

基于网络药理学和分子对接的补元汤“异病同治”慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张症的机制研究[△]

卢梓铤^{1*}, 黄逸唯¹, 谢荣芳¹, 孙雨昕¹, 朱玲¹, 王玮婷¹, 兰智慧^{2#} (1. 江西中医药大学临床医学院, 南昌 330006; 2. 江西中医药大学附属医院肺病科, 南昌 330006)



中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0025-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.005

摘要 目的:基于网络药理学和分子对接技术,探讨补元汤“异病同治”慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张症的分子机制。方法:基于中药系统药理学数据库与分析平台获取补元汤的活性成分,通过 PubChem 和 Swiss Target Prediction 平台预测活性成分的作用靶点;基于 GeneCards、DisGeNET 和人类孟德尔遗传综合数据库等数据库检索慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张症的靶点,并将活性成分对应靶点与疾病靶点取交集获得补元汤治疗慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张症的交集靶点。利用 Venny 2.1 在线软件构建药物-疾病交集靶点的韦恩图,药物-成分-靶点网络基于 Cytoscape 3.9.1 软件建立;交集靶点的蛋白质-蛋白质相互作用网络基于 STRING 平台建立。利用 DAVID 数据库对交集靶点进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;主要活性成分和核心靶点分子对接验证基于 AutoDock 软件进行。结果:共获得补元汤治疗慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张症的交集靶点 206 个。筛选出槲皮素等 6 种核心成分,肿瘤坏死因子(TNF)等 10 个核心靶点。GO 功能共富集 402 个结果,包括生物学过程 145 个,细胞组分 93 个,分子功能 164 个;KEGG 共富集 164 条通路,包括晚期糖基化终末产物(AGE)-AGE 受体(RAGE)、TNF 和缺氧诱导因子-1 等信号通路。分子对接初步验证了以上网络药理学结果。结论:补元汤的核心成分槲皮素等可作用于 TNF 等核心靶点,通过调控 AGE-RAGE 等信号通路,发挥“异病同治”慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张症的作用。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;支气管扩张症;补元汤;异病同治;网络药理学;分子对接

Mechanism of Buyuan Decoction in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchiectasis Through “Homotherapy for Heteropathy” Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

LU Ziting¹, HUANG Yiwei¹, XIE Rongfang¹, SUN Yuxin¹, ZHU Ling¹, WANG Weiting¹, LAN Zhihui² (1. School of Clinical Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China; 2. Dept. of Pulmonology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the molecular mechanism of Buyuan decoction in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis through “homotherapy for heteropathy” based on network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** Active components of Buyuan decoction were obtained from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, and the action targets of active components were predicted through PubChem and Swiss Target Prediction platform. Targets of chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis were searched based on GeneCards, DisGeNET and On-line Mendelian Inheritance in Man. The intersecting targets of Buyuan decoction in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis were obtained by taking the intersection of the corresponding targets of the active components with the disease targets. Venny 2.1 online software was used to establish the Venn diagram of drug-disease intersection targets. Drug-component-target network was established based on Cytoscape 3.9.1 software. The protein

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82260913, No. 82060841);江西省学位与研究生教改项目(No. JXYJG-2022-149);江西省卫生健康委委员会科技计划项目(No. 202310682);江西中医药大学研究生“金课”建设项目(No. 19990326);江西中医药大学重点学科建设项目(No. 2023izzdk005)

* 硕士研究生。研究方向:中医防治肺系病的临床研究。E-mail:luziting984@163.com

通信作者:主任中医师,教授,博士生导师。研究方向:中医防治肺系病的临床研究。E-mail:1574018568@qq.com

interaction network of the intersection targets were set based on the STRING platform. DAVID database was used for gene ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis for intersection targets. The molecular docking verification of the main active component and the core target was carried out based on AutoDock software. RESULTS: A total of 206 intersection targets of Buyuan decoction in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis were obtained. And 6 core components including quercetin and 10 core targets including tumor necrosis factor (TNF) were screened out. A total of 402 GO function results were enriched, including 145 biological processes, 93 cell components, and 164 molecular functions. Totally 164 pathways were enriched for KEGG, including signaling pathways such as advanced glycosylation end product (AGE)-AGE receptor (RAGE), TNF and hypoxia-inducible factor-1. Molecular docking preliminarily validated the above network pharmacological results. CONCLUSIONS: Quercetin and other core components of Buyuan decoction can act on core targets such as TNF, and play the role of "homotherapy for heteropathy" of chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis by regulating signaling pathways such as AGE-RAGE.

KEYWORDS Chronic obstructive pulmonary disease; Bronchiectasia; Buyuan decoction; Homotherapy for heteropathy; Network pharmacology; Molecular docking

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续的气流受限和呼吸道症状为临床特点的异质性疾病,其患病率、死亡率和致残率高,经济负担重,已成为严重危害人类身心健康的重大慢性疾病^[1]。支气管扩张症(bronchiectasia, BE)临床以慢性咳嗽、反复咳脓痰和(或)间断咯血、伴或不伴气促和呼吸衰竭等为主要表现^[2]。铜绿假单胞菌等病原体感染或定植常会增加 BE 急性加重频率及影响预后^[3]。COPD 和 BE 的发病机制尚未完全阐明,目前西医治疗常以抗炎、抗感染、解痉平喘和止咳化痰等为主^[4-5]。虽然能缓解临床症状,但仍存在反复发作、缓解期短的问题,且长期应用糖皮质激素还可能带来向心性肥胖、骨质疏松等不良反应,长期应用抗菌药物会出现细菌耐药、机体菌群失调等弊端。在高分辨率 CT 的普及后,越来越多的 COPD 和 BE 患者包括 COPD 合并 BE 患者被诊断,一项研究结果显示,中度 COPD 患者中 45.8%~57.6%合并 BE,而重度 COPD 患者中则高达 72.5%^[6]。因此,如何科学有效治疗上述 2 种疾病成为现阶段研究的重要目标。

