

## 基于 GEO 芯片联合网络药理学探讨当归饮子治疗慢性荨麻疹的 cross-talk 及 miRNA-mRNA 机制<sup>\*</sup>

包成通<sup>1</sup>, 魏歆然<sup>1</sup>, 张依依<sup>2</sup>, 钟 峰<sup>3</sup>, 匡泓俊<sup>1</sup>, 牛子青<sup>1</sup>,  
刘小娟<sup>1</sup>, 王 璐<sup>1</sup>, 李俊熙<sup>1</sup>, 章 薇<sup>3△</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550025;  
3. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

**摘要:** 目的 采用 GEO 芯片联合网络药理学研究方法, 初步探讨当归饮子治疗慢性荨麻疹(CU)的 cross-talk 及 miRNA-mRNA 机制, 为后续实验研究提供理论基础。方法 采用 R 语言 limma 包对 GSE57178 芯片进行差异分析; 采用 TCSP、TCMID、PubChem、String、DAVID、TargetScan 数据库对当归饮子有效成分、潜在靶点、PPI、KEGG、cross-talk 及 miRNA-mRNA 机制进行预测分析。结果 GSE57178 差异分析得出 257 个差异基因, 其中 240 个基因表达上调(如: HIF1A、MMP12、STAT3 等); 有 17 个基因表达下调(如: FABP7、KRT15、LGR5 等), 其中有 36 个当归饮子治疗慢性荨麻疹的潜在靶点, 拓扑分析出 24 个关键靶点基因在其中发挥重要作用; cross-talk 分析得出 1 个靶点(SELE)在 TNF 通路与细胞粘附分子(CAMs) 2 条通路中“串话”; 1 个靶点(ITGB2)在吞噬体与 CAMs 2 条通路中“串话”; 2 个靶点(CTSL、CTSS)在抗原处理表达、吞噬体与溶酶体 3 条通路中“串话”; 2 个靶点(VCAM1、ICAM1)在 NF- $\kappa$ B、TNF 与 CAMs 3 条通路中“串话”; 1 个靶点(TLR4)在 HIF-1、NF- $\kappa$ B、吞噬体 3 条通路中“串话”; miRNA-mRNA 预测分析得出 24 个潜在靶点 mRNA, 构成了 477 组 miRNA-mRNA 模式, 在 CU 炎症反应中发挥作用。结论 本研究从基因、分子角度预测和分析了当归饮子治疗 CU 的多靶点、多 cross-talk、多 miRNA-mRNA 作用机制, 为后续研究提供了依据, 可成为未来机制研究的新方向。

**关键词:** GEO; 当归饮子; 慢性荨麻疹; 网络药理学; cross-talk; miRNA

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)04-0079-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.04.013

### To Explore the Cross-talk and miRNA-mRNA Mechanism of Danggui Yinzi in the Treatment of Chronic Urticaria Based on GEO Chip Combined with Network Pharmacology

BAO Chengtong<sup>1</sup>, WEI Xinran<sup>1</sup>, ZHANG Yiyi<sup>2</sup>, ZHONG Feng<sup>3</sup>, KUANG Hongjun<sup>1</sup>,  
NIU Ziqing<sup>1</sup>, LIU Xiaojuan<sup>1</sup>, WANG Lu<sup>1</sup>, LI Junxi<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>3</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China;

3. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;)

**ABSTRACT:** **Objective** To explore the cross-talk and miRNA-mRNA mechanism of Danggui Yinzi in the treatment

收稿日期: 2020-07-28

<sup>\*</sup> 基金项目: “十三五”国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项“针灸优势病种疗效评价国际合作研究”项目(2017YFC1703605); 国家中医药管理局湖湘五经配伍针推学术流派传承工作室项目(LP0118041-Z1); 湖南省中医药管理局重点项目(201423); 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB554502); 湖南中医药大学中医学一流学科开放基金项目(2018ZYX37)

第一作者简介: 包成通(1992-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 针灸治病机理及临床研究。

△通信作者: 章薇, E-mail: 507395550@qq.com

of chronic urticaria though using GEO chip combined with network pharmacology, so as to provide theoretical basis for follow-up experimental research. **Methods** The difference of GSE57178 chip was analyzed by R language limma package, and the effective components, potential targets, PPI, KEGG, cross-talk and miRNA-mRNA mechanism of Danggui Yinzi were predicted and analyzed by TCMSP, TCMID, PubChem, String, DAVID and TargetScan database. **Results** 257 differential genes were identified by GSE57178 differential analysis, of which 240 genes were up-regulated (such as HIF1A, MMP12, STAT3, etc.), 17 genes were down-regulated (such as FABP7, KRT15, LGR5, etc.), among which 36 were potential targets for the treatment of chronic urticaria. Topological analysis showed that 24 key target genes played an important role. cross-talk analysis showed that one target (SELE) "cross talk" in the two pathways of TNF pathway and cell adhesion molecule (CAMs), one target (ITGB2) "crosstalk" in the two pathways of phagosome and CAMs, two targets (CTSL and CTSS) "cross talk" in the three pathways of antigen treatment expression, phagosome and lysosome, and two targets (VCAM1, ICAM1) "cross talk" in NF-kappaB, TNF and CAMs. One target (TLR4) "cross talk" in the three pathways of HIF-1, NF-kappaB and phagosome, and miRNA-mRNA predictive analysis showed that 24 potential targets mRNA, formed a 477 group of miRNA-mRNA patterns, which played a role in the inflammatory response of CU. **Conclusion** This study predicts and analyzes the multi-target, multi-cross-talk and multi-miRNA-mRNA mechanism of Danggui Yinzi in the treatment of CU from the genetic and molecular point of view, which provides a basis for follow-up research and can become a new direction of mechanism research in the future.

