基于网络药理学探讨异功散治疗支气管哮喘作用机制

林晓杰[1]，刘文导[1]，曾丽盈[2]，王伟荣[1]，孙少丹[3]，陈晓刚[2]，陈全福[1]

1. 广东省中医院医务处，广东 广州 510120
2. 广州中医药大学第一附属医院儿科，广东 广州 510405
3. 广州中医药大学，广东 广州 510006

［摘要］**目的：**运用网络药理学、分子对接探讨异功散治疗支气管哮喘（BA）作用机制。**方法：**通过BATMAN-TCM、中医药百科全书（ETCM）平台、SymMap、TCM Database@Taiwan、中药系统药理学数据库和分析平台（TCMSP）获取异功散各药物的潜在活性成分及对应靶点；利用DisGeNET、TTD、GeneCards、PharmGkb、在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM）、NCBI、人类表型本体（HPO）和Drugbank数据库收集BA疾病作用靶点，使用Bioinformatics & Evolutionary Genomics平台筛选药物与疾病共有靶点；利用GEO下载基因芯片，使用R语言分析获取差异表达基因，通过药物与疾病共有靶点基因交叉验证获得关键靶点，构建“活性成分-关键靶点”网络；使用R软件对关键靶点进行基因本体论（GO）生物功能分析和京都基因和基因组百科全书（KEGG）通路富集分析；采用STRING数据库和Cytoscape软件获得关键靶点蛋白相互作用关系，筛选出核心靶点；通过AutoDock软件进行核心靶点与活性成分的分子对接验证。**结果：**共筛选176个药物活性成分及其对应的作用靶点265个，获得差异基因1 263个，交叉验证得到原癌基因1（PIM1）、人肾上腺素能受体β2（ADRβ2）、V-rel网状内皮细胞病毒癌基因同源物A（RELA）、碳酸酐酶2（CA2）基因、肿瘤坏死因子（TNF）等16个关键靶点，关联的活性成分有槲皮素、甘草查尔酮A、甘草查尔酮B、山柰酚、柚皮素等。异功散治疗BA的关键靶点主要富集通路有NOD样受体信号通路、C型凝集素受体信号通路、TNF信号通路等。分子对接结果显示，TNF、RELA、白细胞介素1A（IL1A）、连环蛋白β1（CTNNβ1）、螺旋环螺旋结构域扩散激酶（CHUK）、CXC型趋化因子配体2（CXCL2）、磷酸酶-张力蛋白基因（PTEN）、信号转导子和转录激活子1（STAT1）等核心靶点与槲皮素、甘草查尔酮A、甘草查尔酮B、山柰酚、柚皮素等活性成分均具有良好的结合能力。**结论：**异功散中槲皮素、甘草查尔酮A、甘草查尔酮B等成分可通过PIM1、ADRβ2等多靶点调控NOD样受体、C型凝集素受体信号通路、TNF信号通路等治疗BA。

［关键词］支气管哮喘；异功散；网络药理学；分子对接
［中图分类号］R562.2+5　［文献标志码］A　［文章编号］0256-7415（2024）07-0056-10
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.07.012

Mechanism of Yigong San Prescription in Treating Bronchial Asthma Based on Network Pharmacology

LIN Xiaojie[1], *LIU Wendao*[1], *ZENG Liying*[2], *WANG Weirong*[1], *SUN Shaodan*[3], *CHEN Xiaogang*[2], *CHEN Quanfu*[1]

1. Department of Medical Affairs, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510120, China; 2. Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China

［收稿日期］2023-11-15
［修回日期］2024-01-25
［基金项目］第五批全国中医临床优秀人才研修项目(02031302)；广东省自然科学基金项目(2017A030313788)
［作者简介］林晓杰(1987-)，男，住院医师，E-mail：medicineland@163.com。
［通信作者］陈全福(1976-)，男，主任医师，E-mail：sdcqf@163.com。

Abstract：Objective： To explore the mechanism of Yigong San Prescription in treating bronchial asthma (BA) by using network pharmacology, molecular docking. **Methods：** The potential active constituents and corresponding targets of each Chinese medicinal of Yigong Powder were obtained through BATMAN-TCM, ETCM, SymMap, TCM Database@Taiwan and Traditional Chinese Medicine Systems Pharmoncology (TCMSP). DisGeNET, TTD, GeneCards, PharmGkb, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), NCBI, Human Phenotypic Ontology (HPO) and Drugbank database were used to collect targets of action of BA. The Bioinformatics & Evolutionary Genomics was used to screen the common targets of medicine and disease. GEO was used to download gene chips, and R language was used to analyze and obtain differentially-expressed genes. Key targets were obtained through cross-validation with common target genes of medicine and disease, and an "active constituents-key targets" network was constructed. R software was used for gene ontology (GO) biological function analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis for key targets. The interaction relationship of key target proteins was obtained by using STRING database and Cytoscape software to screen out the core targets. AutoDock software was used to verify the molecular docking between the core targets and the active constituents. **Results：** A total of 176 active constituents and their corresponding 265 targets of action were screened, and 1 263 differential genes were obtained. A total of 16 key targets including Pim-1 proto-oncogene (PIM1), β2 adrenergic receptor (ADRβ2), Recombinant V-Rel Reticuloendotheliosis Viral Oncogene Homolog A (RELA), carbonic anhydrase 2 (CA2) gene and tumor necrosis factor (TNF) were identified by cross-validation. The associated active constituents were quercetin, glycyrrhizin A, glycyrrhizin B, kaempferol, naringin, etc.. The key target enrichment pathways of Yigong San Prescription for BA included NOD-like receptor signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway, TNF signaling pathway, etc.. Molecular docking results showed that core targets, such as TNF, RELA, Interleukin 1A (IL1A), catenin β1 (CTNNβ1), conserved helix-loop-helix ubiquitous kinase (CHUK), chemokine (C-X-C motif) ligand 2 (CXCL2), phosphatase and tensin homolog (PTEN), signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) and so on, had good binding ability with quercetin, glycyrrhizin A, glycyrrhizin B, kaempferol, naringin and other active constituents. **Conclusion：** Quercetin, glycyrchalcone A, glycyrchalcone B and other constituents in Yigong San Prescription can regulate NOD receptor, C-type lectin receptor signaling pathway, TNF signaling pathway and other signaling pathways through PIM1, ADRβ2 and other targets in the treatment of BA.

