

本文引用: 孙 宁, 于文晓, 袁 芳. 基于网络药理学和分子对接技术探讨桑梅止咳颗粒治疗 COPD 的作用机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(12): 1905-1913.

基于网络药理学和分子对接技术探讨桑梅止咳颗粒治疗 COPD 的作用机制

孙 宁¹, 于文晓^{2*}, 袁 芳³

(1.北京市第一中西医结合医院,北京 100026;2.中国中医科学院西苑医院男科,北京 100091;

3.首都医科大学附属北京中医医院,北京 100069)

[摘要] **目的** 分析桑梅止咳颗粒的有效活性成分及其治疗慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的分子机制。**方法** 分别通过 TCMSp 数据库、SymMap 数据库、GeneCards 数据库查找桑梅止咳颗粒中 12 味中药的有效活性成分及其靶点蛋白和人类 COPD 相关的作用靶点,构建有效活性成分-疾病靶点的网络图;蛋白相互作用(PPI)网络通过 STRING 数据库进行构建,通过 Metascape 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析;最后使用分子对接技术对有效活性成分和靶点进行验证。**结果** 经过筛选,桑梅止咳颗粒中的槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、木犀草素等多个关键活性成分,可能通过作用于白介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、有丝分裂原激活蛋白激酶 14(mitogen-activated protein kinase 14, MAPK14)等核心基因表达的蛋白参与桑梅止咳颗粒的治疗。KEGG 富集分析所涉及的通路包括 IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、谷胱甘肽代谢(glutathione metabolism)、Th1 和 Th2 细胞分化(Th1 and Th2 cell differentiation)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)、趋化因子信号通路(chemokine signaling pathway)等。选取关键活性成分槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇和 PPI 核心基因 IL-6、TNF、MAPK14 进行分子对接。IL-6 与槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇的对接能分别为-4.83、-5.74、-4.89 kJ/mol;TNF 与槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇的对接能分别为-7.69、-8.57、-7.21 kJ/mol;MAPK14 与槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇的对接能分别为-5.0、-5.5、-5.68 kJ/mol。**结论** 桑梅止咳颗粒可通过多成分、多靶点、多通路的复杂作用机制发挥抗炎作用,进而对 COPD 起到治疗作用。

[关键词] 桑梅止咳颗粒;慢性阻塞性肺疾病;网络药理学;分子对接;作用机制

[中图分类号]R285.5

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.12.016

Molecular Mechanism of Sangmeizhike Granule in Treating COPD Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

SUN Ning¹, YU Wenxiao^{2*}, YUAN Fang³

(1. Beijing First Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100026, China;

2. Department of Andrology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

3. Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China)

[Abstract] **Objective** To analyze active components and molecular mechanism of Sangmeizhike Granule in treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** The TCMSp database, SymMap database and GeneCards database were used to screen out potential active substances and the targets related to human COPD separately; the network of active substances and disease targets was pictured; protein-protein interaction (PPI) network was built by STRING database platform; GO

[收稿日期]2021-06-21

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(81273689)。

[作者简介]孙 宁,女,主治医师,博士,研究方向:中医治疗呼吸系统疾病。

[通信作者]* 于文晓,男,主治医师,E-mail:ee66gg@163.com。

enrichment analysis and KEGG enrichment analysis were analyzed by Metascape database. Finally, molecular docking technology was used to verify the active ingredients and targets. **Results** After screening, many key components in Sangmeizhike Granule might be effective for COPD treatment through interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor (TNF), myeloperoxidase (MPO), mitogen-activated protein kinase 14 (MAPK14), namely quercetin, kaempferol, beta-sitosterol, luteolin etc. KEGG enrichment analysis results included IL-17 signaling pathway, glutathione metabolism, Th1 and Th2 cell differentiation, HIF-1 signaling pathway, chemokine signaling pathway. The key active ingredients quercetin (MOL000098), kaempferol (MOL000422), β -sitosterol (MOL000358) and PPI core genes IL-6, TNF, MAPK14 were selected for molecular docking. The docking energies of IL-6 with quercetin, kaempferol and β -sitosterol were -4.83, -5.74, and -4.89 kJ/mol, respectively; the docking energies of TNF with quercetin, kaempferol and β -sitosterol were -7.69, -8.57, -7.21 kJ/mol; the docking energies of MAPK14 with quercetin, kaempferol and β -sitosterol were -5.0, -5.5, -5.68 kJ/mol, respectively. **Conclusion** Sangmeizhike Granule can treat COPD through the complex action mechanism of multiple components, multiple targets and multiple pathways by anti-inflammatory.

[**Keywords**] Sangmeizhike Granule; chronic obstructive pulmonary disease; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种与呼吸道慢性炎症增强及其相关的肺部疾病^[1]。COPD 常伴有肺功能的异常下降,慢性呼吸衰竭是 COPD 患者的主要死亡原因。目前临床上治疗 COPD 多采用支气管扩张药物和抗炎药物,但药物种类少,且有些药物在上市后因严重不良反应被叫停^[2]。由于 COPD 病程长且易反复,患者需要长期用药,增加了药物不良反应的发生率,长期使用极易诱发 COPD 并发症^[3]。

COPD 属于中医学“咳嗽”“喘证”“肺胀”的范畴^[4]。中医理论认为肝气横逆、肺气郁闭乃喘证的主要病机。根据其病机特点,崔红生教授采用桑梅止咳颗粒这一经验方对 COPD 进行了临床治疗研究。研究表明,使用桑梅止咳颗粒联合布地奈德和复方异丙托溴铵治疗 COPD 具有很好的疗效,能够显著降低气道炎症反应,缓解气管痉挛^[5]。本文针对桑梅止咳颗粒的分子机制进行探讨,通过网络药理学和分子对接技术对其有效成分和相关靶点进行分析,为进一步的实验和临床研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 桑梅止咳颗粒有效活性成分筛选

