·论著·一次研究·

基于网络药理学与分子动力学模拟探讨健脾通窍方治疗儿童过敏性鼻炎的作用机制

常宴滨[1]，邹远霞[2,3]，李贵平[2]

1. 西南医科大学中西医结合学院（四川泸州 646000）
2. 西南医科大学附属中医医院儿童诊疗中心（四川泸州 646000）
3. 西南医科大学附属中医医院中西医结合研究中心（四川泸州 646000）

【摘要】目的 基于网络药理学与分子动力学模拟方法，探究健脾通窍方治疗儿童过敏性鼻炎的活性成分、作用靶点及潜在分子机制。**方法** 通过PubChem、HERB数据库检索健脾通窍方（太子参、茯苓、白术、山药、辛夷、苍耳子、陈皮、甘草）的化学成分，利用ADMETlab 3.0平台筛选潜在活性成分（Lipinski类药五规则、口服生物利用度20%参数预测的F20% < 0.7、血浆蛋白结合率 < 90%）。使用SwissTargetPredictiong平台预测成分靶点；通过GeneCards、OMIM数据库检索儿童过敏性鼻炎疾病靶点；取交集后得到潜在治疗靶点。利用STRING数据库和Cytoscape软件构建蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络及“中药-成分-靶点-疾病”网络。通过R软件进行基因本体（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集分析。采用AutoDock Vina软件进行分子对接，并对优选复合物进行100 ns分子动力学模拟（GROMACS）。**结果** 筛选获得健脾通窍方潜在活性成分365个、对应靶点1 220个，以及儿童过敏性鼻炎疾病靶点312个，二者取交集后得到76个共同靶点。PPI网络显示核心靶点为蛋白激酶Bα（AKT1）、表皮生长因子受体（EGFR）、肿瘤蛋白p53（TP53）、白细胞介素-6（IL6）、肿瘤坏死因子（TNF）等。KEGG富集分析提示磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B（PI3K-Akt）信号通路为最关键通路。分子对接表明核心成分与靶点蛋白结合良好（结合能< -9 kcal/mol），分子动力学模拟进一步证实EGFR-灵芝酸A、基质金属蛋白酶-9（MMP9）-芹菜素三甲醚复合物体系稳定。**结论** 健脾通窍方可能通过多成分（如芹菜素三甲醚、松柏酸等）作用于AKT1、EGFR等关键靶点，调控PI3K-Akt、缺氧诱导因子-1（HIF-1）、TNF等信号通路，发挥抗炎、免疫调节、抑制细胞凋亡等作用，从而治疗儿童过敏性鼻炎。

【关键词】儿童过敏性鼻炎；健脾通窍方；网络药理学；磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B；分子对接；分子动力学模拟

【中图分类号】R285.5　　**【文献标识码】**A

Study on the mechanism of Jianpi Tongqiao formula in treating pediatric allergic rhinitis based on network pharmacology and molecular dynamics simulation

CHANG Yanbin[1], ZOU Yuanxia[2,3], LI Guipin[2]

1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

2. Children's Diagnosis and Treatment Center, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine,

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605017

基金项目：2026年度四川省名中医李贵平传承工作室建设项目；泸州市科技计划项目（2025MYF015）；全国中医药研究生教育研究课题（YJS-YB-2024-80）

通信作者：李贵平，主任医师，硕士研究生导师，Email：15328343317@126.com

Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
3. Research Center for Integrated Chinese and Western Medicine, The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Corresponding author: LI Guipin, Email: 15328343317@126.com

【Abstract】Objective To explore the active components, therapeutic targets, and underlying mechanisms of Jianpi Tongqiao formula in the treatment of pediatric allergic rhinitis using network pharmacology and molecular dynamics simulation. Methods Components of Jianpi Tongqiao formula (*Pseudostellariae Radix, Poria, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Dioscoreae Rhizoma, Magnoliae Flos, Xanthii Fructus, Citri Reticulatae Pericarpium, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) were retrieved from PubChem and HERB databases. Active components were screened via ADMETlab 3.0 based on Lipinski's rule, bioavailability at 20% dose < 0.7, and plasma protein binding < 90%. Potential targets of the active components were predicted using SwissTargetPrediction, while pediatric allergic rhinitis-related targets were obtained from GeneCards and OMIM databases. Therapeutic targets were identified as the intersection of component targets and pediatric allergic rhinitis targets. Protein-protein interaction (PPI) network and "TCM-component-target-disease" network were constructed using STRING and Cytoscape, respectively. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed using R software. Molecular docking was conducted with AutoDock Vina, and 100 ns molecular dynamics simulation of the optimal complexes was carried out using GROMACS. Results A total of 365 active components and 1, 220 corresponding targets were screened out. Among 312 pediatric allergic rhinitis-related targets, 76 overlapped with the component targets. Core targets including protein kinase Bα (AKT1), epidermal growth factor receptor (EGFR), tumor protein p53 (TP53), interleukin-6 (IL6), and tumor necrosis factor (TNF) were identified from the PPI network. KEGG enrichment analysis revealed that the PI3K-Akt signaling pathway was the most critical pathway involved. Molecular docking showed favorable binding affinities (binding energy < -9 kcal/mol) between key components and targets. Molecular dynamics simulation confirmed the stability of EGFR-ganoderic acid A and MMP9-apigenin trimethyl ether complexes over 100 ns. Conclusion Jianpi Tongqiao formula may exert therapeutic effects on pediatric allergic rhinitis through multiple components (e.g., apigenin trimethyl ether, sabinic acid) that act on core targets such as AKT1 and EGFR and regulate signaling pathways including PI3K-Akt, HIF-1, and TNF, thereby exerting anti-inflammatory, immunomodulatory, and anti-apoptotic effects to treat pediatric allergic rhinitis.

【Keywords】Pediatric allergic rhinitis; Jianpi Tongqiao formula; Network pharmacology; PI3K-Akt signaling pathway; Molecular docking; Molecular dynamics simulation

过敏性鼻炎（allergic rhinitis，AR）是机体接触变应原后、由免疫球蛋白E介导的鼻黏膜慢性炎症性疾病，典型症状包括鼻痒、阵发性喷嚏、清水样涕及鼻塞。研究显示，儿童与成人AR的免疫病理学机制基本一致，但儿童受遗传因素及肠道菌群的影响更大；此外，儿童免疫系统尚未完全成熟，其对过敏原的免疫反应可塑性更强，更易于调控[1]。近年来，儿童AR的患病率呈持续上升趋势，全球范围内达10%～40%，我国儿童青少年的AR患病率已高达18.46%，中国部分大城市（如北京、上海）的儿童AR患病率已接近30%[2-5]。该病不仅影响患儿的生活质量、睡眠及学习能力，还与哮喘、鼻窦炎、分泌性中耳炎等共病密切相关，给家庭和社会带来沉重负担[6]。目前，西医治疗主要采用抗组胺药、鼻用糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂等，虽能缓解症状，但长期使用存在依从性差、不良反应大及易复发等问题[7]。因此，寻求安全有效的替代或补充治疗策略具有重要临床意义。

中医药在防治AR方面具有悠久的历史和丰富的经验。本病属于中医“鼻鼽”范畴，其病机特点表现为本虚标实、正虚邪恋，尤以肺、脾、

肾三脏虚损，与外感风寒或异气密切相关，其中脾虚运化失司、湿浊上犯鼻窍是核心病机之一[8-9]。健脾通窍方为四川省名中医李贵平教授的临床经验方，以《太平惠民和剂局方》[10]所载“参苓白术散”益气健脾之法为基础，合《严氏济生方》[11]“苍耳子散”疏风通窍之义加减化裁而成，由太子参、茯苓、白术、山药、辛夷、苍耳子、陈皮、甘草8味中药组成，具有健脾益气、化湿通窍的功效。方中太子参、茯苓、白术、山药健脾益气以固本，辛夷、苍耳子、陈皮、甘草化湿通窍以治标，契合小儿“脾常不足”的生理特点。已有临床观察显示，参苓白术散合苍耳子散对儿童急、慢性鼻炎效果显著[12-13]，这为健脾通窍方的疗效提供了有力支撑，但其药效物质基础及分子作用机制尚不明确。

