·论　著·

基于网络药理学和分子对接技术探讨鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的作用机制Δ

阮意丹*，黄志鸿，陈美琳，吴嘉瑞#（北京中医药大学中药学院，北京　102488）

中图分类号　R932；R96　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-2124（2021）08-0897-09
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.001

摘　要　目的：通过网络药理学及分子对接技术，探讨鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的分子作用机制。方法：应用中药系统药理学数据库与分析平台（traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform，TCMSP）、中药综合数据库（traditional Chinese medicines integrated database，TCMID）数据库并结合文献，收集鼻渊通窍颗粒的活性成分及其作用靶点。通过 OMIM，GeneCards，DisGeNET，GenCLiP 和 TTD 等 5 个疾病数据库，检索鼻炎相关的疾病基因。利用 Cytoscape 构建“药物-化合物-靶点”网络、鼻炎相关蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络、鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的“化合物-靶点”网络、鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的 PPI 网络及“关键化合物-核心靶点-通路”网络，利用 R 软件进行基因本体功能富集分析，京都基因与基因组百科全书通路富集分析。运用 Autodock_vina 软件对筛选出的关键化合物及核心靶点进行分子对接。结果：鼻渊通窍颗粒中的活性成分有 297 个，治疗鼻炎的潜在作用靶点有 113 个；关键成分主要包括槲皮素、木犀草素、山柰酚和汉黄芩素等；核心靶点主要包括 STAT3、TNF、JUN、MAPK1、IL-6 和 PTGS2 等；涉及 AGE-RAGE、IL-17、TNF 和 Toll 样受体等多条通路；关键成分与核心靶点具有较强的结合活性。结论：本研究结果初步验证了鼻渊通窍颗粒发挥作用的多成分、多靶点、多途径的机制，为进一步探讨其药理作用机制和临床应用奠定了基础。

关键词　鼻渊通窍颗粒；鼻炎；网络药理学；分子对接；通路

Research on Mechanism of Biyuan Tongqiao Granules in the Treatment of Rhinitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Δ

RUAN Yidan，HUANG Zhihong，CHEN Meilin，WU Jiarui（School of Chinese Materia Medica，Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 102488，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE：To probe into the molecular mechanism of Biyuan Tongqiao granule in the treatment of rhinitis based on network pharmacology and molecular docking. METHODS：To collect the active components and effect targets through Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database And Analysis Platform（TCMSP），Traditional Chinese Medicines Integrated Database（TCMID）and related literature. The disease genes related to rhinitis were retrieved by OMIM，GeneCards，DisGeNET，GenCLiP and TTD disease database. The “drug-compound-target” network，rhinitis related PPI network，“compound-target” network of Biyuan Tongqiao granules in the treatment of rhinitis，PPI network of Biyuan Tongqiao granule in the treatment of rhinitis and “key compound-core target-pathway” network were constructed by Cytoscape，the Go function and KEGG pathway enrichment were conducted by adopting R software. The Autodock_vina software was used to conduct molecular docking on the screened key compounds and core targets. RESULTS：There were 297 active components in Biyuan Tongqiao granules and 113 potential targets for treating rhinitis；the key components mainly including quercetin，luteolin，kaempferol，wogonin，etc；the core targets mainly including STAT3，TNF，JUN，MAPK1，IL-6，PTGS2，etc；involving multiple pathways including AGE-RAGE，IL-17，TNF，Toll-like receptor，etc；key components had strong binding activity with the core target. CONCLUSIONS：These findings have preliminarily verified the multi-component，multi-target and multi-channel mechanism of Biyuan Tongqiao granule，which laid a foundation for further study on its pharmacological mechanism and clinical application.

KEYWORDS　Biyuan Tongqiao granule；Rhinitis；Network pharmacology；Molecular docking；Pathway

Δ 基金项目：国家自然科学基金项目（No. 82074284）
* 在读本科生。研究方向：中药学。E-mail：ryd194230@163.com
# 通信作者：博士，教授，博士生导师。研究方向：临床中药学。E-mail：exogamy@163.com

鼻炎是由细菌、病毒、过敏原、各种理化因子以及某些全身性疾病引起的鼻腔炎症性疾病，其诱因不同，症状也有所不同，可分为急性鼻炎、慢性鼻炎、变应性鼻炎、药物性鼻炎和萎缩性鼻炎[1]。目前，西医治疗鼻炎的效果并不理想，激素、抗菌药物的使用虽能抗菌消炎、缓解症状，但治愈困难，预后不良。为增强疗效，减少抗菌药物及激素的使用，临床上可用鼻渊通窍颗粒联合西药配合治疗，如孟鲁斯特、糠酸莫米松鼻喷剂。鼻渊通窍颗粒源自《剂生方》所载的经典古方——苍耳子散，是在原方基础上加减研制而成，可疏风清热、宣肺通窍，改善炎症介质，减轻炎症反应，是近年来临床治疗鼻炎的重要辅助用药[2]。网络药理学是基于大数据时代背景下诞生的多学科交叉融合的科学，借助系统生物学、药理学、多种网络数据平台以及现代计算机技术，构建“疾病、基因、靶点、药物”之间的相互关系网络，揭示中药及其复方“多基因、多靶点、多途径”的作用机制[3-4]。本研究将借助网络药理学，结合分子对接技术，探讨鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的分子作用机制，以期为进一步的药理作用研究和临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 鼻渊通窍颗粒的活性成分筛选及靶点收集

