

基于网络药理学分析防风-乌梅药对治疗荨麻疹的作用机制

马颖, 刘志强, 易增兴, 王博龙* (宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000)

摘要: 目的 基于网络药理学分析防风-乌梅药对治疗荨麻疹的物质基础及分子机制。方法 根据文献报道, 结合口服利用度 $\geq 30\%$ 和类药性分析 ≥ 0.18 , 在TCMSP数据库、BATMAN-TCM数据库筛选防风-乌梅药对活性成分及靶点, GeneCards数据库筛选荨麻疹靶点, 通过靶点映射确定药对活性成分作用的荨麻疹靶点; 借助Cytoscape 3.5.1软件构建活性成分-靶点网络图, STRING平台构建靶蛋白互作网络, 应用DAVID数据库对靶点进行KEGG通路分析, 利用Cytoscape软件中BiNGO和MCODE插件对靶基因进行GO生物过程富集和聚类分析。结果 从防风-乌梅药对中筛选得到槲皮素、山奈酚、汉黄芩素、欧前胡素、升麻素等16个活性成分, 作用于IL-6、TNF、SRC、EGFR、IL-8、PTGS2等62个荨麻疹相关靶点, 调控TNF信号通路、PI3K/Akt信号通路、NF- κ B信号通路、低氧诱导因子1信号通路、NOD样受体信号通路等8条信号通路, 参与调节炎症反应、肽-酪氨酸磷酸化、蛋白质分解代谢等生物过程。结论 充分揭示了防风-乌梅药对多成分、多靶点、多通路治疗荨麻疹的科学内涵。

关键词: 网络药理学; 防风; 乌梅; 荨麻疹; 靶点; 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)21-2666-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.21.008

引用本文: 马颖, 刘志强, 易增兴, 等. 基于网络药理学分析防风-乌梅药对治疗荨麻疹的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2666-2672.

Analysis of Action Mechanism of Divaricate Saposhnikovia Rootsmoked Plum on the Treatment of Urticaria Based on Network Pharmacology

MA Ying, LIU Zhiqiang, YI Zengxing, WANG Bolong* (School of Chemical and Biological Engineering, Yichun University, Yichun 336000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Based on network pharmacology, the material basis and molecular mechanism of divaricate saposhnikovia rootsmoked plum for the treatment of urticaria were analyzed. **METHODS** According to literature reports, the active ingredients and targets of divaricate saposhnikovia rootsmoked plum were screened in TCMSP database and BATMAN-TCM database in combination with oral bioavailability ($\geq 30\%$) analysis and resistance (≥ 0.18). Urticaria targets were screened in the GeneCards database, and urticaria target with active ingredients were determined by target mapping. Cytoscape 3.5.1 software was used to construct the active component-target network, and the STRING platform was used to construct the target protein interaction network. Biological information annotation database (DAVID) was used to analyze KEGG signaling pathways of the target. The BiNGO and MCODE plug-ins in Cytoscape software were used to enrich and cluster the target genes in the GO biological process. **RESULTS** Sixteen active ingredients, such as quercetin, kaempferol, wogonin, imperatorin and cimifugin, were screened from the divaricate saposhnikovia rootsmoked plum, acting on 62 urticarial-related targets such as Interleukin-6(IL-6), Tumor necrosis factor(TNF), Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src(SRC), Epidermal growth factor receptor(EGFR), Interleukin-8(IL-8), and Prostaglandin G/H synthase 2(PTGS2), regulating eight signaling pathway such as the tumor necrosis factor(TNF) signal channel, phosphoinositide 3 kinase/serine/threonine protein kinase signaling pathway (PI3K/Akt), nuclear transcription factors- κ B signaling pathways (NF- κ B), HIF-1 signaling pathways (HIF-1), NOD like receptor signaling pathways(NOD), participating in the regulation of inflammatory reactions, peptide-tyrosine phosphorylation, protein catabolism and other major biological processes. **CONCLUSION** It fully reveals the scientific connotation of divaricate saposhnikovia rootsmoked plum medicine in treating urticaria with multiple components, multiple targets and multiple pathways.

