

◆网络药理学◆

基于网络药理学与分子对接技术探讨乌梅-僵蚕 治疗小儿腺样体肥大的机制

刘灵娟¹, 周泽霖¹, 张鹏¹, 苏浩东¹, 董秀兰²

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

[摘要] 目的: 运用网络药理学和分子对接技术探讨乌梅-僵蚕治疗小儿腺样体肥大(AH)的活性成分及作用机制。方法: 通过中药系统药理数据库与分析平台(TCMSP)数据库和Uniprot数据库得到乌梅、僵蚕的靶点信息, 利用GeneCards、OMIM数据库获取AH相关靶点, 将交集靶点输入STRING数据库以获取蛋白互作(PPI), 借助Cytoscape3.7.0构建PPI网络、筛选核心靶点, 并利用Metascape数据库对乌梅-僵蚕治疗AH靶点进行GO功能及KEGG通路富集分析。结果: 筛选得到槲皮素(Quercetin)、蜕皮素(Ecdysone)、山奈酚(Kaempferol)等为乌梅-僵蚕的主要活性成分, 共有539个作用靶标, AH相关靶标165个, 包括细胞肿瘤抗原p53(TP53)、转录信号传感器和激活器3(STAT3)等核心靶点, GO富集分析得到生物过程2188条、分子功能3478条, 细胞组分92条, KEGG分析涉及200个信号通路, 包括癌症的通路、Th17细胞分化通路、C型凝集素受体信号通路等关键信号通路。分子对接结果显示乌梅-僵蚕的3个主要活性成分与核心靶点MAPK3、STAT3、TP53、SRC具有较好亲和力, 特别是槲皮素与STAT3、蜕皮素与TP53结合活性最佳。结论: 乌梅-僵蚕可能通过抗炎、免疫、抗氧化、抑制血管形成和诱导细胞凋亡等途径来治疗AH。

[关键词] 腺样体肥大; 乌梅; 僵蚕; 分子对接; 网络药理学

[中图分类号] R766 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2023)17-0013-08

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.17.003

Exploration of the Mechanism of Mume Fructus-Bombyx Batryticatus in Treating Children's Adenoid Hypertrophy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

LIU Lingjuan¹, ZHOU Zelin¹, ZHANG Peng¹, SU Haodong¹, DONG Xiulan²

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China

Abstract: Objective: To explore the active components and mechanism of Mume Fructus-Bombyx Batryticatus in the treatment of children's adenoid hypertrophy (AH) by network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** Target information of Mume Fructus and Bombyx Batryticatus was obtained through the Traditional Chinese Medicine System Pharmacological Database and Analysis Platform (TCMSP) database and Uniprot database. AH-related targets were obtained using GeneCards and OMIM databases, and the intersecting targets were input into the STRING database to obtain protein-

[收稿日期] 2023-02-22

[修回日期] 2023-06-09

[作者简介] 刘灵娟(2000-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 2469513975@qq.com。

[通信作者] 董秀兰(1976-), 女, 副主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: dongxiulan3547@163.com。

protein interaction (PPI). PPI network was constructed using Cytoscape 3.7.0 to screen core targets. And the Metascape database was used to conduct GO function and KEGG pathway enrichment analysis on the target of Mume Fructus–Bombyx Batryticatus for AH treatment. **Results:** Quercetin, ecdysone, kaempferol, etc. were screened as the main active components of Mume Fructus–Bombyx Batryticatus. There were 539 action targets, 165 AH–related targets, including core targets such as cell tumor antigen p53 (TP53), transcription signal sensor and activator 3 (STAT3). GO enrichment analysis yielded 2 188 biological processes, 3 478 molecular functions, and 92 cell components, KEGG analysis involves 200 signaling pathways, including cancer pathway, Th17 cell differentiation pathway, C–type lectin receptor signaling pathway and other key signaling pathways. The results of molecular docking showed that the three main active components of Mume Fructus–Bombyx Batryticatus had good affinity with the core targets MAPK3, STAT3, TP53 and SRC, especially quercetin and STAT3, ecdysone and TP53 had the best binding activity. **Conclusion:** Mume Fructus–Bombyx Batryticatus may treat AH through anti–inflammatory, immune, antioxidant, vascular inhibition, and induction of cell apoptosis pathways.

Keywords: Adenoid hypertrophy; Mume Fructus; Bombyx Batryticatus; Molecular docking; Network pharmacology

小儿腺样体肥大(AH)是由于反复或慢性炎症刺激导致的腺样体病理性增大,同时也是儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征发生的常见危险因素^[1]。儿童和青少年患病率达 34.46%^[2]。腺样体作为低年龄组儿童重要的免疫器官,6 岁以内患儿切除将影响其免疫功能^[3],且仍有 13%~29%的患儿出现术后残余或复发睡眠时打鼾,这一比例在肥胖患儿中高达 73%^[4]。