**KEY WORDS:** GEO; Danggui Yinzi; chronic urticaria; network pharmacology; cross-talk; miRNA

慢性荨麻疹(CU)<sup>[1]</sup>是因皮肤黏膜的小血管短暂通透性增加,而出现局限性水肿的一种常见慢性疾病,以易反复发作,迁延不愈,难以根治为主要特征,以皮肤风团、瘙痒、水肿等为主要临床表现,发病机制主要与自身免疫、感染、炎症反应等相关。CU属中医学“白疹”“瘾疹”“风疹”等范畴<sup>[2]</sup>,病机总属本虚标实,与血虚风燥相关,气血亏虚,卫外失护,开泄失度,外邪(风邪为主)乃入;气血阻滞,精液不畅,布达难荣,化燥生风,风盛则瘙痒,正邪交争于皮肤腠理,发为瘾疹<sup>[3]</sup>。当归饮子出自《重订严氏济生方》<sup>[4]</sup>,由荆芥、黄芪、白蒺藜、何首乌、防风合四物汤组成,具有养血和营、祛风止痒之功,皮肤疥疮,或痒或肿,或脓或发赤者适用,临床上治疗 CU 具有较好疗效,主要与调节免疫、抑制炎症反应有关,但深层机制尚不明确。本研究基于生物信息学技术,采用 GEO 芯片联合网络药理学的方法,初步探讨当归饮子治疗 CU 的 cross-talk 及 miRNA-mRNA 深层机制,为后期实验及临床验证提出理论现实依据,为 CU 的临床治疗提供潜在靶点。

## 1 材料与方法

1.1 慢性荨麻疹差异基因分析 以慢性荨麻疹“Chronic Urticaria”为检索词,在 NCBI 基因表达 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中检索,获取 GSE57178 芯片表达数据集,该数据集中包括 6 个病变皮肤样本,7 个非病变皮肤样本,5 个正常皮肤样本。本研究采用 R 语言“limma”包对比分析 6 个病变

皮肤样本(GSM1376737、GSM1376739、GSM1376741、GSM1376743、GSM1376745、GSM1376747)与 5 个正常皮肤样本(GSM1376750、GSM1376751、GSM1376752、GSM1376753、GSM1376754),以  $|\log FC| > 1$ ;  $P\text{-value} < 0.05$  为筛选条件,筛选出慢性荨麻疹的差异基因(Differential Expression Genes; DEGs),并绘制 DEGs 火山图。

1.2 当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点筛选 通过 TCMSP<sup>[5]</sup>(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、TCMID(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)数据库,以口服生物利用度(OB)  $\geq 30\%$ ; 药物类药性(DL)  $\geq 0.18$  为筛选条件<sup>[6-7]</sup>,获取当归饮子中药有效成分。

通过 PubChem<sup>[8]</sup>(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库收集当归饮子中药有效成分 SDF 结构式。

通过 Swiss Target Prediction<sup>[9]</sup>(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库,将当归饮子中药有效成分 SDF 结构式导入,获取当归饮子潜在靶点。

通过 R 语言“VennDiagram”包绘制当归饮子潜在靶点与慢性荨麻疹 DEGs 韦恩图,以获取当归饮子治疗慢性荨麻疹的潜在靶点。

1.3 当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点 PPI 网络构建及拓扑分析 通过 String<sup>[10]</sup>(<https://string-db.org/>)数据库,导入当归饮子治疗慢性荨麻疹的潜在靶点,获取 PPI 网络相关信息,采用 Cytoscape 3.7.2 软件对 PPI 信息进行网络可视化。采用“Network Analysis”对

PPI 分析, 设定  $0 < \text{Degree} \leq 5$  为“粉红色”;  $5 < \text{Degree} \leq 10$  为“蓝色”;  $10 < \text{Degree} \leq 15$  为“大红色”; “Degree”值越大则节点越大, 可信分数越高则线条越粗; “Combined Score”值越大, 边越粗。采用“CytoHubba”对 PPI 进行“Closeness”、“Betweenness”、“MCC”拓扑分析, 以筛选出当归饮子治疗慢性荨麻疹的关键靶点 (Hub-gene)。