中药复方具有“多成分、多靶点、多通路”的协同作用特点，传统实验方法难以系统揭示其复杂的作用网络。网络药理学作为系统生物学的重要分支，借助“药物-成分-靶点-疾病”交互网络，可高效预测中药复方的活性成分、潜在靶点及生物学通路，为阐明中药作用机制提供计算依据[14-15]。近年来，分子对接和分子动力学模拟技术进一步弥补了网络药理学在动态结构验证方面的不足，可从原子水平评估小分子与靶点蛋白的结合模式及复合物稳定性，模拟药物分子在复杂生物环境（如细胞膜、溶液）中的行为，弥补了静态网络预测的不足[16-18]。将上述方法整合应用，已成为中药现代化研究的有效策略。

本研究以健脾通窍方为研究对象，综合运用网络药理学、分子对接及分子动力学模拟技术，系统筛选其潜在活性成分，预测治疗AR的核心靶点，富集相关信号通路，并通过分子对接和100 ns分子动力学模拟验证关键成分与靶点的结合亲和力及复合物稳定性。旨在从“成分-靶点-通路-结构”多维度揭示健脾通窍方治疗儿童AR的潜在分子机制，为其临床合理应用及后续实验研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 健脾通窍方活性成分筛选与靶点预测

通过PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）和HERB数据库（http://herb.ac.cn/）检索健脾通窍方中太子参、茯苓、白术、山药、辛夷、苍耳子、陈皮、甘草的化学成分。利用在线ADMET（吸收、分布、代谢、排泄、毒性）综合预测平台（ADMETlab 3.0，https://admetlab3.scbdd.co）对检索获得的活性成分进行筛选，筛选条件为：①满足Lipinski类药五规则（Lipinski's rule of five，Ro5）；②口服生物利用度（oral bioavailability，OB），筛选条件设定为F20%＜0.7，以ADMETlab 3.0平台的OB20%参数预测）；③血浆蛋白结合率＜90%。通过SwissTargetPrediction平台（http://www.swisstargetprediction.ch）预测上述活性成分的相关靶点，物种设置为“Homo sapiens”，获取成分靶点信息。

1.2 儿童AR疾病靶点获取

以“pediatric allergic rhinitis”为关键词，检索GeneCards数据库（https://www.genecards.org/）和OMIM数据库（https://omim.org/），获取儿童AR相关疾病靶点。

1.3 交集靶点筛选及网络构建

利用Origin 2023软件将健脾通窍方成分-靶点与儿童AR疾病靶点取交集，绘制韦恩图。将交集靶点导入STRING数据库（https://www.string-db.org/），设置Organisms为“Homo sapiens”，最低相互作用阈值评分设为0.400，构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络。下载上述PPI结果文件，利用Cytoscape 3.9.0软件进行可视化分析，根据度值筛选核心靶点。同时构建“中药-成分-靶点-疾病”网络，分析核心成分。

1.4 GO与KEGG富集分析

利用R 4.2.2软件及微生信在线绘图平台，对交集靶点进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能注释和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）信号通路富集分析。GO分析包括生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）和分子功能（molecular function，MF）3个类别，以富集基因数为标准筛选各分类前10个条目绘制气泡图。KEGG分析按富集基因数选取前30条通路，绘制气泡图和柱状分类图，并利用KEGG数据库绘制核心信号通路图。

1.5 分子对接

从PDB数据库（https://www.rcsb.org/）下载核心靶点蛋白的3D结构，使用PyMOL 2.3.0软件进

行去水、加氢等预处理。核心成分小分子相关信息如网络药理学部分核心成分信息表所示，从PubChem数据库下载小分子3D结构并使用OpenBabel3.1.1软件的MMFF94力场对小分子结构进行优化，最终获得能量最低状态的最优分子结构。使用AutoDock Tools 1.5.6软件对蛋白质进行加氢处理，对小分子进行加氢和判定可扭转键的处理，保存为pdbqt文件。使用Grid板块设置分子对接参数，每个蛋白分子对接范围参数见表1。设定对接方式为半柔性对接，对接精度exhaustiveness为25，对接算法为拉马克遗传算法。运行AutoDock Vina 1.2.0软件进行分子对接，得到对接结合自由能以及对接结果文件。

表1 受体蛋白相关信息

Table 1. Information of receptor proteins

靶点蛋白	PDB ID/ UniProt ID	中心坐标（X、Y、Z）	盒子尺寸（$X\times Y\times Z$）
AKT1	3CQU	6，0，19	26×26×24
ALB	7X7X	22，4，3	27×26×20
BCL2	6GL8	6，2，10	46×44×50
CTNNB1	7AFW	71，−33，24	42×46×56
EGFR	6JXT	−6，54，1	30×23×25
IL6	1ALU	6，−27，9	40×40×40
MMP9	4WZV	7，13，15	40×50×40
STAT3	6NJS	27，51，8	31×32×37
TNF	7JRA	0，0，−30	62×20×20
TP53	6GGC	98，80，−30	47×54×56

注：AKT1. 蛋白激酶Bα；ALB. 白蛋白；BCL2. B细胞淋巴瘤/白血病-2；CTNNB1. 连环蛋白β1；EGFR. 表皮生长因子受体；IL6. 白细胞介素-6；MMP9. 基质金属蛋白酶9；STAT3. 信号转导及转录激活因子3；TNF. 肿瘤坏死因子；TP53. 肿瘤蛋白53。

1.6 分子动力学模拟

选取分子对接中结合能最优的2组复合物（EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚）进行100 ns分子动力学模拟。使用Gromacs 2024.4软件，蛋白力场为Amber14sb，配体力场为Gaff2，水模型为TIP4P，添加1.2 nm周期性边界水盒子，采用蒙特卡罗法添加Na^+/Cl^-中和体系电荷。经过最速下降法能量最小化（最大力 < 1 000 kJ/mol），以及恒温恒容（310 K）和恒温恒压（1 atm）2步平衡（各50 000步，步长：2 fs）后，进行100 ns无约束模拟（步长：2 fs，每10 ps保存1次轨迹）[18]。分析均方根偏差（root mean square deviation，RMSD）、均方根波动（root mean square fluctuation，RMSF）、回转半径（radius of gyration，Rg）、氢键数目、溶剂可及表面积（solvent accessible surface area，SASA）、自由能景观（free energy landscape，FEL）及分子力学/广义玻恩表面积法（molecular mechanics/generalized born surface area，MM/GBSA）结合自由能。FEL图是使用Gromacs内置脚本g_sham脚本计算所得，根据RMSD值与Rg值计算获得吉布斯相对自由能，并以RMSD值、Rg值和吉布斯相对自由能为X、Y、Z轴绘制。

1.7 研究设计与统计学分析

本研究为基于网络药理学、分子对接及分子动力学模拟的机制预测研究。网络药理学部分采用描述性分析方法，无传统统计学假设检验。分子对接结果以结合能表示，结合能< −5 kcal/mol判定为良好结合，< −7.2 kcal/mol判定为强烈结合。分子动力学模拟采用GROMACS内置算法计算RMSD、RMSF、Rg、SASA、氢键数目及MM/GBSA结合自由能，所有轨迹分析均以模拟平衡后的最后50 ns数据为基准，结合自由能计算采用MM/GBSA方法，结果以平均值表示。

2 结果

2.1 健脾通窍方活性成分筛选及潜在靶点预测

基于PubChem和HERB数据库检索，太子参、茯苓、白术、山药、辛夷、苍耳子、陈皮、甘草分别获得化学成分86、185、127、68、95、105、131、349个。经ADMETlab 3.0平台筛选后，上述各药味的潜在活性成分分别为50、51、40、28、37、32、49、78个，合计365个。通过SwissTargetPrediction平台预测，健脾通窍方365个活性成分共对应1 220个靶点。

2.2 儿童AR的疾病靶点筛选

通过Genecards数据库和OMIM数据库获取儿童AR疾病靶点312个。

2.3 健脾通窍方活性成分与AR的共同靶点筛选及PPI网络构建

使用Origin 2023软件将健脾通窍方成分靶点与儿童AR靶点进行交集，制作韦恩图（图1），共获取潜在治疗靶点76个。使用STRING数据库和Cytoscape软件构建PPI网络（图2）和“中药-成分-靶点-疾病”网络（图3）。PPI网络包含76个节点，经Cytoscape分析得到10个核心靶点，分