中医药治疗 AH 疗效显著,未见明显不良反应^[5]。临床研究显示,中药组治疗 AH 总有效率高于西药组,且复发率较低,具有良好的治疗效果^[6]。乌梅–僵蚕药对出自宋代医家严用和《严氏济生方》中的乌梅丸,临床上被广泛用于治疗多部位的息肉性疾病^[7]。究其根本病机多为血瘀痰凝,聚而成痰核、癥瘕,变生恶肉。朱丹溪提出:“自气成积,自积成痰,痰挟瘀血,遂成窠囊。”中医论治 AH 也往往从痰、瘀等角度入手^[8],治疗以调理肺脾、化痰散瘀为主。沈中卫等^[9]发现,济生乌梅丸能降低大肠息肉内镜治疗后的复发率,具有较强的抗异常增生作用。乌梅、僵蚕均肝经之药,主疏泄,利于气机畅达、血和津布。本研究将网络药理学与分子对接技术相结合,对乌梅–僵蚕药对治疗 AH 的潜在机制进行研究,以期指导临床用药并为后续科学研究提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 乌梅、僵蚕活性成分及靶点信息获取 运用中药系统药理数据库与分析平台(TCMSP)数据库获取乌梅靶点信息,以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 为条件,筛选出主要生物活性成分及对应靶点,并查阅既往文献以进一步补充。通过检索文献及运用 BATMAN–TCM、HERB 数据库获取 TCMSP 数据库中未收录的僵蚕的活性成分,通过 PubChem 数据库得到相关成分的 SDF 结构,将获取的三维结构导入 Swiss Target Prediction 数据库获得相关靶点。利用 UniProt 数据库将靶点蛋白转换为标准的 gene symbol。

1.2 AH 疾病靶点获取及乌梅–僵蚕药对潜在作用靶点预测 以“Adenoidal hypertrophy”为检索词,查找 GeneCards、OMIM 数据库获取 AH 的相应靶点,合并取重复值。将与 AH 发病相关的靶点和药物活性成分对应的靶点取交集,得到乌梅–僵蚕作用于 AH 的潜在治疗靶点。运用 R 语言绘制韦恩图,Cytoscape3.7.0 描绘“乌梅–僵蚕药对–活性成分–AH”网络图。

1.3 蛋白互作网络构建及核心靶点筛选 将交集靶点导入 STRING 数据库,物种类型为“Homo sapiens”,最小蛋白相互作用阈值设定为最高可信度(0.900),

隐藏孤立蛋白后得到交集靶点蛋白互作(PPI)信息,将 PPI 信息输入 Cytoscape3.7.0,建立 PPI 网络,并对网络拓扑结构进行分析,筛选出网络中作为核心目标的、度值高于中位数 2 倍的目标蛋白。

1.4 乌梅-僵蚕治疗 AH 网络组建 建立“活性成分-潜在治疗靶点-AH”的对应关系,并导入 Cytoscape3.7.0 中,绘制得到“乌梅-僵蚕”治疗 AH 网络图。

1.5 GO 功能与 KEGG 通路富集分析 借助 Metascape 数据库对潜在治疗靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, p value Cutoff 设为 0.01,对 GO 富集条目按照 P 进行排序, P 越小表示富集程度越高,分别选取 BP、CC、MF 中排名前 10 的条目绘制条形图,并将富集得到的显著性排名前 10 的信号通路($P < 0.01$)进行展示。通过 R 语言对相关数据进行分析并制作直方图和 KEGG 气泡图。

1.6 分子对接 从 RSCBPDB 数据库下载 PPI 网络中相互作用的核心蛋白的 pdb 结构,并从 PubChem 数据库下载活性小分子的 3D 结构。应用 PyMOL 和 AutoDockTools1.5.7 进行分子对接,计算药物活性成分与靶蛋白相结合所需的最低结合能,获得复合体的相互作用结构。结果以结合能的高低作为化合物结合程度的评价标准,一般化合物分子与受体结合能量越低,构象越稳定,发生的作用可能性则越大,其对接结果越可靠。最终,运用 PyMOL 对结果

进行可视化操作,用 R 语言将分子对接结果绘制热图。

2 结果

2.1 乌梅、僵蚕活性成分及靶点信息获取 见表 1、图 1。基于文献和各数据库,共筛选得到乌梅活性成分 8 个,僵蚕活性成分 22 个,活性成分对应的作用靶点 539 个及乌梅-僵蚕主要成分靶点网络。

2.2 乌梅-僵蚕药对治疗 AH 潜在作用靶点预测 见图 2。AH 对应的相关靶点共 1 013 个,与 2.1 中得到的 539 个乌梅、僵蚕活性成分相关靶点取交集,得到潜在治疗靶点 165 个。

2.3 PPI 网络创建及核心靶点筛选 见图 3、表 2。PPI 网络中包含 154 个节点,973 条边,图中节点颜色深浅和大小与 degree 值有关,颜色越深,节点越大,其 degree 越大,代表该节点在网络中的地位越重要。该网络中超过度值 2 倍中位数的靶点蛋白有 27 个,考虑为“乌梅-僵蚕”治疗 AH 起主要作用的核心靶点。

2.4 关键活性成分获取 见图 4。构建“活性成分-潜在治疗靶点-AH”的对应关系,借助 Cytoscape3.7.0 得到乌梅僵蚕治疗 AH 网络图。网络由 547 条边和 193 个节点(包含 2 个为药物节点,25 个活性成分节点,165 个靶点和 1 个为疾病节点)组成。槲皮素(C)、蜕皮素(JC8)、山奈酚(B)是度值排名前 3 的化学成分。