1.4 当归饮子治疗慢性荨麻疹的 cross-talk 机制初探 通过 DAVID<sup>[11]</sup> (<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>) 数据库, 导入当归饮子治疗慢性荨麻疹的潜在靶点, 获取 KEGG 富集分析数据。采用 R 语言“ggplot2”包, 以富集倍数为横轴; 通路为纵轴;  $-\lg P$  为颜色; 基因数为气泡大小绘制 KEGG 富集分析气泡图。从当归饮子治疗慢性荨麻疹的 KEGG 通路中, 筛选出荨麻疹最相关通路, 采用 R 语言“circlize”包绘制“基因-KEGG”弦图, 以寻找出当归饮子治疗慢性荨麻疹关联性最强的通路靶点, 同时采用 R 语言“UpSetR”包绘制“基因-KEGG”UpSet

图, 以筛选出当归饮子治疗慢性荨麻疹的具体 cross-talk 通路靶点。

1.5 当归饮子治疗慢性荨麻疹的 miRNA-mRNA 机制初探 利用 TargetScan<sup>[12]</sup> ([http://www.targetscan.org/mamm\\_31/](http://www.targetscan.org/mamm_31/)) 数据库反向预测当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点 mRNA 的 miRNA, 筛选并收集保守性 miRNA, 同时利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建 miRNA-mRNA 相互作用网络调控模式。设定 miRNA 为方块、灰色; mRNA 为菱形、红色。

## 2 结果

2.1 慢性荨麻疹差异基因分析结果 采用 R 语言 limma 包对 GEO 芯片进行差异分析, 以  $|\log FC| > 1$ ;  $P\text{-value} < 0.05$  为筛选条件获取 DEGs, 分析出 257 个差异基因, 其中 240 个基因表达上调 (如: HIF1A、MMP12、STAT3 等); 有 17 个基因表达下调 (如: FABP7、KRT15、LGR5 等)。以“ $\log FC$ ”为横轴, “ $-\lg P$ ”为纵轴, 差异上调基因设为“红色”, 差异下调基因设为“蓝色”, 绘制 DEGs 火山图 (图 1)。

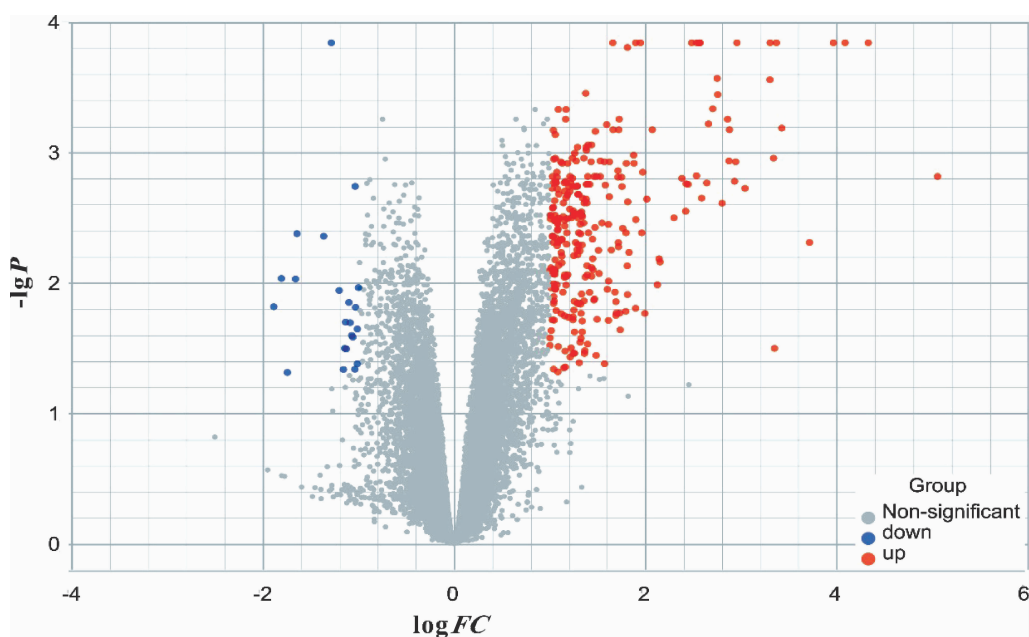


图1 慢性荨麻疹差异基因火山图

2.2 当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点筛选结果 通过 TCMS、TCMID 数据库, 共获取当归饮子中药有效成分共 202 个, 其中黄芪 15 个 (如: Mairin、Jaranol、Bifendate 等), 白芍 13 个 (如: Paeoniflorone、Lactiflorin、beta-sitosterol 等), 川芎 7 个 (如: Wallichilide、Perlolryne、Myricanone 等), 当归 2 个

(如: beta-sitosterol、Stigmasterol), 防风 18 个 (如: Anomalin、Divaricaticacid、Ammidin 等), 何首乌 73 个 (如: beta-sitosterol、Tricin、Rhein 等), 蒺藜 12 个 (如: Terrestriamide、Isorhamnetin、Sitosterol 等), 荆芥 11 个 (如: Diosmetin、Sitosterol、Schizonepetoside B 等), 生地 51 个 (如: Acteoside、Daucosterol、Glutinoside 等)。