通过中药系统药理学数据库与分析平台（traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform，TCMSP）（https://tcmspw.com/tcmsp.php）、中药综合数据库（traditional Chinese medicines integrated database，TCMID）（https://119.3.41.228：8 000/tcmid/search/），检索辛夷、苍耳子（炒）、麻黄、白芷、薄荷、藁本、黄芩、连翘、野菊花、天花粉、生地黄、丹参、茯苓和甘草 14 味中药的化学成分，筛选口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%且类药性（drug-likeness，DL）≥0.18[4]的活性化合物及其潜在作用的蛋白质靶点，并根据明确的生物活性报道对鼻渊通窍颗粒的活性成分及其靶点进行补充。筛选结束后，利用 Uniprot 蛋白质数据库（https://www.uniprot.org）将所筛选出的靶点转换为相对应的基因名。将得到的鼻渊通窍颗粒活性成分及其靶点导入 Cytoscape 3.7.2，构建“药物-化合物-靶点”网络。

1.2 鼻炎相关靶点的收集

以“rhinitis”为关键词，检索 GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）、DisGeNET 数据库（https://www.disgenet.org/search/）、GenCLiP 数据库（http://ci.smu.edu.cn/genclip3/analysis.php）、TTD 数据库（http://db.idrblab.net/ttd/）和 OMIM 数据库（https://omim.org/），收集与鼻炎相关的靶点，合并 5 个疾病数据库靶点，删除重复值后得到鼻炎相关靶点。

1.3 鼻炎相关蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络构建

将得到的鼻炎相关靶点导入 STRING 11.0 数据库（https://string-db.org/cgi/input.pl）中，获取生物物种为“Homo sapiens”、最小互相作用阈值为“highest confidence（0.900）”的蛋白质互作关系数据，将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件构建相应的 PPI 网络。

1.4 鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的“化合物-靶点”网络的构建与分析

利用 Cytoscape 3.7.2 中的 Merge 功能，将鼻渊通窍颗粒的“药物-化合物-靶点”网络与鼻炎相关靶点的 PPI 网络合并，选取网络交集部分作为鼻渊通窍颗粒活性成分治疗鼻炎的潜在作用靶点[5]。通过 Cytoscape 3.7.2 构建鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的“化合物-靶点”网络，并对其进行拓扑学分析，选取节点度值在平均数以上的化合物作为鼻渊通窍颗粒发挥作用的关键化合物。

1.5 鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的 PPI 网络构建与分析

将鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的潜在作用靶点导入 STRING 11.0 数据库，获取生物物种为“Homo sapiens”、最小互相作用阈值为“highest confidence（0.900）”的蛋白质互作关系数据，将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件构建相应的 PPI 网络，并进行拓扑学分析，选取节点度值在平均数以上的靶点作为鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的核心靶点。

1.6 基因本体（gene ontology，GO）功能富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析

利用 R 软件中的“org.Hs.eg.Db”“clusterProfiler”及“DOSE”[6]对鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的潜在作用靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析，并对其结果进行可视化。选取 KEGG 分析中前 20 条通路在 Cytoscape 3.7.2 软件中构建“关键化合物-核心靶点-通路”网络。

1.7 分子对接验证

选取“1.4”项下度值排序居前 4 位的关键化合物作为分子对接的配体，通过 PubChem 获取其 SDF 格式，利用 Chem3D 软件将 SDF 格式转化为 PDB 格式。选取“1.5”项下度值排序靠前且有文献报道的经典靶点作为分子对接的受体，通过 PDB 数据库获取其相应靶点蛋白的结构信息。利用 AutoDockTools 1.5.6 对配体和受体进行结构处理和文件转换，运行 Vina 进行分子对接，最后通过 PyMOL 软件对结果进行可视化处理[7]。

2 结果

2.1 鼻渊通窍颗粒的活性成分及其靶点

经初步筛选共获得 297 个化合物和 476 个靶点，其中辛夷 19 个，苍耳子（炒）11 个，麻黄 23 个，白芷 22 个，薄荷 11 个，藁本 3 个，黄芩 36 个，连翘 23 个，野菊花 12 个，天花粉 2 个，生地黄 5 个，丹参 65 个，茯苓 15 个，甘草 92 个。利用 Cytoscape 3.7.2 构建“药物-化合物-靶点”网络，见图 1。图中，菱形节点代表靶点，正六边形节点代表药物，正八边形节点代表化合物，节点大小与节点的度值呈正比关系。

2.2 鼻炎相关靶点 PPI 网络

在 OMIM、GeneCards、DisGeNET、GenCLiP 和 TTD 等 5 个疾病数据库中共检索到 1 295 个与鼻炎相关的靶点，借助 STRING 11.0 数据库获得 PPI 关系，在 Cytoscape 3.7.2 软件中构建鼻炎相关的 PPI 网络，见图 2，该网络共含有 881 个节点和 6 898 条边，节点大小与节点的度值呈正比关系。