表 1 乌梅-僵蚕主要活性成分

序号	成分	编号	来源	序号	成分	编号	来源
1	Beta-sitosterol	A	乌梅、僵蚕	15	Daucosterol	JC7	僵蚕
2	Kaempferol	B	乌梅、僵蚕	16	Ecdysone	JC8	僵蚕
3	Quercetin	C	乌梅、僵蚕	17	Ecdysterone	JC9	僵蚕
4	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	WM1	乌梅	18	Ergosterol	JC10	僵蚕
5	Stigmasterol	WM2	乌梅	19	Ergotamine	JC11	僵蚕
6	Campest-5-en-3beta-ol	WM3	乌梅	20	Glutamic acid	JC12	僵蚕
7	Methyl arachidonate	WM4	乌梅	21	Lupeol	JC13	僵蚕
8	CLR	WM5	乌梅	22	Lupeol Acetate	JC14	僵蚕
9	Acanthiolic acid A	JC1	僵蚕	23	Palmitamide	JC15	僵蚕
10	Ammonium Oxalate	JC2	僵蚕	24	Palmitic Acid	JC16	僵蚕
11	Bassianolide	JC3	僵蚕	25	Stearamide	JC17	僵蚕
12	Cholesterol	JC4	僵蚕	26	Tenellin	JC18	僵蚕
13	CholesterylFerulate	JC5	僵蚕	27	Uracil	JC19	僵蚕
14	D-mannitol	JC6	僵蚕				

2.5 GO 功能富集分析 见图 5。获得差异具有统计学意义($P<0.01$)的 GO 功能富集条目, 包含生物过程(BP)2 188 条, 主要参与对激素的反应、对无机物质的反应、对肽的反应等过程。分子功能(MF)3 478 条, 包括癌症的通路、胃泌素信号通路、白细胞介素-4 和白细胞介素-13 信号传导等。细胞组分(CC)92 条,

