

# 基于网络药理学的金银花治疗过敏性鼻炎作用机制研究

曲添星<sup>1,2</sup>, 王结鑫<sup>1</sup>, 杨文倩<sup>1</sup>, 闫昊前<sup>1</sup>, 吴 芮<sup>1</sup>, 穆永兰<sup>1</sup>, 张立明<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川

<sup>2</sup>中国海洋大学医药学院, 山东 青岛

<sup>3</sup>宁夏特色中医药现代化工程技术研究中心, 宁夏 银川

<sup>4</sup>宁夏医科大学回医药现代化教育部重点实验室, 宁夏 银川

Email: \*nyzlm@163.com

收稿日期: 2021年4月3日; 录用日期: 2021年5月21日; 发布日期: 2021年5月28日

## 摘 要

目的: 基于网络药理学探究金银花治疗过敏性鼻炎的作用机制。方法: 通过TCMSP数据库, 根据ADME筛选出金银花的活性成分及其靶点, 使用Uniprot数据库规范靶点对应的人类基因名; 通过Genecards、TTD、OMIM数据库获取过敏性鼻炎主要靶点, 利用R语言绘制Venn图得到金银花活性成分作用靶点与过敏性鼻炎的交集靶点; Perl软件整理数据, 采用Cytoscape3.7.2软件构建“金银花活性成分-过敏性鼻炎靶点”网络; 利用String平台进行蛋白质相互作用分析, 构建PPI网络并挖掘网络中潜在的蛋白质功能模块; 采用Metascape平台进行GO富集与KEGG富集分析; 最后通过Ledock进行分子对接验证。结果: 通过TCMSP检索到236个金银花主要化学成分, 筛选出23个活性成分, 根据Uniprot数据库, 排除无对应基因名部分, 排除靶点重复部分, 共获得活性成分17个, 靶点193个; 以“allergic rhinitis”为关键词, 检索OMIM数据库、GeneCards数据库、TTD数据库的疾病潜在作用靶点, 排除重复部分, 得到过敏性鼻炎潜在作用靶点2089个, 利用R语言绘制Venn图, 得到疾病-活性成分共同靶点98个; 利用CytoNCA得出Degree前3的活性成分是槲皮素、木犀草素和山柰酚; 物种设置为人源性, 以0.40为置信区间, 构建了节点数98、边数1762、平均节点度36、平均局部聚类系数0.684的PPI网络; GO富集和KEGG富集显示, 金银花主要参与的生物学过程包括生物对脂多糖的应答过程(response to lipopolysaccharide)、凋亡细胞通路(apoptotic signaling pathway)、调节细胞黏附(regulation of cell adhesion)、对受伤的应答(response to wounding)、对毒性物质的应答(response to toxic substance)等, 参与的通路主要有癌症信号通路(Pathways in cancer)、流体剪切应力与动脉粥样硬化(Fluid shear stress and atherosclerosis)、IL-17信号通路(IL-17 signaling pathway)以及癌症蛋白聚糖(Proteoglycans in cancer)等, 相关靶点治疗过敏性鼻炎的功能主要富集于转录因子结合(transcription factor binding)、蛋白均二聚活性(protein homodimerization activity)、细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、激酶结合(kinase binding)、蛋白激酶活性(protein kinase activity)等; 金银花关键活性成分槲皮素、木犀草素、山柰酚与疾病关键靶点AKT1 (PDB ID: 4EJN)对接亲和力分别为-6.07、-6.91、-5.81 kcal/mol, 均 < -5 kcal/mol, 结合稳定, 验证了网络药理学。结论: 金银花治疗过敏性鼻炎的机制具有多靶点、多通路特点, 为后续的基础研究提供了思路。

\*通讯作者。

---

**关键词**

网络药理学, 金银花, 过敏性鼻炎, 分子对接

---

# Study on Mechanism of *Lonicerae japonica* in Treatment of Allergic Rhinitis Based on Network Pharmacology

Tianxing Qu<sup>1,2</sup>, Jiexin Wang<sup>1</sup>, Wenqian Yang<sup>1</sup>, Haoqian Yan<sup>1</sup>, Rui Wu<sup>1</sup>, Yonglan Mu<sup>1</sup>, Liming Zhang<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

<sup>2</sup>School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>Ningxia Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine Engineering Technology, Yinchuan Ningxia

<sup>4</sup>Key Laboratory of Hui Ethnic Medicine Modernization, Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Email: \*nyzlm@163.com

Received: Apr. 3<sup>rd</sup>, 2021; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2021; published: May 28<sup>th</sup>, 2021

---

## Abstract

**Objective:** To study the mechanism of *Lonicerae japonica* in the treatment of allergic rhinitis based on network pharmacology. **Methods:** Obtain the main active chemical components and targets of *Lonicerae japonica* through TCMSP database according to ADME, use Uniprot database to standardize the gene name of the targets; obtain the main targets of allergic rhinitis through GeneCards, TTD, OMIM databases, and use R Language to draw Venn diagram; Perl software organizes data; use Cytoscape 3.7.2 software to construct "*Lonicerae japonica* active ingredient-allergic rhinitis target" network; use String platform for protein interaction analysis, construct PPI network and explore potential protein functional modules in the network; use Metascape platform for GO enrichment and KEGG enrichment; Finally, Ledock is used for molecular docking verification. **Results:** 236 main chemical components of *Lonicerae japonica* were retrieved through TCMSP, and 23 active components were screened out. According to Uniprot database, the part without corresponding gene name and the repeated part of target were excluded. A total of 17 active components and 193 targets were obtained; set "allergic rhinitis" as the key word, search OMIM database, GeneCards database, TTD database for potential disease targets, exclude duplicate parts, get 2089 potential targets for allergic rhinitis, use R language to draw Venn diagram, get disease-active ingredient common target 98 points; use CytoNCA to get the top 3 active ingredients that are quercetin, luteolin, and kaempferol according to Degree; the species is set to human origin, with a confidence interval of 0.40, the number of nodes is 98, the number of edges is 1762, and the average A PPI network with a node degree of 36 and an average local clustering coefficient of 0.684; GO enrichment and KEGG enrichment show that *Lonicerae japonica* mainly participates in biological processes including biological response to lipopolysaccharide, apoptotic signaling pathway, regulation of cell adhesion, response to wounding, response to toxic substances, etc. The main pathways involved are Pathways in cancer, Fluid shear stress and atherosclerosis, IL-17 signaling

