

基于网络药理学和分子对接技术探讨四磨汤治疗急性呼吸窘迫综合征的分子机制[△]

肖辉^{1*}, 张卉青², 王学彬^{3#1}, 杨提^{4#2} (1. 湖北医药学院附属太和医院重症医学科, 湖北十堰 442000; 2. 东莞市滨海湾中心医院临床药学科, 广东东莞 523900; 3. 海军军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433; 4. 上海市浦东新区公利医院临床药学科, 上海 200135)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1060-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.006



摘要 目的:基于网络药理学方法和分子对接技术分析四磨汤治疗急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的活性成分及分子作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台获取木香、枳壳、乌药和槟榔的化学成分,根据阈值筛选活性成分及潜在靶点;利用 GeneCards、DisGeNET 数据库获取 ARDS 相关靶点,作韦恩图获取两者共有靶点;再构建共有靶点蛋白质-蛋白质相互作用网络,筛选出核心靶点进行富集分析。结果:四磨汤治疗 ARDS 的关键成分为槲皮素、蜜橘黄素、柚皮素和 β -谷甾醇等,关键靶点有原癌基因蛋白(JUN)、丝裂原激活的蛋白激酶 8(MAPK8)、原癌基因(FOS)、蛋白激酶 B(AKT1)、胱天蛋白酶 3(CASP3)和肿瘤坏死因子(TNF)等,涉及的生物学过程主要包括细胞化学应激的应答过程、活性氧的应答过程等,信号通路主要富集于流体剪切应力与动脉粥样硬化、TNF、MAPK 以及白细胞介素 17 等信号通路。结论:本研究初步揭示了四磨汤治疗 ARDS 的多成分、多靶点、多通路的作用机制,为四磨汤的临床开发利用提供了基础。

关键词 四磨汤;急性呼吸窘迫综合征;作用机制;网络药理学;靶点预测

Molecular Mechanism of Simo Decoction in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

XIAO Hui¹, ZHANG Huiqing², WANG Xuebin³, YANG Ti⁴ (1. Dept. of Critical Care Medicine, Taihe Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Hubei Shiyan 442000, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Dongguan Marina Bay Central Hospital, Guangdong Dongguan 523900, China; 3. Dept. of Pharmacy, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 4. Dept. of Clinical Pharmacy, Gongli Hospital of Shanghai Pudong New District, Shanghai 200135, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the the active components and molecular mechanism of Simo decoction in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) based on network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** The chemical components of Muxiang, Zhike, Wuyao and Binlang were obtained by TCMSP database, and the active components and potential targets were screened according to the threshold. GeneCards and DisGeNET databases were used to obtain ARDS-related targets, and the common targets were obtained by Venn diagram. Common target protein-protein interaction network was performed, and the core target was selected for enrichment analysis. **RESULTS:** The key components of Simo decoction in the treatment of ARDS were quercetin, nobiletin, naringenin and β -sitosterol. The key targets were JUN, mitogen-activated protein kinases-8 (MAPK8), proto-oncogenes (FOS), protein kinase B (AKT1), caspases3 (CASP3), tumor necrosis factor (TNF). The biological processes mainly included the response to cytochemical stress and response to reactive oxygen species. Signaling pathways were mainly enriched in fluid shear stress and atherosclerosis, TNF, MAPK and Interleukin 17 signaling pathways. **CONCLUSIONS:** This study preliminarily reveals the multi-component, multi-target and multi-pathway mechanism of Simo decoction in the treatment of ARDS, which provides basis for the clinical development and utilization of Simo decoction.

KEYWORDS Simo decoction; Acute respiratory distress syndrome; Mechanism; Network pharmacology; Target prediction

[△] 基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划(No. 沪卫卫人事[2019]72号);上海市浦东新区领先人才项目(No. PWRI2021-11);上海市浦东新区重点亚专科项目(No. PWZy2020-11);上海市浦东新区科技发展基金民生科研专项资金医疗卫生项目(No. PKJ2019-Y22)

