

引用本文:何俐莹,陶雪莹,岑超.复方木芙蓉涂鼻软膏治疗变应性鼻炎的临床疗效及其网络药理学研究[J].安徽医药,2023,27(1):174-179.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.038.



◇ 药物与临床 ◇

复方木芙蓉涂鼻软膏治疗变应性鼻炎的临床疗效及其网络药理学研究

何俐莹,陶雪莹,岑超

作者单位:重庆医科大学附属妇女儿童医院(重庆市妇幼保健院)眼耳鼻喉科,重庆401147

摘要: **目的** 探讨复方木芙蓉涂鼻软膏治疗变应性鼻炎(AR)的临床疗效,并结合网络药理学探索其治疗AR的作用机制,明确其作用靶点及信号通路。**方法** 选择重庆市妇幼保健院2019年10月至2020年12月确诊为AR的病人130例,使用随机数字表法分为对照组和观察组,每组均65例,对照组采用丙酸氟替卡松鼻喷雾剂常规治疗,观察组采用复方木芙蓉涂鼻软膏,均治疗4周。比较两组治疗前后尿中白三烯 E_4 (leukotriene E_4 , LTE_4)水平、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-12(IL-12)水平以及总有效率。同时通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP),以及多个数据库联合检索筛选复方木芙蓉涂鼻软膏活性成分-作用靶点,采用Rversion 3.6.2软件及Cytoscape 3.7.1软件构建复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR的成分-作用靶点-通路网络,最后利用R语言中Bioc Manager包进行基因本体功能注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 观察组总有效率(89.23%)明显高于对照组总有效率(72.31%),经过4周治疗后,两组尿中 LTE_4 水平均显著低于治疗前,且两组TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-12表达水平均出现显著下降,观察组下降程度较对照组较大,均差异有统计学意义($P<0.05$)。经筛选得到槲皮素、山柰酚等9个主要活性成分,并得到复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR的关键靶点为IL-6、血管内皮生长因子A(VEGFA)、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、蛋白激酶(AKT1)等,关键通路为低氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、TNF信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和AKT/蛋白激酶b(PI3K-Akt)信号通路以及晚期糖基化终末产物-糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)信号通路等。**结论** 复方木芙蓉涂鼻软膏可作用于VEGFA、IL-6、AKT1、MAPK1等靶点,调控HIF-1、TNF、PI3K-Akt等信号通路,从而降低或抑制变应性鼻炎TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-12等炎症因子水平,达到治疗效果。**关键词:** 鼻炎,变应性; 复方木芙蓉涂鼻软膏; 白三烯 E_4 ; 白细胞介素类; 基因本体; 网络药理学

Efficacy of *Mufurong* nasal ointment in treating allergic rhinitis and analysis of its mechanism based on network pharmacology

HE Liying,TAO Xueying,CEN Chao

Author Affiliation:Department of Ophthalmology and Otolaryngology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University(Chongqing Health Center for Women and Children), Chongqing 401147, China

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic efficacy of compound *Mufurong* nasal ointment (MNO) in treating allergic rhinitis, and to study the mechanism in treating allergic rhinitis and explore the action target and signal pathway of MNO for allergic rhinitis by network pharmacology.**Methods** A total of 130 patients diagnosed with AR in Chongqing Health Center for Women and Children from October 2019 to December 2020 were included in the study and assigned into control group and observation group using random number table method; there were 65 cases in each group. The control group was treated with Fluticasone while the observation group was treated with MNO, both for 4 weeks. observe comparison was made of the levels of leukotriene E_4 (LTE_4), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-12 (IL-12) in urine and the total effective rate before and after treatment. At the same time, the study used Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and other databases to screen MNO active components and TCM targets, then the Rversion 3.6.2 software and Cytoscape 3.7.1 software were used to construct the network of component, action target and pathway for treating AR. Finally, gene ontology function annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using bioc manager package in the R language.**Results** The total efficiency of the observation group (89.23%) was significantly higher than that of the control group (72.31%). After 4 weeks of treatment, the levels of LTE_4 in urine of the two groups were significantly lower than those before treatment, and the expression levels of TNF- α , IL-4, IL-6, and IL-12 of the two groups decreased significantly; the decrease in the observation group was greater than that in the control group, and the difference was statistically significant (all $P<0.05$). Nine active ingredients, including quercetin and kaempferol, were obtained. The key targets were also identified, including IL6, vascular endothelial growth factor A (VEGFA), mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), and protein kinase 1 (AKT1). The key pathways were hypoxic inducible fac-

