

基于网络药理学探讨射干-麻黄治疗哮喘的机制

黄秀芳¹, 刘城鑫¹, 黄慧婷², 徐卫方³, 刘 琼², 刘小虹^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405; 3. 广州中医药大学深圳医院, 广东 深圳 518000)

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨射干-麻黄治疗哮喘的机制。**方法** 收集刘小虹教授门诊病例, 并使用古今医案云平台分析得出最常用射干-麻黄药对, 利用 TCSP、Drug bank、TTD 等数据库查找射干-麻黄药对化合物及治疗哮喘的作用靶点, 通过 Draw Venn Diagram 软件取化合物靶点与哮喘靶点交集, 使用 String 11.0 平台分析蛋白相互作用网络, 最后进行 GO 分析和 KEGG 通路分析。**结果** 共有 40 个化合物作用于 15 个哮喘靶点, 主要涉及 PTGER3、CHRM4、SERPINE1、ADRA2C 等; GO 分析主要涉及 IL-4 和 IL-13 信号传导、钙信号通路等; KEGG 信号通路共 8 条, 包括神经活性配体-受体相互作用、调节脂肪细胞中的脂肪分解、cAMP 信号通路、HIF-1 信号通路等。**结论** 射干-麻黄通过调节 IL-4 和 IL-13 信号传导、钙信号通路、cAMP 信号通路、HIF-1 信号通路等通路, 从而起到治疗哮喘的作用。

关键词: 射干; 麻黄; 哮喘; 网络药理学

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)04-0897-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.04.014

Network pharmacology-based action mechanisms for *Belamcandae Rhizoma-Ephedrae Herba* in asthmatic treatment

HUANG Xiu-fang¹, LIU Cheng-xin¹, HUANG Hui-ting², XU Wei-fang³, LIU Qiong², LIU Xiao-hong^{2*}

(1. The First Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. The First Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 3. Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518000, China)

KEY WORDS: *Belamcandae Rhizoma*; *Ephedrae Herba*; asthma; network pharmacology

哮喘是世界上最常见的慢性呼吸道疾病, 随着吸烟和过敏率的增加, 以及空气污染和人口老龄化, 其发病率逐年上升, 在 1%~21% 之间^[1], 除了常见的临床表现(如喘息、呼吸短促、胸闷和咳嗽等)外, 还可引起呼吸衰竭、心血管疾病、肾脏疾病、猝死等并发症, 不仅危害人类健康, 还增加经济负担。其发病机制复杂^[2], 现公认的包括慢性气道炎症、气道高反应性、可逆性气道限制、气道免疫炎症和神经调节导致的气道重塑^[3]。临床常用药物有支气管扩张剂和吸入性皮质类固醇, 然而其副作用和患者耐受性使长期治疗受到限

制^[4], 因此, 开发天然的中草药可为相关研究提供新的思考方向。

射干-麻黄来自《金匱要略》中的射干麻黄汤, 射干味苦, 性寒, 具有止咳化痰的功效; 麻黄性温, 味辛、微苦, 有宣肺平喘的功效, 两者配伍, 共同发挥宣肺平喘、止咳化痰作用。现代药理研究表明, 射干具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、清除自由基、雌性激素样等作用^[5], 而麻黄则具有松弛支气管平滑肌、免疫抑制、抗氧化、镇咳平喘等作用, 配伍后治疗哮喘的前景广阔^[6]。刘小虹教授从事肺系疾病治疗 30 余年, 对哮喘有独特的医

收稿日期: 2016-06-26

基金项目: 广东省自然科学基金项目(2018A030310520, 2020A1515010589); 刘小虹广东省名中医传承工作室(粤中医办函[2018]5); 广州市科技计划项目(201904010235)

作者简介: 黄秀芳(1993—), 女, 博士生, 从事中医防治呼吸系统疾病研究。Tel: 15989187236, E-mail: 879172531@qq.com

* 通信作者: 刘小虹(1962—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医防治呼吸系统疾病研究。E-mail: rslxh@gzucm.edu.cn

治心得，本研究收集她于广州中医药大学第一附属医院岭南名医诊区坐诊时的哮喘病历资料，以古今医案云平台（V1.5.7）分析使用频次最高的药对，并对其机制进行初步研究。

1 资料与方法

1.1 处方来源 收集 2017 年 12 月至 2019 年 1 月刘小虹教授于广州中医药大学第一附属医院岭南名医诊区坐诊时的病历资料，均涉及支气管哮喘。

1.2 处方纳入与排除标准 纳入标准①诊断符合中华医学会呼吸病学分会哮喘医学组制定的《支气管哮喘防治指南（2016 版）》，并排除其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷及咳嗽；②病历记载详细、完整、准确，包括患者年龄、诊次、病史、症状、诊断、方药等；③有不少于 1 次的复诊记录，并且治疗后患者主观症状或客观指标改善。排除标准①不符合支气管哮喘诊断标准，或确诊引起肺功能改变的其他疾病，如慢阻肺、肺结核、急性呼吸窘迫综合征、肺炎等，以及近期有手术、外伤等影响呼吸功能的；②病案中关键信息（如主诉、现病史、刻下症、证候诊断、方药等）记录不完整；③2 次就诊记录之间，在其他医院门诊已开具处方治疗；④合并其他心、脑、肾等危重疾病。