* 主治医师。研究方向:重症医学和网络药理学。E-mail:970427514@qq.com

通信作者 1:副主任药师,博士研究生。研究方向:临床药理学和网络药理学。E-mail:binxuewang@126.com

通信作者 2:主管药师。研究方向:临床药理学和网络药理学。E-mail:1160536733@qq.com

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由多种因素造成肺内和(或)肺外发生过度炎症反应,引起全身多器官功能障碍的临床综合征,也是引起重症患者发生急性呼吸衰竭的常见病因^[1-2]。但目前并没有特效药物治疗 ARDS^[3]。胃肠道功能障碍是 ARDS 突出的临床表现之一。四磨汤源于《严氏济生方》,组方中的木香、枳壳、乌药和槟榔等有顺气降逆、疏肝和胃及消积止痛的功效,多用于消化功能障碍患者的治疗。同时,肺与大肠相表里是中医脏腑整体观的重要理论观点。因此,本研究利用网络药理学方法,分析四磨汤能否在 ARDS 的治疗中发挥积极作用,并探究其发挥药效的具体分子机制,为将来的实验验证提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 四磨汤活性成分及潜在靶点的获取

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmspsearch.php>)对方剂中的4味组分的化学成分进行检索,将检索结果中各成分的口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18作为筛选依据,初步筛选出符合要求的活性成分并收集各成分的作用靶点^[4]。最后,利用 Uniprot 蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org>)对收集到的作用靶点进行名称规范。

1.2 ARDS 相关靶点的获取

以“acute respiratory distress syndrome”作为 ARDS 的检索关键词,分别在 GeneCards 数据库(<https://www.GeneCards.org>)和 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)中检索 ARDS 的相关靶点。在 GeneCards 数据库中,Score 值表示靶点与疾病相关性,Score 值越大,表示关系越密切;依据经验,设置相关性分值(Relevance score)≥20 为筛选条件,对检索到的疾病靶点处理、去重后,获取 ARDS 靶点^[5]。

1.3 四磨汤-ARDS 共有靶点的获取

为了明确四磨汤潜在靶点与 ARDS 相关靶点间的相互关系,利用在线工具 Venny 2.1 平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)将二者靶点取交集并绘制韦恩图,获得四磨汤-ARDS 共有靶点及其对应的核心药物成分。

1.4 四磨汤-ARDS 共有靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建及核心靶点筛选

将获得的共有靶点输入 String 数据库(<https://string-db.org/>),物种设定为“Homo sapiens”,medium confidence>0.4,其余参数均为默认值,构建“1.3”项下获取的目标靶点的 PPI 网络图;再将 PPI 网络数据导入 CytoScape 3.7.2(<http://cytoscape.org/>),利用其内置工具 NetworkAnalyzer 对 PPI 网络进行分析,筛选出核心靶点。

1.5 四磨汤-ARDS 的核心靶点基因本体(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

GO 功能富集分析是从分子功能(MF)、细胞组分(CC)和生物过程(BP)3个方面对基因与蛋白质的功能进行限定和描述,由于不同基因在生物体内相互协同作用发挥其相应的生物学功能,因此,对目标基因进行 KEGG 通路富集分析更有助于了解目标基因的功能。应用 R 语言软件中 cluster Profiler

GO. R 插件对核心靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析并对分析结果可视化,进一步探究四磨汤发挥治疗 ARDS 作用的过程中可能涉及参与调控的信号通路。

1.6 四磨汤活性成分-ARDS 核心靶点-通路网络图的构建及分子对接验证

运用 CytoScape 3.7.2 构建四磨汤活性成分-ARDS 共有核心靶点-信号通路网络图。利用 CytoScape 3.7.2 内置工具 NetworkAnalyzer 对所构建的四磨汤核心活性成分及其对应的作用靶点网络的拓扑学参数进行分析,并依据经验设置该网络的拓扑参数阈值,最终筛选出四磨汤组方中发挥治疗 ARDS 的关键活性成分及核心靶点;再利用分子对接软件 AutoDock Vina(<http://vina.scripps.edu/>)对上述关键活性成分与其对应的核心靶点进行分子对接模拟,对其结合活性在计算机水平进行验证。

2 结果

2.1 四磨汤活性成分及潜在作用靶点的获取

通过 TCMSP 数据库分别对木香、枳壳、乌药和槟榔进行检索,再经过 Uniprot 数据库对靶点蛋白的名称进行统一规范后剔除重复值,最终得到 24 种候选活性成分及 222 个与其对应的作用靶点。