Keywords： Bronchial asthma; Yigong San Prescription; Network pharmacology; Molecular docking

支气管哮喘(BA)是以咳嗽、胸闷、喘息、气促等呼吸道症状为主要临床表现的异质性疾病，具有反复发作、缠绵难愈的特点，严重影响患者日常生活及健康[1]。目前，临床治疗药物主要有糖皮质激素、白三烯调节剂、色甘酸钠等，但无法改变疾病的自然进程，不能有效预防哮喘的复发[2]。中医认为痰为哮喘发作的根本原因，痰的形成与肺、脾、肾三脏最为相关，临床上可采用补脾治肺(培土生金法)对哮喘进行防治。异功散出自《小儿药证直诀》，是培土生金法的代表方剂，由人参、茯苓、白术、陈皮、甘草5味中药组成，具有益气健脾、行气化滞的功效。研究发现异功散早期干预能改善BA模型幼鼠的气道炎症反应，降低肺泡灌洗液中白细胞介素(IL)-10等相关细胞因子含量，调节肠道菌群来减轻气道炎症反应[3-5]。本研究通过网络药理学、分子对接探讨异功散治疗BA的药理机制，为中医药治疗

BA 提供更多思路。

1 材料与方法

1.1 异功散药物成分筛选及靶点预测 利用 BATMAN-TCM（http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/ index.php/Home/Index/index）、中医药百科全书（ETCM）平台（http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home /Index/）、SymMap（http://www.symmap.org/）、TCM Database@Taiwan（http://tcm.cmu.edu.tw/review.php?menuid=3）和中药系统药理学数据库和分析平台（TCMSP）（http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php）筛选异功散（陈皮、茯苓、甘草、人参、白术）各药物活性成分，通过 TCMSP 平台以药物成分口服生物利用度（OB）≥30% 和类药性（DL）≥0.18 为条件筛选出异功散中具有良好的 OB 和 DL 的化合物及靶点，将 TCMSP 筛选出的靶点全称输入 DrugBank（https://www.drugbank.ca/）、UniProt（https://www.uniprot.org/?tdsourcetag=s_pcqq_aiomsg）获取基因简称和 Uniprot ID。

1.2 BA 疾病靶点筛选 以“bronchial asthma”为关键词，物种设定为“Homo sapiens”，在 DisGeNET（http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/search）、TTD（https://db.idrblab.org/ttd/）、GeneCards（https://www.genecards.org）、PharmGkb（https://www.pharmgkb.org/）、在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM）（https://omim.org/）、NCBI（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene）、人类表型本体（HPO）（https://hpo.jax.org/app/）和 Drugbank 等 8 个数据库检索获取与 BA 相关的靶标基因，通过合并、去重，将筛选出的靶点基因全称输入 DrugBank、UniProt 获取 BA 疾病靶点基因简称和 Uniprot ID。

1.3 共同靶点筛选 使用 Bioinformatics & Evolutionary Genomics（http://bioinformatics.psb.ugent.be/ webtools/Venn/）平台匹配映射药物活性成分相关的靶点和疾病靶点，同时绘制维恩图以获得异功散活性成分治疗 BA 的潜在作用靶点。

1.4 GEO 数据集靶点验证 借助 GEO 数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/）中的芯片数据进行靶点验证数据集的编号为 GSE74986，该数据集包含 86 例样本，其中 74 例为 BA 患者样本，12 例为控制对照组的样本[6]。下载编号为 GSE74986 数据集的矩阵文件，利用平台注释文件对探针进行注释，剔除没有匹配到基因的探针。对于不同探针映射到同一基因，则选取不同探针的均值作为此基因的最终表达值。将样本分为疾病组和健康组，使用 R 软件的 limma 包（Version 4.1）对 BA 患者组（BA）和健康对照组（HC）样本进行归一化处理，并对 2 组样本的基因表达进行差异分析，以 $|\log2FC| > 0.6$，校正后 P 值 < 0.05 作为条件，筛选显著差异表达基因的阈值[7]，将所获得的差异表达基因与异功散对 BA 的潜在作用靶点进行互相映射，交叉验证靶点，取交集。

1.5 活性成分-关键靶点网络构建 将经过交叉验证的关键靶点及其对应的活性成分导入 Cytoscape 软件（Version 3.8.0，http://www.cytoscape.org）构建出“活性成分-关键靶点”关系网络图，并使用工具中的“Network Analysis”进行网络拓扑分析。

1.6 基因本体论（GO）生物功能分析和京都基因和基因组百科全书（KEGG）通路富集分析 通过 R 软件的 clusterProfiler 包，对关键靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析，限定物种为“Homo sapiens”，阈值设置为 $P < 0.05$。

1.7 关键靶点蛋白相互作用（PPI）网络构建及分析 将关键靶点输入 STRING 数据库（http://string-db.org）的 Multiple proteins 功能，设定物种为“Homo sapiens”和可信度为 0.9，获得蛋白互作关系后，导入 Cytoscape 软件构建 PPI 网络，进行可视化处理，并使用 cytoHubba 插件筛选出核心靶点。

1.8 分子对接验证 将核心靶点及其相应的活性成分进行分子对接。在 RCSB PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）中获取靶点的蛋白结构，在 PubChem（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）数据库中获取活性成分的二维结构，并使用 Chem3D 软件对其进行结构优化后保存为三维结构；使用 AutoDock 软件对二者进行分子结构处理和分子对接，最后使用 PyMOL 和 Discovery Studio 软件将对接结果进行可视化处理。