主要包括膜筏、膜微域、质膜小窝等。

2.6 KEGG 通路富集分析 见图 6。KEGG 分析提示, 165 个交集靶点共涉及到 200 条信号通路, 对前 10 条通路进行可视化处理, 包括癌症的通路、C 型凝集素受体信号通路、Th17 细胞分化通路等关键通路。

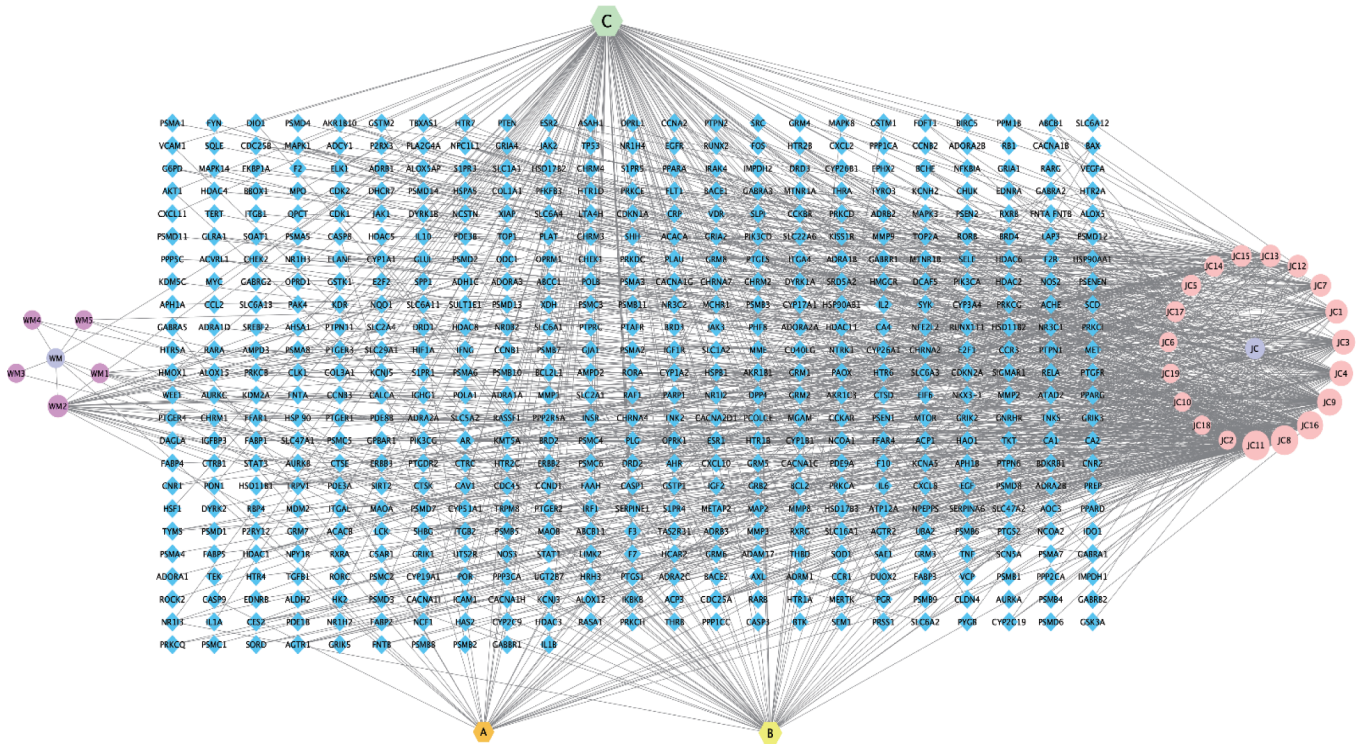


图 1 乌梅-僵蚕主要成分靶点网络

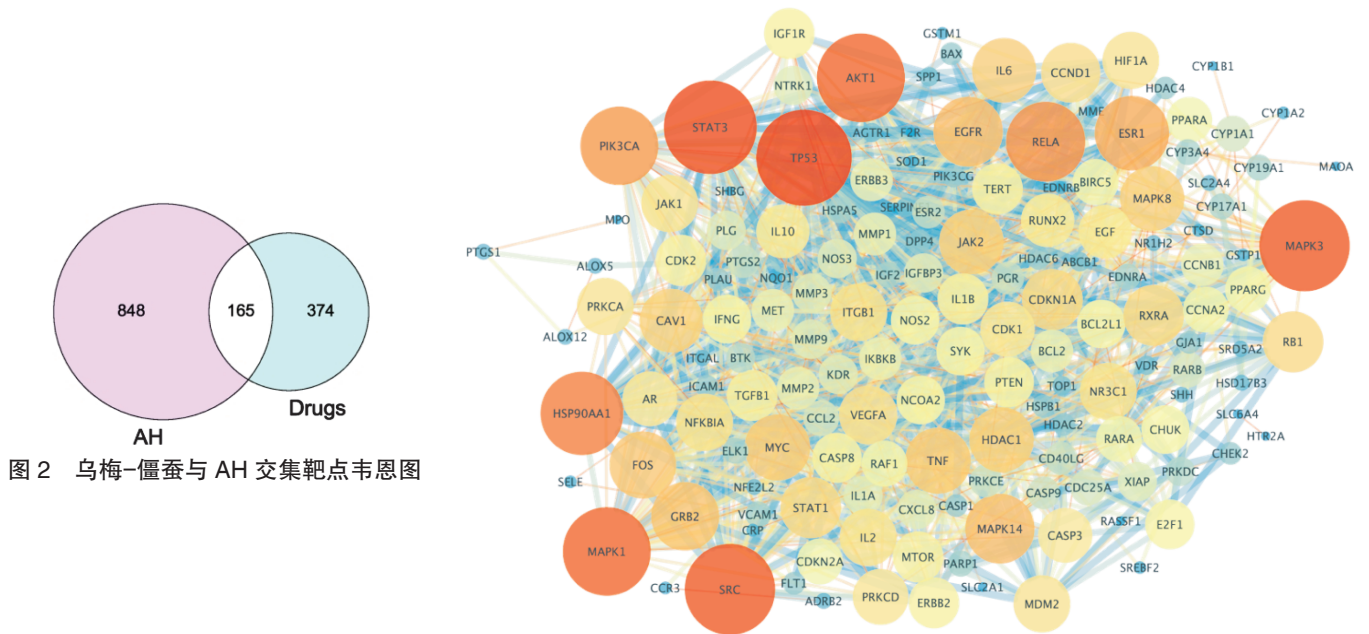
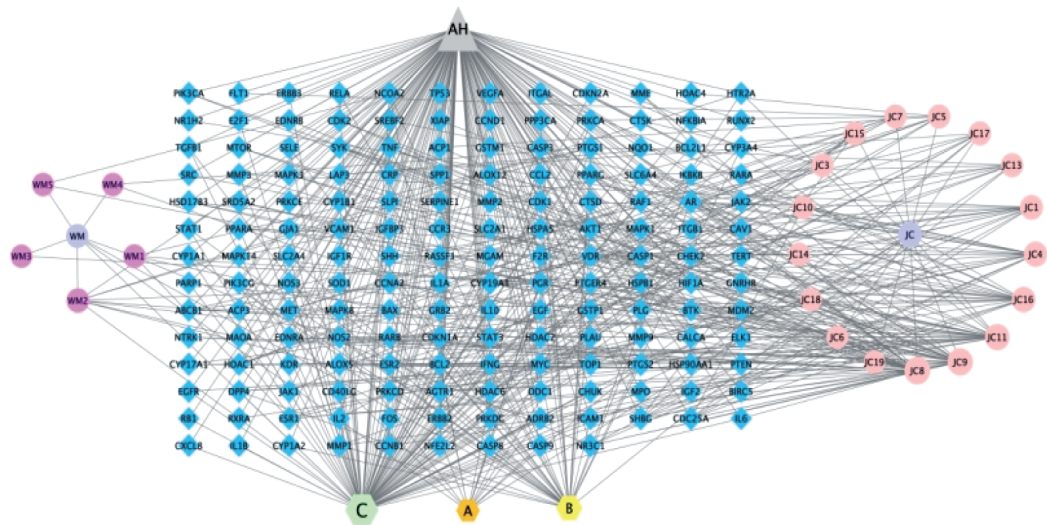