2.2 ARDS 相关靶点的获取

通过 GeneCards、DisGeNET 数据库检索、筛选,得到 848 个 ARDS 相关靶点。

2.3 四磨汤-ARDS 共有靶点筛选结果

将筛选所得的四磨汤潜在靶点与 ARDS 相关靶点取交集,通过 Venny 2.1 绘制韦恩图,得到四磨汤-ARDS 共有靶点 76 个,见图 1;其对应的组方中药活性成分 18 种,根据共有靶点与活性成分间的映射关系可知活性成分所属中药的名称,见表 1。

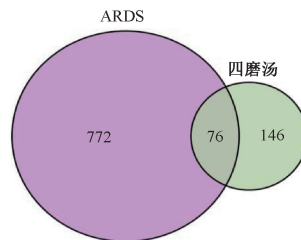


图 1 四磨汤潜在靶点-ARDS 相关靶点韦恩图
Fig 1 Potential targets of Simo decoction-Venn diagram of ARDS related targets

2.4 PPI 网络构建及核心靶点筛选结果

将筛选出的 76 个共有靶点输入 String 平台得到四磨汤-ARDS 共有靶点 PPI 网络(包含 76 个节点和 1 389 条边),见图 2。利用 Cytoscape 3.7.2 软件筛选该 PPI 网络中的核心靶点。用“节点”(node)表示靶点,用“边”(edge)表示靶点之间的关系,抓取其中 3 个网络特征参数如介度、连接度以及紧密度等对靶点进行筛选。根据经验,以一级网络特征参数的 2 倍中位数为筛选条件,即以连接度≥38、介度≥0.005 以及紧密度≥0.658 为条件,筛选出二级网络图(包含 33 个节点和 501 条边);同样,以二级网络特征参数的 2 倍中位数为筛选条

表 1 四磨汤治疗 ARDS 的核心成分相关信息

Tab 1 Information about the core components of Simot decoction in the treatment of ARDS

MOL ID	核心成分	OB/%	DL	靶点数目/个	中药名称
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	68	乌药
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	22	枳壳、乌药
MOL005828	蜜橘黄素	61.67	0.52	17	枳壳
MOL004328	柚皮素	59.29	0.21	17	枳壳
MOL010495	6,7-甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮	31.93	0.30	10	乌药
MOL010496	6,7-甲氧基-2-[2-(4-甲氧苯基)乙基]乙基	32.38	0.39	9	乌药
MOL010917	波耳多苷	31.18	0.51	6	乌药
MOL010907	新木姜子碱	40.92	0.46	5	乌药
MOL010482	鞣酸	43.74	0.24	5	槟榔
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	5	木香
MOL002032	邻苯二甲酸二辛酯	40.59	0.40	3	槟榔
MOL001749	邻苯二甲酸二辛酯	43.59	0.35	3	槟榔
MOL000004	原花青素 B1	67.87	0.66	3	槟榔
MOL013381	7-[[(2E,6R)-6,7-二羟基-3,7-二甲基-2-辛烯-1-基]氧基]-2H-1-苯并吡喃-2-酮	38.23	0.31	2	枳壳
MOL010916	核苷醇	42.55	0.19	2	乌药
MOL010913	钆樟烷	77.09	0.25	2	乌药
MOL002341	橙皮素	70.31	0.27	2	枳壳
MOL000073	(+)-表儿茶素	48.96	0.24	2	槟榔

件,即以连接度 ≥ 52 、介度 ≥ 0.011 以及紧密度 ≥ 0.765 为条件,最终得到三级网络(包含 14 个节点和 91 条边),即筛选出 14 个靶点作为四磨汤-ARDS 的核心靶点,见图 3。应用 R 语言 count.R 插件统计出现频次较高的前 14 位靶点,依次为肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)6、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、蛋白激酶 B(AKT1)和基质金属蛋白酶 9(MMP9)等,为四磨汤治疗 ARDS 的核心靶点,见图 4。

2.5 四磨汤-ARDS 的核心靶点 GO 和 KEGG 富集分析

利用 R 语言对核心靶点进行基因富集分析,进一步探讨四磨汤治疗 ARDS 的分子作用机制。根据信号通路基因所占总输入基因的比率(GeneRatio)排列,展示前 15 位,见图 5(A—C)。图 5(A)为 BP 分析,表明四磨汤-ARDS 的核心靶点主要涉及细胞化学应激的应答过程(cellular response to chemical stress)、活性氧的应答过程(response to reactive oxygen species)等;图 5(B)为 CC 分析,可见核心靶点主要作用于 RNA 聚合酶 II 转录调控复合物(RNA polymerase II transcription regulator complex);图 5(C)为 MF 分析,核心靶点的功能主要富集于细胞因子受体结合(cytokine receptor

