

【Abstract】Objective To explore the mechanism of Sijiqing in the treatment of bronchial asthma through network pharmacology, molecular docking simulation and in vitro cell experiments. **Methods** The active ingredients and related targets of Sijiqing were retrieved and screened in the TCMSP database, the targets related to anti-inflammatory were obtained by searching in OMIM and GeneCards databases, the intersecting targets were screened and the Venn diagram was drawn. Network topology structure analysis was performed using Cytoscape 3.8.2 software, and a "traditional Chinese medicine-active ingredient-target-disease" network diagram was drawn. The common gene targets were uploaded to the STRING database to establish a protein-protein interaction (PPI) network diagram of drug target proteins and disease target proteins. The binding energy of core targets and related compounds was obtained through molecular docking technology. A RAW264.7 cell inflammation model was established, and the effect of Sijiqing on the activity of RAW264.7 cells was detected by MTS method. The effect on NO signaling pathway was studied by Griess reagent method, and the effect of Sijiqing on inflammatory factors interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in cell supernatant was detected by ELISA method. **Results** The results of network pharmacology showed that the core components of Sijiqing were sitosterol, quercetin, kanfenol, stigmasterol, pomeolic acid acetate, etc., and the core targets were IL4, STAT, TNF, IL6, INFG, etc. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis showed that the main signaling pathways included MAPK and NF- κ B. The molecular docking results showed that the binding affinities of the core components kaempferol and quercetin of Sijiqing to target molecules were less than -4 kcal/J. The results of cell experiments verified that Sijiqing could significantly reduce the expression of NO, IL-6 and TNF- α in inflammatory cells. **Conclusion** Sijiqing can improve the inflammatory response of inflammatory cells through the core targets represented by IL-6 and TNF- α and key pathways such as NO.

【Keywords】 Sijiqing; Bronchial asthma; Network pharmacology; Molecular docking; In vitro experiment; Inflammatory factors

支气管哮喘（简称哮喘）是由多种细胞参与，表现为反复性胸闷、气喘、咳嗽等症状的一种慢性炎症性疾病。气道炎症在哮喘发病机制中扮演着重要角色，哮喘炎症有许多细胞参与其中，包括 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、上皮细胞、肥大细胞等^[1-2]。其发病机制与免疫调节的失衡、炎性介质的释放有关，因此，抑制炎症的产生对支气管哮喘具有一定的防治作用^[3-4]。

四季青为冬青科植物冬青 (*Ilex chinensis* Sims) 的干燥叶，具有清热解毒、凉血止血等功效，临床上常应用于肺热咳嗽、咽喉肿痛、热淋、泻痢和水火烫伤等证候治疗^[5-6]。现代植物化学研究表明，四季青的化学成分以酚酸类化合物和三萜类化合物为主，包含黄酮类、甾体、鞣质和胡萝卜苷等，同时，现代药理研究也显示四季青具有抗菌、抗炎等作用^[7-8]。目前有关四季青抗炎作用的研究较为有限，四季青干预支气管哮喘的作用机制尚未明确。本研究基于网络药理学和分子对接探究四季青有效成分与各生物靶点之

间的相互作用，并进行体外实验验证，以期为四季青的开发利用提供依据。

1 资料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞

RAW264.7 细胞（小鼠单核巨噬细胞白血病细胞，ATCC 细胞库，中国医学科学院药物研究所赠送）。

1.1.2 药品与试剂

四季青购自江西国都中药饮片公司，由乌鲁木齐市第一人民医院煎药室制备；脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）（美国 Sigma 公司，批号 0000153963）；胎牛血清（美国 Gibco 公司，批号 2409126CP）；1640 培养基（美国 Gibco 公司，批号 2851825）；亚硝酸盐还原试验试剂（Griess 试剂）（美国 Promega 公司，批号 0000231725）；MTS（美国 Promega 公司，批号 0000240768）；小鼠 TNF- α ELISA 试剂盒（美国 eBioscience 公

司, 批号 WP0380408255); IL-6 ELISA 试剂盒 (美国 eBioscience 公司, 批号 PA04ZZPH8715); 二甲基亚砜 (DMSO) (赛维尔生物公司, 批号 GP2409013)。

1.1.3 仪器

DSY2000X 倒置荧光显微镜 (重庆澳浦光电技术有限公司); BPN-CH 型 CO₂ 培养箱 (上海一恒科学仪器有限公司); RT-6100 型酶标仪 (深圳雷杜生命科学仪器有限公司); 多管架自动平衡离心机 TDZ5-WS 型 (上海卢湘仪离心机仪器有限公司); 微量移液器 (Gilson)。

1.2 网络药理学

1.2.1 四季青化学成分筛选及相关靶点预测

以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为条件, 基于 TCMSP 数据库 (<https://www.91tcmsp.com/>) 筛选获得中药四季青的活性成分和相关靶点。在 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进一步分析处理, 剔除非人源基因、无效靶点和重复靶点, 最后筛选出标准化的基因名称^[9-10]。

1.2.2 支气管哮喘的相关靶点获取

以“anti inflammation”为关键词, 分别在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库中进行检索, 筛选出与支气管哮喘有关的抗炎相关靶点, 在 Microsoft Excel 2019 软件中进行整合, 去除重复基因, 通过 Uniprot 数据库进行校正, 得到抗炎相关靶点基因信息。在 GeneCards、OMIM 数据库中分别输入关键词“bronchial asthma”进行检索, 得到抗支气管哮喘相关靶点, 在 Microsoft Excel 2019 软件中进行整合, 剔除重复基因, 最后通过 Uniprot 数据库进行数据规范化, 得到抗支气管哮喘相关靶点基因信息。取二者共有靶点, 得到抗炎抗支气管哮喘相关靶点基因信息。