pathway and Proteoglycans in cancer, etc. The functions of related targets for the treatment of allergic rhinitis are mainly enriched in transcription factor binding, protein homodimerization activity, cytokine receptor binding, kinase binding, protein kinase activity, etc. The key active ingredients quercetin, luteolin, kaempferol and the key disease target AKT1 (PDBID: 4EJN) docking affinity were  $-6.07$ ,  $-6.91$ ,  $-5.81$  kcal/mol, all  $< -5$  kcal/mol, indicating the combination was stable, which verified network pharmacology. Conclusion: The mechanism of *Lonicerae japonica* in treating allergic rhinitis was characterized by multi-target and multi-pathway, which could provide insights for further experimental study.

## Keywords

Network Pharmacology, *Lonicerae japonica*, Allergic Rhinitis, Molecular Docking

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

过敏性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR), 也称变应性鼻炎, 是一种由基因与环境因素互相作用而引起的变态反应性疾病, 临床以鼻塞、流清涕、鼻痒及黏膜苍白水肿为特点, 属于中医“过敏性鼻炎”“鼻鼾”“鼾嚏”与“鼾鼻”等范畴。随着公共环境变化, 过敏性鼻炎在全球发病率逐年增长, 保守估计在 5 亿以上。目前临床主要采取避免接触变应原、环境刺激物、药物治疗、免疫疗法、手术疗法等, 虽具有一定效果, 但停药后易反复且不能根治[1], 需要挖掘出更多有效疗法。从过敏性鼻炎的治疗来讲, 中医中药的优势逐渐受到医学界的重视。随着中医药治疗过敏性鼻炎的临床研究日益增多, 许多有效的中药复方被挖掘, 同时在现代中药药理研究学的辅助下, 临床也发现了一大批具有发展前景的单味中药和中药有效成分[2], 这其中包括金银花及其有效成分。

金银花(*Lonicera japonica* Thunb.)为忍冬科(Caprifoliaceae)植物忍冬的干燥花蕾或初开的花, 药用历史较为悠久, 为常用中药之一。据报道, 金银花常作为清热解毒的良药, 具有很好的抗炎活性[3]。目前, 对于过敏性鼻炎的中医治疗未形成完整体系, 金银花尽管能起到一定疗效, 但其作用机制仍不明确, 药效成分和核心靶点蛋白有待探究。

网络药理学是近年来提出的一种新思想。它是在现代药理学[4]研究的基础上提出的一种新的药物设计与开发方法和策略。网络药理学促进了医学研究从之前的“单一靶点、单一药物”向“多靶点、多药物”这一新模式的转变[5], 为新药开发提供了新途径和新策略。因此, 本文尝试通过网络药理学的理论及方法研究金银花治疗过敏性鼻炎的作用机制, 确定金银花的核心成分与核心靶点, 为进一步的实验研究及临床运用提供理论依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 金银花活性成分筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台[6] (TCMSP, Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>), 在“Herbname”词条框中输入“金银花”, 获取金银花条目, 点击进入并获取分子信息, 包括化学成分的 ID 与分子名称(Mol ID、Molecule

Name)、口服生物利用度(OB)、类药性(DL)等。以  $OB \geq 30\%$  和  $DL \geq 0.18$  作为条件筛选金银花的活性成分。

## 2.2. 金银花活性成分相关蛋白靶点获取

根据筛选得到的活性成分,在 TCMSp 中点击“Related Targets”,获取成分的“Targets Information”,得到该成分作用的靶蛋白名(Target name)。在 Uniprot (<http://www.uniprot.org/>)中,使用 Uniprot KB 检索功能,在检索框中输入靶蛋白名,检索条件为“organism: homo sapiens”和“reviewed: yes”,获取基因名(gene name)和 Uniprot ID。检索结果以.xlsx 格式导出,保留不同成分作用蛋白靶点基因条目,包括金银花活性成分对应人类的相关蛋白靶点基因及其对应 Uniprot ID。

## 2.3. 过敏性鼻炎相关靶点基因获取

通过 Genecards (<https://www.genecards.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.org/ttd/>)、OMIM (<http://www.omim.org/>) 数据库,以“allergic rhinitis”为关键词检索过敏性鼻炎相关基因,分别获取过敏性鼻炎相关基因和蛋白靶点信息,对数据进行整理合并,并删除重复值(相同的 Gene 简称),得到包括基因、对应靶点名称(target name)和 UN 结果(Uniprot)的 Excel 文件。

## 2.4. 金银花与过敏性鼻炎作用靶点 Venn 图构建

利用 R 语言软件将过敏性鼻炎与金银花的活性成分靶点进行匹配,得到疾病与药对靶点交集的 Venn 图,并以 txt 格式导出共同靶点。

## 2.5. 金银花治疗过敏性鼻炎的“活性成分-作用靶点”网络构建

根据金银花抗过敏性鼻炎的“活性成分-作用靶点”,用 Perl 软件进行整理,运用 Cytoscape3.7.2 软件,得到金银花治疗过敏性鼻炎的“活性成分-作用靶点”调控网络,利用 CytoNCA 插件,得出活性成分 Degree 排名。

## 2.6. 交集蛋白靶点相互作用网络构建

检索 String 数据库[7] (<https://string-db.org/>),点击“Multiple Proteins”,在“List Of Names”词条框中,输入交集靶点,并在“Organism”词条框中选择“Homosapiens”,点击“SEARCH”,点击“CONTINUE”,获取交集蛋白靶点的相互作用关系。