1.3 数据规范化与录入 60 首门诊处方参照《中药学》^[7]规范统一药物名称，如蛤壳=海蛤壳、甘草片=甘草、姜厚朴=厚朴、甘草泡地龙=地龙、冬瓜子=冬瓜仁等。由 2 位研究者分别将门诊病历录入 Microsoft Excel 中，经第 3 位研究者进行审核，并按照标准进行规范化处理，最后统一导入古今医案云平台中，对数据进行分析挖掘。

1.4 数据统计与分析 导入古今医案云平台后，执行数据标准化选项，并将结果批量加入分析池，执行药频统计、用药规律分析等功能。

1.5 射干-麻黄活性组分与对应靶点的筛选 射干-麻黄的活性化合物来源于 TCMSP（<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>），含有大量中草药的化学成分和药物的动力学特性信息。其中，口服生物利用度（oral bioavailability, OB）代表药物散布于体循环的效率，类药性（drug-likeness, DL）则代表优化的药代动力学和药物性质。本研究选择 OB≥30%、DL≥0.18，并结合已报道的麻黄与射干中含有量较高的活性成分，得出射干-麻黄药对有效化合物^[5,8]，并借助 TCMSP 筛选出相关靶点，输入 UniProt 数据库，限定物种为“human”，获得蛋白靶点的对应的基因信息，将化合物-靶点的数

据集导入 Cytoscape3.7.1 软件进行可视化。

1.6 与哮喘有关的靶点筛选 哮喘有关靶点的数据来自 2 个数据库：（1）Drugbank 数据库（<https://www.drugbank.ca/>），可获取与哮喘相关的靶点^[9]；（2）TTD（<http://systemsdock.unit.osit.jp/iddp/home/index>），包含有关治疗性蛋白质的基因靶点、相关疾病、途径和相应药物。从中获得与哮喘相关的靶点，输入 UniProt 数据库，限定物种为“human”，获得蛋白靶点的对应的基因信息，将哮喘-靶点的数据集导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行可视化^[9]。

1.7 核心靶点的筛选与蛋白质-蛋白质相互作用网络（PPI）的构建 将射干-麻黄药对的靶点和与哮喘有关的靶点上传至在线 Draw Venn Diagram（bioinformatics.psb.ugent.be/Webtools/Venn/），得到两者的交集核心靶点，输入 String 11.0 数据库（<https://string-db.org/>），得到互作关系，以 Combined score>0.4 为筛查标准^[10]。

1.8 核心靶点的 GO 分析 Metascape 可帮助生物医学研究界分析基因/蛋白质列表，作出更好的数据驱动决策。将核心靶点输入 Metascape 进行 GO 分析，即可获得核心靶点的 GO 信息，参数设置为 H species（1）^[11]。

1.9 核心靶点的 KEGG 通过 David 6.8 数据库（<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>）对核心靶点行 KEGG 通路分析，参数设置为“homo sapiens”，限定只展示 P<0.05 的 KEGG 结果^[12]。

2 结果

2.1 治疗哮喘药物频次统计 共录入 60 首门诊处方，核心药物是射干、麻黄、紫苏叶、浙贝母、杏仁、甘草、防风、款冬花、法半夏、紫苏子、紫菀等，其中射干、麻黄出现频次最高，均为 60 次，说明两者在治疗哮喘中具有重要意义。见图 1。

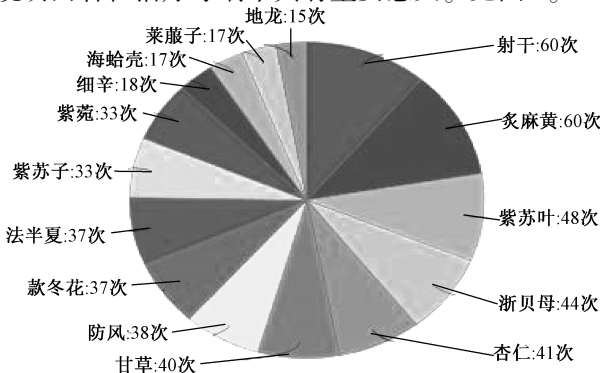


图 1 治疗哮喘核心药物频次

Fig. 1 Frequency of core drugs for asthmatic treatment

2.2 核心药物关联规则 采用 Apriori 算法，支持度越高时，越能体现其核心规律。置信度表示当“->”左边的药物出现时，“->”右边药物出现的概率，其中射干、麻黄支持度、置信度均为 1，表示处方中出现其中一者时，另一者出现的可能性是 100%。其他药物见表 1。