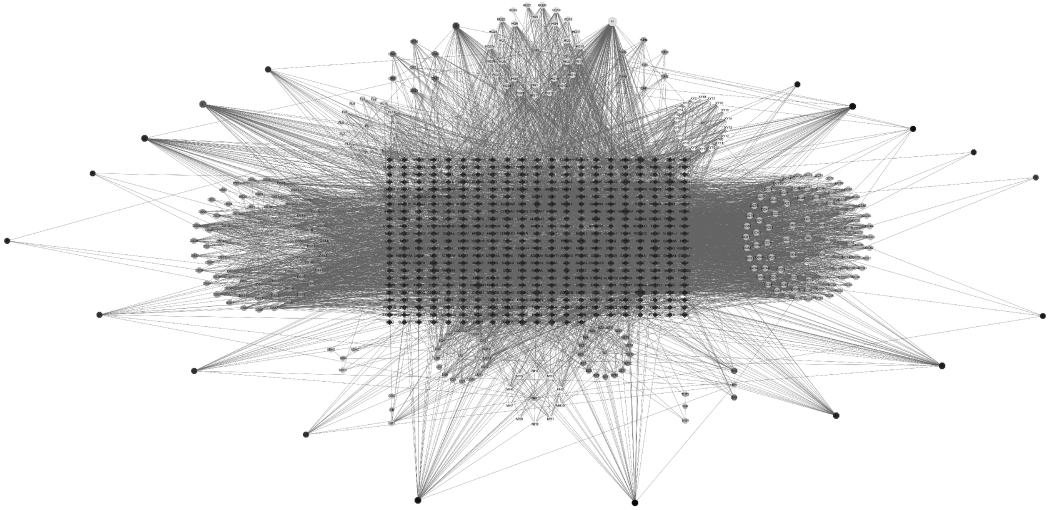


图 1 “药物-化合物-靶点”网络图

Fig 1 Network diagram of “drug-compound- target”

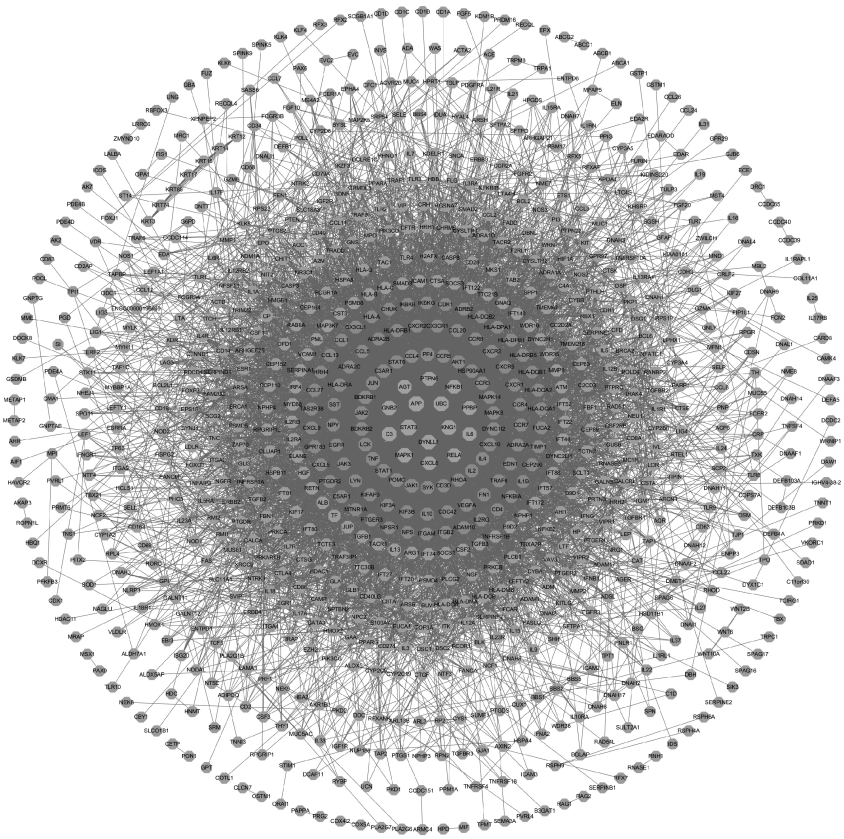


图 2 与鼻炎相关的 PPI 网络图

Fig 2 PPI network associated with rhinitis

2.3 鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的“化合物-靶点”网络

利用 Cytoscape 3.7.2 中的 Merge 功能，将鼻渊通窍颗粒“药物-化合物-靶点”网络与鼻炎相关靶点的 PPI 网络合并取交集，存在交集的靶点即鼻渊通窍颗粒活性成分治疗鼻炎的潜在作用靶点，共有 113 个。在 Cytoscape 3.7.2 中构建鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的“化合物-靶点”网络，见图 3，图中左边圆形节点代表潜在靶点，右边圆形节点代表化合物，节点大小与节点的度值呈正比关系。通过 Cytoscape 中的 Network Analysis-Analyze Network 对该网络进行拓扑学分析，根据度值大小筛选鼻渊通窍颗粒发挥作用的关键化合物，节点度值的均值为 7.560 846 561，节点度值≥8 的化合物共有 44 个，见表 1。

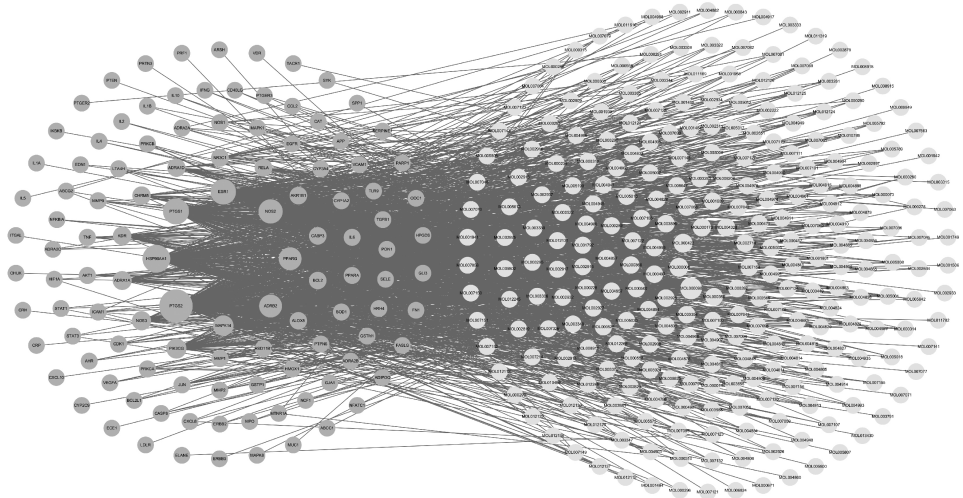


图 3　鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的“化合物-靶点”网络

Fig 3　“Compound-target” network of Biyuan Tongqiao granule in the treatment of rhinitis