## 2.7. 交集靶点 GO 富集和 KEGG 富集分析

使用 Metascape 平台[8][9]对金银花活性成分治疗过敏性鼻炎靶点进行 GO 富集分析,获取其生物过程(biological process, BP)、分子功能(Molecular Function, MF)、细胞组成(Cellular Component, CC),并进行 KEGG 富集分析。

## 2.8. 金银花治疗过敏性鼻炎的分子对接

利用分子对接技术研究金银花的活性成分及过敏性鼻炎相关靶蛋白的相互作用,在一定程度上能够说明活性分子治疗过敏性鼻炎的作用机制及结合活性[10]。对 PPI 预测结果中的核心靶点及金银花中 Degree 值排在前三位的活性成分进行分子模拟对接,在 PDB 数据库检索并下载靶点的蛋白 3D 结构,利用 ZINC 数据库下载活性成分的 3D 结构,将其导入 PyMOL、AutoDock Tools 软件进行预处理,然后将受体和配体输入 Ledock 进行分子对接。

### 3. 结果

#### 3.1. 金银花活性成分

通过 TCMSp 检索到 236 个金银花化合物，筛选出 23 个活性化合物，见表 1。

**Table 1.** Main active ingredients in *Lonicerae japonica*

**表 1.** 金银花活性成分基本信息

编号	Mol ID	分子名称	OB%	DL
JYH-01	MOL001494	Mandenol	42.00	0.19
JYH-02	MOL001495	Ethyl linolenate	46.10	0.20
JYH-03	MOL002707	phytofluene	43.18	0.50
JYH-04	MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24
JYH-05	MOL003006	(-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-ethenyl-8-(beta-D-glucopyranosyloxy)-2,3,9,9a,10,10a-hexahydro-5-oxo-5H,8H-pyrano[4,3-d]oxazolo[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid Qt	87.47	0.23
JYH-06	MOL003014	secologanicdibutylacetal Qt	53.65	0.29
JYH-07	MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58
JYH-08	MOL003036	ZINC03978781	43.83	0.76
JYH-09	MOL003044	Chryseriol	35.85	0.27
JYH-10	MOL003059	kryptoxanthin	47.25	0.57
JYH-11	MOL003062	4,5'-Retro-.beta.,.beta.-Carotene-3,3'-dione, 4',5'-didehydro-	31.22	0.55
JYH-12	MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	51.96	0.41
JYH-13	MOL003101	7-epi-Vogeloside	46.13	0.58
JYH-14	MOL003108	Caeruloside C	55.64	0.73
JYH-15	MOL003111	Centaurosides Qt	55.79	0.50
JYH-16	MOL003117	Ioniceracetals B Qt	61.19	0.19
JYH-17	MOL003124	XYLOSTOSIDINE	43.17	0.64
JYH-18	MOL003128	dinethylsecologanoside	48.46	0.48
JYH-19	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
JYH-20	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
JYH-21	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
JYH-22	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
JYH-23	MOL000098	quercetin	46.43	0.28

#### 3.2. 金银花活性成分对应靶蛋白

通过 TCMSp 分别获取 23 个成分作用的相关靶点蛋白名称，根据 Uniprot 数据库筛选活性成分并为其添加相关靶标，排除无对应基因名部分，排除靶点重复部分，共获得活性成分 17 个，靶点 193 个。

#### 3.3. 过敏性鼻炎相关靶点

以“allergic rhinitis”为关键词，检索 Genecards 数据库、TTD 数据库、OMIM 数据库的疾病潜在作用靶点，排除重复部分，得到过敏性鼻炎潜在作用靶点 2089 个。

### 3.4. 金银花与过敏性鼻炎 Venn 图构建

利用 R 语言软件将过敏性鼻炎与金银花的活性成分靶点进行匹配，得到疾病与药对靶点 98 个见图 1，共同靶点见表 2。

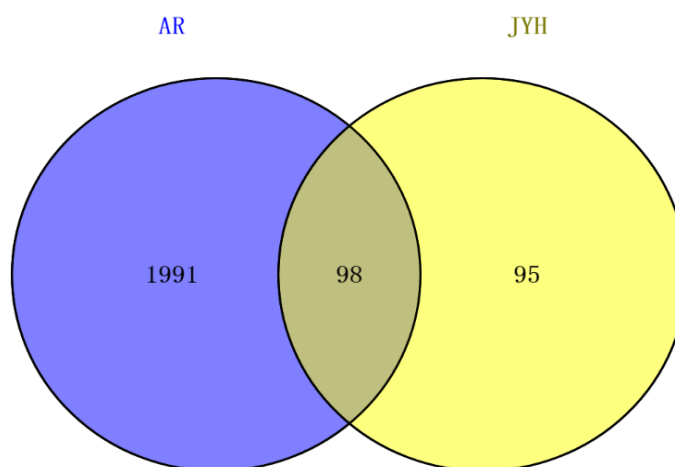


Figure 1. Targets of *Lonicerae japonica* and allergic rhinitis in Venn diagram

图 1. 药物(JYH)与疾病(AR)靶点的 Venn 图

Table 2. 98 Latent targets of 17 active ingredients

表 2. 17 个活性成分作用的 98 个潜在靶点

潜在靶点						
PTGS1	HMOX1	ADRB2	TNF	EGFR	MET	IL1A
PTGS2	CYP3A4	CHRM3	MAPK8	BCL2L1	EGF	MPO
PIK3CG	CYP1A2	HTR2A	STAT1	MMP9	ODC1	NFE2L2
DPP4	CTNNB1	ADRA1A	CYP1A1	MAPK1	SOD1	PARP1
ESR1	MYC	CHRM2	ICAM1	IL10	HIF1A	CXCL11
AKT1	GJA1	ADRA1B	SELE	IL6	IL1B	CXCL2
VEGFA	PGR	SLC6A4	VCAM1	TP53	CCL2	DCAF5
BCL2	NOS2	CHRNA7	GSTP1	NFKBIA	PTGER3	PPARA
CASP9	AR	PRKCA	AHR	ERBB2	CXCL8	CRP
MMP2	PPARG	TGFB1	GSTM1	BIRC5	NOS3	CXCL10
JUN	MAPK14	PON1	SLPI	IL2	PLAT	CHUK
CASP3	GSK3B	ACHE	ADRA2A	IFNG	THBD	SPP1
CASP8	KCNH2	RELA	PLAU	IL4	SERPINE1	IRF1
MMP1	ESR2	IKBKB	LTA4H	CD40LG	PTEN	ERBB3