1.2.3 筛选交集靶点

将获得的中药药物靶点和疾病靶点汇总, 筛选交集靶点, 利用在线平台 (<https://bioinfo.gp.cnbcsc.es/tools/venny/>) 绘制韦恩图。

1.2.4 “药物-靶点-疾病”蛋白互作网络构建

物种设置为“Homo sapiens”, 构建药物靶蛋白与疾病靶蛋白的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 将共有

基因靶点上传至 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 将最低相互作用评分设定为 0.4, 其余参数均维持默认状态, 将数据保存为 TSV 文件格式, 导入 Cytoscape 3.8.2 软件进行可视化。使用 CytoHubba 插件评估调控网络的拓扑结构, 筛选出四季青治疗支气管哮喘的核心靶点。

1.2.5 通路分析与富集分析

将四季青与支气管哮喘交集基因上传至 DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>), OFFICIAL_GENE_SYMBOL 为基因标识符, Homo Sapiens 为物种设置, 进行京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 和基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能通路富集分析, GO 功能从生物过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cell components, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 三方面阐述四季青在治疗支气管哮喘信号通路中的作用, 预测四季青治疗支气管哮喘主要基因功能富集过程和信号通路及作用机制。

1.2.6 分子对接验证

利用分子对接技术评估四季青活性成分及其对应靶点之间的结合效能。基于 PPI 网络中 MCC 算法得出的重要性排名情况, 选择四季青核心成分作用于支气管哮喘的靶点进行分子对接。从 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取化合物的三维结构 sdf 格式文件。将关键靶点作为受体, 从 RCSB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载受体对应的 pdb 格式文件, 在 Autodock Tools 1.2.7 软件中进行对接, 统计记录对接分数。

1.3 四季青水提取物的制备

称取四季青干燥叶 300 g, 用纱布包好, 放入煎锅中加入 6 000 mL 蒸馏水, 浸泡 30 min 后开始煎煮, 先用武火煮沸, 后调至文火煎煮 60 min, 倒入干燥器皿中, 残渣再加入 3 000 mL 蒸馏水, 再次煎煮 60 min 后倒出, 合并两次药液, 继续浓缩至 150 mL, 得到四季青水煎液, 其生药浓度为 2 000 mg/mL。

1.4 细胞实验

1.4.1 细胞处理分组及加药

将细胞随机分组为空白对照组、正常对照组、LPS 模型组、样品组。除空白对照组外, 其余三组取对数生长期的 RAW 264.7 细胞悬液于 37 °C、5% CO₂, 10% 胎牛血清 1640 培养基中培

养,以 180 μL (3×10^4 个/孔)接种于 96 孔培养板内,空白对照组取 180 μL 培养基于 96 孔板内,孵育 18~24 h。四季青水提取物采用 DMSO 进行初步溶解,溶解后初始浓度为 100 mg/mL。空白对照组、正常对照组每孔加培养基 20 μL ; LPS 模型组每孔加 10 μL LPS 和 10 μL 培养基;样品组每孔加 10 μL 四季青水提取物,再加入 10 μL LPS,使每孔体积为 200 μL ,药物的给药剂量分为 2 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 、50 $\mu\text{g/mL}$,药物与细胞充分作用 24 h 后取细胞上清液进行相关指标检测^[11-12]。

1.4.2 细胞活性检测

将细胞与药物共同孵育 24 h 后,采用 MTS 法检测细胞活力。每实验孔加入 MTS 混合液 10 μL ,放入培养箱中继续培养 4 h,待显色后将细胞板置于酶标仪 490 nm 波长处检测各孔的吸光值(optical density, OD)。

细胞存活率 = (样品组 OD_{490 nm} - 空白孔培养板 OD_{490 nm}) / (正常对照组 OD_{490 nm} - 空白孔培养板 OD_{490 nm}) $\times$ 100%。

1.4.3 细胞上清液中 NO 测定

细胞与药物共同孵育 24 h 后,采用 Griess 试剂检测 NO 值,根据说明书制作标曲;取一个新的细胞培养板,将各实验组分别取 100 μL 细胞上清液置于细胞板中,联合使用磺胺溶液与 N-萘乙二胺盐酸各 50 μL ,静置 15 min 后,检测各样品组在 540 nm 波长处的 OD^[10]。

1.4.4 细胞上清液中炎症因子 TNF- α 、IL-6 检测

采用 TNF- α 试剂盒检测细胞上清液中的炎症因子 TNF- α ,将细胞与四季青作用 24 h 后,每实验孔吸取 20 μL 细胞上清液后将上清液稀释 150 倍,按 TNF- α 试剂盒说明书进行操作,于 450 nm 波长处检测各实验孔的 OD。采用 IL-6 试剂盒检测细胞上清液中的炎症因子 IL-6,将细胞与四季青相互作用 24 h 后,每孔吸取 50 μL 细胞上清液后将上清液稀释 10 倍,按 IL-6 试剂盒说明书进行实验,置于酶标仪 450 nm 波长处检测各孔的 OD。

1.5 统计分析

细胞上清液的相关细胞因子水平均采用 SPSS 28.0 软件进行分析,计量资料采用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四季青治疗支气管哮喘作用靶点预测

本研究通过 TC MSP 数据库检索,得到四季青中槲皮素、槲非醇、 β -谷甾醇、豆甾醇、醋酸坡模酸等成分。将各成分的靶点整合,去重后共有 190 个靶点。以 relevance > 5 为标准筛选,将 Genecards 数据库中得到的靶点与 OMIM 数据库获得的靶点整合在一起后去除重复值,共获得抗炎相关靶点 1 904 个,抗支气管哮喘靶点 671 个,二者重复靶点 498 个作为疾病靶点。将上述“药物-疾病”靶点相互映射,显示出 73 个中药四季青可能作用于疾病的靶点(图 1)。进一步将上述靶点利用 Cytoscape 软件进行可视化,创建“药物-成分-靶点”关系的网络图(图 2)。