桑梅止咳颗粒方中主要包括桑白皮、乌梅、桑叶、菊花、桔梗、苦杏仁、白芍、炙枇杷叶、五味子、白僵蚕、蝉蜕、甘草。在中药系统药理学数据库分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)和SymMap 数据库中查询 10 味中药中的有效活性成分。使用生物利用度($OB \geq 30\%$)和药物相似性($DL \geq 0.18$)两个指标进行筛选,筛选出的有效活性成分具有较好的口服吸收效果和较高的成药性。

1.2 桑梅止咳颗粒与 COPD 的共同作用靶点筛选

使用“1.1”项中筛选出的有效活性成分,找出其所对应的靶点蛋白。通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)下载人类基因名称和对应的靶点蛋白,对有效活性成分的靶点蛋白和人类基因名称进行转化;COPD 靶点基因由 GeneCards 数据库(<https://www.GeneCards.org/>)检索得出;将有效活性成分的靶点蛋白与 COPD 基因进行映射,获取药物-疾病所共有的靶点基因,并找出这些基因对应的关键化学成分。

1.3 关键化学成分-共同靶点网络构建

将共同靶点基因和其相对应的关键化学成分整理成表格文件,随后将该文件导入 Cytoscape 3.7.2 软件绘制关键化学成分和共同靶点基因的关系网络图。

1.4 蛋白相互作用(PPI)网络构建

PPI 网络可以形象地描述疾病与药物共同基因之间的相互作用关系。将“1.2”中筛选得到的基因输入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),得到 PPI 网络。进一步设置 PPI 的评分为 0.9,优化该网络关系图。下载 PPI 的具体数据,筛选出排名前 15 的 PPI 网络核心基因互作对。

1.5 GO 富集分析和 KEGG 富集分析

在 Metascape 数据库(<http://metascape.org/gp/index.html>)中输入共同靶点基因,设置 $P=0.01$,最小交集值=3,最小富集度=1.5,分别进行 GO 生物过程和 KEGG 功能富集。使用 ImageGP 网站在线作气泡图。应用 Cytoscape 软件绘制桑梅止咳颗粒治疗 COPD 的靶点-信号通路网络图。

1.6 分子对接

下载关键化学成分结构后使用 Chemdraw 软件对其进行 3D 优化。通过 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)下载靶点蛋白的结构,并使用 Pymol 软件进行常规预处理。随后使用 Autodock 软件进行分子对

接,对接参数均为默认值。

2 结果

2.1 桑梅止咳颗粒有效活性成分分析

桑梅止咳颗粒由桑白皮、乌梅、桑叶、菊花、桔梗、苦杏仁、白芍、炙枇杷叶、五味子、白僵蚕、蝉蜕、

甘草 12 味中药组成,根据其 OB、DL 筛选出 200 个活性成分,其中未筛选到白僵蚕的活性成分。部分主要成分见表 1。

2.2 桑梅止咳颗粒-COPD 靶点预测

从 GeneCard 数据库下载并筛选与 COPD 相关评分大于等于 5 的基因,共有 85 个基因。将筛选后

表 1 桑梅止咳颗粒中的有效活性成分及其药物来源

MOLID	化合物名称	药物	MOLID	化合物名称	药物
MOL000422	kaempferol	白芍、甘草、菊花、枇杷叶、桑白皮、桑叶、乌梅	MOL002881	diosmetin	菊花
MOL000358	beta-sitosterol	白芍、菊花、枇杷叶、桑白皮、桑叶、乌梅	MOL003044	chryseriol	菊花
MOL000098	quercetin	甘草、菊花、枇杷叶、桑白皮、桑叶、乌梅	MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	菊花
MOL000211	mairin	白芍、甘草、枇杷叶、桑白皮、苦杏仁	MOL005229	artemetin	菊花
MOL000359	sitosterol	白芍、甘草、苦杏仁	MOL007326	cynarine	菊花
MOL000449	stigmaterol	桑叶、乌梅、苦杏仁	MOL011319	truflex OBP	菊花
MOL000354	isorhamnetin	甘草、菊花、枇杷叶	MOL011802	(24r)-saringosterol	菊花
MOL000492	(+)-catechin	白芍、苦杏仁	MOL011816	[(1S,5S,7S)-7-acetoxy-5-isopropenyl-2,8-dimethylene-cyclodecyl] acetate	菊花
MOL000953	cholesterol	乌梅、苦杏仁	MOL004580	cis-Dihydroquercetin	桔梗
MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	桑白皮、乌梅	MOL005996	2-O-methyl-3-O-beta-D-glucopyranosyl platycogenate A	桔梗
MOL003856	moracin B	桑白皮、桑叶	MOL006026	dimethyl 2-O-methyl-3-O-alpha-D-glucopyranosyl platycogenate A	桔梗
MOL003857	moracin C	桑白皮、桑叶	MOL006070	robinin	桔梗
MOL003858	moracin D	桑白皮、桑叶	MOL000239	jaranol	甘草
MOL003860	moracin F	桑白皮、桑叶	MOL000392	formononetin	甘草
MOL002311	glycyrol	甘草、苦杏仁	MOL000417	calycosin	甘草
MOL004841	licochalcone B	甘草、苦杏仁	MOL000497	licochalcone a	甘草
MOL004903	liquiritin	甘草、苦杏仁	MOL000500	vestitol	甘草
MOL004908	glabridin	甘草、苦杏仁	MOL001484	inermine	甘草
MOL005017	phaseol	甘草、苦杏仁	MOL001792	liquiritigenin	甘草
MOL004912	glabrone	甘草、桑白皮	MOL002565	medicarpin	甘草
MOL004328	naringenin	甘草、菊花	MOL003656	lupiwighteone	甘草
MOL001506	supraene	菊花、桑叶	MOL003896	7-methoxy-2-methyl isoflavone	甘草
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	菊花、桑叶	MOL004805	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydro-pyrano[2,3-f]chromen-4-one	甘草
MOL004355	spinasterol	桔梗、苦杏仁	MOL004806	euchrenone	甘草
MOL000006	luteolin	桔梗、菊花	MOL004808	glyasperin B	甘草
MOL001689	acacetin	桔梗、菊花	MOL004810	glyasperin F	甘草
MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	苦杏仁	MOL004811	glyasperin C	甘草
MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene	苦杏仁	MOL004814	isotrifoliol	甘草
MOL003410	ziziphin_qt	苦杏仁	MOL004815	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	甘草
MOL005030	gondoic acid	苦杏仁	MOL004820	kanzonols W	甘草
MOL007207	machiline	苦杏仁	MOL004824	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	甘草

