

基于网络药理学及分子对接技术探究洋甘菊治疗哮喘的作用机制

娜迪热·艾尔肯¹, 彭军^{1,2,3}, 季志红³, 刘婷³, 希尔扎提·艾海提^{1,2,4}, 布现瓦纳·萨地克^{1,2}, 李茜^{1,2,3*} (1. 新疆医科大学第四临床医学院, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆中药炮制研究重点实验室, 乌鲁木齐 830000; 3. 新奇康药业股份有限公司, 乌鲁木齐 830000; 4. 墨玉县妇幼保健院, 墨玉 848100)

摘要 **目的：**本研究基于前期UHPLC-Q-Orbitrap-MS技术对洋甘菊化学成分的分析，运用网络药理学和分子对接技术探讨洋甘菊治疗哮喘的潜在作用机制。**方法：**根据洋甘菊化学成分鉴定结果，利用小分子药物靶点预测在线平台（Swiss Target Prediction）挖掘有效活性成分和对应作用靶点；通过OMIM、GeneCards、TTD、PharmGkb、DisGeNet数据库获得哮喘的作用靶点；筛选后得到的有效活性成分作用靶点与疾病作用靶点的共同靶点，构建韦恩图（Venny Diagram）；使用STRING数据库建立靶蛋白-蛋白相互作用（PPI）网络；利用基因功能注释分析工具数据库对“洋甘菊有效活性成分-哮喘疾病”的共同靶点进行基因本体注释分析及基因和基因组信号通路富集分析；通过Cytoscape软件建立“洋甘菊有效活性成分-哮喘疾病靶点-通路”网络模型；运用Autodock和PyMol软件对洋甘菊中的关键活性成分与靶点蛋白质相互作用中的核心蛋白进行分子对接验证。**结果：**从洋甘菊中筛选出30个活性成分，确定洋甘菊治疗哮喘的共同靶点52个，其中核心靶点有TNF、MMP-9、STAT3、PTGS2、EGFR、TLR4、NOS2、JAK1、PLAUR、PTGS1。信号通路主要富集于JAK-STAT、IL-17、NF- κ B、花生四烯酸代谢等。分子对接结果显示核心靶点TNF与核心成分对接结果均小于0 kcal·mol⁻¹，结果显示具有较好的结合活性。**结论：**洋甘菊可能通过多成分、多靶点、多途径协同作用治疗哮喘，为揭示洋甘菊治疗哮喘的分子机制提供了理论基础。

关键词：哮喘；洋甘菊；网络药理学；分子对接；作用机制探讨

中图分类号：R969 **文献标识码：**A **文章编号：**1002-7777(2024)09-1065-011

doi:10.16153/j.1002-7777.20231041

Exploring the Mechanism of Action of *Matricaria chamomilla* L. in the Treatment of Asthma based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Nadire·Aierken¹, Peng Jun^{1,2,3}, Ji Zhihong³, Liu Ting³, Xierzhati·Aihaiti^{1,2,4}, Buxianwana·Sadike^{1,2}, Li Qian^{1,2,3*} (1. Fourth Clinical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2. Xinjiang Key Laboratory of Processing and Research of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, China; 3. Xinjiang Qikang Habowei Medicine Co., Ltd., Urumqi 830000, China; 4. Karakax County Maternal and Child Health Hospital, Moyu

基金项目：新疆维吾尔自治区天山英才培养计划（编号 2023TSYCCX0064）

作者简介：娜迪热·艾尔肯 Tel: 18140786941; E-mail: 1324264211@qq.com

通信作者：李茜 Tel: 13999299166; E-mail: reallynana@163.com

848100, China)

Abstract Objective: To investigate the potential mechanism of action of *Matricaria chamomilla* L. in the treatment of asthma by using network pharmacology and molecular docking techniques, based on the analysis of the chemical components of *Matricaria chamomilla* L. by the previous UHPLC-Q-Orbitrap-MS technique. **Methods:** Based on the results of chemical composition identification of *Matricaria chamomilla* L., Swiss Target Prediction was used to excavate the active ingredients and corresponding action targets; OMIM, GeneCards, TTD, PharmGkb and DisGeNet databases were used to obtain the targets of asthma; the common targets of active ingredients and disease targets were obtained after screening. The Venny Diagram was constructed for the common targets of the effective active ingredients and the disease targets obtained after screening; the target protein-protein interaction (PPI) network was established using the STRING database; the common targets of "Matricaria chamomilla L. active ingredient-asthma disease" were analyzed by GO annotation and KEGG signal pathway enrichment using Metascape database. The network model of "Matricaria chamomilla L. active ingredient-asthma target-pathway" was established by Cytoscape software; molecular docking verification of the key active ingredients in *Matricaria chamomilla* L. and the core protein of the target protein interaction was performed by Autodock and PyMol software. **Results:** 30 active ingredients from *Matricaria chamomilla* L., and 52 common targets were identified for *Matricaria chamomilla* L. in the treatment of asthma, among which the core targets were TNF, MMP-9, STAT3, PTGS2, EGFR, TLR4, NOS2, JAK1, PLAUR, PTGS1. Signaling pathways were mainly enriched in JAK-STAT, IL-17, NF- κ B, arachidonic acid metabolism, etc. The molecular docking results showed that the core target TNF and core components docking results were less than $0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, and the results showed a good binding activity. **Conclusion:** *Matricaria chamomilla* L. may act synergistically through multiple components, multiple targets and multiple pathways to treat asthma, providing a theoretical basis for molecular mechanisms of *Matricaria chamomilla* L. in the treatment of asthma.