### 3.5. 金银花治疗过敏性鼻炎的“活性成分 - 作用靶点”网络构建

利用 Perl 软件整理数据，导入 Cytoscape 软件，构建金银花抗过敏性鼻炎的“活性成分 - 作用靶点”调控网络。其中右侧为药物靶点，左侧为活性成分，见图 2。利用 CytoNCA 得出 Degree 前 3 的活性成分是槲皮素、木犀草素和山柰酚。



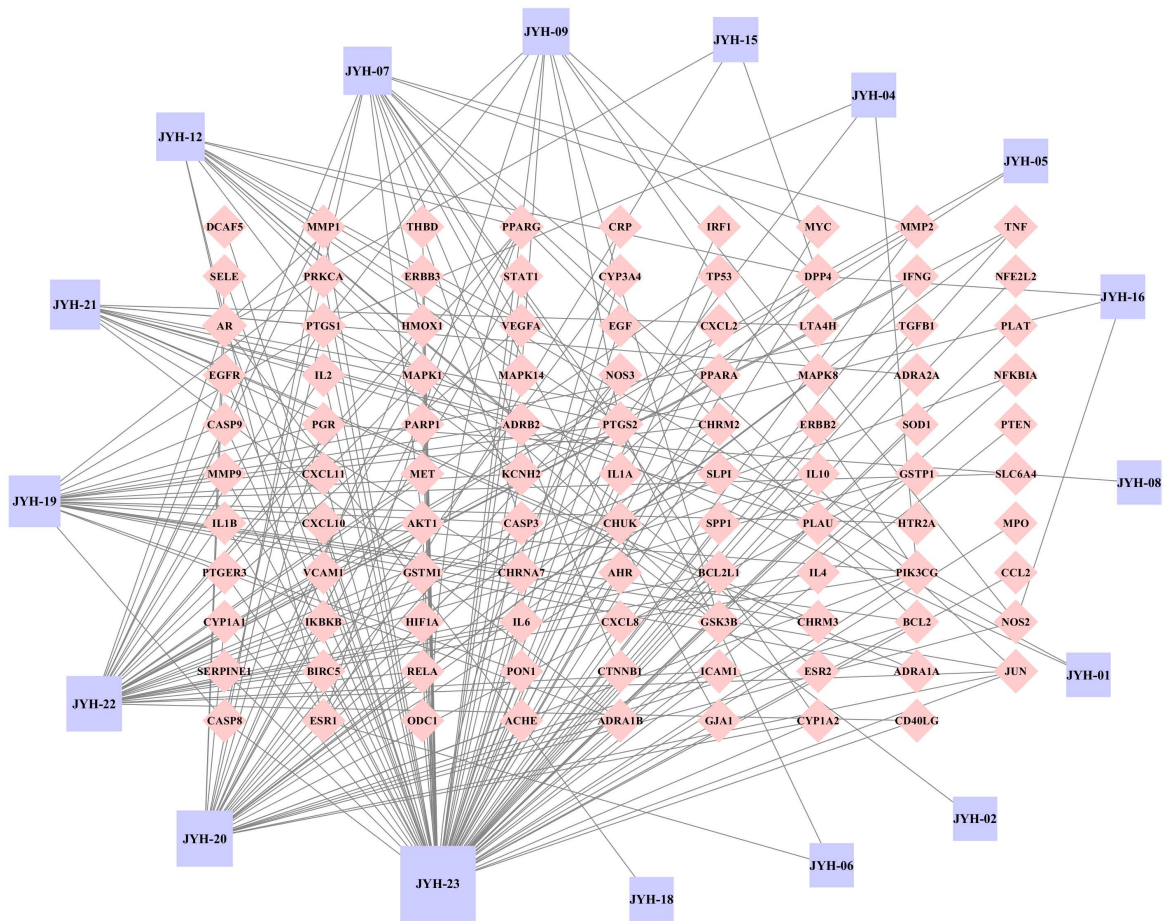


Figure 2. Network between “active ingredient-target” of *Lonicerae japonica* and allergic rhinitis  
 图 2. 金银花治疗过敏性鼻炎的“活性成分 - 作用靶点”网络

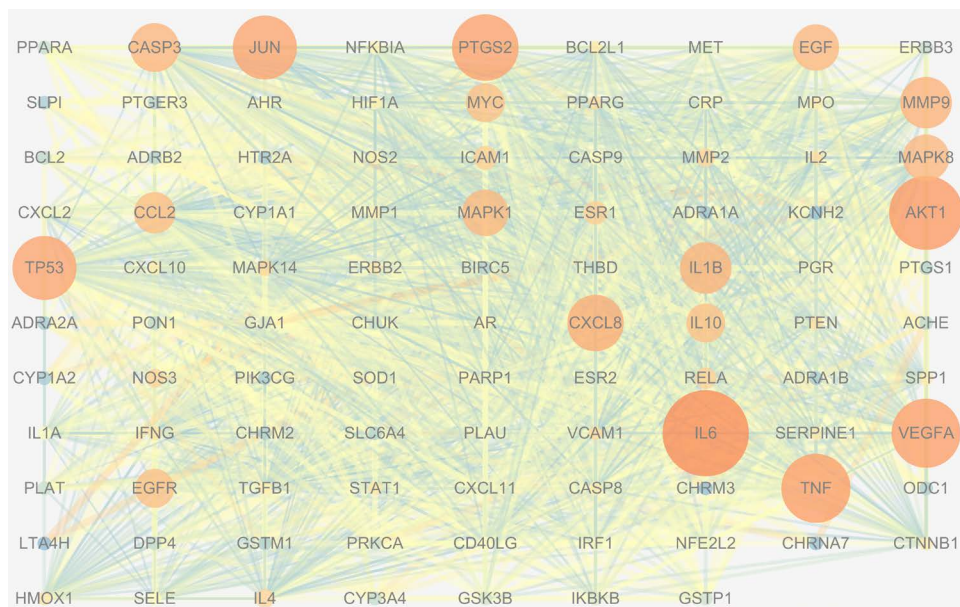


Figure 3. PPI network of *Lonicerae japonica* and allergic rhinitis  
 图 3. 药物(JYH)与疾病(AR) PPI 图