通过 PubChem、Swiss Target Prediction 数据库,对上述 202 个当归饮子中药有效成分进行靶点预测,去除重复值,保留唯一值后,共获取 964 个当归饮子潜在靶点。采用 R 语言“VennDiagram”包绘制当归饮子潜在靶点与慢性荨麻疹 DEGs 韦恩图(图 2),获取 36 个当归饮子治疗慢性荨麻疹的潜在靶点(表 1)。

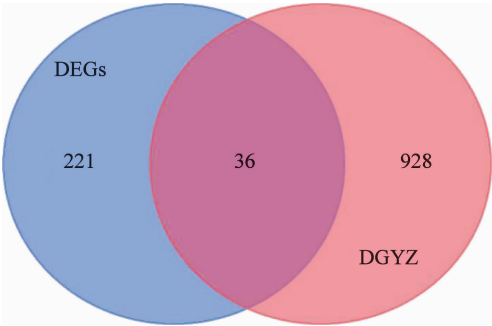


图 2 当归饮子潜在靶点与慢性荨麻疹 DEGs 韦恩图

表 1 当归饮子治疗慢性荨麻疹的潜在靶点

| Gene   | Gene   | Gene  | Gene    | Gene   | Gene  |
|--------|--------|-------|---------|--------|-------|
| ALOX5  | PIM1   | STAT3 | GPR183  | CTSL   | ITGB3 |
| SELL   | HCK    | NPY1R | ALOX5AP | HIF1A  | MARS  |
| SLC2A3 | NUAK1  | ITGB2 | HSPA5   | ANPEP  | PNP   |
| C3AR1  | MTHFD2 | MMP12 | IARS    | ODC1   | CTSC  |
| HSPA8  | CTSS   | FPR1  | ICAM1   | TLR4   | VCAM1 |
| SELE   | SELP   | LYN   | ALDH1A1 | SLC1A3 | SRM   |

2.3 当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点 PPI 网络构建及拓扑分析结果 通过 String 数据库,采用 Cytoscape 3.7.2 软件对 PPI 信息进行网络可视化及网络分析(图 3),该 PPI 网络中,共有 36 个节点,91 条边,

$P<1.0e-16$ ,平均节点度为 5.06,平均聚类系数为 0.584。根据 Degree 值排序显示:ITGB2>TLR4>STAT3>VCAM1>10,表示此 4 个靶点在当归饮子治疗慢性荨麻疹中作用最强。同时采用“CytoHubba”对 PPI 进行“Closeness”、“Betweenness”、“MCC”拓扑分析(图 4),以筛选出 Hub-gene(表 2)。

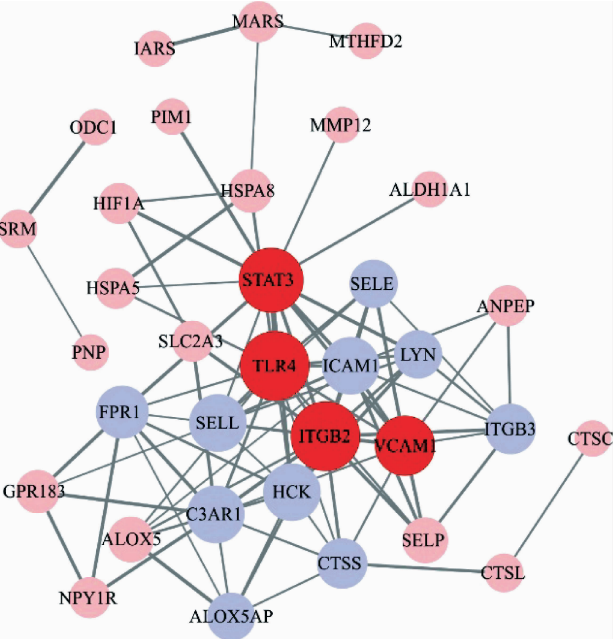
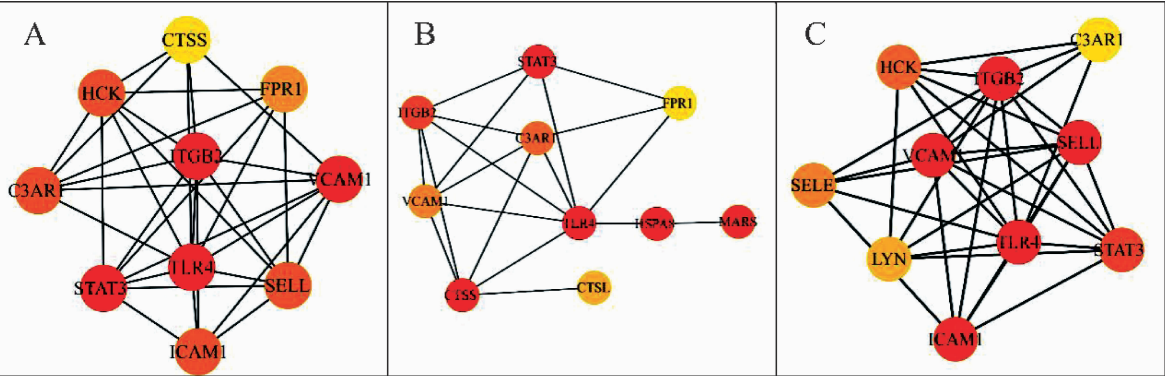