tor-1 (HIF-1) signaling pathway, TNF signaling pathway, Phosphatidylinositol 3-kinase and AKT/protein kinase b (PI3K-Akt) signaling pathway, and advanced glycosylation end products-receptor for advanced glycosylation end products (AGE-RAGE) signaling pathway.

Conclusion Compound MNO can regulate the signaling pathways of HIF-1, TNF and PI3K-Akt by targeting VEGFA, IL-6, AKT1 and MAPK1, so as to reduce or inhibit the inflammatory factors of TNF- α , IL-4, IL-6, and IL-12 to achieve efficacy.

Key words: Rhinitis, allergic; *Mufurong* nasal ointment; Leukotriene E4; Interleukins; Gene ontology; Network pharmacology

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)又称过敏性鼻炎、变态反应性鼻炎。是一种吸入外界过敏性抗原而引起的、以鼻痒、打喷嚏、流清涕等为主要症状的疾病^[1]。AR是儿童极为常见的一种慢性鼻黏膜充血性疾病,鼻痒是本病的重要特征;过敏发作期还会出现眼部过敏症状;呼吸道过敏严重的患儿还会出现过敏性咳嗽和哮喘^[2]。

中医将变态反应性鼻炎归为“鼻鼽”的范围,鼽,古籍中指鼻塞不通,也指鼻子流清涕,在此取意后者。中医认为AR多发于肺、脾、肾三脏的虚弱,其主要包括肺气虚、脾气虚、肾阳不足等证^[3];而西医认为AR是个体接触过敏原后由免疫球蛋白-E(IgE)介导的超敏反应,由多种细胞因子和炎性因子共同参与的鼻黏膜慢性非感染性炎症。复方木芙蓉涂鼻软膏(MNO)是贵州苗族验方,由木芙蓉叶、地榆两味中药组成,具有解表通窍,清热解毒的功效,现代临床常应用于干燥性鼻炎^[4]、变应性鼻炎^[5]、急性鼻炎^[6]等多种鼻腔疾病^[7]。现代药理研究表明,复方木芙蓉涂鼻软膏可以降低小鼠耳郭肿胀,并且能显著抑制二甲苯致小鼠耳毛细血管通透性增高及对抗醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高,具有良好的抗炎作用。但复方木芙蓉涂鼻软膏组方成分复杂,作用靶点多,而目前尚无复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR的有效靶点及信号通路的研究。

本研究分析了重庆医科大学附属妇女儿童医院采用复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR的临床疗效,并利用网络药理学分析其潜在的关键靶点及作用机制,为其以后的临床及基础研究提供可靠的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择重庆医科大学附属妇女儿童医院2019年10月至2020年12月确诊为AR的病人130例,其中男性68例,女性62例;年龄范围6~12岁;病程范围4~12周,按数字表法将入选的病人分为对照组和治疗组两组,每组分别65例;两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。病人及其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求

1.2 西医诊断标准 参照《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)》^[8],临床症状:①打喷嚏、清水样涕、鼻塞、鼻痒等症状出现2项以上,每天

表1 两组变应性鼻炎130例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(周, $\bar{x} \pm s$)
对照组	65	33/32	7.96 \pm 0.83	6.84 \pm 0.71
观察组	65	35/30	7.91 \pm 0.80	6.91 \pm 0.74
$t(\chi^2)$ 值		(0.12)	0.35	0.55
P值		0.727	0.727	0.583

症状持续或累计1 h以上,可伴有眼痒、流泪和眼红等眼部症状;②体征:常见鼻黏膜苍白、水肿,鼻腔水样分泌物;③变应原检测:至少一种变应原皮肤点刺实验(SPT)和(或)血清特异型IgE阳性。

