·论　著·

基于网络药理学和分子对接的百蕊颗粒治疗呼吸系统疾病的作用机制研究Δ

乔川琪*,王郝嘉,周纪颖,杨思昀,李嘉琪,柴克燕,刘書麒,赵　彤,吴嘉瑞#(北京中医药大学中药学院,北京 100029)

中图分类号　R932;R96;R974　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2025)03-0261-06
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.002

摘　要　目的:运用网络药理学和分子对接技术,探讨百蕊颗粒治疗呼吸系统疾病(上呼吸道感染、支气管炎、肺炎)的作用机制。方法:通过本草组鉴、BATMAN-TCM 和化学专业数据库,同时对维普数据库、中国知网等数据库进行检索,以筛选化合物成分,并利用 Swiss Target Prediction 对化合物靶点进行预测,采用 GeneCards、DisGeNET、OMIM 等数据库筛选上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的相关靶点。将药物与疾病的交集靶点导入 STRING 数据库进行分析,利用 Cytoscape 软件绘制蛋白质-蛋白质相互作用网络图、药物成分靶点网络图及药物-成分-靶点-通路网络图等,通过 R 软件对关键靶点进行基因本体功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析,最后采用 Autodock 进行分子对接。结果:筛选共得到百蕊颗粒的 16 个化合物,274 个化合物相关靶点,核心靶点涉及表皮生长因子受体、半胱天冬酶 3、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶 9、蛋白激酶 B1、前列腺素内过氧化物合酶 2、原癌基因酪氨酸蛋白激酶。分子对接结果表明,核心靶点与关键化合物分子之间亲和力较好。结论:本研究结果验证和预测了百蕊颗粒治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的作用机制,为进一步深入揭示其作用机制奠定了良好基础。

关键词　百蕊颗粒;上呼吸道感染;支气管炎;肺炎;网络药理学;分子对接

Mechanism of Bairui Granules in the Treatment of Respiratory Diseases Based on Network Pharmacology and Molecular DockingΔ

QIAO Chuanqi, WANG Haojia, ZHOU Jiying, YANG Siyun, LI Jiaqi, CHAI Keyan, LIU Shuqi, ZHAO Tong, WU Jiarui (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To probe into the mechanism of action of Bairui granules in the treatment of respiratory diseases (upper respiratory tract infection, bronchitis, and pneumonia) based on network pharmacology and molecular docking technology. METHODS: HERB, BATMAN-TCM and chemistry professional database, VIP, CNKI and other databases were used to screen the compound components, and the compound targets were predicted by Swiss Target Prediction. The disease-related targets of upper respiratory tract infection, bronchitis and pneumonia were screened by GeneCards, DisGeNET, OMIM and other databases. The intersection targets of drugs and t diseases were imported into the STRING database, and then the protein-protein interaction network diagram, drug component target network diagram and drug-component-target-pathway network diagram were drawn by Cytoscape software. The functional enrichment analysis of gene ontology and the enrichment analysis of Kyoto gene and genome encyclopedia pathway were carried out by R software. AutoDock software was used to verify the molecular docking. RESULTS: A total of 16 compounds, 274 compound-related targets were included, and the core targets involved epidermal growth factor receptor, casPASE 3, tumor necrosis factor, matrix metalloproteinase 9, protein kinase B1, PTGS2, and SRC. The molecular docking results showed that the core target had low binding energy and good affinity with key compound molecules. CONCLUSIONS: The results of the study verify and predict the mechanism of action of Bairui granules in the treatment of upper respiratory tract infection, bronchitis and pneumonia, and lay a good foundation for further revealing its mechanism of action.