国医大师洪广祥一生致力于肺系疾病研究,提出“治肺不远温”的观点并实际运用于 COPD 和 BE 等肺系疾病的治疗^[7]。COPD 和 BE 虽为 2 种不同疾病,但均可能出现胸闷喘息、咳嗽咳痰等症状。洪老认为, COPD、BE 均为本虚标实之证,本虚为气阳虚弱;其中,气虚以宗气虚为主,补益宗气应贯穿治疗全程;而对于阳虚,则责之于元阳,即肾阳,温补肾阳,则五脏六腑之阳气得以温通^[8-9]。洪老以补中益气汤为基础,加入温补肾阳之山茱萸、锁阳而创制了经验方补元汤(又称“补益宗气方”),常用于 COPD 和 BE 缓解期的治疗^[7]。江西中医药大学附属医院兰智慧教授及团队从 NLRP3 炎症小体信号通路^[10]、缺氧诱导因子(HIF)-1/孤儿核受体-1 途径^[11]、基质金属蛋白酶-9/基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 的动态平衡^[12]、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及肌抑素水平^[13]等方面对补元汤治疗 COPD 的作用机制进行了研究。而对于补元汤治疗 BE 及“异病同治”COPD 和 BE 的机制研究仍空白。本研究

将基于网络药理学及分子对接技术,从中药组分、基因靶点、作用途径等方面探讨并初步验证补元汤“异病同治”COPD 和 BE 的分子机制,为补元汤的下一步研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 补元汤活性成分及其作用靶点的获取

补元汤由黄芪、党参、白术、陈皮、柴胡、升麻、当归、甘草、山茱萸和锁阳 10 味中药组成。基于中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://www.old.tcmisp-e.com>), 以上述 10 味中药为关键词获取其化学成分(中药锁阳在 TCMSP 中未收录,通过相关文献及 StoneMIND Collector 平台获取其成分^[14])。将获取的所有化学成分通过 PubChem 数据库检索对应的 SMILES 式,以类药性(DL) ≥ 0.18 和口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 为条件,输入 Swiss Target Prediction 数据库筛选符合条件的活性成分的相应靶点。

1.2 补元汤“异病同治”COPD、BE 疾病交集靶点的获取

以“chronic obstructive pulmonary disease”“bronchiectasis”为关键词,在 OMIM (<https://www.omim.org>)、GeneCards (<https://www.genecards.org>) 及 DisGeNET (<https://www.disgenet.org>) 3 个数据库中检索 COPD 和 BE 的对应靶点并取交集,再与 10 种药物的作用靶点取交集,导入 Venny 2.1 在线软件,绘制出韦恩图。

1.3 药物-活性成分-交集靶点网络的构建

获取补元汤治疗 COPD、BE 的交集靶点,导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物-活性成分-交集靶点网络,利用 Network Analyzer 进行网络分析,其网络度值越高提示活性成分关联靶点数越多。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

将“1.2”中得到的补元汤治疗 COPD、BE 的交集靶点导入 STRING 数据库(<https://www.string-db.org>),物种设置为“Homo sapiens”,置信度选择“0.700”,其余设置默认,得到 PPI 网络并导出 tsv 文件,导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行拓扑分析,通过 CytoNCA 插件计算各节点的度值、中介值和度接近

值,以进一步明确补元汤异病同治 COPD 和 BE 的关键靶点。

1.5 基因本体 (GO) 功能富集分析、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

在 DAVID 数据库中导入“1.2”中得到的交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,深入研究补元汤异病同治的相关生物途径及机制。物种选择“Homo sapiens”,筛选条件为错误发生率(FDR)<0.05,根据 P 值排序,对前 20 位的结果进行可视化处理。同时,将以上各步骤得出的成分、靶点、通路及药物、疾病导入 Cytoscape 3.9.1 软件,构建中药-成分-靶点-疾病-通路图。

1.6 分子对接验证

将“1.3”中得出的前 4 位核心活性成分与“1.4”中得出的前 4 位关键靶点进行分子对接。在 PDB 数据库中获得核心靶点 3D 结构的 pdb 文件作为受体;从 TCMSp 数据库中获得核心活性成分 2D 结构的 mol2 文件作为配体。利用 AutoDock Tools 软件进行受体配体的去水与加氢、pdbqt 格式转换、Grid、Docking、Run、Analyze 等处理后统计结合能,运用 PyMol 软件对部分对接结果进行可视化。受体与配体的结合能越低,两者的构象也越稳定。其中,结合能<0 kJ/mol 表明两者具有自发结合的活性;结合能<-20.92 kJ/mol 表明两者结合活性良好;<-29.29 kJ/mol 表明两者结合活性强烈^[15]。