### 3.6. 金银花与过敏性鼻炎的靶点蛋白互作网络(PPI)

将“3.4”项中获得的交集靶点导入 String 网站,物种设置为人源性,以交互作用证据类型为边,以置信区间 0.40 为要求,获得蛋白互作网络图,导出 PPI 网络图(见图 3),其中节点数 98、边数 1762、平均节点度 36、平均局部聚类系数 0.684;黄绿色连线表示文字挖掘、黑色连线表示共表达、灰色连线表示蛋白质同源性、荧光绿连线表示基因邻里、红色连线表示基因融合、晶蓝色连线表示基因共现、天蓝色连线表示数据库挖掘、粉紫色连线表示实验获得。

### 3.7. 金银花与过敏性鼻炎的 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

应用 Metascape 数据平台对金银花治疗过敏性鼻炎相关靶点进行信号通路分析,借助 Excel 对结果可视化。由结果可见多个靶点的功能与过敏性鼻炎的产生密不可分。金银花主要参与的生物学过程包括生物对脂多糖的应答过程(response to lipopolysaccharide)、凋亡细胞通路(apoptotic signaling pathway)、调节细胞黏附(regulation of cell adhesion)、对受伤的应答(response to wounding)、对毒性物质的应答(response to toxic substance)、见图 4 (A);相关靶点治疗过敏性鼻炎的功能主要富集于转录因子结合(transcription factor binding)、蛋白均二聚活性(protein homodimerization activity)、细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、激酶结合(kinase binding)、蛋白激酶活性(protein kinase activity)等,见图 5 (B);细胞成分主要富集于膜筏(membrane raft)等,见图 6 (C);参与的通路主要有癌症信号通路(pathways in cancer)、流体剪切应力与动脉粥样硬化(fluid shear stress and atherosclerosis)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)以及癌症蛋白聚糖(proteoglycans in cancer)等,见图 7 (D)。

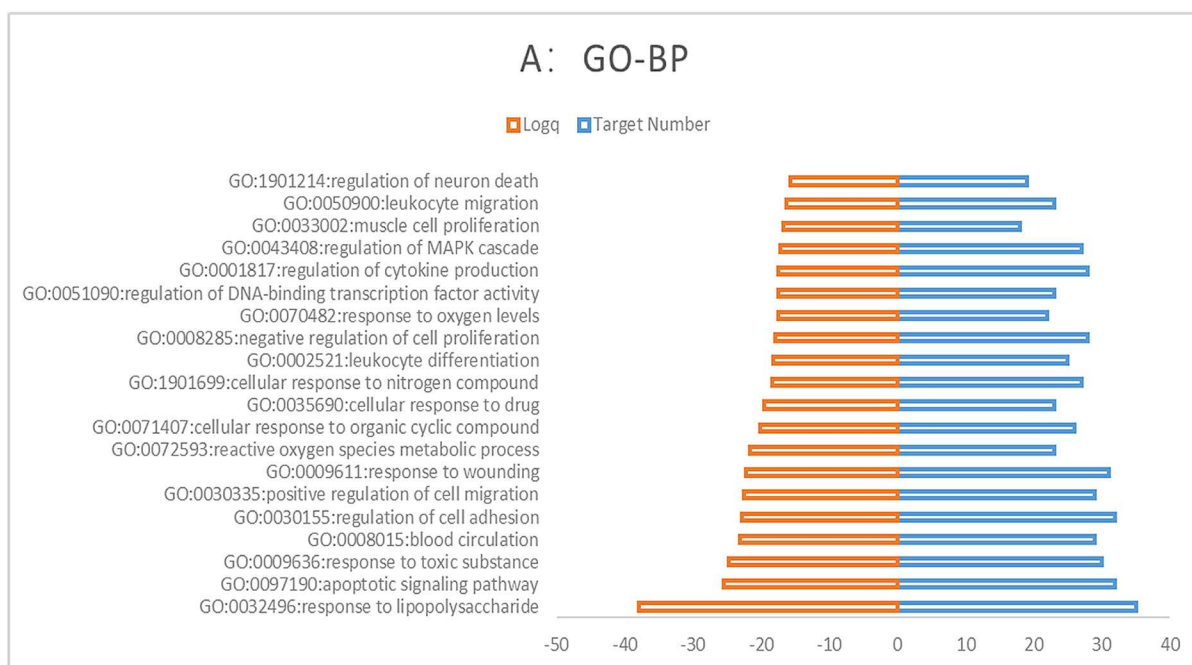


Figure 4. GO-BP enrichment analysis of *Lonicerae japonica* and allergic rhinitis

图 4. 药物(JYH)与疾病(AR) GO-BP 富集分析

### 3.8. 金银花治疗过敏性鼻炎分子对接结果

为了验证金银花有效组分与相关靶标关系,剖析药物-靶点间的分子作用机制,根据“3.5”及“3.6”的结果,本研究选择了选择相关度最高的槲皮素、木犀草素、山柰酚和 AKT1 (PDB ID: 4EJN)进行分子对接。



目前尚无分子对接的评价标准，以自由结合能  $\leq -5.0$  kcal/mol 作为评定标准[11]。根据 Ledock 自动打分，槲皮素、木犀草素、山柰酚与 AKT1 (PDB ID: 4EJN)之间的自由结合能为-6.07、-6.91、-5.81 kcal/mol，这说明槲皮素、木犀草素、山柰酚与 AKT1 (PDB ID: 4EJN)紧密结合，证实预测结果的可靠性，结果见表3。