KEYWORDS　Bairui granules; Upper respiratory tract infections; Bronchitis; Pneumonia; Network pharmacology; Molecular docking

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82074284);国家中医药传承创新团队子项目(No. ZYYCXTD-C-202005-10);北京中医药大学与企业联合项目(No. BUCM-2023-JS-FW-067)

* 硕士研究生。研究方向:临床中药学。E-mail:2105376746@qq.com

通信作者:教授。研究方向:中成药上市后再评价研究。E-mail:exogamy@163.com

呼吸道感染是由病毒、细菌、真菌或其他微生物引起的疾病，影响呼吸系统的各个部位，包括鼻、喉、气管和肺部，临床上主要表现为上呼吸道感染、支气管炎和肺炎等。百蕊颗粒提取自纯天然植物百蕊草，具有清热消炎和止咳化痰的功效，药理学研究结果显示，百蕊颗粒的主要成分有黄酮类、有机酸和生物碱等，具有抑菌消炎、抗肿瘤等作用，在临床上多用于呼吸系统感染性疾病，特别在儿科门诊中使用较多[1-2]。目前，关于百蕊颗粒治疗呼吸系统疾病的分子机制鲜有报道。故本研究基于网络药理学与分子对接技术，探讨了百蕊颗粒在治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎方面的作用机制，为百蕊颗粒的进一步研究开发提供了依据。

1 资料与方法

1.1 百蕊颗粒的化学成分及靶点筛选

百蕊颗粒中主要成分百蕊草的化合物成分来源于本草组鉴（http://herb.ac.cn/）[3]、BATMAN-TCM 数据库（http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/）[4]和化学专业数据库（https://www.organchem.csdb.cn），同时检索维普数据库、中国知网，对研究百蕊草化学成分的相关文献进行检索，删去重复成分。将从 PubChem 数据库中获得的化合物的 SMILES 结构式[5]上传至 Swiss Target Prediction 平台[6]，预测各活性成分的潜在靶点，整理后得到百蕊草的靶点信息。

1.2 疾病相关靶点的筛选

通过 GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）、人类孟德尔遗传综合数据库（OMIM，https://www.omim.org/）和 DisGeNET 数据库（https://www.disgenet.org/），以“Upper respiratory infection”“Bronchitis”和“Pneumonia”为关键词检索获取 3 种疾病的相关靶点。

1.3 药物成分-靶点网络图的构建

利用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制药物成分-预测靶点网络图以及药物成分-潜在靶点网络图，通过相关参数如度值、介数、紧密度等筛选关键化合物及关键靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络图的构建与模块分析

将药物与疾病交集靶点导入 STRING 数据库（https://cn.string-db.org/）[7]，得到 PPI 网络，采用 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化[8]，使用软件中 MCODE 插件筛选排序居第 1 位的关键模块，以 cytoHubba 插件筛选 hub 基因[9]，综合两者得到关键靶点。

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

运用 R studio 软件对百蕊颗粒治疗 3 种疾病的相关靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析[10-11]。

1.6 成分-靶点-通路网络构建

基于前 10 条 KEGG 富集结果，构建成分-靶点-通路网络图，并通过度值对节点大小、颜色和透明度等参数进行调整。通过 Pathway Builder Tools 2.1.0 展示部分通路。

1.7 分子对接

将分析得到的潜在化合物和潜在靶点进行对接。从 PubChem 数据库中下载活性成分的分子结构，通过蛋白质 PDB 数据库下载靶点的 pbd 文件[12]。蛋白质和小分子化合物使用 Autodock 进行分子对接，结果采用 PyMOL 软件进行可视化[13-14]。

2 结果

2.1 百蕊颗粒的化学成分及靶点

经过数据库以及文献检索整理，共获取百蕊颗粒中百蕊草的 16 个化学成分，具体成分主要包括山柰酚-3-吠喃阿拉伯糖苷、山柰酚、丁二酸、苏齐内酯、百蕊草素Ⅱ、D-甘露醇、百蕊草素Ⅰ[15]、芸香苷、木樨草素-7-O-葡萄糖苷、5-甲基山柰酚、芹菜素-5-O-葡萄糖-鼠李糖苷[16]、山柰酚-3-O-芸香糖苷、山柰酚-7-O-葡萄糖苷[17]、N-甲基金雀花碱、槐果碱及氧化苦参碱[18]，经过靶点预测并去除重复值，共得到 274 个靶点。