表 1　关键化合物的基本信息

Tab 1　Basic information of key compounds

Mol ID	化合物	度值
MOL000098	Quercetin(槲皮素)	68
MOL000006	Luteolin(木犀草素)	29
MOL000422	Kaempferol(山柰酚)	29
MOL000173	Wogonin(汉黄芩素)	22
MOL004328	Naringenin(柚皮素)	18
MOL002714	Baicalein(黄芩素)	15
MOL007154	Tanshinone ⅡA(丹参酮ⅡA)	14
MOL000392	Formononetin(刺芒柄花素)	13
MOL000358	beta-sitosterol(β-谷甾醇)	13
MOL000354	Isorhamnetin(异鼠李素)	12
MOL002928	Oroxylin A(千层纸素)	12
MOL000497	Licochalcone A(甘草查尔酮 A)	12
MOL004959	1-Methoxyphaseollidin(1-甲氧基菜豆素)	12
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone(7-甲氧基-2-甲基异黄酮)	12
MOL007088	Cryptotanshinone(隐丹参酮)	12
MOL001689	Acacetin(金合欢素)	11
MOL007049	4-methylenemiltirone(4-亚甲丹参新酮)	11
MOL000471	Aloe-emodin(芦荟大黄素)	10
MOL005003	Licoagrocarpin	10
MOL004991	7-Acetoxy-2-methylisoflavone(7-甲氧基-2-甲基异黄酮)	10
MOL002565	Medicarpin(美迪紫檀素)	10
MOL007041	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione(2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮)	10
MOL007100	Dihydrotanshinlactone(二氢丹参内酯)	10
MOL004828	Glepidotin A(鳞叶甘草素 A)	9
MOL004966	3′-Hydroxy-4′-O-Methylglabridin	9
MOL004835	Glypallichalcone(刺果甘草查尔酮)	9
MOL004891	Shinpterocarpin	9
MOL000500	Vestitol(维斯体素)	9
MOL000360	FER(阿魏酸)	9
MOL007122	Miltirone(丹参新酮)	9
MOL007105	Epidanshenspiroketallactone(表丹参螺缩酮内酯)	9
MOL004907	Glyzaglabrin(光甘草轮)	8
MOL008647	Moupinamide(N-反式阿魏酰酪胺)	8
MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	8
MOL008206	Moslosooflavone(苏茅竺黄酮)	8
MOL004978	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	8
MOL004974	3′-Methoxyglabridin(3′-甲氧基光甘草定)	8
MOL004911	Glabrene(光甘草素)	8
MOL000417	Calycosin(毛蕊异黄酮)	8
MOL004841	Licochalcone B(甘草查尔酮 B)	8
MOL007124	Neocryptotanshinone Ⅱ(新隐丹参酮Ⅱ)	8
MOL007108	Isocryptotanshi-none(异隐丹参酮)	8
MOL007098	Deoxyneocryptotanshinone(脱氧基新隐丹参酮)	8
MOL007094	Danshenspiroketallactone(丹参螺缩酮内酯)	8

2.4　鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的 PPI 网络

借助 String 11.0 数据库和 Cytoscape 3.7.2 构建鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的 PPI 网络，并对其进行拓扑学分析，筛选得到度值在均值以上的靶点共 42 个，即为鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的核心靶点，见表 2。

2.5　GO 和 KEGG 富集分析

利用 R 软件对鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的潜在作用靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。其中，GO 功能富集结果显示：生物过程方面，主要富集条目为对细菌来源的分子应答（response to molecule of bacterial origin）、脂多糖应答（response to lipopolysaccharide）和氧化应激反应（response to oxidative stress）等；细胞组成方面，主要富集条目为膜筏（membrane raft）、膜微区（membrane microdomain）和膜区（membrane region）等；分子功能方面，主要富集条目为细胞因子受体结合（cytokine receptor binding）、细胞因子活性（cytokine activity）和受体配体活性（receptor ligand activity）等。根据 *P* 值排序，分别对前 10 个条目进行可视化分析，得到柱状图，见图 4，图中纵坐标表示富集条目，横坐标表示富集个数。KEGG 通路富集结果显示，靶点主要富集在糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路（AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications）、IL-17、美洲锥虫病（Chagas disease）、乙型肝炎（Hepatitis B）、TNF、Toll 样受体信号通路（Toll-like receptor signaling pathway）及甲型流感（Influenza A）等通路上。AGE-RAGE 信号通路在鼻炎发病机制中起到重要作用，图 5 显示的是鼻渊通窍颗粒通过作用于 PRKCA、PRKCB、AKT1 及 JUN 等 4 个靶点来抑制炎症反应，从而发挥治疗鼻炎的作用。对 *P* 值排序居前 30 位的信号通路进行高级气泡图分析，见图 6，图中气泡颜色由浅灰到深灰表示 *P* 值从大到小，*P* 值越小代表显著性越强，气泡越大代表该通路的基因计数越大，横轴代表该通路基因所占总体输入基因的比率。在 Cytoscape 3.7.2 软件中构建“关键化合物-核心靶点-通路”网络，见图 7，图中圆形节点代表通路，正八边形节点代表靶点，菱形节点代表化合物，节点大小与节点度值呈正比。