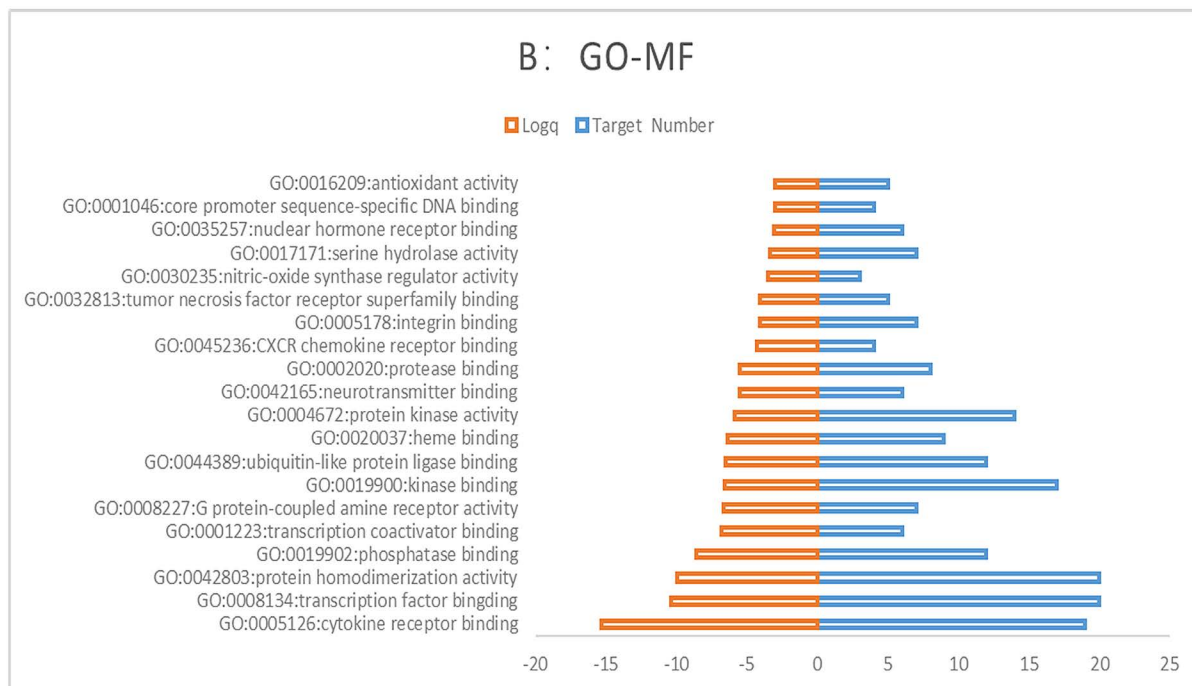


Figure 5. GO-MF enrichment analysis of *Lonicerae japonica* and allergic rhinitis

图 5. 药物(JYH)与疾病(AR) GO-MF 富集分析

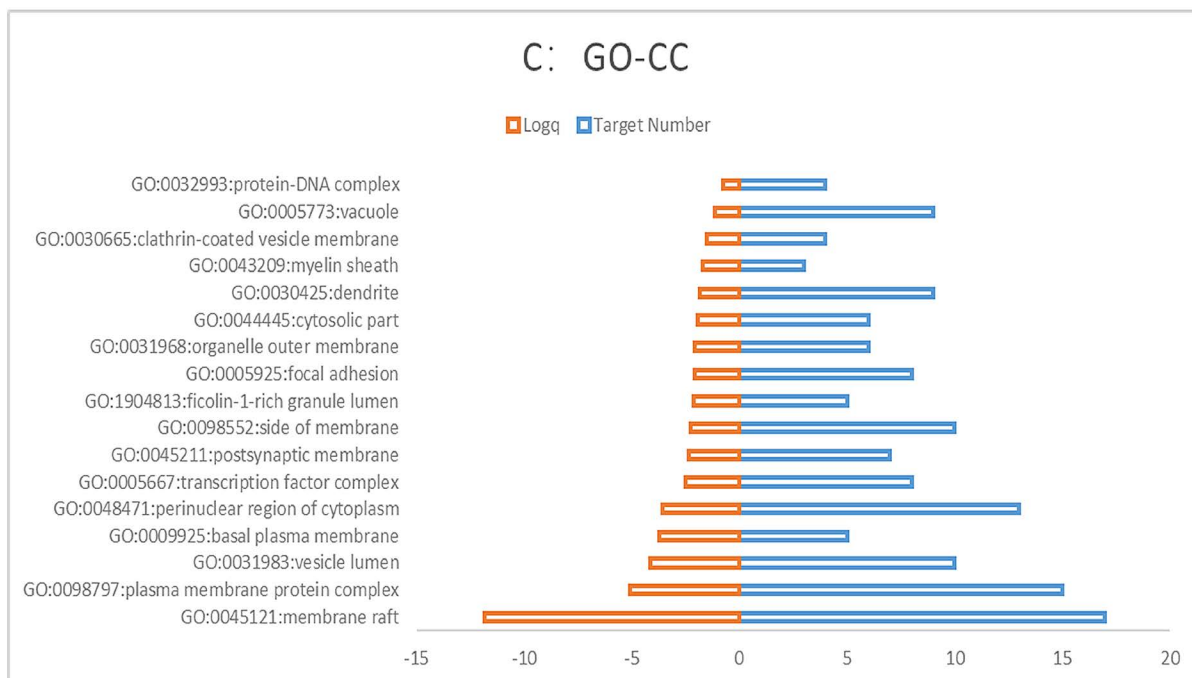


Figure 6. GO-CC enrichment analysis of *Lonicerae japonica* and allergic rhinitis