KEYWORDS: network pharmacology; divaricate saposhnikovia root; smoked plum; urticaria; targets; signaling pathway

荨麻疹俗称风疹块、风团或风疙瘩, 是一种过敏性皮肤病, 临床表现以皮肤黏膜出现瘙痒性风团, 发无定处, 消退后往往不留痕迹, 反复发

作, 缠绵难愈为特征。西医治疗以抗组胺类药物为主, 对于病情顽固者, 多与激素类药物、抗凝剂、免疫调节剂等联合使用, 虽可有效控制症状,

基金项目: 江西省教育厅科技项目(GJJ12596)

作者简介: 马颖, 女, 硕士生 Tel: 15779501553 E-mail: 1832516974@qq.com
(0795)3201985 E-mail: wblong77@126.com

*通信作者: 王博龙, 男, 博士, 副教授, 硕导 Tel:

但难以根治,且不良反应明显。

中医治疗荨麻疹历史悠久,具有疗效明确、不良反应较少、复发率低等优点^[1]。防风与乌梅配伍使用出自《施今墨对药》,防风辛温,气薄升浮,激发中气,祛周身之风;乌梅酸涩,清凉生津,敛肺和胃,抗过敏。二药配伍用,一散一收,互用互制,具有祛风抗过敏之作用,是名老中医祝谌予验方过敏煎的主要药对^[2],临床治疗荨麻疹、过敏性鼻炎、支气管哮喘等过敏性疾病作用显著,然而其作用机制尚不明确。吴贤波等^[3-4]认为防风-乌梅抗过敏作用可能与抑制 Akt、ERK 表达,调节 PAR-2 表达,阻断肥大细胞脱颗粒及 IL-4 分泌有关。本研究借助网络药理学方法,全面、系统地分析防风-乌梅药对的成分、靶点、通路之间的网络关系,旨在阐明其药效物质及作用机制。

1 资料与方法

1.1 防风-乌梅活性成分筛选

利用中药系统药理学分析平台 TCMSP (<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.Php>)收集防风、乌梅 2 味中药的主要化学成分,根据口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-like, DL) ≥ 0.18 的原则,初筛候选化学成分,再结合文献挖掘确定活性成分。

1.2 靶点筛选及活性成分-靶点网络构建

①通过 TCMSP 平台收集活性成分潜在的作用靶点;②数据库未收录的活性成分利用 BATMAN-TCM(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)数据库查找对应的靶点;③利用 UniProt (<http://www.uniprot.org/>)数据库转换成对应的基因名称。以“urticaria”为关键词,在 GeneCards (<http://www.genecards.org/>)数据库检索荨麻疹相关靶基因,将荨麻疹靶基因与活性成分靶基因进行映射,取二者共有基因作为防风-乌梅抗荨麻疹靶点。最后利用 Cytoscape 3.5.1 软件构建活性成分-靶点网络图。

1.3 靶蛋白相互作用研究

利用 String(<https://string-db.org/>)平台研究防风-乌梅抗荨麻疹靶蛋白间的相互作用(protein-protein interaction, PPI),将蛋白种类设置“Homo Sapiens”(人类)进行操作,最低相互作用阈值设为中等置信度“medium confidence”,其余参数保持默认设置,结果保存为 TSV 格式并导入 Cytoscape

3.5.1 软件,再利用“Network Analysis”功能进行网络拓扑属性分析。度值反映了网络节点与其他节点的连接数目,介数是网络中所有最短路径中经过该节点的路径数目与最短路径总数之比,度值与介数是衡量 1 个节点在网络中关键性的最重要的 2 个参数,高的度值和介数值节点是新药发现和靶点预测的重要指标^[5-6]。最后根据网络拓扑属性分析功能,明确防风-乌梅 PPI 网络中的关键靶蛋白。

1.4 KEGG 信号通路分析

将 62 个荨麻疹相关靶点导入 DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库进行 KEGG 信号通路分析,物种与背景设置均为“Homo sapiens”(智人)进行操作,设定阈值 $P < 0.05$,研究防风-乌梅抗荨麻疹靶点与信号通路之间的相互关系,明确其抗荨麻疹的主要信号通路。

1.5 GO 生物过程富集

通过 Cytoscape 软件中的“BiNGO”插件对 62 个荨麻疹相关靶点进行基因本体(gene ontology, GO)生物过程富集,并运用“MCODE”插件对所有具有统计学意义($P < 0.05$)的 GO 生物过程进行聚类分析,将 GO 生物过程分为不同的“子簇”,对各“子簇”进行注释,探究药对活性成分涉及的主要生物过程。

2 结果

2.1 防风-乌梅抗荨麻疹活性成分

以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为指标,筛选化学成分。部分成分如防风中的升麻素、升麻苷,乌梅中的齐墩果酸,虽然 OB 值较低,但是这些成分在药材中含量较高,文献[7-8]也报道其具有明显药理作用,因此也将这些成分纳入分析,最终筛选出 16 个活性成分,结果见表 1。

2.2 活性成分抗荨麻疹靶点及二者间网络关系

将 TCMSP 平台、BATMAN-TCM 数据库收集到 232 个防风-乌梅活性成分靶点,与 GeneCards 数据库挖掘到的 599 个荨麻疹靶点进行映射,得到 62 个共有靶点确定为防风-乌梅抗荨麻疹靶点。采用 Cytoscape 3.5.1 软件建立如图 1 所示的活性成分-靶点网络图,图中共有 78 个节点 140 条边,不同形状的节点分别代表防风-乌梅活性成分、抗荨麻疹靶点,140 条边代表了化学成分与抗荨麻疹靶点间的相互作用。其中度值较大的化合物有槲皮