表 2　核心靶点的基本信息

Tab 2　Basic information of core target

基因	蛋白	度值
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3(信号转导和转录激活因子 3-α/β)	33
TNF	Tumor necrosis factor(肿瘤坏死因子)	32
JUN	Transcription factor AP-1(转录因子 AP-1)	29
MAPK1	Mitogen-activated protein kinase 1(丝裂原活化蛋白激酶 1)	28
RELA	Transcription factor p65(转录因子 p65)	27
IL6	Interleukin-6(白细胞介素 6)	26
AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase(RAC-α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)	24
CXCL8	Interleukin-8(白细胞介素 8)	23
APP	Amyloid beta A4 protein(淀粉样蛋白 βA4)	23
MAPK14	Mitogen-activated protein kinase 14(丝裂原活化蛋白激酶 14)	22
VEGFA	Vascular endothelial growth factor A(血管内皮生长因子 A)	21
IL2	Interleukin-2(白细胞介素 2)	21
IL4	Interleukin-4(白细胞介素 4)	20
MAPK8	Mitogen-activated protein kinase 8(丝裂原活化蛋白激酶 8)	19
HSP90AA1	Heat shock protein HSP 90-alpha(热休克蛋白 90α)	19
EGFR	Epidermal growth factor receptor(表皮生长因子受体)	19
EDN1	Endothelin-1(内皮素 1)	19
IL1B	Interleukin-1 beta(白细胞介素 1β)	17
IL10	Interleukin-10(白细胞介素 10)	14
PRKCB	Protein kinase C beta(蛋白激酶 Cβ)	14
STAT1	Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/beta(信号转导和转录激活因子 1-α/β)	13
IFNG	Interferon gamma(γ 干扰素)	13
NFKBIA	NF-kappa-B inhibitor alpha(核因子 κB 抑制剂 α)	13
CCL2	C-C motif chemokine 2(C-C 基序趋化因子 2)	13
ESR1	Estrogen receptor(雌激素受体 1)	13
PRKCA	Protein kinase C alpha(蛋白激酶 Cα)	13
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10(C-X-C 基序趋化因子 10)	13
MMP9	Matrix metalloproteinase 9(基质金属蛋白酶 9)	12
NR3C1	Glucocorticoid receptor(糖皮质激素受体)	12
ERBB2	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2(受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-2)	11
CASP8	Caspase-8(半胱氨酸蛋白酶 8)	11
FN1	Fibronectin(纤维连接蛋白)	11
SYK	Tyrosine-protein kinase(酪氨酸蛋白激酶)	10
PTPN6	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6(蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 6)	10
ICAM1	Intercellular adhesion molecule 1(细胞间黏附分子 1)	10
TGFB1	Transforming growth factor beta-1(转化生长因子 β-1)	10
PTGS2	Prostaglandin G/H synthase 2(前列腺素 G/H 合酶 2)	10
HIF1A	Hypoxia-inducible factor 1-alpha(缺氧诱导因子)	10
CHUK	Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit alpha(核因子 κB 激酶亚基 α 抑制剂)	10
ADRA2C	Alpha-2C adrenergic receptor(α-2C 肾上腺素能受体)	10
ADRA2B	Alpha-2B adrenergic receptor(α-2B 肾上腺素能受体)	10
ADRA2A	Alpha-2A adrenergic receptor(α-2A 肾上腺素能受体)	10

2.6　分子对接

利用 AutoDock Vina 软件[8]对度值排序靠前的关键化合物(Quercetin、Luteolin、Kaempferol 和 Wogonin)与核心靶点(TNF、JUN、MAPK1 和 IL-6)进行分子对接,结果显示,化合物与靶点蛋白的结合能均<-7 kcal/mol,见表 3。结合能表示化合物与靶点蛋白的结合能力,结合能<-5.0 kcal/mol 表示有较好的结合活性,结合能<-7.0 kcal/mol 表示具有强结合活性,结合能的数值越小,表示受体与配体结合得越好,亲和力越高[9]。图 8 展示了部分化合物与靶点蛋白的分子对接模式,其中包括 TNF 与 Quercetin(a)、JUN 与 Quercetin(b)、MAPK1 与 Luteolin(c)以及 IL-6 与 Luteolin(d)。

表 3　分子对接结果

Tab 3　Results of molecular docking

化合物	靶点			
	TNF	JUN	MAPK1	IL-6
Quercetin(槲皮素)	-9.1	-9.1	-8.4	-8.5
Luteolin(木犀草素)	-9.0	-8.8	-8.6	-8.6
Kaempferol(山柰酚)	-8.9	-9.0	—	—
Wogonin(汉黄芩素)	-8.4	-8.3	—	-7.6

注:"—"表示该靶点与化合物没有对应关系

Note: "—" indicates that there is no correspondence between the target and the compound

3　讨论

鼻渊通窍颗粒具有疏风清热、宣肺通窍的功效,是耳鼻喉科常用的中药制剂,在临床上可用于治疗鼻炎和鼻窦炎。鼻炎的炎症反应表现为局部血管扩张和毛细血管通透性增加,药效学研究结果显示,鼻渊通窍颗粒对毛细血管通透性增加、肉芽组织增生有较好的抑制作用,可减少炎症渗出和水肿,达到通利鼻窍的效果[10]。为了进一步研究鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的