1.3 中医诊断标准 参照《中医临床诊疗指南-耳鼻喉咽喉疾病分册》^[9],本病分为四类证候:①肺气虚寒证:发作性鼻痒,喷嚏连作,清涕量多,鼻塞,嗅觉减退;鼻黏膜色淡、肿胀;语声低,易患感冒,经常咳嗽、咳痰;舌淡红,苔薄白,脉细弱。②脾气虚弱证:发作性鼻痒,喷嚏连作,清涕量多,鼻塞,嗅觉减退;鼻黏膜色淡、肿胀;食少,便溏,倦怠乏力;舌淡红或胖,边有齿痕,苔薄白,脉细弱。③肾阳不足:发作性鼻痒,喷嚏连作,清涕量多,鼻塞,嗅觉减退;鼻黏膜苍白、肿胀;畏寒,肢冷,腰膝酸软;舌淡,苔白,脉沉细。④肺经伏热证:发作性鼻痒,喷嚏连作,清涕量多或为黏稠涕,鼻塞,嗅觉减退;鼻黏膜偏红、肿胀;口干;舌红,苔薄白或薄黄,脉数。

1.4 纳入标准 ①符合变态反应性鼻炎中/西医诊断标准;②至少有2个主要症状;③2周内未接受抗过敏药或免疫调节药物。

1.5 排除标准 ①非变态反应性鼻炎;②患上、下呼吸道感染,及其他鼻部疾病;③近1个月用过肾上腺糖皮质激素,或2周内进行过变应性鼻炎治疗;④正在使用大环内酯类抗生素和(或)系统使用咪唑类抗真菌药者。

1.6 退出(脱落)标准 ①对复方木芙蓉涂鼻软膏出现或疑似过敏反应或严重不良事件;②治疗过程中,出现其他情况不宜继续使用;③病人依从性差,未遵医嘱用药者,或自动中途换药者;

1.7 治疗方法 对照组采用丙酸氟替卡松鼻喷雾剂(葛兰素史克集团公司,辅舒良50 μ g \times 120喷)治疗,观察组采用复方木芙蓉涂鼻软膏(贵州良济药业有限公司),早晚各1次,取长约1 cm涂于鼻腔内,治疗疗程4周。

1.8 观察指标 观察对比病人用药前后尿中白三烯 E₄ (LTE₄) 以及血清中肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素 (IL)-4、IL-6、IL-12 等炎症因子水平。

1.9 疗效评价标准 根据症状记分评定疗效。观察病人用药前后的主要症状变化情况: ①鼻塞: 主要以口呼吸为 4 分; 需用口辅助呼吸为 3 分; 用鼻子勉强自主呼吸为 2 或 1 分。②鼻痒: 无法忍受为 4 分; 持续性鼻痒可耐受为 3 分; 间歇性鼻痒可耐受为 2 分; 偶有鼻痒为 1 分。③打喷嚏: 1 次连打喷嚏个数 ≥ 11 个为 4 分; 6 ~ 10 个为 3 分; 3 ~ 5 个为 2 分, 1 ~ 2 个为 1 分。④流涕: 每日流涕次数 ≥ 10 次为 4 分; 5 ~ 9 次为 3 分; ≤ 4 次为 1 ~ 2 分。⑤眼痒流泪: 持续眼痒流泪为 3 分; 间歇性眼痒流泪为 2 分; 偶有眼痒流泪为 1 分。症状改善百分率 = (治疗前总分 - 治疗 4 周后总分) / 治疗前总分 × 100%。①显效: 症状改善百分率 ≥ 66%; ②有效: 症状改善百分率 26% ~ 65%; ③无效: 症状改善百分率 ≤ 25%。

1.10 基于网络药理学研究 利用 TCMSP 数据库 (<https://tcmspw.com/tcmsp.php>)、UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、STRING 数据库 (<https://string-db.org/>)、DrugBank 数据库 (<https://www.drugbank.ca/>) 对复方木芙蓉涂鼻软膏潜在有效成分进行筛选^[10-11], 化合物筛选标准: DL ≥ 0.18^[12-14] 或符合 Lipinski 类药性五原则。通过 OMIM 数据库、GeneCards 数据库、DrugBank 数据库, 以 Allergic rhinitis 为关键词, 同时以来源为人类 (homo sapiens) 为条件, 检索和筛选 AR 相关的靶点。将每个化合物与其作用的 AR 靶点相联系, 采用 Cytoscape 3.7.1 软件进行复方木芙蓉涂鼻软膏的成分-AR 相关靶点相互作用网络的构建并绘制网络图。采用 R 语言中的 Bioc-Manager 包对复方木芙蓉涂鼻软膏活性成分和 AR 共同靶点进, 基因本体论 (gene ontology, GO) 分析和京都