可能是防风-乌梅药对活性成分发挥药效作用的关键靶点。

Tab. 1 Active ingredients and information of divaricate saposhnikovia rootsmoked plum

中药	化合物	CAS 号	OB/%	DL	化学式
防风	欧前胡素	482-44-0	34.55	0.22	C ₁₆ H ₁₄ O ₄
防风	珊瑚菜内酯	2543-94-4	43.39	0.28	C ₁₇ H ₁₆ O ₅
防风	5-O- α -甲基阿司米醇	80681-42-1	37.99	0.25	C ₁₆ H ₁₈ O ₅
防风	汉黄芩素	632-85-9	30.68	0.23	C ₁₆ H ₁₂ O ₅
防风	亚油酸乙酯	544-35-4	42.00	0.19	C ₂₀ H ₃₆ O ₂
防风	异欧前胡素	482-45-1	45.46	0.23	C ₁₆ H ₁₄ O ₄
防风	别欧前胡素	642-05-7	36.31	0.22	C ₁₆ H ₁₄ O ₄
防风	紫花前胡素	5928-25-6	39.27	0.38	C ₁₉ H ₂₀ O ₅
防风	升麻素	37921-38-3	13.49	0.29	C ₁₆ H ₁₈ O ₆
防风	升麻苷	80681-45-4	27.00	0.79	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₁
乌梅	齐墩果酸	508-02-1	29.02	0.76	C ₃₀ H ₄₈ O ₃
乌梅	山奈酚	520-18-3	41.88	0.24	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
乌梅	豆甾醇	83-48-7	43.83	0.76	C ₂₉ H ₄₈ O
乌梅	槲皮素	117-39-5	46.43	0.28	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
乌梅	柚皮素	480-41-1	42.36	0.21	C ₁₅ H ₁₂ O ₅
乌梅	柠檬酸	77-92-9	56.22	0.05	C ₆ H ₈ O ₇

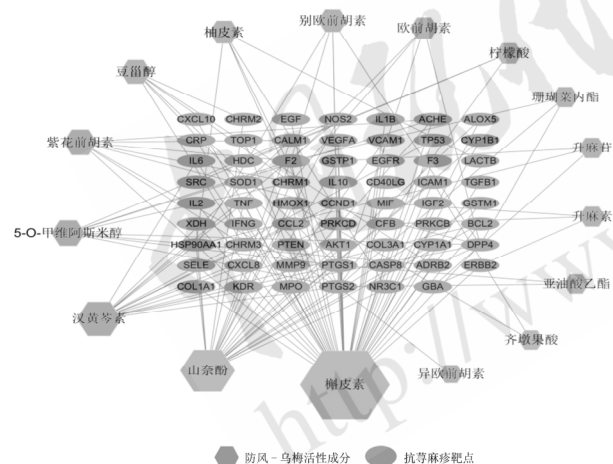


Fig. 1 Network of active ingredients-targets of divaricate saposhnikovia rootsmoked plum

由图 2~4 可见, PPI 网络包含 61 个靶蛋白节点(1 个靶蛋白未参与蛋白相互作用), 702 条相互作用连线图, PPI 网络平均度值为 23.01, 平均介数为 1.2×10^{-2} , 其中度值、介数均超过平均值的靶点共有 16 个(表 2), 这 16 个靶点与其他靶点相互作用强、度值大, 在 PPI 网络中处于关键位置, 很

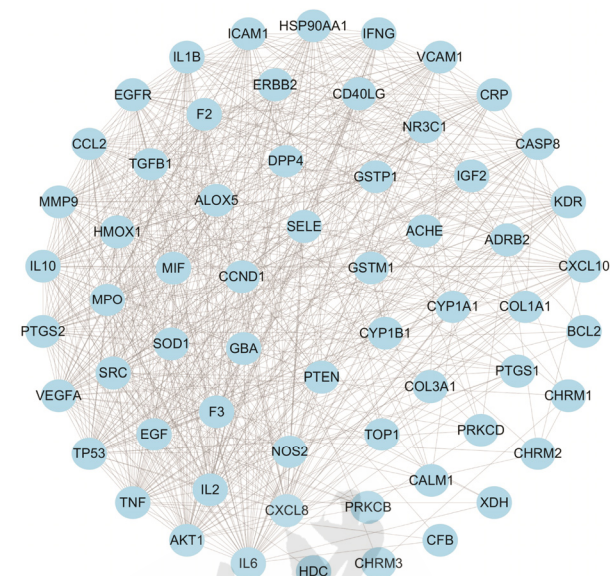


Fig. 2 PPI network of urticaria target of divaricate saposhnikovia rootsmoked plum