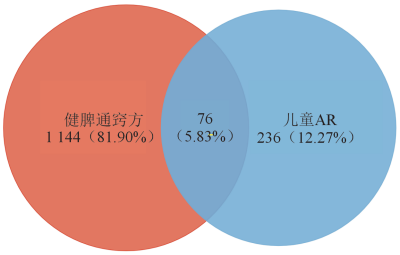


图1 健脾通窍方复方与儿童AR靶点疾病交集靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of intersection targets between Jianpi Tongqiao formula and pediatric AR

别为EGFR、AKT1、TP53、IL6、TNF、ALB、BCL2、CTNNB1、STAT3、MMP9（表2）。“中药-成分-靶点-疾病”网络共获得12个核心成分，包括芹菜素三甲醚、松柏酸、灵芝酸A等（表3）。

2.4 GO与KEGG信号通路富集分析

GO分析共富集到3 607个BP、239个CC和394个MF条目。BP主要涉及肽基-酪氨酸磷酸化、肽基酪氨酸修饰等（图4-A）；CC主要富集于膜筏、膜微区（图4-B）；MF以细胞因子受体结合最为显著（图4-C）。KEGG富集得到321条通路，前30条如图5所示。由综合基因比率（gene ratio）（图5-A）及富集靶点基因数量（count）（图5-B）2项指标可见，脂质与动脉粥样硬化、癌症中的蛋白聚糖通路在基因比率和绝对数量上

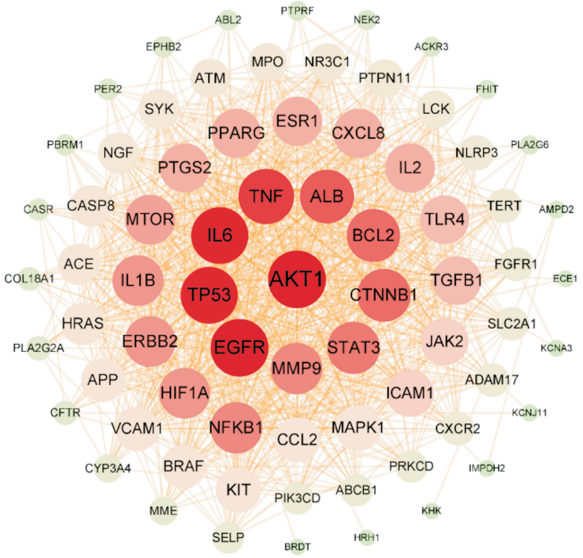


图2 PPI网络

Figure 2. PPI network

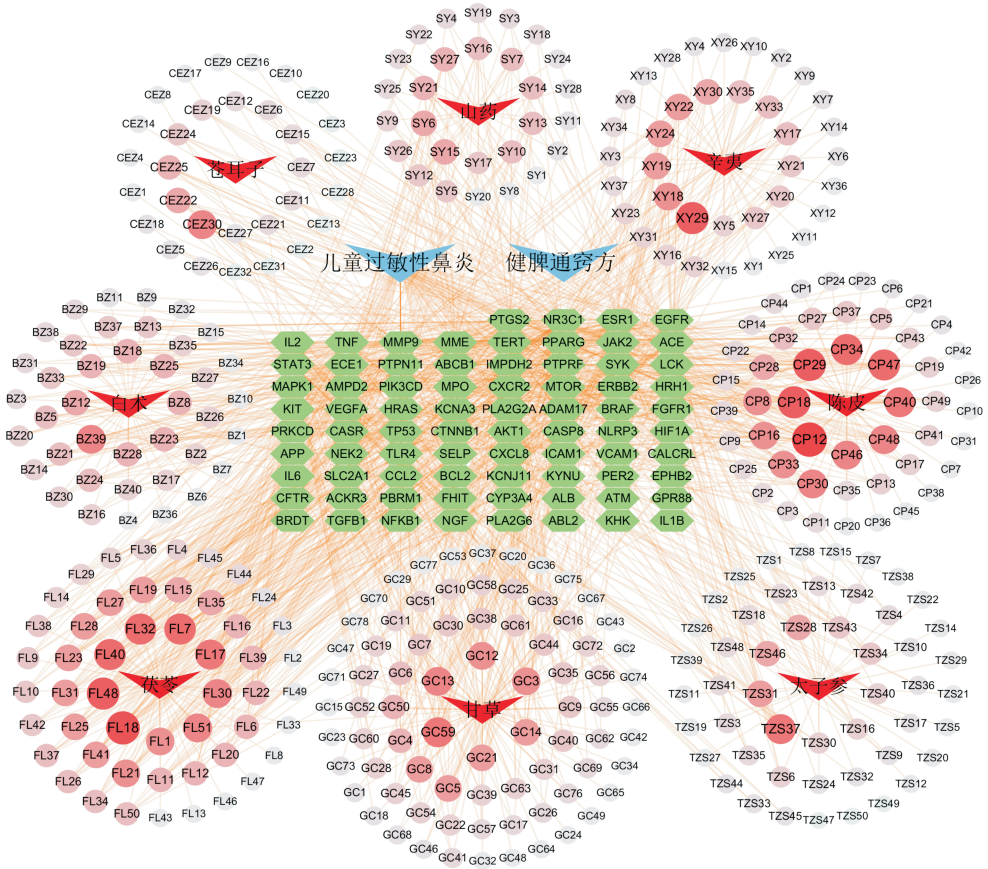


图3 “中药-成分-靶点-疾病”网络

Figure 3. “TCM-component-target-disease” network

注：蓝色多边形代表疾病与复方；红色倒三角形代表单味中药；绿色菱形代表药物与疾病的交集靶点；圆形代表中药活性成分。

表2 核心靶点拓扑参数

Table 2. Topological parameters of core targets

靶点	度值	接近中心性	介数中心性
EGFR	56	0.808 989	0.048 422
AKT1	56	0.808 989	0.057 809
TP53	55	0.800 000	0.056 843
IL6	55	0.800 000	0.048 014
TNF	53	0.782 609	0.016 458
ALB	51	0.765 957	0.016 990
BCL2	50	0.757 895	0.028 984
CTNNB1	50	0.757 895	0.028 466
STAT3	49	0.750 000	0.010 801
MMP9	48	0.742 268	0.011 765

均表现出最显著的富集。此外，多条与炎症、病毒感染及肿瘤相关的通路，如磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B，PI3K-Akt）、TNF、核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、缺氧诱导因子-1（hypoxia-inducible factor-1，HIF-1）信号通路，也呈现明显富集，提示其可能在疾病进程中发挥协同作用。其中PI3K-Akt信号通路为最核心通路，其次为HIF-1信号通路和TNF信号通路。

2.4 分子对接结果

分子对接热图（图6）显示，所有核心成分与核心靶点结合能均 < -5 kcal/mol，多数 < -7.2 kcal/mol。选取结合能最优的6组复合物（AKT1-柑橘宁I、EGFR-灵芝酸A、EGFR-光甘草酸、MMP9-巴拉诺佛宁、MMP9-芹菜素三甲醚、MMP9-3-表脱氢肿瘤酸）进行相互作用分析（图7）。图中可见柑橘宁I与AKT1蛋白中的氨基酸残基LYS0179、GLU-234、THR-291形成了3条氢键相互作用（绿色虚线）。灵芝酸A与EGFR蛋白中的氨基酸残基LYS-745、THR-790形成了4条氢键相互作用，并与PHE-723、VAL-726形成了2个疏水相互作用（黄色虚线）。光甘草酸与EGFR蛋白中的氨基酸残基LYS-745、ASP-837、TYR-869形成了4条氢键相互作用。巴拉诺佛宁与MMP9蛋白中的氨基酸残基GLU-241、THR-251形成了2条氢键相互作用，