基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。

1.11 统计学方法 数据采用 SPSS 20.0 统计学软件处理, 其中症状积分数据采用非参数秩和检验; 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗 4 周后, 观察组的总有效率明显高于对照组, 两组临床总有效率差异有统计学意义 (P < 0.05), 见表 2。

表 2 两组变应性鼻炎 130 例临床疗效比较/例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	65	25(38.46)	22(33.85)	18(27.69)	47(72.31)
观察组	65	32(49.23)	26(40.0)	7(10.77)	58(89.23)

注: 两组总有效率比较, $\chi^2=5.95, P=0.015$ 。

2.2 两组治疗前和治疗 4 周后尿中 LTE₄ 水平 治疗前, 观察组与对照组比较差异无统计学意义, 治疗 4 周后, 两组尿 LTE₄ 水平均显著低于治疗前 (P < 0.001)。治疗后, 对照组、观察组 TNF-α、IL-4、IL-6、IL-12 表达水平均出现显著下降, 组间相比, 采用复方木芙蓉涂鼻软膏的观察组 TNF-α、IL-4、IL-6、IL-12 表达量显著低于对照组, 差异有统计学意义 (均 P < 0.05)。见表 3。

2.3 活性化合物的筛选及其靶点预测 通过筛选, 共得到 9 个主要活性成分, 包括山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇、丁子香酮、2, 3, 8-三邻甲基鞣花酸等, 见表 4。通过变应性鼻炎靶点筛选, 得到 AR 相关靶点 3 715 个, 复方木芙蓉涂鼻软膏药物靶点基因 146 个, 并且得到复方木芙蓉涂鼻软膏治疗 AR 的潜在靶点 117 个, 其结果见图 1-Venn diagram。

2.4 靶点 PPI 网络、关键基因分析 将 117 个潜在靶点倒入 String 数据库, 进行蛋白互作分析, 最后使用 String 绘制软件构建复方木芙蓉涂鼻软膏蛋白质-

表 3 两组变应性鼻炎 130 例 LTE₄ 水平、血清炎症因子变化比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	LTE ₄ /(pg/μmol·Cr)	TNF-α/(ng/L)	IL-4/(ng/L)	IL-6/(ng/L)	IL-12/(ng/L)
对照组	65					
治疗前		130.23±63.72	3.48±0.36	28.72±5.38	14.39±2.13	28.12±6.72
治疗后		86.27±23.34	2.11±0.12	22.23±2.17	8.45±0.48	21.76±3.12
<i>t, P</i> 值		5.22, <0.001	29.11, <0.001	9.02, <0.001	21.93, <0.001	6.92, <0.001
观察组	65					
治疗前		133.23±65.21	3.51±0.36	29.12±5.23	15.21±2.16	27.98±7.02
治疗后		71.22±21.28	1.22±0.19	16.45±2.17	5.53±0.54	16.23±3.21*
<i>t, P</i> 值		7.29, <0.001	45.36, <0.001	18.04, <0.001	35.05, <0.001	12.27, <0.001
两组比较 <i>t, P</i> 值						
治疗前		0.27, 0.788	0.27, 0.786	0.08, 0.940	0.07, 0.785	0.08, 0.938
治疗后		3.84, <0.001	31.93, <0.001	15.19, <0.001	32.58, <0.001	9.96, <0.001

注: LTE₄ 水平为白三烯 E₄ 水平, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, IL-4 为白细胞介素-4, IL-6 为白细胞介素-6, 白细胞介素-12 为 IL-12。