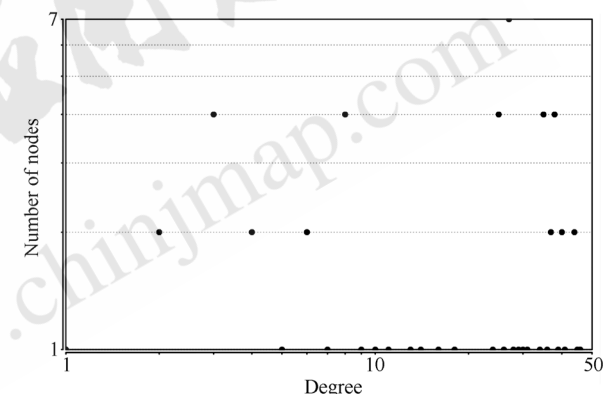


Fig. 3 Distribution of degree

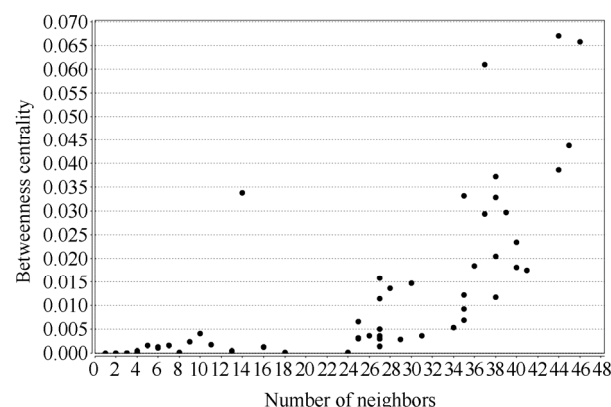


Fig. 4 Betweenness centrality

表 2 关键靶点的拓扑参数

Fig. 2 Topological parameters of key targets

靶点名称	基因	度数	介值 $\times 10^{-2}$
白细胞介素 6	IL6	46	6.6
血管内皮生长因子 A	VEGFA	45	4.4
肿瘤蛋白 P53	TP53	44	6.7
肿瘤坏死因子	TNF	44	3.9
蛋白激酶 B	AKT1	41	1.8
前列腺素内过氧化物合酶 2	PTGS2	40	2.3
白细胞介素 8	IL8	40	1.8
非受体酪氨酸激酶	SRC	39	3.0
表皮生长因子受体	EGFR	38	3.7
凋亡调节因子 Bcl-2	BCL2	38	3.3
生长因子	EGF	38	2.0
白细胞介素 2	IL2	38	1.2
凝血酶原	F2	37	6.1
基质金属蛋白酶 9	MMP9	37	2.9
干扰素 γ	IFNG	36	1.8
转化生长因子	TGFB1	35	3.3

2.4 KEGG 信号通路分析

通路分析显示 $P < 0.05$ 的信号通路有 81 条,其

中与荨麻疹密切相关的主要有 8 条,见表 3。

表 3 防风-乌梅 KEGG 信号通路

Tab. 3 KEGG signaling pathways of divaricate saposhnikovia rootsmoked plum

KEGG 代谢通路	靶点数	百分率	p
TNF 信号通路	12	19.4	9.5×10^{-10}
HIF-1 信号通路	11	17.7	5.2×10^{-9}
PI3K-Akt 信号通路	16	25.8	9.8×10^{-8}
NOD 样受体信号通路	7	11.3	6.5×10^{-6}
NF- κ B 信号通路	8	12.9	7.2×10^{-6}
FoxO 信号通路	8	12.9	1.2×10^{-4}
VEGF 信号通路	6	9.7	1.5×10^{-4}
MAPK 信号通路	8	12.9	5.1×10^{-3}

以 FDR 值最小的 TNF 信号通路为例,研究防风-乌梅抗荨麻疹靶点的富集情况,富集的靶点为 AKT、CASP8、TNF、CCL2、ICAM1、VCAM1、PTGS2、IL1B、IL6、MMP9、SELE、CXCL10,由此可见防风-乌梅抗荨麻疹是通过多通路、多靶点作用来实现的。结果见图 5。

