

本文引用: 翟芬芬, 刘毓菲, 张传涛, 杨洋, 黄青松, 高培阳, 陈新. 基于网络药理学和生物信息学的小青龙汤治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病的“异病同治”机制分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(6): 958-965.

基于网络药理学和生物信息学的小青龙汤治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病的“异病同治”机制分析

翟芬芬¹, 刘毓菲², 张传涛^{2*}, 杨洋², 黄青松², 高培阳³, 陈新⁴

(1. 深圳市福田区慢性病防治院, 广东 深圳 518000; 2. 成都中医药大学附属医院呼吸科, 四川 成都 610072; 3. 成都中医药大学附属医院重症医学科, 四川 成都 610072; 4. 自贡市第一人民医院中西医结合科, 四川 自贡 643000)

[摘要] **目的** 基于网络药理学与生物信息学研究方法, 探讨小青龙汤治疗慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和哮喘“异病同治”的疗效及其作用机制。**方法** 通过 ETCM 数据库、DisGeNET 数据库、GeneCards 数据库、OMIM 数据库搜集小青龙汤治疗 COPD 和哮喘的作用靶点。通过 STRING 11.0 分析作用靶点之间的相互关系, 运用 cytoNCA 和 MCODE 插件筛选出核心作用靶点。使用 ClueGO 和 DAVID 数据库对作用靶点进行 KEGG 通路富集分析和 GO 功能分析。在 GEO 数据库下载 COPD 和哮喘的基因芯片, 运用 R 语言 sav 包去批次效应后验证核心作用靶点是否差异表达, 并对差异表达明显的核心靶点进行分子对接验证。**结果** 共筛选出小青龙汤治疗 COPD 和哮喘的作用靶点 95 个, 筛选出 19 个核心作用靶点。富集分析结果显示共涉及 82 条信号通路及 120 种生物过程、16 种分子功能、21 种细胞组分。GEO 芯片验证显示 NR3C1、HSP90AA1、TNF、CASP3、AKT1、PTGS2、TLR4、EGF、IL1B、HRAS 在 COPD 和哮喘与健康样本之间具有明显的表达差异, 绘制中药-化合物-靶点网络图后, 进一步对 Degree 值前 5 的靶点进行分子对接, 结果显示活性成分与关键靶点有良好的亲和力。**结论** 小青龙汤主要通过 NR3C1、HSP90AA1、TNF、CASP3、AKT1、PTGS2、TLR4、EGF、IL1B、HRAS 等多靶点和 TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路等途径发挥对 COPD 与哮喘“异病同治”作用。

[关键词] 小青龙汤; 慢性阻塞性肺疾病; 哮喘; 网络药理学; GEO 数据库; 分子对接

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.06.014

Mechanism of "treating different diseases with same method" of Xiaqinglong Decoction in treating asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on network pharmacology and bioinformatics

ZHAI Fenfen¹, LIU Yufei², ZHANG Chuantao^{2*}, YANG Yang², HUANG Qingsong², GAO Peiyang³, CHEN Xin⁴

(1. Futian Center for Chronic Disease Control, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China; 3. Department of Intensive Care Medicine, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610072, China; 4. Department of Integrated Traditional and Western Medicine, Zigong First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and the mechanism of "treating different diseases with same method" of Xiaqinglong Decoction for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma based on network pharmacology and bioinformatics research methods. **Methods** The targets of Xiaqinglong Decoction for COPD and asthma were collected through ETCM database,

[收稿日期] 2021-09-17

[基金项目] 四川省科技计划(2020JDRC0114, 2020YFH0164); 四川省中医药管理局 2021 年中医药科研专项课题(2021MS093); 成都中医药大学“杏林学者”人才提升计划(XSGG2019016, XGZX2003, JSZX005); 成都中医药大学附属医院“百人计划”人才项目(院办发[2020]42); 全国中医药创新骨干人才培养项目(国中医药办人教函[2019]128 号); 成都中医药大学附属医院科技发展基金(19SX01, 19YY10, 19LW11, 20YY12)。

[第一作者] 翟芬芬, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 全科医学。

[通信作者] * 张传涛, 男, 主任医师, E-mail: zhangchuantao@cdutcm.edu.cn。

DisGeNET database, GeneCards database and OMIM database. The interrelationships between the targets were analyzed by STRING 11.0, and the core targets were screened using cytoNCA and MCODE plug-ins. KEGG pathway enrichment analysis and GO functional analysis were performed on the acting targets using ClueGO and DAVID databases. Gene chips for COPD and asthma were downloaded from the GEO database, and the R language sav package was applied to verify whether the core acting targets were differentially expressed after de-batching effect, and molecular docking was performed to verify the core targets with significant differential expression. **Results** A total of 95 action targets of Xiaoqinglong Decoction for COPD and asthma were screened, and 19 core action targets were screened. The results of enrichment analysis showed that a total of 82 signaling pathways and 120 biological processes, 16 molecular functions and 21 cellular components were involved. The GEO microarray validation showed that NR3C1, HSP90AA1, TNF, CASP3, AKT1, PTGS2, TLR4, EGF, IL1B, HRAS had significant expression between COPD and asthma and healthy samples. After mapping the herbal-compound-target network, further molecular docking of the targets in the top five of Degree showed that the active ingredients had good affinity with the key targets. **Conclusion** Xiaoqinglong Decoction mainly exerted the effect of "treating different diseases with same method" on COPD and asthma through multiple targets such as NR3C1, HSP90AA1, TNF, CASP3, AKT1, PTGS2, TLR4, EGF, IL1B, HRAS and signaling pathways such as TNF signaling pathway and Toll-like receptor signaling pathway.