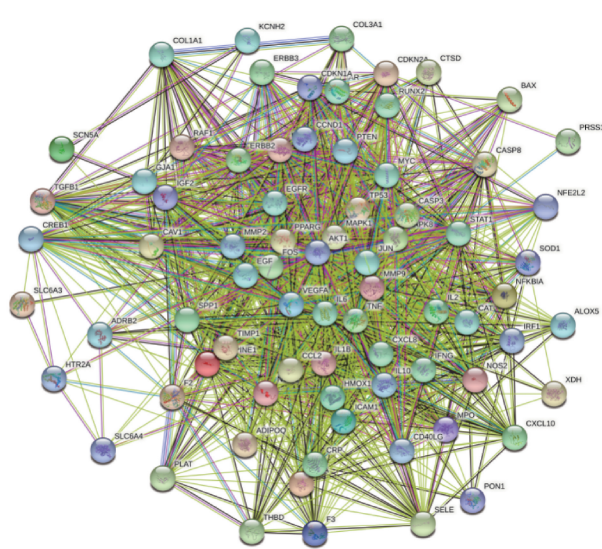


图 2 四磨汤-ARDS 共有靶点 PPI 网络图

Fig 2 Simo decoction-ARDS common target PPI network diagram

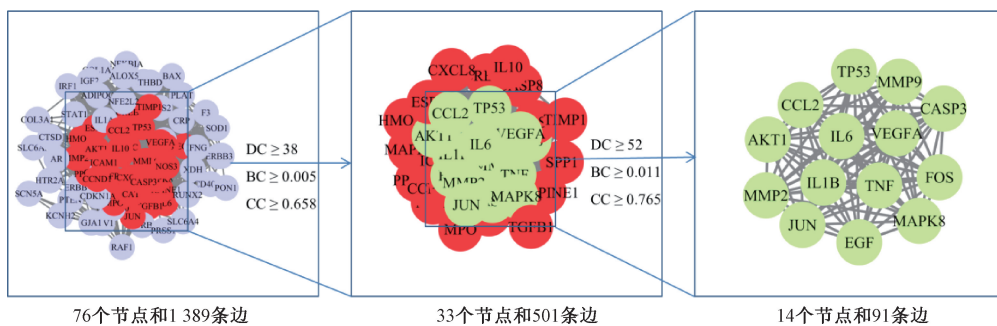


图 3 四磨汤-ARDS 的核心靶点筛选流程图

Fig 3 Flow diagram of core targets screening for Simo decoction-ARDS

binding)、受体配体活性(receptor ligand activity)等。

KEGG 通路富集分析结果展示以 GeneRatio 排序居前 20 位的信号通路,包括流体剪切应力与动脉粥样硬化、TNF、丝裂

原激活的蛋白激酶(MAPK)以及 IL-17 等信号通路,见图 5(D);靶点通路富集结果见表 2。以上分析结果体现了四磨汤多成分、多靶点、多通路的作用特点。

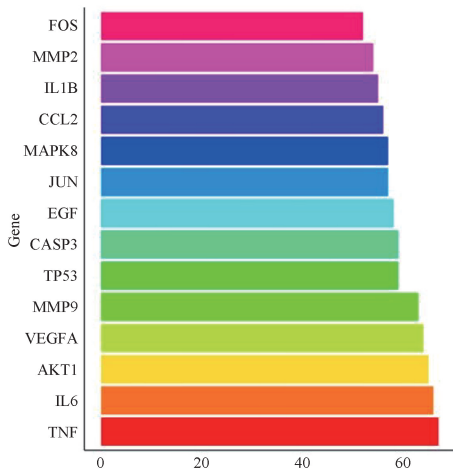


图 4 四磨汤-ARDS 核心靶点出现频次分布图

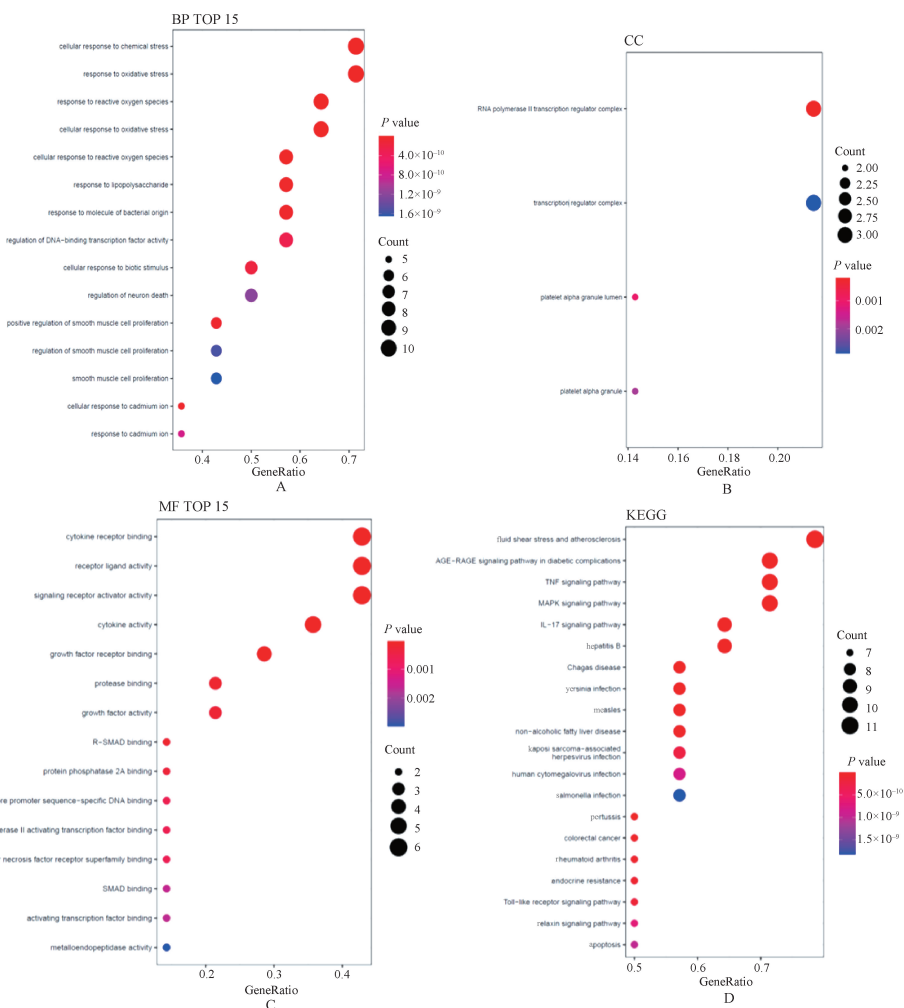
Fig 4 Frequency distribution of core target for Simo decoction-ARDS