TNF SIGNALING PATHWAY

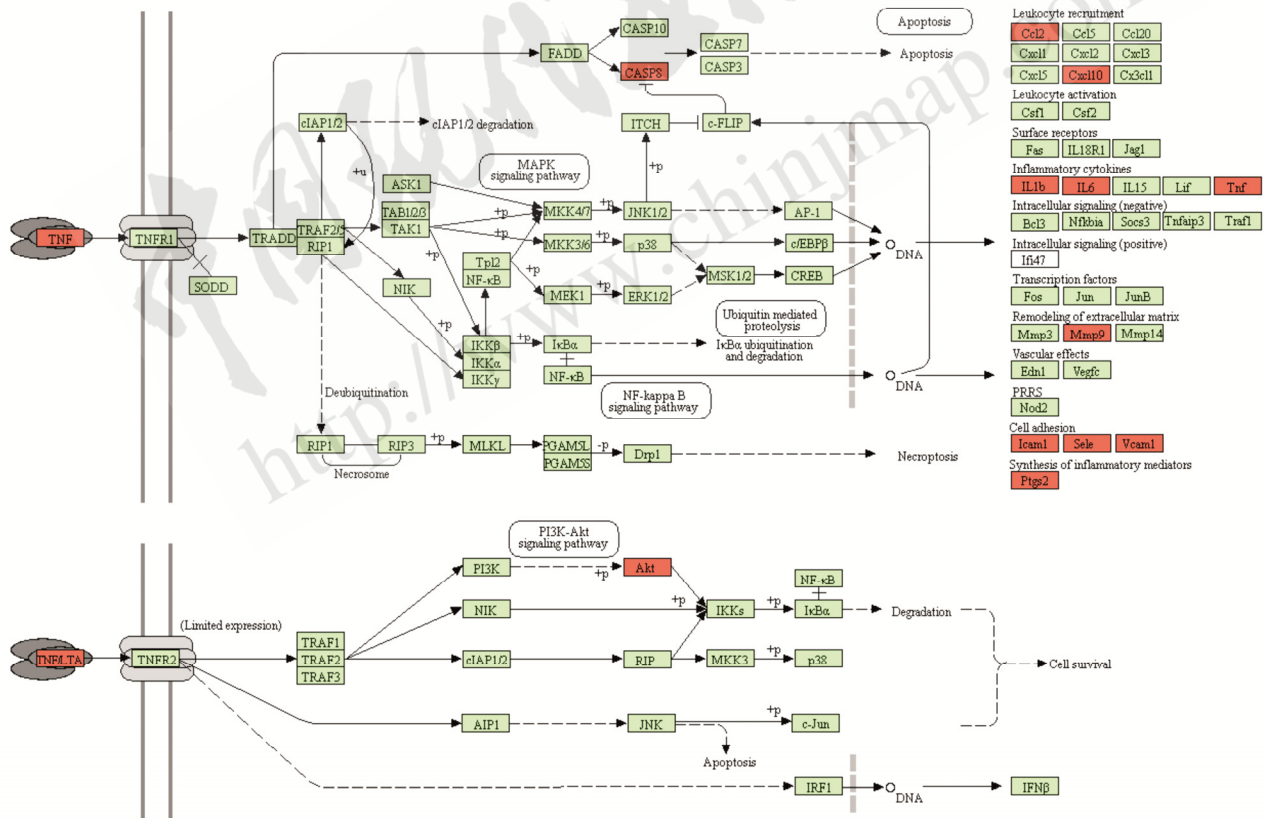


图 5 TNF 信号通路的防风-乌梅抗荨麻疹靶点的富集情况
加黑者为防风-乌梅药对靶点。

Fig. 5 Enrichment of divaricate saposhnikovia rootsmoked plum in TNF signaling pathways
Point adding black was the target protein of saposhnikovia rootsmoked.

2.5 GO 生物过程分析

以 $P<0.05$ 为标准, 将防风-乌梅药对的 62 个荨麻疹靶基因进行 GO 生物过程富集, 结果其参与 1 860 个 GO 生物过程。按照 MCODE 聚类分析算法, 1 860 个 GO 生物过程可分为 51 个“子簇”, 其中与荨麻疹密切相关的子簇包括调节炎症反应、免疫系统的过程、白细胞增殖的调节、转录因子活性的正调控、细胞迁移、表皮生长因子受体活性的正调控等 13 个。结果见表 4。

3 讨论

荨麻疹发病机制复杂, 主要由免疫性和炎症机制所致, 如嗜碱性粒细胞与肥大细胞的异常分布、Th1/Th2 细胞因子失衡等^[9]。防风主要药理作用为解热、镇痛、抗过敏、抗氧化、抗肿瘤、抗血小板聚集及免疫调节等^[10]; 乌梅具有抑菌、镇静催眠、抗病毒、抗变态反应、抗肿瘤、抗氧化、抗纤维化和止血等多种药理作用^[11]。研究显示^[12], 防风-乌梅配伍后在抑制肥大细胞分泌组胺、PAR-2 表达方面的作用明显增强, 但具体药效物质不清楚。