表4 复方木芙蓉涂鼻软膏的9个主要活性成分

序号	分子编号	化合物名称	分子式
1	MOL000358	β -谷甾醇(beta-sitosterol)	C ₂₉ H ₅₀ O
2	MOL000211	丁香香萜(mairin)	C ₃₀ H ₄₈ O ₃
3	MOL000422	山柰酚(kaempferol)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
4	MOL005399	胡萝卜甙(alexandrin_qt)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆
5	MOL005853	2,3,6-O-三没食子酰甲基- β -D-吡喃葡萄糖甙(methyl-2,3,6-tri-O-galloyl- β -D-glucopyranoside)	C ₂₈ H ₂₆ O ₁₈
6	MOL005858	2,3,8-三邻甲基鞣酸(3,7,8-Tri-O-methylellagic acid)	C ₁₇ H ₁₂ O ₈
7	MOL005864	6-O-双没食子酰甲基- β -D-吡喃葡萄糖甙(methyl-6-O-galloyl- β -D-glucopyranoside)	C ₁₄ H ₁₈ O ₁₀
8	MOL001525	西托糖苷(daucosterol)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆
9	MOL000098	槲皮素(querctetin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₇

蛋白质相互作用(PPI)网络图,见图2。Degree值越大表示该靶点为AR疾病的关键靶点,与AR密切相关,选取Degree值前10的关键靶点,构建其关键靶点的PPI网络,见图3,4。前10个疾病靶点如下:AKT1、IL6、ALB、VEGFA、CASP3、JUN、MAPK8、PTGS2、MAPK1、MYC,表明前10个靶点在复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR过程中起关键性作用。

2.5 成分-靶点-通路网络构建 采用 Cytoscape 3.7.1 软件,构建了复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR成分-靶点-通路网络图,见图5。其中绿色为活性成分,紫色为化合物作用的靶点,其中作用靶点117个,提示这些蛋白可作为复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR的潜在靶点。

2.6 GO分析和KEGG通路富集分析 为解释复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR的作用机制,采用R语言对复方木芙蓉涂鼻软膏活性成分和AR共同靶点进行GO分析(图6),共获得117条GO生物学过程,其主要包括核受体活性、转录因子活性、类固醇激

素受体活性、细胞因子受体结合、细胞因子活性、血红素结合、四曲吡咯结合、氧化还原酶活性等,表明复方木芙蓉涂鼻软膏可以通过多种生物学调控过程发挥治疗AR的作用。

KEGG通路富集显示复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR关键基因靶点主要富集通路有108条,主要涉及流体剪切应力和动脉粥样硬化通路、糖尿病并发症AGE-RAGE信号通路、TNF信号通路、辅助性T细胞17信号通路、HIF-1信号通路、NF- κ B信号通路、甲型流感通路、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路等,根据 $P \leq 0.05$ 选取排名靠前的30条通路,见表5。

3 讨论

变应性鼻炎发生机制和辅助性T淋巴细胞亚群Th1/Th2平衡、炎症因子异常表达关系密切,炎症因子异常不仅在变应性病过程中具有关键作用,而且其对疾病预后有一定影响^[15]。在Th1/Th2平衡中,Th1主要释放Th1型细胞因子 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-2抑制Th2释放的炎症因子TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-12,