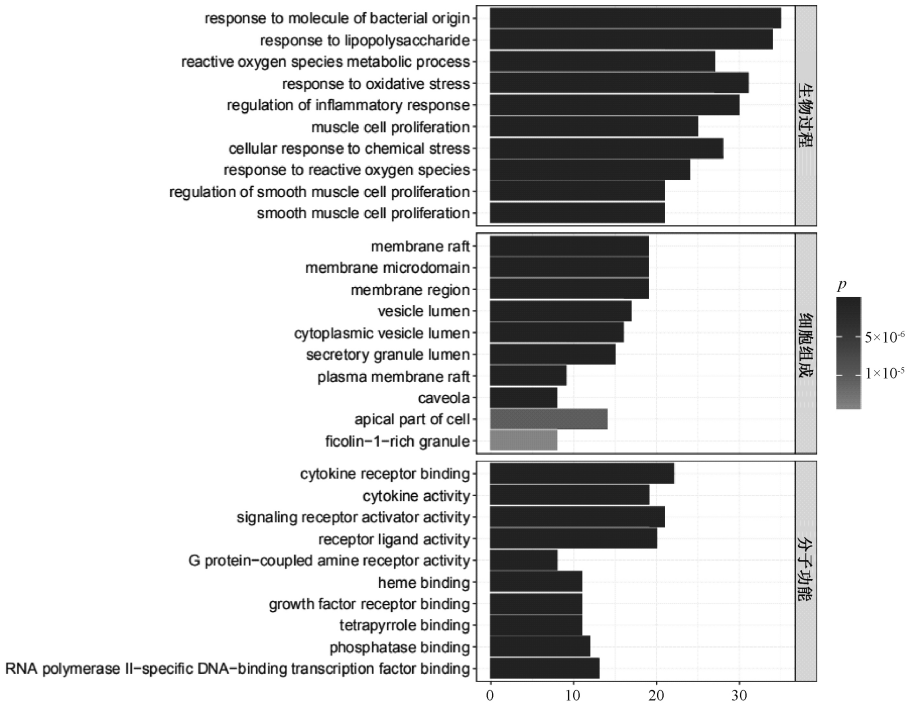


图 4　GO 功能富集分析(纵坐标表示富集条目,横坐标表示富集个数)

Fig 4　GO enrichment analysis (vertical coordinate indicates enrichment items, horizontal coordinate indicates enrichment number)

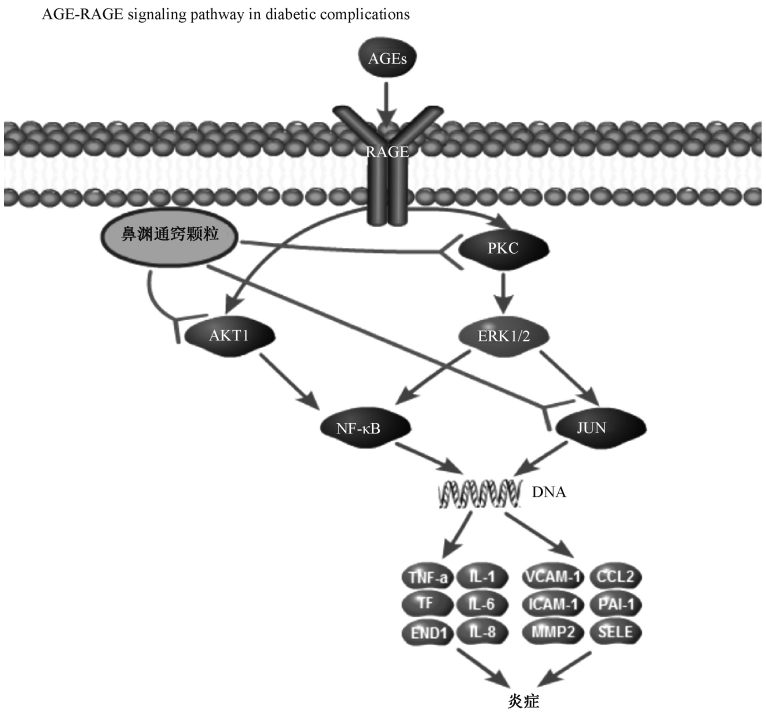


图 5　AGE-RAGE 信号通路图

Fig 5　AGE-RAGE signal pathway diagram

分子作用机制,本研究借助网络药理学和分子对接方法,研究鼻渊通窍颗粒的活性成分,挖掘鼻炎相关靶点信息,构建“药物-化合物-靶点”网络、鼻炎相关 PPI 网络、鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的“化合物-靶点”网络、鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的 PPI 网络和“关键化合物-核心靶点-通路”网络,分析“药物、疾病、基因、靶点”之间的相互关系,系统阐释鼻渊通窍颗粒治疗鼻