2 结果

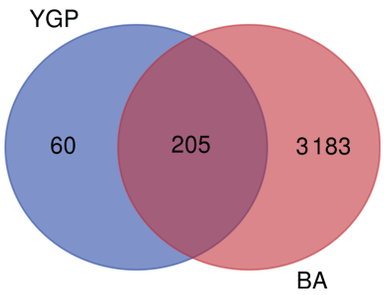
2.1 异功散活性成分筛选 通过 TCMSP 数据库以 OB≥30% 和 DL≥0.18 为条件共筛选出异功散有效活性成分 176 个，其中类药性靠前的活性成分 24 个。见表 1。

2.2 BA 疾病靶点收集及异功散活性成分治疗 BA 潜在作用靶点预测 见图 1。基于 DisGeNET、TTD、GeneCards、PharmGkb、OMIM、NCBI、HPO 和 Drugbank 数据库共收集 BA 相关靶点基因共 4 795 个，

挖掘并删除重复靶点，共收集到BA疾病作用靶点3 388个，得到的靶点信息进行基因名称和Uniprot ID的标准化处理。通过TCMSP数据库检索根据上述异功散符合条件的潜在活性成分，并去除重复靶点后，得到异功散活性成分作用靶点265个。使用Bioinformatics & Evolutionary Genomics平台将药物潜在作用的靶点同疾病靶点进行匹配，并绘制韦恩图，共获得共同靶点205个。

表1　异功散潜在活性成分

中药名称	Molecule ID	中文名	OB(%)	DL
甘草	MOL004924	(-)-麦地卡品	40.99	0.95
甘草	MOL004988	2,3,5-三-*O*-苄基-β-*D*-阿拉伯呋喃糖	32.47	0.89
甘草	MOL005018	邻苯二甲酸3,5-二甲基苯基-4-异丙基苯酯	54.85	0.87
甘草	MOL004948	异甘醇	44.70	0.84
人参	MOL000787	富马碱	59.26	0.83
人参	MOL005357	五味子酯乙	31.99	0.83
茯苓	MOL000300	去氢齿孔酸	44.17	0.83
茯苓	MOL000285	(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-羟基-3-酮-4,4,10,13,14-五甲基-1,2,5,6,12,15,16,17-八氢环戊[a]菲17-基]-5-异丙基-5-烯酸	38.26	0.82
茯苓	MOL000280	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-二羟基-4,4,10,13,14-五甲基-2,3,5,6,12,15,16,17-八氢-1H-环戊二烯[a]菲17-基]-5-异丙基-5-烯酸	31.07	0.82
人参	MOL005317	去氧三尖杉酯碱	39.27	0.81
茯苓	MOL000283	过氧化麦角甾醇	40.36	0.81
茯苓	MOL000296	常春藤皂苷元	30.93	0.81
茯苓	MOL000287	3-β-羟基-24-亚甲基-8-萜-21-烯酸	38.70	0.81
茯苓	MOL000276	7,9(11)-脱氢厚壁酸	35.11	0.81
茯苓	MOL000289	茯苓酸	33.63	0.81
茯苓	MOL000275	3β-羟基-羊毛甾-8,24-二烯-21-酸	38.71	0.80
人参	MOL005376	人参二醇	33.09	0.79
人参	MOL005401	人参皂苷Rg5_qt	39.56	0.79
甘草	MOL004917	甘草苷	37.25	0.79
陈皮	MOL005815	二氢川陈皮素	86.90	0.51
陈皮	MOL005828	川陈皮素	61.67	0.52
陈皮	MOL004328	柚皮素	59.29	0.21
白术	MOL000020	12-癸酰基-2E,8E,10E白术三醇	62.40	0.22
白术	MOL000022	14-乙酰基-12-敏感酰基-2E,8Z,10E白术三醇	63.37	0.30



注：YGP为异功散；BA为支气管哮喘

图1　韦恩图

2.3　作用靶点验证结果　见图2。下载GSE74986数据集，经过筛选一共获得差异基因1 263个，其中上调基因412个，下调基因851个。将所获得的差异表达基因与异功散对BA的潜在作用靶点互相映射，交叉验证靶点取交集，获得16个关键靶点，Degree值靠前的5个关键靶点为原癌基因1(PIM1)、人肾上腺素能受体β2(ADRβ2)、V-rel网状内皮细胞病毒癌基因同源物A(RELA)、碳酸酐酶2(CA2)基因、肿瘤坏死因子(TNF)。

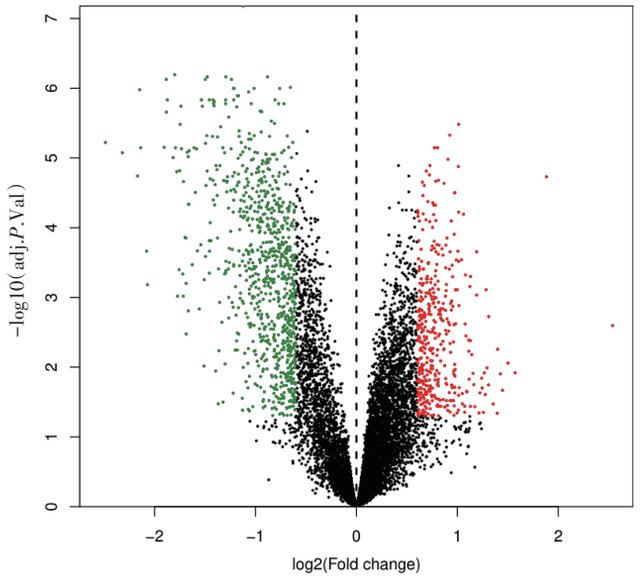


图 2　差异表达基因火山图

2.4　活性成分−关键靶点网络及 PPI 网络分析　见图 3、图 4。将这 16 个关键靶点及其对应的活性成分导入 Cytoscape 软件进行网络构建及可视化处理，共得到与关键靶点相关的活性成分有 94 个。网络拓扑分析结果显示，Degree 值靠前的 5 个活性成分为槲皮素(Quercetin)、甘草查尔酮 A(Licochalcone A)、甘草查尔酮 B(Licochalcone B)、山柰酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)，Degree 值靠前的 5 个关键靶点为 PIM1、ADRβ2、RELA、CA2、TNF。通过 STRING 数据库获得蛋白互作关系并保存为 TSV 格式。将源文件导入 Cytoscape 软件中，进行可视化处理。结果显示，异功散治疗 BA 核心靶点有 TNF、RELA、IL1A、连环蛋白 β1(CTNNβ1)、螺旋环螺旋结构域扩散激酶(CHUK)、CXC 型趋化因子配体 2(CXCL2)、磷酸酶−张力蛋白基因(PTEN)、信号转导子和转录激活子 1(STAT1) 8 个，最核心为 TNF、RELA、IL1A，可作为治疗 BA 的潜在靶标。