2.6 四磨汤活性成分-ARDS 核心靶点-通路网络图的构建结果 运用 CytoScape 3.7.2 构建四磨汤活性成分-ARDS 核心靶

点-通路网络图,见图 6。利用其内置工具 NetworkAnalyzer 分析四磨汤治疗 ARDS 的网络拓扑学参数,得到其治疗 ARDS 的主要活性成分及核心作用靶点。NetworkAnalyzer 分析结果显示,槲皮素(quercetin)的连接度为 13,介度为 0.064 9,紧密密度为 0.596 8,预测槲皮素为四磨汤治疗 ARDS 的关键成分,其次为蜜橘黄素、柚皮素和 β -谷甾醇,见表 3。原癌基因蛋白(JUN)在网络中的连接度为 23,介度为 0.139 4,紧密密度为 0.711 5,预测 JUN 为四磨汤治疗 ARDS 的关键靶点。其他关键靶点主要集中在 MAPK8、原癌基因(FOS)、AKT1、胱天蛋白酶 3(CASP3)和 TNF 等,见表 4。

2.7 分子对接

分子对接结合能越小,表示成分-靶点结合越稳定。当结合能 < -20.92 kJ/mol 时,表示结合能力较好; < -29.29 kJ/mol 时,表示结合能力极好。将获得的关键成分槲皮素与关键靶点 JUN、MAPK8、FOS、AKT1、CASP3 和 TNF 进行分子对接,结果见表 5。槲皮素与关键靶点的结合能均 < -20.92 kJ/mol,说明其结合活性良好;其中,槲皮素与靶点 TNF 结合能为 -34.64 kJ/mol,提示其结合活性最强,见图 7。分子对接进一步验证了四磨汤