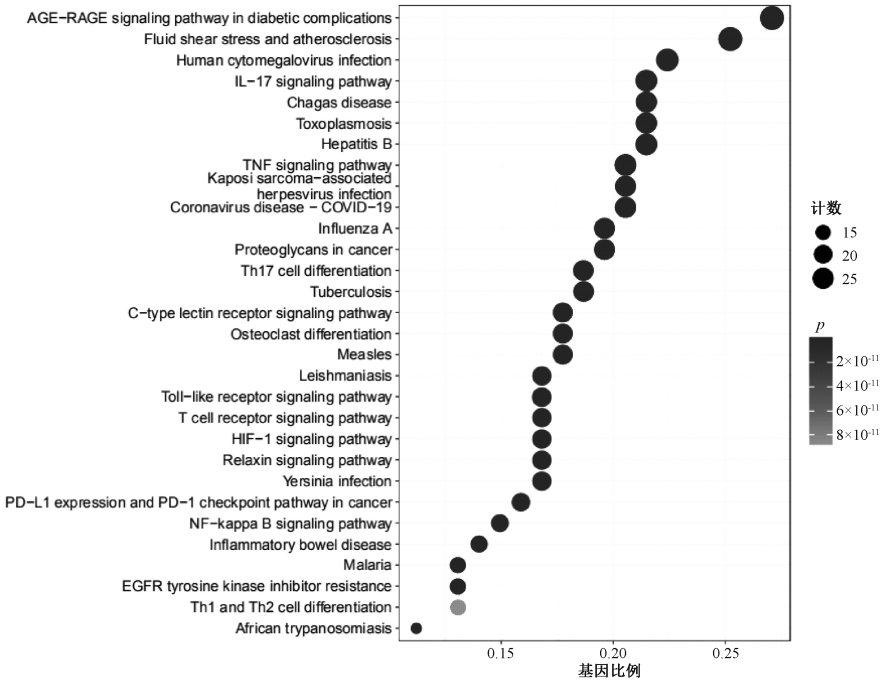


图 6　KEGG 通路富集分析

Fig 6　KEGG pathway enrichment analysis

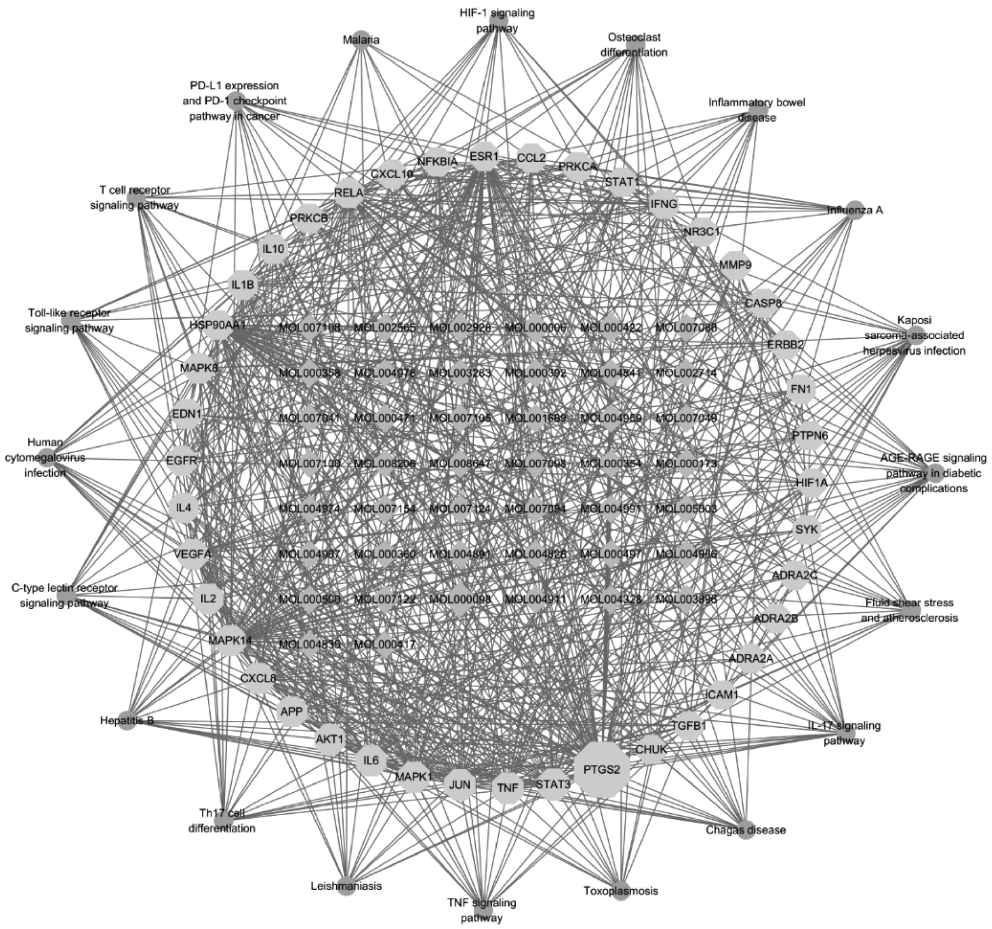
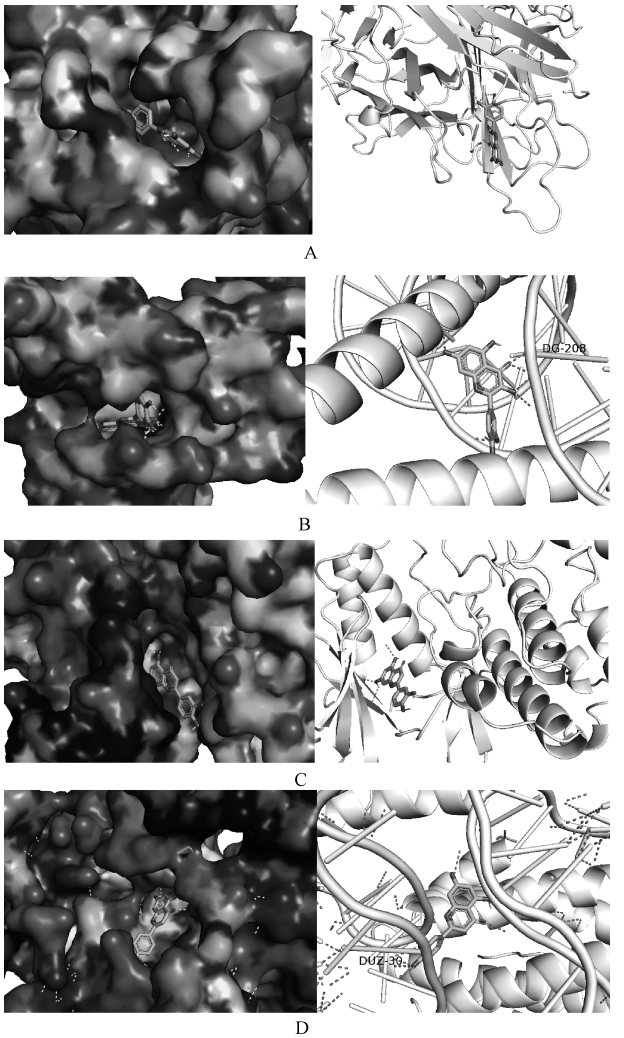


