

基于网络药理学和分子对接的杏贝止咳颗粒治疗肺炎的作用机制研究[△]

鲁佩颖*, 高艺菲, 翟弋焱, 陈晓东, 刘江莹, 郭美玲, 雷慧玲, 刘书麒, 吴嘉瑞[#](北京中医药大学中药学院, 北京 100029)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)09-1063-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.09.008



摘要 目的:基于网络药理学研究和分子对接技术,探讨中成药杏贝止咳颗粒治疗肺炎的活性成分和作用机制。方法:借助中药系统药理学数据库与分析平台、本草组鉴数据库以及相关文献,筛选杏贝止咳颗粒活性成分,在 Swiss Target Prediction 数据库中预测其作用靶点,结合 GeneCards 数据库得到肺炎相关靶点,构建网络,通过 STRING 数据库对共同靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析,筛选出关键靶点进行基因本体(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,并利用 AutoDockTools 1.5.7 软件对关键成分与靶点进行分子对接,预测关键成分和关键靶点间的结合活性。结果:共检索到活性成分 185 种,对应靶点 1 081 个,肺炎相关靶点 2 109 个,取得交集靶点共 211 个,构建 PPI 网络并筛选得到 72 个关键靶点,富集分析得到 3 809 个 GO 功能进程和 138 条 KEGG 通路。分子对接结果显示,关键成分黄芩素、槲皮素-3,3'-二甲醚可以与关键靶点表皮生长因子受体(EGFR)、 β -分泌酶 1(BACE1)、单胺氧化酶 A(MAOA)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、MET 原癌基因受体酪氨酸激酶(MET)稳定结合。结论:本研究预测了杏贝止咳颗粒可能通过调节病毒感染通路、肝炎、细胞凋亡、肿瘤信号通路等途径治疗肺炎,表明杏贝止咳颗粒通过多成分介导多靶点、作用于多通路的复杂机制来治疗肺炎,为杏贝止咳颗粒临床应用的进一步深入研究奠定了基础。

关键词 杏贝止咳颗粒;肺炎;网络药理学;分子对接

Mechanism of Xingbei Zhike Granules in the Treatment of Pneumonia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology[△]

LU Peiying, GAO Yifei, ZHAI Yiyang, CHEN Xiaodong, LIU Jiangying, GUO Meiling, LEI Huiling, LIU Shuqi, WU Jiarui (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the active components and mechanism of Chinese patent medicine Xingbei Zhike granules in the treatment of pneumonia based on network pharmacology and molecular docking technology. **METHODS:** According to the traditional Chinese medicine system pharmacology databases and analysis platform, the Herbal Composition database and related literature, the active components related to Xingbei Zhike granules were screened. Action targets were predicted in the Swiss Target Prediction database, and pneumonia-related targets were obtained from the human genome database (GeneCards) to construct the network. Protein-protein interaction (PPI) analysis of the common targets was conducted by using the STRING database, and key targets were selected for Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. AutoDockTools 1.5.7 software was used to perform molecular docking between key components and targets, predicting the binding activity between key components and key targets. **RESULTS:** A total of 185 active components related to Xingbei Zhike granules were identified, corresponding to 1 081 targets, with 2 109 pneumonia-related targets, and a total of 211 intersecting targets were obtained, 72 key targets were obtained by constructing a PPI network and screening, and the enrichment analysis yielded 3 809 GO functional processes and 138 KEGG pathways. Molecular docking results showed that the core components, baicalin and quercetin-3,3'-dimethyl ether could stably bind to core targets such as epidermal growth factor receptor (EGFR), beta-secretase 1 (BACE1),

[△] 基金项目:国家中医药管理局重点学科建设项目(No. zyyzdxk-2023257)

* 硕士研究生。研究方向:中成药上市后再评价。E-mail:15266562832@163.com

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

monoamine oxidase A (MAOA), phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA), and MET proto-oncogene receptor tyrosine kinase (MET). **CONCLUSIONS:** This study predicts that Xingbei Zhike granules may treat pneumonia by regulating pathways related to viral infection, hepatitis, apoptosis, and tumor signaling pathways, indicating that Xingbei Zhike granules in the treatment of pneumonia through a complex mechanism mediated by multiple components targeting multiple pathways, laying a foundation for further in-depth research on clinical application of Xingbei ZhiKe granules.

KEYWORDS Xingbei Zhike granules; Pneumonia; Network pharmacology; Molecular docking

肺炎为常见的急性呼吸道感染,影响肺泡和远端气道,其在全球各年龄人群中的发病率高、短期和长期死亡率较高,成为全球范围内的主要健康问题^[1]。肺炎是由细菌、病毒或其他微生物引起的肺部感染,其中细菌性和病毒性肺炎最为常见,临床症状包括发热、咳嗽、呼吸困难等,部分患者有持续高烧和持续咳嗽等症状。肺炎的治疗主要分为抗感染治疗和并发症的预防处理,常用药物包括止咳药、解热镇痛药和抗菌药物等。肺炎的核心中医证候为痰热闭肺证,其病机涉及痰、瘀、热和毒,病理基础在于肺气郁闭。因此,在治疗中,强调宣肺气、消痰瘀、清热毒、润肺阴等功效的综合运用^[2]。杏贝止咳颗粒有清宣肺气、止咳平喘之功,可用于咳嗽、咯痰、痰稠质黏、口干苦、烦躁等外感咳嗽的表寒里热证。该组方中,麻黄(蜜炙)为君药,浙贝母、苦杏仁为臣药,桔梗、前胡、百部、北沙参、木蝴蝶为佐药,甘草为使药^[3]。本研究通过网络药理学与分子对接相结合的方法,筛选并预测杏贝止咳颗粒治疗肺炎的潜在靶点,探索中药多成分、多靶点发挥药效作用的机制。