2.2 共同靶点 PPI 网络构建

将韦恩图取得的交集靶标导入 STRING 数据库,获得 PPI 网络,共计 73 个蛋白节点和 1 143 条边(图 3-A)。节点之间的连线即为边,表示两者存在相互作用。不同颜色对应不同的相互作用类型。进一步导入 Cytoscape 3.8.2 软件进行可视化(图 3-B),直径越大、颜色越深代表该蛋白在这些蛋白的互作网络中越关键。利用 cyto-hubba 插件,按照 degree 值筛选排名前 10 的靶点作为核心靶点,见图 3-C。

2.3 GO 和 KEGG 富集分析

为探讨四季青在支气管哮喘治疗中的潜在分

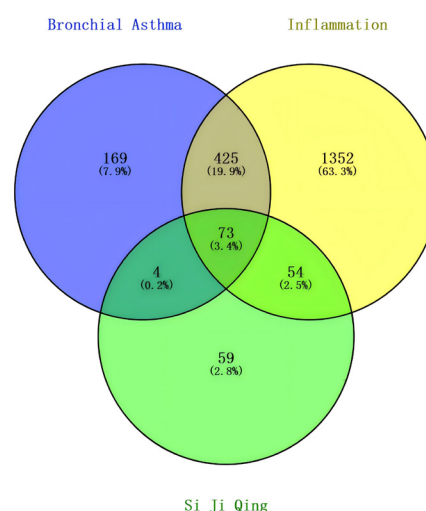


图1 中药靶点与疾病靶点韦恩图

Figure 1. Venny diagram of the targets of traditional Chinese medicine and disease targets