表3 核心成分信息

Table 3. Information of core components

成分名称	度值	接近中心性	介数中心性
芹菜素三甲醚（apigenin trimethyl ether）	16	0.374 058 2	0.011 125
25-羟基-3-表脱氢肿瘤酸（25-hydroxy-3-epidehydrotumulosic acid）	15	0.366 001 3	0.006 980
那可丁（noscapine）	14	0.357 025 7	0.007 254
芥子酸（sinapinic acid）	14	0.381 060 1	0.010 600
松酸F（pinicolic acid F）	14	0.350 000 0	0.004 630
柑橘宁Ⅰ（citrusinine Ⅰ）	13	0.325 109	0.003 561
灵芝酸A（ganoderic acid A）	13	0.364 228	0.005 873
3-表脱氢肿瘤酸（3-epidehydrotumulosic acid）	12	0.369 028	0.005 366
光甘草酸（glabric acid）	12	0.366 612	0.008 234
多辐菌素（multiradiatin）	12	0.349 454	0.005 424
巴拉诺佛宁（balanophonin）	11	0.331 852	0.002 532

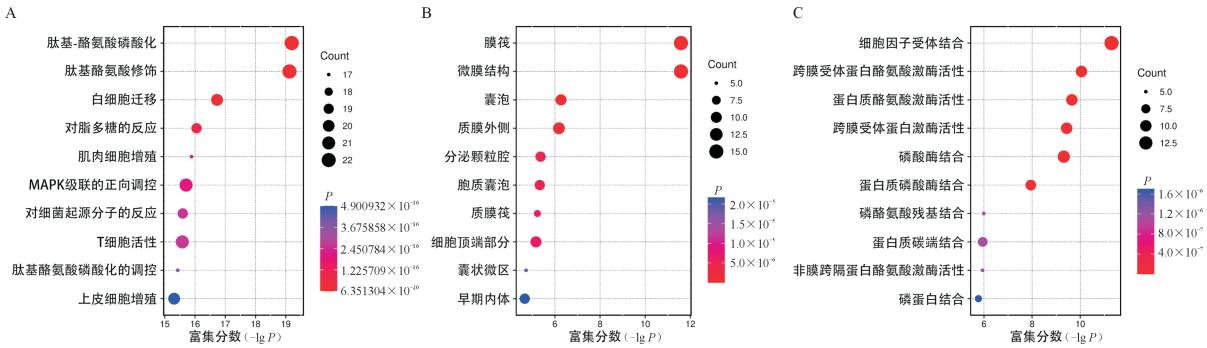


图4 GO气泡图

Figure 4. GO enrichment bubble plot

注：A.BP；B.CC；C.MF。

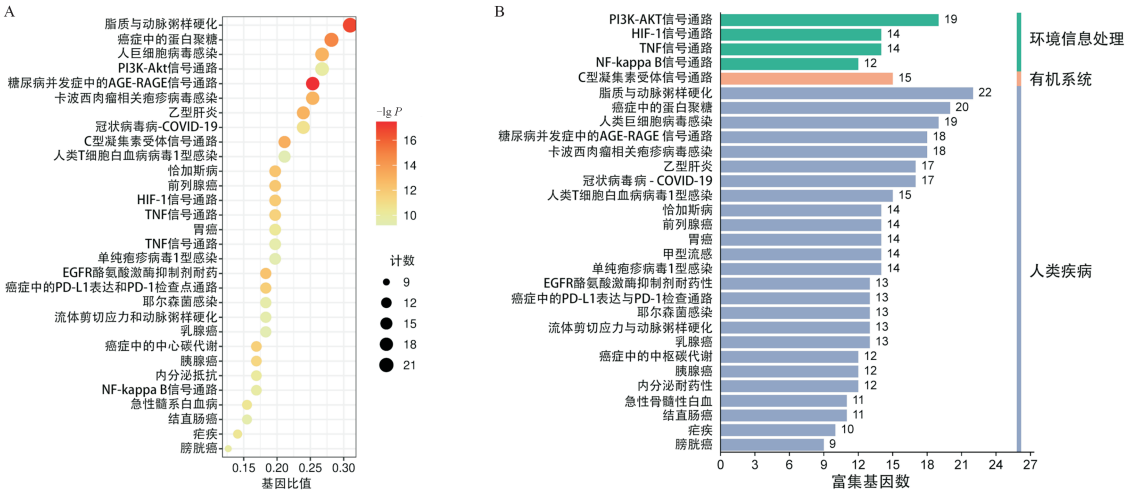


图5 KEGG气泡图和柱状分类图

Figure 5. KEGG enrichment bubble plot and bar chart

注：A.KEGG富集分析气泡图；B.KEGG通路富集柱状图。

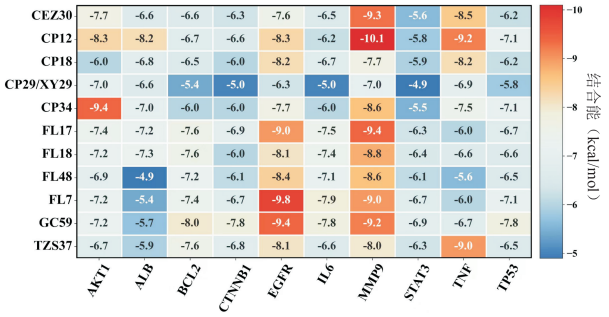


图6 分子对接结合能热图

Figure 6. Heatmap of molecular docking binding energies

注：纵轴代表复方中的核心活性成分，前缀代表单味中药来源，CEZ为苍耳子，CP为陈皮，FL为茯苓，GC为甘草，XY为辛夷，TZS为太子参。

并与LEU-243、TYR-248形成了2个疏水相互作用。芹菜素三甲醚与MMP9蛋白中的氨基酸残基ARG-249形成了1条氢键相互作用，并与HIS-226、LEU-243、TYR-248形成了3个疏水相互作用。3-表脱氢肿瘤酸与MMP9蛋白中的氨基酸残基ALA-242形成了1条氢键相互作用，并与HIS-226、TYR-248形成了2个疏水相互作用。

以上可见6组小分子与蛋白之间均形成了多条相互作用力且结合能均低于-9 kcal/mol，说明6组小分子与蛋白之间的结合亲和力高，很有可能对蛋白的结构功能与生物活性产生影响。但分子对接采用的半柔性对接目前无法考虑蛋白质结构的柔性，为了进一步证明小分子与蛋白质之间结合的程度与稳定性，本文对结合亲和力最优的2组复合物EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚进行了100 ns的分子动力学模拟。

2.5 分子动力学模拟结果

RMSD分析：RSMD是判断蛋白质配体复合物稳定性的指标，RMSD值越小代表复合物整体结构变化小，复合物越稳定。图中EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚2组复合物的RMSD曲线波动范围全程均在1 nm以内，其整体构象在模拟时间尺度内趋于稳定[14]。说明以RMSD角度分析EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚2组复合物稳定性均较好（图8-A）。

RMSF分析：RMSF代表蛋白质中氨基酸残基在动力学模拟过程中波动的程度，较高的RMSF值代表该氨基酸残基具有较大的波动，相反，较低的RMSF值代表该氨基酸残基波动小。图中EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚2组RMSF曲线波动均在1 nm范围内，无较大波动，说明小分子的加入对蛋白中氨基酸残基的稳定性影响甚微，形成的复合物稳定性良好（图8-B）。

Rg分析：Rg用于表征结构的紧密程度与稳定性，较大的Rg说明体系在动力学模拟中发生了较严重的膨胀；相反，较小的Rg说明了在动力学模拟中，体系保持紧密和稳定。EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚2组Rg曲线波动分别在1.9~2.0 nm和1.5 nm范围左右，且全程平稳，无较大波动。这表明EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚2组复合物稳定性均很好，且小分子的加入没有使蛋白整体结构产生较大变化（图8-C）。