[**Keywords**] Xiaoqinglong Decoction; chronic obstructive pulmonary disease; asthma; network pharmacology; GEO database; molecular docking

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和支气管哮喘严重威胁着人类健康。COPD 是以持续气流受限为特征的一种可防治的疾病,气流受限多呈进行性发展,与肺部对有害气体或有害颗粒的炎性反应有关^[1]。哮喘是一种由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病^[2],常伴广泛多变的可逆性气流受限。“异病同治”是中医重要的诊疗特色,小青龙汤可以有效治疗 COPD 与哮喘,这体现了中医“异病同治”原则,小青龙汤出自医圣张仲景的《伤寒杂病论》,有解表散寒、温肺化饮之功^[3]。临床研究表明,小青龙汤能够有效改善 COPD 与哮喘患者咳嗽、咯痰等临床症状,从而改善肺功能^[4-5]。但是小青龙汤治疗 COPD 与哮喘的异病同治分子机制尚待阐明,因此,本研究运用网络药理学方法探讨小青龙汤“异病同治”对 COPD 和哮喘的作用机制。

1 资料与方法

1.1 小青龙汤的活性成分与靶点收集

小青龙汤含麻黄、桂枝、白芍、细辛、五味子、干姜、半夏、炙甘草 8 味中药。在中医药百科全书数据库(ETCM, <http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/Index/>)^[6]依次检索有效成分与作用靶点,以可信度 ≥ 0.8 为条件进行筛选。

1.2 COPD 和哮喘的疾病靶点收集

利用疾病相关的基因与突变位点数据库(DisGeNET, <https://www.disgenet.org/>, version 7.0)^[7]、人类基因数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org/>,

version 5.0)^[8]、人类孟德尔遗传综合数据库(OMIM, <https://omim.org/>),以“Chronic Obstructive Pulmonary Disease”“Asthma”为关键词检索相关靶点,将 3 个数据库检索的靶点整合去重,即为 COPD 和哮喘的疾病靶点。

1.3 小青龙汤治疗 COPD 与哮喘靶点网络构建

运用 jvenn 在线工具(<http://www.bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn/index.html>)^[9]绘制小青龙药物靶点与 COPD 和哮喘疾病靶点韦恩图。将小青龙-COPD-哮喘的共同靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>, version 11.0),物种选择“Homo Sapiens”,阈值选择“Medium Confidence”,进行蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建,并下载 TSV 文件。

1.4 小青龙汤“异病同治”作用的关键靶点筛选

将小青龙-COPD-哮喘 PPI 网络的 TSV 文件导入 Cytoscape(version 3.7.2)软件,使用 cytoNCA 插件进行拓扑分析,以 Degree、Betweenness Centrality、Closeness Centrality、Eigenvector 均大于中位数筛选核心网络,并运用 MCODE 插件分析核心网络,识别联系紧密的子模块。选取关键模块进一步分析,并根据 Degree 值和连接强度调整网络展示效果。

1.5 GO 和 KEGG 富集分析

运用 Cytoscape 软件的 ClueGO 插件对核心网络关键模块进行 KEGG 通路富集分析,运用 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/tools.jsp>)^[10]进行 GO 功能富集分析。

1.6 GEO 芯片验证

在 GEO 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 中以“Chronic Obstructive Pulmonary Disease”“Asthma”为关键词检索相关数据集。下载 COPD 和哮喘基因表达芯片的矩阵文件(Matrix)和平台注释文件(Platforms),使用平台注释文件对探针进行注释,剔除没有匹配到基因的探针;对于不同探针映射到同一基因,则计算均值作为最终表达值。运用 R 软件(version 4.0.3)的 sav 包进行去批次效应处理,并进行主成分分析(principal component analysis, PCA)评估批次效应是否消除。然后使用 ggpubr 包绘制核心模块的基因表达箱式图。提取具有表达差异的靶点绘制药物-化合物-靶点网络。

1.7 分子对接

根据 GEO 芯片验证的结果选取 Degree 值前 5 的核心靶点进行分子对接验证,在 PubChem 数据库下载 Degree 值前 5 活性成分的 SDF 文件,在 PDB 数据库 (<http://www1.rcsb.org/>) 下载靶点蛋白的 3D 结构,利用 PyMOL 软件对蛋白质进行去水、去小分子配体等操作,然后利用 AutoDockTools 1.5.6 及 AutoDock Vina 软件进行分子对接。对接结果根据自由能判断结合强度,小于 $-5.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 表示有较好的结合活性,小于 $-7.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 表示有强烈的结合活性。

2 结果

2.1 小青龙汤的活性成分与靶点

通过 ETCM 检索,共搜集活性成分:麻黄 17 个、芍药 41 个、细辛 7 个、甘草 64 个、干姜 9 个、桂枝 8 个、五味子 41 个、半夏 21 个,去除重复项后共获得小青龙汤活性成分 199 个。利用数据库中靶点预测功能,对上述活性成分进行作用靶点预测,去除重复项后共获得小青龙汤靶点 581 个。