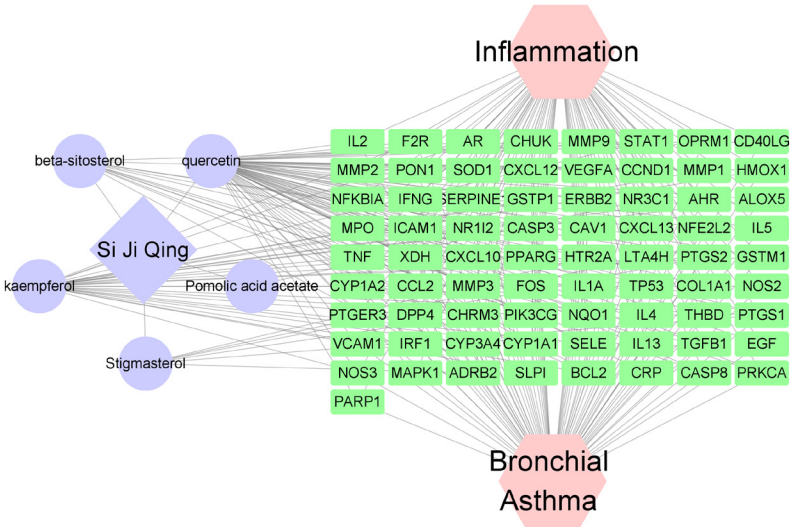


图2 药物-成分-靶点网络图
Figure 2. Network diagram of drug-ingredient-target

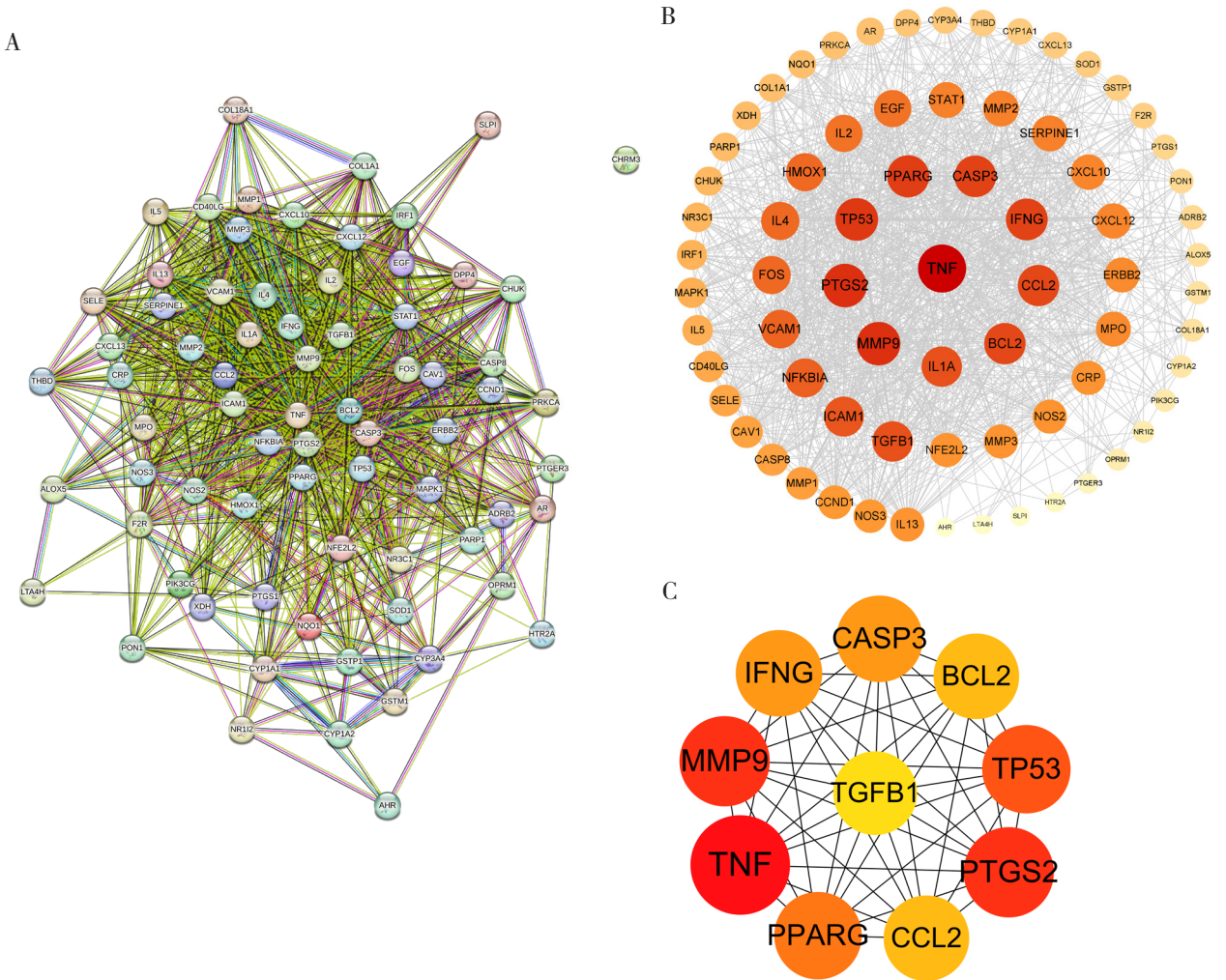


图3 共同靶点蛋白质-蛋白质相互作用网络的构建及可视化

Figure 3. Construction and visualization of the PPI network of the common targets

注：A. STRING数据库获得的蛋白互作关系；B. 蛋白质-蛋白质相互作用图；C. 核心靶点蛋白质-蛋白质相互作用图。

子机制，在 DAVID 数据库分析了疾病中的生物学过程和分子功能中涉及的重叠靶点。共检索出 539 个 GO，包括 423 个 BP、36 个 CC 和 80 个 MF。根据 *P* 值选择每个类别的前 10 个项目进行可视化（图 4-A）。对 KEGG 通路富集的 136 个信号通路进行了分析，选取 20 个相关信号通路

进行可视化（图 4-B）。

2.4 分子对接结果

将上述筛选出的主要活性成分堪非醇、槲皮素与其靶点进行分子对接，对接亲和力越低，成分与靶点发生的可能性越大，见表 1。2 个分子分别与靶点结合均较好，化合物与靶点的结合能

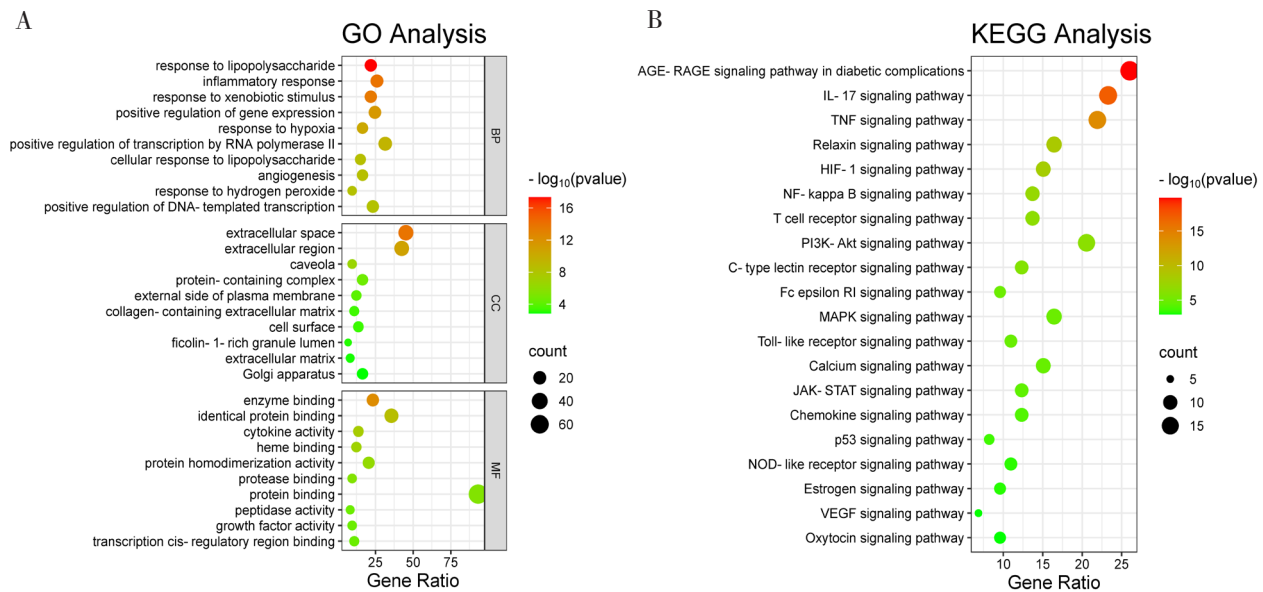


图4 基因本体论和京都基因与基因组百科全书分析

Figure 4. Analysis of Gene Ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

注：A. 基因本体论富集分析气泡图；B. 京都基因与基因组百科全书富集分析气泡图。

表1 分子对接结合能

Table 1. Molecular docking binding energies

活性成分	靶点	结合能 (kcal/J)
堪非醇	IL-6	-4.30
	IL-4	-4.93
槲皮素	TNF	-5.29
	IFNG	-5.84

均处于 -4.30 kcal/J 以下，其最低值为 -5.84 kcal/J，由此推断这些蛋白质具有化合物潜在结合靶点的潜力。对结合能结果进行可视化，见图 5。

2.5 四季青对细胞活力和细胞分泌NO浓度的影响

RAW264.7 细胞经过四季青水提取物作用 24 h 后，未出现细胞毒性。经 1 $\mu\text{g/mL}$ LPS 刺激后，巨噬细胞 RAW264.7 能够释放出大量的 NO，与正常对照组相比有显著差异 ($P < 0.01$)，实验结果表明，四季青水提取物可以不同程度地抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO 的释放，当四季青浓度梯度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 、2 $\mu\text{g/mL}$ 时，