2.3 治疗哮喘药物频次统计 通过 TCMSP 筛选得出射干-麻黄有效化合物共有 42 个，18 个来自射干，24 个来自麻黄，将其合并后删除重复项，剩余 40 个，见表 2。

2.4 射干-麻黄-靶点相互作用网络 射干-麻黄靶点网络共包括 762 个节点，包括 40 个化合物节点、722 个靶点节点，并含有 1 524 条互相作用的边，表示所含化合物与相互作用之间的关系；节点的度值表示边或目标的数量，度值越高的化合物或靶

表 1 治疗哮喘核心药物间置信度
Tab. 1 Contradictions between core drugs for asthmatic treatment

序号	药物	同时出现频次/次	支持度	置信度
1	麻黄->射干	60	1	1
2	射干->麻黄	60	1	1
3	紫苏叶->麻黄	48	1	0.8
4	紫苏叶->射干	48	1	0.8
5	麻黄->紫苏叶	48	0.8	0.8
6	射干->紫苏叶	48	0.8	0.8
7	浙贝母->射干	44	1	0.73
8	麻黄->浙贝母	44	0.73	0.73
9	射干->浙贝母	44	0.73	0.73
10	杏仁->麻黄	41	1	0.68
11	杏仁->射干	41	1	0.68
12	麻黄->杏仁	41	0.68	0.68
13	射干->杏仁	41	0.68	0.68
14	甘草->麻黄	40	1	0.67
15	甘草->射干	40	1	0.67
16	麻黄->甘草	40	0.67	0.67
17	射干->甘草	40	0.67	0.67

表 2 射干-麻黄中 40 个有效化合物

Tab. 2 Forty effective compounds in <i>Belamcandae Rhizoma-Ephedrae Herba</i>				
药物	编号	化合物	OB/%	DL
射干	MOL002322	异牡荆	31.29	0.72
	MOL003766	鸢尾苷	25.10	0.79
	MOL001735	粗毛豚草素	30.97	0.27
	MOL000358	β-谷甾醇	43.83	0.76
	MOL000351	甲基鼠李素	47.14	0.34
	MOL000354	环鸢尾醛型三萜	49.60	0.31
	MOL003741	异鼠李素	43.57	0.78
	MOL003742	1,4-苯醌衍生物紫金牛醌	44.22	0.25
	MOL003743	鸢尾醛型新三萜化合物	31.24	0.64
	MOL003744	射干醛	30.07	0.67
	MOL003753	二氢山柰素	50.56	0.27
	MOL003754	醚类桥环鸢尾醛型三萜	43.57	0.78
	MOL003757	鸢尾烯 B	32.56	0.42
	MOL003758	鸢尾甲黄素(9CI)	71.55	0.34
	MOL003759	鸢尾甲黄素 A	63.36	0.34
	MOL003769	德鸢尾素	46.87	0.36
	MOL003773	甘露酸	36.16	0.84
	MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
麻黄	MOL006594	麻黄碱	43.45	0.03
	MOL001494	十八碳二烯	42.00	0.19
	MOL004328	柚皮素	59.29	0.21
	MOL005573	羌花	37.13	0.24
	MOL010788	白天竺葵苷元	57.97	0.24
	MOL000422	山柰酚	41.88	0.24
	MOL000492	(+)-儿茶素	54.83	0.24
	MOL011319	邻苯二甲酸辛基丁酯	43.74	0.24
	MOL005190	圣草酚	71.79	0.24
	MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
	MOL002823	草棉黄素	36.07	0.27
	MOL010489	(2R,3S,4S)-2-(3,4-二羟基苯基)苯并二氢吡喃 3,4,5,7-四醇	30.84	0.27
	MOL007214	(+)-无色花青素	37.61	0.27
	MOL004576	紫杉叶	57.84	0.27
	MOL002881	奥亭	31.14	0.27
	MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
	MOL004798	飞燕草色素	40.63	0.28
	MOL005842	柳穿鱼黄素	41.17	0.30
	MOL001506	鲨烯	33.55	0.42
	MOL005043	campest-5-en-3β-ol	37.58	0.71
	MOL001771	poriferast-5-en-3β-ol	36.91	0.75
	MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75
	MOL001755	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76