2.5　关键靶点 GO 及 KEGG 通路富集分析　见图 5、图 6。GO 分析得到具有显著意义的 1 209 个生物学功能，其中 BP 主要包括细胞因子产生的正调控、核转录因子(NF−κB)抑制因子(I−κB)激酶/NF−κB 信号转导的调节、I−κB 激酶/NF−κB 信号转导等；CC 主要包括核染色质、细胞的顶端部分、胞质部分等；MF 主要包括细胞因子受体结合、抑制转录因子结合、激活转录因子结合等。GO 分析结果显示，关键靶点主要涉及细胞因子产生的正调控、I−κB 激酶/NF−κB 信号传导的调节、核染色质等生物学功能。KEGG 通路富集分析得到主要通路包括 NOD 样受体信号通路、C 型凝集素受体信号通路、TNF 信号通路等。

2.6　分子对接结果　见图 7、图 8。将上述分析得到的 8 个核心靶点与 Degree 值靠前的 5 个活性成分槲皮素、甘草查尔酮 A、甘草查尔酮 B、山柰酚、柚皮素分别进行分子对接。结果显示，RELA 与槲皮素、山柰酚之间具有良好的结合特性；CTNNβ1 与槲皮素、山柰酚之间具有良好的结合特性；CHUK 与槲皮素之间具有良好的结合特性；CXCL2 与槲皮素、山

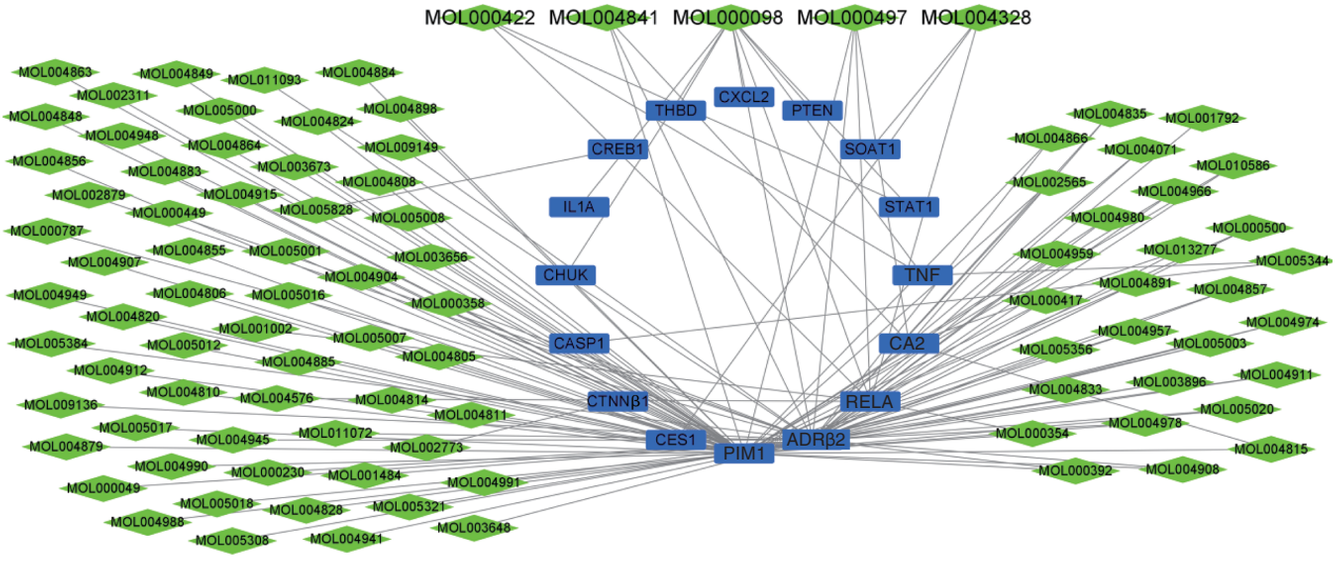


图 3　活性成分−关键靶点网络图

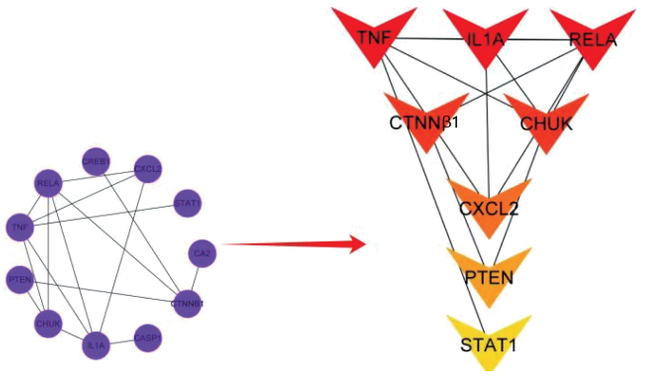


图 4　核心靶点 PPI 图

奈酚之间具有良好的结合特性；STAT1 与槲皮素、山柰酚之间具有良好的结合特性。

3　讨论

本研究结果显示，异功散治疗 BA 的主要活性成分有槲皮素、甘草查尔酮 A、甘草查尔酮 B、柚皮素、山柰酚等。槲皮素是一种富含抗氧化剂的天然多酚类黄酮，可抑制组胺生成、促炎症介质(嗜酸性炎症介质和脂氧合酶、嗜酸性粒细胞和过氧化物酶等)，可调节 Th1/Th2 平衡，减少 B 细胞释放抗原特异性免疫球蛋白(Ig)E 抗体，在抗炎和免疫调节功能

