

基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗儿童腺样体肥大的用药规律和作用机制

李 硕,赵佩佩,袁 斌

(南京中医药大学附属医院儿科,江苏 南京 210029)

摘要:目的 基于数据挖掘和网络药理学研究儿童腺样体肥大的用药规律及其作用机制,为中药的临床应用提供参考。方法 检索 CBM、CNKI、Wanfang、VIP 中运用中药复方治疗儿童腺样体肥大的文献,对纳入处方中药物的基本应用规律及关联规则、聚类、复杂网络进行综合分析。将文献数据挖掘获得的中药治疗腺样体肥大的核心药物导入 TCMSP,筛选后得到核心药物的有效成分及相应靶点。在 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库中检索“adenoid hypertrophy”,得到腺样体肥大的靶点;将疾病和药物靶点导入 Cytoscape 和 STRING 平台,构建“疾病-药物-成分-靶点”网络与核心药物治疗儿童腺样体肥大的 PPI 网络;运用 DAVID 数据库进行 GO 富集分析及 KEGG 通路富集分析;利用 PyMol 和 Auto Dock Tools 处理后对关键成分和靶点进行分子对接验证。**结果** 共纳入 69 篇文献,87 个处方,174 味中药;综合分析得到甘草、辛夷、白芷、夏枯草、浙贝母为治疗儿童腺样体肥大的核心药物。网络药理学分析显示,核心药物发挥治疗作用可能基于 151 个有效成分,核心药物与疾病共有 109 个关键治疗靶点;核心药物的有效成分主要有甾醇 7-烯醇、 β -谷甾醇、豆甾醇等甾醇类化合物及木犀草素、山奈酚和异鼠李素等黄酮类化合物,这些成分主要具有抗炎、抗氧化、免疫调节及清除自由基等作用,可能通过调控 PI3K-AKT 及 TNF 等关键炎症信号通路来发挥治疗作用。分子对接发现关键成分与靶点间均具有较好的结合力。**结论** 中药治疗儿童腺样体肥大以清热、解表、补益、化痰止咳平喘和活血化瘀药为主,用药多归肺、肝、胃经,辛夷-白芷和苍耳子-夏枯草、辛夷是关键药对,可以作用于 PI3K-AKT 及 TNF 等通路来治疗腺样体肥大,可能成为中药治疗腺样体肥大的方向之一。

关键词:儿童腺样体肥大;中医药;数据挖掘;网络药理学;分子对接

中图分类号:R259

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.02.009

文章编号:1006-1959(2024)02-0055-09

Medication Rule and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Adenoidal Hypertrophy in Children Based on Data Mining and Network Pharmacology

LI Shuo,ZHAO Pei-pei,YUAN Bin

(Department of Pediatrics,Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210029,Jiangsu,China)

Abstract: Objective To study the medication rule and mechanism of drug use in children with adenoid hypertrophy based on data mining and network pharmacology, and provide reference for clinical application of traditional Chinese medicine. **Methods** Literatures on the treatment of adenoidal hypertrophy in children with traditional Chinese medicine compound in CBM, CNKI, Wanfang and VIP were retrieved, and the basic application rules, association rules, clustering and complex networks of the drugs included in the prescriptions were comprehensively analyzed. The core drugs of traditional Chinese medicine for adenoidal hypertrophy obtained by literature data mining were introduced into TCMSP, and the effective components and corresponding targets of the core drugs were obtained after screening. The "adenoid hypertrophy" was searched in GeneCards, OMIM and TTD databases to obtain the target of adenoid hypertrophy. The disease and drug targets were imported into Cytoscape and STRING platforms to construct a "disease-drug-component-target" network and a PPI network for the treatment of adenoidal hypertrophy in children with core drugs. GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed using DAVID database. After treatment with PyMol and Auto Dock Tools, the key components and targets were verified by molecular docking. **Results** A total of 69 articles, 87 prescriptions and 174 traditional Chinese medicines were included. Comprehensive analysis showed that Gancao, Xinyi, Baizhi, Xiakucao, and Zhebeimu were the core drugs for the treatment of adenoidal hypertrophy in children. Network pharmacology analysis showed that the therapeutic effect of core drugs might be based on 151 active ingredients, and there were 109 key therapeutic targets for core drugs and diseases. The effective components of the core drugs mainly included sterols such as stigmasterol 7-enol, β -sitosterol, stigmasterol and flavonoids such as luteolin, kaempferol and isorhamnetin. These components mainly had anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory and free radical scavenging effects, and might play a therapeutic role by regulating key inflammatory signaling pathways such as PI3K-AKT and TNF. Molecular docking showed that there was a good binding force between the key

基金项目:中华中医药学会团体标准(编号:20210911-BZ-CACM)

作者简介:李硕(1999.6-),男,安徽蚌埠人,硕士研究生,主要从事中医儿科学研究

通讯作者:袁斌(1966.12-),男,江苏仪征人,博士,主任中医师,博士生导师,主要从事中医儿科学研究

components and the target. **Conclusion** The treatment of adenoid hypertrophy in children with traditional Chinese medicine is mainly based on clearing away heat, diaphoresis relieving superficies, invigorating therapy, phlegm-eliminating cough-relieving and asthma-relieving, and blood circulation drugs. The drugs are mostly used in the lung, liver and stomach meridians. Xinyi-Baizhi and Cangerzi-Xiakucuo are the key drug pairs, they can act on PI3K-AKT and TNF pathways to treat adenoid hypertrophy, which may become one of the directions of traditional Chinese medicine in the treatment of adenoid hypertrophy.