Keywords: asthma; *Matricaria chamomilla* L.; network pharmacology; molecular docking; exploration of mechanisms of action

哮喘是一种慢性呼吸道炎症性疾病, 由于气道上皮受损, 导致气道炎症, 进而出现反复发作的喘息、气促、咳嗽等症状, 尤其是在夜间和清晨发作比较频繁, 严重时会引起休克。临床上针对支气管哮喘主要采用药物治疗, 常用的有吸入性糖皮质激素、 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物等。但在长期的应用中发现, 糖皮质激素等常见药物的疗效并不能令人满意且不良反应较大, 因此有更多的患者选择中药或者中药联合西药治疗^[1]。

洋甘菊 (*Matricaria chamomilla* L.) 为菊科母菊属, 又名母菊。主要分布于中国新疆北部和西部。洋甘菊主治感冒发热、咽喉肿痛、肺热咳嗽、热痹肿痛、疮肿等^[2], 现代研究表明洋甘菊具有抗哮喘、抗氧化、镇静、抗痉挛、降血糖和抗癌等多种药理学作用^[3]。有研究表明洋甘菊正丁醇提取物具有明显的平喘作用^[4], 但对其哮喘的作用机制鲜有报道。

中医药有着多成分、多靶点、多功效的特征, 其作用机理难以通过现代医学技术完整阐述。网络药理学技术已逐渐发展成为一种新型的中药药效物质基础研究手段, 建立了“成分-通路-靶点-疾病”等多重网络, 分析成分对多通路的作用。分子对接是近年来发展起来的以计算机为基础的、在新药研发中被广泛使用的一种成熟的基于计算机结构的方法^[5]。

因此, 本文利用网络药理学和分子对接方法探讨洋甘菊治疗哮喘的分子机制, 为中医药治疗哮喘机制研究提供参考。

1 基于网络药理学和分子对接技术预测洋甘菊治疗哮喘的作用机制

本研究根据洋甘菊的化学成分, 利用小分子药物靶点预测在线平台 (Swiss Target Prediction) 预测其有效活性成分及其作用靶点。结合OMIM、GeneCards、TTD、PharmGkb和DisGeNet数据库,

筛选出与哮喘相关的靶点，并构建了共同靶点的韦恩图。进一步，通过STRING数据库构建了靶蛋白间的相互作用网络，并使用Metascape数据库对共同靶点进行了详细的基因本体（GO）注释和基因和基因组（KEGG）通路分析。利用Cytoscape软件建

立了洋甘菊活性成分与哮喘疾病靶点及通路的网络模型，并使用Autodock和PyMol软件对关键活性成分与靶点蛋白质的相互作用进行了分子对接验证，为洋甘菊治疗哮喘的分子机制提供了深入的科学依据。见图1。

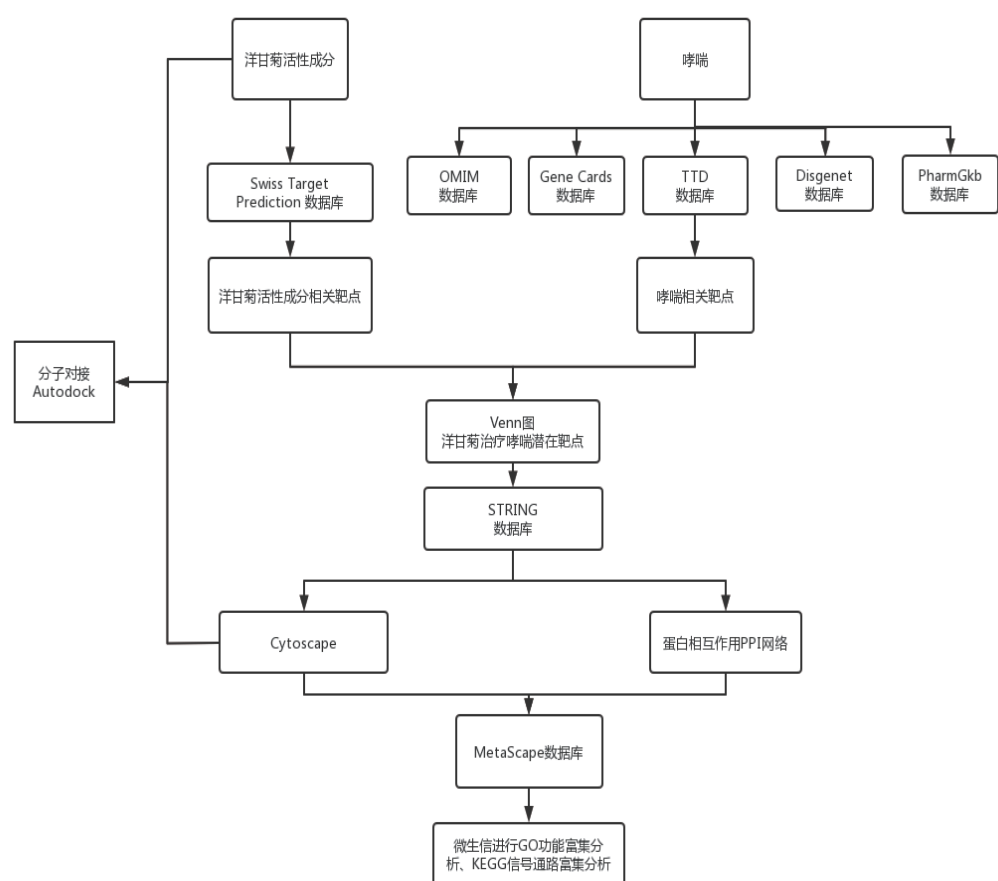


图 1 技术路线图

2 研究方法

2.1 确定药物成分

前期课题组研究采用UHPLC-Q-Orbitrap-MS联用技术，对洋甘菊活性成分进行鉴定，共鉴别出64个化合物。本研究通过Swiss Target Prediction平台挖掘有效活性成分。