2 结果

2.1 补元汤活性成分及其作用靶点的获取

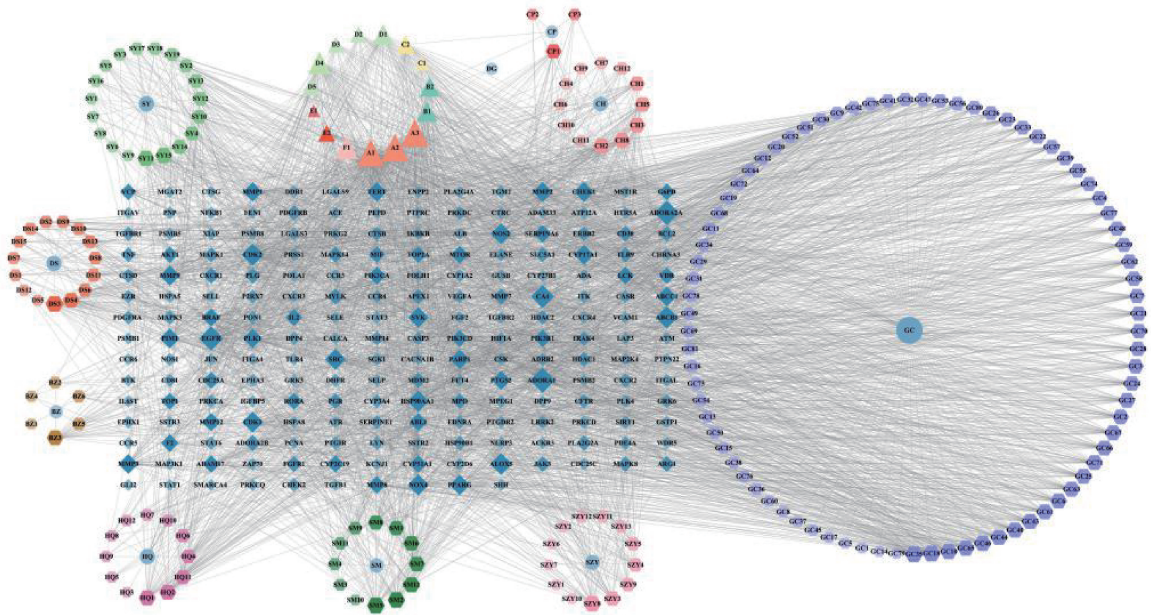
获得补元汤中 10 味中药共含有 224 个活性成分,其中甘草 92 个,锁阳 23 个,党参 21 个,黄芪 20 个,山茱萸 20 个,柴胡 17 个,升麻 17 个,白术 7 个,陈皮 5 个,当归 2 个。以 Probability>0 为条件,共获取补元汤活性成分有效作用靶点 3 591 个,去重后共得到 1 054 个靶点。

2.2 补元汤“异病同治”COPD 和 BE 疾病交集靶点的获取

在 3 个数据库中获得靶点,去重后得到 COPD 疾病靶点 8 933 个,BE 疾病靶点 1 689 个,2 种疾病取交集共获得靶点 1 424 个;再与“2.1”中获取的补元汤活性成分靶点取交集,最终获得补元汤“异病同治”COPD 和 BE 的交集靶点 206 个。

2.3 药物-活性成分-交集靶点网络的构建

通过 Cytoscape 3.9.1 软件绘制药物-活性成分-交集靶点网络,见图 1。图 1 中,中间的蓝色菱形为交集靶点,周围均为药物活性成分,形状大小及颜色深度与成分-靶点相关性呈正相关,得出 191 个活性成分与 206 个交集靶点相对应,节点数 404 个,边数 3 591 条。Network Analyzer 分析显示平均度值为 15.62,高于平均度值的有槲皮素、山柰酚、异鼠李素、木犀草素、华良姜素和豆甾醇等,在补元汤“异病同治”COPD 和 BE 中可能起重要作用,见表 1。



蓝色圆形为药物,六边形为其所含活性成分,三角形为共有的活性成分,菱形为靶点;其连接度值大小以面积大小表示,面积越大,连接度值越高;GC 为甘草,SY 为锁阳,DS 为党参,HQ 为黄芪,SZY 为山茱萸,CH 为柴胡,SM 为升麻,BZ 为白术,CP 为陈皮,DG 为当归。

图 1 药物-活性成分-交集靶点网络图

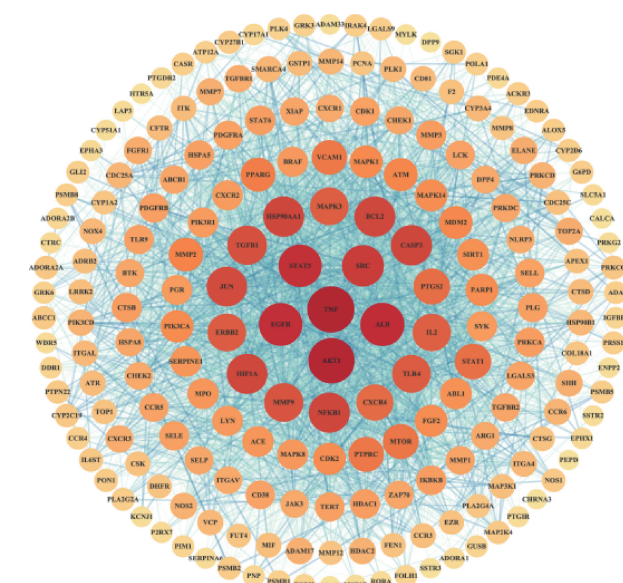
2.4 PPI 网络的构建

通过 STRING 数据库及 Cytoscape 3.9.1 软件构建 PPI 网络,见图 2。图 2 中,共有节点 202 个,边 3 606 条;节点代表单个蛋白质编码基因;节点连线提示 2 个基因之间具有 PPI 关系;节点大小和颜色与度值、节点重要性呈正相关,连线的粗细与节点间的关联度呈正相关。通过 CytoNCA 插件计算得出度值中位数为 28.00,中介值中位数为 53.12,度接近值中位数为

0.51。根据 3 种数值>中位数筛选出核心网络蛋白 85 个,按度值排序选出前 10 个靶蛋白分别为 TNF、蛋白激酶 B1 (Akt1)、血清白蛋白 (ALB)、表皮生长因子受体 (EGFR)、转录信号传导器和激活器 3 (STAT3)、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶 Src (SRC)、热休克蛋白 HSP 90- α (HSP90AA1)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、B 细胞 κ 轻链基因增强子核因子 1 (NF κ B1) 和 HIF-1 α (HIF1A)。上述 10 个靶蛋白为 PPI 网络中的核心节点,很有