Key words: Adenoid hypertrophy in children; Traditional Chinese medicine; Data mining; Network pharmacology; Molecular docking

腺样体肥大(adenoid hypertrophy, AH)是指腺样体增生肥大并引起鼻塞流涕、打鼾及睡眠呼吸困难等一系列临床症状的一种疾病^[1]。临床上常见于 10 岁以下儿童,其中以 3~8 岁居多。流行病学研究显示^[2],该病发病率为 1.2%~5.7%,并呈逐年增高趋势,临床常见有鼻窦炎、中耳炎、听力下降、注意力不集中及反复呼吸道感染等表现,同时会出现“腺样体面容”、生长发育迟缓、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及心功能不全等并发症,严重影响儿童的生长发育健康,临床就诊率不断升高^[3]。腺样体肥大的具体发病机制尚不完全明确,目前研究发现与反复呼吸道感染、免疫及变态反应等因素密切相关^[4]。分泌性中耳炎也是引起重度腺样体肥大的重要原因^[5]。治疗上,西医总体采取保守和手术治疗,多采用白三烯受体拮抗剂、鼻用糖皮质激素、抗组胺药物及抗生素等,可缓解临床症状,符合手术指征者可进行鼻咽镜下腺样体切除术,但存在术后并发症多且容易感染复发等问题;中医多采用中药辨证论治的方法进行治疗,临床报道较多,治疗效果显著;但用药多从临床经验出发,临床用药多样化,用药规律及其潜在作用机制尚不明确,为中医药的临床推广应用带来困难。因此,本研究旨在采用数据挖掘和网络药理学的方法,系统分析总结口服中药治疗儿童腺样体肥大的用药规律及潜在作用机制,推动口服中药治疗儿童腺样体肥大的作用机制研究,以便为临床推广应用和新方新药的研发提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以“腺样体肥大”“儿童”“小儿”“中医药”“中草药”为检索词,在 CBM、CNKI、Wanfang、VIP 中检索相关文献,检索时限:自建库至 2022 年 5 月。

1.2 纳入标准 ①研究对象:年龄<18 岁;②临床类研究;③中药复方治疗儿童腺样体肥大的文献;④中药处方完整,药物明确;⑤用药方式均为口服。

1.3 排除标准 ①动物实验类文献;②处方药物缺失;③重复发表文献。

1.4 数据处理 根据《中国药典》2020 和《中华本草》对纳入中药进行标准化处理,如“二花”“银花”统一为“金银花”;依据《中药学》教材对纳入的药物进行功效分类。

1.5 用药规律分析 将标准化处理后的方药运用 IBM SPSS Modeler 18.0、IBM SPSS Statistics 25.0 及 Cytoscape3.8.2 进行药物性味归经、使用频次、功效、关联规则、复杂网络及聚类分析。

1.6 网络药理学机制研究 基于数据挖掘结果综合分析得到治疗儿童腺样体肥大的核心药物,在中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP, <http://tcm-spw.com/tcmsp.php>)^[6]收集核心药物化学成分,基于口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和类药性(drug likeness, DL)≥0.18 进行筛选,确定药物有效成分,并查询对应的靶点信息,利用 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)^[7]查询基因名称,剔除非人类、未验证及重复的靶点信息,确定核心药物的有效成分及相应靶点。GeneCards (<https://www.genecards.org/>)^[8]、OMIM (<https://www.omim.org/>)^[9]和 TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)数据库中检索“adenoid hypertrophy”,收集疾病靶点。利用 Cytoscape 和 STRING 平台(<https://string-db.org/>)^[10]构建“疾病-药物-成分-靶点”网络及核心药物治疗儿童腺样体肥大的 PPI 网络;DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)^[11]进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析及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。

1.7 分子对接 根据网络药理学分析结果,选择关键靶点与有效成分进行分子对接,在 PDB 数据库中(<https://www.rcsb.org/>)下载靶点分子结构,PUB-CHEM 下载有效成分 2D 结构,导入 PyMol 2.4.0 和 Auto Dock Tools 处理后进行分子对接,最终采用 PyMol 2.4.0 进行可视化分析处理。

2 结果

2.1 纳入文献情况 检索获得 399 篇文献,依据纳入和排除标准筛选后,最终纳入文献 69 篇,得到 87 个

处方,174 味中药,药用总频次 1270 次。

2.2 性味归经及药物频次分析 对 174 味中药进行药性药味和归经统计分析,药味以甘(43.10%)、苦(42.53%)、辛(40.23%)为主,药性以温(24.14%)、寒(24.14%)、平(19.54%)为主,归经以肺(51.15%)、肝(42.53%)、胃(36.78%)、脾(30.46%)为主。单味药物使用频次统计显示,共涉及中药 174 种,共包含 18 类中药。其中排名前 10 的药物和药物类别见表 1、表 2。

表 1 治疗儿童腺样体肥大使用频次排名前 10 的单味药物(n,%)