图 3 当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点 PPI 网络图

表 2 当归饮子治疗慢性荨麻疹 Hub-gene

| Hub-gene | Hub-gene | Hub-gene | Hub-gene | Hub-gene |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| CTSS     | HCK      | CTSL     | ICAM1    | C3AR1    |
| ITGB2    | SELL     | HSPA8    | STAT3    | FPR1     |
| TLR4     | VCAM1    | MARS     | SELE     | LYN      |



注:A;Closeness 拓扑;B:Betweenness 拓扑;C:MCC 拓扑。

图 4 当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点拓扑分析网络图

2.4 当归饮子治疗慢性荨麻疹的 cross-talk 机制通过 DAVID 数据库,获取 KEGG 富集分析数据,采用 R 语言“ggplot2”“circlize”“UpSetR”包,分别绘制“基因-KEGG”气泡图、弦图、UpSet 图。当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点共富集 17 条 KEGG 通路,如气泡图所示(图 5A):NF-kappa B 通路、HIF-1 通路、TNF 通路等。通路富集的基因靶点,如弦图所示(图 5B):NF-kappa B 通路由 LYN、VCAM1、TLR4、ICAM1 基因靶点富集;HIF-1 通路由 STAT3、HIF1A、TLR4 基因靶点富集;TNF 通路由 VCAM1、SELE、ICAM1 基因靶点富集等。cross-talk 是通路

共同基因靶点相互“串话”,激活 2 条以上通路,介导一种或多种表型的机制模式,当归饮子治疗慢性荨麻疹潜在靶点中 cross-talk 机制如 UpSet 图所示(图 5C):1 个靶点(SELE)在 TNF 通路与细胞粘附分子(CAMs)2 条通路中“串话”;1 个靶点(ITGB2)在吞噬体与 CAMs 2 条通路中“串话”;2 个靶点(CTSL、CTSS)在抗原处理表达、吞噬体与溶酶体 3 条通路中“串话”;2 个靶点(VCAM1、ICAM1)在 NF-kappa B、TNF 与 CAMs 3 条通路中“串话”;1 个靶点(TLR4)在 HIF-1、NF-kappa B、吞噬体 3 条通路中“串话”。