表 1 桑梅止咳颗粒中的部分有效活性成分及其药物来源(续)

MOLID	化合物名称	药物	MOLID	化合物名称	药物
MOL010921	estrone	苦杏仁	MOL004827	semilicoisoflavone B	甘草
MOL010922	diisooctyl succinate	苦杏仁	MOL004828	glepidotin A	甘草
MOL012922	(+)-stepholidine	苦杏仁	MOL004829	glepidotin B	甘草
MOL004624	longikaurin A	五味子	MOL004833	phaseolinisoflavan	甘草
MOL005317	Deoxyharringtonine	五味子	MOL004835	glypallichalcone	甘草
MOL008956	angeloylgomisin O	五味子	MOL004838	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol	甘草
MOL008957	schizandrer B	五味子	MOL004848	licochalcone G	甘草
MOL008968	gomisin-A	五味子	MOL004849	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin	甘草
MOL008974	gomisin G	五味子	MOL004855	licoricone	甘草
MOL008978	gomisin R	五味子	MOL004856	gancaonin A	甘草
MOL008992	wuweizisu C	五味子	MOL004857	gancaonin B	甘草
MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	乌梅	MOL004860	licorice glycoside E	甘草
MOL008601	methyl arachidonate	乌梅	MOL004863	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	甘草
MOL000433	folic acid	桑叶	MOL004864	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	甘草
MOL000729	oxysanguinarine	桑叶	MOL004866	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl)chromone	甘草
MOL001439	arachidonic acid	桑叶	MOL004879	glycyrin	甘草
MOL002218	scopolin	桑叶	MOL004882	licocoumarone	甘草
MOL002773	beta-carotene	桑叶	MOL004883	licoisoflavone	甘草
MOL003759	iristectorigenin A	桑叶	MOL004884	licoisoflavone B	甘草
MOL003842	albanol	桑叶	MOL004885	licoisoflavanone	甘草
MOL003847	inophyllum E	桑叶	MOL004891	shinpterocarpin	甘草
MOL007179	linolenic acid ethyl ester	桑叶	MOL004915	eurycarpin A	甘草
MOL007879	tetramethoxyluteolin	桑叶	MOL004917	glycyroside	甘草
MOL013083	skimmin (8CI) gallic	桑叶	MOL004924	(-)-medicocarpin	甘草
MOL000554	acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside	桑白皮	MOL004935	sigmoidin-B	甘草
MOL002514	sexangularetin	桑白皮	MOL004948	isoglycyrol	甘草
MOL003758	iristectorigenin (9CI)	桑白皮	MOL004949	isolicoflavonol	甘草
MOL009653	cycloeucalenol	桑白皮	MOL004957	isoformononetin	甘草
MOL012760	sanggenone M	桑白皮	MOL005000	gancaonin G	甘草
MOL012800	3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)chromone	桑白皮	MOL005001	gancaonin H	甘草
MOL001002	ellagic acid	枇杷叶	MOL005003	licoagrocarpin	甘草
MOL012581	(4S, 8R, 9R)-4,8-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-5,9-dihydroxy-4,8,9,10-tetrahydro-3H-pyrano[6,5-h]chromen-2-one	枇杷叶	MOL001910	11alpha,12alpha-epoxy-3beta-23-dihydroxy-30-norolean-20-en-28,12beta-olide	白芍
MOL012583	(2R,3R,4S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-(2,4,6-trihydroxyphenyl)chroman-3,5,7-triol	枇杷叶	MOL001918	paeoniflogrone	白芍
MOL012588	7-[(1S,4aS,6R,8aR)-6-hydroxy-5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decalin-1-yl]methoxy]coumarin	枇杷叶	MOL001919	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	白芍
MOL012617	torulene	枇杷叶	MOL001924	paeoniflorin	白芍
MOL001733	eupatorin	菊花	MOL001925	paeoniflorin_qt	白芍
MOL001755	24-ethylcholest-4-en-3-one	菊花	MOL001928	albiflorin_qt	白芍
MOL001790	linarin	菊花	MOL001930	benzoyl paeoniflorin	白芍