2.2 疾病靶点

在 GeneCards 数据库以“Upper respiratory infection”为关键词进行检索，得到 10 466 个靶点，筛选得到相关性分数≥13.29 的 1 308 个上呼吸道感染相关靶点；以“Bronchitis”为关键词进行检索，得到 1 444 个支气管炎相关靶点；以“Pneumonia”为关键词进行检索，得到 6 926 个靶点，筛选得到相关性分数≥1.707 的 1 124 个肺炎相关靶点。以同样的关键词进行检索，在 OMIM 数据库中检索得到 179 个与上呼吸道感染相关的靶点，11 个支气管炎相关靶点，38 个肺炎相关靶点。在 DisGeNET 数据库检索共得到 64 个上呼吸道感染相关靶点，58 个支气管炎相关靶点，1 032 个肺炎相关靶点。整合 3 种疾病的靶点，并删除重复值，最终得到上呼吸道感染相关靶点 1 473 个，支气管炎相关靶点 1 464 个，肺炎相关靶点 1 763 个。

2.3 百蕊颗粒治疗疾病的潜在靶点

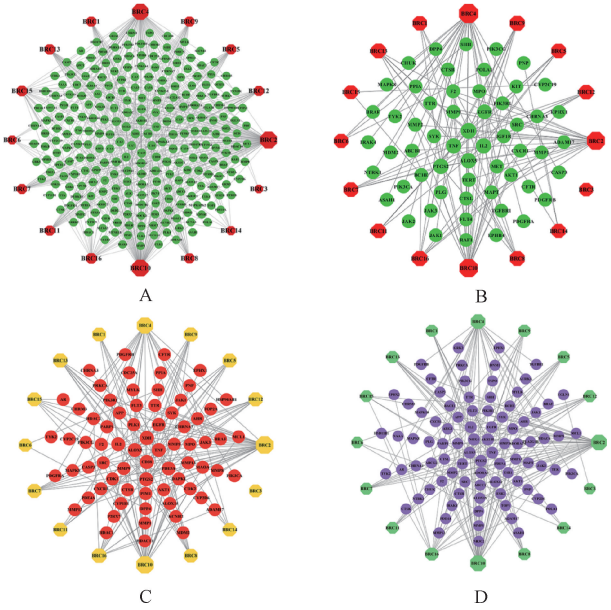
将所得药物化学成分的相关靶点与 3 个疾病靶点取交集后，得到百蕊颗粒治疗上呼吸道感染的潜在靶点 57 个，治疗支气管炎的潜在靶点 71 个，治疗肺炎的潜在靶点 87 个。

2.4 化合物-靶点网络图构建

将从百蕊草中筛选得到的 16 个化学成分，进行靶点预测、校正和删除重复靶点，共得到 274 个靶点的标准基因名。导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行网络分析，得到化合物-预测靶点网络图以及化合物-潜在靶点网络图，见图 1。根据度值、介数中心度和紧密中心度 3 个关键拓扑参数筛选关键化合物。通过分析得到度值排序居前 5 位的化合物，分别为山柰酚、苏齐内酯、5-甲基山柰酚、木犀草素-7-O-葡萄糖苷和氧化苦参碱。

2.5 PPI 网络构建与分析

将化合物与 3 个疾病的交集靶点导入 STRING 数据库进行进一步分析，隐藏游离节点，PPI 网络可视化使用 Cytoscape 3.9.1 软件，结果见图 2。其中，百蕊颗粒治疗上呼吸道感染的网络中包含 57 个节点，495 条边。模块分析显示，模块一得分为 17.47，共包含 20 个节点，122 条边，cytoHubba 分析得到 10 个与上呼吸道感染疾病相关的 hub 基因，最终得到 10 个治疗的潜在关键靶点，分别为表皮生长因子受体（EGFR）、半胱天冬酶 3（CASP3）、肿瘤坏死因子（TNF）、基质金属蛋白酶（MMP）9、E3 泛素连接酶（MDM2）、前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2）、酪氨酸蛋白激酶（JAK2）、蛋白激酶 B（Akt）1、原癌基因酪氨酸蛋白激酶（SRC）及 MMP2，见图 2（A）。治疗支气管炎的网络中包含 70 个节点，542 条边。模块分析显示，模块一得分为 18.40，共包含 26 个节点，230 条边，cytoHubba 分析得到 10 个与支气管炎疾病相关的靶点，最终得到 10 个治