2.2 COPD 和哮喘的靶点

以“Chronic Obstructive Pulmonary Disease”为关键词在 DisGeNET 数据库、GeneCards 数据库、OMIM 数据库中分别检索到相关基因 1428 个、2842 个、536 个;以“Asthma”为关键词在 DisGeNET 数据库、GeneCards 数据库、OMIM 数据库中分别检索到相关基因 2096 个、5057 个、42 个;在各个数据库中对基因以 Score 评分 \geq 中位数为条件进行筛选,最终整合去重后获得 COPD 靶点 2494 个、哮喘靶点 3007 个。

2.3 PPI 网络构建

通过作图工具 jvenn 将小青龙汤作用靶点和 COPD、哮喘疾病靶点绘制韦恩图(图 1)。获得小青

龙汤与 COPD 共同靶点 133 个,小青龙汤与哮喘共同靶点 189 个,COPD 与哮喘共同靶点 998 个,小青龙汤与 COPD 和哮喘的共同靶点 95 个。将 COPD 与哮喘共同靶点、小青龙汤与 COPD 和哮喘的共同靶点上传 STRING 数据库,物种选择“Homo Sapiens”,阈值选择“medium confidence”,网络展示选择“hide disconnected nodes in the network”,得出共有靶点的 PPI 网络。

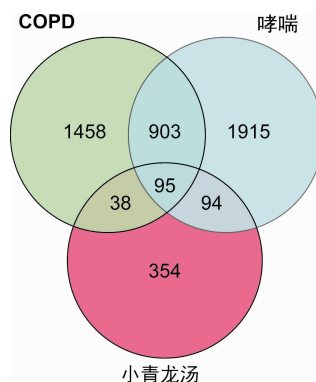


图 1 小青龙汤-COPD-哮喘交集靶点韦恩图

2.4 小青龙汤“异病同治”作用的 PPI 构建与模块分析

将 PPI 网络的 TSV 文件导入 Cytoscape 软件,根据 Degree、Betweenness Centrality、Closeness Centrality 和 Eigenvector 拓扑分析后获得一个具有 32 个节点、289 条边的核心网络,使用 MCODE 插件分析获得 1 个联系紧密的子模块,Score 为 17.333,包含 19 个节点、156 条边;其余节点未能构成模块。选取子模块进一步分析,以 Degree 值和连接强度优化网络展示。详见图 2。

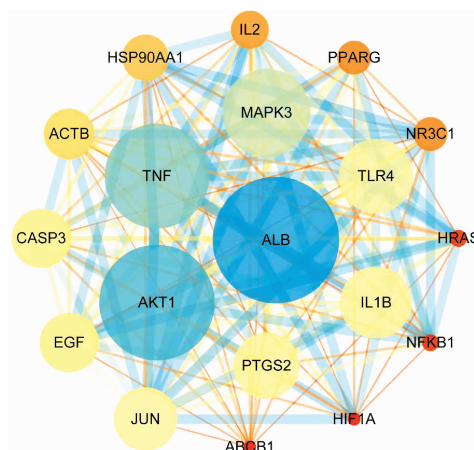


图 2 核心子模块 PPI 图

注:圆形节点为靶点,边为靶点相互作用关系;节点越大,色调偏冷,则 Degree 值越大,节点越小,色调偏暖,则 Degree 值越小;线条越粗,色调偏冷,则连接紧密度越高,线条越细,色调偏暖,则连接紧密度越低。