图 2 乌梅-僵蚕与 AH 交集靶点韦恩图

图 3 潜在作用靶点 PPI 网络示意图

表2 乌梅-僵蚕药对治疗 AH 核心靶点

序号	核心靶点	核心靶点蛋白名称	度值	序号	核心靶点	核心靶点蛋白名称	度值
1	TP53	细胞肿瘤抗原 p53	51	15	MYC	霉菌原癌基因蛋白	27
2	STAT3	转录信号传感器和激活器 3	49	16	TNF	肿瘤坏死因子	27
3	SRC	原癌基因酪氨酸蛋白激酶	47	17	MAPK8	丝裂原活化蛋白激酶 8	26
4	MAPK3	丝裂原活化蛋白激酶 3	47	18	JAK2	酪氨酸蛋白激酶 JAK2	26
5	AKT1	血清/三氨酸蛋白激酶 1	45	19	HDAC1	组蛋白去乙酰化酶 1	26
6	MAPK1	丝裂原活化蛋白激酶激酶 1	45	20	IL6	白细胞介素-6	26
7	HSP90AA1	热休克蛋白 90α	41	21	CAV1	窖蛋白-1	25
8	RELA	转录因子 p65	38	22	RB1	视网膜母细胞瘤相关蛋白	23
9	PIK3CA	磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α 亚型	37	23	STAT1	信号转导器和转录 1-α/β 激活剂	23
10	ESR1	雌激素受体	34	24	CDKN1A	细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1	23
11	MAPK14	丝裂原活化蛋白激酶 14	30	25	RXRA	视黄酸受体 RXR-α	23
12	EGFR	表皮生长因子受体	30	26	CCND1	G1/S 特异性细胞周期蛋白-D1	22
13	GRB2	生长因子受体结合蛋白 2	29	27	VEGFA	血管内皮生长因子 A	21
14	FOS	蛋白 c-Fos	28				



注：网络图中蓝色节点代表靶点，灰色节点代表 AH，玫红色节点代表茯苓，粉色节点代表僵蚕，橙色节点代表 β-谷甾醇，黄色节点代表山奈酚，青色节点代表槲皮素，线条为 AH 与靶点、活性成分与靶点的对应关系

图4 活性成分-潜在治疗靶点-AH 网络图

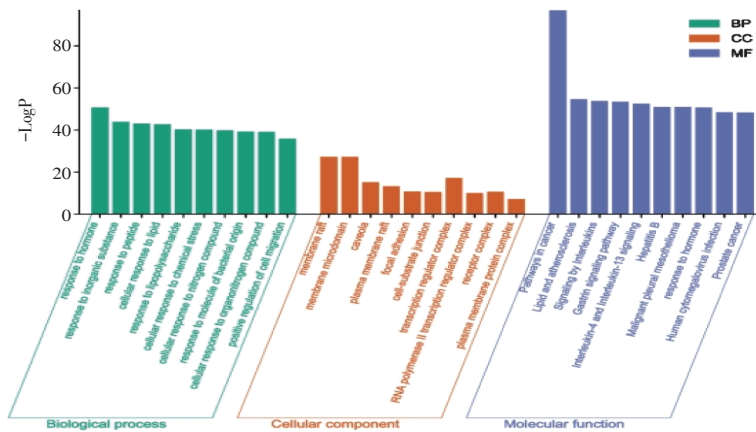


图5 GO 功能富集分析

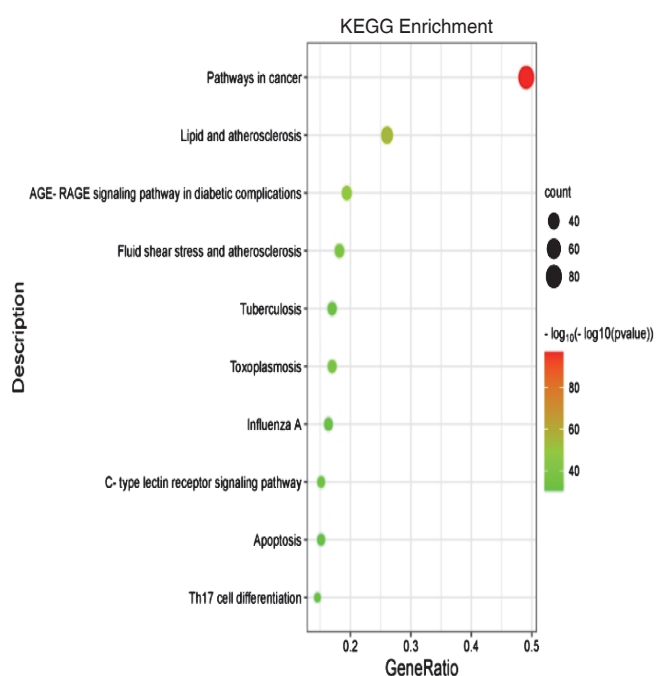


图6 KEGG 通路富集分析

2.7 分子对接 见图7~8。为了阐明“乌梅-僵蚕”治疗AH的潜在分子机制，选取PPI网络中度值排名前3位的核心靶点TP53、STAT3、SRC、MAPK3作为受体，度值排名前3位的活性成分槲皮素、蜕皮素、山奈酚作为配体。当配体与受体结合时，二

者结合能越低，构象越稳定，相互作用的可能性越大。分子对接中，槲皮素、蜕皮素分别与STAT3、TP53的对接结合能均小于-7 kJ/mol，具有较好的结合活性(图7)。为分析活性成分与核心靶点的相互作用关系，利用PyMOL对对接最佳构象进行可视化(图8)。

