doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.001

· 论著 ·

麻黄-苦杏仁药对治疗小儿支气管肺炎网络药理学研究

薛梦,闫美兴,张泰,曲素欣(青岛市妇女儿童医院,山东青岛 266000)

[摘要]**目的**:基于网络药理学方法探讨麻黄-苦杏仁药对治疗支气管肺炎的作用机制。**方法**:基于中药系统药理学技术平台(TCMSP)获取麻黄-苦杏仁药对化学成分及其对应靶点,通过毒理基因组学数据库(CTD)、人类基因数据库(GeneCards)获取支气管肺炎相关靶点,将药物靶点与疾病靶点映射得到麻黄-苦杏仁药对作用于支气管肺炎的预测靶点。运用 Cytoscape 软件系统构建药对成分-疾病靶点网络和蛋白互作(PPI)网络,最后进行基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。**结果**:从麻黄-苦杏仁药对中筛选出 48 个活性化合物,去重后得到 145 个药物靶点,与支气管肺炎疾病靶点取交集进行映射,得到 108 个共有作用靶点,如 AKT1、MAPK3、JUN、VEGFA 等,KEGG 富集分析主要涉及白细胞介素(IL)-17 信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路等。**结论**:运用网络药理学方法预测麻黄-苦杏仁药对治疗支气管肺炎可能的疾病靶点和生物过程,为分子机制的验证提供了思路和依据。

[关键词]麻黄;苦杏仁;药对;网络药理学;支气管肺炎
[中图分类号]R969 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)05-0001-06

Molecular Mechanism of *Ephedra Herba* and *Amygdalus Communis Vas* Couplet Medicines in the Treatment of Bronchopneumonia Based on Network Pharmacology

Xue Meng, Yan Meixing, Zhang Tai, Qu Suxin (*Qingdao Women and Children's Hospital*, *Shandong Qingdao* 266000, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the mechanism of *Ephedra Herba and Amygdalus Communis Vas* couplet medicines (EHACV) in the treatment of bronchopneumonia based on network pharmacology. **Methods**: Based on the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), the chemical compositions of EHACV and correspondent targets were obtained. The targets of bronchopneumonia were obtained from the comparative toxicogenomics database (CTD) and GeneCards databases. Then the targets of chemical compositions were mapped to the targets of bronchopneumonia to predict the targets of EHACV acting on bronchopneumonia. The compositions-targets network and protein-protein interactions (PPI) network were established by using the Cytoscape software. Gene ontology (GO) enrichment and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis were performed. **Results**: A total of 48 kinds of active compounds were screened out, and 145 drug targets were obtained after deduplication. And 108 common targets associated with bronchopneumonia were obtained, including AKT1, MAPK3, JUN and VEGFA. KEGG enrichment analysis mainly involved interleukin (IL)-17 signaling pathway, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway, etc. **Conclusion**: The network pharmacology method is used to predict the possible disease targets and biological processes of EHACV in the treatment of bronchopneumonia, which provides ideas and basis for the verification of the molecular mechanism.

[**Keywords**]*Ephedra Herba*; *Amygdalus Communis Vas*; couplet medicines; network pharmacology; bronchopneumonia

支气管肺炎(bronchopneumonia)也被称为小叶性肺炎(lobular pneumonia),是一种累及支气管壁和肺泡的炎症,多发于 2 岁以下儿童[1]。儿童免疫力下降时,容易感染病原微生物导致细支气管及末梢肺组织损害,支气管肺炎在冬春寒冷季节和气候骤变时多发,是威胁我国儿童健康的常见疾病[2]。

麻黄-苦杏仁历来是宣肺、止咳、平喘的常用组合药对,在《太平惠民和剂局方》中的三拗汤,《伤寒论》大青龙汤、麻杏石甘汤,《证治汇补》五虎汤,《摄生众妙方》定喘汤以及治疗儿童呼吸系统疾病常用的中成药如小儿定喘口服液、小儿咳喘灵口服液、小儿肺热清颗粒中均包含这一药对。在《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案试行》(第七版)"寒湿郁肺证""湿毒郁肺证""疫毒闭肺证"证型的中医诊疗方案中推荐的方剂里也常出现麻黄-苦杏仁药对(*Ephedra Herba and Amygdalus Communis Vas* couplet medicines)的运用,应用范围十分广泛。