表5 复方木芙蓉涂鼻软膏治疗变应性鼻炎KEGG富集分析结果

通路名称	基因数	P值	通路名称	基因数	P值
流体剪切应力和动脉粥样硬化	25	5.88 $\times 10^{-22}$	糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路	24	2.68 $\times 10^{-24}$
PI3K-Akt信号通路	21	6.39 $\times 10^{-9}$	卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染	20	6.65 $\times 10^{-13}$
TNF信号通路	19	2.56 $\times 10^{-16}$	人巨细胞病毒感染	18	8.03 $\times 10^{-10}$
IL-17信号通路	17	3.56 $\times 10^{-15}$	MAPK信号通路	19	9.29 $\times 10^{-9}$
麻疹	17	2.84 $\times 10^{-12}$	乙型肝炎	17	3.74 $\times 10^{-11}$
甲型流感	17	8.28 $\times 10^{-11}$	HIF-1信号通路	16	7.36 $\times 10^{-13}$
丙型肝炎	16	2.16 $\times 10^{-10}$	EB病毒感染	16	8.91 $\times 10^{-29}$
恰加斯病	15	3.95 $\times 10^{-12}$	细胞凋亡	15	2.70 $\times 10^{-10}$
癌症中的蛋白聚糖	15	7.84 $\times 10^{-8}$	人瘤病毒感染	15	3.14 $\times 10^{-5}$
小细胞肺癌	14	1.34 $\times 10^{-11}$	Toll样受体信号通路	14	7.42 $\times 10^{-11}$
弓形体病	14	2.05 $\times 10^{-10}$	松弛素信号通路	14	1.38 $\times 10^{-9}$
非酒精性脂肪性肝病	14	1.01 $\times 10^{-8}$	肝癌	14	4.32 $\times 10^{-8}$
沙门氏菌感染	14	8.20 $\times 10^{-7}$	人T细胞白血病病毒1感染	14	1.15 $\times 10^{-6}$
前列腺癌	13	3.92 $\times 10^{-10}$	NF- κ B信号通路	13	9.52 $\times 10^{-10}$
破骨细胞分化	13	1.26 $\times 10^{-8}$	结核	13	7.19 $\times 10^{-7}$

注:KEGG京都基因与基因组百科全书,PI3K-Akt为磷脂酰肌醇3-激酶蛋白激酶b,TNF为肿瘤坏死因子,IL为白细胞介素,MAPK为丝裂原活化蛋白激酶,HIF-1为低氧诱导因子-1,NF- κ B为核因子 κ B。

从而控制机体的免疫应答。本研究治疗后,两组的TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-12均有显著下降,说明在治疗之后,病人体内炎症反应多得到有效抑制,进一步对组间数据对比发现,使用复方木芙蓉涂鼻软膏的观察组炎症抑制效果显著优于常规治疗的对照组,说明其具有抑制炎症反应的效果。并且药物可降低变应性鼻炎病人尿LTE₄水平,提示其一方面可能通过干预的生物合成或作用于白三烯(LTs)受体,抑制LTs的释放,从而降低对中性粒细胞、嗜酸粒细胞及单核细胞等的趋化作用,使作用于鼻腔黏膜的炎症介质、细胞因子的数量降低,炎性细胞聚集、浸润减少,从而达到减少鼻腔炎症反应的作用,从而达到缓解AR发作的目的。本研究中,将复方木芙蓉涂鼻软膏直接涂于病人鼻腔黏膜,药物成分可被鼻腔黏膜快速吸收,直接作用于鼻腔黏膜肥大细胞等致敏细胞,改善细胞功能,在达到快速缓解症状的同时,减少药物用量,避免不良反应发生。若将其涂抹于身体其他部位,其效果明显不如涂抹于鼻腔黏膜处。本研究治疗期间,观察组所有病人未见鼻腔黏膜损伤或黏膜功能减退者,说明将复方木芙蓉涂鼻软膏直接涂于病人鼻腔黏膜具有较高的安全性。而长期大量使用丙酸氟替卡松等激素类药物则易导致声嘶、鼻衄等多种不良反应。

通过筛选,共得到9个主要活性成分,其中槲皮素可抑制一氧化氮(NO)、前列腺素D2(PGD2)、环氧化酶-2(COX-2)的水平,并通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路发挥抗炎作用^[16];山柰酚能够有效降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶-4(NOX4)、吞噬细胞NADPH氧化酶的一个亚单位p67^{phox}蛋白的表达量,从而发挥抗氧化作用^[17]。胡萝卜甙功能广泛,具有良好的抗肿瘤、抗氧化、抗炎等作用^[18]。2,3,6-O-三没食子酰甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷、6-O-双没食子酰甲基- β -D-吡喃葡萄糖苷、2,3,8-三邻甲基鞣花酸是地榆中糖苷类成分,有研究表明,有研究发现地榆中的抗炎活性物质是糖苷类化合物,能显著降低IL-1 β 水平,升高IL-10水平,且明显下调NF- κ B蛋白活性,具有明显的抗炎效果^[19-20]。