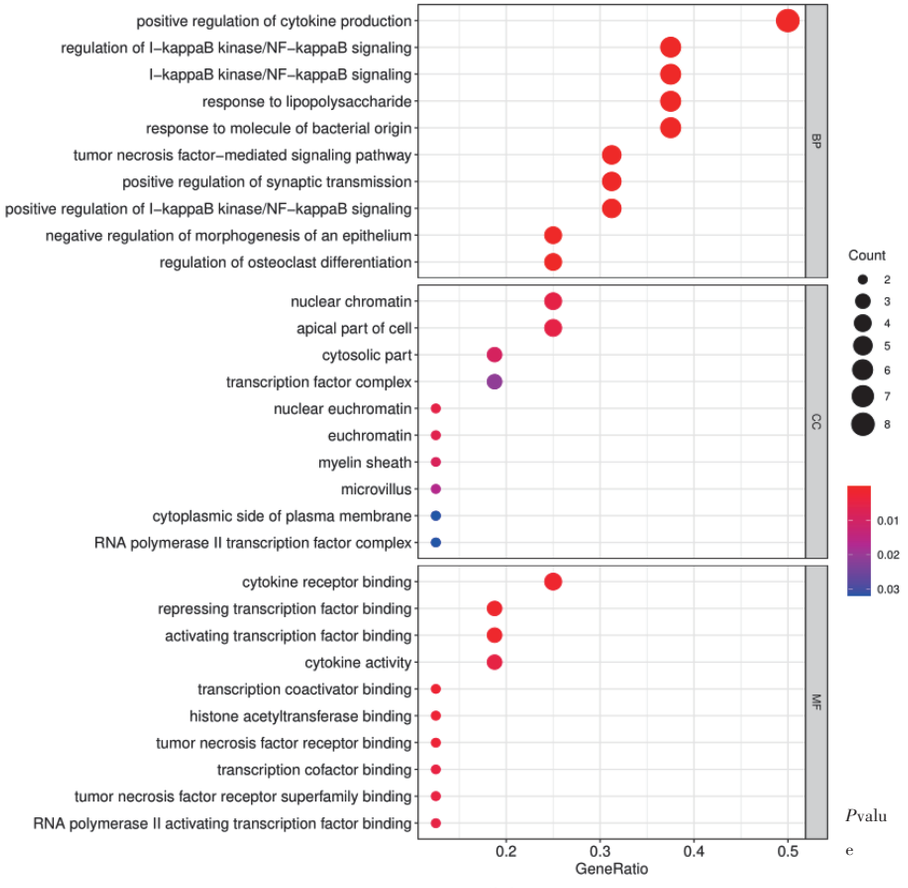


图 5　GO 分析

中起主要作用，具有抗过敏功能，可适合于 BA、慢性支气管炎、过敏性鼻炎和特异性皮炎等疾病治疗[8-9]。甘草查尔酮 A 可通过抑制哮喘小鼠和人类气管上皮细胞中的 Th2 相关细胞因子[IL-4、IL-5、IL-13 和卵清蛋白(OVA)]诱导的肺组织嗜酸性粒细胞增多和气道杯状细胞分泌黏液过多，降低 OVA 特异性 IgE 和 IgG 血清水平，以缓解氧化应激、炎症等病理变化；甘草查尔酮 A 能抑制核因子-κB 上游激酶(IKK)/NF-κB/胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)通路治疗哮喘，还能够抑制血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 的激活以及下调 caveolin-1 表达来抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的气道平滑肌(ASM)细胞增殖，具有改善哮喘的治疗潜力[10-13]。山柰酚是一种黄酮类化合

物，具有抗氧化、抗炎、抗过敏作用，能够通过干扰 IL-8 诱导的 Tyk-STAT 反应性信号通路或 NF-κB 信号传导来有效地改善过敏性和炎症性气道疾病，缓解与环氧合酶 2(COX2)表达相关的炎症反应，可调节气道增生和肥大的典型过敏性哮喘以及过敏性气道炎症和相关的哮喘特征[14-15]。现代研究发现柚皮