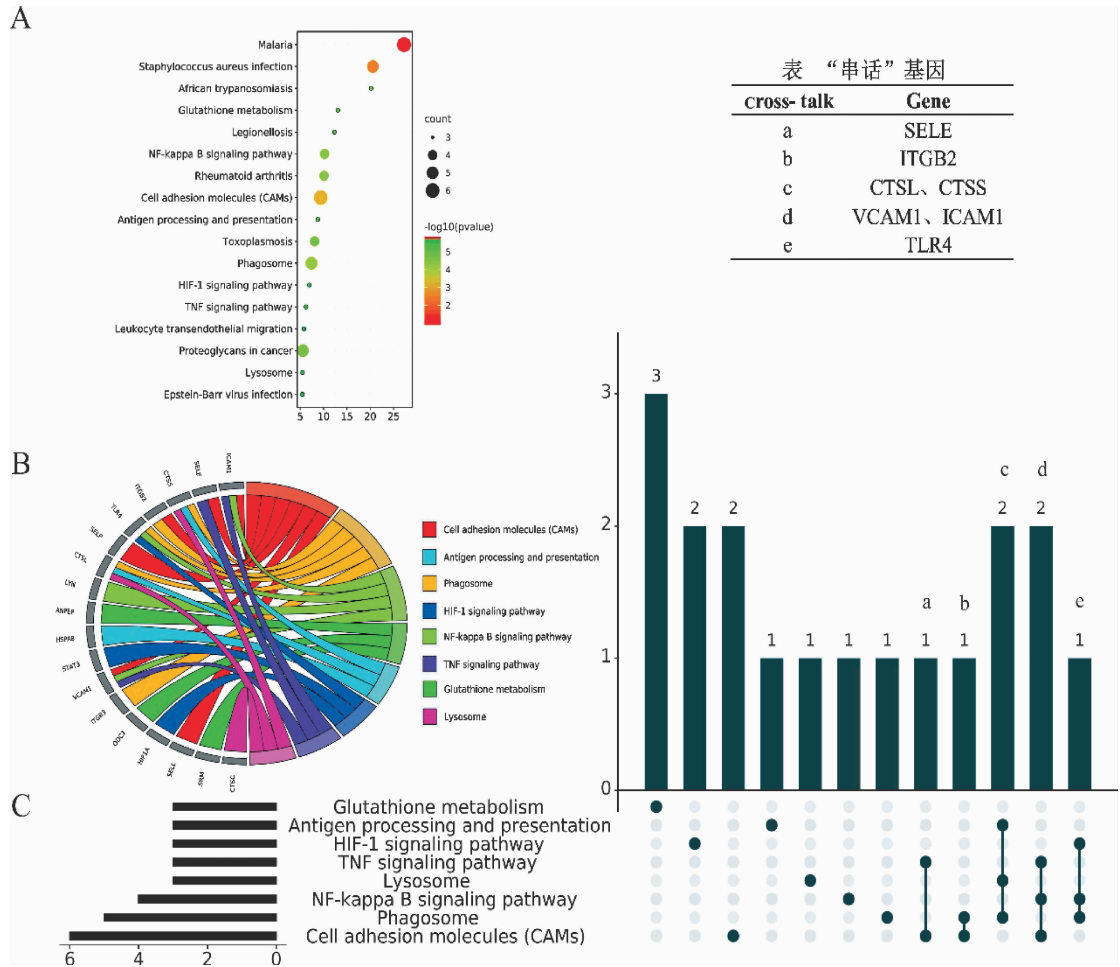


图5 当归饮子治疗慢性荨麻疹“基因-KEGG”气泡图(A)、弦图(B)、UpSet图(C)

2.5 当归饮子治疗慢性荨麻疹的 miRNA-mRNA 机制 TargetScan 数据库反向预测当归饮子治疗慢性荨麻疹的 miRNA,其中 36 个潜在靶点中,共有 24 个潜在靶点 mRNA (如:TLR4、HIF1A、STAT3 等)存

在保守 miRNA(如:miR-140-5p;miR-542-3p;miR-489-3p 等)调控,构成了 477 组 miRNA-mRNA 模式(如:miR-140-5p-TLR4;miR-199a-5p-HIF1A;miR-370-3p-STAT3 等),相互作用结果如图 6。

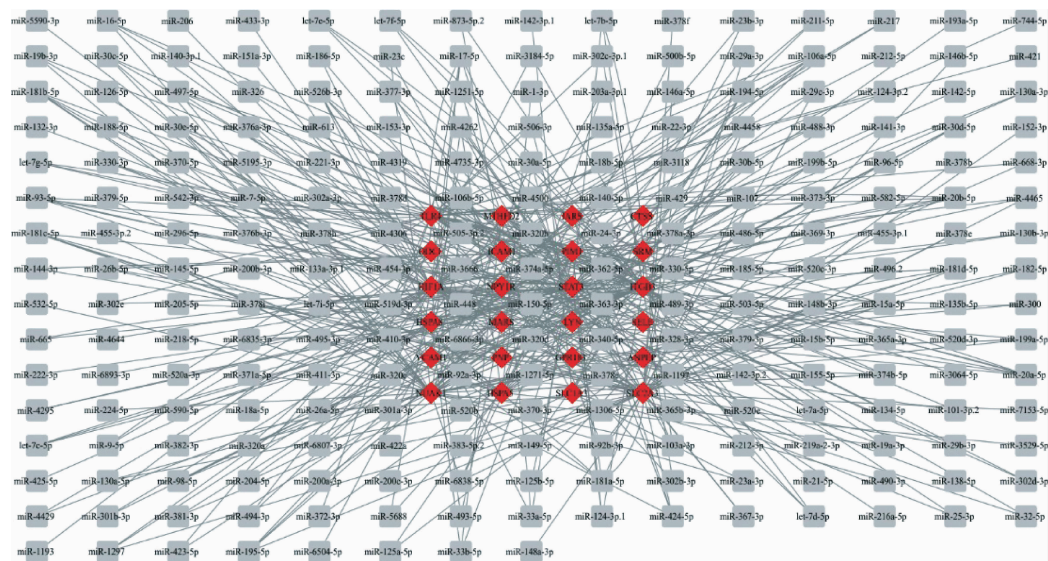


图 6 相互作用结果

3 讨论

cross-talk 即“串话”<sup>[13]</sup>,原指通信线路上信号杂散耦合到其他通信线路造成干扰的现象,在细胞信号通路相关研究中,认为细胞间信号通路是一个复杂的网络体系,单一信号通路在一定条件下会受到其它信号通路的影响,从而产生了细胞生物学界的“信号串话”。miRNA<sup>[14]</sup>是微小的非编码 RNA,主要通过结合靶 mRNA 的 3' 非翻译区(UTR),导致靶 mRNA 进行切割或转录抑制。在 CU 的治疗中 cross-talk 与 miRNA-mRNA 机制是当前的热点问题。