序号	药物	频次	频率
1	甘草	50	57.47
2	辛夷	43	49.43
3	浙贝母	40	45.98
4	白芷	38	43.68
5	夏枯草	38	43.68
6	茯苓	34	39.08
7	陈皮	31	35.63
8	川芎	31	35.63
9	白术	30	34.48
10	苍耳子	30	34.48

2.3 关联规则与复杂网络分析 运用 IBM SPSS Modeler18.0 对纳入处方进行整体用药规律进行复杂网络分析,选择“源→类型→网络”,设置阈值为绝对和强链接较粗,生成整体用药网络图,见图 1。

运用 Apriori 算法,选择“源→类型→Apriori”,模型设置最低条件支持度“20%”,最小规则置信度“60%”,最大前项数为“2”,运行得到 89 条关联规则,见表 3 和表 4。

2.4 核心药物网络图 运用 Cytoscape 3.8.2 对 2.3 结果进行治疗儿童腺样体肥大组方的核心药物网络可视化分析,分析发现核心治疗药物为辛夷、甘草、白芷、夏枯草、浙贝母等,见图 2。

表 2 治疗儿童腺样体肥大排名前 10 的药物类别(n,%)

序号	类别	频次	频率
1	清热药	282	22.20
2	解表药	238	18.74
3	补益药	185	14.57
4	化痰止咳平喘药	171	13.46
5	活血化瘀药	98	7.72
6	利水渗湿药	58	4.57
7	理气药	56	4.41
8	平肝息风药	53	4.17
9	消食药	42	3.31
10	化湿药	23	1.81

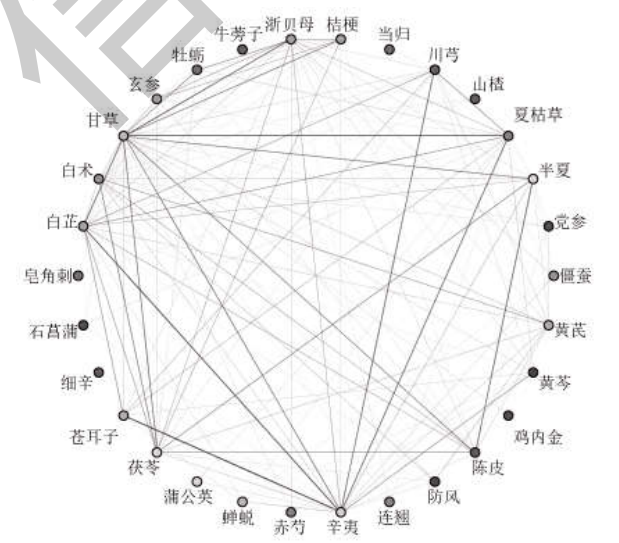


图 1 整体用药网络图

表 3 两种药物关联规则分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	后项	前项	支持度(%)	置信度(%)
辛夷	苍耳子	34.483	90.000	桔梗	玄参	27.586	70.833
陈皮	半夏	33.333	79.310	浙贝母	玄参	27.586	70.833
辛夷	蝉蜕	21.839	78.947	甘草	桔梗	34.483	70.000
浙贝母	牡蛎	28.736	76.000	白术	黄芪	29.885	69.231
甘草	牡蛎	28.736	76.000	茯苓	半夏	33.333	68.966
茯苓	白术	32.184	75.000	甘草	陈皮	35.632	67.742
半夏	陈皮	35.632	74.194	辛夷	白芷	42.529	67.568
辛夷	川芎	35.632	74.194	甘草	党参	20.690	66.667
甘草	半夏	33.333	72.414	浙贝母	赤芍	24.138	66.667
黄芪	党参	20.690	72.222	甘草	玄参	27.586	66.667

表 4 三种药物关联规则分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	后项	前项	支持度(%)	置信度(%)
陈皮	半夏+茯苓	22.989	85.000	甘草	半夏+茯苓	22.989	75.000
半夏	陈皮+茯苓	22.989	85.000	白术	陈皮+茯苓	22.989	75.000
辛夷	苍耳子+白芷	21.839	84.211	茯苓	半夏+陈皮	26.437	73.913
辛夷	川芎+夏枯草	21.839	84.211	茯苓	黄芪+白术	20.690	72.222
防风	黄芪+白术	20.690	83.333	半夏	茯苓+白芷	20.690	72.222
辛夷	川芎+白芷	20.690	83.333	茯苓	半夏+甘草	24.138	71.429
辛夷	夏枯草+白芷	21.839	78.947	陈皮	白术+茯苓	24.138	71.429
甘草	茯苓+白芷	20.690	77.778	白术	半夏+茯苓	22.989	70.000
陈皮	半夏+甘草	24.138	76.190	甘草	半夏+陈皮	26.437	69.565
半夏	陈皮+甘草	24.138	76.190	苍耳子	夏枯草+辛夷	26.437	69.565