点,在网络中可能是越关键的枢纽。射干-麻黄存在 1 个化合物与多个靶点的互相作用,也存在不同化合物作用于同 1 个靶点,本研究确定了 9 个节点度值 ≥ 22 度的化合物、6 个节点度值 ≥ 10 度的靶点。具体而言,槲皮素、木犀草素、豆甾醇、山柰酚、环鸢尾醛型三萜、柚皮素、 β -谷甾醇、麻黄碱分别作用于 146、112、62、58、36、36、36、24 个靶点,可能是射干-麻黄重要的生物活性成分;PTGS2、PTGS1、HSP90AB1、NCOA2、AR、PIK3CG 分别与 30、26、24、19、12、11 个化合物间有联系,可能是其发挥药性的重要基础。见图 2。

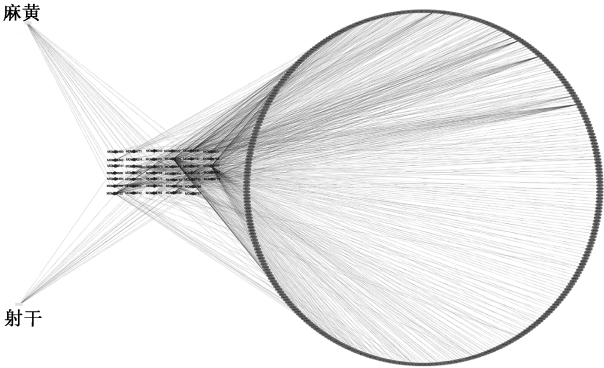


图 2 射干-麻黄-靶点网络图

Fig. 2 Network diagram for *Belamcandae Rhizoma-Ephedrae Herba*

2.5 哮喘-靶点相互作用网络 通过 Drugbank、TTD 数据库得出与哮喘相关的 88 个作用靶点,导入 Cytoscape3.7.1 软件进行可视化,与哮喘相关的包括 NPSR1、CYSLTR1、MYLK、ADORA2A、ADORA2B、ADRA2C、ALOX5、SERPINC1、NPR1、ADRB2、BDKRB2 等。见图 3。

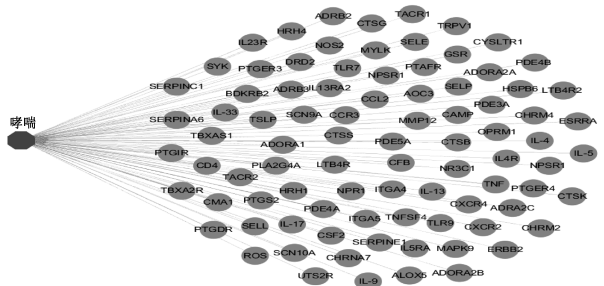


图 3 哮喘-靶点网络图

Fig. 3 Target network diagram for asthma-targets

2.6 射干-麻黄与哮喘的核心靶点的构建 通过 TCMSP 数据库得出射干-麻黄有效化合物对应的靶点,删除重复的后共有 256 个,通过 Drugbank、

TTD 数据库获得与哮喘相关的基因 88 个,在线软件进行交集分析后发现 15 个,包括 PTGER3、CHRM4、ADRA2C、SERPINE1、NOS2、ALOX5、PTGS2、ERBB2、IL-4、PDE3A、ADRB2、CCL2、CHRM2、CHRNA7、OPRM1,见图 4。将射干-麻黄与哮喘核心靶点导入 String 11.0 进行分析,其中节点表示靶点蛋白,边则代表靶点蛋白与靶点蛋白相互作用的关系,PPI 提示该网络含有 15 个节点、33 条边,节点度的平均值为 4.4,见图 5。

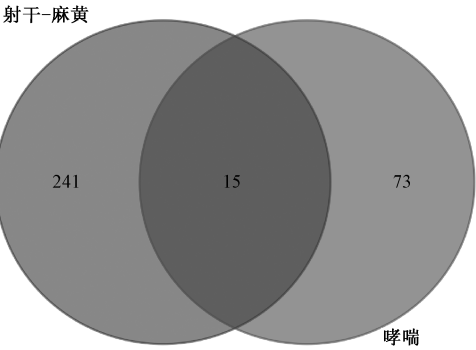


图 4 射干-麻黄-靶点与哮喘-靶点的韦恩图

Fig. 4 Venn diagram for *Belamcandae Rhizoma-Ephedrae Herba-target* and *asthma-target*

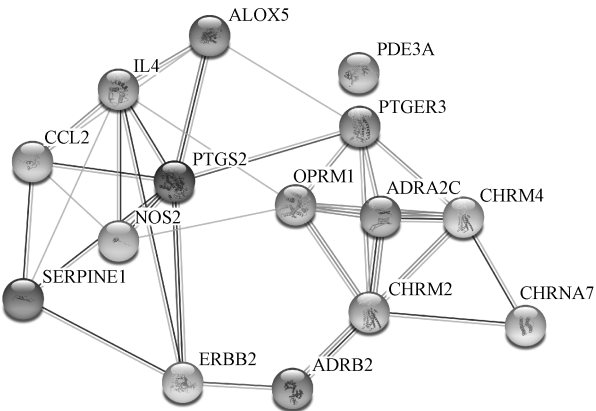


图 5 射干-麻黄与哮喘核心靶点的 PPI 网络图

Fig. 5 PPI network diagram for core targets for *Belamcandae Rhizoma-Ephedrae Herba* and *asthma*