A. 化合物-预测靶点网络图；B. 百蕊颗粒治疗上呼吸道感染潜在靶点网络图；C. 百蕊颗粒治疗支气管炎潜在靶点网络图；D. 百蕊颗粒治疗肺炎潜在靶点网络图。

图 1　化合物-靶点网络图

疗的潜在关键靶点，分别为 EGFR、CASP3、Akt1、MDM2、TNF、热休克蛋白（HSP90AB1）、MMP9、SRC、PTGS2 及髓细胞白血病因子-1（MCL1），见图 2（B）。治疗肺炎的网络中共包含 86 个节点，695 条边。模块分析显示，模块一得分为 12.17，包含 25 个节点，146 条边，cytoHubba 分析得到 10 个与肺炎疾病相关的靶点，最终得到 10 个治疗的潜在关键靶点，分别为 Akt1、CASP3、TNF、MMP9、EGFR、PTGS2、SRC、MMP2、雌激素受体 1（ESR1）及 MCL1，见图 2（C）。根据分析可知，百蕊颗粒治疗 3 种疾病的共同关键靶点为 EGFR、CASP3、TNF、MMP9、Akt1、PTGS2 和 SRC。

2.6　GO 与 KEGG 富集分析

KEGG 通路富集结果显示，靶点主要富集在磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）-Akt、乙型肝炎及 TNF 等信号通路上，对 *P* 值排序居前 20 位的信号通路进行气泡图分析，在气泡图中，颜色由蓝到红，表示 *P* 值由大到小，*P* 值越低代表显著性越高，见图 3。

2.7　成分-靶点-通路网络分析

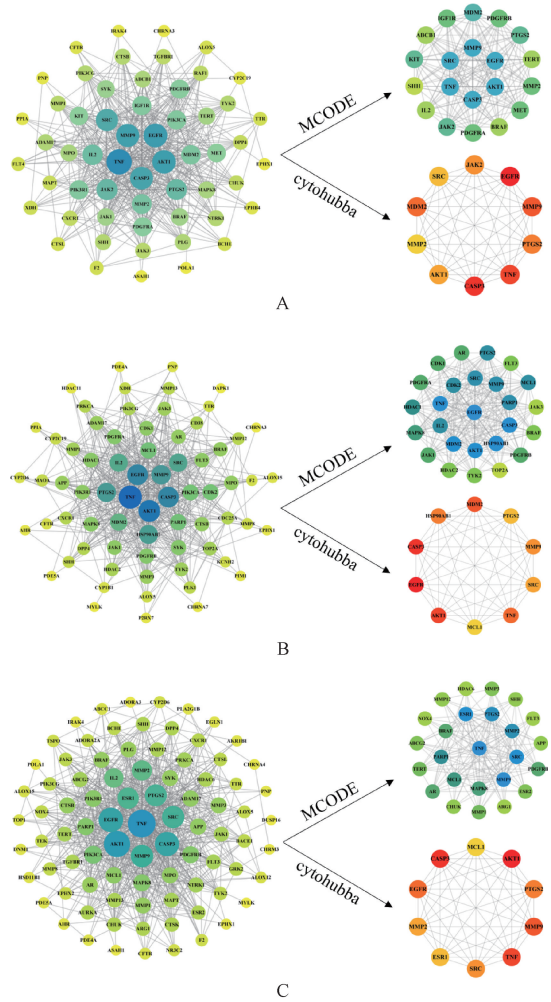
将整理出的 16 个化合物、10 个核心靶点和排序居前 10 位的 KEGG 通路的数据，导入 Cytoscape 3.9.1 软件中，结果见图 4。