氢键分析：为了研究复合物结合位点的氢键性质，本文计算了配体与蛋白之间起稳定作用的

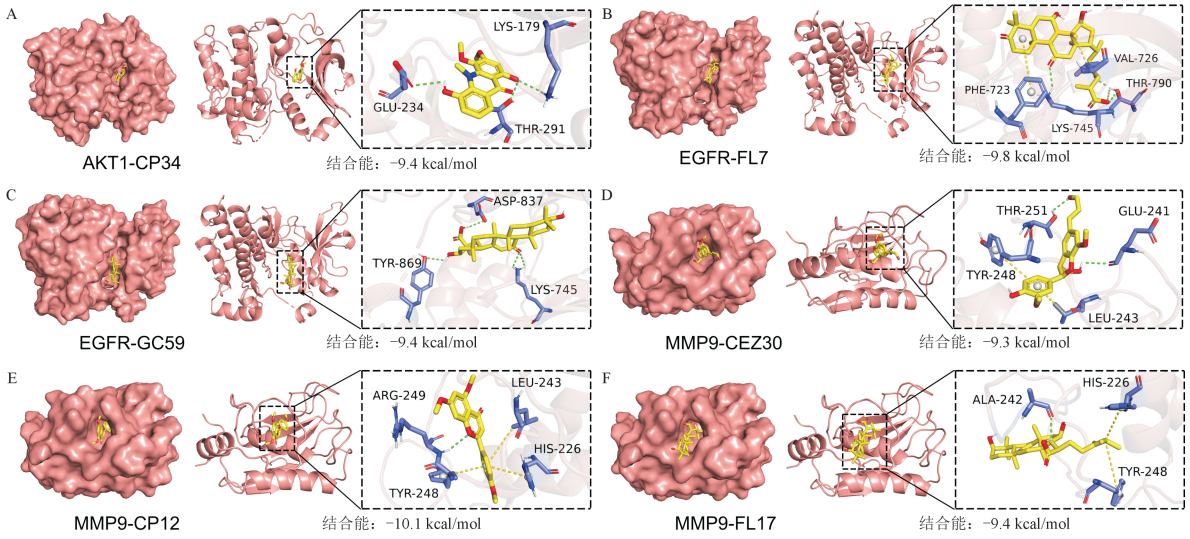


图 7 分子对接可视化图

Figure 7. Visualization of molecular docking

注：A. AKT1−柑橘宁 I；B. EGFR−灵芝酸 A；C. EGFR−光甘草酸；D. MMP9−巴拉诺佛宁；E. MMP9−芹菜素三甲醚；F. MMP9−3−表脱氢肿瘤酸；左侧为蛋白−小分子整体结合构象，右侧局部放大展示小分子配体（黄色）与蛋白关键氨基酸残基之间的相互作用。

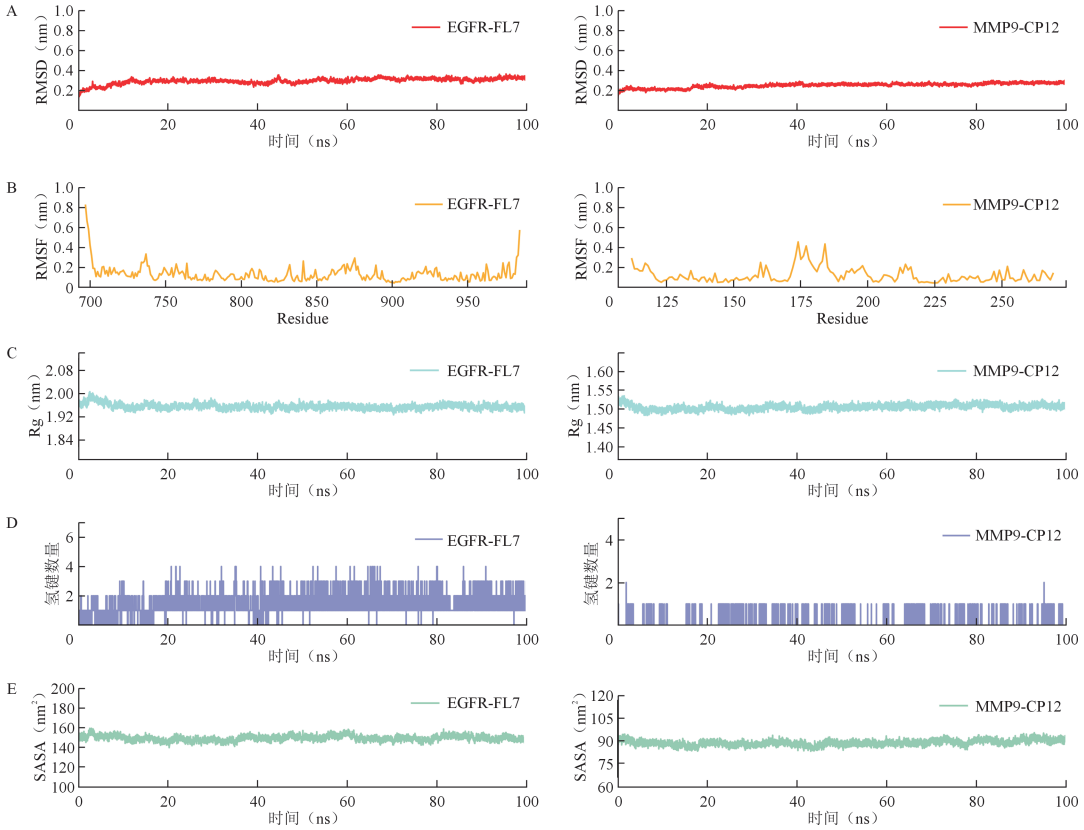


图 8 分子动力学模拟结果

Figure 8. Molecular dynamics simulation results

注：A. RMSD 曲线；B. RMSF 曲线；C. Rg 曲线；D. 氢键数量波动曲线；E. SASA 曲线；从左至右分别为 EGFR−FL7、MMP9−CP12 复合物的动力学模拟指标。

主要作用键氢键的数目。EGFR−灵芝酸 A、MMP9−芹菜素三甲醚 2 组小分子与蛋白之间的氢键数量全程分别稳定在 2 ~ 3 个和 1 个左右，且氢键曲线波动平稳，说明 EGFR−灵芝酸 A、MMP9−芹菜素三甲醚 2 组蛋白与小分子之间均形成了较好的氢键相互作用，复合物稳定性高（图 8−D）。

SASA分析：SASA是研究蛋白结构折叠与稳定性的因素之一。具有稳定结构的蛋白质往往具有更稳定的SASA曲线。图中EGFR蛋白和MMP9蛋白的SASA曲线波动全程均为稳定，且无较大波动，波动范围分别在150和90 nm^{2}左右，说明EGFR蛋白和MMP9蛋白本身稳定性均很好（图8-E）。

通过对比分子动力学模拟0、25、50、75、100 ns 5个时刻复合物构象，研究复合物在分子动力学模拟中的结合稳定性。结果显示，5个时刻EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚2组小分子与蛋白均结合在同一位置，未发生较大变动，说明2组复合物稳定性均很好（图9）。

FEL图：FEL图用于描述复合物结构动力学模拟全过程中能量最小的构象。若蛋白质与配体相互作用很弱或不稳定，FEL图中就会出现多个且表面粗糙最小能量团簇；相反，强而稳定的相互作用可以在势能分布中形成近乎单一且平滑的能量簇。图中暗紫色/蓝色斑点反映能量最小值，即最稳定结构；相反红色/黄色的斑点代表不稳定

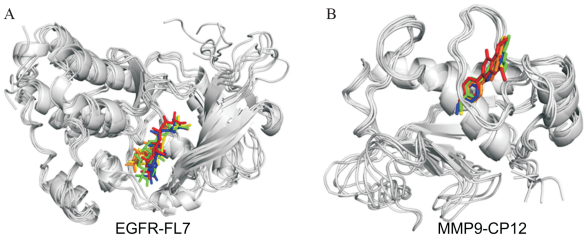


图9 分子动力学模拟5个时刻的结构对比图

Figure 9. Structural comparison of molecular dynamics simulations at 5 time points

注：A. EGFR-灵芝酸A复合物；B. MMP9-芹菜素三甲醚复合物；图中红、绿、蓝、黄、橙色小分子分别对应0、25、50、75、100 ns 5个时刻的小分子结构。

的结构。图中EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚2组复合物的自由能分布图中均形成了较为单一的最小能量团簇，且能量团簇分布集中，说明EGFR-灵芝酸A、MMP9-芹菜素三甲醚2组复合物均具有较好的稳定性（图10）。