表 1 度值排序居前 12 位的化合物及其来源

分子编号	化合物	度值	来源
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	96	柴胡、黄芪和甘草
MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	96	柴胡、黄芪和甘草
MOL000354	异鼠李素 (isorhamnetin)	96	柴胡、黄芪和甘草
MOL000006	木犀草素 (luteolin)	66	党参、锁阳
MOL000239	华良姜素 (jaranol)	64	黄芪、甘草
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	50	柴胡、当归、党参、升麻和山茱萸
MOL003896	7-甲氧基-2-甲基异黄酮 (7-methoxy-2-methylisoflavone)	50	甘草、党参
MOL004328	柚皮素 (naringenin)	46	陈皮、甘草
MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	40	陈皮、升麻、甘草和山茱萸
MOL004835	磷脂酰查尔酮 (glypallchalcone)	38	甘草
MOL004885	甘草异黄酮酮 (licoisoflavonone)	37	甘草
MOL008393	7-(β-木糖基)三杉尖宁碱[7-(β-D-xylosyl)cephalomannine_qt]	37	党参



连线颜色深浅与相互关系呈正相关,颜色越深表示 2 种基因之间
 互作关系越强。

图 2 PPI 网络图

可能是补元汤“异病同治”COPD 和 BE 的关键靶蛋白。

2.5 GO、KEGG 富集分析

GO 功能共富集到生物学过程 (BP) 结果 145 个,细胞组分 (CC) 结果 93 个,分子功能 (MF) 结果 164 个,见图 3。其中, BP 主要涉及蛋白质磷酸化 (protein phosphorylation)、凋亡过程的负调控 (negative regulation of apoptotic process)、外源性刺激反应 (response to xenobiotic stimulus)、炎症反应 (inflammatory response) 和肽基丝氨酸磷酸化 (peptidyl-serine phosphorylation) 等;CC 主要涉及细胞表面 (cell surface)、等离子体膜 (plasma membrane)、质膜外侧 (external side of plasma membrane)、膜筏 (membrane raft) 和细胞质 (cytoplasm) 等;MF 主要涉及蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性 (protein serine/threonine/tyrosine kinase activity)、ATP 结合 (ATP binding)、酶结合 (enzyme binding)、肽酶活性 (peptidase activity) 和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性 (protein serine/threonine kinase activity) 等。

KEGG 共富集到 164 条通路,见图 4。 P value 值排序靠前的通路主要包括癌症通路 (pathways in cancer)、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物 (AGE)-AGE 受体 (RAGE) 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、脂质

和动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、Th17 细胞分化 (Th17 cell differentiation)、肿瘤中程序性死亡受体配体 1 表达和程序性死亡受体 1 检查点通路 (PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway) 和 HIF-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 等。其中,糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路可能是发挥最主要作用的通路,见图 5。利用 Cytoscape 3.9.1 软件,构建出中药-成分-靶点-疾病-通路图,见图 6。