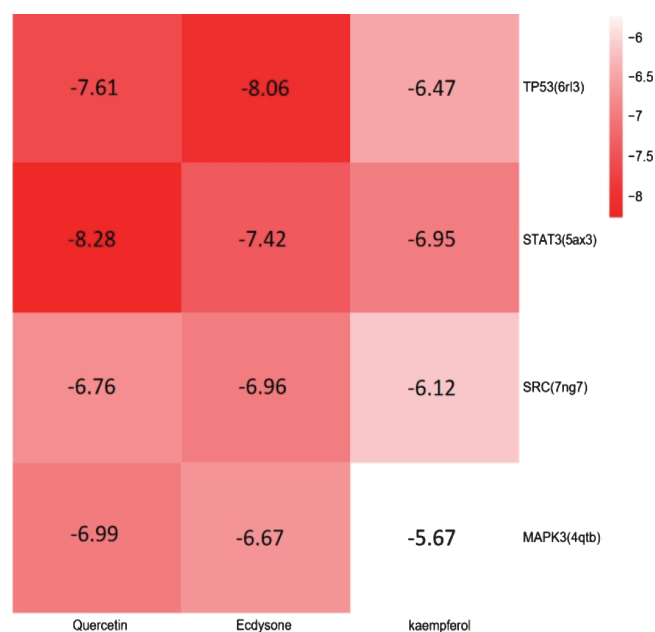
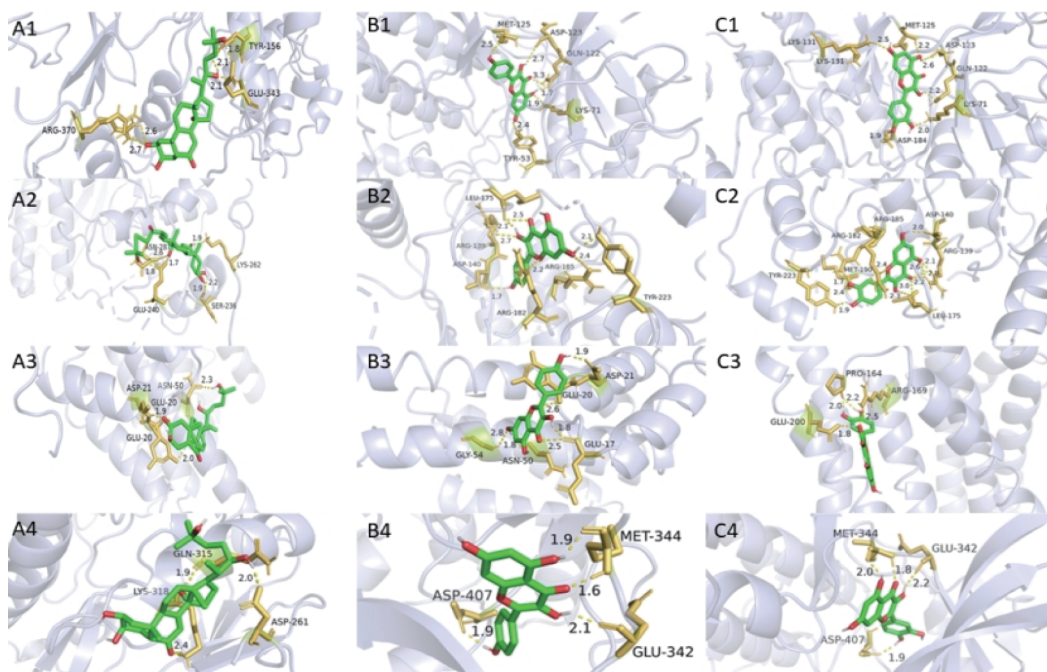


图7 主要活性成分与核心靶点的结合能



注：A1~A4、B1~B4、C1~C4 分别代表蜕皮素、山奈酚、槲皮素与 MAPK3、STAT3、TP53、SRC 的对接情况

图8 主要活性成分与核心靶点对接的最佳构象相互作用示意图

3 讨论

AH 在中医学上属于痰核、鼻塞、鼾眠的范畴。《本草求真》：“乌梅……入于死肌恶肉、恶疮则除。”乌梅酸涩而温，敛肺化痰，既能化痔消息肉，又能收伏恶肉，为僵蚕破痰瘀起到“欲散先收”的作用。僵蚕归肝、肺经，色白，五行属金，金曰从革，遇结无不能开。僵蚕不仅可以散痰结，还可以消痰滞，兼顾风、痰、瘀等病机。《医学入门》：“僵蚕辛咸散痰结，中风喉痹疮癰灭。”可见其消散之力峻。二者一收一散，长于化痰散结，是临床治疗小儿 AH 的核心药对。