1 资料与方法

1.1 杏贝止咳颗粒活性化合物及作用靶点的筛选

借助中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php>)、本草组鉴(HERB, <http://herb.ac.cn>)数据库及相关文献^[4-6],分别以炙麻黄、浙贝母、苦杏仁、桔梗、前胡、百部、北沙参、木蝴蝶、甘草为关键词检索,筛选9味中药中符合指标的化合物作为活性成分。将筛选得到的活性成分SMILES结构输入Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),限定物种为“Homo sapiens”,筛选“Probability ≥ 0 ”的靶点,获得与活性成分密切相关的潜在靶点信息。

1.2 杏贝止咳颗粒药物-成分-预测靶点网络图的构建

将信息导入Cytoscape 3.10.1软件,获得杏贝止咳颗粒药物-成分-预测靶点网络图。

1.3 肺炎疾病相关靶点筛选与交集靶点的筛选

以“Pneumonia”为关键词,通过GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)筛选肺炎(Pneumonia)疾病相关靶点。将杏贝止咳颗粒成分的预测靶点与肺炎疾病靶点输入Venny 2.1.0平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)取其交集,得到交集靶点,即杏贝止咳颗粒治疗肺炎的潜在靶点。

1.4 杏贝止咳颗粒治疗肺炎成分-潜在靶点网络图的构建

将信息导入Cytoscape 3.10.1软件,获得杏贝止咳颗粒成

分-潜在靶点网络图,分析化合物和靶点网络。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

将交集靶点的信息输入STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>),限定目标物种为“Homo sapiens”,并选取置信度 >0.4 的PPI关系数据,将数据导入Cytoscape 3.10.1软件并建立PPI网络,导出数据文件。对PPI网络数据进行分析,筛选介数中心性、紧密中心性、度值 $>$ 中位数的节点,即为核心靶点;将相关信息导入Cytoscape 3.10.1软件建立PPI核心网络。

1.6 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

利用生物医学数据分析盒子平台(<http://www.sangerbox.com/home.html>),对核心靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。

1.7 杏贝止咳颗粒治疗肺炎的成分-疾病-核心通路-核心靶点网络图与药品-关键成分-关键靶点-关键通路图的构建

选取KEGG通路富集分析结果中P值最低的20条通路,并选取Count值最大的前15条通路作为核心通路,获得15条通路上所富集的靶点,通过Cytoscape 3.10.1软件的“Merge”工具,获得杏贝止咳颗粒治疗肺炎成分-疾病-核心通路-核心靶点网络图。导出网络图数据文件,根据介数中心性、紧密中心性、度值筛选关键靶点,相同方法筛选关键成分,通过Cytoscape 3.10.1构建杏贝止咳颗粒治疗肺炎药品-关键成分-关键靶点-关键通路图。

1.8 分子对接

为进一步证明网络药理学的预测结果,对筛选出的关键成分分别与关键靶点进行分子对接验证。通过PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载关键成分的3D结构,使用Chem3D 19.0转换为pdb格式,在STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)输入靶点信息或在UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)中查找蛋白的PDB编号,在得到所需靶点的PDB代码之后,从PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载靶点的pdb格式文件,并使用notepad++软件对文件中ATOM之前、TER之后的内容进行删除处理。将配体文件载入AutoDockTools 1.5.7,调整配体上可以旋转的键和活动键时可以移动的最少原子数目,载入受体,给受体加电荷,加氢去水,将处理后的配体与受体输入AutoDockTools 1.5.7设置活性口袋值,进行分子对接,利用PyMol软件进行结果可视化。

2 结果

2.1 杏贝止咳颗粒活性成分及相关靶点

筛选出活性成分 185 个,其中炙麻黄 8 个,苦杏仁 19 个,桔梗 7 个,前胡 22 个,浙贝母 7 个,百部 29 个,北沙参 8 个,木蝴蝶 18 个,甘草 91 个。苦杏仁、前胡含有共有成分 1 个,苦杏仁、百部含有共有成分 2 个,苦杏仁、甘草含有共有成分 7 个,苦杏仁、北沙参含有共有成分 1 个,苦杏仁、木蝴蝶含有共有成分 2 个,苦杏仁、桔梗含有共有成分 1 个,前胡、北沙参含有共有成分 4 个,前胡、浙贝母含有共有成分 1 个,前胡、百部含有共有成分 1 个,前胡、木蝴蝶含有共有成分 2 个,前胡、甘草含有共有成分 1 个,百部、甘草含有共有成分 1 个。杏贝止咳颗粒中 185 个活性成分在 Swiss Target Prediction 数据库中匹配到靶点 13 139 个,删除重复靶点后获得 1 081 个靶点。

2.2 杏贝止咳颗粒药物-成分-预测靶点网络图

构建杏贝止咳颗粒药物-成分-预测靶点网络图,见图 1。该网络由 1 275 个节点和 13 348 条边组成。紫色菱形节点代表中药的活性成分,粉色 V 形节点代表共有成分,蓝色八边形节点代表靶点,橙色圆角四边形代表 9 味中药,A 代表苦杏仁与其他中药的共有成分,B 代表前胡与其他中药的共有成分,C 代表百部与甘草的共有成分。边代表中药与成分、成分与靶点的关系。度值越高的节点越重要,其中,度值较高的 6 个节点为细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A 成员 1(CYP19A1)、雌激素受体 2(ESR2)、雌激素受体 1(ESR1)、乙酰胆碱酯酶(ACHE)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 1 型(PTPN1)、表皮生长因子受体(EGFR),是药物-成分-预测靶点网络中度值>80 的靶点。