2.2 确定成分靶点

在Pubchem网站中找到化学成分相对应的SMILE号，并利用Swiss Target Prediction平台，预测各成分潜在作用靶点。

2.3 确定疾病靶点

在OMIM、GeneCards、TTD、PharmGkb、DisGeNet数据库中以“Asthma”为关键词进行搜

索，筛选后将几个数据库结果合并，剔除重复疾病靶点后得到疾病相关靶点。

2.4 疾病-成分-共有靶点

将筛选得到的药物活性成分作用靶点与疾病作用靶点构建韦恩网络图，得到药物成分与疾病共有靶点即为洋甘菊治疗哮喘的潜在作用靶点。

2.5 蛋白-蛋白相互作用（PPI）网络构建

洋甘菊治疗哮喘的潜在作用靶点导入到蛋白质相互作用数据库（STRING）中，将分析结果导入Cytoscape软件，构建洋甘菊PPI网络。

2.6 GO和KEGG分析

网络中的关键靶点提交到Metascape，对洋甘菊-哮喘的交集靶标进行GO功能和KEGG通

路富集分析，通过微生信平台富集气泡图和柱形图。

2.7 分子对接

选取洋甘菊中核心活性成分和靶点蛋白的3D结构导入PyMol软件进行相应处理，将处理后的靶蛋白和活性成分导入AutoDock软件对接，保存对接结果。利用AutoDock软件对对接结果进行分析。将

对接结果导入PyMol软件进行结果的图像处理。

3 结果

3.1 确定药物成分

根据液质联用技术对洋甘菊有效成分的鉴定结果，通过Swiss Target Prediction平台挖掘，以Probability≥0.07为条件确定30个活性成分。见表1。

表 1 洋甘菊有效成分

序号	分子式	名称	序号	分子式	名称
1	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	新绿原酸	16	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	高良姜素
2	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	隐绿原酸	17	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	山柰酚
3	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	绿原酸	18	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	高车前素
4	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	3,4- 二-O- 咖啡酰基奎宁酸	19	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	甲基山柰酚
5	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	3,5- 二-O- 咖啡酰基奎宁酸	20	C ₁₅ H ₁₅ O ₉	瑞香苷
6	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	4,5- 二-O- 咖啡酰基奎宁酸	21	C ₉ H ₆ O ₄	瑞香素
7	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	1,5- 二-O- 咖啡酰基奎宁酸	22	C ₁₀ H ₈ O ₄	东莨菪内酯
8	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	木犀草素-8-C- 葡萄糖苷	23	C ₁₀ H ₈ O ₄	异莨菪亭
9	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	芦丁	24	C ₇ H ₆ O ₂	香豆素
10	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	水仙苷	25	C ₁₅ H ₁₆ O ₈	羟基香豆苷
11	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	槲皮素	26	C ₁₀ H ₈ O ₃	甲氧基香豆素
12	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	木犀草素	27	C ₁₀ H ₉ O ₂ N	吲哚-乙酸
13	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	芹菜素	28	C ₁₁ H ₉ O ₂ N	吲哚-丙烯酸
14	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	甲基槲皮素	29	C ₆ H ₈ O ₇	柠檬酸
15	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	异鼠李素	30	C ₉ H ₉ O ₄	咖啡酸

3.2 确定成分靶点

确定的30个活性化合物通过Pubchem网站确定对应的SMILE号，通过Swiss Target Prediction平台，化学成分所对应的靶点以Probability≥0.07为条件，剔除重复项后，预测278个潜在作用靶点。

3.3 确定疾病靶点

通过检索OMIM、GeneCards、TTD、PharmGkb、DisGeNet数据库，以“Asthma”为关键词，OMIM数据库得到相关疾病靶点36个、Genecards数据库以Relevance Score≥10为条件取前面247个相关疾病靶点，DisGeNet数据库以Score≥0.3为条件取前99个相关疾病靶点^[6]，TTD数

据库得到相关疾病靶点159个，PharmGkb数据库得到相关疾病靶点100个，5个数据库结果合并，剔除重复疾病靶点后得到642个疾病相关靶点。

3.4 哮喘-洋甘菊共同靶点筛选

将“3.2”项筛选得到的药物活性成分作用靶点与“3.3”项中筛选的疾病作用靶点构建韦恩网络图，得到药物成分与疾病共有靶点，即得到52个洋甘菊治疗哮喘的潜在作用靶点，见图2。

3.5 蛋白-蛋白相互作用（PPI）网络构建

将共有靶点上传至STRING数据库，设置物种为“Homo Sapiens”（人类），筛选条件为“medium confidence（0.700）”，提取上述共同

靶点的直接相互作用信息导入Cytoscape 3.9.0软件构建PPI网络。网络中共有52个节点、91条边，平均节点度值为3.5，节点半径越大、颜色越亮，代表节点度值越大；线条越粗代表两节点之间的结合分数越高^[7]。结果显示核心靶点有肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor, TNF）、基质金属蛋白酶-9（Matrix Metalloprotein, MMP-9）、信号转导和转录激活因子3（Signal Transducer and Activator of