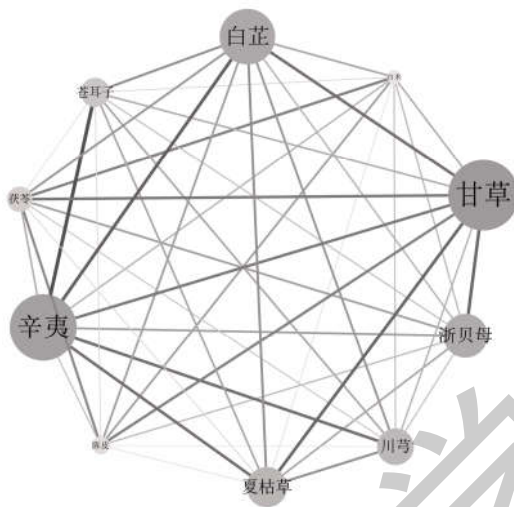


图 2 核心组方网络图

2.5 聚类分析 将频次排名前 20 的药物运用 IBM SPSS Statistics 25.0 进行聚类分析,结果显示,聚为 4 类时,Ⅰ类:甘草、浙贝母、桔梗、牡蛎、玄参;Ⅱ类:辛夷、白芷、夏枯草、川芎、苍耳子、僵蚕、蝉蜕;Ⅲ类:茯苓、陈皮、白术、半夏、黄芪;Ⅳ类:黄芩、赤芍、连翘,见图 3。

2.6 网络药理学机制研究

2.6.1 核心药物化合物筛选 根据数据挖掘结果,综合分析后对核心治疗药物辛夷、白芷、甘草、夏枯草和浙贝母运用网络药理学方法进行有效成分和靶点筛选,得到有效成分共 151 个(甘草 92 个,辛夷 19 个,白芷 22 个,夏枯草 11 个,浙贝母 7 个),见表 5。

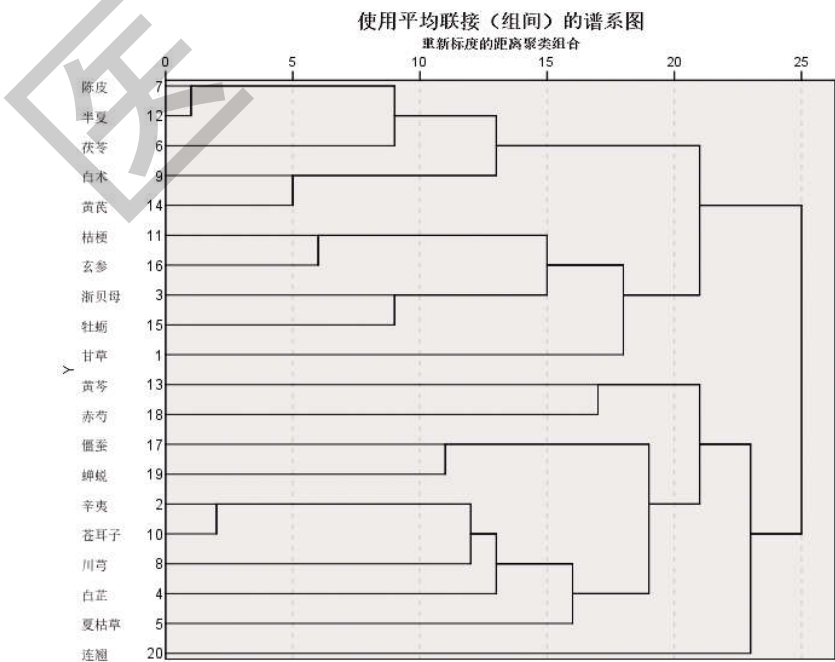


图 3 中药聚类分析树状图

表 5 核心药物化合物信息

MOL ID	化合物	OB	DL	来源
MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67	甘草
MOL004990	7,2',4'-trihydr-5-methoxy-3-arylcoumarin	83.71	0.27	甘草
MOL004904	licopyranocoumarin	80.36	0.65	甘草
MOL004891	shinpterocarpin	80.30	0.73	甘草
MOL005017	Phaseol	78.77	0.58	甘草
MOL012124	denudanolide b	100.06	0.36	辛夷
MOL012125	denudanolide c	62.56	0.39	辛夷
MOL012119	(1R,5R,6R,7R)-3-allyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methoxy-7-methylbicyclo[3.2.1]oct-2-ene-4,8-dione	61.56	0.36	辛夷
MOL000310	Denudatin B	61.47	0.38	辛夷
MOL012131	isodihydrofutoquinol a	60.54	0.36	辛夷
MOL005807	sen-byakangelicol	58.00	0.61	白芷
MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.23	白芷
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	白芷、夏枯草
MOL013430	Prangenin	43.60	0.29	白芷
MOL001749	ZINC03860434	43.59	0.35	白芷
MOL006767	Vulgaxanthin-I	56.14	0.26	夏枯草
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	夏枯草
MOL000737	morin	46.23	0.27	夏枯草
MOL006772	Poriferasterol monoglucoside_qt	43.83	0.76	夏枯草
MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76	夏枯草
MOL004450	Chaksine	65.63	0.66	浙贝母
MOL004444	Ziebeimine	64.25	0.70	浙贝母
MOL004443	Zhebeiresinol	58.72	0.19	浙贝母
MOL004440	Peimisine	57.40	0.81	浙贝母
MOL001004	pelargonidin	37.99	0.21	浙贝母

2.6.2 疾病-药物-成分-靶点网络构建 将 211 个药物靶点和 929 个疾病靶点取交集,得到交集靶点 109 个,见图 4。利用 Cytoscape3.8.2 构建疾病-药物-成分-靶点网络图,根据其 Degree 大小,发现 XKC9 (stigmast-7-enol, 豆甾 7-烯醇)、C1 (beta-sitosterol, β -谷甾醇)、XKC1 (kaempferol, 山奈酚)、B1 (Stigmasterol, 豆甾醇)、XKC4 (luteolin, 木犀草素)、GC10 (7-Methoxy-2-methyl isoflavone)、GC7 (isorhamnetin 异鼠李素)等成分可能在治疗儿童腺样体肥大时发挥重要作用,见图 5。