2.8　分子对接

选取 3 个疾病 PPI 网络中排序居前 10 位的核心靶点中的 EGFR、Akt1、TNF、CASP3 和 PTGS2 等 5 个关键靶点与筛选得到的 5 个关键化合物使用 Autodock 进行分子对接，结果见表 1，可视化结果见图 5。

3　讨论

本研究通过靶点预测、网络构建和分子对接等方法，探讨了百蕊颗粒治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的作用机制。首先检索数据库和已有文献，从百蕊颗粒中获得了 16 个化合物，并对其靶点进行预测，共得到 274 个潜在靶点。化合物-靶

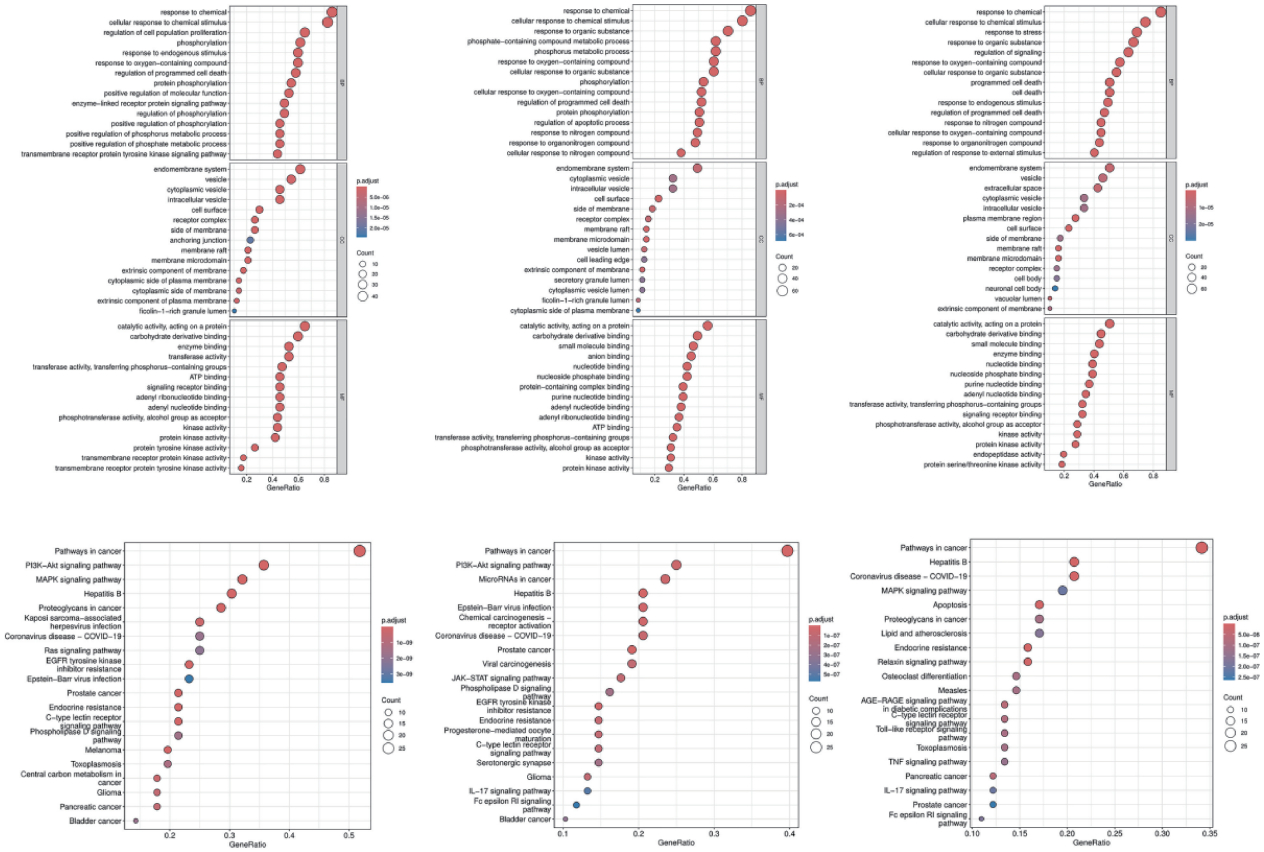


A. 百蕊颗粒与上呼吸道感染交集靶点 PPI 网络；B. 百蕊颗粒与支气管炎交集靶点 PPI 网络；C. 百蕊颗粒与肺炎交集靶点 PPI 网络。

图 2　百蕊颗粒潜在靶点 PPI 网络

点网络显示，山柰酚、苏齐内酯、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、氧化苦参碱的度值排序较高，提示其在百蕊颗粒治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的过程中发挥了重要作用。