Transcription 3, STAT3）、环加氧酶2（Monoclonal Antibody to Prostaglandin Endoperoxide Synthase 2, PTGS2）、表皮生长因子受体（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）、细菌LPS的受体Toll样受体4（Toll Like Receptor 4, TLR4）、诱导型一氧化氮合酶（Nitric Oxide Synthase 2, NOS2）等。见图3、图4。

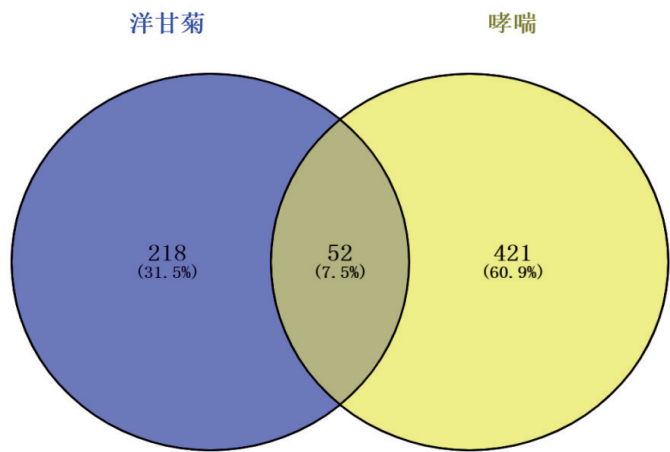


图 2 洋甘菊抗哮喘靶点韦恩图

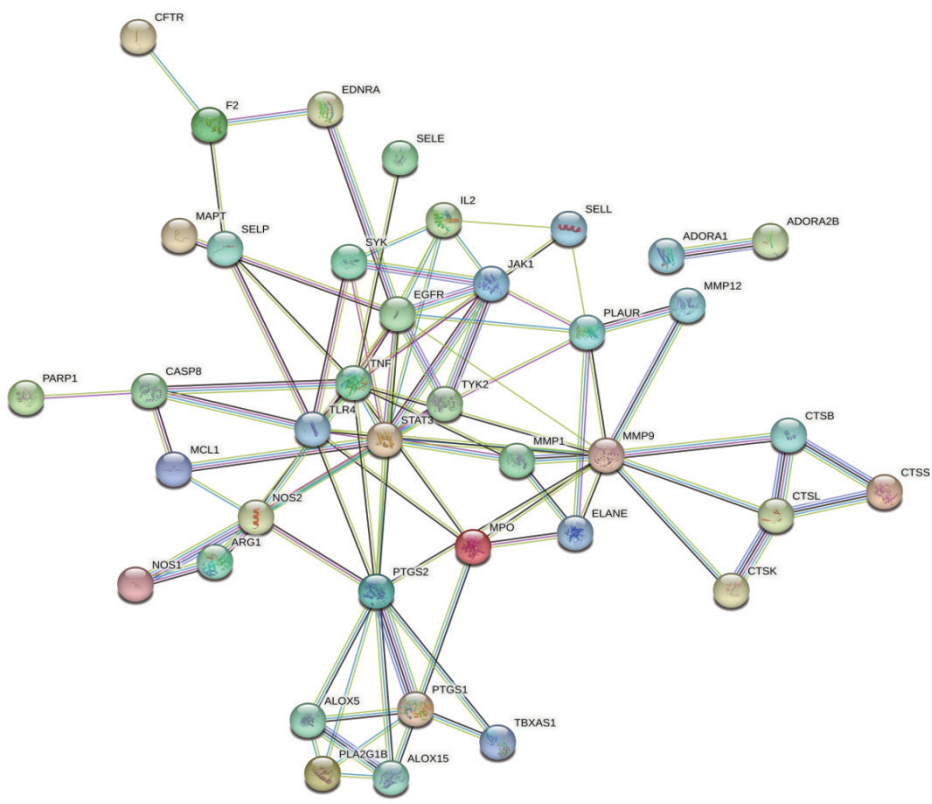


图 3 哮喘、洋甘菊 PPI 网络分析图

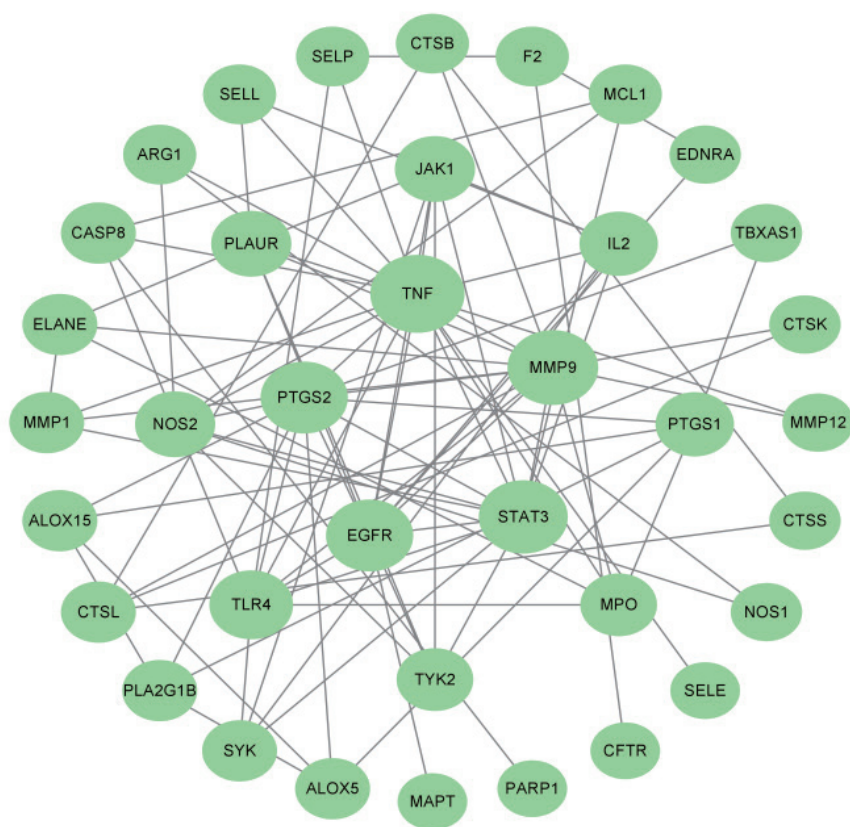


图 4 洋甘菊中主要化合物治疗疾病的潜在靶点蛋白

排序前10位的条目绘制条形图。见图5。

3.7 KEGG通路分析

KEGG通路富集分析共得到信号通路83条，主要富集于花生四烯酸代谢（Arachidonic Acid, AA）、癌症的通路（Pathways in Cancer）、细胞凋亡（Apoptosis）、JAK-STAT信号通路（Janus Protein Tyrosine Kinase, JAK/Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT）、IL-17信号通路（Interleukin 17, IL-17）、NF- κ B信号通路（NF-kappa B Signaling Pathway）。选取P值排序前20的条目，利用在线作图平台绘制KEGG通路富集分析气泡图。见图6。