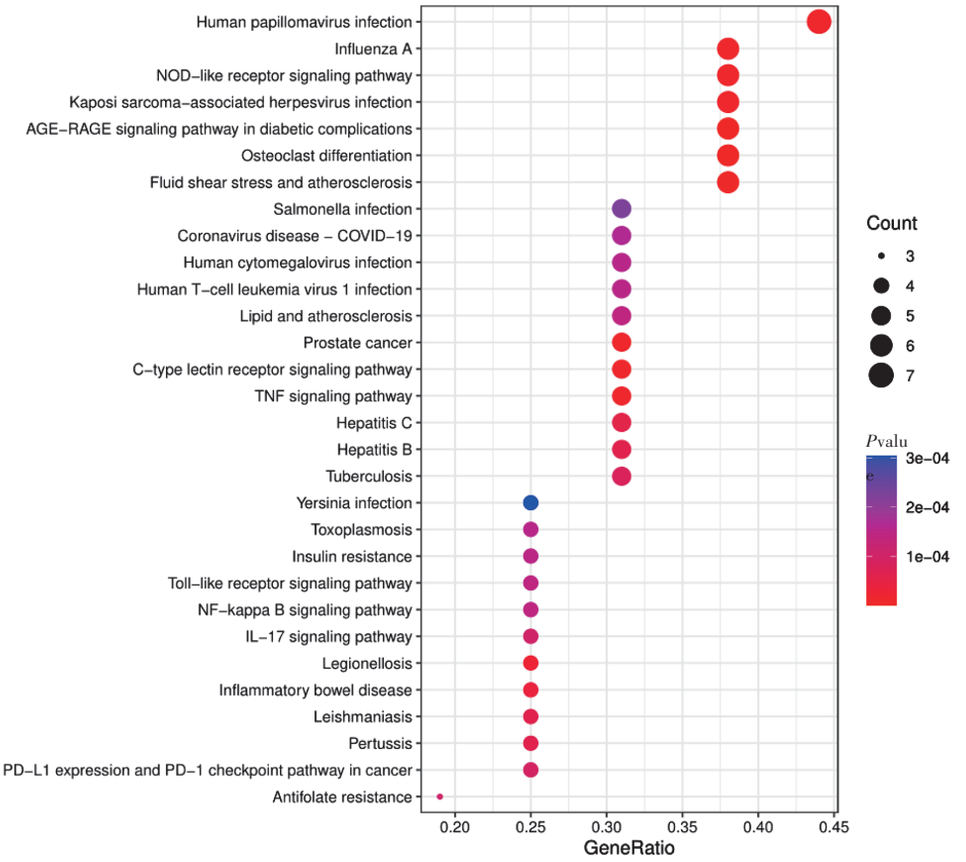


图 6　KEGG 分析

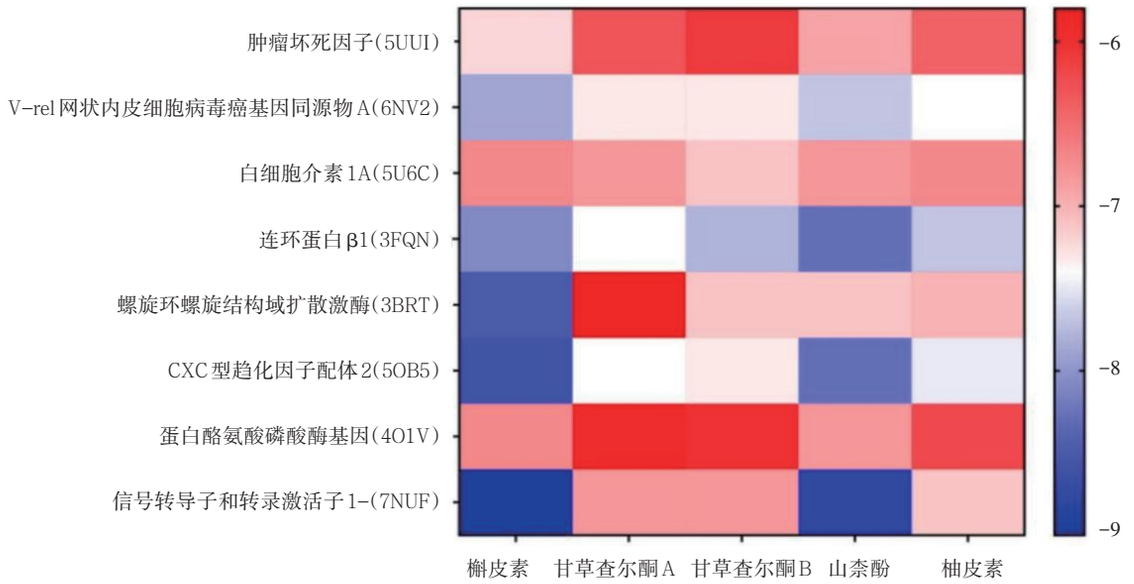
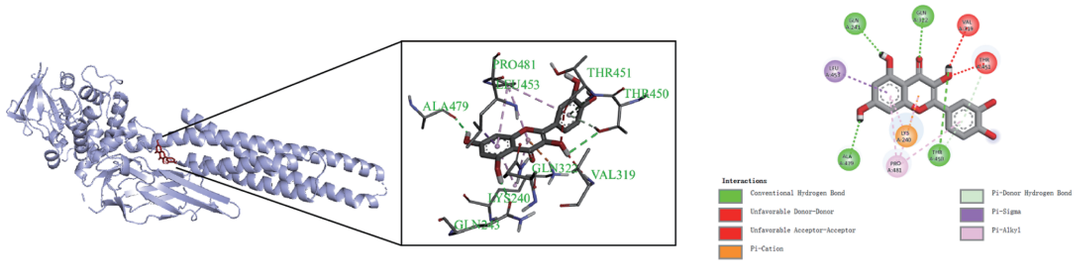
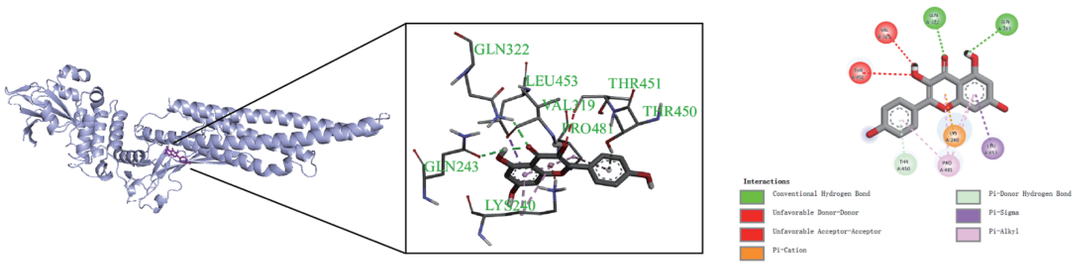