当归饮子由荆芥、黄芪、白蒺藜、何首乌、防风、当归、川芎、白芍、生地黄组成,方中四物汤养血活血,补通同用;何首乌养血滋阴,祛风止痒;黄芪益气实表,托毒行滞;白蒺藜、防风、荆芥散风邪以止痒,全方共奏养血、滋阴、润燥、祛风之功,善治 CU 之血虚风燥证。当归饮子治疗 CU 血虚风燥证具有较好的疗效,且在实验中得到广泛验证,叶静静<sup>[15]</sup>对 168 例 CU 患者进行 RCT,发现当归饮子能显著降低患者血清中 MDA 含量,抗氧化应激以提高免疫,从而降低 CU 复发率,改善患者瘙痒、水肿等症状。徐风等<sup>[16]</sup>研究证实当归饮子能下调 LC3II、p62 表达,促进自噬小体形成,改善 CU 水肿及毛细血管扩张,但其深层机制尚未明确,需待进一步研究。

本研究旨在利用生物信息学算法研究当归饮子治疗 CU 的 cross-talk 及 miRNA-mRNA 机制。GEO

芯片差异分析出 257 个差异基因,240 个基因表达上调,17 个基因表达下调(如: FABP7、KRT15、LGR5 等)。网络药理学方法分析出当归饮子有效成分及潜在靶点共 964 个,取潜在靶点与差异基因交集后得到 36 个当归饮子治疗 CU 的潜在靶点;对筛选分析出的当归饮子治疗 CU 的潜在靶点进行 PPI、KEGG、cross-talk 及 miRNA 预测分析,以初步明确当归饮子治疗 CU 的分子机制。

当归饮子治疗 CU 的 PPI 网络分析中,有 36 个节点(基因),91 条边,拓扑分析出 TLR4、STAT3、IT-GB2 等 18 个关键基因,能初步认为此 18 个基因可能在当归饮子治疗 CU 中作用最强。研究发现 CU 患者外周血中 TLR4 显著升高,TLR4 能诱导 IL-6 和 MIP-1 $\alpha$  分泌,介导 CU 患者免疫炎症反应<sup>[17]</sup>,同时研究发现当归饮子中有效成分当归多糖<sup>[18]</sup>在多种疾病中能抑制 TLR4 表达<sup>[19-20]</sup>,抑制炎症反应。Luo 等<sup>[21]</sup>研究发现 CU 患者皮肤组织中 JAK2/STAT3 信号通路被激活,炎症细胞增殖,此过程能被 OSMR 能被抑制,同时王丽新<sup>[22]</sup>提出 STAT3 是检测 CU 临床疗效的潜在客观指标之一。因此可认为 36 个当归饮子治疗 CU 的靶点中的 18 个可作为潜在的临床疗效标志物及治疗靶点。

cross-talk 是通路共同基因靶点相互“串话”,激活 2 条以上通路,介导一种或多种表型的机制模式,本研究以 KEGG 富集分析为切入点,结合关联性弦

图及 UpSet 图,将筛选出的“通路串话”靶点进行可视化(如:TLR4 可能在 HIF-1、NF-kappa B、吞噬体 3 条通路中“串话”等)。Pei 等<sup>[23]</sup>研究发现 IL-38 能通过 HIF-1 与 NF-kappa B 信号通路,降低 HIF-1 $\alpha$ 、NF-KB p65 与 TLR4 表达,抑制炎症反应,在大鼠模型中初步验证了 TLR4 可能参与 HIF-1 与 NF-kappa B 信号通路之间的串话,在炎症反应中发挥作用。Hu 等<sup>[24]</sup>研究发现内皮细胞表面的双链蛋白聚糖(BGN)与其受体 TLR2、TLR4 结合,激活 HIF-1 与 NF-kappa B 信号通路,增强 HIF-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 启动子之间的相互作用,从而刺激下游 VEGF 表达。本研究构建的 cross-talk “通路串话”机制模式,虽已有部分在实验中验证,但仍有大量的 cross-talk 模式尚未研究,因此不仅可作为当归饮子治疗 CU 的分子机制,而且也为其其他疾病的治疗提供了新的思路。

miRNA 是一类广泛存在于动植物中,对转录后基因表达调控起关键作用的内源性小非编码 RNA。成熟 miRNA 先与 RNA 诱导沉默复合体(RISC)的复合物结合,再特异性与下游靶 mRNA 的 3'UTR 形成不完全互补配对,阻断转录后翻译,从而调控基因表达,此过程称为 miRNA-mRNA 互作模式。本研究初步筛选出 TLR4、HIF1A、STAT3 在内的 24 个潜在靶点的 477 组 miRNA-mRNA 模式(如:miR-140-5p-TLR4;miR-199a-5p-HIF1A;miR-370-3p-STAT3 等)。Ching-Kow 等<sup>[25]</sup>通过 miRNA 微阵列技术发现 CU 患者中有 16 种差异 miRNA (DEMs),其中 5 个 miRNA (miR-2355-3p、261-3p、4264、2355-5p、29c-5p) 与 7 个上调 mRNA (FBXL20,OPHN1,YPEL2,STARD9,SELE,KLHL24,ING4) 相互作用明显,对 CU 疾病的诊断与治疗提出了指导性的建议,构建的 miRNA-mRNA 模式中与研究筛选的 miR-6835-3p-SELE、miR-6893-3p-STAT3;miR-140-5p-TLR4 等相互吻合,因此本研究构建的当归饮子治疗 CU 的 miRNA-mRNA 模式能成为后续实验验证的潜在分子机制模式。