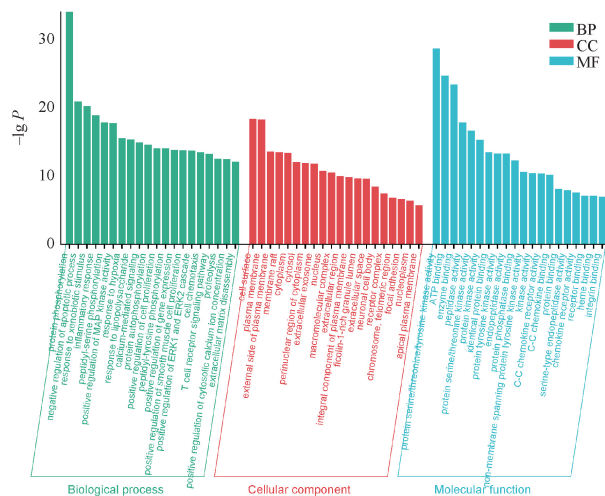


图 3 GO 功能富集分析结果

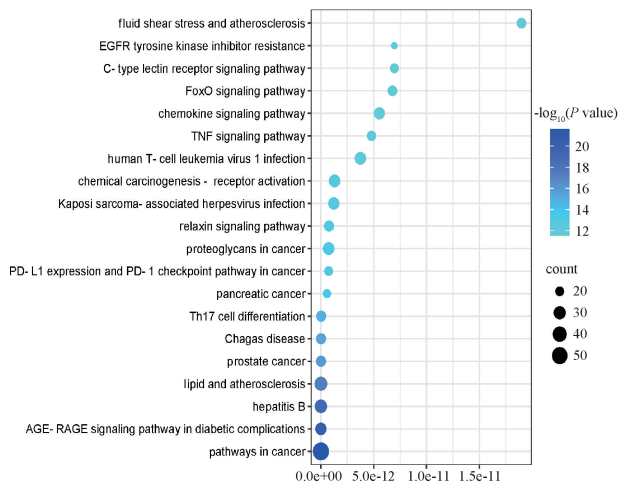
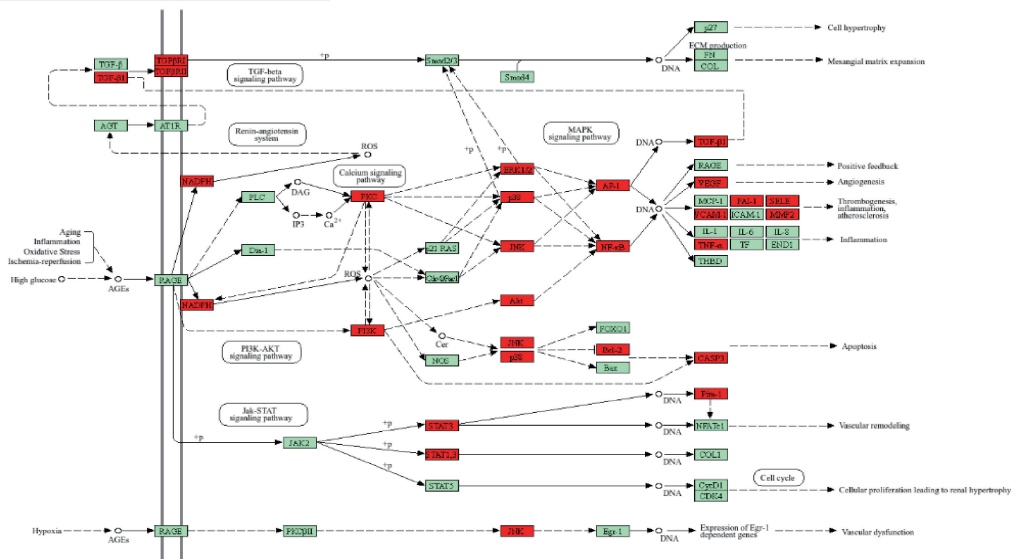
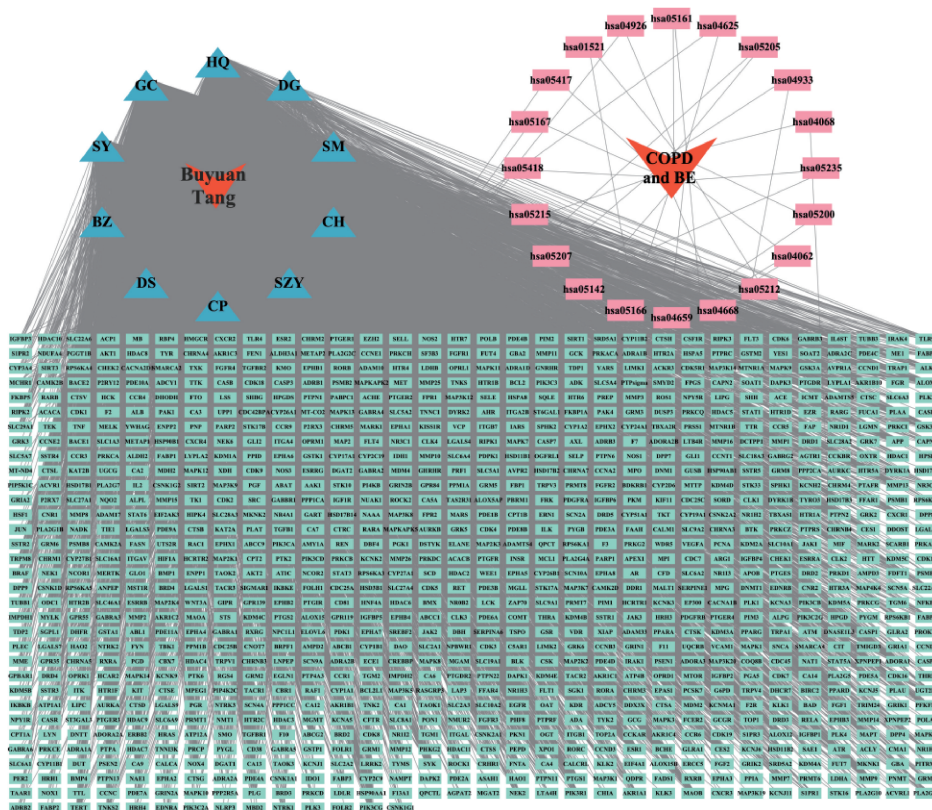


图 4 KEGG 信号通路富集分析



绿色为未识别蛋白,红色为已识别蛋白。

图5 补元汤“异病同治”COPD和BE的AGE-RAGE信号通路



绿色代表靶点,蓝色代表成分,粉色代表通路,左边红色代表中药,右侧红色代表疾病。

图6 中药-成分-靶点-疾病-通路图

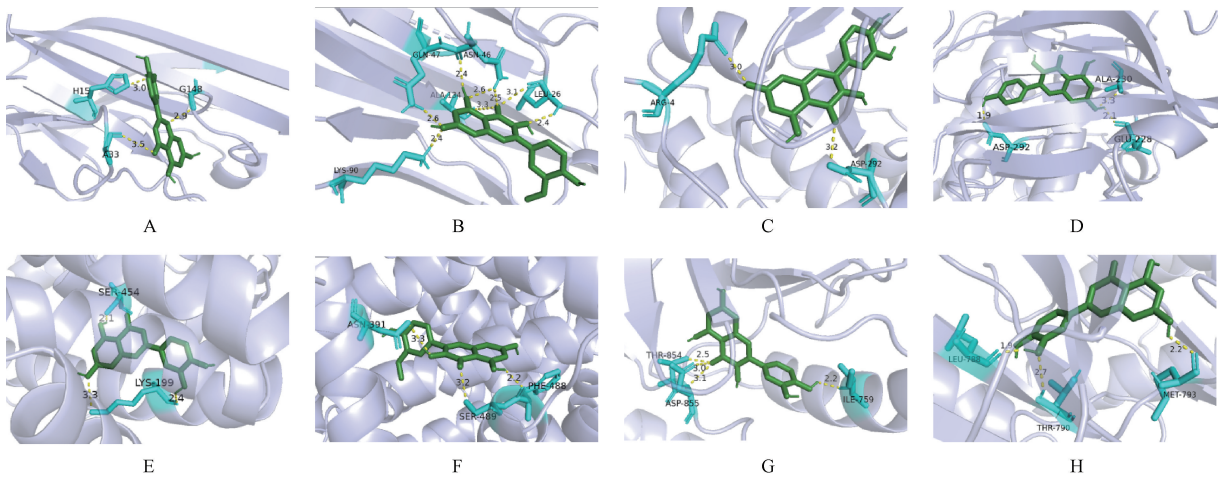
2.6 分子对接结果

将核心靶点与核心活性成分进行分子对接,结合能见表2(均选取对接结果中含有氢键的结合能最低值)。由表2可见,全部结合能均<-20.92 kJ/mol,大部分结合能<-29.29 kJ/mol,说明所有受配体结合活性良好,大部分结合活性强烈。将每个核心靶点对应的最低2个结合能组合进行可视化处理,见图7。