本研究基于网络药理学的方法,试图探讨麻黄-苦杏仁药对在支气管肺炎治疗中可能发挥疗效的分子机制,为临床相似疾病的治疗及中成药新药的研发、院内制剂的开发提供思路和依据。

1 工具和方法

1.1 研究工具

中药系统药理数据库查询和分析平台(TCMSP,

作者简介:薛梦(1991.04-),女,硕士,主管中药师/药师,主要从事医院临床中药学研究,E-mail:xuemeng0421@163.com。
通讯作者:曲素欣(1964.12-),女,大学本科,主任药师,主要从事医院药学研究,E-mail:qusuxin66@126.com。

http://tcmspw.com/tcmsp.php)初步筛选化合物成分和成分靶点;通用蛋白数据库(Uniport, https://www.uniprot.org/)进行蛋白 ID 的查询和转换;人类基因数据库(GeneCards: the human gene database, https://www.genecards.org/)、比较毒理基因组学数据库(CTD, http://ctdbase.org/,更新时间 2020-06-02)查询疾病相关靶点;蛋白质相互作用网络和功能分析数据库(String, https://string-db.org/cgi/input.pl)进行靶点蛋白的互作分析;Cytoscape 3.7.0 软件及其工具 Network Analyzer、CytoHubba;Bioconductor 及其数据包 org.Hs.eg.db, clusterProfiler(version 3.11)绘制成分-靶点网络;R 语言统计建模软件;韦恩图在线分析平台(Venny 2.1.0, https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/)进行基因映射;基迪奥生物信息云平台(OmicShare, https://www.omicshare.com/)绘制高级气泡图;DAVID 生物信息学数据库(https://david.ncifcrf.gov/)进行基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析;京都基因与基因组百科全书(KEGG Mapper, https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html, updated in 2018-10-24)进行通路富集分析。

1.2　收集潜在活性成分与对应靶点

口服生物利用度(OB)表示口服剂量不变的药物到达体循环的百分比,高口服生物利用度往往是判断生物活性分子作为治疗药物的类药性的关键指标。类药性(DL)有助于优化药物代谢动力学和药物性质,传统中药 DL 的一般筛选标准为 0.18。本研究以在 TCMSP 中的"OB≥30%, DL≥0.18"为标准筛选出麻黄-苦杏仁药对的有效活性成分,并对应其靶点信息。根据参考文献,添加不符合筛选标准但含量高或药效活性强的化合物[3-4]。使用 Uniprot 数据库中的 UniProt KB 的功能将目标靶点名称进行标准化。

1.3　疾病预测靶点的筛选

在 CTD 和 GeneCards 数据库中检索"bronchopneumonia"相关基因,并在 Uniprot 转换后将其基因名与麻黄-苦杏仁药对成分对应的靶点应用在线 Venny 2.1 进行映射,即药物潜在靶点和疾病相关靶点的交集,作为麻黄-苦杏仁药对治疗支气管肺炎的预测作用靶点。

1.4　核心蛋白互作网络的构建

将预测的靶点数据导入 String 数据库,根据设定参数构建 PPI 网络,根据 PPI 网络中的节点连接度(degree)筛选出超过平均值的靶点作为核心靶点,并建立核心靶点网络。

1.5　药对成分-疾病靶点网络的构建

将麻黄-苦杏仁药对中筛选出的有效分子和治疗支气管肺炎的预测靶点导入 Cytoscape 软件,构建化学"药对成分-疾病靶点"网络图,并运用 Cytoscape 计算和分析关键的化学成分和靶点。

1.6　GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

将预测靶点导入 DAVID 数据库,进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,设置 $P<0.05$,筛选麻黄-苦杏仁药对治疗支气管肺炎的关键作用通路。