对细胞无毒性（图 6），且对 LPS 刺激 RAW264.7 细胞释放的 NO 具有显著的抑制作用 ($P < 0.01$)，见图 7。

2.6 四季青水提取物对LPS诱导RAW 264.7 细胞炎症因子TNF- α 、IL-6释放的影响

与正常细胞比较，LPS 可以明显促进 RAW264.7 细胞炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的分泌 ($P < 0.01$)。不同浓度四季青水提取物 (2 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 、50 $\mu\text{g/mL}$) 能够抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞释放炎症因子 TNF- α 和 IL-6，并且具有显著的浓度依赖性，见图 8、图 9。

3 讨论

支气管哮喘是一种常见的慢性呼吸道疾病，其核心病理机制为气道慢性炎症，炎症与多种免疫细胞、炎症介质和细胞因子相互作用，这是机体一个重要的自身防御过程，但是如果长期或者过度存在，将会造成自身免疫性疾病，是慢性疾病发病机制中的一个重要危险因素 [13-15]。四季青

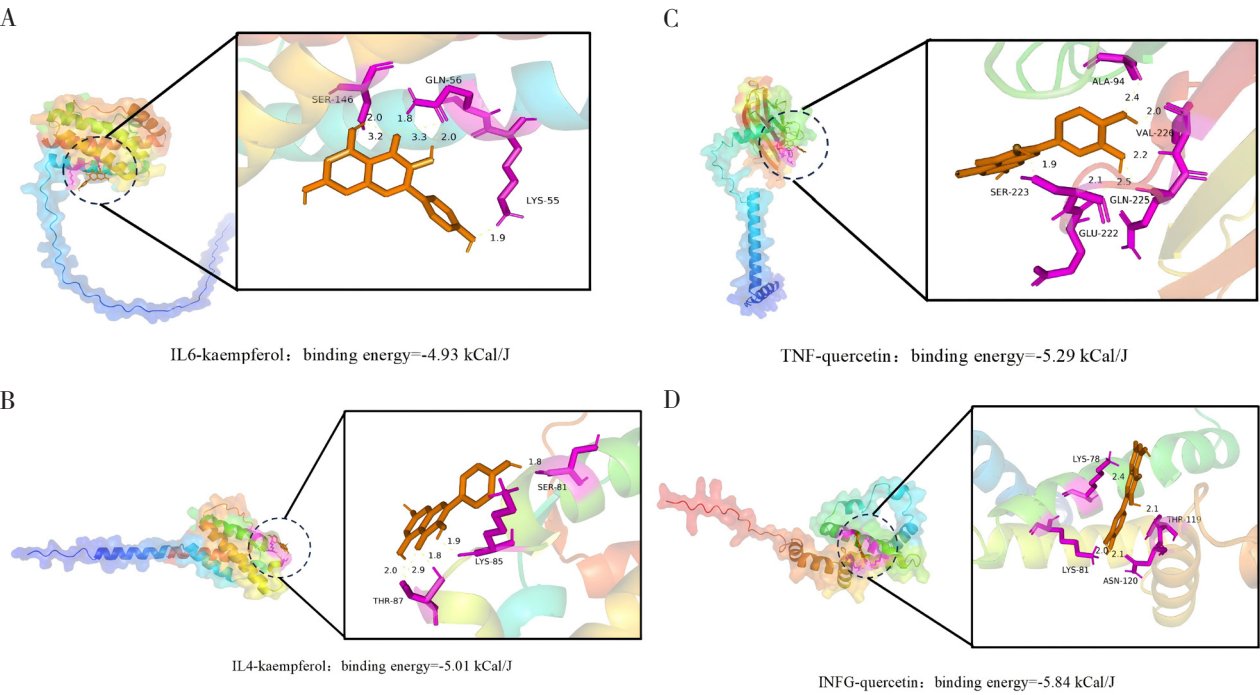


图5 分子对接结果

Figure 5. Results of molecular docking

注：A. 槲皮素与IL-6；B. 槲皮素与IL-4；C. 槲皮素与TNF；D. 槲皮素与IFNG。

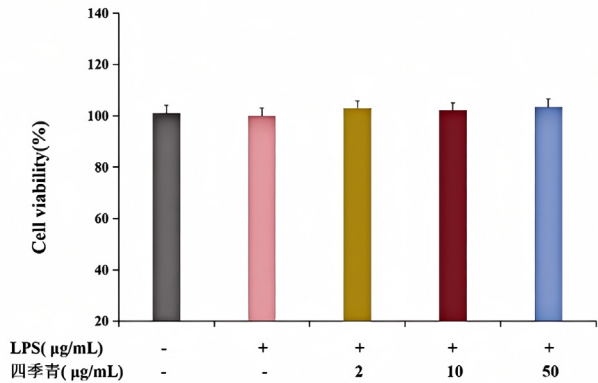


图6 细胞活力

Figure 6. Cell viability

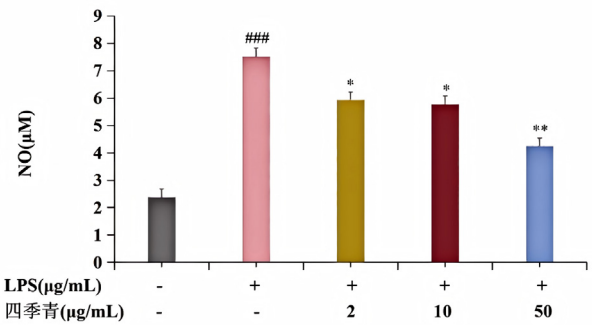


图7 NO浓度

Figure 7. The potency of NO

注：与正常对照组比较，### $P < 0.001$ ；与LPS组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