变应性鼻炎是变应原进入人体后,经巨噬细胞等抗原呈递细胞处理后,产生IgE抗体,附着于肥大细胞等的细胞膜上,因而使鼻黏膜致敏。当变应原再次进入人体时,与IgE结合,使肥大细胞膜变构,释放出大量生物活性介质如组胺、白三烯、嗜酸性粒细胞趋化因子、血小板活化因子、TNF- α 、IL-4、IL-6及IL-12等^[21]。本研究治疗后,观察组的总有效率明显高于对照组,说明复方木芙蓉涂鼻软膏治疗变

应性鼻炎可有效改善病人临床症状。丙酸氟替卡松可经抑制白细胞、巨噬细胞等释放细胞因子,发挥抗过敏、抗炎作用,达到缓解临床症状的目的。与丙酸氟替卡松治疗变应性鼻炎相比较,复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR机制更加复杂。网络药理学研究表明,复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR可能是通过PTGS2、IL-6、MAPK1、VEGFA等关键靶点发挥作用,其中PTGS2与炎症和有丝分裂发生相关的前列腺素生物合成有关,MAPK蛋白激酶调控着炎症反应等多种重要的细胞生理/病理过程,其中P38MAPK/NF- κ B通路是经典的炎症免疫通路,是一种重要的炎症调控因子^[22-23]。复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR可能参与调控AGE-RAGE、TNF、IL-17炎症因子通路等多条通路信号,通过控制其中炎性因子的释放、激素的水平、Th1/Th2平衡来对AR起治疗作用。本研究的临床研究也证实,复方木芙蓉涂鼻软膏可降低AR病人TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-12炎性因子水平,从而改善其症状。本研究因治疗时间相对较短,所得结果可能存在一定偏差。

综上所述,采用网络药理学结合临床研究,初步阐明了复方木芙蓉涂鼻软膏治疗AR的作用机制,可能是通过作用于PTGS2、IL-6、MAPK1等靶点参与调控AGE-RAGE、TNF、IL-17等信号通路,发挥控制炎症的作用,从而控制AR的发生,此为后续复方木芙蓉涂鼻软膏的药理机制分析和实验验证提供了理论支撑。

(本文图1~6见插图1-7)

参考文献

- [1] 薄全,胡蓉,郭裕.变应性鼻炎中医体质及治疗概况[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(3):113-118.
- [2] 黄嘉莉,杨淑荣.变应性鼻炎中信号传导通路的研究进展[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2020,34(4):125-129.
- [3] 潘旭,张雄.变应性鼻炎从脾论治辨析[J].中国中医急症,2021,30(3):472-475.
- [4] 黄丽燕,江坚,郑妮娅.养阴清肺汤联合复方木芙蓉涂鼻软膏外涂治疗干燥性鼻炎的临床观察[J].中国民间疗法,2020,28(2):53-55.
- [5] 雷磊.苗药复方木芙蓉涂鼻软膏联合丙酸氟替卡松鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎的疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(63):205-206,208.
- [6] 张家燕,易志刚.复方木芙蓉涂鼻软膏联合抗感颗粒治疗婴幼儿急性鼻炎的临床疗效分析[J].中医耳鼻喉杂志,2019,9(2):90-92.
- [7] 李振斌,沈刚,王江瑞.苗医药在我国医药大健康产业中的应用现状[J].中国民间疗法,2019,27(20):15-17,46.
- [8] 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.变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,51(1):6-24.
- [9] 刘大新.中医临床诊疗指南释义·耳鼻咽喉疾病分册[M].北