表2 分子对接结合能(kJ/mol)

核心靶点(pdb结构)	槲皮素	山奈酚	异鼠李素	木犀草素
TNF(5uui)	-25.10	-25.52	-27.61	-28.45
Akt1(3cqu)	-33.47	-37.24	-32.63	-28.45
ALB(6yg9)	-31.38	-35.56	-35.56	-38.91
EGFR(8a27)	-38.91	-38.49	-36.82	-38.91

注:结合能越低,对接结果越稳定。



A. TNF 与木犀草素; B. TNF 与异鼠李素; C. Akt1 与槲皮素; D. Akt1 与山柰酚; E. ALB 与木犀草素; F. ALB 与异鼠李素; G. EGFR 与槲皮素; H. EGFR 与木犀草素。

图7 部分核心靶点与活性成分的分子对接模型图

3 讨论

“异病同治”首见于《黄帝内经》，是中医辨证论治的重要表现之一，广泛应用于中医传统治疗中，其核心在于证候，即不同疾病出现相同证候时可基于同方进行化裁^[16]。国医大师洪广祥教授认为，COPD 和 BE 的治疗关键在于缓解期和本虚（气阳虚弱）。COPD 稳定期患者多表现出气短，动则加剧，怯寒肢冷，痰多难咯，饮食不馨，体倦乏力，腰酸背痛，便溏尿频，此皆气阳虚弱、肺脾肾虚之证^[7]。叶超等^[17]对 90 例 COPD 稳定期患者进行补元汤干预研究，结果显示，补元汤不仅可以明显改善临床症状，还可明显改善肺功能，延长 6 min 步行距离，减少疾病发作次数及严重程度。BE 常表现为咯黄脓痰及咯血，故很多医家强调本病病机为“火”“热”和“燥”，而洪老认为这绝非其本质，而是标证及兼证，且该病迁延易致“金受邪而伤土”，出现纳差、乏力、脘腹胀满、痰多及大便溏软等肺脾气虚之证，故治疗上不仅要“清”，更要重视培土生金，甘温补脾，而补中益气汤、补元汤均为此法之代表方^[9]。以上均体现了补元汤具有“异病同治”的鲜明特色。

通过药物-成分-靶点网络，本研究筛选出补元汤的主要成分有槲皮素、山柰酚、异鼠李素、木犀草素、华良姜素和豆甾醇等。槲皮素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤及激活免疫等作用，且毒性较低，可抑制 COPD 和 BE 相关炎症因子^[18-19]；可通过降低 TNF- α 、 α -平滑肌肌动蛋白和转化生长因子- β 1 活性抑制 COPD 大鼠细胞凋亡^[20]。山柰酚可以通过抑制核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路的激活而发挥抗炎作用，阻断 COPD 疾病进展，能够逆转香烟烟雾 COPD 大鼠肺功能、肺指数，改善肺组织炎症浸润和纤维化水平，达到保护肺损伤的作用^[21]。异鼠李素能够通过抑制气道上皮铁死亡，减轻 COPD 气道炎症^[22]。有研究发现，异鼠李素预处理后能抑制脂多糖诱导的炎症及氧化应激反应所致急性肺损伤，可能与抑制 Toll 样受体 4/NF- κ B 通路及机体炎症反应有关^[23]。木犀草素可通过抑制巨噬细胞的磷酸化爆发及促炎活素产生，从而发挥抗炎作用^[24]；也可抑制脂

多糖诱导的急性肺损伤，减轻肺部病变^[25]。华良姜素广泛存在于黄芪、甘草等中草药中，具有抗氧化、抑制血管新生及抗肿瘤等药理活性^[26]。豆甾醇具有抗炎、抗肿瘤及抗病毒等活性，其抗炎作用可能通过调节雌激素信号通路上丝裂原激活的蛋白激酶 3 和蛋白激酶 A 催化亚基 α 的表达，调控细胞因子水平而发挥^[27]。

通过构建 PPI 网络，本研究筛选出 TNF、Akt1、ALB、EGFR、STAT3 和 SRC 等 10 个核心靶点。TNF 是参与全身炎症的细胞信号蛋白，主要包括 TNF- α 和 TNF- β 两大成员。TNF- α 是一种重要的促炎细胞因子，可刺激气道平滑肌释放内皮素-1，从而引起平滑肌收缩，引发气道重塑。在病理条件下，高水平的 TNF- α 与炎症反应的发生、发展相关，与 COPD 等呼吸系统疾病有关。在支气管扩张的情况下，TNF- α 可能通过激活免疫细胞和诱导炎症细胞的增殖，引发气道炎症和损伤^[28-30]。Akt1 是磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/Akt 通路上的关键分子，有研究表明，Akt1 及其信号通路与肿瘤高代谢及侵袭转移、糖代谢及胰岛素抵抗、免疫应答相关^[31]。ALB 是人体重要的炎症指标和营养指标，影响各种疾病的预后情况，尤其是对于 COPD、BE 等慢性病^[32]。Li 等^[33]发现，白蛋白和前白蛋白与 BE 患者的临床症状及支气管扩张症严重程度指数 (BSI)、支气管扩张症严重程度评分显著相关。其中，ALB 与 BSI 评分最密切相关。Chen 等^[34]研究发现，ALB 水平可更好地预测 COPD 合并呼吸衰竭患者院内死亡率和出院后 30 d 的再入院率。EGFR 是具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体，表达于多种细胞表面，EGFR 与炎症反应、烟草烟雾暴露被认为是导致气道黏液高分泌 (AMH) 的主要因素，而 AMH 是 COPD 和 BE 的常见病理特征。另有研究表明，EGFR 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路而参与调控 COPD 气道炎症及其重塑过程^[35-37]。STAT3 是 JAK 激酶/STAT 信号通路的主要部分，在生物体内具有广泛的调节作用，包括细胞生存、增殖、炎症等，影响 COPD 和 BE 的进展及预后。有研究结果显示，在脂多糖