A. GO-BP 分析;B. GO-CC 分析;C. GO-MF 分析;D. KEGG 分析。

A. GO-BP analysis; B. GO-CC analysis; C. GO-MF analysis; D. KEGG analysis.

图 5 四磨汤-ARDS 核心靶点的富集分析

Fig 5 Enrichment analysis of core target of Simo decoction-ARDS

表 2 四磨汤-ARDS 核心靶点通路富集结果

Tab 2 Enrichment results of core target pathway for Simo decoction-ARDS

GO ID	描述	靶点数/个	Log10(P)	靶点名称
hsa05418	fluid shear stress and atherosclerosis	11	-17.05	TNF, AKT1, VEGFA, MMP9, TP53, JUN, MAPK8, CCL2, IL-1 β , MMP2, FOS
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	10	-16.30	TNF, IL-6, AKT1, VEGFA, CASP3, JUN, MAPK8, CCL2, IL-1 β , MMP2
hsa04668	TNF signaling pathway	10	-15.79	TNF, IL-6, AKT1, MMP9, CASP3, JUN, MAPK8, CCL2, IL-1 β , FOS
hsa04657	IL-17 signaling pathway	9	-14.31	TNF, IL-6, MMP9, CASP3, JUN, MAPK8, CCL2, IL-1 β , FOS
hsa05161	hepatitis B	9	-12.12	TNF, IL-6, AKT1, MMP9, TP53, CASP3, JUN, MAPK8, FOS
hsa05142	Chagas disease	8	-11.87	TNF, IL-6, AKT1, JUN, MAPK8, CCL2, IL-1 β , FOS
hsa04010	MAPK signaling pathway	10	-11.52	TNF, AKT1, VEGFA, TP53, CASP3, EGF, JUN, MAPK8, IL-1 β , FOS
hsa05135	yersinia infection	8	-10.82	TNF, IL-6, AKT1, JUN, MAPK8, CCL2, IL-1 β , FOS
hsa05133	pertussis	7	-10.80	TNF, IL-6, CASP3, JUN, MAPK8, IL-1 β , FOS
hsa05162	measles	8	-10.77	IL-6, AKT1, TP53, CASP3, JUN, MAPK8, IL-1 β , FOS
hsa04932	non-alcoholic fatty liver disease	8	-10.50	TNF, IL-6, AKT1, CASP3, JUN, MAPK8, IL-1 β , FOS
hsa05210	colorectal cancer	7	-10.42	AKT1, TP53, CASP3, EGF, JUN, MAPK8, FOS
hsa05323	rheumatoid arthritis	7	-10.17	TNF, IL-6, VEGFA, JUN, CCL2, IL-1 β , FOS
hsa01522	endocrine resistance	7	-10.01	AKT1, MMP9, TP53, JUN, MAPK8, MMP2, FOS
hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	7	-9.83	TNF, IL-6, AKT1, JUN, MAPK8, IL-1 β , FOS
hsa05167	kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	8	-9.62	IL-6, AKT1, VEGFA, TP53, CASP3, JUN, MAPK8, FOS
hsa04926	relaxin signaling pathway	7	-9.16	AKT1, VEGFA, MMP9, JUN, MAPK8, MMP2, FOS
hsa05163	human cytomegalovirus infection	8	-9.09	TNF, IL-6, AKT1, VEGFA, TP53, CASP3, CCL2, IL-1 β
hsa04210	apoptosis	7	-9.00	TNF, AKT1, TP53, CASP3, JUN, MAPK8, FOS
hsa05132	salmonella infection	8	-8.74	TNF, IL-6, AKT1, CASP3, JUN, MAPK8, IL-1 β , FOS

表 4 四磨汤治疗 ARDS 靶点网络节点特征参数

Tab 4 Characteristic parameters of network nodes of Simo decoction in the the treatment of ARDS

靶点	连接度	介度	紧密度
JUN	23	0.139 4	0.711 5
MAPK8	20	0.092 4	0.637 9
FOS	19	0.071 4	0.616 7
AKT1	19	0.080 5	0.616 7
CASP3	16	0.046 8	0.544 1
TNF	16	0.044 4	0.560 6
IL-6	15	0.037 3	0.544 1
IL-1 β	15	0.038 0	0.544 1
TP53	12	0.037 1	0.500 0
CCL2	9	0.012 6	0.462 5
MMP9	9	0.019 3	0.462 5
VEGFA	8	0.012 5	0.451 2
MMP2	5	0.004 0	0.420 4
EGF	3	0.001 1	0.402 1