平均结合自由能：在复合物体系稳定后，采用MM/GBSA方法计算了EGFR-FL7，MMP9-CP12的平均结合自由能。由图11可见，EGFR-灵芝酸A、

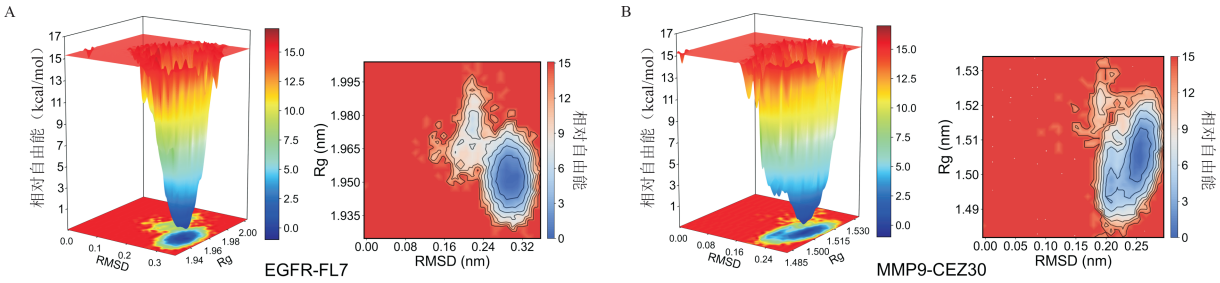


图10 自由能分布图

Figure 10. Free energy landscape

注：A. EGFR-灵芝酸A复合物；B. MMP9-芹菜素三甲醚复合物；左列为三维FEL图；右列为对应的二维等高线图；以RMSD与Rg作为反应坐标，颜色代表相对自由能（kcal/mol），蓝色区域代表自由能较低的构象稳态。

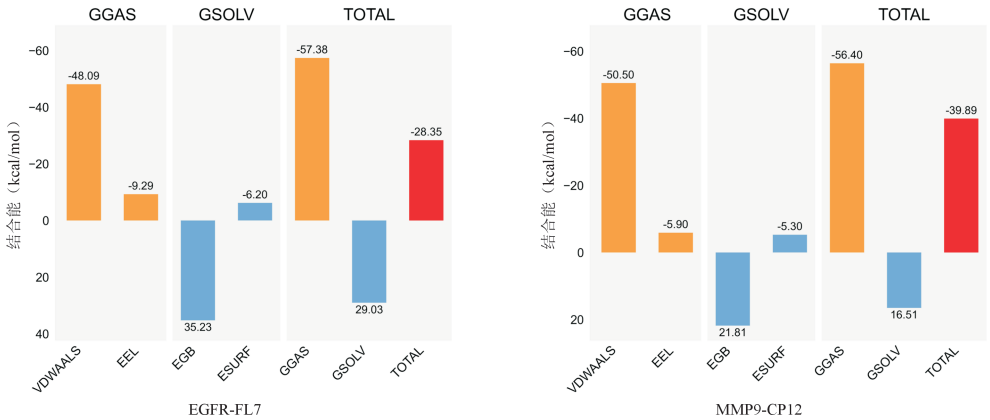


图11 MM/GBSA结合自由能各项能量分解（kcal/mol）

Figure 11. Energy components of MM/GBSA binding free energy （kcal/mol）

注：A. EGFR-灵芝酸A复合物；B. MMP9-芹菜素三甲醚复合物；VDWAALS. 范德华能；EEL. 静电能；EGB. 极性溶剂化能；ESURF. 非极性溶剂化能；GGAS. 气相能；GSOLV. 溶剂化自由能；TOTAL. 总结合自由能。

MMP9–芹菜素三甲醚2组的平均结合自由能分别为–28.35 和–39.89 kcal/mol，说明 EGFR–灵芝酸 A、MMP9–芹菜素三甲醚2组小分子与蛋白的结合程度均较好。

参与结合氨基酸残基贡献：残基能量分解结果显示，灵芝酸A与EGFR蛋白的结合主要由PHE–723（–3.4 kcal/mol）和VAL–726（–2.1 kcal/mol）驱动；芹菜素三甲醚与MMP9蛋白的结合则依赖于ARG–249（–2.8 kcal/mol）、TYR–248（–2.7 kcal/mol）、HIS–226（–1.8 kcal/mol）及 TYR–245（–1.7 kcal/mol）的贡献。其中，EGFR 的 PHE723、VAL726 残基，MMP9 的 MET247、TYR248 残基具有较高负向能量贡献，为小分子与靶蛋白结合的热点关键残基。上述关键残基与分子对接分析中识别的结合位点高度一致，表明模拟前后2组复合物的结合模式未发生显著迁移（图 12）。

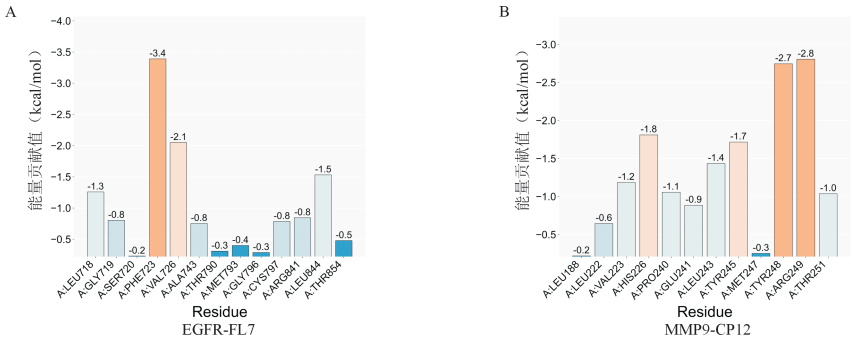


图 12 氨基酸残基能量贡献

Figure 12. Per–residue energy contribution to binding （kcal/mol）

注：A. EGFR–灵芝酸 A 体系各关键残基能量贡献；B. MMP9–芹菜素三甲醚体系各关键残基能量贡献；横坐标为蛋白氨基酸残基，纵坐标为残基对总结合自由能的贡献，负值表示该残基有利于配体与蛋白结合。

3 讨论

本研究运用网络药理学、分子对接及分子动力学模拟技术，首次系统探讨了健脾通窍方治疗儿童 AR 的潜在分子机制。结果显示，健脾通窍方中的芹菜素三甲醚、松柏酸、灵芝酸 A 等多种活性成分，可能通过作用于 AKT1、EGFR、TP53、IL6、TNF 等核心靶点，调控 PI3K–Akt、HIF–1、TNF 等多条信号通路，发挥抗炎、免疫调节及抑制细胞凋亡等协同效应。分子对接进一步证实核心成分与靶点蛋白间结合能均低于–9 kcal/mol，结合强烈；100 ns 分子动力学模拟表明 EGFR–FL7 和 MMP9–CP12 复合物结构稳定，为网络药理学预测提供了动态结构验证。

通过网络药理学筛选出芹菜素三甲醚（黄酮类）、松柏酸（酚酸类）、灵芝酸 A（三萜类）等核心成分，有效验证了健脾通窍方的药效物质基础及分子机制。其中，芹菜素三甲醚已被证实能诱导细胞凋亡，增加胱天蛋白酶–3 的蛋白水解活化，抗肿瘤活性，抗氧化抗老[19]；松柏酸能够多靶点抗过敏、调节免疫应答与细胞因子平衡、抑制过敏介质释放与抗氧化[20–22]；灵芝酸 A 可抑制细胞组胺的释放，增强消化系统各种器官的机能，具有降血脂、降血压、护肝、调节肝功能等作用。这些成分可能共同构成了健脾通窍方治疗 AR 的药效物质基础[23]。由此进一步推断健脾通窍方治疗 AR 的机制可概括为“多成分协同、多环节干预”——通过抗凋亡保护上皮屏障、抗炎抑制 Th2 型炎症、抗氧化减轻组织损伤、抑制过敏介质释放缓解临床症状，共同构成其“健脾益气、化湿通窍”功效的现代药理学内涵。

PPI 网络分析显示，AKT1、EGFR、IL6、TNF 等靶点具有较高的度值，提示其在健脾通窍方治疗 AR 中发挥核心作用。AKT1 是 PI3K–Akt 信号通路的关键分子，参与细胞存活、增殖及炎症反应的调控[24–25]，可能通过改善 Th1/Th2 平衡、减少嗜酸性粒细胞浸润，从而缓解 AR 症状[26]。EGFR 不仅参与上皮细胞修复，还可通过激活下游 MAPK 和 NF–κB 通路促进 Th2 型炎症[27–28]；IL–6 和 TNF 是典型的促炎因子，在 AR 患者的血清和局部鼻分泌物中水平显著升高，其浓度与疾病的临床症状和严重程度存在正相关关系[29–30]。健脾通窍方可能通过同时抑制上述靶点，协同减轻鼻黏膜炎症反应。此外，MMP–9 参与细胞外基质重塑，其高表达与鼻黏膜屏障破坏及气道重塑密切相关[31]；BCL2 和 TP53 则调控细胞凋