本研究发现防风-乌梅药对的主要活性成分可能为槲皮素、山奈酚、汉黄芩素、欧前胡素、升麻素等, 关键靶点有白细胞介素-6(interleukin-6,

IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、非受体酪氨酸激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, SRC)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)等, 实验也证实了上述成分及靶点的作用。如 Lee 等^[13]发现槲皮素和山奈酚能有效抑制 IgE 介导的肠细胞过敏性炎症的发生, 其主要通过抑制 RBL-2H3 细胞中过敏性介质的分泌, 以及抑制 IL-4 刺激 Caco-2 细胞中 CD23 mRNA 表达和 p38 MAPK 活化。此外还能通过抑制卵清蛋白特异性 IgE 诱导的额外信号, 调节蛋白激酶活化和趋化因子释放来抑制过敏反应。研究^[14-15]还发现槲皮素能够抑制 DHP 豚鼠特异性 IgE 引起的被动皮肤过敏反应和腹膜肥大细胞释放组胺。此外, 槲皮素还可通过抑制 COX-2 和抗 IgE 抑制 I 型变态反应^[16]。山奈酚能够显著抑制脂多糖诱导的人单核巨噬细胞的 MAPK 通路表达, 降低巨噬细胞衍生趋化因子、干扰素诱导蛋白 10、白介素 8 等炎症因子产生^[17]。Lim 等^[18]的研究显示, 在 2,4,6-三硝基氯苯诱导的过敏反应模型中, 汉黄芩素发挥抗过敏的作用主要通过下调 COX-2 和 iNOS 的基因表达, 同时还

表 4 各子簇注释及中心 GO 生物过程

Tab. 4 Annotation of each cluster and the central GO biological process

序号	子簇图	子簇主要功能注释	子簇中心 GO 生物过程	FDR	序号	子簇图	子簇主要功能注释	子簇中心 GO 生物过程	FDR
1		调节炎症反应	positive regulation of acute inflammatory response	5.11×10^{-6}	8		蛋白质分解代谢过程的调节	regulation of protein catabolic process	8.1×10^{-5}
2		蛋白激酶级联的正调控	positive regulation of intracellular protein kinase cascade	5.6×10^{-13}	9		MAPKKK 级联的正调控	positive regulation of MAPKKK cascade	5.2×10^{-7}
3		多细胞生物的繁殖	multicellular organismal development	5.7×10^{-15}	10		细胞迁移	cell migration	8.0×10^{-14}
4		免疫系统的过程	immune system process	1.9×10^{-16}	11		核分裂的正调控	positive regulation of nuclear division	1.9×10^{-5}
5		白细胞增殖的调节	regulation of leukocyte proliferation	1.3×10^{-10}	12		表皮生长因子受体活性的正调控	positive regulation of epidermal growth factor receptor activity	4.0×10^{-2}
6		转录因子活性的正调控	positive regulation of transcription factor activity	2.3×10^{-8}	13		NF-κB 的负调控	negative regulation of NF-kappaB	4.0×10^{-2}
7		肽-酪氨酸磷酸化的调控	regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation	1.5×10^{-8}					

同程度下调 IL-1 β , 干扰素- γ 以及细胞间黏附分子-1 等促炎因子的基因表达。Ban 等^[19]发现欧前胡素抗炎作用的机制表现在其能抑制大鼠腹膜巨噬细胞中前列腺素的产生, 同时还能抑制环氧酶-2 和前列腺素 E 合成酶的产生。Abad 等^[20]认为欧前胡素是环氧酶和脂氧酶的双重抑制剂, 因而可开发成为一种新型抗炎剂。研究发现^[21], 升麻素抗过敏性炎症的机制是通过抑制 miR-155-5p, 使上皮连接蛋白表达增加, 进一步减少 Th2 型细胞因子的产生而实现的。EGFR 常在肿瘤细胞过表达, 但该受体也广泛存在表皮细胞, 可刺激表皮细胞生长, 抑制其分化, 抑制炎症并加速创面愈合^[22]。当 EGFR 被抑制后, 丝裂原活化蛋白激酶表达下调, 角质细胞生长和分化不良, 通过 CCL2 等导致促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 诱发炎症反应, 引起角质细胞凋亡及组织损伤^[23-24]。蛋白激酶 SRC 广泛分布于组织细胞内, 参与调控细胞代谢、生长、发育和分化等过程, 可与多条信号通路中的关键分子发生相互作用。如 SRC 可直接激活 MAPK 通路上游活化蛋白 RAS, 而活化的 RAS 可依次激活 RAF、MEK、MAPK/ERK 引发一系列生物学效应^[25]; SRC 还与 EGFR 通路密切相关, EGFR 的活性常随着 SRC 活性升高而升高^[26]; 在脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应中, 抑制 SRC 活性可阻断诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶 2 及 TNF- α 的表达, 从而产生抗炎作用^[27-28]。