2.6.3 PPI 网络构建 将 109 个交集靶点信息导入 String 数据库,获得蛋白相互作用信息,导入 Cytoscape 进行网络可视化分析,得到核心药物治疗儿童 AH 的 PPI 网络图,见图 6。并利用 Analyze Network 对其进行拓扑分析,结果见表 6;根据其

Degree 值排名前 10 的靶点基因有 AKT1、TP53、STAT3、TNF、JUN、IL6、MAPK3、CASP3、HSP90AA1、EGFR 等。

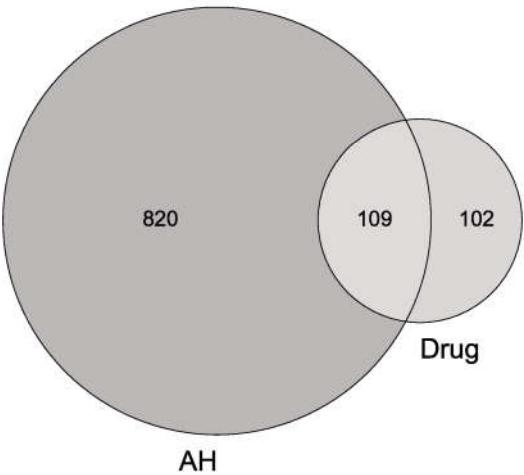
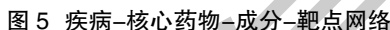


图 4 核心药物与 AH 交集靶点



靶点	度值(Degree)	中介中心性	聚类系数	接近中心性
AKT1	57	0.082	0.318	0.664
TP53	54	0.06	0.341	0.632
STAT3	51	0.043	0.382	0.617
TNF	49	0.056	0.364	0.625
JUN	48	0.038	0.405	0.628
IL6	44	0.031	0.408	0.583
MAPK3	42	0.027	0.442	0.603
CASP3	42	0.032	0.382	0.586
HSP90AA1	41	0.031	0.365	0.596
EGFR	41	0.035	0.398	0.58

图 6 核心药物治疗 AH 的 PPI 网络图

2.6.4 GO 和 KEGG 通路富集分析 利用 DAVID 数据库进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析,共得到 566 个生物学过程(图 7A),主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子转录过程的调控、凋亡过程的负调控、信号转导及炎症反应等;60 个细胞组分(图 7B),包括细胞核、细胞质、线粒体等;107 个分子功能(图 7C),包括与蛋白质结合、与酶结合、与 DNA 结合及转录因子活性等;KEGG 富集分析 121 条信号通路(图 7D),包括

癌症通路、乙型肝炎通路及 PI3K-AKT 信号通路等。

2.6.5 分子对接 根据网络药理学分析结果,选择核心靶点与 Degree 值较高的关键成分进行分子对接,结合能越小表明结合力越好。对接结果发现关键成分与靶点的结合能均 <-5 kcal/mol,见图 8;其中 Luteolin (木犀草素)、Kaempferol (山奈酚)及 Quercetin(槲皮素)与 JUN 结合力较好,见表 7。