其中山柰酚、木犀草素-7-O-葡萄糖苷作为黄酮类化合物，具有抗病毒、抗菌、消炎等多种生物活性。研究发现，山柰酚具有明显的抗炎作用，其抗炎机制主要通过调节抗炎酶的活性和炎症相关基因的表达，抑制转录因子、黏附分子以及基质金属蛋白酶等来实现[19]。木犀草素属于天然抗氧化剂，具有抗炎、抑菌、抗氧化、抗肿瘤等药理作用[20]。研究发现，木犀草素可通过降低巨噬细胞内活性氧水平，并下调一氧化氮（NO）、肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白细胞介素（IL）6、IL-1β 等的水平，从而发挥抗炎作用[21]。氧化苦参碱具有抗组胺性和过敏性哮喘的作用，也具有拮抗细菌内毒素、油酸和缺血再灌注引起的急性肺损伤，以及抗肺纤维化的作用[22]。上述化合物都是通过网络药理学预测结合分子对接验证得到的关键化合物，因此，其可能是百蕊颗粒发挥治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的核心成分。

PPI 网络预测结合文献挖掘显示，EGFR、Akt1、TNF、CASP3、MMP9、PTGS2 和 SRC 可能是百蕊颗粒治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的关键靶点。其中 TNF 作为炎症反应