图 7　鼻渊通窍颗粒的“关键化合物-核心靶点-通路”网络

Fig 7　“Key compound-core target-pathway” network of Biyuan Tongqiao granules



A. TNF 与 quercetin；B. JUN 与 quercetin；C. MAPK1 与 luteolin；D. IL-6 与 luteolin

A. TNF and quercetin; B. JUN and quercetin; C. MAPK1 and luteolin; D. IL-6 and luteolin

图 8　分子对接模式图

Fig 8　Molecular docking pattern

炎的分子作用机制。

对“化合物-靶点”网络、鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的 PPI 网络进行拓扑学分析，可得鼻渊通窍颗粒发挥作用的关键化合物有 44 个，治疗鼻炎的核心靶点共 42 个。其中，槲皮素在抗炎和免疫调节方面有较强的生物活性，可抑制白三烯、组胺和前列腺素等炎症介质的释放，减少促炎细胞因子的产生[11-12]。木犀草素可通过减少活性氧和活性氮的生成，抑制促炎细胞因子和炎症介质的表达，调节多种炎症信号通路等多途径缓解炎症反应[13]。山柰酚通过调节促炎酶的活性，抑制炎症因子的产生与表达，从而达到抗炎的效果[14]。STAT3、JUN 和 MAPK1 涉及细胞的凋亡和增殖，IL-6、TNF 与炎症反应、免疫反应相关。STAT3 是介导炎症反应的关键因子[15]；JUN 参与免疫细胞的增殖分化，下调 JUN 可抑制炎症反应[16]；MAPK1 可抑制促炎细胞因子的产生，参与过敏性鼻炎的激活过程[17]；PTGS2 基因在炎症反应过程中受炎症介质刺激时，其表达迅速上调[18]。分子对接结果也验证了上述关键化合物与核心靶点具有较强的结合活性，由此可推测鼻渊通窍颗粒可能主要通过上述化合物作用于核心靶点，达到对鼻炎的治疗作用。

GO 功能富集结果显示，鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎的基因功能主要集中在对细菌来源的分子应答、对脂多糖应答、氧化应激反应、膜筏、膜微区、膜区、细胞因子受体结合、细胞因子活性和受体配体活性等。KEGG 通路富集结果显示，靶点主要富集在糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、IL-17、美洲锥虫病、乙型肝炎、TNF、Toll 样受体信号通路和甲型流感等通路上。AGE-RAGE 信号转导通路中，晚期糖基化终末产物（AGEs）通过与受体 RAGE 结合引起 NADPH 氧化酶、蛋白激酶 C 和 MAPK 等多种细胞内信号通路的活化，从而激活转录因子核因子 κB（NF-κB）的活性，促进炎症细胞因子如 TNF-α、IL-1 和 IL-6 的表达[19]。说明鼻渊通窍颗粒可能是通过抑制 AGEs/RAGE/NF-κB 通路的激活来减少炎症反应，达到治疗鼻炎的效果。IL-17 信号通路在许多免疫性疾病及炎症反应中发挥着重要作用，其通过 JNK、NF-κB 等传导信号，促进炎症细胞产生炎症因子，与鼻炎的发生有着密切关系[20]。TNF 可诱导炎症反应和免疫调节等多种信号通路，与各种 T 细胞亚群相互作用，维持机体免疫平衡[21]；Toll 受体在抗原刺激下激活多种下游信号通路，促使炎症介质释放，通过产生 IL-1、IL-6 和 TNF 等调节机体 Th1/Th2 平衡[22]。因此，鼻渊通窍颗粒可通过 TNF 信号通路和 Toll 样受体信号通路调节机体的免疫功能，抑制炎症介质释放，从而缓解变应性鼻炎的炎症反应。

综上所述，鼻渊通窍颗粒治疗鼻炎发挥作用的关键成分可能是槲皮素、木犀草素、山柰酚和汉黄芩素，涉及 AGE-RAGE、IL-17、TNF 和 Toll 样受体等多条通路，研究结果初步验证了鼻渊通窍颗粒发挥作用的多成分、多靶点、多途径的作用机制，为进一步探讨其药理作用机制和临床应用奠定了基础。

参考文献

[1] 张志颖. 鼻炎的中西医结合治疗[J]. 中国中医药现代远程教育，2010，8(3)：60-61.

[2] 陈虹，金萍，王亚玲. 鼻渊通窍颗粒从“六郁”论治[J]. 中国医药导报，2012，9(17)：139-141.

[3] 袁甜，崔琳琳，王莹，等. 中药网络药理学最新进展[J]. 中医药学报，2021，49(1)：101-106.

[4] 郭思宇，吴嘉瑞，周唯，等. 基于网络药理学的红花如意丸治疗妇科疾病作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2019，19(3)：257-264.

[5] 张景媛，吴嘉瑞，周唯，等. 基于网络药理学的如意珍宝片治疗中风作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2019，19(3)：265-271.

（下转第 907 页）