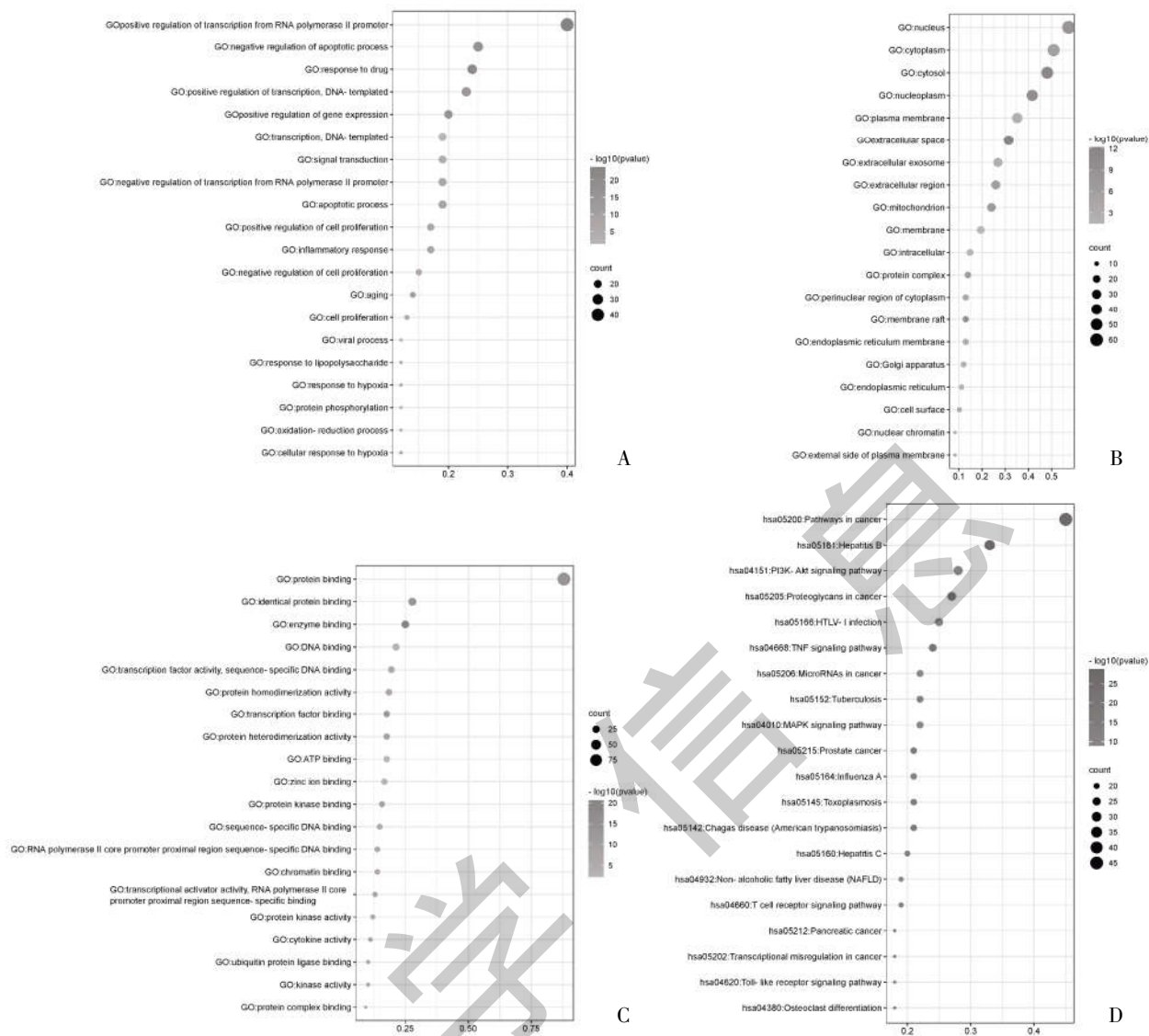


图 7 GO 和 KEGG 通路富集分析

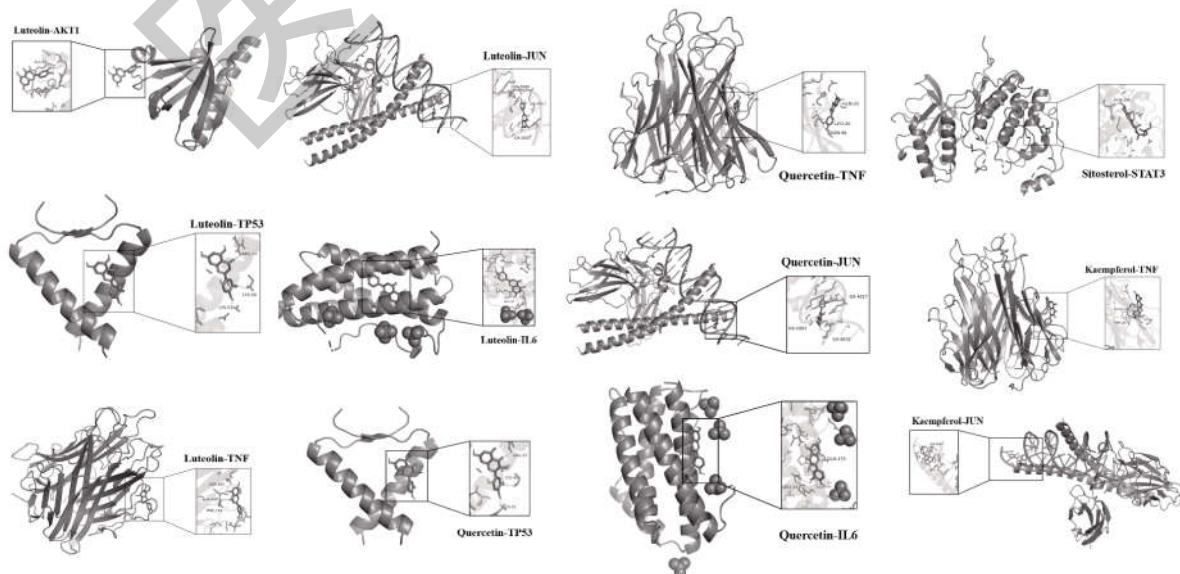


图 8 分子对接

表 7 靶点与成分对接结果

成分-靶点	PDB ID	结合能(kcal/mol)
Luteolin-AKT1	1H10	-6.2
Luteolin-TP53	1A1U	-6.3
Luteolin-TNF	1A8M	-6.7
Luteolin-JUN	1A02	-8.4
Luteolin-IL6	1ALU	-7.1
Quercetin-TP53	1A1U	-6.2
Quercetin -TNF	1A8M	-6.6
Quercetin -JUN	1A02	-8.3
Quercetin -IL6	1ALU	-6.7
Sitosterol-STAT3	5AX3	-5.4
Kaempferol-TNF	1A8M	-6.9
Kaempferol-JUN	1A02	-8.1