A　　B　　C

A. 百蕊颗粒治疗上呼吸道感染；B. 百蕊颗粒治疗支气管炎；C. 百蕊颗粒治疗肺炎。

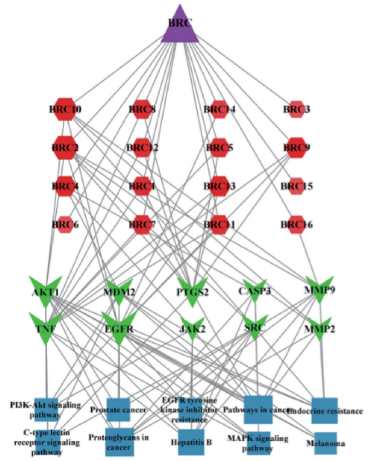
图 3　GO 与 KEGG 富集分析结果

表 1　分子对接结果

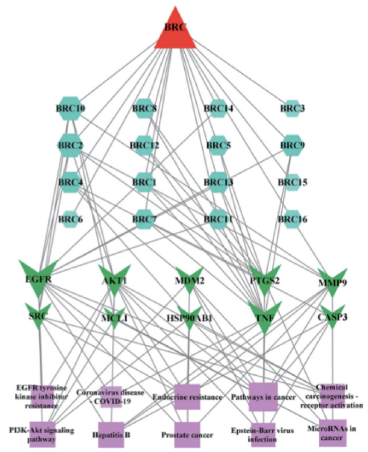
蛋白	PDB ID	化合物	结合能/(kJ/mol)
EGFR	4UV7	山柰酚(kaempferol)	-13.31
		苏齐内酯(suchilactone)	-15.31
		木犀草素-7-O-葡萄糖苷(luteolin-7-O-glucoside)	-5.27
		氧化苦参碱(oxymatrine)	-20.46
		山柰酚-7-O-葡萄糖苷(kaempferol 7-O-β-D-glucopyranoside)	-7.61
CASP3	1GFW	山柰酚(kaempferol)	-15.69
		苏齐内酯(suchilactone)	-19.33
		木犀草素-7-O-葡萄糖苷(luteolin-7-O-glucoside)	-11.67
		氧化苦参碱(oxymatrine)	-24.85
		山柰酚-7-O-葡萄糖苷(kaempferol 7-O-β-D-glucopyranoside)	-9.67
TNF	1A8M	山柰酚(kaempferol)	-17.32
		苏齐内酯(suchilactone)	-18.16
		木犀草素-7-O-葡萄糖苷(luteolin-7-O-glucoside)	-9.54
		氧化苦参碱(oxymatrine)	-29.16
		山柰酚-7-O-葡萄糖苷(kaempferol 7-O-β-D-glucopyranoside)	-12.09
Akt1	1UNQ	山柰酚(kaempferol)	-15.23
		苏齐内酯(suchilactone)	-17.49
		木犀草素-7-O-葡萄糖苷(luteolin-7-O-glucoside)	-15.31
		氧化苦参碱(oxymatrine)	-25.02
		山柰酚-7-O-葡萄糖苷(kaempferol 7-O-β-D-glucopyranoside)	-14.48
PTGS2	5F19	山柰酚(kaempferol)	-11.67
		苏齐内酯(suchilactone)	-16.23
		木犀草素-7-O-葡萄糖苷(luteolin-7-O-glucoside)	-7.66
		氧化苦参碱(oxymatrine)	-22.30
		山柰酚-7-O-葡萄糖苷(kaempferol 7-O-β-D-glucopyranoside)	-9.54

中的核心细胞因子，不仅通过诱导炎症基因表达直接驱动炎症反应，而且通过诱导细胞死亡、刺激炎症免疫反应和疾病发展间接驱动炎症反应[23]。EGFR 参与调节细胞的增殖、分化、迁移等过程，其在气道上皮细胞的损伤与修复过程中也扮演着重要角色。PTGS2 通过产生前列腺素在调节炎症反应中起到关键作用，这些前列腺素在调节血管张力、血栓形成、炎症和疼痛中发挥着重要作用[24-26]。研究发现，哮喘患者的支气管肺泡灌洗液中的 PTGS2 含量显著增加，表明 PTGS2 与哮喘的炎症过程密切相关[27]。此外，PTGS2 与肺炎支原体肺炎的炎症损伤相关，MPP 的膜脂蛋白可通过结合在人巨噬细胞的 Toll 样受体(TLR2/1、TLR2/6)诱导 MAPK 和 PTGS2 表达，产生前列腺素 PGD2 和 PGE2，以及血栓素 B2，介导肺部炎症损伤[28]。*Akt1* 基因编码的是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，是 PI3K/Akt 信号通路中的核心因子，研究表明，Akt 抑制可有效减少肺泡上皮细胞衰老，从而减轻特发性肺纤维化[29]。由此可见，百蕊颗粒可能是通过调节上述靶点发挥治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的作用。

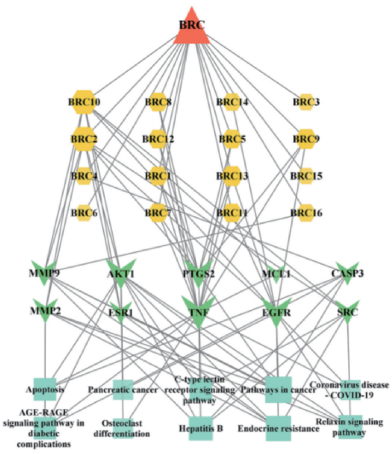
GO 与 KEGG 富集结果显示，百蕊颗粒治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎的靶点集中在多条炎症通路中。通过文献检索可知，PI3K-Akt 信号通路对机体细胞增殖、凋亡的调控起着关键作用；此外，该通路与炎症有关，有研究表明，该通路能影响多种呼吸系统疾病的发展，包括急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病、哮喘等[30-32]，且其在 KEGG 分析结果中表现出较高的排名。上呼