2.7 射干-麻黄与哮喘核心靶点的 GO 分析 图 6 提示,射干-麻黄与哮喘核心靶点主要涉及的生物学功能包括白细胞介素-4 和白细胞介素-13 信号传导、G 蛋白偶联受体信号通路,以及环核苷酸第二信使偶联、钙信号通路、平滑肌收缩、信号受体活性的调节、cAMP 介导的信号传导、发热、对脂多糖的反应、调节内皮细胞凋亡过程、蛋白激酶活性的正调节、血管生成、癌症的途径等。

2.8 射干-麻黄与哮喘核心靶点的 KEGG 分析 表

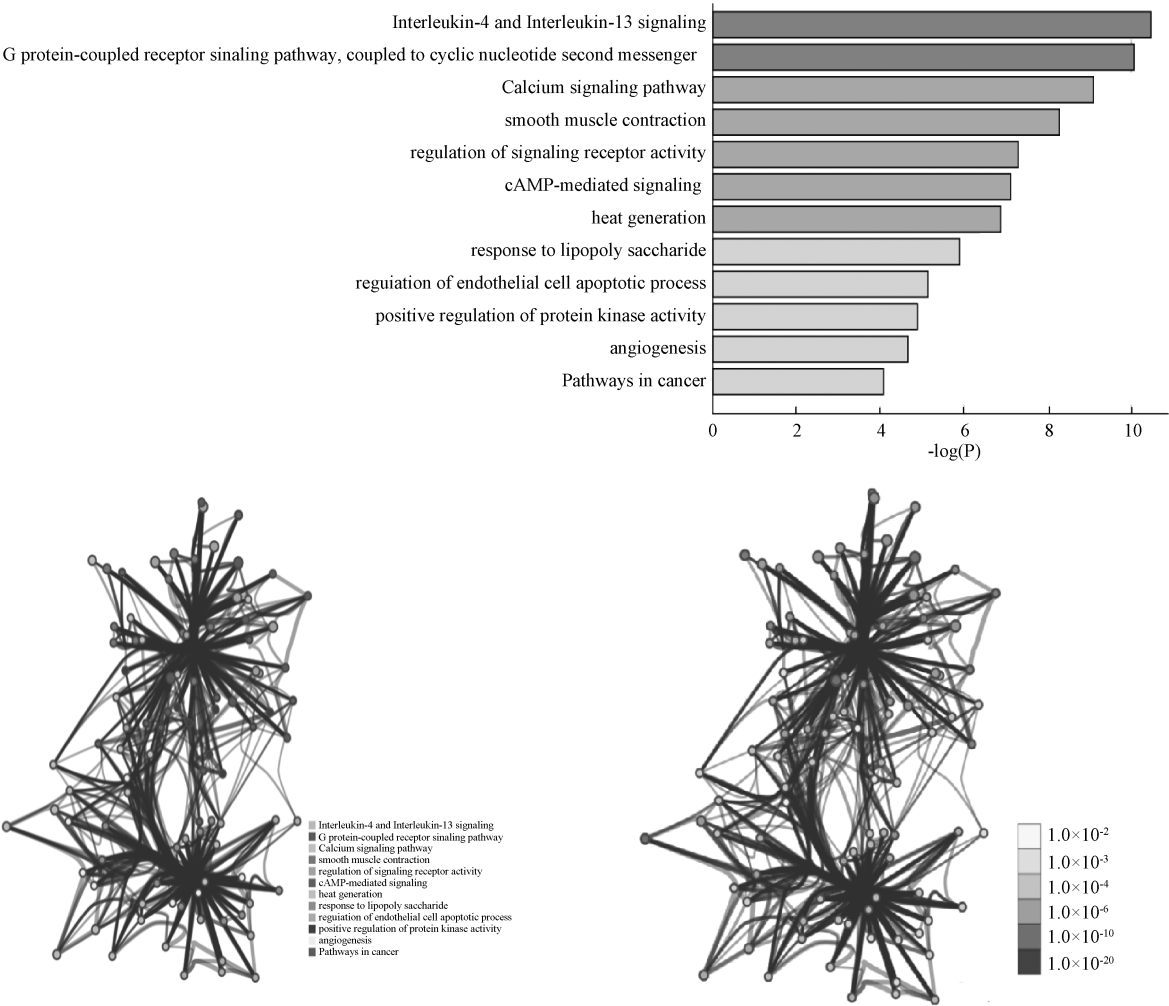


图 6 射干-麻黄与哮喘核心靶点的 GO 分析

Fig. 6 GO analysis of core targets for *Belamcandae Rhizoma-Ephedrae Herba* and asthma