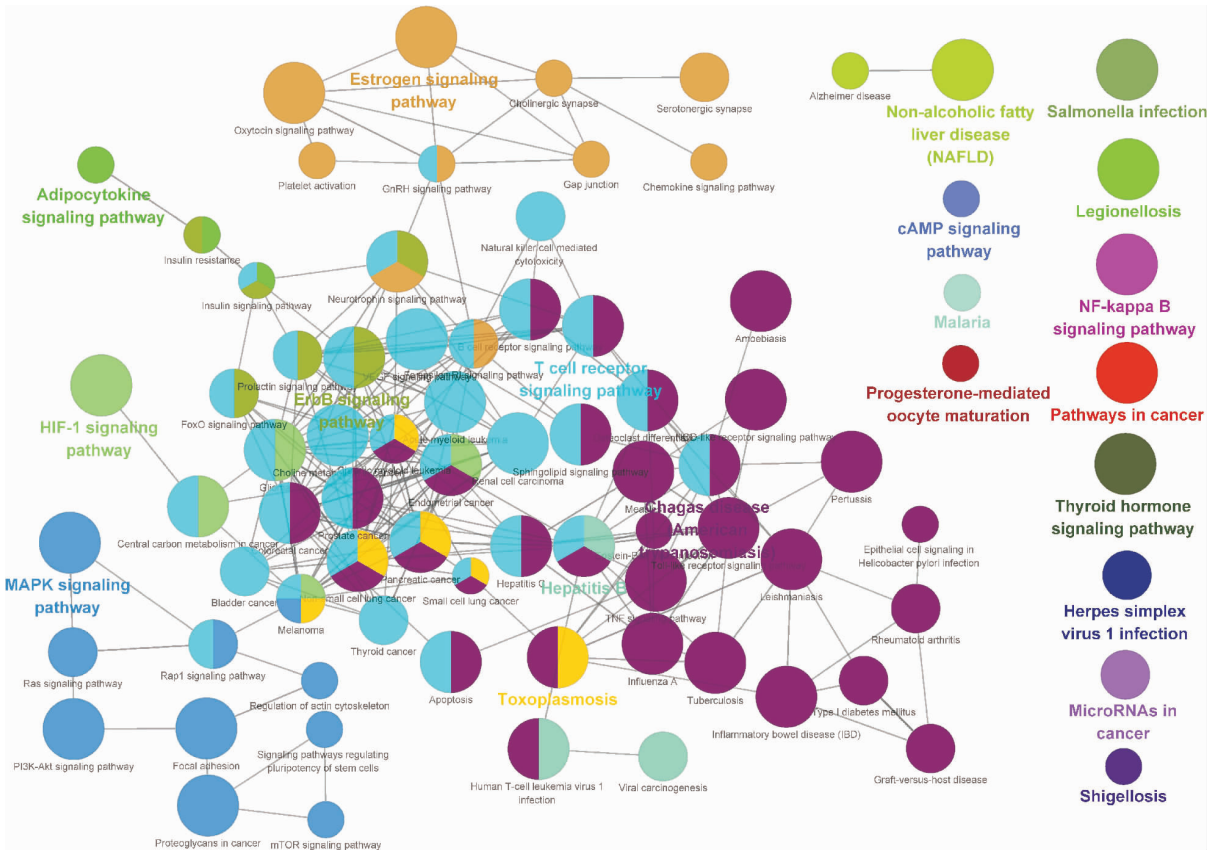


图 3 核心子模块 KEGG 分析

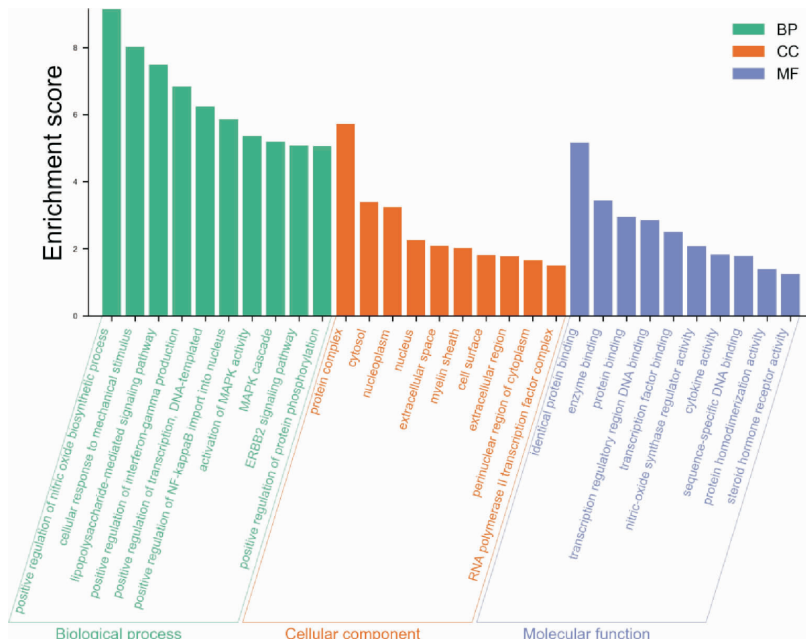


图 4 核心子模块 GO 分析

2.5 GO、KEGG 富集分析

使用 ClueGO 对核心子模块进行 KEGG 富集分析,根据 $P \leq 0.05$ 筛选共获得 82 条信号通路(图3),包括恰加斯病(美国锥虫病)、TNF 信号通路、MAPK 信号通路、百日咳、癌症的途径、Toll 样受体信号通路、PI3K-Akt 信号通路等。使用 DAVID 数据库对模块一进行 GO 分析,共获得生物过程(biological pro-

cess, BP)120 项,包括一氧化氮生物合成过程的正调控、细胞对机械刺激的反应、脂多糖介导的信号通路、干扰素 γ 产生的正调控、NF- κ B 导入细胞核的积极调控、MAPK 活性的激活、炎症反应等;获得细胞组成(cellular component, CC)16 个,包括蛋白质复合物、胞质溶胶、核质、细胞外区域、细胞表面等;获得分子功能(molecular function, MF)21 个,包

括相同的蛋白质结合、酶结合、蛋白质结合、转录调控区 DNA 结合、一氧化氮合酶调节剂活性、细胞因子活性等,见图 4。

2.6 GEO 芯片验证

在 GEO 数据库下载 GSE8545、GSE64913、GSE69683、GSE74986、GSE106986、GSE112811 数据集。对 6 个数据集进行注释、合并并去除批次效应,运用合并后的表达矩阵绘制核心子模块的基因表达箱式图。由于 HIF1A 未在表达矩阵中,因此仅有 18 个核心靶点绘制箱式图,见图 5。由图可知 NR3C1、HSP90AA1、TNF、CASP3、AKT1、PTGS2、TLR4、EGF、IL1B、HRAS 在 COPD 和哮喘与健康样本表达有明显差异。将这些靶点导入 Cytoscape 软件绘制中药-化合物-靶点网络图,见图 6。

2.7 分子对接

选取 Degree 值最高的 5 个靶点 NR3C1、HSP90AA1、TNF、CASP3、AKT1 进行分子对接,结果显示均有较高的结合活性,见表 1。运用 PyMOL 软件对这些结合能较高的活性成分-核心靶点分子对接结果进行可视化,见图 7。

3 讨论

“异病同治”是中医理论体系的重要诊疗特点,“异”是指疾病相异,“同”是指疾病的病机或证相同而给予相同的治法或方药。COPD 多属于中医学的“肺胀”“喘病”等范畴^[1],哮喘属于中医“哮病”范畴^[12],

