,咳嗽有关的受体分布于气道上皮细胞与感觉神经上的离子通道之间,当病原体侵入时,其感觉神经上的离子通道开放,在感染过程中,C 纤维会促进神经递质的分泌与释放^[27-28]。神经活性-配体受体相互作用通路是质膜上所有与细胞内信号通路相关的受体和配体集合,其能调节神经内分泌和免疫系统,从而对 PIC 起到治疗作用^[29]。钙离子信号通路在细胞分裂、生长、死亡过程中有着重要作用,在钙离子的刺激下,可以通过一系列信号通路激活对应的受体,从而调控细胞增殖、侵袭、转移和凋亡。AGE-RAGE 信号通路能通过激活丝裂原激活的蛋白激酶、NF- κ B 等信号通路,促进炎症介质的表达和释放,进而诱导慢性细胞激活及相关组织损伤。AGE-RAGE 还可诱导激活各种细胞间的信号级联,促进氧化应激和一系列炎症反应^[30]。

综上所述,杏贝止咳颗粒具有多成分、多靶点、多通路治疗 PIC 的特点,同时也反映了中医的整体观。本研究为深入探讨杏贝止咳颗粒的作用机制和临床应用提供了理论基础。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2021)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13-46.
- [2] ECCLES R, DICPINIGAITIS P, TURNER R B, et al. Characterization of urge to cough and cough symptoms associated with the common cold: results of a US internet survey[J]. Postgrad Med, 2016, 128(5): 485-491.
- [3] 董文芳, 王文好, 林洁, 等. 杏贝止咳颗粒辅助治疗儿童急性支气管炎的效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(34): 153-156, 180.
- [4] 张宁. 基于中药质量标志物的杏贝止咳颗粒质量标准提升研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [5] 刘丹凯, 刘敏莹, 刘小宝, 等. 骨痹方治疗膝骨关节炎的网络药理学机制探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(3): 306-314.
- [6] CAPRISTO C, ROSSI G A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options[J]. Minerva Pediatr, 2017, 69(5): 444-452.
- [7] 周琼, 骆天炯. 感染后咳嗽发病机制的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(3): 373-376.
- [8] 霍敏峰, 刘喜平. 麻黄的功效用量探究及其临床应用[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(5): 153-155.
- [9] 范海洲. 浅谈杏仁的药性及功效[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(5): 67-68.
- [10] 邱功. 川贝母、浙贝母功效沿革考辨[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(6): 1-3.
- [11] 丁元庆. 桔梗的功效与应用述要[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(5): 52-53.
- [12] 李文韬. 前胡汤对急性支气管炎痰热郁肺证患者临床疗效及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [13] 安巧, 邹吉斌, 姜阳明, 等. 对叶百部化学成分研究[J]. 中草药, 2020, 51(13): 3378-3382.
- [14] 王晓琴, 苏柯萌. 北沙参化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2020, 22(3): 466-474.
- [15] 高彦宇, 刘思宇, 沈芳玲, 等. 木蝴蝶药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(5): 102-106.
- [16] 韩维维, 方东军, 李陆军, 等. 甘草化学成分及生物活性研究进展[J]. 化学工程师, 2022, 36(2): 56-58, 67.
- [17] 张洪泉, 刘发, 李观海. 榆皮素的免疫抑制和抗过敏作用[J].
- [18] 新疆医学院学报, 1985, 8(3): 227-230.
- [19] 周霄楠, 韩超, 宋鹏琰, 等. 木犀草素和槲皮素体外抗炎作用研究[J]. 动物医学进展, 2017, 38(10): 56-61.
- [20] 姚风, 周清燕, 熊瑛, 等. β -谷甾醇对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用研究[J]. 中国农学通报, 2015, 31(2): 55-61.
- [21] 陈跃平, 谢婷, 张昊, 等. β -谷甾醇的生理功能及其在动物生产中的应用研究进展[J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 2721-2731.
- [22] PANDITH H, ZHANG X B, THONGPRADITCHOTE S, et al. Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF- κ B pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147(2): 434-441.
- [23] LAJUNEN T K, JAAKKOLA J J K, JAAKKOLA M S. Interleukin 6 SNP rs1800797 associates with the risk of adult-onset asthma[J]. Genes Immun, 2016, 17(3): 193-198.
- [24] AĞAÇ D, ESTRADA L D, MAPLES R, et al. The β 2-adrenergic receptor controls inflammation by driving rapid IL-10 secretion[J]. Brain Behav Immun, 2018, 74: 176-185.
- [25] 蔡明轩, 魏兵, 廖世峨, 等. ADRB2 基因调控区多态性与儿童哮喘易感性的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(11): 1132-1140.
- [26] 周帅琪, 梁龙, 于杰, 等. 基于网络药理学探讨独活-桑寄生治疗骨质疏松症的活性成分及生物学基础[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(11): 1584-1591.
- [27] 魏斌, 范金财, 严笠, 等. 敲减 PTGS2 对皮肤成纤维细胞基因表达谱的作用[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(4): 396-401.
- [28] KANTAR A. Phenotypic presentation of chronic cough in children[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(4): 907-913.
- [29] OMAR S, CLARKE R, ABDULLAH H, et al. Respiratory virus infection up-regulates TRPV1, TRPA1 and ASICS3 receptors on airway cells[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171681.
- [30] LAUSS M, KRIEGLER A, VIERLINGER K, et al. Characterization of the drugged human genome[J]. Pharmacogenomics, 2007, 8(8): 1063-1073.
- [31] DUBOIS C, FRADIN C, BOULANGER É. Axe AGE-RAGE: conséquences physiopathologiques et inflammaging[J]. Médecine des Maladies Métaboliques, 2019, 13(7): 595-601.

(收稿日期:2023-04-20 修回日期:2023-07-16)

(上接第 12 页)

- [14] 汪沙, 段华. 深部浸润型子宫内膜异位症相关不孕治疗的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2023, 23(7): 528-532.
- [15] GOODMAN N F, COBIN R H, FUTTERWEIT W, et al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 2. [J]. Endocr Pract, 2015, 21(12): 1415-1426.
- [16] 赵之香. 子宫内膜异位症的药物治疗进展[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(2): 162-163, 166.
- [17] 刘曼玉, 任虹阳, 陈业兴, 等. 不同年龄子宫内膜异位症患者的长期管理[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(2): 344-347.
- [18] 张淑卿. 子宫内膜异位症诊断与治疗进展[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(6): 799-801.

- [19] 王稳, 王兴国, 刘淑娟, 等. 交界性卵巢肿瘤诊治中国专家共识(2022 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(12): 1185-1194.
- [20] HIRSCH M, DUFFY J, DAVIS C J, et al. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2016, 123(11): 1761-1768.
- [21] MUYLDERMANS M, CORNILLIE F J, KONINCKX P R. CA125 and endometriosis[J]. Hum Reprod Update, 1995, 1(2): 173-187.
- [22] 武润哲, 俞超芹. 子宫内膜异位症非介入性诊断研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2022, 43(12): 1451-1458.
- [23] 颜林琳. 经阴道超声诊断深部浸润型子宫内膜异位症的应用价值[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(7): 58-60.

(收稿日期:2023-07-28 修回日期:2023-10-10)