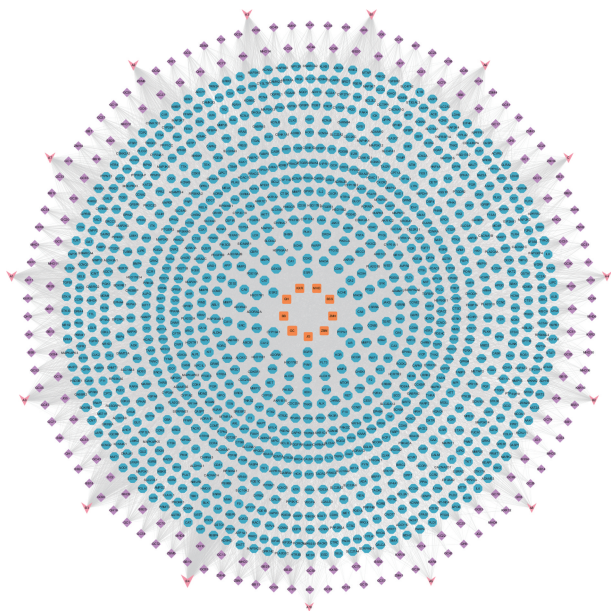


图 1 杏贝止咳颗粒药物-成分-预测靶点网络图

2.3 肺炎疾病相关靶点与交集靶点

通过 GeneCards 筛选肺炎相关靶点共 2 109 个。通过 Vnney 2.1.0 平台制作韦恩图,获得成分与疾病的交集靶点,得到 211 个共有靶点。

2.4 杏贝止咳颗粒治疗肺炎成分-潜在靶点网络图

将杏贝止咳颗粒成分相关靶点与肺炎疾病靶点中的交集靶点,作为杏贝止咳颗粒治疗肺炎的潜在靶点,构建杏贝止咳颗粒治疗肺炎的成分-潜在靶点网络图,见图 2。该网络由 391 个节点,2 637 条边构成。蓝色八边形节点代表疾病,紫色六边形节点代表交集靶点,绿色 V 形节点代表成分。围绕在疾病周围的 5 个节点为度值>50 的靶点,分别为 EGFR、 β -分泌酶 1(BACE1)、单胺氧化酶 A(MAOA)、Pim-1 原癌基因(PIM1)、Fms 相关受体酪氨酸激酶 3(FLT3)。

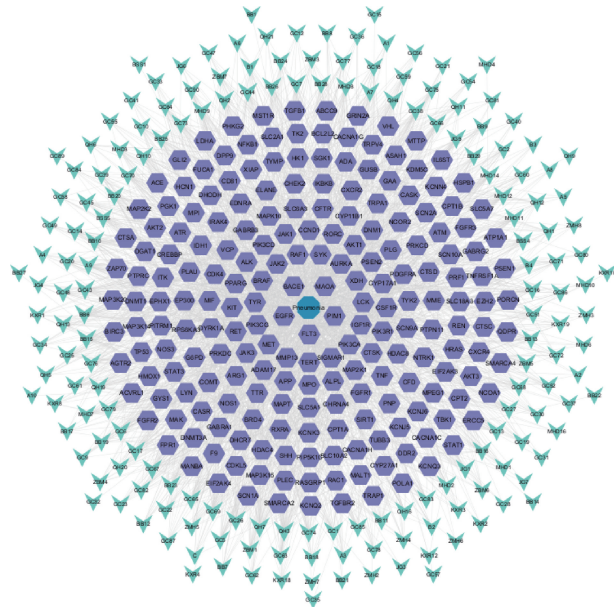


图 2 杏贝止咳颗粒治疗肺炎成分-潜在靶点网络图

2.5 PPI 网络构建

将共同靶点通过 STRING 数据库进行分析,利用 Cytoscape 3.10.1 软件获得 PPI 网络图,该网络有 206 个节点,2 456 条边;通过介数中心性 ≥ 0.002 198 068、紧密中心性 ≥ 0.470 723 927、度值 ≥ 18 筛选中位数以上的靶点,通过 Cytoscape 3.10.1 软件构建 PPI 核心网络图,见图 3。

2.6 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

2.6.1 GO 功能富集分析:获得 GO 条目 3 809 个,其中生物过程条目有 3 288 个,主要包括调节性细胞死亡、程序性细胞死亡、凋亡过程、细胞通讯的正调节、蛋白质代谢过程的正调节、蛋白质修饰过程的调节、对压力的反应等;细胞组成条目有 224 个,主要包括膜筏、膜微结构域、细胞表面、细胞质膜、全膜、细胞质、囊泡等;分子功能条目有 297 个,主要集中在催化活性、蛋白活性、相同蛋白质结合、磷酸肌醇激酶受体、酶活性、酪氨酸蛋白激酶活性、转移酶活性、结合酶、蛋白质磷酸酶结合等阶段,显示前 10 条显著条目,见图 4。