的 COPD 与桑梅止咳颗粒的靶点映射,得到两者的共同基因为 26 个,绘制 Venn 图。见图 1。

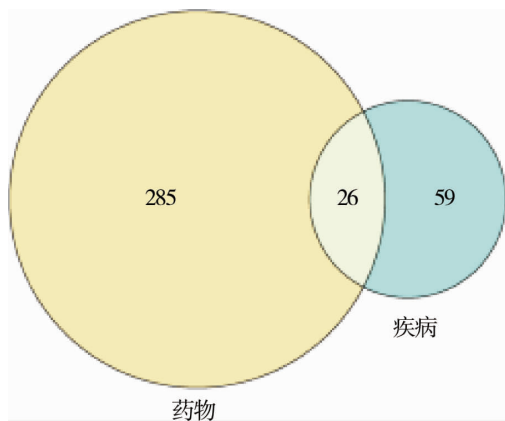


图 1 桑梅止咳颗粒-COPD 靶点基因匹配情况

2.3 桑梅止咳颗粒中活性成分与 COPD 基因网络构建

使用 Cytoscape 软件构建桑梅止咳颗粒中的关键活性成分和 COPD 靶点基因的关系网络图。其中,方框代表桑梅止咳颗粒中的化合物;在外部呈环形的

代表靶点基因,标签中的文字大小以“degree”表示。排名前 5 位的关键化学成分如下:槲皮素(MOL000098, degree=96)、山柰酚(MOL000422, degree=49)、 β -谷甾醇(MOL000358, degree=18)、木犀草素(MOL000006, degree=16)以及(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯(MOL006821, degree=6)。排名前 15 位的共有靶点基因依次如下:MAPK14、ADRB2、GSTP1、CHRM3、MMP1、TNF、HMOX1、SLC6A4、GSTM1、CYP1A1、IL-6、MMP9、IL-10、CXCL8、SLPI。见图 2。

2.4 PPI 网络分析

将桑梅止咳颗粒和 COPD 共同的靶点基因输入 STRING 数据库,即可得到 PPI 网络(图 3)。由图可知,该 PPI 网络中包含 26 个节点、166 条边。其中 PPI 评分等于 0.99 的互作蛋白为 ELANE—SLPI、IL-10—IL-6、IL-10—TNF、MMP9—TIMP1、CXCL8—IL-10、IL-10—IL-1 β 、IL-4—IL-6、CCL2—IL-10、ELANE—MPO、MMP1—TIMP1、CXCL8—IL4、CXCL8—IL-1 β 、IL-4—TNF、CCL2—IL-4、CXCL10—IL-10