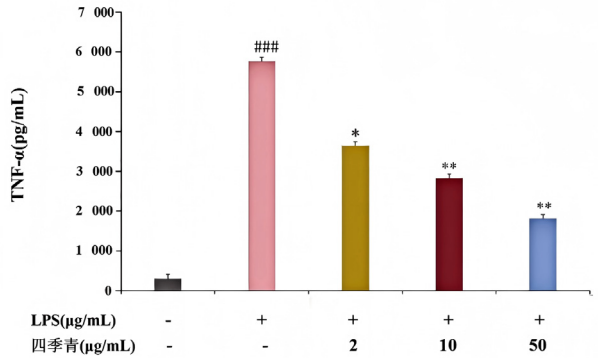


图8 TNF-α浓度

Figure 8. The potency of TNF-α

注：与正常对照组比较，### $P < 0.001$ ；与LPS组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

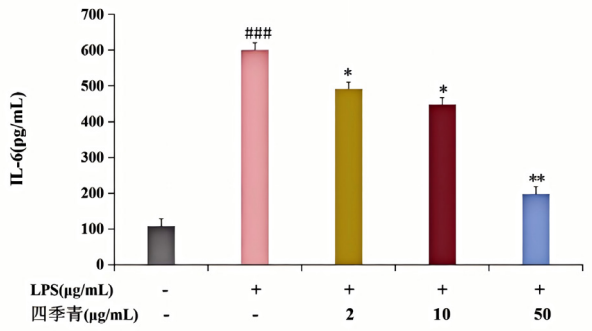


图9 IL-6浓度

Figure 9. The potency of IL-6

注：与正常对照组比较，### $P < 0.001$ ；与LPS组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

作为一种观赏性植物,同时具有抗菌、抗炎的特性,《中国药典(2020 版)》明确记载四季青可用于治疗肺热咳嗽、咽喉肿痛、皮肤溃疡等,体现了其药用活性^[5,16-17]。

本研究通过网络药理学和分子对接技术初步预测了四季青与支气管哮喘之间的密切联系。网络药理学分析发现,四季青的核心成分包括槲皮素、槲非醇、 β -谷甾醇、豆甾醇、醋酸坡模酸等。有研究表明,槲皮素、 β -谷甾醇具有改善气道炎症的作用^[18]。四季青治疗支气管哮喘的核心靶点包括 IL-2、CHUK、TNF- α 、IL-6、IL-4、IFNG 等。研究发现,TNF- α 、IL-6、IL-4、IFNG 参与了哮喘的气道炎症,能够抑制炎症因子的释放,对支气管哮喘具有防治作用^[19-21]。

PPI 网络分析结果表明,四季青的有效成分主要作用于 IFNG、TNF、MMP-9、TGF- β 1、CASP3、BCL2、TP53、PTGS2、CCL2、PPARG 多个核心靶点,其中 TNF、MMP-9 可能是四季青治疗支气管哮喘的关键靶点。有研究表明,激活 TNF/MMP-9 信号通路会使 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达上调,引起气道炎症和气道高反应性,从而导致支气管哮喘病情加重^[22]。槲皮素可以抑制氧化应激反应对肺组织的损伤,从而减轻炎症反应。

KEGG 通路分析结果表明,P53、TNF 信号通路可能是四季青治疗支气管哮喘的靶点,在调节细胞周期方面,P53 信号通路具有核心作用,其中关键基因 TP53 可干扰抗凋亡因子与铜的结合,从而使促凋亡蛋白从线粒体中释放,导致肺组织细胞凋亡。P53 可以通过激活 TNF- α 和 TNF 相关的凋亡诱导配体的转录和信号传导来促进细胞凋亡^[23]。有研究发现,槲皮素可以通过调节 P53 信号通路,抑制肺细胞的凋亡,从而延缓支气管哮喘的发病^[24]。

体外细胞实验发现,四季青对 NO 及炎症因子 TNF- α 、IL-6 具有一定的抑制作用。有研究表明,促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6,以及效应分子 NO 在炎症性疾病的发展过程中起着重要作用,TNF- α 、IL-6 参与了先天性免疫和自身免疫性疾病,而高浓度的 NO 可以导致氧化损伤和自身免疫性疾病^[25-26]。另有研究显示,相对于正常受试者而言,支气管哮喘患者呼出的 NO 浓度相对较高,NO 水平的升高和氧化应激的增强可能导致

强过氧亚硝酸根的形成,从而导致支气管气道中的蛋白质亚硝基化,最终导致气道炎症^[26-27]。因此,抑制 NO 的产生和炎症因子的释放对炎症性疾病具有一定的治疗作用。抑制巨噬细胞过量分泌 NO 可以起到预防炎症性疾病的作用^[27]。本研究通过用 LPS 刺激巨噬细胞 RAW264.7 建立细胞炎症模型,四季青作用于炎症细胞模型后可以抑制由 LPS 刺激 RAW264.7 细胞释放的 NO,并且具有剂量依赖性,说明四季青水提取物具有抑制炎症介质 NO 生成的作用,对炎症性疾病具有一定的治疗效果。TNF- α 是 TNF 家族中最重要的促炎因子,与自身免疫性疾病、感染、肿瘤等疾病相关,主要由巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞产生,在免疫应答、炎症等生理和病理过程中发挥着关键作用^[28-29]。IL-6 在炎症性疾病、感染性疾病、免疫性疾病等中发挥着重要作用,是促炎反应的核心介质^[30-31]。本研究结果表明,四季青提取物对 TNF- α 和 IL-6 炎症因子的分泌具有一定的抑制作用,并且具有剂量依赖性,通过抑制炎症介质的释放来改善炎症反应。

综上所述,本研究通过网络药理学及体外细胞实验对四季青提取物抗支气管哮喘作用机制进行了初步探究,发现四季青可以抑制炎症因子的释放,为后续研究四季青对支气管哮喘和其他肺部疾病防治机制提供了理论基础。本研究仍存在一定局限性,主要通过公开数据库进行分析,而药物与炎症细胞的作用机制需进一步通过临床试验加以验证。