图 6. 药物(JYH)与疾病(AR) GO-CC 富集分析

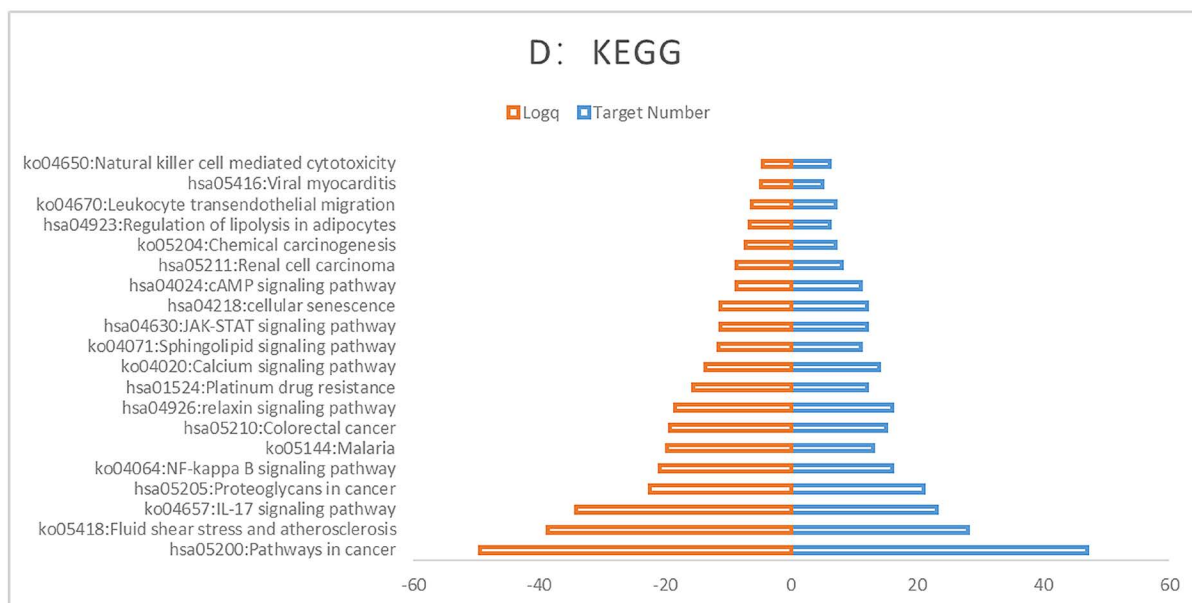


Figure 7. KEGG pathway enrichment analysis of *Lonicerae japonica* and allergic rhinitis

图 7. 药物(JYH)与疾病(AR) KEGG 富集分析

Table 3. Molecular docking of key compounds and key protein target

表 3. 关键化合物与关键靶蛋白分子对接结果

关键化合物	关键靶蛋白	PDB ID	对接亲和力(kcal/mol)
quercetin			-6.07
luteolin	AKT1	4EJN	-6.91
kaempferol			-5.81

#### 4. 讨论

过敏性鼻炎，现代医学认为是过敏体质人群接触外界抗原后所引起的由免疫球蛋白 IgE 介导，通过释放组胺或其它化学活性物质诱发的鼻黏膜 I 型变态反应；在祖国医学中，过敏性鼻炎在病因上多认为肾阳不足，肺脾虚弱，温煦失施，外感邪气乘虚而入所致，临床以反复鼻痒、打喷嚏、流清涕、鼻塞为主要症状；目前，各种疗法只是对症处理，并不能从根本上解决问题，其发病机制在医学上尚没有达成一致认识，各种学说(过敏性鼻炎与炎症介质关系学说、过敏性鼻炎与 Th 细胞平衡学说、过敏性鼻炎与 IgE 及其受体关系学说、过敏性鼻炎与 Th17 细胞学说、过敏性鼻炎与 Th9 细胞学说、过敏性鼻炎与 IL-33 关系学说等)都从不同角度进行了初步探索[12]，而网络药理学研究的多靶点、多通路可验证过敏性鼻炎的各种学说。

本文对金银花活性成分的作用靶点进行筛选，并与过敏性鼻炎疾病的相关靶点取交集，筛选出金银花治疗过敏性鼻炎的活性成分-靶点-疾病网络，对网络中的靶点进行蛋白质相互作用分析及多种富集分析，并通过分子对接予以验证。

结果表明，金银花的 17 个活性成分与过敏性鼻炎这一疾病具有 98 个共同靶点，关键活性成分是槲皮素、木犀草素与山柰酚，核心靶点是 AKT1，虽然金银花治疗过敏性鼻炎研究较少，但槲皮素[13] [14]、木犀草素[15] [16]、山柰酚[17] [18] [19]已经被证实具有抗过敏性鼻炎的活性，AKT1 被认为是治疗过敏性鼻炎的靶点[20]，网络药理学分析后则扩大了活性成分与作用靶点的范围；通过交集靶点成功构建了节

点数 98、边数 1762、平均节点度 36、平均局部聚类系数 0.684 的 PPI 网络。GO 富集和 KEGG 富集显示，金银花主要参与的生物学过程包括生物对脂多糖的应答过程(response to lipopolysaccharide)、凋亡细胞通路(apoptotic signaling pathway)、调节细胞黏附(regulation of cell adhesion)、对受伤的应答(response to wounding)、对毒性物质的应答(response to toxic substance)等，前二者已被证实[21] [22]，后三者为新发现的生物学过程；参与的通路主要有癌症信号通路(Pathways in cancer)、流体剪切应力与动脉粥样硬化(Fluid shear stress and atherosclerosis)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)以及癌症蛋白聚糖(Proteoglycans in cancer)等，相关靶点治疗过敏性鼻炎的功能主要富集于转录因子结合(transcription factor binding)、蛋白均二聚活性(protein homodimerization activity)、细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、激酶结合(kinase binding)、蛋白激酶活性(protein kinase activity)等，而 IL-17 信号通路已被证实是治疗过敏性鼻炎关键通路[23] [24] [25]；关键活性成分槲皮素、木犀草素、山柰酚与疾病关键靶点 AKT1 (PDB ID: 4EJN)对接亲和力分别为-6.07、-6.91、-5.81 kcal/mol，均<-5 kcal/mol，结合稳定，证明了网络药理学的可靠性。