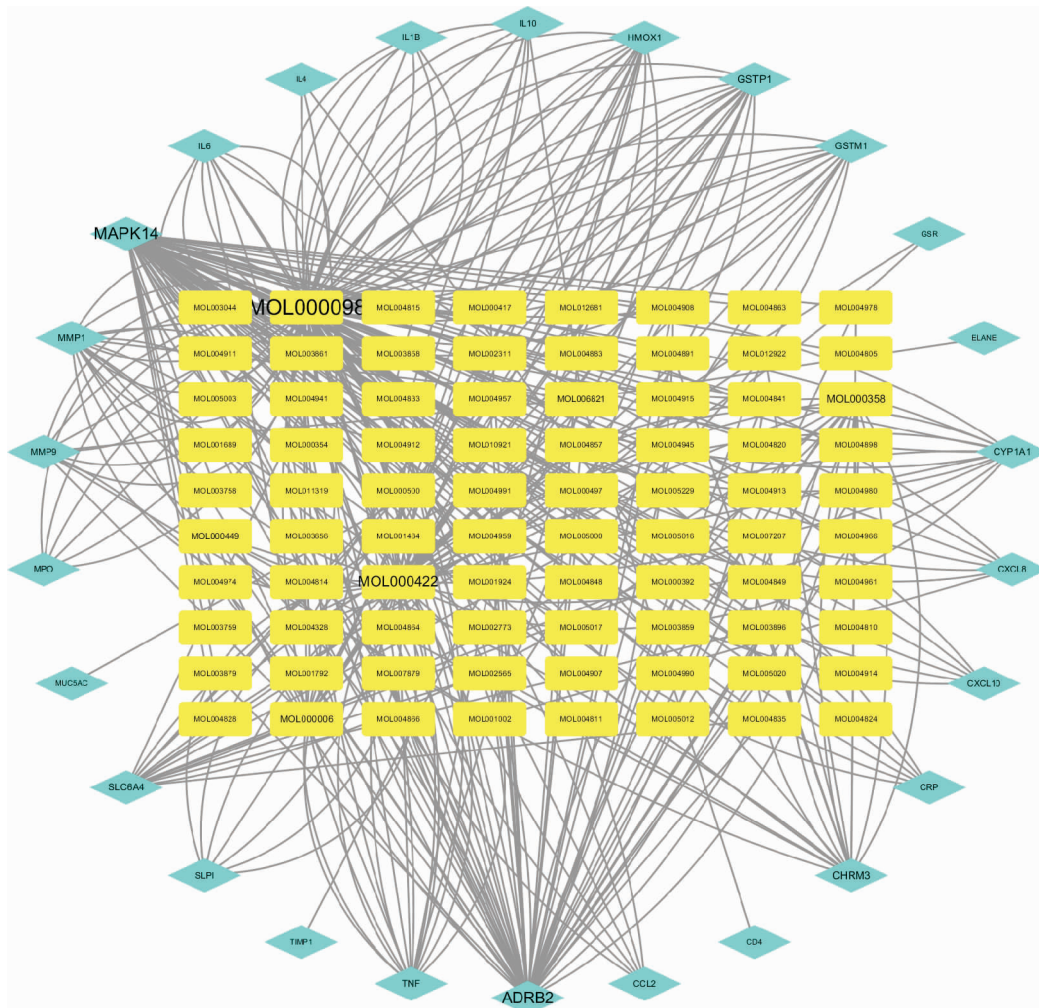


图 2 桑梅止咳颗粒关键活性成分-COPD 靶点网络图

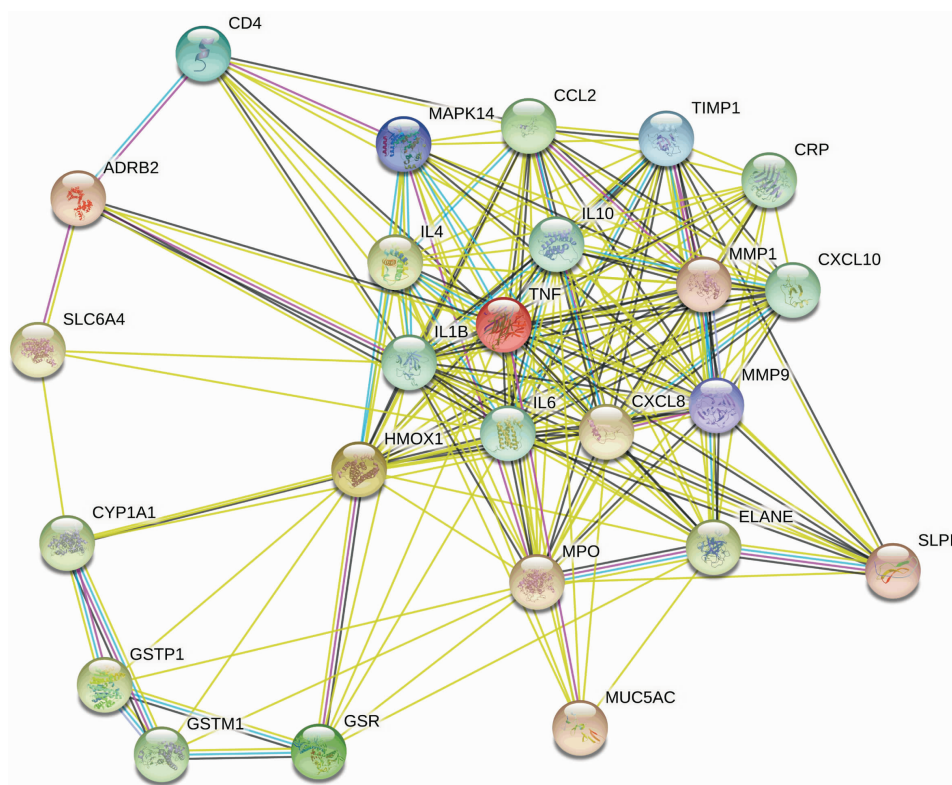


图3 桑梅止咳颗粒-COPD 共同靶点的 PPI 网络图

和 IL-1 β -IL-4。通过计算基因连接点的数目,得到排名前 15 位的 PPI 核心基因为:IL-6、IL-1 β 、TNF、MAPK 14、MPO、HMOX1、IL10、CXCL8、IL4、ELANE、MMP9、TIMP1、CCL2、MMP1、CXCL10。这些基因是桑梅止咳颗粒治疗 COPD 的核心基因。见图 4。

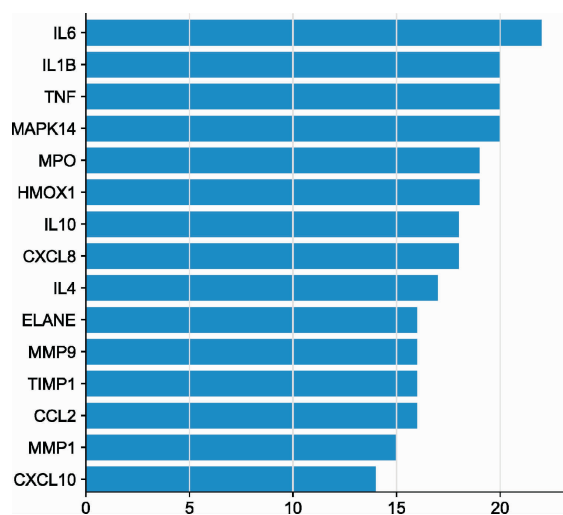


图4 桑梅止咳颗粒治疗 COPD 的核心基因

2.5 GO 功能富集分析

生物过程 (biological process, BP) 富集分析结果如图 5 所示,主要包括脂多糖应答、骨髓样白细胞的激活、白细胞迁移、趋化因子产生的调节、细胞因子产生调节、活性氧种类的代谢过程、细胞外基质的分解、I-kappaB 激酶/NF-kappaB 信号的调控、病毒

基因组复制、超氧化物代谢过程等。

2.6 KEGG 通路富集分析

对桑梅止咳颗粒和 COPD 的共同靶点进行 KEGG 通路富集分析,主要的通路包括 IL-17 信号通路、谷胱甘肽代谢、Th1 和 Th2 细胞分化、HIF-1 信号通路、趋化因子信号通路等。见图 6。