表 5 四磨汤关键成分与关键靶点分子结合能

Tab 5 Binding energy between key components and key target molecules of Simo decoction

关键成分	关键靶点	结合能/(kJ/mol)
槲皮素	JUN(1s9k)	-20.01
	MAPK8(4yr8)	-24.69
	FOS(2wt7)	-26.36
	AKT1(1unq)	-26.36
	CASP3(5i9b)	-27.61
	TNF(2e7a)	-34.64

治疗 ARDS 的可能性。

3 讨论

近年来,中药复方在治疗 ARDS 方面取得了实质性进展。如大承气汤灌肠可显著改善 ARDS 患者的肺动态顺应性和肺氧合功能,并减少机械通气并发症^[6-8];凉膈散可有效降低 ARDS 大鼠模型肺组织中 Toll 样受体 4 蛋白的表达,进而减轻炎症反应,缓解肺组织损伤^[9-10]。王中华等^[11]给予 ARDS 模型小鼠四磨汤灌胃治疗后,可显著抑制 ARDS 的炎症反应,减轻氧化应激而减少 ARDS 小鼠肺损伤,但其中具体的分子机制

圆形节点为药物核心成分,菱形为核心靶点,倒三角为通路;节点的面积代表其度数,面积越大说明该节点越重要。The circular node is the core component of the drug, the diamond is the core target, and the inverted triangle is the pathway; the area of a node represents its degree, and the larger the area, the more important the node.

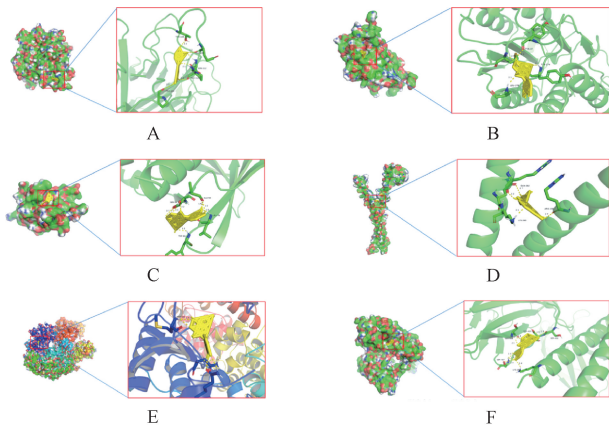
图 6 四磨汤核心成分-ARDS 核心靶点-通路网络图

Fig 6 Core components of Simo decoction-core target of ARDS-pathway of network diagram

表 3 四磨汤主要活性成分网络节点特征参数

Tab 3 Characteristic parameters of active component network nodes of active components of Simo decoction

MOL ID	化合物名称	连接度	介度	紧密度
MOL000098	槲皮素	13	0.064 9	0.596 8
MOL005828	蜜橘黄素	4	0.002 8	0.462 5
MOL004328	柚皮素	4	0.002 8	0.462 5
MOL000358	β -谷甾醇	4	0.000 8	0.451 2



A. 槲皮素与 TNF(结合能为-34.64 kJ/mol);B. 槲皮素与 CASP3(结合能为-27.61 kJ/mol);C. 槲皮素与 AKT1(结合能为-26.36 kJ/mol);D. 槲皮素与 FOS(结合能为-26.36 kJ/mol);E. 槲皮素与 MAPK8(结合能为-24.69 kJ/mol);F. 槲皮素与 JUN(结合能为-20.01 kJ/mol)。

- A. quercetin and TNF (binding energy -34.64 kJ/mol);
 B. quercetin and CASP3 (binding energy -27.61 kJ/mol);
 C. quercetin and AKT1 (binding energy -26.36 kJ/mol);
 D. quercetin and FOS (binding capacity -26.36 kJ/mol);
 E. quercetin and MAPK8 (binding energy -24.69 kJ/mol);
 F. quercetin and JUN (binding energy -20.01 kJ/mol)。

图 7 四磨汤关键成分与关键靶点分子对接图

Fig 7 Molecular docking diagram of key components of Simo decoction and key targets