KEGG 信号通路富集涉及多条抗荨麻疹关键通路, 包括 TNF 信号通路、HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、NOD 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路、FoxO 信号通路、VEGF 信号通路、MAPK 信号通路。NF- κ B 为一个转录因子蛋白家族, 最常见的 NF- κ B 二聚体是 p65 与 p50 组成的异二聚体。NF- κ B 的抑制单位 I κ B 通过其 C 末端特定的锚蛋白重复序列与 NF- κ B 结合, 并覆盖 NLS 阻止 NF- κ B 向细胞核内转移。在静息的细胞中, NF- κ B 和 I κ B 形成复合体, 以无活性形式存在于胞浆中; 当细胞受细胞外信号刺激后, I κ B 激酶复合体(I κ B kinase, IKK)活化将 I κ B 磷酸化, 使 NF- κ B 暴露核定位位点。游离的 NF- κ B 迅速移位到细胞核, 与特异性 kB 序列结合, 诱导相关基因转录^[29]。同时 TNF- α 能激发 NF- κ B 通路促进 ICAM-1 和 VCAM-1 等炎症因子表达^[30]。MAPK 通路是参与炎症反应的主要通路之一, 包括分别

由 P38MAPK、JNK、ERK1/2 介导的 3 条级联反应。脂多糖作为感染刺激物, 作用于单核巨噬细胞、内皮细胞等细胞表面 Toll 样受体, 激活 MAPK 和 NF- κ B 信号通路, 诱导多种炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 等的合成和释放, 介导炎症的发生发展^[31-32]。磷酸化的 PI3K 可以通过丙酮酸脱氢酶激酶同功酶-1/丝苏氨酸蛋白激酶(PDK1/Akt)通路, 激活 NF- κ B 并促进诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达, 也可以通过丝苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)通路促进 STAT3 的转录表达。抑制 PI3K 能在极大程度上抑制 NF- κ B 的活化, 减少 iNOS、MMP-9、COX-2、IL-6、IL-1 β 的表达, 从而缓解炎症^[33]。

防风-乌梅靶基因 GO 生物过程富集涉及蛋白分解代谢、肽-酪氨酸磷酸化、白细胞增殖、表皮生长因子受体活性调控、细胞迁移以及 NF- κ B 负调控等, 这些生物过程往往广泛参与抗荨麻疹信号通路。如 NF- κ B 信号通路与细胞炎症密切相关, 但 NF- κ B 信号通路的表达以及效应产生, 都离不开蛋白分解代谢、肽-酪氨酸磷酸化、NF- κ B 负调控以及表皮生长因子受体活性调控等生物过程。

综上所述, 本研究综合网络药理学及实验研究, 充分展现了防风-乌梅多成分、多靶点、多通路治疗荨麻疹的全貌, 为深入研究防风-乌梅治疗荨麻疹药理机制提供了新的思路与线索。

REFERENCES

- [1] 肖鹏. 中医辨证分型治疗荨麻疹 45 例临床疗效研究[J]. 中外医学研究, 2015, 13(34): 62-63.
- [2] 吕景山. 施今墨对药[M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 54-56.
- [3] WU X B, ZHU H Y, LI T F, et al. Effect of Fangfeng-Wumei compatibility to Th2-type cytokines produced by mast cell and related mechanism [J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med(成都中医药大学学报), 2015, 38(3): 20-22.
- [4] WU X B, TANG S Q, WANG M Y, et al. Study on new mechanism and effect of medicine suits as divaricate saposchnikovia rootsmoked plum on expression of PAR-2 and blocking mast cell degranulation [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2016, 31(3): 1089-1092.
- [5] WANG Y, LIU Z, LI C, et al. Drug target prediction based on the herbs components: the study on the multitargets pharmacological mechanism of Qishenkeli acting on the coronary heart disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012(2): 698531. Doi: 10.1155/2012/698531.
- [6] XUE X C, HU J H. Research methods and applications in network pharmacology [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2015, 33(5): 401-405.
- [7] XUE B Y, LI W, LI L, et al. A pharmacodynamic research on chromone glucosides of Fangfeng [J]. China J Chin Mater