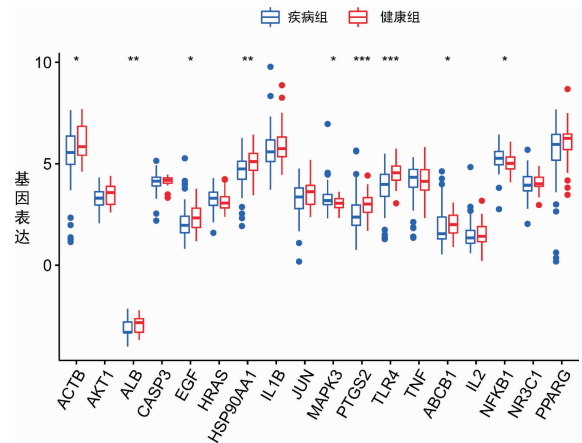


图 5 核心子模块基因表达箱式图

注:比较核心靶点在疾病样本与健康样本中的表达,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

二者病名不同,但病位都在肺,均可见痰饮伏肺,外感寒邪引触寒饮,痰阻气道,肺失宣降而发病。二者虽病名不同,但病因、病位、病机相似,按照“异病同治”原则,以散寒化饮、温肺理肺为法治疗 COPD 与哮喘,在临床上获得较好疗效。

小青龙汤为解表散寒、温肺化饮的代表方剂。方中麻黄、桂枝共为君药,辛温发汗以散表寒,麻黄宣肺以平咳喘,桂枝化气行水以散里;臣以干姜、细辛,温肺化饮,兼助麻桂解表散寒;五味子、白芍、半夏为佐药,五味子敛肺止咳、白芍敛阴养血,防诸药辛散、耗伤肺气,半夏降逆和胃、燥湿祛痰;炙甘草为佐使,益气和中、调和诸药^[3]。纵观全方,散中有收,

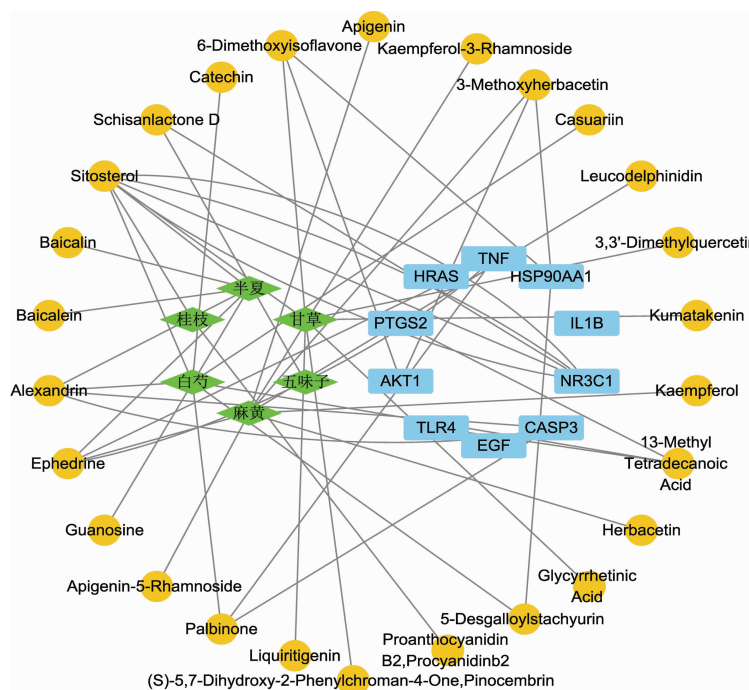


图 6 中药-化合物-靶点网络图

注:绿色菱形代表中药,橙色椭圆形代表化合物,蓝色长方形代表靶点。

表 1 主要活性成分与核心靶点的分子对接结果

中药	化合物	PubChem ID	靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
麻黄	3-Methoxyherbacetin	5319442	AKT1	-7.1
麻黄	3-Methoxyherbacetin	5319442	HSP90AA1	-7.2
甘草	6-Dimethoxyisoflavone	13965473	AKT1	-6.4
甘草	6-Dimethoxyisoflavone	13965473	HSP90AA1	-7.3
白芍	5-Desgalloylstachyurin	10417809	HSP90AA1	-9.0
半夏、白芍	Alexandrin	5742590	CASP3	-7.0
半夏、麻黄	Ephedrine	9294	TNF	-3.8
白芍	Palbinone	9841735	CASP3	-7.1
白芍	Palbinone	9841735	TNF	-6.1
五味子	Schisanlactone D	102004762	NR3C1	-9.5
桂枝、半夏、白芍、甘草	Sitosterol	457801	NR3C1	-8.1