2.7 靶点-通路网络构建

绘制的靶点-通路网络图见图 7。筛选出的核心靶点分别 TNF、MAPK 14、IL-6、IL-1 β 、IL-10 等。

2.8 分子对接结果

本研究采用排名前 3 位的关键活性成分槲皮素 (MOL000098)、山柰酚 (MOL000422)、 β -谷甾醇 (MOL000358) 和 PPI 核心基因 IL-6、TNF、MAPK 14 进行分子对接,最佳作用模式结果见图 8-10。IL-6 与槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇的对接能分别为 -4.83、-5.74、-4.89 kJ/mol; TNF 与槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇的对接能分别为 -7.69、-8.57、-7.21 kJ/mol; MAPK 14 与槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇的对接能分别为 -5.0、-5.5、-5.68 kJ/mol; 表明这 3 个活性成分与受体结合能力强,可能是桑梅止咳颗粒治疗 COPD 的主要作用成分。

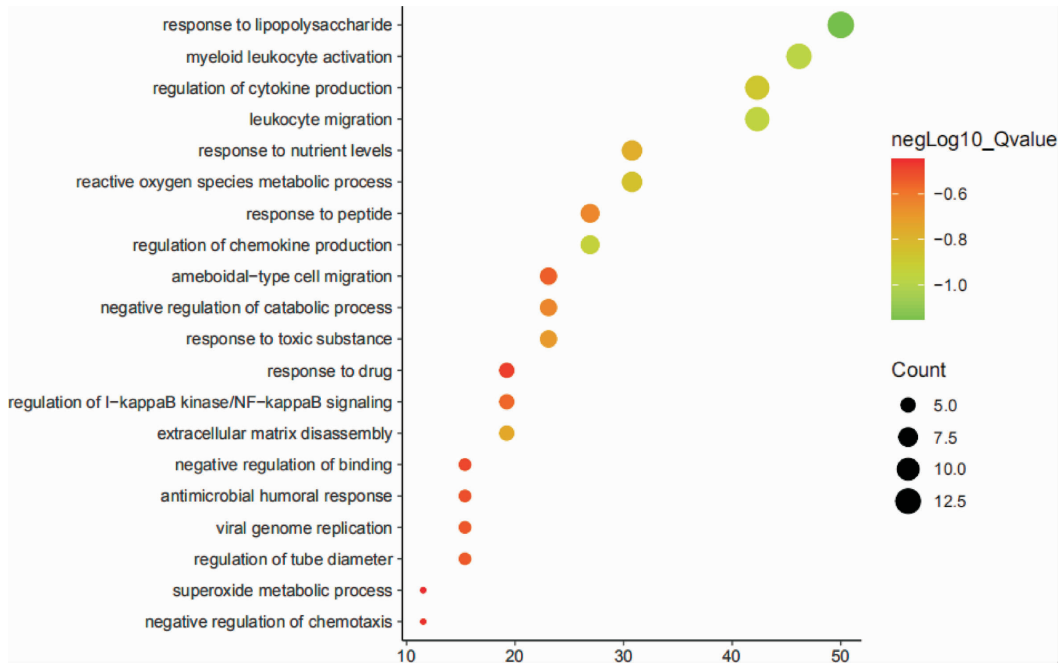


图5 桑梅止咳颗粒作用靶点 GO 功能富集分析

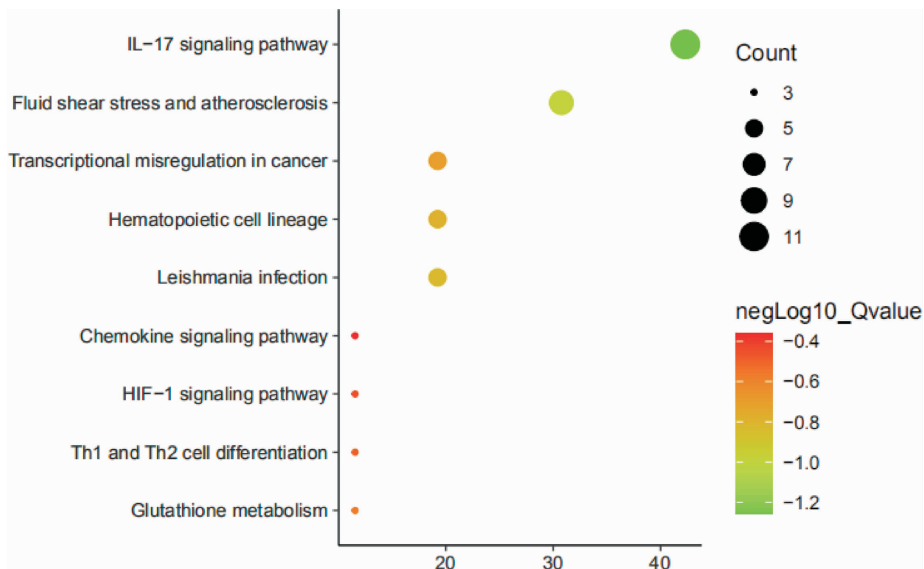


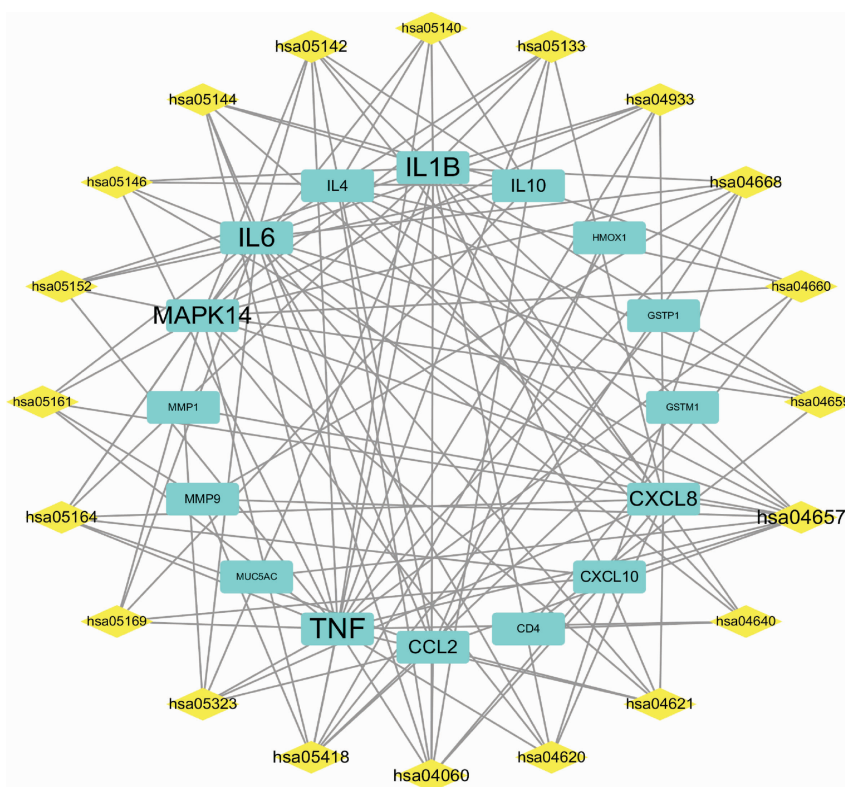
图6 桑梅止咳颗粒主要作用靶点 KEGG 富集分析图

3 讨论

桑梅止咳颗粒方中君药为味酸涩、性收敛之乌梅,能入肝、脾、肺经,功善敛肺止咳;臣药为性苦寒之桑白皮和桑叶,走肺络而降火润燥,泻肺平喘,桑梅合用为酸收甘缓之法,可挽虚亢之脱。僵蚕与蝉蜕为搜风入络之虫药,僵蚕能化顽痰,蚕蜕能清肝肺之热,具有良好的解痉作用。白芍、五味子、甘草是滋阴敛肺之药对,佐桑梅进一步发挥酸甘收缓之功。苦杏仁、炙枇杷叶下气平喘,苦寒清肃肺气兼以润肺。全方基于“厥阴风木”理论,蕴含“清、宣、透、润”

四法,可有效治疗 COPD 带来的肺气上逆之证候。实验研究表明,桑梅止咳颗粒可以有效减轻患者炎症反应,缓解气道阻力和降低肺损伤^[5],故本文进一步对其疗效的分子机制进行探讨。