3 提示,射干-麻黄药对与哮喘核心靶点主要涉及的通路包括钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用、调节脂肪细胞中的脂肪分解、cAMP 信号通路、HIF-1 信号通路、胆碱能突触、癌症的途径、cGMP-PKG 信号通路。

3 讨论

哮喘是一种常见的复杂呼吸系统疾病,中药不仅控制其症状,还可提高患者生活质量,减少急性发作的次数^[9]。射干-麻黄来源于《金匱要略》,其中射干具有抗炎、镇痛、祛痰、平喘、抑菌、抗病毒、抗肿瘤的作用,以及雌性激素样与增强体液免疫活性,临床主要用于治疗支气管哮喘、支气管炎,慢性阻塞性肺疾病等肺系疾病^[13-14];麻黄主要具有解热发汗、镇咳平喘、利尿、免疫抗炎、抗菌、抗病原微生物、镇痛、抗肿瘤等作用,临床主要用于治疗感冒、支气管哮喘、肾炎等^[5,15]。本研究通过收集刘小虹教授治疗哮喘的验

案,并使用古今医案云平台进行数据挖掘,进一步证明了射干-麻黄是治疗哮喘的常用药对。

射干-麻黄药对具有 40 个有效化合物,作用于 722 个靶点节点,其中作用最强的前 8 个包括槲皮素、木犀草素、豆甾醇、柚皮素、 β -谷甾醇、麻黄碱等。槲皮素可明显减轻大鼠哮喘症状和 IL-5、IL-6 水平,并能降低血中嗜酸粒细胞及 IgE 水平,升高 IFN- γ 水平,还可下调哮喘模型鼠气道上皮 TLR4/NF- κ B 表达,减轻气道炎症^[16-18];木犀草素可能通过调控 PPAR γ 表达和 p38MAPK 信号通路而抑制哮喘大鼠气道炎症,从而起到抑制平滑肌重塑的作用,还可降低哮喘模型大鼠血清中 IL-4 水平,升高 IFN- γ 水平^[19-20];豆甾醇可减少哮喘模型豚鼠细支气管周围、血管周围和肺泡炎性细胞的浸润,并可逆转胶原沉积^[21];柚皮素可缓解哮喘模型小鼠气道的慢性炎症,还可降低支气管肺泡灌洗液中 Th2 水平和血清中 IgE 水平,同时延缓气道

表 3 射干-麻黄与哮喘核心靶点的 KEGG 分析

Tab. 3 KEGG analysis of core targets for *Belamcandae Rhizoma-Ephedrae Herba* and asthma

通路中文名称	通路英文名称	P 值	富集靶点
钙信号通路	calcium signaling pathway	1.23×10 ⁻⁵	ADRB2, PTGER3, CHRM2, ERBB2, CHRNA7, NOS2
神经活性配体-受体相互作用	neuroactive	5.46×10 ⁻⁶	OPRM1, ADRB2, PTGER3, CHRM4, CHRM2, CHRNA7, ADRA2C
	ligand-receptor interaction		
调节脂肪细胞中的脂肪分解	regulation of	4.79×10 ⁻³	ADRB2, PTGER3, PTGS2
	lipolysis in adipocytes		
cAMP 信号通路	cAMP signaling pathway	5.43×10 ⁻³	ADRB2, PTGER3, CHRM2, PDE3A
HIF-1 信号通路	HIF-1 signaling pathway	1.36×10 ⁻²	ERBB2, SERPINE1, NOS2
胆碱能突触	cholinergic synapse	1.79×10 ⁻²	CHRM4, CHRM2, CHRNA7
癌症的途径	pathways in cancer	3.45×10 ⁻²	PTGER3, PTGS2, ERBB2, NOS2
cGMP-PKG 信号通路	cGMP-PKG signaling pathway	3.46×10 ⁻²	ADRB2, PDE3A, ADRA2C