将网络中活性成分度值前9的结果,与靶点选择度值第1的结果,进行分子对接。见图7与表2。

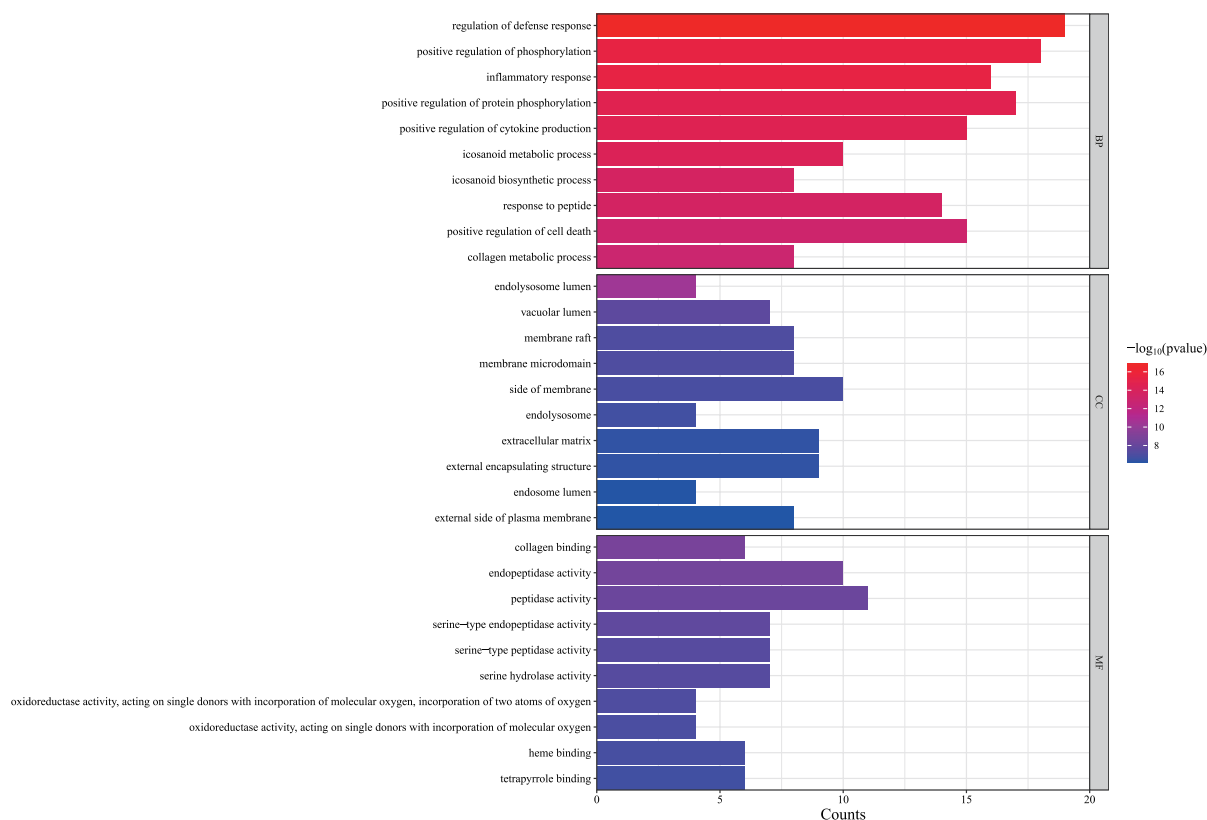


图 5 洋甘菊 GO 分析

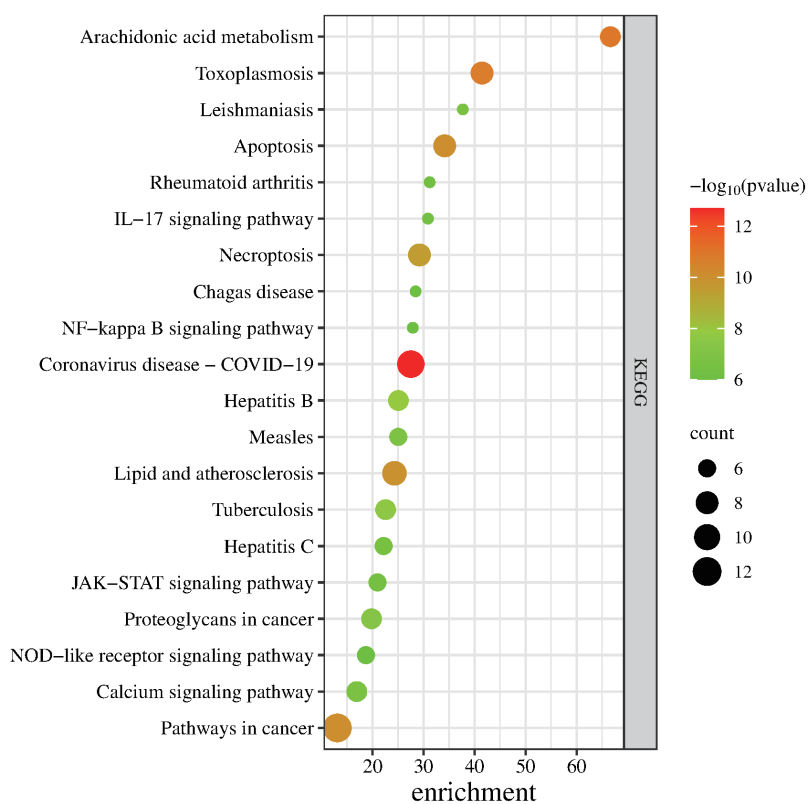
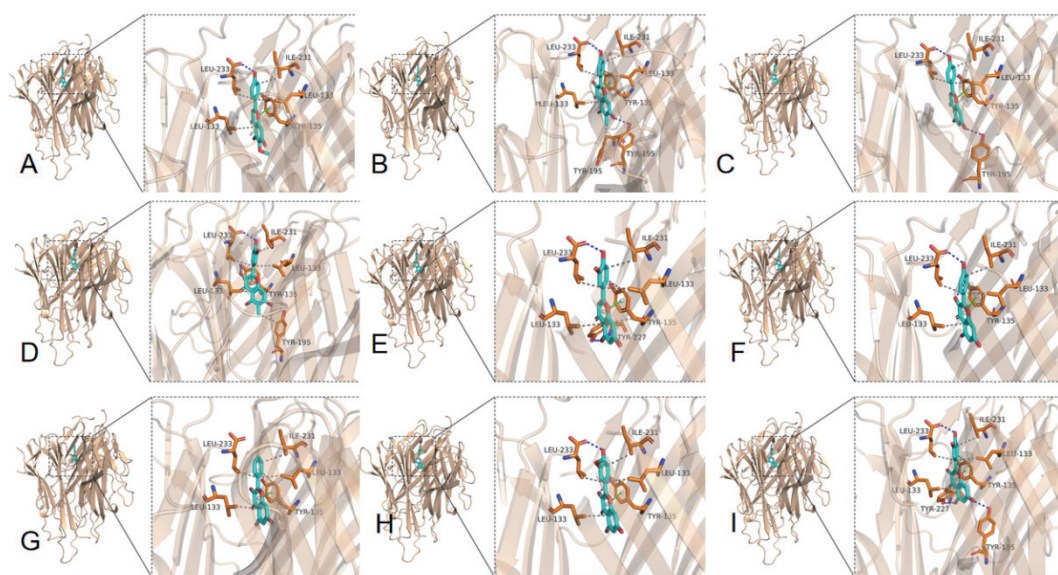


图 6 洋甘菊 KEGG 富集图



A. 高车前素; B. 甲基山柰酚; C. 芹菜素; D. 甲基槲皮素; E. 木犀草素;
F. 山柰酚; G. 高良姜素; H. 异鼠李素; I. 槲皮素。LEU: 亮氨酸; TYR: 酪氨酸; ILE: 异亮氨酸。

图 7 分子对接可视化

表 2 核心靶点蛋白与活性成分对接结果

化合物	结合能 / ($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)	疏水作用	氢键连接	π 堆积
高车前素 (Hispidulin)	-9.6	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135	LEU-233	TYR-135
甲基山柰酚 (Methyl-kaempferol)	-9.4	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135、TYR-195	LEU-233、TYR-195	TYR-135
芹菜素 (Apigenin)	-9.2	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135	LEU-233、TYR-195	TYR-135
甲基槲皮素 (Methylquercetin)	-9.2	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135、TYR-195	LEU-233、TYR-135	TYR-135
木犀草素 (Luteolin)	-9.1	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135	LEU-233、TYR-227	TYR-135
山柰酚 (Kaempferol)	-8.8	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135	LEU-233、TYR-135	TYR-135
高良姜素 (Galangin)	-8.7	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135	—	TYR-135
异鼠李素 (Isorhamnetin)	-8.7	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135	LEU-233、TYR-135	TYR-135
槲皮素 (Quercetin)	-8.7	LEU-233、ILE-231、LEU-133、TYR-135	TYR-195、LEU-233、TYR-227	TYR-135

注: “—” 表示无氢键连接。

选取Degree值排名前9的核心活性成分高车前素、甲基山柰酚、芹菜素、甲基槲皮素、木犀草素、山柰酚、高良姜素、异鼠李素、槲皮素为分子对接配体,与对应排名靠前的核心靶蛋白TNF进行分子对接。