结果表明,桑梅止咳颗粒中含有槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、木犀草素等多个关键活性成分,其靶点与 COPD 基因匹配较好。槲皮素是一种黄酮类化合物,可有效地降低气道炎症^[6]。研究^[7]表明,其能通过激活 cAMP/PKA 信号通路,抑制 NF- κ B 的活化,可用于预防急性加重慢性阻塞性肺疾病。山柰酚可以抑制氧化-抗氧化平衡失调,对抗小鼠肺部炎症,显



注:节点文字的大小与连接节点的线数成正比,文字越大代表靶点与其相关的靶点或通路越多

图 7 靶点-通路网络图



图 8 关键活性成分与受体 IL-6 的相互作用示意图

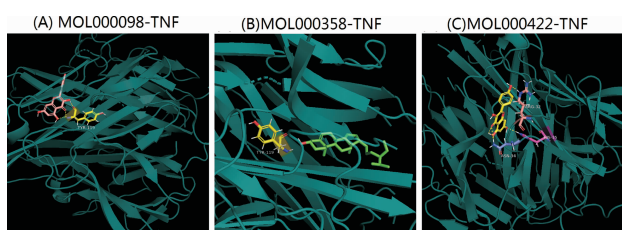


图 9 关键活性成分与受体 TNF 的相互作用示意图

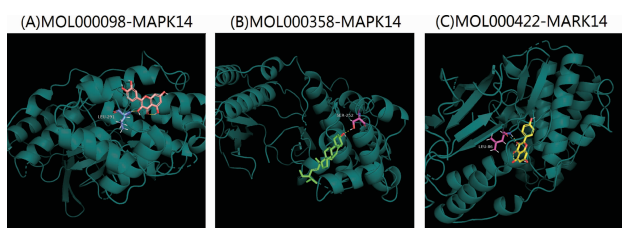


图 10 关键活性成分与受体 MAPK 14 的相互作用示意图

著降低肺组织损伤^[8]。有报道证明,β-谷甾醇可以阻止炎症因子释放、下调 NF-κB 通路的活化^[9],止咳平喘,治疗支气管炎^[10]。木犀草素较好的抑制 IL-6、

IL-12 等炎症因子,并能有缓解患者的呼吸困难,对 COPD 的防治具有较好的临床效果^[11-12]。

本研究结果显示,IL-6、IL-1β、TNF、MAPK14、MPO 等是桑梅止咳颗粒治疗 COPD 的核心基因。IL-6 是急性期反应的有效诱导剂,IL-6 的快速产生有助于感染和组织损伤期间的宿主防御^[13]。有研究^[14]表明,IL-6 水平是预测 COPD 急性加重有效指标,对 COPD 疾病进程起重要作用。血清中 TNF 水平与肺部炎症密切相关,降低 TNF 水平可显著缓解 COPD 患者的症状^[15]。研究^[16]表明,MAPK 信号通路的激活参与 PGF 介导的 TSC(结节性硬化症复合物)通路和肺上皮细胞中的自噬调节,MAPK14 信号通路是治疗肺气肿和 COPD 的潜在治疗靶点。COPD 患者的血清 MPO 水平与患者病程发展相关,是指导治疗和判断预后的重要指标^[17]。