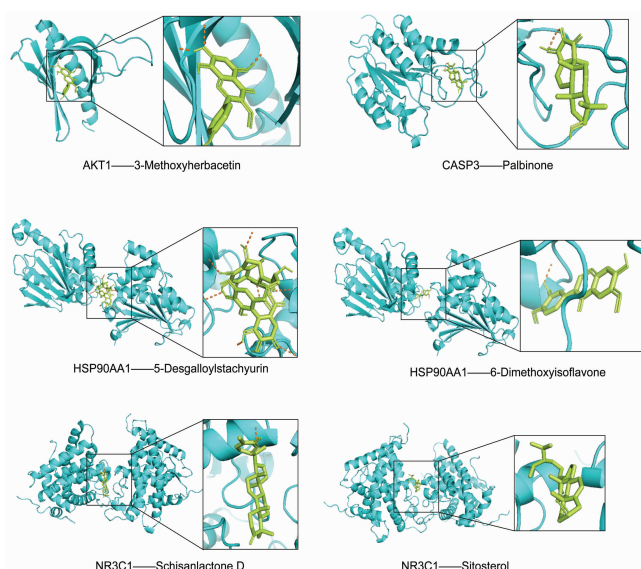


图 7 分析对接结果图

注:蓝色结构为蛋白,绿色结构为活性成分,橙色虚线为氢键。

开中有合,外散风寒,内祛水饮,复肺气之宣降,助水道之通调,治疗外寒内饮型 COPD 与哮喘患者疗效良好。现代药理学研究表明,小青龙汤有止咳、平喘、抗炎、抗过敏、增强免疫等作用^[13],小青龙汤能够有效减轻哮喘和 COPD 患者的临床症状,改善炎症指标与肺功能^[4-5]。

本研究利用网络药理学与生物信息学分析发现小青龙汤对 COPD 与哮喘“异病同治”的 10 个共同关键靶点:NR3C1、HSP90AA1、TNF、CASP3、AKT1、PTGS2、TLR4、EGF、IL1B、HRAS。NR3C1 可以通过抑制炎症基因转录发挥抗炎作用,作为 COPD 与哮喘主要治疗药物的糖皮质激素可以通过作用于 NR3C1 以减轻气道炎症^[14]。HSP90AA1 基因编码热休克蛋白 90 α (heat shock protein 90 α , Hsp90 α), Hsp90 α 的上调与 COPD 在内的多种疾病相关^[15]。TNF 是经典的促炎细胞因子,在气道炎症中发挥重

要作用,与哮喘、COPD 的发生发展密切相关^[16-17]。CASP3 在细胞凋亡中发挥重要作用,研究表明,CASP3 能通过 PLK1-CASP3 途径参与调控气道平滑肌细胞凋亡^[18]。AKT1 是 PI3K-AKT 信号通路中的重要因子,在细胞生长、存活等许多生理过程中起着关键作用^[19],与哮喘气道炎症及肺功能改变相关^[20]。PTGS2 激活产生前列腺素 E2,作用于许多细胞信号传导途径,包括细胞增殖、血管生成、凋亡、侵袭和免疫抑制^[21],与哮喘、COPD 气道黏液分泌增多相关^[22],对于以长期炎症状态为特征的疾病如 COPD,抑制 PTGS2 已成为其关键的治疗目标^[23]。TLR-4 在调节免疫应答以及刺激炎症趋化因子和细胞因子的产生中起关键作用^[24],TLR-4 可能通过调控 TNF- α 、IL-17 等细胞因子的表达从而参与哮喘的发生发展^[25],TLR-4 表达水平增高和 COPD 的健康损害程度与肺功能改变具有相关性^[26]。EGF 刺激各种表皮和上皮组织的生长^[27],阻断其受体的激活可促进 TNF 诱导的肺上皮细胞凋亡和肺损伤^[28]。IL-1B 是一种炎症介质,存在于多种慢性炎症中^[29]。IL-1B 参与 COPD 气道炎症^[30],并与哮喘严重程度密切相关^[31]。一般认为 NRAS 与黑色素瘤密切相关^[32],研究发现,NRAS 或参与哮喘-COPD 重叠综合征发病机制^[33]。

使用 DAVID 数据库进行 GO 分析发现,小青龙汤对 COPD、哮喘的治疗作用可能与一氧化氮生物合成过程正调控、细胞对机械刺激的反应、脂多糖介导的信号通路、干扰素 γ 产生的正调控、NF- κ B 导入细胞核的正调控、MAPK 活性的激活、炎症反应等密切相关。通过使用 ClueGO 进行 KEGG 富集分析发现排名靠前的通路为:TNF 信号通路、MAPK 信号通路、癌症的途径、Toll 样受体信号通路、PI3K-AKT 信号通路等。TNF- α 信号传导通路可以促进 NF- κ B 的活化^[34],NF- κ B 被激活后参与哮喘气道炎症与气

道重塑形成的多个环节^[35],同时与 COPD 气道炎症、气道重构密切相关^[36]。MAPK 信号通路包括 ERK、JNK、p38 等蛋白激酶,与细胞增殖、分化、迁移、衰老和凋亡相关^[37],JNK 的激活能够促进气道上皮细胞修复^[38],激活 p38 会促进黏蛋白 MUC5AC 表达,抑制 MAPK 信号通路可改善气道黏液分泌,修复气道炎症损伤^[39]。Toll 样受体信号通路在激活免疫应答和引发炎症反应中发挥着重要作用^[40],TLRs 能识别吸入气道的有害物质,参与 COPD 的发病过程,影响 COPD 加重次数与患者的免疫系统功能,由 TLR-4 启动的细胞内信号最终激活 NF- κ B,释放大量的 IL-8、IL-6 等炎症介质,从而诱导中性粒细胞与 CD8⁺T 淋巴细胞参与 COPD 炎症反应^[41]。TLRs 与哮喘发生发展密切相关,TLRs 配体引起下游 TRIF 和 My D88 信号通路激活,通过 NF- κ B 通路导致炎症因子释放^[42]。PI3K-AKT 信号通路是重要的细胞内信号传导途径,参与细胞增殖、凋亡、迁移、转录等环节^[43],与气道慢性炎症性疾病相关,能够调节炎症介质的释放、炎症细胞活化与气道重塑^[44],干预 PI3K 信号通路可以减轻 COPD 大鼠的气道炎症^[45],减少哮喘小鼠炎症细胞浸润,抑制黏液高分泌,减少气道高反应,改善气道重塑^[46]。据 GO 与 KEGG 分析所示,小青龙汤对 COPD、哮喘过程发挥“异病同治”的作用机制主要集中在减轻炎症、抑制黏液分泌、改善气道重塑 3 个方面。其中,调控 Toll 样受体信号通路、PI3K-AKT 信号通路、抑制下游 NF- κ B 的激活而调节炎症介质的释放,可能是小青龙汤发挥“异病同治”作用的主要生物机制。