尚未阐明。

本研究通过对四磨汤活性成分-ADRS 靶点-信号通路网络图进行网络拓扑学分析,推测四磨汤可能通过调控 JUN、MAPK8、FOS、AKT1、CASP3 和 TNF 等关键靶点来发挥治疗 ADRS 的作用。研究发现,TNF 水平在 ARDS 患者中显著升高,与病毒介导的呼吸系统疾病(ARDS 和急性肺损伤)的发生密切相关^[12];抑制由 JUN 和 FOS 家族组成的转录因子 AP-1 的活性,可降低炎症因子的表达,改善肺损伤程度^[13-15];抑制 CASP3 的表达,对肺内皮细胞具有保护作用^[16]。另有研究发现,ARDS 患者血液中 D-二聚体水平升高,血液循环处于高凝状态,血小板的活化可能在 ARDS 发病过程中发挥着重要作用^[17-18]。而 JNK1(MAPK8)作为 JNK 家族成员之一,参与调控血小板的聚集、黏附及分泌等过程^[19]。AKT1 是 AKT 异构体之一,参与细胞生长、代谢、凋亡和转录调控等多种重要生理过程^[20-22]。但是,AKT1 在 ARDS 方面的研究目前尚未见报道,今后可进一步加强两者间的探讨。

ARDS 的临床表现除了呼吸道症状外,还伴有腹胀等胃肠道症状。本研究结果发现,四磨汤治疗 ARDS 的关键成分为槲皮素、β-谷甾醇、柚皮素和蜜橘黄素等。槲皮素作为一种自由基清除剂,具有抗氧化损伤、保护胃黏膜的作用^[23];β-谷甾醇具有心脏保护、抗炎及抗腹泻的作用^[24-25];柚皮素不仅具有心脏保护的作用,还具有抗炎、抗氧化、抗菌抗病毒和改善内皮功能等作用^[26-27]。这在一定程度上为四磨汤治疗 ARDS 提供了佐证。

本研究通过 GO/KEGG 富集分析,明确了四磨汤发挥治疗 ARDS 作用中的 BP 以及信号通路。其中涉及的主要 BP 包括

细胞化学应激的应答过程、活性氧的应答过程等,表明四磨汤可以通过影响多个 BP 而发挥其治疗 ARDS 的药效;涉及的主要信号通路包括流体剪切应力与动脉粥样硬化、TNF、MAPK 以及 IL-17 等,这些信号通路与 ARDS 相关的胃肠道症状有密切的关系,也表明四磨汤可能协同多个信号通路共同发挥治疗 ARDS 的作用。

综上所述,本研究运用网络药理学及分子对接方法分析并在计算机模拟水平验证了四磨汤治疗 ARDS 可能涉及的分子机制,该机制关联多个 BP 和信号通路,展现了中药多组分与多靶点的综合作用,多维度治疗疾病的思路。但是,本研究仅是以生物信息学和网络数据库为基础,在理论上对四磨汤治疗 ARDS 的分子机制进行预估,还需要在细胞和动物水平更深一步地对分析得到的活性成分、关键靶点以及信号通路进行验证,继而阐释四磨汤发挥治疗 ARDS 作用的具体分子机制。

参考文献

- [1] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome; the berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [2] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] BOYLE A J, MAC SWEENEY R, MCAULEY D F. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update[J]. BMC Med, 2013, 11: 166.
- [4] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.
- [5] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite; from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.
- [6] 钟恺立, 田丹, 黄莺. 大承气汤联合机械通气治疗急性呼吸窘迫综合征疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(5): 288-290.
- [7] 冯锦, 卢立广. 大承气汤灌肠联合机械通气治疗急性呼吸窘迫综合征的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(3): 249-250.
- [8] 王云凤, 吴素平, 田葛兰, 等. 加味大承气汤灌肠辅助治疗急性呼吸窘迫综合征临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(22): 156-159.
- [9] 余林中, 刘建新, 胡孔友, 等. 凉膈散对内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型 Toll 样受体 4 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(4): 334-337.
- [10] 杨华一. 凉膈散通过上调 miR--21 抑制 LPS 所致急性肺损伤 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019: 34-42.
- [11] 王中华, 王首红, 郭伟新, 等. 中药四磨汤在急性呼吸窘迫综合征中的作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(6): 565-569.
- [12] CHENG X W, LU J, WU C L, et al. Three fatal cases of pandemic 2009 influenza A virus infection in Shenzhen are associated with cytokine storm[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2011, 175(1): 185-187.

(下转第 1070 页)