2.6.2 KEGG 通路富集分析:KEGG 富集分析获得 138 条通路,显示 *P* 值最低的 20 条通路,分别为癌症通路(pathways in cancer)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染(Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、人类 T 细胞白血病病毒 1 型感染(human T-cell leukemia virus 1 infection)、人乳头状瘤病毒

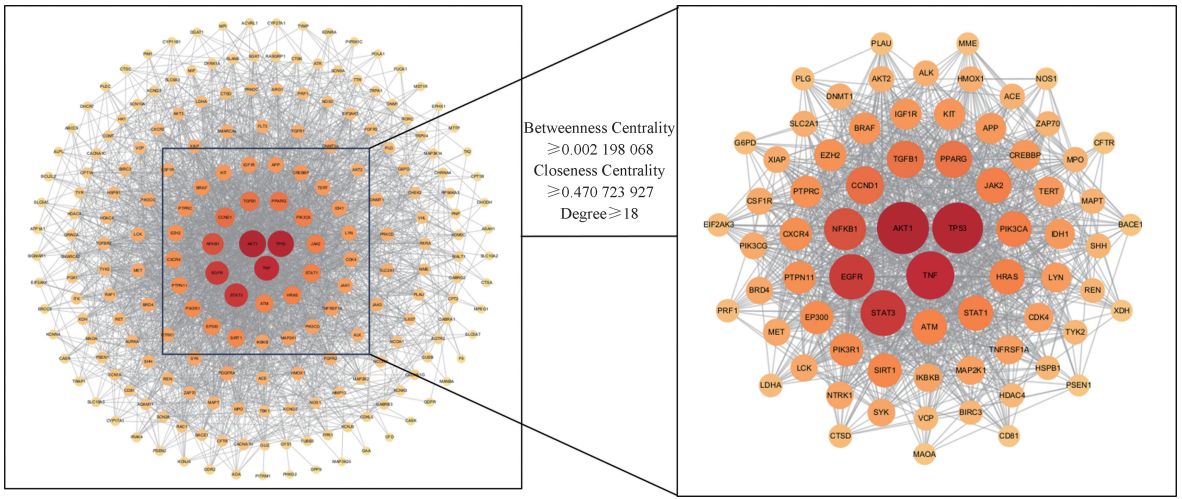


图3 交集靶点 PPI 网络与核心靶点的筛选

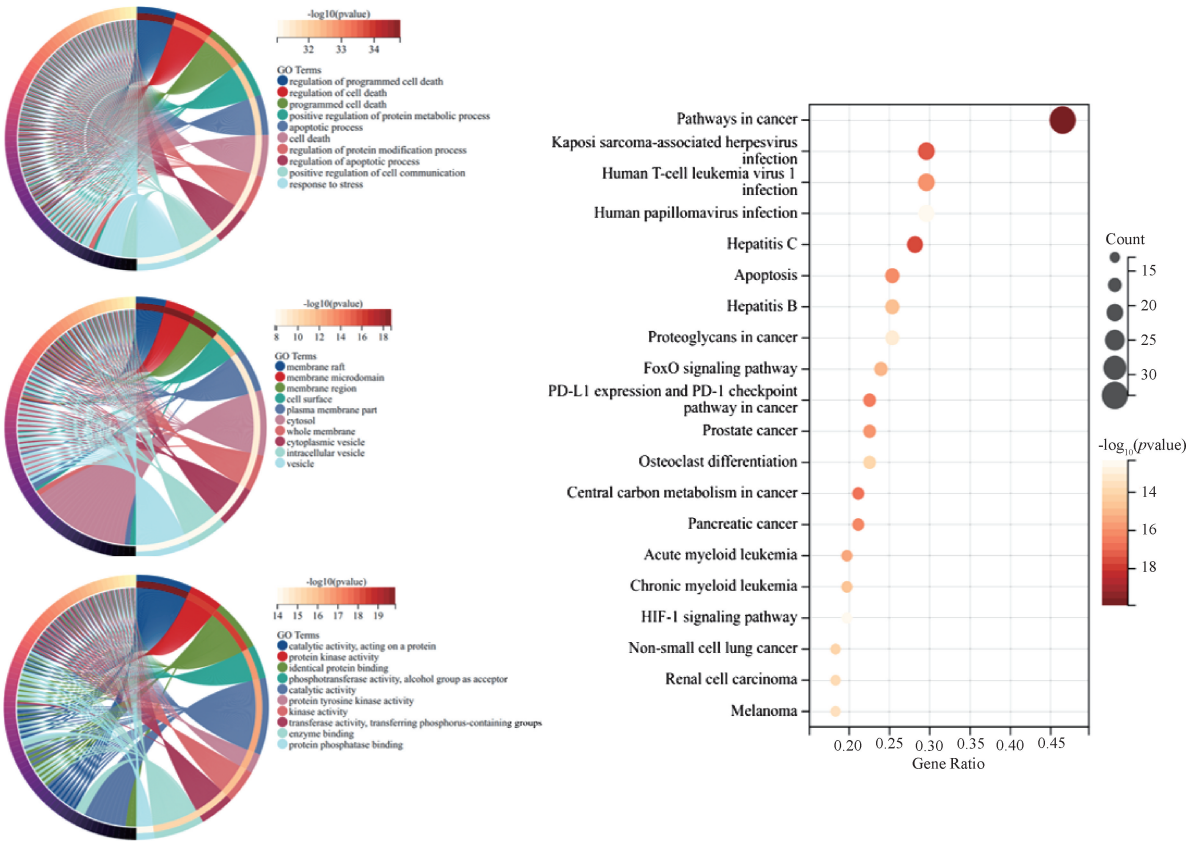


图4 杏贝止咳颗粒核心靶点的 GO、KEGG 富集分析

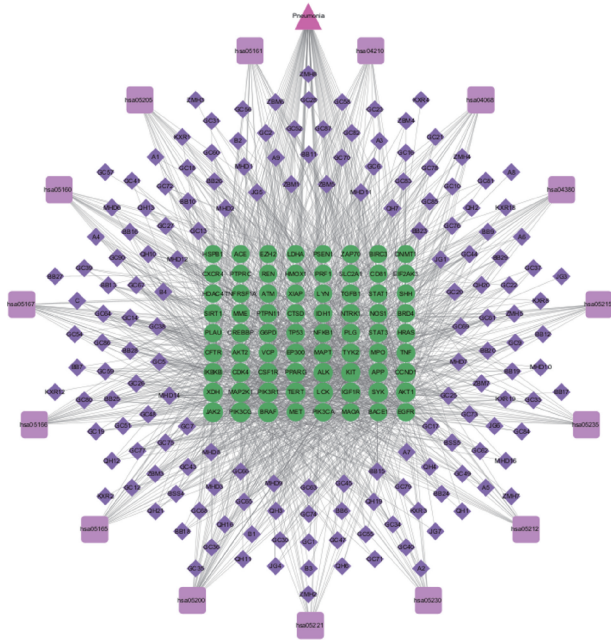
感染 (human papillomavirus infection)、C 型肝炎 (hepatitis C)、细胞凋亡 (apoptosis)、B 型肝炎 (hepatitis B)、癌症蛋白聚糖 (proteoglycans in cancer)、叉头盒 O 类蛋白 (FoxO) 信号通路 (FoxO signaling pathway)、程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 通路 (PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer)、前列腺癌 (prostate cancer)、成骨细胞分化通路 (osteoclast differentiation)、癌症中心碳代谢途径 (central carbon metabolism in cancer)、胰腺癌 (pancreatic cancer)、急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia)、慢性粒细

胞白血病 (chronic myeloid leukemia)、缺氧诱导因子 (HIF)-1 信号通路 (HIF-1 signaling pathway)、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer)、肾细胞癌 (renal cell carcinoma) 和黑色素瘤通路 (melanoma), 见图 4。