图 7　核心靶点与重要活性成分的分子对接结果热图

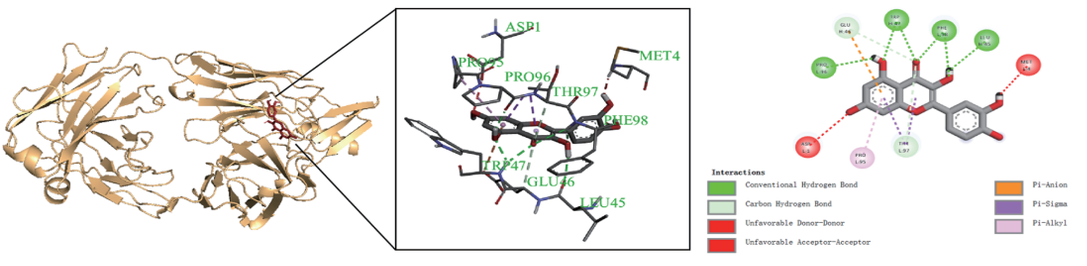
槲皮素与信号转导子和转录激活子 1



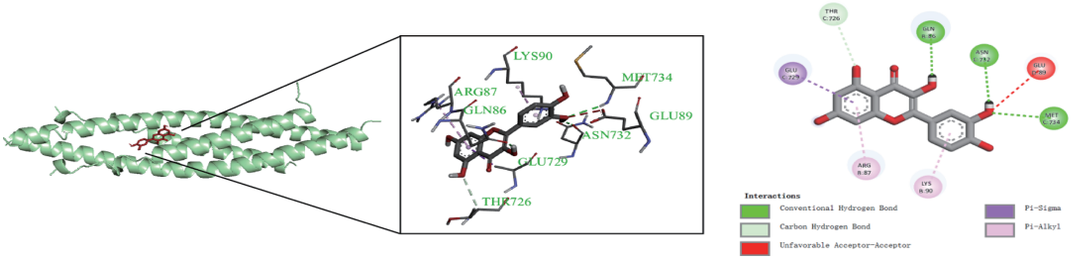
山柰酚与信号转导子和转录激活子 1



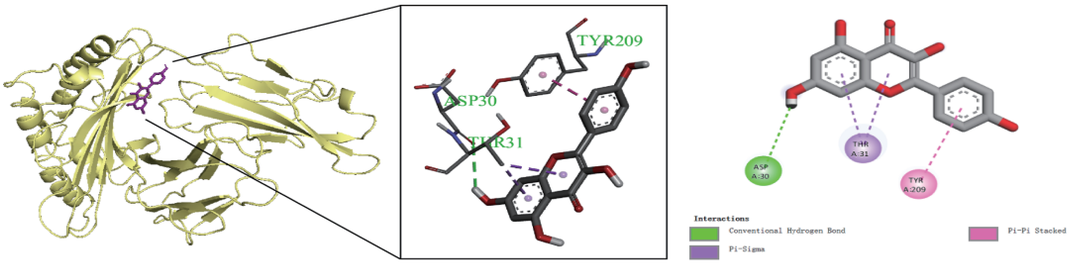
槲皮素与 CXC 型趋化因子配体 2



槲皮素与螺旋环螺旋结构域扩散激酶



山柰酚与连环蛋白 β1



山柰酚与 CXC 型趋化因子配体 2

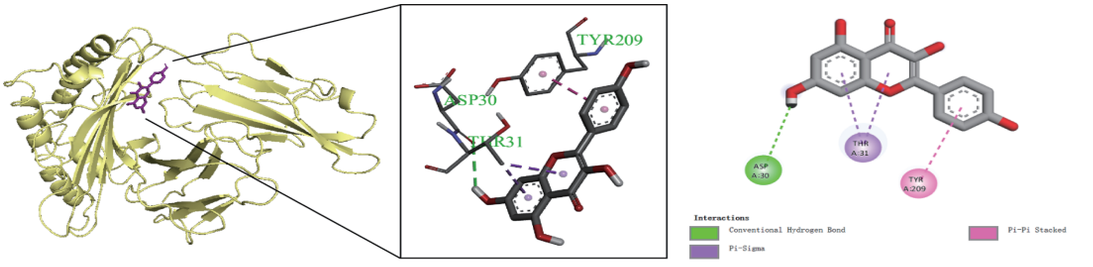


图 8　核心靶点与重要活性成分相互作用的部分分子对接示意图

素能够减轻哮喘中的气道炎症和气道反应过度，延缓气道重塑的进展，其作用机制可能是通过下调活性氧(ROS)产生，并通过表皮生长因子受体-磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(EGFR-PI3K-Akt)/ERK MAPK 信号通路抑制 NF-κB 活性，最大限度地减少气道炎症期间的黏液产生，从而在哮喘治疗中发挥保护作用[7]。

通过对关键靶点进行 GO 富集分析显示，关键靶点涉及的生物学功能主要为 I-κB 激酶/NF-κB 信号传导通路。研究发现 I-κB 激酶/NF-κB 信号传导通路与哮喘发作时多种炎性因子的表达和调控密切相关，在哮喘气道中，过敏原等增加炎症的刺激会导致 NF-κB 激活进入细胞核，引起 TNF-α 等炎性因子的过度表达，引发 BA[16]。关键靶点主要涉及的 TNF、Toll 样受体和 IL-17 信号通路均与哮喘的发生发展有密切关系[16-17]。TNF-α 作为一种关键促炎因子，能通过介导多条信号通路形成瀑布级联反应参与哮喘黏液高分泌过程，加重哮喘[18]。在与哮喘有关的研究中，Toll 样受体已被广泛研究，它们与过敏性疾病直接相关，在调节先天和适应性免疫反应方面具有独特的能力。目前已经有许多合成的 Toll 样受体配体正在临床试验中进行探索，作为基于 Toll 样受体治疗哮喘和过敏性疾病的策略[19]。研究发现激活 TLR2 会加重 OVA 致敏的哮喘小鼠气道炎症反应，而敲除 Toll 样受体 2 基因可减轻 OVA 致敏小鼠的气道炎症[20]。增加 IL-17 表达会导致严重的哮喘，其机制与 IL-17 促进气道杯状细胞增生、黏液分泌过多和纤维化，从而促进气道重塑相关[21]。

通过关键靶点的 PPI 网络分析，得到 TNF、RELA、IL1A 这 3 个最为核心的靶点。将这 3 个核心靶点与重要的活性成分分别进行分子对接，得到的结果验证了它们具有良好的结合特性，说明它们在异功散治疗 BA 中发挥了重要的作用，值得深入研究。有研究表明，TNF 是一种促炎细胞因子，参与 BA 患者的炎症反应，可促进与 BA 相关的过敏性炎症、芳香烃受体和组织重塑[22]。TNF-α 是一种参与宿主防御、炎症和凋亡的重要多效性细胞因子，参与过敏性疾病的发展，尤其是 BA 和特应性皮炎，而抗 TNF-α 治疗在炎症性肺病和 BA 中具有改善作用[23]。RELA 是一种已知参与调节炎症反应的基因，是 NF-κB 细胞信号传导通路的一员，参与过敏性炎症(过敏性鼻炎和 BA)的调节[24]。IL1A 可以影响气道成纤维细胞驱动的炎症和Ⅰ型胶原的形成，对 BA 嗜酸性炎症气道重塑效应有影响[25-26]。

综上所述，异功散中的橘皮素、甘草查尔酮 A、甘草查尔酮 B、山柰酚、柚皮素等多个活性成分能通过 TNF、RELA、IL1A 等多个核心靶点，在 C 型凝集素受体、TNF、Toll 样受体、NF-κB 和 IL-17 等多个信号通路起到治疗 BA 的作用。

[参考文献]

[1] SAGLANI S，LLOYD C M. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma[J]. Eur Respir J，2015，46(6)：1796-1804.