- Med(中国中药杂志), 2000, 25(5): 297-299.
- [8] ZHANG H Y, LI Q, FU X L, et al. Research progress on chemical components and pharmacological effects of Wumei (Mume Fructus) [J]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2017, 51(S1): 296-300.
 - [9] 孙诗璐, 何文丽. 慢性自发性荨麻疹发病机制及治疗研究进展[J]. 西南国防医药, 2017, 27(10): 1141-1143.
 - [10] LIU S L, JIANG C X, ZHAO Y, et al. Advance in study on chemical constituents of Saposhnikovia divaricate and their pharmacological effects [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(10): 2146-2152.
 - [11] 张小琼, 侯晓军, 杨敏, 等. 乌梅的药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3567-3570.
 - [12] WU X B, ZHU H Y, LI X, et al. Anti-allergy mechanism of fangfeng-wumei pair based on expressions of PAR-2 [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2015, 38(10): 682-685.
 - [13] LEE E J, JI G E, SUNG M K. Quercetin and kaempferol suppress immunoglobulin E-mediated allergic inflammation in RBL-2H3 and Caco-2 cells [J]. Inflamm Res, 2010, 59(10): 847-854.
 - [14] KIM J Y, LEE O S, HA S, et al. *In vivo* assessment of the effect of taxifolin glycoside on atopic dermatitis-like skin lesions using biomedical tools in NC/Nga mice [J]. Clin Expl Dermatol, 2015, 40(5): 547-555.
 - [15] KARUPPAGOUNDER V, ARUMUGAM S, THANDAVARAYAN R A, et al. Molecular targets of quercetin with anti-inflammatory properties in atopic dermatitis [J]. Drug Discov Today, 2016, 21(4): 632-639.
 - [16] GUPTA K, KUMAR S, GUPTA R K, et al. Reversion of asthmatic complications and mast cell signalling pathways in BALB/c mice model using quercetin nanocrystals [J]. J Biomed Nanotechnol, 2016, 12(4): 717-731.
 - [17] HUANG C, JAN R L, KUO C H, et al. Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways [J]. Food Sci, 2010, 75(8): H254-9. Doi: 10.1111/j.1750-3841.2010.01812.x.
 - [18] LIM H, PARK H, KIM H P. Inhibition of contact dermatitis in animal models and suppression of proinflammatory gene expression by topically applied flavonoid, wogonin [J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(4): 442-448.
 - [19] BAN H S, LIM S S, SUZUKI K, et al. Inhibitory effects of furano-coumarins isolated from the roots of Angelica dahurica on prostaglandin E2 production [J]. Planta Med, 2003, 69(5): 408-412.
 - [20] ABAD M J, DE LAS HERAS B, SILVÁN A M, et al. Effects of furo-coumarins from *Cachrys trifida* on some macrophage functions [J]. J Pharm Pharmacol, 2001, 53(8): 1163-1168.
 - [21] 王晓钰. 基于 microRNAs 对上皮连接蛋白的调控探讨荨麻疹抗过敏性炎症复发的机制[D]. 南京中医药大学, 2015.
 - [22] PENG Y M, ZHANG J Y, CUI H J, et al. Analysis of the molecular mechanism of zhiyang pingfu decoction in the treatment of targeted drugs-related skin rash and pruritus: based on network pharmacology [J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2018, 59(19): 1674-1678.
 - [23] PAUL T, SCHUMANN C, RUDIGER S, et al. Cytokine regulation by epidermal growth factor receptor inhibitors and epidermal growth factor receptor inhibitor associated skin toxicity in cancer patients [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(11): 1855-1863.
 - [24] LICHTENBERGER B M, GERBER P A, HOLCMANN M, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(199): 199ra111. Doi: 10.1126/scitranslmed.3005886.
 - [25] KLINE C L, OLSON T L, IRBY R B. Src activity alters alpha3 integrin expression in colon tumor cells [J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(2): 77-87.
 - [26] HISCOX S, MORGAN L, GREEN T P, et al. Elevated Src activity promotes cellular invasion and motility in tamoxifen resistant breast cancer cells [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 97(3): 263-274.
 - [27] LEE Y G, LEE W M, KIM J Y, et al. Src kinase-targeted anti-inflammatory activity of davallialactone from *Inonotus xeranticus* in lipopolysaccharide-activated RAW264.7 cells [J]. Br J Pharmacol, 2008, 154(4): 852-863.
 - [28] YU T, LEE S, YANG W S, et al. The ability of an ethanol extract of *Cinnamomum cassia* to inhibit Src and spleen tyrosine kinase activity contributes to its anti-inflammatory action [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(2): 566-573.
 - [29] BARNES P J, KARIN M. Nuclear factor- κ B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases [J]. New Engl J Med, 1997(336): 1066-1071.
 - [30] SU J Y, LI X M. Effects of naringin on cerebral vasospasm and apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(1): 42-45.
 - [31] WANG J L, LI C D, SUN H W, et al. Astragalus polysaccharide regulates NF- κ B/MAPK signaling pathway and attenuates airway inflammation in OVA-induced asthmatic rats [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2016, 32(4): 489-493.
 - [32] LIU J, LI X Y, ZHANG C C, et al. Effects of scutellarin on MAPK signal pathway and gene expression of cytokines in LPS-induced macrophage inflammation model [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2012, 23(7): 1707-1709.
 - [33] MA N N, FAN S S, LI X, et al. Screening of anti-inflammatory substances of *Chuanxiong Rhizoma* and analysis of its mechanism [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(18): 140-146.

收稿日期: 2018-12-04

(本文责编: 蔡珊珊)