重塑的进展^[22]；β-谷甾醇抑制哮喘模型豚鼠 TNF-α、IL-4、IL-5 水平，可预防肺组织组织病理学中的气道炎症，抑制 Th2 细胞因子的释放/合成^[23]；麻黄碱具有松弛支气管平滑肌、抗氧化、抗病毒、抗癌、镇咳平喘的作用，还可降低 iNOS 水平，减轻哮喘模型小鼠的症状^[6,24]；化合物-靶点中 PTGS2、PTGS1 即是 COX2、COX1，山柰酚可通过抑制 COX2 介导的致敏肥大细胞中前列腺素 D2 产生来抑制哮喘小鼠的气道壁增厚^[25]。氟替卡松、布地奈德和曲安西龙均可显著降低 COX2 与 COX1 表达，从而起到治疗哮喘的作用^[26]。HSP90AB1 参与调节蛋白结构和特定靶蛋白，涉及细胞周期控制和信号转导和调节与 ATP 酶活性相关的功能循环，与肿瘤的发生发展具有密切的关系^[27]。AR 缺陷的肺泡巨噬细胞，会导致嗜酸性粒细胞募集趋化因子和 IL-5 减少，揭示它促进 M2 巨噬细胞极化的新颖作用^[28]。NCOA2 与 PIK3CG 均与脂质代谢相关，其中 NCOA2 还与肿瘤增殖、转移和侵袭相关^[29-31]。射干与麻黄均具有抗肿瘤的作用，GO、KEGG 分析都提示两者具有调节脂质代谢和能量代谢的功能，这可能是它们发挥抗肿瘤、调节脂质、热量代谢的潜在物质基础。射干-麻黄治疗哮喘是多途径的协同增效作用，如调节炎性因子 NOS2、PTGS2、IL-4；PTGER3 是前列腺素 E2 鉴定的 4 种受体之一，其基因多态性在阿司匹林哮喘的发病机制中起重要作用^[32]。SERPINE1 是一种糖蛋白，可促进气道纤维化，可能在慢性哮喘气道炎症的背景下导致气道阻塞^[33]。研究表明，ALOX5 与基因多态性之间存在遗传关联，可以作为阿司匹林哮喘治疗反应的诊断标志物或预测因子^[34]。上皮生长因子（EGF）家族成员在上皮细胞分化，增殖和修复中起重要作用，据报道哮喘患者中 ERBB2 表达较低，限制了上皮修复过程，故恢复其稳态功能应被视为新的哮喘治疗靶点^[35]。异丁司特在日本被

广泛用于治疗哮喘，其作用方式是通过抑制环核苷酸磷酸二酯酶（PDEs），但其优先抑制 PDE3A，可能成为治疗哮喘的新途径^[36]。*ADRB2* 基因中的 Glu27 变体与哮喘急性发作的频率增加相关，CHRM2 多态性与哮喘的遗传病因学有关，CCL2 哮喘介导趋化性，在哮喘模型鼠中的水平明显增高^[37-39]，这说明所得核心靶点大部分与哮喘发生有关，可能是射干-麻黄发挥治疗哮喘的潜在靶点。

从 GO、KEGG 富集分析可知，核心靶点主要富集于白细胞介素-4 和白细胞介素-13 信号传导、钙信号通路、平滑肌收缩、cAMP 介导的信号传导、对脂多糖的反应、蛋白激酶活性的正调节、癌症的途径、HIF-1 信号通路、胆碱能突触、cGMP-PKG 信号通路等，其中与哮喘最相关的包括钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用、cAMP 信号通路、HIF-1 信号通路、白细胞介素-4 和白细胞介素-13 信号信号传导、胆碱能突触、cGMP-PKG；调节热量或脂质代谢有可能是射干-麻黄潜在的药理作用，对心血管系统有一定的干预作用，而涉及的癌症途径更是证明了两者的抗肿瘤活性，与先前研究一致，也印证了网络药理学的准确性。

参考文献：

[1] Reddel H K, Bateman E D, Becker A, *et al.* A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control[J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(3): 622-639.

[2] Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification [J]. *Discov Med*, 2013, 15 (83): 243-249.

[3] Horak F, Doberer D, Eber E, *et al.* Diagnosis and management of asthma-statement on the 2015 GINA Guidelines [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(15-16): 541-554.

[4] Morales D R, Guthrie B, Lipworth B J, *et al.* NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity [J]. *Allergy*, 2015, 70(7): 828-835.

[5] 展 锐,焦正花,王红丽,等.射干的药理作用研究概况[J].甘肃中医,2011,24(1):78-80.

[6] 姜 雪,孙森凤,王 悦.麻黄成分及其药理作用研究进展[J].化工时刊,2017,31(5):28-31.

[7] 陈蔚文.中药学[M].北京:人民卫生出版社,2012.

[8] 宗 阳,董宏利,陈 婷,等.基于网络药理学黄芩-黄连药对治疗 2 型糖尿病作用机制探讨[J].中草药,2019,50(4):888-894.

[9] Song W, Ni S, Fu Y, *et al.* Uncovering the mechanism of Ma-xing Ganshi Decoction on asthma from a systematic perspective; a network pharmacology study [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):17362.

[10] Liang B, Li C, Zhao J. Identification of key pathways and genes in colorectal cancer using bioinformatics analysis [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(10):111.

[11] 苏比努尔·巴克,太力艾提·吐尔洪,曾梦莹,等.基于网络药理学的桑椹多组分协同防治糖尿病的作用机制研究[J].中国新药杂志,2018,27(23):2805-2811.