网络药理学结果显示，槲皮素、蜕皮素、山奈酚等为乌梅-僵蚕治疗 AH 的核心成分。流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌是儿童 AH 的菌群分布中 3 种主要的条件致病菌^[10]。槲皮素通过抑制 Akt 磷酸化降低流感嗜血杆菌气道上皮侵袭，并降低细菌诱导的促炎标志物的表达，对流感嗜血杆菌有杀菌作用^[11]。在一项关于慢性扁桃体炎患者氧化应激状态的研究中，AH 的另一刺激因素为脂质过氧化^[12]。大量文献报道槲皮素可以对抗自由基，减轻氧化应激反应，抑制脂质过氧化^[13]。蜕皮素是一种常见的蜕皮类固醇，可以通过核激素受体复合物直接或间接通过蜕皮素诱导的转录因子驱动靶基因的表达，来控制凋亡和自噬^[14]。山奈酚能够有效干扰 STAT3 转录激活，抑制炎症细胞功能和促炎细胞因子进一步激活和趋化因子的表达^[15]。过敏原刺激是导致 AH 的原因之一^[16]。嗜酸性粒细胞(EOS)水平在 AH 患儿组织和外周血液中的浸润是变态反应发生的具体表现，变态反应因素 Th1/Th2 相关细胞因子 INF- γ /IL-4 分泌失衡使腺样体组织可能存在局部变态反应，增加 AH 的发病风险^[17]。山奈酚抑制 T 细胞产生 INF- γ 和 IL-2，使 TH1/TH2 平衡向 Th2 表型偏移，用于治疗细胞介导的免疫性疾病^[18]。

PPI 网络显示，乌梅-僵蚕可能作用于 MAPK3、STAT3、TP53、SRC 等核心靶点对 AH 起治疗作用。丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)是细胞促增生和传递应激信号的关键激酶，参与调节炎症介质的表达。Xue XC 等^[19]调研发现 69% 的 AH 中国患儿腺样体组织中存在 EB 病毒感染^[20]。槲皮素可以抑制 EB 病毒感染诱导的信号转导和转录激活因子 3(STAT3)的活化，减少白细胞介素-6 和活性氧等重要分子，起到

抗增殖作用^[21]。山奈酚通过抑制 SRC 激酶活性降低环氧化酶 COX-2 的表达，是有效的抗氧化剂和抗炎剂^[22]。尚未有研究表明 SRC 与 AH 有关，但有报道，SRC 与细胞增殖、血管形成、侵袭和转移有关。

GO 功能和 KEGG 通路富集分析结果一致，提示乌梅-僵蚕药对治疗 AH 主要涉及癌症的通路、C 型凝集素受体信号通路、Th17 细胞分化通路等关键通路。在病理形态上，长期增殖的腺样体内部血管丰富，表面凹凸不平，周围组织之间无纤维包膜，与肿瘤组织的特征表现出一定的相似性^[23]。山奈酚对各种类型的癌症具有有效抗增殖和促凋亡活性，其机制与其能够阻滞细胞周期、影响 MEK/ERK 和 STAT3 等多种信号通路、抑制血管形成和诱导细胞凋亡有关^[24]，与 AH 的生物学机制密切相关。C 型凝集素受体(CLRs)可诱导各类炎症因子和趋化因子的表达，并能通过调节花生四烯酸代谢，产生具有免疫调节功能的脂质。CTLs 在粒细胞中的表达可能影响对病毒感染的吞噬作用。此外，CTLs 亦参与多种细菌如肺炎链球菌和肺炎克雷伯菌感染的免疫调控^[25]。由于腺样体机械性阻塞、细菌刺激、免疫失调、变态反应等原因，分泌性中耳炎(OME)、变应性鼻炎与 AH 常常伴随发病^[26]。研究发现，伴鼻窦炎、AH 或腺样体炎、变应性鼻炎的 OME 患者 CLRs mRNA 表达水平明显高于不伴以上情况的患者。CLR 可能在 OME 中发挥免疫反应的作用^[27]。20-羟基蜕皮素和非甾体类蜕皮素激动剂能够调控血细胞和脂肪体中 CTLs mRNA 的表达，以及血细胞和血淋巴血浆中 CTLs 的表达^[28]。Th17 细胞是一群具有潜在促炎功能的 CD4⁺ T 细胞，在 AH 患儿外周血及腺样体局部 Th17/Treg 均升高，与腺样体肥大程度相关^[29]，并且腺样体局部 Th17/Treg 失衡导致鼻咽部肺炎链球菌的携带增加。槲皮素通过恢复 Th17/Treg 平衡和激活血红素加氧酶 1 介导的抗炎作用抑制炎症^[30]。

分子对接结果表明，槲皮素、蜕皮素与 STAT3、TP53 的对接结合能均小于-7 kJ/mol，提示有良好的对接活性。此外，除山奈酚与 MAPK3 外，其余化合物分子与受体结合能均小于-6 kJ/mol，表现出较稳定的结合能力，验证了乌梅-僵蚕的有效成分与 AH 疾病核心靶点蛋白之间良好的亲和力。

基于网络药理学和分子对接技术，发现乌梅-僵蚕治疗 AH 的分子机制可能是槲皮素、蜕皮素、山奈

酚等活性成分通过 MAPK3、STAT3、TP53、SRC 等潜在作用靶点,经过癌症的通路、C 型凝集素受体信号通路、Th17 细胞分化通路等信号通路,发挥抗炎、免疫、抗氧化、促凋亡和抑制血管生成等作用,后期将进行深入的机制研究,以期为临床药物研发和防治小儿 AH 提供较科学的理论基础。

[参考文献]