2　结果

2.1　麻黄-苦杏仁药对化学成分及其预测靶点信息

把麻黄、苦杏仁分别输入 TCMSP 数据库分析其包含的化学成分,得到麻黄的 363 个成分和苦杏仁的 113 个成分。以 OB≥30%, DL≥0.18 为标准将搜集到的化学成分进行优化筛选,得到麻黄中 23 个化合物和苦杏仁中 19 个化合物符合条件,手动添加不符合筛选条件但含量较高或药典收录的活性成分共 8 个,分别为麻黄中的麻黄碱(ephedrine)、伪麻黄碱(psi-ephedrine)、左旋伪麻黄碱(*L*-pseudoephedrine)、(1*R*,2*S*)-2-(二甲氨基)-苯丙醇(tybraine)、*N*-甲基伪麻黄碱(*N*-methylpseudoephedrine)、*N*-甲基麻黄碱(*N*-methylephedrine)、去甲麻黄碱(usaf cs-6)、去甲伪麻黄碱(cathine)[5]。删除 2 个相同值后,最终共得到 48 个化学成分,按这些成分预测靶点数目进行降序排列,作为麻黄-苦杏仁药对的潜在活性成分,见表 1。在 TCMSP 收集潜在活性成分对应的蛋白靶点,用 Uniprot 对名称进行标准化并删除重复值,共得到 145 个靶点基因。将从 GeneCards、CTD 数据库搜集到的"bronchopneumonia"疾病相关的靶基因与上述标准化后的 145 个化合物靶点基因进行映射得到 108 个共同靶点作为麻黄-苦杏仁药对治疗支气管肺炎的预测靶点。各个化合物对应的预测靶点数目如表 1 所示,其中 5 个化合物(No. 44~48)没有与治疗支气管肺炎相关的预测靶点。

2.2　麻黄-苦杏仁药对治疗支气管肺炎核心靶点的筛选与 PPI 网络的构建

将麻黄-苦杏仁药对治疗支气管肺炎的 108 个预测靶点上传至 String 平台进行靶点间的蛋白互作分析,限定"minimum required interaction score"为 0.9,勾选"hide node labels"去掉没有相互作用的节点,下载初始靶点蛋白-蛋白互作网络关系数据。将网络关系数据导入到 Cytoscape 软件,在建立的初始网络中,一个节点代表一个靶点蛋白,节点之间的连线代表蛋白之间的联系。去掉 1 个没有相互作用的靶点(CTRB1),共有 107 个节点,1 075 条边,平均 degree 为 19.91。运用 R 计算各靶点 degree,筛选出平均值到最大值(共 45 个靶点)作为核心靶点,见表 2。从初始蛋白互作网络中提取这 45 核心靶点及其作用关系作为子网络,绘制 45 个核心靶点蛋白互作网络,见图 1。在 Cytoscape 中通过定义节点的"size"和由黄色到红色的梯度色差反映其 degree 的大小,节点的"size"越大、颜色越偏向红色的节点,则 degree 越大。结果显示,degree 前 3 位的核心靶点分别为 AKT1、MAPK3、JUN。