2.7 杏贝止咳颗粒治疗肺炎的成分-疾病-核心通路-核心靶点网络图与药品-关键成分-关键靶点-关键通路图

通过 Cytoscape 3.10.1 软件的“Merge”工具, 获得杏贝止咳颗粒治疗肺炎成分-疾病-核心通路-核心靶点网络图, 见图 5。该网络由 252 个节点, 1 529 条边组成, 其中玫红色三角

形节点代表疾病,浅紫色长方形节点代表核心通路,紫色菱形节点代表核心成分,绿色圆形节点代表核心靶点。



hsa05200 为癌症通路; hsa05160 为 C 型肝炎; hsa05167 为卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染; hsa05230 为癌症中心碳代谢途径; hsa05235 为 PD-1/PD-L1 通路; hsa05212 为胰腺癌; hsa04210 为细胞凋亡; hsa05166 为人类 T 细胞白血病病毒 1 型感染; hsa05215 为前列腺癌; hsa05221 为急性骨髓性白血病; hsa04068 为 FoxO 信号通路; hsa05161 为 B 型肝炎; hsa04380 为成骨细胞分化通路; hsa05205 为癌症蛋白聚糖; hsa05165 为人乳头状瘤病毒感染。

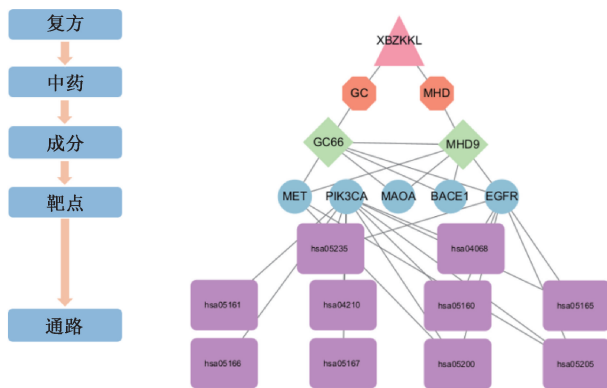
图 5 杏贝止咳颗粒治疗肺炎成分-疾病-核心通路-核心靶点网络图

根据度值、介数中心性及紧密中心性筛选关键靶点,关键靶点分别为 EGFR、BACE1、MAOA、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、MET 原癌基因受体酪氨酸激酶 (MET); 根据度值、介数中心性及紧密中心性筛选关键成分,分别为黄芩素 (baicalein)、槲皮素-3,3'-二甲醚 (Quercetin der)。

筛选 Count 值较大的 10 条通路作为关键通路,构建杏贝止咳颗粒治疗肺炎药品-关键成分-关键靶点-关键通路图,见图 6。粉色三角形节点代表杏贝止咳颗粒,橙色八边形节点代表药物,绿色菱形节点代表关键成分,蓝色圆形节点代表关键靶点,紫色长方形节点代表关键通路。构建 FoxO 信号通路图,对富集于此通路上的关键靶点和相关关键成分进行可视化,见图 7。