亡[32-33]，提示本方可能通过抗凋亡机制保护鼻黏膜上皮完整性。

KEGG富集分析表明，PI3K-Akt信号通路是健脾通窍方治疗AR的最核心通路。该通路在过敏性炎症中被异常激活，参与肥大细胞脱颗粒、嗜酸性粒细胞趋化、黏液高分泌及血管通透性增加等多个环节[34]。本研究中多个交集靶点（如AKT1、EGFR、BCL2、CTNNB1）均富集于此通路，提示健脾通窍方可能通过抑制PI3K-Akt信号轴来缓解AR症状。此外，HIF-1信号通路与组织缺氧及炎症重塑相关，AR患者鼻黏膜常因肿胀、分泌物阻塞而处于缺氧状态，HIF-1α可诱导VEGF表达进而加重黏膜水肿[35-36]；TNF信号通路则直接介导发热、黏附分子上调及白细胞趋化[37-39]。这些通路的显著富集进一步支持了健脾通窍方多通路、多靶点干预AR的特点。

分子对接结果显示，核心成分与关键靶点之间形成了稳定的氢键及疏水相互作用，结合能均低于-9 kcal/mol，远优于一般认为的活性阈值（-5 kcal/mol）。其中，灵芝酸A与EGFR的LYS745、THR790形成4条氢键及疏水作用，芹菜素三甲醚与MMP9的ARG249形成氢键及多个疏水作用。为进一步验证结合稳定性，本研究对结合能最优的EGFR-灵芝酸A和MMP9-芹菜素三甲醚复合物进行了100 ns分子动力学模拟。结果显示：两复合物的RMSD曲线波动均在1 nm以内，RMSF显示氨基酸残基波动＜1 nm，Rg及SASA曲线平稳，表明复合物整体结构紧密、柔性低、溶剂暴露无显著变化；氢键数量分别稳定在2～3个和1个左右；FEL图呈现单一低能团簇；MM/GBSA计算的平均结合自由能分别为-28.35 kcal/mol和-39.89 kcal/mol，远低于-20 kcal/mol的强结合阈值[40]。这些动态模拟数据从原子水平证实了健脾通窍方核心成分与靶点蛋白的稳定结合，增强了网络药理学预测的可信度。

与成人AR相比，儿童AR的免疫病理特征呈现Th2偏移更为显著、Treg功能相对不足以及局部黏膜细胞因子谱与系统免疫指标分离等特点[41-42]。本研究筛选出的核心靶点IL6、TNF和AKT1，可分别对应Th17/Treg失衡的驱动环节、局部炎症效应环节以及PI3K-Akt通路介导的免疫调节异常。健脾通窍方“健脾益气、化湿通窍”的功效定位，可能通过同时干预上述靶点，在调节儿童AR免疫失衡的同时缓解鼻黏膜局部炎症，体现了中药复方多靶点协同的作用特点。

本研究存在以下局限性：首先，活性成分筛选和靶点预测依赖于现有数据库（PubChem、HERB、SwissTargetPrediction等），部分中药成分可能未被收录或数据更新滞后；其次，口服生物利用度和血浆蛋白结合率的阈值设定虽参考ADMETlab 3.0平台默认参数，但仍存在一定主观性；再次，分子动力学模拟虽能反映复合物的稳定性，但未考虑真实细胞环境中的影响因素（如膜脂双层、代谢酶等）；同时，目前研究尚属计算层面的机制预测，ADMET评估未纳入儿童特异性参数，免疫机制推断亦需实验数据验证；最后，儿童患者存在特殊的药动学特征和生长发育差异，后续研究将以儿童AR免疫特征为导向，设计针对性的细胞和动物实验（如鼻黏膜上皮细胞、肥大细胞）及体内动物模型（如卵清蛋白诱导的AR幼鼠），并尝试整合儿科药动学参数完善预测模型，并观察不同年龄段儿童的疗效差异，为该方的儿科临床应用提供更充分的证据支持

综上所述，本研究初步揭示了健脾通窍方“多成分-多靶点-多通路”治疗儿童AR的潜在分子机制——其活性成分（芹菜素三甲醚、松柏酸、灵芝酸A等）可能通过作用于AKT1、EGFR、IL6、TNF等核心靶点，调控PI3K-Akt、HIF-1、TNF等信号通路，发挥抗炎、免疫调节、抗凋亡及保护鼻黏膜屏障的作用。分子对接及分子动力学模拟为上述机制提供了结

参考文献

1 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4): 392-404. [Subspecialty Group of Rhinology, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Subspecialty Groups of Rhinology and Pediatrics, Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of pediatric allergic rhinitis (2022, revision)[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2022, 57(4): 392-404.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20220303-00092.

2 Licari A, Magri P, Silvestri AD, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in children: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2023, 11(8): 2547-2556. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.016.

3 Vahlkvist SV, Rodriguez MR, Pedersen M, et al. The impact of

allergic rhinitis on future educational outcomes: a Danish real-world register study[J]. Curr Med Res Opin, 2025, 41(2): 261-268. DOI: 10.1080/03007995.2025.2452518.

4 韩学丽, 刘晓玲. 儿童变应性鼻炎影响因素研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2024, 58(2): 196-201. [Han XL, Liu XL. Research progress on influencing factors of allergic rhinitis in children[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2024, 58(2): 196-201.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20230811-00082.

5 史季鑫, 田理. 基于中医象思维从“气虚血瘀”论治鼻鼽的理法探析[J]. 中医学, 2025, 14(6): 2788-2798 [Shi JX, Tian L. Exploring the rationale and methodology of treating congested nose based on the theory of "qi deficiency and blood stasis" in traditional Chinese medicine[J]. Traditional Chinese Medicine, 2025, 14(6): 2788-2798.] DOI: 10.12677/tcm.2025.146409.

6 Bernstein JA, Bernstein JS, Makol R, et al. Allergic rhinitis: a review[J]. JAMA, 2024, 331(10): 866. DOI: 10.1001/jama.2024.0530.

7 Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis-2023[J]. Int Forum Allergy Rh, 2023, 13(4): 293-859. DOI: 10.1002/alr.23090.

8 张中原, 曾朔, 杨振耀, 等. 中医药治疗儿童变应性鼻炎的临床治则治法及作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2025, 36(22): 2879-2884. [Zhong ZY, Zeng S, Yang ZY, et al. Research progress on the clinical treatment methods and mechanisms of traditional Chinese medicine for pediatric allergic rhinitis[J]. China Pharmacy, 2025, 14(6): 2788-2798.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.22.

9 袁浩, 刘慧霞, 易欣, 等. 田理基于小儿“肺、脾常不足”辨治稚龄诸段鼻鼽治法及颐养之训[J]. 四川中医, 2025, 43(3): 4-10. [Yuan H, Liu HX, Yi X, et al. Tian Li′s advice on the treatment of congested nose in infancy based on the′constant insufficiency of the lungs and the spleen′in children,and how to take care of it[J]. Journal of Sichuan Traditional Chinese Medicine, 2025, 43(3): 4-10.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3649.2025.03.002.

10 宋·太平惠民和剂局, 编撰. 太平惠民和剂局方[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 364.

11 宋·严用和, 编撰. 刘阳, 校注. 严氏济生方[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 152.

12 姚期, 张燕平, 刘小东. 用参苓白术散合苍耳子散对慢性化脓性鼻窦炎患儿进行治疗的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(10): 209-210. [Yao Q, Zhang YP, Liu XD. Analysis of the therapeutic effect of Shenling Baizhu powder combined with Cang′erzi powder in the treatment of children with chronic suppurative sinusitis[J]. Contemporary Medical Symposium, 2019;17(10): 209-210. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ddyylc201910154.

13 陈华英. 参苓白术散合苍耳子散联合布地奈德鼻腔雾化序贯治疗脾虚湿困型儿童急性鼻窦炎疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2025, 35(4): 362-365. [Chen HY. Observation on the therapeutic effect of Shenling Baizhu powder combined with Cang′erzi powder and sequential budesonide nasal nebulization in the treatment of acute sinusitis in children with spleen deficiency and dampness retention syndrome[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2025, 35(4): 362-365.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2025.04.017.