高车前素、甲基山柰酚、芹菜素、甲基槲皮素、木犀草素、山柰酚、异鼠李素、槲皮素与氨基酸残基LEU-233形成氢键;与氨基酸残基ILE-231、TYR-135、LEU-233、LEU-133形成疏水键;与氨基酸残基TYR-135的 $\pi-\pi$ 堆积相互作用。

受体可与配体在分子对接的结合能 $<0\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时自发性结合,若结合能 $\leq -5.0\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($-1.2\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$),表明配体有较好的活性,数值越小,两者之间的相关性越大。本研究中,Degree值排名前9的成分及靶点分子对接结果显示均 $<0\text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$;表明关键靶点TNF与这些活性成分之间有良好的结合力,在哮喘治疗方面具有潜在的药理活性。

4 讨论

洋甘菊中含有丰富的黄酮类化合物,其核心结构为黄酮如芹菜素、木犀草素,或类黄酮醇衍生物如槲皮。芹菜素通过miR-503-5p/STAT3通路缓解OVA哮喘小鼠模型哮喘症状,减轻气道炎症反应,抑制氧化应激水平以及气道重塑^[8]。木犀草素能够降低哮喘幼鼠气道炎症,其机制可能与抑制诱导型一氧化氮合酶/一氧化氮信号途径有关^[9]。槲皮素可抑制呼吸道合胞病毒(RSV)感染的支气管上皮细胞凋亡和炎症反应^[10]。A Hazekamp等^[11]学者通过测试Clerodendrum Petasites的乙醇提取物,从中分离出支气管扩张黄酮类化合物高车前素来评估对豚鼠气管平滑肌的解痉活性,并表明其可能有益于治疗哮喘。因此,本研究应用网络药理学及分子对接技术对洋甘菊的有效成分和作用机制进行综合分析得出洋甘菊的有益作用可能与木犀草素、槲皮素等几种成分有关。

根据PPI网络筛选结果显示洋甘菊抗哮喘的核心靶点主要包括TNF、MMP-9、STAT3、PTGS2、EGFR、TLR4、NOS2、JAK1、PLAUR、PTGS1等。其中,TNF主要由巨噬细胞、T淋巴细胞及自然杀伤细胞(Natural Killer Cell, NK)产生,可分为TNF- α 与TNF- β ^[12]。TNF- α 是一种促炎性细胞

因子,主要由Th2分泌,可与特定受体结合,调控机体的炎症和免疫应答。培菲康干预哮喘小鼠后TNF- α 水平明显降低,提示下调TNF- α 水平可缓解小鼠气道重塑症状^[13]。MMP-9具有降解和重塑细胞外基质动态平衡的作用,参与呼吸道及肺的重建^[14]。研究发现反复性哮喘患者MMP-9水平显著升高,可能成为儿童复发性哮喘诊断和治疗的新靶标^[15]。STAT3是介导炎症反应的关键分子,丁伊等^[16]发现五虎汤对RSV诱导的哮喘模型小鼠有明显的保护作用,并通过下调STAT3蛋白的表达来防治哮喘。PTGS2也称为环氧合酶2,是一种炎症诱导酶,主要参与炎症反应^[17],PTGS2的激活可以导致哮喘的发生,抑制PTGS2可通过核因子 κ B信号通路发挥抗炎、抗哮喘作用^[18]。夏瑾瑾等^[19]发现一氧化氮合成酶(NOS2)可能是麻黄甘草汤治疗肺水肿的核心靶点,其中一氧化氮含量降低会加剧哮喘患者的哮喘样症状。研究表明TLR4 mRNA相对表达量高可能通过调控TNF- α 、IL-17、IgE的表达而参与支气管哮喘的发生和发展^[20]。洋甘菊中的活性成分主要通过TNF、PTGS2、STAT3等靶点调节炎症反应,并减少炎症细胞因子的释放从而发挥作用。因此,可以从多个层面深入探索洋甘菊的药理作用及其机制,更好地认识洋甘菊治疗哮喘的作用机制。

在本研究中,为了探究洋甘菊治疗哮喘的作用机制,采用了基于GO功能富集分析方法,研究了洋甘菊在分子功能、细胞信号转导等生物学进程上治疗哮喘的影响。根据KEGG通路富集分析结果,发现洋甘菊能够通过AA、JAK-STAT、IL-17、NF- κ B信号通路等发挥治疗哮喘的作用。AA可通过环氧合酶途径(Cyclooxygenase, COX-1及COX-2)及脂氧合酶途径(Lipoxygenase, LOX),分别产生前列腺素、白三烯A4(LTA4)。LTA4不稳定,进一步水解为LTB4、cys-LTs, cys-LTs可引起支气管收缩、黏液分泌、激活淋巴细胞,进一步产生包括IL-6、IL-8在内的炎症因子,促进炎症反应^[21]。余保^[22]发现黄芩素通过抑制哮喘小鼠气道平滑肌细胞的增殖和迁移,抑制JAK2/STAT3信号通路,发挥作用。IL-17是反映气道炎症状态的常用指标,能够促进炎性细胞的分泌^[23]。梁宇^[24]发现苏黄止咳胶囊通过下调NF- κ B的表达和FeNO水平来提高治疗哮喘的疗