3 讨论

腺样体肥大在古代医籍中并无此病名,《黄帝内经·灵枢》中记载“顽颡者,气分所泻也……人之鼻洞涕不收,顽颡不开。”其描述的位置与腺样体的解剖学位置相符。当代医者根据其临床特点将腺样体肥大归属于“鼻窒”“鼾眠”等范畴,认为其为本虚标实,内外合邪而致病,外因多为感受外邪而诱发,内因则为肺脾肾功能失调、饮食所伤等;肺脾肾失调,气机升降失常,水液代谢失调;日久则生痰生瘀,聚则成肿^[12]。《素问·评热病论篇》中云“邪之所凑,其气必虚”,正虚是腺样体肥大发生发展的根本原因。汪受传教授认为本病应分为急性发作期和临床缓解期治疗,急则清泄肺经郁热或解毒消痈散结,缓则补益肺脾之气,兼清余邪^[13]。西医治疗以腺样体切除术治疗为主,辅以鼻喷激素合白三烯受体拮抗剂等药物治疗,两种治疗方案虽然在短期内使症状得以缓解,但副作用及风险明显,且有一定的复发率^[14]。相比于西医治疗,中医药治疗有其疗效显著、操作便利、副作用小、易于家长和儿童接受的优势,可以在临床中推广应用。

本研究通过数据挖掘发现中药治疗儿童腺样体肥大用药在药味上以甘苦辛、药性上以温寒平为主,归经上以肺、肝、胃为主。腺样体肥大的主要病位在鼻咽部,小儿又有肺脾肾常虚的生理特点,外邪侵袭,首先犯肺,鼻窍不通,咽喉不利,气血运行不畅,邪停咽喉,日久成瘀,阻塞咽部,聚则成肿,最终导致腺样体肥大的形成^[15]。因此,用药应甘温以补益和中,补肺脾肾之气,体现治病求本;辛苦寒以解表散结、活血化瘀,体现急则治标,故总体用药在类别上以清热、解表、补益、化痰止咳平喘和活血化瘀药为

主。其中辛夷-白芷和苍耳子-夏枯草、辛夷是关联规则中支持度较高的组合。夏枯草可泻火明目、散结消肿,其中含有丰富的萜类、酚酸类、黄酮类以及多糖类活性成分,具有抗癌、调节免疫、抗病毒等药理作用^[16]。药理学研究表明,辛夷挥发油是其发挥抗炎作用和抗过敏作用的物质基础,为治疗鼻炎、哮喘等呼吸系统疾病的常用药^[17];白芷辛温,气芳香,是典型的药食同源植物,可通窍止痛、散结消肿,主要包含挥发油成分和香豆素类化学成分,具有较好的消炎镇痛等药理作用^[18]。研究发现^[19],患儿的腺样体肥大程度及预后程度与血清中炎症介质和部分 T 淋巴细胞亚群的表达升高密切相关。由此可见,中药发挥治疗儿童腺样体肥大的作用很有可能与其抗炎机制和调节免疫作用有关。

儿童腺样体肥大的发病机制尚不明确,现有研究发现与反复的上呼吸道感染、局部炎症及变态免疫因素等密切相关^[20]。本次网络药理学分析核心组方药物辛夷、白芷、甘草、夏枯草和浙贝母得到有效成分 151 个,其中豆甾 7-烯醇、 β -谷甾醇、豆甾醇均为甾醇类化合物,具有广泛的抗炎、抗氧化和免疫调节等作用^[21]。木犀草素、山奈酚和异鼠李素等属于黄酮类化合物,广泛存在于多种植物药中,具有抗炎、抗菌、抗癌及抗氧化等广泛的药理作用^[22,23]。Kmi SY 等^[24]研究表明异鼠李素可以通过调节 MAPKs 和 NF- κ B 信号通路,发挥抗炎作用。分子对接结果发现关键靶点与有效成分之间均具有较好的结合性。研究发现 AKT1、STAT3、TNF 参与炎症反应和免疫调节等生物学过程^[25,26]。MAPK3 主要参与细胞凋亡过程,影响气道上皮细胞的表达^[27]。TP53 是一种参与细胞应激的促凋亡蛋白,与癌症通路亦密切相关^[28,29]。腺样体肥大患儿 TNF- α 水平会因血氧供应不足而显著升高^[30],同时会因腺样体肥大带来的炎症反应,刺激肥大细胞释放分泌性介质,诱导单核细胞增加 IL-6 的分泌^[31]。本次研究发现这些关键靶点主要富集在癌症、乙型肝炎、PI3K-AKT、及 TNF 等信号通路,综合分析,甾醇类化合物和黄酮类化合物可能是中药治疗儿童腺样体肥大的重要物质基础,通过调控 PI3K-AKT 及 TNF 等关键炎症信号通路来发挥治疗作用,后期需要通过实验进行验证。

综上所述,本研究通过数据挖掘揭示中药治疗儿童 AH 的基本用药规律,得到核心药物,利用网络药理学及分子对接技术对其作用机制进行初步分析,可为中药治疗儿童 AH 的作用机制研究提供参

考,未来可采用动物或细胞实验予以验证,以期为临床用药提供证据。

参考文献:

- [1]孙虹,张罗.耳鼻咽喉头颈外科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [2]Marcus CL,Brooks LJ,Draper KA,et al.Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome[J].Pediatrics,2012,130(3):714-755.
- [3]倪鑫.中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020)[J].中国循证医学杂志,2020,20(8):883-900.
- [4]曹成,许昱.腺样体肥大与变应性鼻炎的相关关系[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,33(4):381-384.
- [5]郑贵亮,杨影,杨军.学龄前儿童腺样体大小与分泌性中耳炎的相关性研究[J].中国听力语言康复科学杂志,2021,19(5):365-367.
- [6]Ahmed S,Ramakrishnan V.Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: Optimal descriptors for oral bioavailability prediction[J].PLoS One,2012,7(7):e40654.
- [7]UniProt Consortium.UniProt: The universal protein knowledgebase in 2021 [J].Nucleic Acids Res,2021,49 (D1):D480-D489.
- [8]Rebhan M.GeneCards:integrating information about genes, proteins and diseases[J].Trends Genet,1997,13(4):163.
- [9]Amberger JS,Bocchini CA,Schiettecatte F,et al.OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders [J].Nucleic Acids Res,2015,43(D1):D789-D798.
- [10]Szkarczyk D,Franceschini A,Wyder S,et al.STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life[J].Nucleic Acids Res,2015,43:D447-D452.
- [11]Burley SK,Berman HM,Kleywegt GJ,et al.Protein data bank (PDB): The single global macromolecular structure archive [J].Methods Mol Biol,2017,1607:627-641.
- [12]王仁忠.儿童鼾眠(儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征)的中医诊疗方案[C]//2012年中华中医药学会耳鼻喉科分会第18届学术交流会暨世界中联耳鼻喉口腔专业委员会第4届学术年会论文集.2012:288-291.
- [13]安黎,汪受传.汪受传分期论治儿童腺样体肥大经验[J].浙江中医杂志,2022,57(3):178-179.
- [14]Lin DL,Wu CS,Tang CH,et al.The safety and risk factors of revision adenoidectomy in children and adolescents:A nationwide retrospective population-based cohort study[J].Auris Nasus Larynx,2018,45(6):1191-1198.
- [15]王明晶,姜之炎.姜之炎“运脾治鼻”理论治疗小儿腺样体肥大经验[J].上海中医药杂志,2021,55(4):31-33.
- [16]杨益,郭纯,简晓源,等.基于网络药理学研究夏枯草主要化学成分抗肿瘤作用机制[J].肿瘤药理学,2020,10(6):675-680.
- [17]Gibbs JE.Essential oils,asthma,thunderstorms,and plant gases:a prospective study of respiratory response to ambient biogenic volatile organic compounds (BVOCs) [J].J Asthma Allergy,2019,12:169-182.
- [18]徐方飏,王新志,孙田烨,等.基于网络药理学白芷香豆素类镇痛作用研究[J].中华中医药学刊,2021,39(3):196-199,274-275.
- [19]韩桃,胡晓华,马聪.腺样体肥大患儿血清炎症介质和淋巴细胞亚群表达特征及与患儿预后的相关性[J].中国妇幼保健,2022,37(4):613-616.
- [20]赫莉,宋英鸾,耿江桥,等.变应原筛查在儿童腺样体肥大中的研究[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2020,27(9):543-545.
- [21]贾硕,张帆,周寰,等.食源性甾醇类化合物生物活性及应用[J].食品工业科技,2019,40(8):310-316.
- [22]Park C,Cha HJ,Choi EO,et al.Isorhamnetin Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis Via Reactive Oxygen Species-Mediated AMP-Activated Protein Kinase Signaling Pathway Activation in Human Bladder Cancer Cells[J].Cancers(Basel),2019,11(10):1494.
- [23]冯靖,彭发明,李翠清,等.银杏叶黄酮的抗氧化性及其稳定性研究[J].食品科技,2019,44(4):244-249.
- [24]Kim SY,Jin CY,Kim CH,et al.Isorhamnetin alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in BV2 microglia by inactivating NF- κ B, blocking the TLR4 pathway and reducing ROS generation [J].Int J Mol Med,2019,43(2):682-692.
- [25]Zhang L,Yan T,Wang W,et al.AKT1 is positively regulated by G-quadruplexes in its promoter and 3'-UTR[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2021,561:93-100.
- [26]Li H,Xu L,Song H.MiR-29a Alleviates High Glucose-induced Inflammation and Mitochondrial Dysfunction via Modulation of IL-6/STAT3 in Diabetic Cataracts[J].Current Eye Research,2021,46(9):1325-1332.
- [27]Wang H,Pang W,Xu X,et al.Cryptotanshinone Attenuates Ischemia/Reperfusion-induced Apoptosis in Myocardium by Upregulating MAPK3 [J].Journal of Cardiovascular Pharmacology,2021,77(3):370-377.
- [28]包克勇,陶晓玉,张雪,等.KLF12在宫颈癌中的表达及其调控IL-6/STAT3通路影响宫颈癌细胞增殖和凋亡的机制研究[J].中国免疫学杂志,2021,37(16):1979-1983.
- [29]刘真义,翁国武,关李稳,等.胃癌组织中高表达的miR-504通过TP53INP1调控胃癌细胞BGC-823的生物学行为[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(8):824-832.
- [30]陈业荣,黄杰,罗志翠,等.小儿鼾症手术前后血浆生物标志物的变化及临床意义[J].中国医药科学,2018,8(6):245-247.
- [31]徐亚雄,王远明,杨刚,等.腺样体肥大儿童血清TNF- α 、IL-6、IL-2R水平与肥大程度及预后的关系[J].河北医学,2020,26(3):358-362.

收稿日期:2023-03-20;修回日期:2023-03-29

编辑/成森