KEGG 信号通路富集分析表明,桑梅止咳颗粒可能作用在多通路上,如 IL-17 信号通路、Th1 和 Th2 细胞分化、HIF-1 信号通路、趋化因子信号通路。其中,IL-17 是强大的前炎症因子,IL-17 家族通过其相应的受体发出信号,并激活下游的 NF-κB、MARK 等信号通路,诱导细胞因子、趋化因子的表达,与呼吸系统疾病、心血管疾病等发生密切相关^[18]。研究表

明,IL-17在COPD患者中显著高表达,是多种药物的治疗靶点^[19]。HIF-1是一种转录因子,在缺氧条件下充当众多缺氧诱导基因的主要调节因子,HIF-1的靶基因可编码蛋白,该蛋白可以增加O₂输送和介导对O₂剥夺适应反应,与炎症反应密切相关^[20]。与上述信号通路较为匹配的基因为TNF、MAPK14、IL-6、IL-1 β 、IL-10等,由此可见桑梅止咳颗粒可通过上述靶点在相关通路上调控炎症反应,从而缓解气道痉挛,治疗COPD。

桑梅止咳颗粒中含有的槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、木犀草素等多种活性物质,可以直接作用于TNF、MMP1、MMP9、IL-6、IL-1 β 、IL-10等炎症密切相关受体上,这些受体是IL-17信号通路参与炎症炎症反应的重要炎症因子,其中,CCL2还在HIF-1信号通路中起重要作用,是炎症诱导的局部组织缺氧的重要中介物质^[20]。由上述结果可以看出,桑梅止咳颗粒主要作用于炎症相关受体,通过IL-17信号通路、HIF-1信号通路而发挥抗炎作用,从而有效地治疗或延缓COPD病程。

综上所述,桑梅止咳颗粒可通过多种活性成分,作用在多靶点上,通过多通路的较为复杂的作用起到治疗COPD的作用。本研究为桑梅止咳颗粒的作用机制提供了理论基础,在接下来的研究中可以重点考察桑梅止咳颗粒中关键化学成分对于TNF、IL-6、IL-1 β 的作用及其对IL-17信号通路、HIF-1信号通路的影响。

参考文献

- [1] 邹林强.慢性阻塞性肺疾病康复治疗进展[J].中国城乡企业卫生,2021,36(5):48-50.
- [2] 颜佩,叶连宝,陈伟强.慢性阻塞性肺病药物治疗靶点及其药物研发进展[J].中国药科大学学报,2021,52(2):144-155.
- [3] 方向群.老年患者呼吸科用药应注意药物不良反应[J].中华保健医学杂志,2021,23(2):111-113.
- [4] 陈鹏,白丽,王盛隆,等.慢性阻塞性肺疾病的中医诊治思路与评价[J].中医药临床杂志,2021,33(4):609-612.
- [5] 孙宁,崔红生.桑梅止咳颗粒联合布地奈德、复方异丙托溴铵治疗老年AECOPD的疗效及对IL-17、HIF-1 α 的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(5):479-482,534.
- [6] 张洪泉,刘发,李观海.槲皮素的免疫抑制和抗过敏作用[J].新疆医学院学报,1985,8(3):227-230.
- [7] 张鹏,叶陈丽,马婧,等.槲皮素预防急性加重慢性阻塞性肺疾病的作用及机制研究[J].今日药学,31(6):416-421.
- [8] 赵妍,林洪金.山柰酚对脂多糖诱导小鼠肺部炎症的保护作用[J].黑龙江畜牧兽医,2013(15):135-138.
- [9] 姚凤,周清燕,熊瑛,等. β -谷甾醇对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用研究[J].中国农学通报,2015,31(2):55-61.
- [10] 高悦.瓜蒌薤白汤抑制肺纤维化作用研究[D].长春:吉林农业大学,2016.
- [11] 李远航.木犀草素防治COPD的效果及抗炎机制[J].现代医药卫生,2016,32(8):1216-1218.
- [12] 唐文辉,朱荣辉,李远航,等.木犀草素对COPD患者血清TNF- α 及肺功能的影响[J].中国现代医学杂志,2012,22(30):64-67.
- [13] KANG S J, TANAKA T, NARAZAKI M, et al. Targeting interleukin-6 signaling in clinic[J]. Immunity, 2019, 50(4): 1007-1023.
- [14] 孟凡飞,李毅,孟凡娜,等.三指标联合检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的预测价值[J].标记免疫分析与临床,2020,27(9):1468-1472.
- [15] 魏红,宫武装,辛佳音,等.长期小剂量口服罗红霉素对慢阻肺患者炎症反应因子的影响[J].武警医学,2020,31(9):778-781.
- [16] HOU H H, CHENG S L, CHUNG K P, et al. Elastase induces lung epithelial cell autophagy through placental growth factor: A new insight of emphysema pathogenesis[J]. Autophagy, 2014, 10(9): 1509-1521.
- [17] 吴娟.血清HCY、MPO、LP-PLA2及相关炎症指标对慢性阻塞性肺疾病患者的临床价值分析[D].苏州:苏州大学,2019.
- [18] SONG X Y, QIAN Y C. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases[J]. Cellular Signalling, 2013, 25(12): 2335-2347.
- [19] 季巧英,舒彩敏,方双燕,等.IL-17在COPD患者中的表达[J].临床肺科杂志,2012,17(12):2188-2189.
- [20] SEMENZA G L. Oxygen homeostasis [J]. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine, 2010, 2(3): 336-361.

(本文编辑 苏维)