效, NF- κ B 能够调控多种炎性蛋白的合成, 调节多种气道重构因子的生成与活化, 从而减少 FeNO 水平, 减少支气管哮喘症状。

网络药理学研究的信息时效性和整体性的特点, 可以清楚地揭示药物的物质基础和作用机理, 这与中药复方的复杂性、多变性形成鲜明的对比。本研究以洋甘菊治疗哮喘为切入点, 通过网络药理学与分子对接技术优选洋甘菊治疗哮喘的有效成分及作用靶点, 构建可视化网络图, 阐明其靶点作用通路。结果显示洋甘菊中富含槲皮素、芹菜素、木犀草素等多个成分, 可通过作用于 TNF、PTGS2、STAT3、TLR4 等靶点, 调控 JAK-STAT、IL-17、NF- κ B 等通路治疗哮喘; 其主要活性成分与关键靶点 TNF 之间有较好的结合力, 表明其有效成分与疾病靶点有很高的生物亲和性, 对哮喘有很大的治疗作用。本研究结果为进一步的机制研究提供了理论基础。

参考文献:

- [1] 高天奇, 吕晓东, 庞立健, 等. 中药治疗成人支气管哮喘系统评价/Meta分析再评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25 (5): 156-161.
- [2] Taghizadeh MS, Niazi A, Moghadam A, et al. The Potential Application of the Protein Hydrolysates of Three Medicinal Plants: Cytotoxicity and Functional Properties[J]. Food Sci, 2020, 85 (10): 3160-3167.
- [3] Al-Dabbagh B, Elhaty IA, Elhaw M, et al. Antioxidant and Anticancer Activities of Chamomile (Matricaria recutita L.) [J]. BMC Res Notes, 2019, 12 (1): 3.
- [4] 李茜, 卢军, 李娟. 洋甘菊正丁醇提取物对哮喘模型小鼠的作用机理[J]. 中成药, 2017, 39 (12): 2603-2606.
- [5] Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (18): 4331.
- [6] 陈国芳, 弓思佳, 舒文豪, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨苏子降气汤治疗哮喘的潜在机制[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39 (2): 150-159.
- [7] 郭超, 王海. 基于网络药理学探讨贝母瓜蒌散干预哮喘气道黏液高分泌及气道重塑的作用机制[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2023, 47 (2): 7-12.
- [8] 庞玲玲. 芹菜素上调 miR--503--5p 水平抑制慢性哮喘气道炎症反应的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2024.
- [9] 邹华, 石立慧, 王颖, 等. 木犀草素通过诱导型一氧化氮合酶/一氧化氮途径抑制哮喘幼鼠气道炎症[J]. 解剖科学进展, 2020, 26 (2): 146-149.
- [10] 章秋霞, 陈炯科, 吴伶俐. 槲皮素通过上调 miR-140-5p 抑制呼吸道合胞病毒感染的支气管上皮细胞凋亡和炎症反应的实验研究[J]. 免疫学杂志, 2022, 38 (10): 883-889.
- [11] Hazekamp A, Verpoorte R, Panthong A. Isolation of a Bronchodilator Flavonoid from the Thai Medicinal Plant Clerodendrum Petasites[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2001, 78 (1): 45-49..
- [12] 张新越, 孙娜, 孙盼盼, 等. 基于网络药理学和分子对接分析野黄芩苷抗卵泡闭锁的作用机制[J]. 中国畜牧兽医, 2023 (6): 2585-2593.
- [13] 颜维孝, 宋亚娣, 李娟. 培菲康通过下调 TLR4/NF- κ B 信号减轻哮喘小鼠气道炎症及气道重塑[J]. 免疫学杂志, 2023, 39 (6): 478-486.
- [14] 谢靓, 黄建勤. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗儿童哮喘性支气管炎的效果及对肺功能改善与 MMP-9、TIMP-1 表达的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16 (5): 15-18.
- [15] 沈宇茜, 胡晓飞, 李夏. 血清瘦素缺氧诱导因子-1 α 及基质金属蛋白酶-9 水平与反复喘息患儿的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37 (11): 1994-1997.
- [16] 丁伊, 王孟清, 罗银河, 等. 五虎汤抑制 STAT3 通路并调节哮喘小鼠 Th2/Th17 免疫平衡[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37 (5): 857-863.
- [17] 石佳楠, 宋信莉, 刘兴德, 等. 芥子碱硫酸盐可溶性微针穴位给药抗支气管哮喘的药效学研究[J]. 中国药房, 2022, 33 (22): 2728-2732.
- [18] Ye Q, Zhang QQ, Yao HJ, et al. Active-ingredient Screening and Synergistic Action Mechanism of Shegan Mixture for Anti-asthma Effects Based on Network Pharmacology in a Mouse Model of Asthma[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1765-1777.
- [19] 夏瑾瑾, 余捷, 李亚娜, 等. 基于网络药理学探讨麻黄甘草汤治疗肺水肿的作用机制[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50 (2): 764-778.
- [20] 赵宏芳, 刘娟. 支气管哮喘患儿外周血单核细胞培养上清液中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-17 和免疫球蛋白 E 水平与 Toll 样受体 4 表达的相关性[J]. 新乡医学院学

报, 2020, 37 (7) : 687-690.

[21] 陈思思, 于光远. 齐留通干预ALOX5对RSV感染后小鼠气道炎症与AHR的影响[J]. 免疫学杂志, 2023, 39 (4) : 305-311.

[22] 余保, 申严, 卓宋明. 黄芩素对哮喘小鼠气道平滑肌细胞增殖、迁移及JAK/STAT通路的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38 (9) : 1692-1697.

[23] 余超先. 血清IL-17水平与支气管哮喘患儿孟鲁司特

钠治疗效果的相关性[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44 (3) : 55-58.

[24] 梁宇. NF- κ B、FeNO在支气管哮喘中的意义及苏黄止咳胶囊的作用[J]. 临床研究, 2020, 28 (9) : 126-127.

(收稿日期 2023年12月6日 编辑 王丹)