参考文献

- 1 娄南南,郭晶,马香,等.不同给药方案对治疗儿童咳嗽变异性哮喘的临床效果分析[J].数理医药学杂志,2024,37(6): 418-424. [Lou NN, Guo J, Ma X, et al. Clinical effect analysis of medication regimens on the treatment of cough variant asthma in children[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(6): 418-424.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202403150.
- 2 Lin Z, Yuan L, Zhang C, et al. Association of bronchial asthma with lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2024, 23(4): 347-356. DOI: 10.18502/ijaai.v23i4.16209.
- 3 Li M, Zhong X, Xu WT. Substance P promotes the progression of bronchial asthma through activating the PI3K/AKT/NF- κ B pathway mediated cellular inflammation and pyroptotic cell death in bronchial epithelial cells[J]. Cell Cycle, 2022, 21(20): 2179-2191. DOI: 10.1080/15384101.2022.2092166.
- 4 Al-Beltagi M, Bediwy AS, Saeed NK, et al. Diabetes-inducing

- effects of bronchial asthma[J]. World J Diabetes, 2025, 16(1): 97954. DOI: [10.4239/wjd.v16.i1.97954](https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i1.97954).
- 5 国家药典委员会. 中国药典 2020 版一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 104.
 - 6 杜伟, 黄文涛, 罗金萍, 等. 四季青水提液对慢性变应性接触性皮炎大鼠 AIM2/Caspase-1 炎症小体的影响 [J]. 西南大学学报 (自然科学版), 2021, 43(2): 63-69. [Du W, Huang WT, Luo JP, et al. Effect of Ilicis chinensis folium water extract on the inflammatory bodies of AIM2/Caspase-1 in rats with chronic allergic contact dermatitis[J]. Journal of Southwest University (Natural Science Edition), 2021, 43(2): 63-69.] DOI: [10.13718/j.cnki.xdzk.2021.02.009](https://doi.org/10.13718/j.cnki.xdzk.2021.02.009).
 - 7 范小艳, 廖黎, 朱洁, 等. 基于网络药理学探讨四季青有效成分作用机制 [J]. 中药与临床, 2021, 12(1): 15-18. [Fan XY, Liao L, Zhu J, et al. Study of mechanism of active components of Sijiqing based on network pharmacology[J]. Pharmacy and Clinics of Chinese Materia Medica, 2021, 12(1): 15-18.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-926X.2021.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-926X.2021.01.004).
 - 8 张玉梅, 李春华, 盛秀涛. 中药四季青的化学成分研究 [J]. 吉林中医药, 2010, 30(3): 252-253. [Zhang YM, Li CH, Sheng XT. Study on the chemical components of the traditional Chinese medicine "Sijiqing"[J]. Jilin Journal of Chinese Medicine, 2010, 30(3): 252-253.] DOI: [10.13463/j.cnki.jlzyy.2010.03.036](https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2010.03.036).
 - 9 姚聂尘轩, 余友媛, 许存宾. 基于网络药理学和分子对接探讨虫茶中活性成分调控糖尿病的作用机制 [J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(2): 110-120. [Yao NCX, Yu YY, Xu CB. The mechanism of the active ingredients in insect tea to regulate diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(2): 110-120.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202409035](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202409035).
 - 10 史永彬. 肉桂对鸡生产性能和肠道黏膜形态及肠道菌群的影响 [D]. 南宁: 广西大学, 2023. [Shi YB. Effects of cinnamon on the performance, intestinal mucosal morphology, and gut microbiota in chickens[D]. Nanning: Guangxi University, 2023.] DOI: [10.27034/d.cnki.ggxu.2023.001317](https://doi.org/10.27034/d.cnki.ggxu.2023.001317).
 - 11 谭为, 张兰兰, 李晨阳, 等. 维药狭叶薰衣草抗炎活性部位筛选研究 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(22): 30-34. [Tan W, Zhang LL, Li CY, et al. Study on the anti-inflammatory active fraction of lavandula angustifolia mill[J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2017, 26(22): 30-34.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-8517.2017.22.zgmzmjyzz201722012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-8517.2017.22.zgmzmjyzz201722012).
 - 12 马丽, 冯程程, 徐利娟, 等. 温通活血乳膏对 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞 TNF- α 、IL-6、NF- κ B 表达的影响 [J]. 中成药, 2018, 40(9): 2058-2062. [Ma L, Feng CC, Xu LJ, et al. Effects of Wentong Huoxue Cream on the expressions of TNF- α , IL-6 and NF- κ B in RAW264.7 macrophages induced by LPS[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2018, 40(9): 2058-2062.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2018.09.037](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2018.09.037).
 - 13 Radzikowska U, Eljaszewicz A, Tan G, et al. Rhinovirus-induced epithelial RIG-I inflammasome suppresses antiviral immunity and promotes inflammation in asthma and COVID-19[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2329. DOI: [10.1038/s41467-023-37470-4](https://doi.org/10.1038/s41467-023-37470-4).
 - 14 Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16042. DOI: [10.3390/ijms242216042](https://doi.org/10.3390/ijms242216042).
 - 15 Barosova R, Baranovicova E, Hanusrichterova J, et al. Metabolomics in animal models of bronchial asthma and its translational importance for clinics[J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 459. DOI: [10.3390/ijms25010459](https://doi.org/10.3390/ijms25010459).
 - 16 程强, 曾铭, 鲁兰, 等. 四季青水煎液对铜绿假单胞菌生物被膜生成、毒力因子分泌的抑制作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 111-116. [Cheng Q, Zeng M, Lu L, et al. Inhibition and mechanism of ilex chinensis Sims folium water decoction on biofilm formation and virulence of pseudomonas aeruginosa[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2019, 35(4): 111-116.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2019.04.022](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2019.04.022).
 - 17 程强, 周杨杨, 唐炯, 等. 四季青水煎液体外抗内毒素、抗菌和体内抗炎作用 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(6): 765-771. [Cheng Q, Zhou YY, Tang J, et al. The anti-endotoxin, antibacterial effects in vitro and anti-inflammatory effects in vivo of Ilicis chinensis folium water decoction[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2018, 43(6): 765-771.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-8689.2018.06.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-8689.2018.06.020).
 - 18 徐新, 刘畅, 曹佳渊, 等. 加减苍耳子散通过调控 SYK/PI3K/AKT 信号通路治疗变应性鼻炎的作用与机制 [J]. 中药药理与临床, 2025, 41(4): 28-36. [Xu X, Liu C, Cao JY, et al. Modified Cang'erzi powder treats allergic rhinitis by regulating SYK/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2025, 41(4): 28-36.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.20241016.001](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20241016.001).
 - 19 Salama A, Gouida MSO, Yassen NN, et al. Immunoregulatory role of hesperidin against ovalbumin (OVA)-induced bronchial asthma and depression in rats[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(5): 3363-3378. DOI: [10.1007/s00210-023-02833-7](https://doi.org/10.1007/s00210-023-02833-7).
 - 20 Li X, Guerra S, Ledford JG, et al. Low CC16 mRNA expression levels in bronchial epithelial cells are associated with asthma severity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(4): 438-451. DOI: [10.1164/rccm.202206-12300C](https://doi.org/10.1164/rccm.202206-12300C).
 - 21 Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, et al. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 761. DOI: [10.3389/fimmu.2020.00761](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761).
 - 22 Kochumon S, Al-Sayyar A, Jacob T, et al. TGF- β and TNF- α interaction promotes the expression of MMP-9 through H3K36 dimethylation: implications in breast cancer metastasis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1430187. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1430187](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1430187).
 - 23 张婷婷, 刘博, 邹雪, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨加味小柴胡汤治疗咳嗽变异性哮喘的分子机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 419-426. [Zhang TT, Liu B, Zou X, et al. Molecular mechanism of Jiawei Xiaochaihu Decoction in treating cough-variant asthma based on network pharmacology and experimental validation[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan, 2024, 44(3): 419-426.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-070X.2024.03.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-070X.2024.03.010).