诱导的炎症模型中,STAT3 被迅速激活,其磷酸化水平升高,并促进 TNF- α 、趋化因子(C-X-C 基序)配体 1 等释放和加剧炎症细胞浸润^[38-39]。SRC 有调控细胞代谢、增殖以及炎症反应等机能,脂多糖进入细胞内能激活 SRC/胞外信号调节激酶 1/2/STAT3 信号通路,促进先天性免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞等)迅速募集到炎症受损组织,合成和释放过度的炎症细胞因子[TNF- α 、白细胞介素(IL)1 β 等],加剧机体炎症反应,在 COPD 和 BE 的炎症反应中起着重要作用^[40-41]。

GO 和 KEGG 富集结果显示,成分与靶点主要通过 AGE-RAGE、TNF 和 HIF-1 等信号通路发挥作用。在 COPD 和 BE 的急性发作期,血糖控制不佳对炎症控制不利。在高水平血糖状态下,AGE 会加速合成,不断蓄积于体内,RAGE 也会呈现高表达^[42]。AGE-RAGE 信号通路通过 AGE 与 RAGE 相互作用触发一系列信号转导反应以刺激大量氧自由基产生,从而引发 IL-1 和 TNF- α 的释放而促进炎症反应产生,可激活 NF- κ B 形成损伤因子而对呼吸道、肺实质和肺血管产生损害^[43]。TNF 信号通路能够抗感染、抑制病毒复制及病毒蛋白合成,该通路通过与 2 种 I 型跨膜受体 TNFR1 和 TNFR2 结合,启动信号转导途径从而激活转录因子 NF- κ B,参与炎症反应调节及免疫调节,其亚型 TNF- α 也是评价 COPD 和 BE 炎症严重程度的指标之一^[44]。HIF-1 信号通路是机体中调节氧稳态的关键通路,其活性主要受 HIF-1 α 的调节^[45]。在 COPD 患者肺组织中,HIF-1 α mRNA 及其蛋白质的含量均明显升高^[46]。宋文龙等^[11]研究发现,补元汤可通过抑制 HIF-1 表达,改善 COPD 引起的肺血管重构。在 BE 合并感染患者中,HIF-1 α 水平升高,HIF-1 α 有作为诊断 BE 并发肺部严重感染指标的潜能^[47]。分子对接结果显示,补元汤核心成分与靶点间具有较强的关联活性,初步验证了以上网络药理学结果。

综上所述,补元汤“异病同治”COPD 和 BE 具有多组分、多靶点、多途径的治疗机制,可能是槲皮素、山柰酚、异鼠李素、木犀草素、华良姜素和豆甾醇等成分作用于 TNF、Akt1、ALB、EGFR、STAT3 和 SRC 等靶点,通过调控 AGE-RAGE、TNF 和 HIF-1 等信号通路而发挥作用。上述研究结果可为进一步的生物实验验证提供理论依据,但受目前条件影响,缺少体内外实验验证,期待未来能通过实验进一步验证。

(本文无利益冲突)

参考文献

- [1] AGUSTÍ A, CELLI B R, CRINER G J, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(7): 819-837.
- [2] KOSER U, HILL A. What's new in the management of adult bronchiectasis? [J]. F1000Res, 2017, 6: 527.
- [3] 徐金富, 柴燕华. 支气管扩张症患者下呼吸道分离出铜绿假单胞菌的临床意义和对策[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(7): 506-509.
- [4] 世界中医药学会联合会内科专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2022 版)[J]. 中国循证医学杂志, 2023,

- 23(10): 1117-1128.
- [5] 支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 311-321.
- [6] JIN J M, YU W L, LI S L, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(29): e4219.
- [7] 洪广祥. 中国现代百名中医临床家——洪广祥[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 136.
- [8] 王丽华, 张元兵, 兰智慧, 等. 国医大师洪广祥教授治疗慢性阻塞性肺疾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2590-2592.
- [9] 张元兵, 王丽华, 洪广祥. 洪广祥从“治肺不远温”辨治支气管扩张[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(2): 1-4, 19.
- [10] 谢荣芳, 黄春燕, 李苗苗, 等. 补元汤调控 NLRP3 炎症小体信号通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5459-5463.
- [11] 宋文龙, 李瑾. 补元汤通过 HIF-1/NOR-1 途径改善低氧性肺血管重构的机制研究[J]. 中国中医急症, 2023, 32(10): 1723-1727, 1743.
- [12] 郭贵州, 宋文龙, 甘桃梅, 等. 基于 MMP-9/TIMP-1 失衡研究补益宗气方干预慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的机制[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4678-4680.
- [13] 兰智慧, 陈章生, 宋文龙, 等. 补益宗气方对慢性阻塞性肺疾病大鼠营养状态、血清 TNF- α 及 MSTN 水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5381-5385.
- [14] 张莉, 裴栋, 黄炎如, 等. 锁阳化学成分研究[J]. 中药材, 2016, 39(1): 74-77.
- [15] 周文静, 朱彦, 郭怡含, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的丹参配伍规律及其防治冠心病作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(11): 1643-1648.
- [16] 刘峥嵘, 林思濂, 缪思怡, 等. 中医“异病同治”理论的网络药理学阐释[J]. 中国药业, 2022, 31(13): 1-7.
- [17] 叶超, 薛汉荣, 傅斌, 等. 补元汤对稳定期慢性阻塞性肺疾病干预作用的研究[J]. 江西中医学院学报, 2010, 22(1): 54-57.
- [18] MUHAMMAD D, HUBERT J, LALUN N, et al. Isolation of flavonoids and triterpenoids from the fruits of *Alphitonia neocaledonica* and evaluation of their anti-oxidant, anti-tyrosinase and cytotoxic activities[J]. Phytochem Anal, 2015, 26(2): 137-144.
- [19] GARCÍA-MEDIAVILLA V, CRESPO I, COLLADO P S, et al. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappa B pathway in Chang Liver cells[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 557(2/3): 221-229.
- [20] 魏萍, 陈志斌, 王春娥, 等. 槲皮素对慢性阻塞性肺疾病大鼠的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(21): 2570-2575.
- [21] 王峥业, 徐圣麟, 王文文, 等. 山柰酚对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症反应的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40

(2): 215-219.