14 Duan X, Wang N, Peng D. Application of network pharmacology in synergistic action of Chinese herbal compounds[J]. Theor Biosci, 2024, 143(3): 195-203. DOI: 10.1007/s12064-024-00419-2.

15 任艳, 邓燕君, 马焓彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J]. 中草药, 2020, 51(18): 4789-4797. [Ren Y, Deng YJ, Ma HB, et al. Research progress and challenges of network pharmacology in field of traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51(18): 4789-4797.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.18.024.

16 郭家缘, 新吉乐, 张曼, 等. 基于生物信息学和分子动力学的中药治疗原发性骨髓纤维化作用机制研究[J]. 中医杂志, 2024, 65(21): 2250-2258. [Guo JY, Xin JL, Zhang M, et al. Mechanism of action of Chinese medicinal herbs in the treatment of primary myelofibrosis based on bioin-formatics and molecular dynamics[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 65(21): 2250-2258.] DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.21.013.

17 Zeng J, Jia X. Systems theory-driven framework for AI integration into the holistic material basis research of traditional Chinese medicine[J]. Engineering, 2024, 40: 28-50. DOI: 10.1016/j.eng.2024.04.009.

18 张诗筠, 骆荣波, 孙妍, 等. 基于靶点TRPV4的抗SARS-CoV-2中药单体化合物筛选及其作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(17): 4913-4925. [Zhang SJ, Luo RB, Sun Y, et al.Screening and mechanisms of action of anti-SARS-CoV-2 traditional Chinese medicine monomer compounds targeting TRPV4[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2025, 50(17): 4913-4925.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20250616.301.

19 Zhang H, Xu Q, Jiang Z, et al. Targeting senescence with apigenin improves chemotherapeutic efficacy and ameliorates age-related conditions in mice[J]. Adv Sci, 2025, 12(20): 2412950. DOI: 10.1002/advs.202412950.

20 柴南南, 李晓艺, 刘明秀, 等. 旋覆代赭汤抑制炎症因子分泌缓解过敏性哮喘的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17): 26-33. [Chai NN, Li XY, Liu MX, et al. Mechanism of Xuanfu Daizhetang in alleviating allergic asthma by inhibiting secretion of inflammatory factors[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2023, 29(17): 26-33.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20230603.

21 Ishihara S, Sato T, Fujikado N, et al. Rap1 prevents colitogenic Th17 cell expansion and facilitates Treg cell differentiation and distal TCR signaling[J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 206. DOI: 10.1038/s42003-022-03129-x.

22 Zheng Z, Ke L, Ye S, et al. Pharmacological mechanisms of cryptotanshinone: recent advances in cardiovascular, cancer, and neurological disease applications[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 6031-6060. DOI: 10.2147/DDDT.S494555.

23 Bashir MA, Shao CS, Abdalla M, et al. Ganoderic acid A targets IL-1R1 and disrupts IL-1β binding in human cancer cells[J]. J Mo Struct, 2024, 1301: 137431. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.

137431.

24 崔华, 杨文韬, 王超杰, 等. 中药调控不同信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中医学报, 2024, 39(8): 1687-1694. [Cui H, Yang WT, Wang CJ, et al. Research progress of TCM in prevention and treatment of Alzheimer's disease by regulating different signaling pathways[J]. China Journal of Chinese Medicine, 2024, 39(8): 1687-1694.] DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2024.08.277.

25 纪雅琼, 宁忠平. 中药调控PI3K-AKT信号通路改善心房颤动研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(2): 238-244. [Ji YQ, Ning ZP. Research progress on traditional Chinese medicine regulating the PI3K-AKT signaling pathway in improving atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2024, 44(2): 238-244.] DOI: 10.7661/j.cjim.20230806.246.

26 敬珊珊, 张凤英, 王仁忠. 中医药调节线粒体质量控制治疗过敏性鼻炎的研究进展[J]. 中医药导报, 2025, 31(3): 155-162. [Jing SS, Zhang FY, Wang RZ. Research progress on the treatment of allergic rhinitis by traditional Chinese medicine through regulating mitochondrial quality control[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, 2025, 31(3): 155-162.] DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.03.025.

27 Ladjevac N, Milovanovic M, Jevtovic A, et al. The role of IL-17 in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 9874. DOI: 10.3390/ijms24129874.

28 Carlin CR. Role of EGF receptor regulatory networks in the host response to viral infections[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 820355. DOI: 10.3389/fcimb.2021.820355.

29 Hu R, Guo Y, Wang L. Effect of Yupingfeng granules combined with glucocorticoid on eosinophil infiltration and inflammatory factors of lavage fluid in nasal secretion of patients with allergic rhinitis[J]. Not Bot Horti Agrobot Cluj-Na, 2023, 51: 13314. DOI: 10.15835/nbha51413314.

30 马凤梅, 荣婷, 马蕴蕾. 通窍脱敏方介导Notch信号通路调控变应性鼻炎大鼠Th1/Th2免疫失衡的作用机制[J]. 山东大学学报(医学版), 2025, 63(3): 55-62. [Ma FM, Rong T, Ma YL. Mechanism of Tongqiao desensitization prescription mediated Notch signaling pathway on regulating Th1/Th2 immune imbalance in allergic rhinitis rats[J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2025, 63(3): 55-62.] DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2024.0681.

31 Fieux M, Quellec SL, Bartier S, et al. FcRn as a transporter for nasal delivery of biologics: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6475.DOI: 10.3390/ijms22126475.

32 Hao Q, Chen JX, Lu H, et al. The ARTS of p53-dependent mitochondrial apoptosis[J]. J Mol Cell Biol, 2023, 14(10): 11-18. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/syswxb202210002.

33 Benyoucef A, Haigh K, Cuddihy A, et al. JAK/BCL2 inhibition acts synergistically with LSD1 inhibitors to selectively target ETP-ALL[J]. Leukemia, 2022, 36(12): 2802-2816. DOI: 10.1093/jmcb/mjac074.

34 周子齐, 梁丽喆, 李国信. PI3K/AKT信号通路调控哮喘机制及中药治疗研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(10): 161-166. [Zhou ZQ, Liang LZ, Li GX. Research progress on mechanism of PI3K/AKT signaling pathway regulating asthma and traditional Chinese medicine treatment[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2025, 43(10): 161-166.] DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2025.10.030.

35 Chen H, Ma D, Yue F, et al. The potential role of hypoxia-inducible factor-1 in the progression and therapy of central nervous system diseases[J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(9): 1651-1666. DOI: 10.2174/1570159X19666210729123137.

36 Costanzo G, Costanzo GAML, Del Moro L, et al. Mast cells in upper and lower airway diseases: sentinels in the front line[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9771. DOI: 10.3390/ijms24119771.

37 Mota-Rojas D, Wang D, Titto CG, et al. Pathophysiology of fever and application of infrared thermography (IRT) in the detection of sick domestic animals: recent advances[J]. Animals, 2021, 11(8): 2316. DOI: 10.3390/ani11082316.

38 Zhao HK, Wu L, Yan GF, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 263. DOI: 10.1038/s41392-021-00658-5.

39 van Loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(5): 289-303. DOI: 10.1038/s41577-022-00792-3.

40 Mao JS, Wang JM, Zeb A, et al. Transformer-based molecular generative model for antiviral drug design[J]. J Chem Inf Model, 2024, 64(7): 2733-2745. DOI: 10.1021/acs.jcim.3c00536.

41 魏霞, 郭林梅, 戴永利, 等. $CD4^+$T细胞与肠道菌群在儿童变应性鼻炎中的研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2025, 49(5): 291-296. [Wei X, Guo LM, Dai YL, et al. Research progress on $CD4^+$T cells and gut microbiota in children with allergic rhinitis[J]. International Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2025, 49(5): 291-296.] DOI: 10.3760/cma.j.cn115395-20250413-00076.

42 Sultan T, Brustad N, Kyvsgaard JN, et al. Dominance of IL-5 and CCL17 in nasal cytokine profiles of children with type 2 inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2026, 157(4): 977-988. DOI: 10.1016/j.jaci.2025.11.009.

收稿日期：2026年05月08日 修回日期：2026年08月23日
本文编辑：钟巧妮 冼静怡