A



B

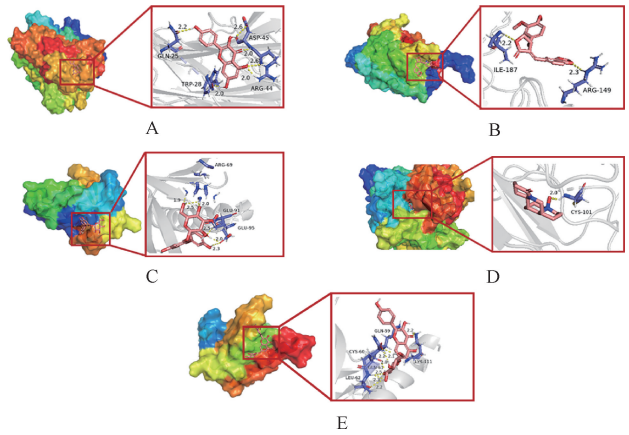


C

A. 百蕊颗粒治疗上呼吸道感染;B. 百蕊颗粒治疗支气管炎;C. 百蕊颗粒治疗肺炎。

图 4　成分-靶点-通路网络图

吸道感染可诱导免疫细胞凋亡,进而导致凋亡蛋白酶增多,与 PI3K 的催化亚基或调节亚基结合后激活 PI3K,同时,Akt 磷酸化后会对下游多种效应分子的活化进行调控,最终导致 PI3K-Akt 信号通路被激活,进而激发核因子 κB(NF-κB)的活化,激活的 NF-κB 转位进核而产生免疫应答,并诱导多种炎症因子的分泌[33]。TNF 信号通路可以诱导细胞凋亡、炎症和免



A. 山柰酚与 TNF(结合能:-17.32 kJ/mol);B. 苏齐内酯与 CASP3(结合能:-19.33 kJ/mol);C. 木犀草素-7-O-葡萄糖苷与 Akt1(结合能:-15.31kJ/mol);D. 氧化苦参碱与 TNF(结合能:-29.16 kJ/mol);E. 山柰酚-7-O-葡萄糖苷与 Akt1(结合能:-14.48 kJ/mol)。

图 5　分子对接结果

疫,通过抑制 TNF 信号通路中的 JUN(C-JUN)、ICAM1、IL-1β 蛋白的活化,可调控肺炎细胞增殖、凋亡等过程。由此推测,百蕊颗粒治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎可能通过抑制 PI3K-Akt、TNF 等炎症信号通路中 Akt1、TNF 的表达而发挥作用。

综上所述,本研究运用网络药理学与分子对接技术,探讨百蕊颗粒治疗上呼吸道感染、支气管炎和肺炎中的潜在靶点及机制,涵盖了成分的多样性、靶点的广泛性以及多条生物学通路的联动效应。发现百蕊颗粒可能是通过 PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、乙型肝炎等通路作用于 Akt1、TNF、EGFR、PTGS2 等关键靶点,发挥其治疗作用。鉴于网络药理学和分析对接存在一定的局限性,因此还需要进一步设计合理严谨的药理实验以及临床试验来验证其作用机制。

参考文献

[1] 蔡华晶, 邓本勇, 张燕平. 某儿童医院中成药使用合理性分析[J]. 中国药业, 2017, 26(20): 87-89.

[2] 刘佳, 任昭. 2016 年某医院儿科门诊中成药处方点评与分析[J]. 西部中医, 2017, 30(11): 67-69.

[3] FANG S S, DONG L, LIU L, et al. HERB: a high-throughput experiment-and reference-guided database of traditional Chinese medicine[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D1197-D1206.

[4] LIU Z Y, GUO F F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechANism of traditional Chinese medicine[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21146.

[5] KIM S, THIESSEN P A, BOLTON E E, et al. PubChem substance and compound databases[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(D1): D1202-D1213.

[6] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1): W357-W364.

[7] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D605-D612.

(下转第 273 页)