- [22] 林志威. 异鼠李素抑制气道上皮铁死亡减轻慢性阻塞性肺疾病气道炎症的机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [23] 钟旭, 唐国强, 刘迁, 等. 异鼠李素通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路对高氧诱导大鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1797-1802.
- [24] XAGORARI A, PAPAPETROPOULOS A, MAUROMATIS A, et al. *Luteolin* inhibits an endotoxin-stimulated phosphorylation cascade and proinflammatory cytokine production in macrophages [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 296(1): 181-187.
- [25] 戴丽, 端莉梅, 姚志清. 木犀草素对脂多糖诱导下小鼠急性肺损伤的保护作用及其机制研究[J]. 河北医药, 2015, 37(3): 339-342.
- [26] 张铭杰, 刘晶, 聂慧娟, 等. 黄芪熊竹素通过 NOX4/ROS/NF- κ B 通路抑制血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞增殖[J]. 中国药师, 2022, 25(10): 1697-1702.
- [27] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. 中成药, 2022, 44(2): 609-615.
- [28] 赵佳媛, 许婷婷, 吴笛, 等. DcR3 ALB 水平与慢阻肺急性加重期合并呼吸衰竭患者转归关系[J]. 河北医学, 2021, 27(9): 1436-1440.
- [29] 郑文凤, 何建成, 柯建捷. 沙美特罗替卡松气雾剂联合盐酸左氧氟沙星治疗支气管扩张的效果观察[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(12): 2165-2168.
- [30] MUKHOPADHYAY S, HOIDAL J R, MUKHERJEE T K. Role of TNF α in pulmonary pathophysiology [J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 125.
- [31] 顾林果. DsbA-L 上调 AKT1 及 NLRP3 表达促进肺纤维化机制研究[D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [32] 侯会娜, 刘文先, 夏燕敏. 营养风险筛查 2002 评分和血清白蛋白水平对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者预后的评估价值[J]. 安徽医学, 2021, 42(11): 1276-1280.
- [33] LI L Y, LI Z Z, BI J, et al. The association between serum albumin/prealbumin level and disease severity in non-CF bronchiectasis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(9): 1537-1544.
- [34] CHEN R Q, XING L, YOU C, et al. Prediction of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease patients with respiratory failure: a comparison of three nutritional assessment methods [J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 57: 70-75.
- [35] 贾谷和, 邵佳康, 赵晓, 等. 表皮生长因子受体靶向药物在肝细胞癌中作用机制的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(8): 891-895.
- [36] 唐欣, 万南生, 杨夏, 等. 慢性气道黏液高分泌与慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(6): 574-578.
- [37] LI J S, MA J D, TIAN Y G, et al. Effective-component compatibility of Bufe Yishen formula II inhibits mucus hypersecretion of chronic obstructive pulmonary disease rats by regulating EGFR/PI3K/mTOR signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112796.
- [38] HU Y S, HAN X, LIU X H. STAT3: A potential drug target for tumor and inflammation [J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(15): 1305-1317.
- [39] NHU Q M, SHIREY K A, PENNINI M E, et al. Proteinase-activated receptor 2 activation promotes an anti-inflammatory and alternatively activated phenotype in LPS-stimulated murine macrophages [J]. *Innate Immun*, 2012, 18(2): 193-203.
- [40] YE S H, ZUO B W, XU L N, et al. Inhibition of SHP2 by the small molecule drug SHP099 prevents lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 975-986.
- [41] ZHONG T, FENG M, SU M Z, et al. Qihuzha granule attenuated LPS-induced acute spleen injury in mice via Src/MAPK/Stat3 signal pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114458.
- [42] 王丽, 李杰辉. AGEs-RAGE 信号通路与糖尿病难愈合创面 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2015, 27(6): 406-409.
- [43] 黄妙毅, 刘志燕, 刘安. 慢性阻塞性肺疾病患者 sRAGE 与 AGEs 水平变化及意义 [J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(9): 1678-1680.
- [44] 罗之彦, 刘小虹, 江勇. 基于网络药理学研究黄芩-桑白皮药对治疗支气管扩张咯血的作用机制 [J]. 医学信息, 2023, 36(16): 21-26.
- [45] 赵思涵, 李红艳(指导). 低氧诱导因子 1 α 在炎症中的作用研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(22): 2809-2814.
- [46] FU X, ZHANG F L. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4553-4561.
- [47] 李瑾, 李玉霞, 瞿明奎. 支气管扩张并发肺部感染患者血清 HIF-1 α 、IL-11 的表达及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(11): 1364-1367, 1373.

(收稿日期:2024-03-31 修回日期:2024-09-05)

(上接第 24 页)

- [15] 赵雨坤. 组分中药白茅苣与 β -谷甾醇配伍治疗类风湿关节炎的分子机制[D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.
- [16] LI C Y, JIANG W, XU Y. Omics and bioinformatics: time for new data analysis approaches? [J]. *OMICS*, 2017, 21(12): 749.
- [17] WEI M, DUAN D M. Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting interleukin-17 pathway for inflammatory arthritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 2771-2777.
- [18] LIU F, FENG X X, ZHU S L, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates proliferation and migration of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis via MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2847.
- [19] RIDGLEY L A, ANDERSON A E, PRATT A G. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2): 207-214.

(收稿日期:2024-02-28 修回日期:2024-12-25)