[12] 李晓燕,董 姝,魏 滨,等.六味地黄汤中药成分-靶标-疾病网络分析及效应机制预测[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):189-195.

[13] 郭志辉.射干的化学成分药理和临床研究进展[J].天津药学,2009,21(4):63-66.

[14] 韦永娜,王伟鹏.射干药理作用的现代研究进展[J].黑龙江科技信息,2011(19):22.

[15] 杨昕宇,肖长芳,张凯熠,等.麻黄临床应用与药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2015,33(12):2874-2877.

[16] 刘清毅,程江涛,吴良银.槲皮素对哮喘大鼠 IgE 及干扰素 γ 表达的影响[J].辽宁医学杂志,2017,31(2):5-6.

[17] 刘清毅,程江涛,吴良银.槲皮素对哮喘大鼠白介素 5 和白介素 6 表达的影响[J].实用药物与临床,2017,20(9):993-995.

[18] 李鸿佳.槲皮素通过 TLR4/NF- κ B 信号调节哮喘气道炎症机制研究[D].济南:山东大学,2015.

[19] 黄雅菊.木犀草素抑制哮喘大鼠气道炎症的机制研究[J].北华大学学报(自然科学版),2015,16(6):737-740.

[20] 洪丽军,魏广州,陈祖仁,等.木犀草素直肠保留灌肠对哮喘模型大鼠幼鼠干扰素- γ 及白细胞介素-4 的影响[J].吉林中医药,2015,35(9):938-941.

[21] Opoku A A, Darko O D, Newman O. Stigmasterol modulates allergic airway inflammation in guinea pig model of ovalbumin-induced asthma[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:2953930.

[22] 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.

[23] Mahajan S G, Mehta A A. Suppression of ovalbumin-induced Th2-driven airway inflammation by β -sitosterol in a guinea pig model of asthma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1):458-464.

[24] 周开放,黄 刚,肖 雄,等.麻黄-苦杏仁药对减轻大鼠气道损伤的物质基础及作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(19):172-178.

[25] 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]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12):29980-29995.

[26] Aksoy M O, Li X, Borenstein M, *et al.* Effects of topical corticosteroids on inflammatory mediator-induced eicosanoid release by human airway epithelial cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 103(6):1081-1091.

[27] Retzlaff M, Stahl M, Eberl H C, *et al.* Hsp90 is regulated by a switch point in the C-terminal domain [J]. *EMBO Rep*, 2009, 10(10):1147-1153.

[28] Becerra-Diaz M, Strickland A B, Keselman A, *et al.* Androgen and androgen receptor as enhancers of M2 macrophage polarization in allergic lung inflammation [J]. *J Immunol*, 2018, 201(10):2923-2933.

[29] 杨 帆. NCOA2 激活 Wnt 信号通路导致胃癌发生和转移的机制[D].福州:福建医科大学,2017.

[30] 孙文星,谷淑华,韩海银,等. siRNA 沉默 NCOA2 基因对猪肌内前体脂肪细胞分化的影响 [J]. *南京农业大学学报*, 2016, 39(4):619-623.

[31] 宋 丽.中国北方地区汉族人群 PIK3CG 基因多态性与冠心病的关联研究[D].长春:吉林大学,2012.

[32] Kim S H, Kim Y K, Park H W, *et al.* Association between polymorphisms in prostanoid receptor genes and aspirin-intolerant asthma [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(4):295-304.

[33] Sherenian M G, Cho S H, Levin A, *et al.* PAI-1 gain-of-function genotype, factors increasing PAI-1 levels, and airway obstruction: the GALA II cohort [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(9):1150-1158.

[34] Pavon-Romero G F, Ramirez-Jimenez F, Roldan-Alvarez M A, *et al.* Physiopathology and genetics in aspirin-exacerbated respiratory disease [J]. *Exp Lung Res*, 2017, 43(8):327-335.

[35] Inoue H, Hattori T, Zhou X, *et al.* Dysfunctional ErbB2, an EGF receptor family member, hinders repair of airway epithelial cells from asthmatic patients [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(6):2075-2085.

[36] Gibson L C, Hastings S F, Mcphee I, *et al.* The inhibitory profile of ibudilast against the human phosphodiesterase enzyme family [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 538(1-3):39-42.

[37] Sood N, Connolly J J, Mentch F D, *et al.* Leveraging electronic health records to assess the role of ADRB2 single nucleotide polymorphisms in predicting exacerbation frequency in asthma patients [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2018, 28(11):256-259.

[38] Lv J, Yu Q, Lv J, *et al.* Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(11):1838-1850.

[39] Jiménez-Morales S, Jiménez-Ruiz J L, Del Río-Navarro B E, *et al.* CHRM2 but not CHRM1 or CHRM3 polymorphisms are associated with asthma susceptibility in Mexican patients [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4):2109-2117.