- [1] XU Z, WU Y, TAI J, et al. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 49(1): 11.
- [2] PEREIRA L, MONYROR J, ALMEIDA F T, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2018, 38: 101-112.
- [3] 柳庆君, 张玲燕, 蔡艳, 等. 腺样体切除术对儿童免疫功能的影响分析[J]. 中国保健营养, 2012, 22(14): 2480-2481.
- [4] 叶京英, 李京京. 浅谈儿童腺样体和扁桃体肥大[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(6): 449-451.
- [5] 于浩, 刘竹云. 中药治疗小儿腺样体肥大研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(10): 1830-1832.
- [6] LIU X, JIANG Z, XIAO Z, et al. Meta-analysis of Chinese medicine in the treatment of adenoidal hypertrophy in children[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(1): 203-208.
- [7] 陈源生. 《济生》乌梅丸治验[J]. 黑龙江中医药, 1983, 12(2): 40-41.
- [8] 杨周剑, 姜之炎. 腺样体肥大的中西医诊治进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(2): 281-284.
- [9] 沈中卫, 郁丽洁. 济生乌梅丸防治大肠息肉内镜治疗后复发临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(7): 171-172.
- [10] 左路杰, 宋英鸾, 赫莉, 等. 345例腺样体肥大患儿细菌学相关性分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(9): 556-560.
- [11] FERNÁNDEZ-CALVET A, EUBA B, CABALLERO L, et al. Preclinical Evaluation of the Antimicrobial-Immunomodulatory Dual Action of Xenohormetic Molecules against Haemophilus influenzae Respiratory Infection[J]. Biomolecules, 2019, 9(12): 891.
- [12] CVETKOVIC T, VLAHOVIC P, TODOROVIC M, et al. Investigation of oxidative stress in patients with chronic tonsillitis[J]. Auris Nasus Larynx, 2009, 36(3): 340-344.
- [13] SHUAI W, SHANSHAN D, WENZHAN W, et al. Therapeutic investigation of quercetin nanomedicine in a zebrafish model of diabetic retinopathy[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 130: 110573.
- [14] XU T, JIANG X, DENTON D, et al. Ecdysone controlled cell and tissue deletion[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1): 1-14.
- [15] DEVI K P, MALAR D S, NABAVI S F, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine[J]. Pharmacol Res, 2015, 99: 1-10.
- [16] 常远, 乔静, 杨丽. 儿童腺样体肥大之中医病因病机调查[J]. 中医药学报, 2022, 50(8): 54-58.
- [17] 张奇雪. EOS及Th1/Th2失衡在腺样体肥大患儿中的意义研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [18] OKAMOTO I, IWAKI K, KOYA-MIYATA S, et al. The flavonoid Kaempferol suppresses the graft-versus-host reaction by inhibiting type 1 cytokine production and CD8+ T cell engraftment[J]. Clin Immunol, 2002, 103(2): 132-144.
- [19] XUE X C, CHEN X P, YAO W H, et al. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA in Chinese children with tonsillar and/or adenoidal hypertrophy[J]. J Med Virol, 2014, 86(6): 963-967.
- [20] SONG H, LIM Y, IM H, et al. Interpretation of EBV infection in pan-cancer genome considering viral life cycle: LiEB (Life cycle of Epstein-Barr virus)[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3465.
- [21] KLEEMANN R, VERSCHUREN L, MORRISON M, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models[J]. Atherosclerosis, 2011, 218(1): 44-52.
- [22] LEE K M, LEE K W, JUNG S K, et al. Kaempferol inhibits UVB-induced COX-2 expression by suppressing Src kinase activity[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 80(12): 2042-2049.
- [23] YUE S, LIQUN W, NINGNING Z, et al. Exploring the Mechanism of Pericarpium Citri Reticulatae and Fritillaria Thunbergii in the Treatment of Adenoid Hypertrophy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[J]. Journal of Contemporary Medical Practice, 2022, 4(3): 27.
- [24] YANG S, SI L, JIA Y, et al. Kaempferol exerts anti-proliferative effects on human ovarian cancer cells by inducing apoptosis, G0/G1 cell cycle arrest and modulation of MEK/ERK and STAT3 pathways[J]. J BUON, 2019, 24(3): 975-981.
- [25] 李露茜, 王昌理, 张燕, 等. C型凝集素在感染免疫中作用的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(1): 98-102.
- [26] 陈文欣, 付勇. 腺样体肥大在儿童分泌性中耳炎发病机制中的作用研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(17): 1359-1362.
- [27] JONG H L, DONG C P, IN W O, et al. C-type lectin receptors mRNA expression in patients with otitis media with effusion[J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2013, 77(11): 1846-1851.
- [28] CHAI L, TIAN Y, YANG D, et al. Molecular cloning and characterization of a C-type lectin from the cotton bollworm, Helicoverpa armigera[J]. Developmental and Comparative Immunology, 2008, 32(1): 71-83.
- [29] 倪坤, 赵利敏, 吴佳樾, 等. Th17/Treg在儿童腺样体肥大发病机制中的作用[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(2): 103-106.
- [30] YANG Y, ZHANG X, XU M, et al. Quercetin attenuates collagen-induced arthritis by restoration of Th17/Treg balance and activation of Heme Oxygenase 1-mediated anti-inflammatory effect[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 54: 153-162.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)