2.8 分子对接

使用 AutoDockTools 1.5.7 对杏贝止咳颗粒治疗肺炎成分-疾病-核心通路-核心靶点网络图中筛选到的关键成分黄芩素、槲皮素-3,3'-二甲醚与关键靶点 EGFR、BACE1、MAOA、PIK3CA、MET 分别进行分子对接,其结合能均 < -20 kJ/mol,表示关键成分与关键靶点之间结合稳定,见表 1。通过 Pymol



hsa05200 为癌症通路; hsa05160 为 C 型肝炎; hsa05167 为卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染; hsa05235 为 PD-1/PD-L1 通路; hsa04210 为细胞凋亡; hsa05166 为人类 T 细胞白血病病毒 1 型感染; hsa04068 为 FoxO 信号通路; hsa05161 为 B 型肝炎; hsa05205 为癌症蛋白聚糖; hsa05165 为人乳头状瘤病毒感染。

图 6 杏贝止咳颗粒治疗肺炎药品-关键成分-关键靶点-关键通路图

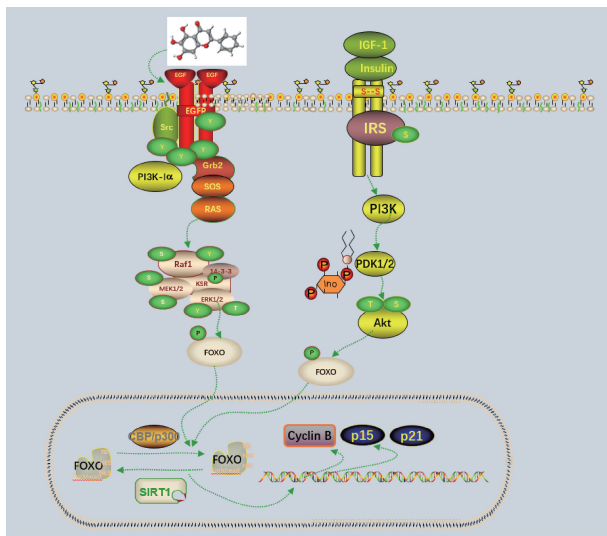


图 7 FoxO 信号通路

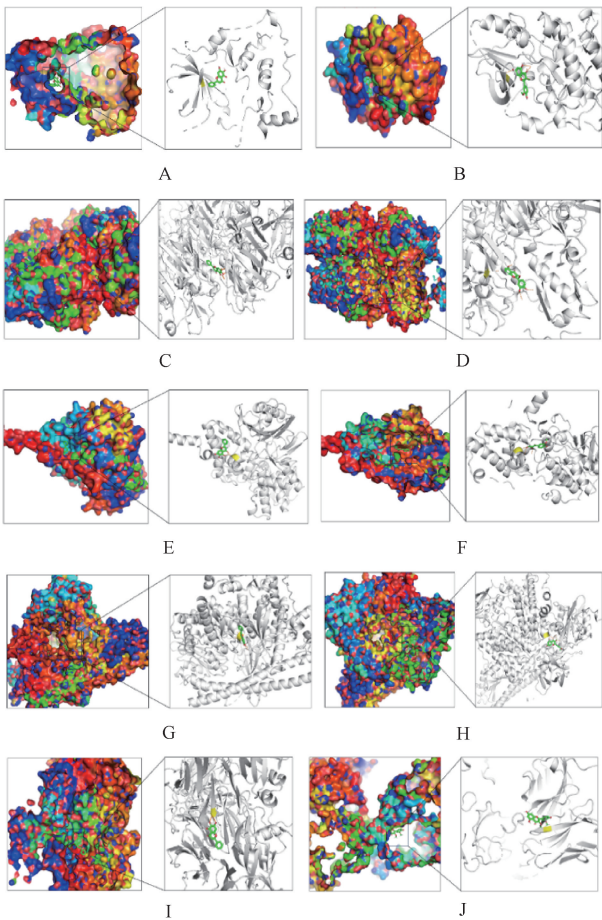
表 1 分子对接结果

| 编号 | 关键靶点 | 关键成分 | 结合能最大值/(kJ/mol) |
|----|--------|--------------|-----------------|
| 1 | EGFR | 黄芩素 | -28.45 |
| | | 槲皮素-3,3'-二甲醚 | -26.36 |
| 2 | BACE1 | 黄芩素 | -31.38 |
| | | 槲皮素-3,3'-二甲醚 | -29.29 |
| 3 | MAOA | 黄芩素 | -27.20 |
| | | 槲皮素-3,3'-二甲醚 | -29.71 |
| 4 | PIK3CA | 黄芩素 | -35.56 |
| | | 槲皮素-3,3'-二甲醚 | -30.54 |
| 5 | MET | 黄芩素 | -30.12 |
| | | 槲皮素-3,3'-二甲醚 | -30.12 |

3.0.4 实现三维结构可视化,见图 8。

3 讨论

肺炎可分为社区获得性肺炎、医院获得性肺炎和呼吸机获得性肺炎,临床上常见病毒性肺炎、细菌性肺炎、支原体肺炎等,临床失治误治会导致重症肺炎。根据《全球疾病负担研究



A. EGFR-黄芩素; B. EGFR-槲皮素-3,3'-二甲醚; C. BACE1-黄芩素; D. BACE1-槲皮素-3,3'-二甲醚; E. MAOA-黄芩素; F. MAOA-槲皮素-3,3'-二甲醚; G. PIK3CA-黄芩素; H. PIK3CA-槲皮素-3,3'-二甲醚; I. MET-黄芩素; J. MET-槲皮素-3,3'-二甲醚。