通过分子对接分析发现,小青龙汤中的活性成分 3-Methoxyherbacetin 与 AKT1、HSP90AA1,活性成分 6-Dimethoxyisoflavone 与 AKT1、HSP90AA1,活性成分 5-Desgalloylstachyurin 与 HSP90AA,活性成分 Alexandrin 与 CASP3,活性成分 Palbinone 与 CASP3、TNF,活性成分 Schisanlactone D 与 NR3C1,活性成分 Sitosterol 与 NR3C1 均有较强的结合活性,提示小青龙汤治疗 COPD 与哮喘的活性成分与关键靶点有良好的亲和力。

综上所述,通过网络药理学与生物信息学分析,COPD 与哮喘的发病均与 NR3C1、HSP90AA1、TNF、CASP3、AKT1、PTGS2、TLR4 等靶点及 TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-AKT 信号通路等密切相关,具有相似的发病机制。分子对接分析提示小青龙汤治疗 COPD 与哮喘的活性成分与关键靶点有良好的亲和力,小青龙汤可以

作用于上述靶点与通路,针对 COPD 与哮喘的共同发病机制,发挥“异病同治”的作用。小青龙汤能够对 COPD 和哮喘“异病同治”的前提是这两种疾病存在共同病机——“外寒内饮”,上述靶点与通路可能是“外寒内饮”的物质基础之一,今后可以借助体内外实验进一步验证。

参考文献

- [1] 陈亚红.2022 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读[J].中国全科医学,2022,25(11):1294-1304,1308.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.
- [3] 孔庆活,唐兴荣,冯玉莲,等.小青龙汤加减对支气管哮喘慢性持续期患者 PEF 的影响[J].湖南中医药大学学报,2017,37(5):530-532.
- [4] 张涛涛,肖 玮,陈科伶,等.基于“伏邪”理论探讨小青龙汤治疗 COPD 急性发作期的临床疗效[J].时珍国医国药,2020,31(11):2693-2695.
- [5] 宋桂华,彭明浩,张 岩,等.加味小青龙汤治疗支气管哮喘慢性持续期临床疗效及对 IL-6、IL-10、SIgA 的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(9):5-9.
- [6] XU H Y, ZHANG Y Q, LIU Z M, et al. ETCM: An encyclopaedia of traditional Chinese medicine[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [7] PI ERO J, RAMÍREZ-ANGUITA J M, SAÜCH-PITARCH J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 48(D1): D845-D855.
- [8] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Current Protocols in Bioinformatics, 2016, 54: 1-33.
- [9] BARDOU P, MARIETTE J, ESCUDIÉ F, et al. Jvenn: an interactive Venn diagram viewer[J]. BMC Bioinformatics, 2014, 15(1): 293.
- [10] JIAO X L, SHERMAN B T, DA WEI HUANG, et al. DAVID-WS: a stateful web service to facilitate gene/protein list analysis[J]. Bioinformatics, 2012, 28(13): 1805-1806.
- [11] 李 玮,刘自兵,潘娅玲,等.电针对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺功能及 TGF- β 、TNF- α 、IL-8 的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(4):541-545.
- [12] 吴淑艳,虞坚尔,薛 征.平喘方调控 HMGB1/TLR4 通路对哮喘小鼠气道炎症的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(10):1510-1516.
- [13] 亓玉婕,杨 楨,耿 颖,等.小青龙汤现代研究进展[J].中国医药导刊,2021,23(7):505-509.
- [14] MOSTAFA M M, RIDER C F, SHAH S, et al. Glucocorticoid-driven transcriptomes in human airway epithelial cells: Commonalities, differences and functional insight from cell lines and primary cells[J]. BMC Medical Genomics, 2019, 12(1): 29-49.