## 5. 结论

综上所述，本研究通过网络药理方法探讨金银花治疗过敏性鼻炎的作用机制，确定金银花治疗过敏性鼻炎的关键活性成分、核心靶点，知晓主要生物过程、分子功能、细胞组成及通路，为后续基础研究提供了方向。

## 基金项目

宁夏医科大学国内一流学科中医学(NXYLXK2017A06)；宁夏高校大学生创新创业训练计划资助。

## 参考文献

- [1] 马春, 李淑玲, 郝如彬, 等. 中医药治疗变应性鼻炎的作用机制及研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1473-1476.
- [2] 苏梦可, 杨一民. 儿童变应性鼻炎中医治疗述评[J]. 江西中医药, 2020, 51(8): 74-76.
- [3] 杜叶青, 段治康, 董舒卉, 等. 基于网络药理学的金银花活性成分抗炎作用机制的研究[J]. 中国药物化学杂志, 2019, 29(2): 96-102.
- [4] 李娜, 张新庄, 王俨如. 基于网络药理学的通塞脉片治疗耳硬化症的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2016(9): 1706-1712.
- [5] 林卫东, 胡靖敏, 梁生旺, 等. 葛根改善胰岛素抵抗的网络药理学研究[J]. 中药材, 2016, 39(7): 1628-1632.
- [6] Ru, J., Li, P., Wang, J., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, 6, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [7] Szklarczyk, D., Gable, A.L. and Lyon, D. (2019) STRING v11: Protein-Protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets. *Nucleic Acids Research*, 47, D607-D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- [8] Tripathi, S., Pohl, M.O., Zhou, Y., et al. (2015) Meta- and Orthogonal Integration of Influenza “OMICs” Data Defines a Role for UBR4 in Virus Budding. *Cell Host & Microbe*, 18, 723-735. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.11.002>
- [9] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., et al. (2019) Metascape Provides a Biologist-oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, 10, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- [10] 张丹, 董一珠, 吕锦涛, 等. 基于网络药理学与分子对接方法探讨昆明山海棠的毒性机制[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(12): 1006-1015.
- [11] 徐森楠, 庄莉, 翟园园, 等. 基于网络药理学研究二至丸防治骨质疏松症的物质基础与作用机制[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(22): 1913-1920.
- [12] 汪晓. 苍耳子对小鼠过敏性鼻炎模型的治疗及作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2018.
- [13] Sagit, M., Polat, H., Gurgun, S.G., et al. (2017) Effectiveness of Quercetin in an Experimental Rat Model of Allergic Rhinitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274, 3087-3095. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4602-z>

- [14] Kashiwabara, M., Asano, K., Mizuyoshi, T., *et al.* (2016) Suppression of Neuropeptide Production by Quercetin in Allergic Rhinitis Model Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **16**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1123-z>
- [15] Liang, K.-L., Yu, S.-J., Huang, W.-C. and Yen, H.-R. (2020) Luteolin Attenuates Allergic Nasal Inflammation via Inhibition of Interleukin-4 in an Allergic Rhinitis Mouse Model and Peripheral Blood From Human Subjects with Allergic Rhinitis. *Frontiers in Pharmacology*, **11**. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00291>
- [16] Jang, T.Y., Jung, A.-Y., Kyung, T.-S., *et al.* (2017) Anti-Allergic Effect of Luteolin in Mice with Allergic Asthma and Rhinitis. *Central-European Journal of Immunology*, **42**, 24-29. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.67315>
- [17] 周运江. 山柰酚对过敏性鼻炎体内外的影响及相关机制的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [18] 周运江, 王虎, 李丽, 等. 山柰酚对卵清蛋白诱导豚鼠过敏性鼻炎的保护作用[J]. 中成药, 2016, 38(1): 24-29.
- [19] Oh, H.-A., Han, N.-R., Kim, M.-J., *et al.* (2013) Evaluation of the Effect of Kaempferol in a Murine Allergic Rhinitis Model. *European Journal of Pharmacology*, **718**, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.045>
- [20] 许戈, 谢枪, 周红宇. 血清 miR-375 及血液中靶基因在过敏性鼻炎患者治疗前后的表达变化及意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(7): 767-774.
- [21] Zhou, Y., Wang, H., Sui, H., *et al.* (2016) Inhibitory Effect of Baicalin on Allergic Response in Ovalbumin-Induced Allergic Rhinitis Guinea Pigs and Lipopolysaccharide-Stimulated Human Mast Cells. *Inflammation Research*, **65**, 603-612. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0943-0>
- [22] 胡美玲, 黄昌群. 生存素调控季节性变应性鼻炎患者鼻黏膜 CD4<sup>+</sup>T 细胞凋亡的机制[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 44(6): 323-327.
- [23] Li, J., Xue, K., Zheng, Y., *et al.* (2019) RORA Overexpression Alleviates Nasal Mucosal Injury and Enhances Red Blood Cell Immune Adhesion Function in a Mouse Model of Allergic Rhinitis via Inactivation of the Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *International Archives of Allergy and Immunology*, **180**, 79-90. <https://doi.org/10.1159/000500637>
- [24] Liang, K., Kandhare, A.D., Mukherjee-Kandhare, A.A., *et al.* (2019) Morin Ameliorates Ovalbumin-Induced Allergic rhinitis via Inhibition of STAT6/SOCS1 and GATA3/T-Bet Signaling Pathway in BALB/c Mice. *Journal of Functional Foods*, **55**, 391-401. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.01.052>
- [25] Lin, H., Zheng, C., Li, J., *et al.* (2015) Lentiviral shRNA against KCa3.1 Inhibits Allergic Response in Allergic Rhinitis and Suppresses Mast Cell Activity via PI3K/AKT Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 13127. <https://doi.org/10.1038/srep13127>