图8 杏贝止咳颗粒关键成分与关键靶点分子对接

2021》,2019年下呼吸道感染在年龄标准化死亡率最高的4种死因中居第4位^[7]。近年来,中医药凭借多成分、多靶点的优势,可以通过调节肺炎有关信号通路来提高免疫功能、缓解症状、抗病毒、降低炎症介质、减轻炎症反应^[8-9]。在治疗重症肺炎方面,中医药具有不良反应小、起效快等优势。临床研究发现,杏贝止咳颗粒可改善机体炎症指标、抑制炎症反应,该药联合常规西药治疗社区获得性肺炎患儿和支气管哮喘急性发作,能够改善患儿的免疫功能,提高临床疗效^[10]。

黄芩素、槲皮素-3,3'-二甲醚为杏贝止咳颗粒的重要活性成分。黄芩素可通过上调前列腺素E₂、表皮细胞生长因子(EGF)的表达,有效减轻患者机体的炎症反应和氧化应激水平^[11]。有研究发现,槲皮素-3',4'-二甲醚具有抗炎作用^[12]。目前,通过对槲皮素的结构进行优化修饰,修饰羟基生成酯或者醚,修饰羰基生成脎或者羰基氧被取代的产物等,获得了溶解性能好、生物利用度高,抗病毒、抗炎、降糖、抗肿瘤活性增强的槲皮素衍生物^[13],槲皮素-3,3'-二甲醚或具有相似的活性增强效果。EGFR是EGF细胞增殖和信号传导的受体,对皮肤的免疫具有重要作用,参与上皮修复^[14]。推测EGFR在肺炎感

染时与下游信号通路相互作用,参与肺上皮组织修复。目前,对BACE1的研究多侧重其产生 β -淀粉样蛋白(A β)肽的 β 分泌酶作用^[15];A β 与BACE1活性改变有关,A β 作为防御酶,具有抗微生物的作用,在炎症和免疫反应刺激下从活化的血小板中释放到血液,增强人体抗菌、抗病毒能力^[16-18]。有研究表明,在MAOA等酶存在的情况下,较低剂量的多巴胺可抑制白细胞介素1 β ,进而抑制NLRP3炎症小体,控制全身炎症,发挥抗炎作用^[19];PIK3CA参与响应各种生长因子的细胞信号传导,并且在吞噬作用和胞饮作用的正调节中发挥作用,或对于减轻炎症反应具有重要意义;MET是调节细胞增殖、分化和运动、细胞信号传导、细胞骨架重构的重要因子,并且MET是肝细胞生长因子(HGF)的高亲和力酪氨酸激酶受体,有研究表明,外周气腔中HGF的增加是由于肺泡上皮细胞和肺泡巨噬细胞的HGF产生增强,HGF通过旁分泌机制作用于MET受体,可能在肺纤维化炎症性肺损伤的修复和愈合中发挥作用^[20-21]。

根据KEGG通路富集分析,杏贝止咳颗粒治疗肺炎可能与癌症通路、PD-1/PD-L1通路、FoxO信号通路等相关。PD-1、PD-L1是重要的免疫检查点蛋白,通过调节免疫细胞的活化程度来维持生物体的自我耐受性,PD-1激动剂抗体可抑制小鼠疾病模型中的炎症,表明其治疗各种炎症性疾病的临床潜力,为缓解肺炎导致的炎症反应提供了思路^[22]。FoxO因子参与多种细胞途径,调节哺乳动物的生长、抗逆性、代谢、细胞分化和氧化应激抵抗性^[23-24]。而激活某些FoxO亚型会导致病毒感染细胞的凋亡,进一步导致病毒的增殖^[25]。有研究发现,FoxO信号通路在呼吸道合胞病毒感染人支气管上皮细胞过程中发挥关键致病作用,而麻杏石甘汤能通过抑制FoxO信号通路,降低相关表达水平,进而影响细胞凋亡、氧化应激、炎症反应、抗病毒免疫应答等相关机制,发挥治疗效应,对于杏贝止咳颗粒通过影响FoxO信号通路治疗肺炎具有借鉴意义^[26]。

综上所述,杏贝止咳颗粒通过多成分、多靶点、多通路发挥治疗肺炎的作用,其作用特点与中医整体观相吻合。本研究为深入探讨杏贝止咳颗粒的作用机制和临床应用提供了理论基础。

参考文献

- [1] TORRES A, CILLONIZ C, NIEDERMAN M S, et al. Pneumonia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 25.
- [2] 刘新颖,杨硕,王皓楷,等.基于数据挖掘分析中成药治疗肺炎的用药规律[J].世界中西医结合杂志,2024,19(2):248-254.
- [3] 马登军,贺辉,汪静.杏贝止咳颗粒联合常规西药治疗社区获得性肺炎患儿临床研究[J].新中医,2023,55(5):150-154.
- [4] 祝婧,钟凌云,龚千锋,等.RP-HPLC法测定麻黄及其炮制品中盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱含量[J].江西中医药,2014,45(5):63-65,66.
- [5] 郭梅.基于代谢组学和网络药理学技术的麻黄蜜炙物质基础研究[D].石家庄:河北中医学院,2021.
- [6] 张宁.基于中药质量标志物的杏贝止咳颗粒质量标准提升研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [7] GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries

- and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *The Lancet*, 2024, 403(10440): 2100-2132.
- [8] 罗成, 叶远航, 盛国光, 等. 肺炎相关信号通路及中医药治疗的研究进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(12): 1778-1783, 1788.
- [9] 罗成, 叶远航, 盛国光, 等. 中医药治疗重症肺炎的研究进展[J]. *中国中医急症*, 2023, 32(5): 929-932.
- [10] 施婷婷. 支气管哮喘急性发作患儿辅以杏仁止咳颗粒的疗效及对炎症指标的影响[J]. *系统医学*, 2022, 7(14): 34-37.
- [11] 李博萍, 胡文春, 侯晓燕, 等. 黄芩素的药理作用及研究进展[J]. *中国社区医师*, 2024, 40(20): 7-9.
- [12] 陈发奎, 杨晓燕. 西河柳中抗炎活性成分槲皮素-3',4'-二甲醚的HPLC测定[J]. *中草药*, 1995, 26(9): 467-468.
- [13] 李珂, 刘金海, 翟广玉. 槲皮素衍生物及其生物活性研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2024, 59(15): 1366-1374.
- [14] Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298(6): L715-L731.
- [15] TAYLOR H A, PRZEMYSKA L, CLAVANE E M, et al. BACE1: more than just a β -secretase[J]. *Obes Rev*, 2022, 23(7): e13430.
- [16] GOSZTYLA M L, BROTHERS H M, ROBINSON S R. Alzheimer's amyloid- β is an antimicrobial peptide: a review of the evidence[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(4): 1495-1506.
- [17] LUKIW W J, CUI J G, YUAN L Y, et al. Acyclovir or A β 42 peptides attenuate HSV-1-induced miRNA-146a levels in human primary brain cells[J]. *Neuroreport*, 2010, 21(14): 922-927.
- [18] INYUSHIN M Y, SANABRIA P, ROJAS L, et al. A β peptide originated from platelets promises new strategy in Anti-Alzheimer's drug development[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3948360.
- [19] YAN Y Q, JIANG W, LIU L, et al. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Cell*, 2015, 160(1/2): 62-73.
- [20] YANG X, LIAO H Y, ZHANG H H. Roles of *MET* in human cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 525: 69-83.
- [21] MELOCCHI L, CERVI G, SARTORI G, et al. Up-regulation by overexpression of c-MET in fibroblastic foci of usual interstitial pneumonia[J]. *Pathologica*, 2023, 115(6): 308-317.
- [22] SUZUKI K, TAJIMA M, TOKUMARU Y, et al. Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane-proximal region are PD-1 agonists that can down-regulate inflammatory diseases[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(79): eadd4947.
- [23] MURTAZA G, KHAN A K, RASHID R, et al. FOXO transcriptional factors and long-term living[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3494289.
- [24] LUO C T, LI M O. Foxo transcription factors in T cell biology and tumor immunity[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 50: 13-20.
- [25] 张稳稳, 岳岩磊, 马振玲, 等. *FOXO1* 在病毒感染和炎症发生中的作用[J]. *病毒学报*, 2021, 37(3): 726-731.
- [26] 翟倩雯, 郭玥, 安黎. 麻杏石甘汤调控 FoxO 信号通路治疗呼吸道合胞病毒感染作用机制探析: 基于多数据库联合[J]. *亚太传统医药*, 2024, 20(12): 126-132.

(收稿日期:2024-10-29 修回日期:2025-01-08)

(上接第 1062 页)

- [14] 邢晓璇, 王可, 张晓彤, 等. 他汀类药物仿制药与原研药的疗效和安全性比较的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(5): 588-593.
- [15] 梁美芳, 陈庆状, 杨沛群, 等. 基于真实世界的阿托伐他汀仿制药和原研药防治缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作的有效性和安全性比较[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(7): 785-792.
- [16] 张凤, 王蕊, 吝战权, 等. 国产与原研阿托伐他汀钙片临床有效性和安全性的回顾性对照研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(11): 1358-1360, 1365.
- [17] 邢晓璇, 刘雪莹, 王之舟, 等. 阿托伐他汀仿制药治疗高血脂血症疗效与安全性的多中心回顾性队列研究[J]. *中国医疗保险*, 2024(9): 44-52.
- [18] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(3): 237-271.
- [19] KIM S H, PARK K, HONG S J, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(11): 1896-1905.
- [20] SICRAS-MAINAR A, SÁNCHEZ-ÁLVAREZ L, NAVARRO-ARTIEDA R, et al. Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 277.
- [21] 吕淑贤, 梁笑笑, 杨蕊, 等. 阿托伐他汀仿制药与原研药的有效性和安全性系统评价[J]. *中国药房*, 2022, 33(3): 358-365.
- [22] GAGNE J J, CHOUDHRY N K, KESSELHEIM A S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 161(6): 400-407.
- [23] ZHAO B Y, HE X N, WU J, et al. Adherence to statins and its impact on clinical outcomes: a retrospective population-based study in China[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 282.
- [24] MANINGAT P, GORDON B R, BRESLOW J L. How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(1): 291.
- [25] MAZHAR F, HJEMDAHL P, SJÖLANDER A, et al. Intensity of and adherence to lipid-lowering therapy as predictors of goal attainment and major adverse cardiovascular events in primary prevention[J]. *Am Heart J*, 2024, 269: 118-130.
- [26] BHARDWAJ S S, CHALASANI N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity[J]. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(3): 597-613, vii.
- [27] 何柳, 杜昕, 王文化, 等. 原研他汀药及国产仿制他汀药的依从性及成本效果比较[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(11): 1900-1904.

(收稿日期:2025-02-07 修回日期:2025-05-30)