综上所述,本研究采用 GEO 芯片联合网络药理学的方法,筛选出当归饮子治疗 CU 的关键靶点,构建了蛋白相互作用的 PPI 网络,并进一步从通路、cross-talk、miRNA-mRNA 机制角度得出当归饮子治

疗 CU 可能通过 TLR4 参与的 HIF-1、NF-kappa B、吞噬体 3 条通路中“串话”机制发挥作用,同时 miR-140-5p-TLR4 的相互作用关系可能在其中发挥重要作用,同时得出当归饮子治疗 CU 的多靶点、多 cross-talk、多 miRNA-mRNA 机制将成为未来机制研究的新方向。本研究从基因、分子角度预测和分析了当归饮子治疗 CU 的作用机制,为后续研究提供了依据。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2018 版)[J]. 中华皮肤科杂志,2019,52(1): 1-5.
- [2] 施慧. 慢性荨麻疹的辨证施治 [J]. 云南中医学院学报, 2010,33(2):49-50.
- [3] 印利华,常洪,张永红. 中医治疗慢性荨麻疹的体会[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2010,9(6):372-373.
- [4] 段奇花. 当归饮在妇科应用经验点滴[J]. 云南中医学院学报,2001,24(1):48-51.
- [5] RU J,LI P,WANG J,et al. TCMSP:a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform,2014,6:13.
- [6] MORCOS P N, YU L, BOGMAN K, et al. Absorption, distribution,metabolism and excretion(ADME) of the ALK inhibitor alectinib:results from an absolute bioavailability and mass balance study in healthy subjects[J]. Xenobiotica, 2017,47(3):217-229.
- [7] 杨仁义,刘利娟,康蕾,等. 基于网络药理学的活血荣络方对脑梗死血管新生作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(8):98-105.
- [8] KIM S,CHEN J,CHENG T,et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data[J]. Nucleic Acids Res, 2019,47(D1):D1102-D1109.
- [9] GFELLER D,MICHIELIN O,ZOETE V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules[J]. Bioinformatics,2013,29(23):3073-3079.
- [10] SZKLARCZYK D,GABLE A L,LYON D,et al. STRING v11:protein-protein association networks with increased coverage,supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. Nucleic Acids Res,2019, 47(D1):D607-D613.

- [11] HUANG DA W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(1): 1–13.
- [12] HUANG DA W, SHERMAN B T, LEMPICKI R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44–57.
- [13] ELIEH ALI KOMI D, SHAFAGHAT F, KOVANEN P T, et al. Mast cells and complement system: Ancient interactions between components of innate immunity [J]. *Allergy*, 2020, 75(11): 2818–2828.
- [14] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215–233.
- [15] 叶静静, 陈宁刚, 叶姝, 等. 硒酵母片联合当归饮子对慢性荨麻疹的增效作用及对血清丙二醛的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(04): 1672–1674.
- [16] 徐风, 李代乾, 张美恒, 等. 基于自噬途径探讨当归饮子缓解 CU 模型小鼠过敏反应的效应机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12): 56–63.
- [17] AZOR M H, DOS SANTOS J C, FUTATA E A, et al. Statin effects on regulatory and proinflammatory factors in chronic idiopathic urticaria [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 166(2): 291–298.
- [18] 周夏慧, 王庆来, 朱雪梅, 等. 当归多糖对 DPN 大鼠 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路抑制影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(12): 1340–1347.
- [19] DING R R, CHEN W, GUO C Y, et al. Dangguishaoyao-San attenuates LPS-induced neuroinflammation via the TLRs/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 187–194.
- [20] CHEN Y, DUAN J A, QIAN D, et al. Assessment and comparison of immunoregulatory activity of four hydrosoluble fractions of *Angelica sinensis* in vitro on the peritoneal macrophages in ICR mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(4): 422–430.
- [21] LUO X Y, LIU Q, YANG H, et al. OSMR gene effect on the pathogenesis of chronic autoimmune Urticaria via the JAK/STAT3 pathway [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 28.
- [22] 王丽新. 辨体与辨证结合治疗风湿热证慢性荨麻疹的疗效观察及免疫机制探讨 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [23] PEI B, CHEN K, ZHOU S, et al. IL-38 restrains inflammatory response of collagen-induced arthritis in rats via SIRT1/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(5): BSR20182431.
- [24] HU L, ZANG M D, WANG H X, et al. Biglycan stimulates VEGF expression in endothelial cells by activating the TLR signaling pathway [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(9): 1473–1484.
- [25] LIN C E, KAPTEIN J S, SHEIKH J. Differential expression of microRNAs and their possible roles in patients with chronic idiopathic urticaria and active hives [J]. *Allergy Rhinol*, 2017, 8(2): 67–80.