- 京:中国中医药出版社,2015.
- [10] 屈卫龙, 乔楠, 张弛, 等. 疏肝利胆汤治疗急性结石性胆囊炎的疗效及网络药理学机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 76-81.
- [11] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSPT: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [12] 陈雪莹. 基于网络药理学的癭肿消软膏外敷治疗结节性甲状腺肿机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [13] 徐克菲, 任雪雯, 李元文, 等. 基于网络药理学研究探索复方紫草油治疗肛周湿疹的作用机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3014-3019.
- [14] 任雪雯, 李元文, 蔡玲玲, 等. 复方紫草油治疗唇炎机制的网络药理学研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(14): 2036-2042.
- [15] BERNSTEIN DI, SCHWARTZ G, BERNSTEIN JA. Allergic rhinitis: mechanisms and treatment[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2016, 36(2): 261-278.
- [16] 王婷婷, 冷承浩, 郭昆鹏, 等. 槲皮素对小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的防治作用及 IKK/NF- κ B/I κ B 信号通路机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 53-57.
- [17] 于雪, 苏聪平, 王旭, 等. 山柰酚和芒柄花黄素对 H9c2 细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 154-156.
- [18] 王翔鹏, 武璐璐, 李丽丽, 等. 胡萝卜苷药理作用研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 722-724.
- [19] 李娃, 杨春娟, 成聪聪, 等. 基于网络药理学技术的中药地榆活性成分及药理作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(7): 1336-1345.
- [20] 叶招尧, 阎澜, 李洪娇, 等. 中药地榆的药理作用及临床应用研究进展[J]. 药学服务与研究, 2015, 15(1): 47-50.
- [21] 戚媛媛, 韩秀丽, 王旗旗, 等. 基于网络药理学探析补中益气汤治疗变应性鼻炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(20): 2987-2991, 2998.
- [22] NAPETSCHNIG J, HAO W. Molecular basis of NF- κ B signaling[J]. Annual Reviews, 2013, 42: 443-468.
- [23] 朱桂军, 孟志强, 刘丽霞, 等. DATS 通过 p38MAPK 通路抑制 LPS 诱导的小鼠 MH-S 细胞 TNF- α 及 IL-1 β 表达[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(9): 1303-1307.

(收稿日期: 2021-11-17, 修回日期: 2022-01-06)

引用本文: 叶丹, 朱珊, 闫抗抗, 等. 陕西省医疗机构药师在抗菌药物规范化管理中的参与度及感知障碍研究[J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 179-184. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.039.

◇ 医院药学 ◇



陕西省医疗机构药师在抗菌药物规范化管理中的参与度及感知障碍研究

叶丹¹, 朱珊², 闫抗抗^{1,2}, 常捷², 方宇², 计文婧²

作者单位: ¹西安市第三医院药剂科, 陕西 西安 710018; ²西安交通大学药学院, 陕西 西安 710061

通信作者: 计文婧, 女, 副教授, 研究方向为药品安全与合理使用, Email: wenjing.ji@xjtu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目(71974156); 陕西省重点研发计划项目(2019SF-198)

摘要: **目的** 旨在明确陕西省医疗机构药师在抗菌药物规范化管理工作中的参与现状以及障碍因素。**方法** 于2020年6—7月采用横断面、匿名、问卷星设计的在线调查方法, 对陕西省的医疗机构药师开展问卷调查。主要通过省医疗机构细菌耐药监测网、抗菌药物使用监测网、省/市药学会以及医疗机构内药师的微信群邀请药师填写问卷。**结果** 在423名调查对象中, 超过90%认为实施抗菌药物规范化管理非常重要, 可以促进抗菌药物处方更加合理, 有助于控制细菌耐药, 可减少抗菌药物过度使用。近一半的药师主要参与了抗菌药物处方、问题处方干预, 以及对处方及医嘱的点评。主要的障碍因素包括工作的时间有限(57.92%)、药师和临床医生缺乏有效沟通(57.21%), 以及药师对抗菌药物治疗方案掌握有限(48.94%)。药师参与度得分与性别、年龄、受教育程度、职称水平以及工作年限均存在相关。**结论** 医疗机构药师普遍认为抗菌药物规范化管理工作非常重要, 未来研究和策略制定应考虑如何克服时间有限、缺乏沟通等障碍因素, 提升药师参与度。

关键词: 抗菌药; 药物疗法管理; 药学服务; 药师; 参与度; 感知障碍

Antimicrobial stewardship programs: a cross-sectional survey of involvement and perceived barriers among hospital pharmacists in health institutions of Shaanxi Province, China

YE Dan¹, ZHU Shan², YAN Kangkang^{1,2}, CHANG Jie², FANG Yu², JI Wenjing²

Author Affiliations: ¹Department of Pharmacy, Xi'an NO.3 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710018, China;

²School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: **Objective** To clarify the status quo and obstacle factors of pharmacists' participation in antimicrobial stewardship (AMS) programs in health institutions of Shaanxi Province. **Methods** A cross-sectional, anonymous, online questionnaire survey was