[2] BEASLEY R，SEMPRINI A，MITCHELL E A. Risk factors for asthma：is prevention possible [J]. Lancet，2015，386(9998)：1075-1085.

[3] 梁丹丹，刘华，欧阳学认，等.“培土生金法”早期干预改善支气管哮喘模型幼鼠气道炎症反应的机制[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版)，2018，39(2)：121-126.

[4] 焦文涛，王康勋，高峰，等. 异功散加味治疗孤独症谱系障碍儿童偏食/厌食的临床效果[J]. 临床医学研究与实践，2019，4(15)：112-113.

[5] 朱芬芳，黄德莲，欧恺怡. 异功散加减治疗肠功能紊乱性腹痛的临床研究[J]. 吉林医学，2018，39(3)：462-463.

[6] SHI Y，TAN Y，MAO S，et al. Naringenin inhibits allergen-induced airway remodeling in a murine model of asthma[J]. Mol Med Rep，2014，9(4)：1204-1208.

[7] RITCHIE M E，PHIPSON B，WU D，et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res，2015，43(7)：e47.

[8] ROGERIO A P，KANASHIRO A，FONTANARI C，et al. Anti-inflammatory activity of quercetin and isoquercitrin in experimental murine allergic asthma[J]. Inflamm Res，2007，56(10)：402-408.

[9] ULUSOY H G，SANLIER N. A minireview of quercetin：from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities[J]. Crit Rev Food Sci Nutr，2020，60(19)：3290-3303.

[10] KIM S H，YANG M，XU J G，et al. Role of licochalcone A on thymic stromal lymphopoietin expression：implications for asthma[J]. Exp Biol Med (Maywood)，2015，240(1)：26-33.

[11] KIM S H，PEI Q M，JIANG P，et al. Role of licochalcone A in VEGF-induced proliferation of human airway smooth muscle cells：implications for asthma[J]. Growth Factors，2017，35(1)：39-47.

[12] HUANG W C，LIU C Y，SHEN S C，et al. Protective Effects of Licochalcone A Improve Airway Hyper-Responsiveness and Oxidative

Stress in a Mouse Model of Asthma[J]. Cells，2019，8(6)：617.

[13] SHIN D，PARK S H，CHOI Y J，et al. Dietary Compound Kaempferol Inhibits Airway Thickening Induced by Allergic Reaction in a Bovine Serum Albumin-Induced Model of Asthma[J]. In J Mol Sci，2015，16(12)：29980-29995.

[14] KANG D R，BELAL S A，CHOE H S，et al. Effect of Kaempferol on Cyclooxygenase 2 (Cox2) and Cytosolic Phospholipase A2 (cPLA2) Protein Expression in BALB/c Mice[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol，2018，17(5)：428-435.

[15] 柳春，王艳杰，赵丹玉. 补脾益气方药对脾虚哮喘大鼠肺组织IκB/NF-κB信号途径的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2009，16(10)：36-38.

[16] PETERS K，PETERS M. The Role of Lectin Receptors and Their Ligands in Controlling Allergic Inflammation[J]. Front Immunol，2021，12：635411.

[17] VROMAN H，BERGEN I M，VAN HULST J A C，et al. TNF-α-induced protein 3 levels in lung dendritic cells instruct TH2 or TH17 cell differentiation in eosinophilic or neutrophilic asthma[J]. J Allergy Clin Immunol，2018，141(5)：1620-1633.

[18] 黄柯婷，王志旺，梁可克，等. 肿瘤坏死因子-α介导的信号网络调控哮喘气道黏液高分泌的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志，2023，39(9)：1344-1348.

[19] ZAKERI A，YAZDI F G. Toll-like receptor-mediated involvement of innate immune cells in asthma disease[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj，2017，1861(1 Pt A)：3270-3277.

[20] 柏秋露，张晓文，王维，等. 过敏性鼻炎及其合并哮喘患者血液单核细胞和B细胞上Toll样受体2(TLR2)的检测分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2023，39(3)：193-198.

[21] QUAN J，WEN X，SU G，et al. Epithelial SIRT6 governs IL-17A pathogenicity and drives allergic airway inflammation and remodeling[J]. Nat Commun，2023，14(1)：8525.

[22] NAKAE S，LUNDERIUS C，HO L H，et al. TNF can contribute to multiple features of ovalbumin-induced allergic inflammation of the airways in mice[J]. J Allergy Clin Immunol，2007，119(3)：680-686.

[23] MALAVIYA R，LASKIN J D，LASKIN D L. Anti-TNFα therapy in inflammatory lung diseases[J]. Pharmacology & Therapeutics，2017，180：90-98.

[24] ZHANG H，YANG N，WANG T，et al. Vitamin D reduces inflammatory response in asthmatic mice through HMGB1/TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. Mol Med Rep，2018，17(2)：2915-2920.

[25] OSEI E T，MOSTAÇO-GUIDOLIN L B，HSIEH A，et al. Epithelial-interleukin-1 inhibits collagen formation by airway fibroblasts：Implications for asthma[J]. Sci Rep，2020，10(1)：8721.

[26] BERNAU K，LEET J P，FLOERKE H，et al. Interleukin-1α Is a Critical Mediator of the Response of Human Bronchial Fibroblasts to Eosinophilic Inflammation[J]. Cells，2021，10(3)：528.

（责任编辑：冯天保，沈崇坤）