- [15] ZUEHLKE A D, BEEBE K, NECKERS L, et al. Regulation and function of the human HSP90AA1 gene[J]. *Gene*, 2015, 570(1): 8–16.
- [16] 汪群智,盛美玲.慢性阻塞性肺疾病患者肺部菌群结构与全身炎症反应的关系研究[J].*中国实用内科杂志*,2022,42(3):219–223.
- [17] 庞亚蓉,杜 玥,王志旺,等.丁苯酞对哮喘小鼠气道黏液高分泌及 IL-13、TNF- α 的影响[J].*中国应用生理学杂志*,2021,37(5): 557–560,565.
- [18] LIAO G N, WANG R P, TANG D D. Plk1 regulates caspase-9 phosphorylation at Ser-196 and apoptosis of human airway smooth muscle cells[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2022, 66(2): 223–234.
- [19] BALASURIYA N, MCKENNA M, LIU X G, et al. Phosphorylation-dependent inhibition of Akt1[J]. *Genes*, 2018, 9(9): 450.
- [20] ZHANG Y Z, WU Q J, YANG X, et al. Effects of SIRT1/Akt pathway on chronic inflammatory response and lung function in patients with asthma[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(11): 4948–4953.
- [21] WANG D, DUBOIS R N. Prostaglandins and cancer[J]. *Gut*, 2006, 55(1): 115–122.
- [22] LAI H, ROGERS D F. New pharmacotherapy for airway mucus hypersecretion in asthma and COPD: Targeting intracellular signaling pathways[J]. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 2010, 23(4): 219–231.
- [23] FERRER M D, BUSQUETS-CORTÉS C, CAPÓ X, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, 26(18): 3225–3241.
- [24] WANG Y, HE H J, LI D, et al. The role of the TLR4 signaling pathway in cognitive deficits following surgery in aged rats[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2013, 7(4): 1137–1142.
- [25] 赵宏芳,刘 娟.支气管哮喘患儿外周血单核细胞培养上清液中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-17 和免疫球蛋白 E 水平与 Toll 样受体 4 表达的相关性[J].*新乡医学院学报*,2020,37(7):687–690.
- [26] 孙 印,何士杰,景卫革,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 IL-21、IL-17、TLR4 的表达及临床意义[J].*临床肺科杂志*,2020,25(9): 1363–1366.
- [27] HERMANN P M, VAN KESTEREN R E, WILDERING W C, et al. Neurotrophic actions of a novel molluscan epidermal growth factor[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20(17): 6355–6364.
- [28] YAMAOKA T, ARATA S, HOMMA M, et al. Blockade of EGFR activation promotes TNF-induced lung epithelial cell apoptosis and pulmonary injury[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(16): 4021.
- [29] PIBER P, VAVPETIC N, GORICAR K, et al. The influence of genetic variability in IL1B and MIR146A on the risk of pleural plaques and malignant mesothelioma[J]. *Radiology and Oncology*, 2020, 54(4): 429–436.
- [30] YI G, LIANG M, LI M, et al. A large lung gene expression study identifying IL1B as a novel player in airway inflammation in COPD airway epithelial cells[J]. *Inflammation Research*, 2018, 67(6): 539–551.
- [31] PADRÓN-MORALES J, SANZ C, DÁVILA I, et al. Polymorphisms of the IL12B, IL1B, and TNFA genes and susceptibility to asthma[J]. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 2013, 23(7): 487–494.
- [32] KIM, NOVAK, SACHPEKIDIS, et al. STAT3 relays a differential response to melanoma-associated NRAS mutations[J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 119.
- [33] MA P, LI S Y, YANG H, et al. Comparative RNA-seq transcriptome analysis on pulmonary inflammation in a mouse model of asthma-COPD overlap syndrome[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 1–11.
- [34] 孙婷婷,李京涛,魏海梁,等.TNF α /NF- κ B 信号通路调控非酒精性脂肪性肝病的研究现状[J].*临床肝胆病杂志*,2019,35(9):2095–2098.
- [35] 孔一卜,孙丽平.中药调控 NF- κ B 信号通路治疗哮喘作用机制的研究进展[J].*中国中医基础医学杂志*,2020,26(6):862–866.
- [36] 陈训春,李名兰,潘碧云,等.TLR4/NF- κ B 信号通路激活 LncRNA RP11-20G6 调控慢性阻塞性肺疾病气道炎症和重塑[J].*安徽医科大学学报*,2022,57(4):586–593.
- [37] SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis[J]. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 2015, 35(6): 600–604.
- [38] CHEN J, LI Y Q, HAO H J, et al. Mesenchymal stem cell conditioned medium promotes proliferation and migration of alveolar epithelial cells under septic conditions in vitro via the JNK-P38 signaling pathway[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2015, 37(5): 1830–1846.
- [39] 封继宏,张珊珊,毕明达.中医药干预慢性阻塞性肺疾病相关信号通路传导的研究进展[J].*中国医药导报*,2020,17(30):37–40.
- [40] 贺雅静,谢 勇.Toll 样受体信号通路与 TAM 受体在炎症性肠病中的作用[J].*中国免疫学杂志*,2021,37(10):1271–1273,1278.
- [41] 高 娟,李素云,王海峰.Toll 样受体与慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J].*中国老年学杂志*,2012,32(9):1978–1981.
- [42] 陆嘉玮,王 谦,赵祥安,等.Toll 样受体与支气管哮喘关系的研究进展[J].*山东医药*,2017,57(12):104–107.
- [43] XIE Y B, SHI X F, SHENG K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (review)[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 19(2): 783–791.
- [44] JIANG H H, ABEL P W, TOEWS M L, et al. Phosphoinositide 3-kinase γ regulates airway smooth muscle contraction by modulating calcium oscillations[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, 334(3): 703–709.
- [45] 陈忠仁,欧宗兴,王 蕾,等.PI3K 信号通路在慢性阻塞性肺疾病大鼠气道及系统性炎症中的作用[J].*中国老年学杂志*,2020,40(23): 5032–5035.
- [46] LIU L L, LI F H, ZHANG Y, et al. Tangeretin has anti-asthmatic effects via regulating PI3K and Notch signaling and modulating Th1/Th2/Th17 cytokine balance in neonatal asthmatic mice[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2017, 50(8): e5991.