- 24 Gu YY, Zhang M, Cen H, et al. Quercetin as a potential treatment for COVID-19-induced acute kidney injury: Based on network pharmacology and molecular docking study[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e0245209. DOI: [10.1371/journal.pone.0245209](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245209).
- 25 Abe Y, Suga Y, Fukushima K, et al. Advances and challenges of antibody therapeutics for severe bronchial asthma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 83. DOI: [10.3390/ijms23010083](https://doi.org/10.3390/ijms23010083).
- 26 邓安妮, 陈玉, 薛贝贝, 等. 基于网络药理学及动物实验探讨乌梅丸治疗支气管哮喘的作用[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2778–2784. [Deng AN, Chen Y, Xue BB, et al. Exploration of the effect of Wumei pill in the treatment of bronchial asthma based on network pharmacology and animal experiments[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2024, 46(8): 2778–2784.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.048).
- 27 候艳敏, 徐梅, 张丽娟, 等. 基于网络药理学和分子对接探究祖卡木颗粒治疗支气管哮喘的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(2): 363–371. [Hou YM, Xu M, Zhang LJ, et al. Mechanism and experimental validation of Zukamu granules in treatment of bronchial asthma based on network pharmacology and molecular docking[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2024, 40(2): 363–371.] DOI: [10.12360/CPB202302033](https://doi.org/10.12360/CPB202302033).
- 28 Yuan FJ, Liu R, Hu MY, et al. JAX2, an ethanol extract of *Hyssopus cuspidatus* Boriss, can prevent bronchial asthma by inhibiting MAPK/NF- κ B inflammatory signaling[J]. Phytomedicine, 2019, 57: 305–314. DOI: [201910.1016/j.phymed.2018.12.043](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.043).
- 29 李川徽, 李英姿, 刘斌, 等. 基于网络药理学方法和分子对接技术探讨桔梗-苦杏仁药对治疗咳嗽变异性哮喘的作用机制[J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(1): 77–86. [Li CH, Li YZ, Liu B, et al. Exploration of the mechanism of couplet medicines of Jiegeng-Kuxingren in the treatment of cough variant asthma based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Journal of Shanxi University of Chinese Medicine, 2024, 25(1): 77–86.] DOI: [10.19763/j.cnki.2096-7403.2024.01.14](https://doi.org/10.19763/j.cnki.2096-7403.2024.01.14).
- 30 袁凤娟, 胡梦颖, 哈木拉提·哈斯木, 等. 神香草提取物防治支气管哮喘的作用机制[J]. 中成药, 2017, 39(4): 809–812. [Yuan FJ, Hu MY, Hamulati Hasimu, et al. The action mechanism of the extract of *Hyssopus Officinalis* L. in the prevention and treatment of bronchial asthma[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2017, 39(4): 809–812.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2017.04.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2017.04.031).
- 31 Cai ZD, Liu MM, Yuan FJ, et al. Exploration of the molecular mechanisms of *Hyssopus cuspidatus* boriss treatment of asthma in an mRNA-miRNA network via bioinformatics analysis[J]. Biomed Res Int, 2022: 7111901. DOI: [10.1155/2022/7111901](https://doi.org/10.1155/2022/7111901).

收稿日期: 2025 年 04 月 16 日 修回日期: 2025 年 08 月 08 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 袁凤娟, 凌冰, 赵玉民, 等. 基于网络药理学及体外实验探讨四季青水提取物改善支气管哮喘的作用机制[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(9): 655–664. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202504060](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202504060).

Yuan FJ, Ling B, Zhao YM, et al. The mechanism of Sijiqing aqueous extract in improving bronchial asthma based on network pharmacology and in vitro experiment[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(9): 655–664. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202504060](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202504060).