表 1 麻黄-苦杏仁药对中潜在活性成分药材归属与对应的预测靶点数目

序号	成分	OB/%	DL	预测靶点数目	药材归属
1	山柰酚(kaempferol)	41.88	0.24	46	麻黄
2	柚皮素(naringenin)	59.29	0.21	30	麻黄
3	β-谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	22	麻黄
4	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76	21	麻黄、苦杏仁
5	麻黄碱(ephedrine)	43.35	0.03	18	麻黄
6	伪麻黄碱(psi-ephedrine)	52.25	0.03	18	麻黄
7	光甘草啶(glabridin)	53.25	0.47	17	苦杏仁
8	左旋伪麻黄碱(*L*-pseudoephedrine)	45.01	0.03	16	麻黄
9	(1*R*,2*S*)-2-(二甲氨基)-苯丙醇(tybraine)	44.08	0.04	15	麻黄
10	*N*-甲基伪麻黄碱(*N*-methylpseudoephedrine)	37.12	0.04	15	麻黄
11	*N*-甲基麻黄碱(*N*-methylephedrine)	63.64	0.04	15	麻黄
12	左旋千金藤啶碱(*L*-SPD)	87.35	0.54	14	苦杏仁
13	(+)-1(*R*)-乌药碱(machiline)	79.64	0.24	13	苦杏仁
14	雌酚酮(estrone)	53.56	0.32	12	苦杏仁
15	甘草查尔酮 B(licochalcone B)	76.76	0.19	12	苦杏仁
16	去甲麻黄碱(usaf cs-6)	66.05	0.03	10	麻黄
17	去甲伪麻黄碱(cathine)	68.94	0.03	10	麻黄
18	木犀草素(luteolin)	36.16	0.25	9	麻黄
19	甘草醇(glycyrol)	90.78	0.67	9	苦杏仁
20	菜豆素(phaseol)	78.77	0.58	9	苦杏仁
21	黄杉素(taxifolin)	57.84	0.27	8	麻黄
22	槲皮素(quercetin)	46.43	0.28	7	麻黄
23	芫花素(genkwanin)	37.13	0.24	7	麻黄
24	柳穿鱼素(pectolinarigenin)	41.17	0.30	7	麻黄
25	邻苯二甲酸正丁异辛酯(truflex OBP)	43.74	0.24	6	麻黄
26	草棉黄素(herbacetin)	36.07	0.27	5	麻黄
27	(+)-儿茶素[(+)-catechin]	54.83	0.24	5	麻黄、苦杏仁
28	圣草酚(eriodictyol)	71.79	0.24	5	麻黄
29	飞燕草素(delphinidin)	40.63	0.28	4	麻黄
30	香叶木素(diosmetin)	31.14	0.27	4	麻黄
31	甘草苷(liquiritin)	65.69	0.74	4	苦杏仁
32	无色天竺葵素(leucopelargonidin)	57.97	0.24	3	麻黄
33	白矢车菊素(resivit)	30.84	0.27	2	麻黄
34	亚油酸乙酯(mandenol)	42.00	0.19	2	麻黄
35	24-乙基-4-胆甾烯-3-酮(24-ethylcholest-4-en-3-one)	36.08	0.76	2	麻黄
36	(+)-亮花青素[(+)-leucocyanidin]	37.61	0.27	2	麻黄
37	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75	2	苦杏仁
38	胆固醇(CLR)	37.87	0.68	2	苦杏仁
39	菠菜甾醇(spinasterol)	42.98	0.76	2	苦杏仁
40	麦角甾-5-烯-3β-醇(poriferast-5-en-3beta-ol)	36.91	0.75	1	麻黄
41	菜油甾醇(campest-5-en-3beta-ol)	37.58	0.71	1	麻黄
42	11-二十烯酸(gondoic acid)	30.70	0.20	1	苦杏仁
43	白桦脂酸(mairin)	55.38	0.78	1	苦杏仁
44	角鲨烯(supraene)	33.55	0.42	0	麻黄
45	丁二酸二异辛酯(diisooctyl succinate)	31.62	0.23	0	苦杏仁
46	顺-11,14-二十碳二烯酸(11,14-eicosadienoic acid)	39.99	0.20	0	苦杏仁
47	反式角鲨烯[(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracosa-2,6,10,14,18,22-hexaene)]	33.55	0.42	0	苦杏仁
48	酸枣仁皂苷 ziziphin_qt	66.95	0.62	0	苦杏仁

2.3 药对成分-预测靶点网络的构建

在 txt. 文件中,对麻黄-苦杏仁药对中筛选出的 43 个潜在活性化学成分及其对应的药物来源(麻黄/苦杏仁)和 108 个预测靶点进行 type 类型的定义,然后将其导入 Cytoscape 软件构建药对成分-预测靶点网络图(图 2)。构成网络的节点有 102 个(其中 43 个化学成分节点,108 个靶点节点,2 个药物节点),连接节点的边有 485 条。图中斜方形代表药物来源,三角形代表药物化学成分,

椭圆形代表预测靶点。运用网络拓扑结构分析后得出各节点 degree，并根据 degree（1～47）的大小给网络中的节点附以渐变色，degree 越大，颜色越深。Degree 排名较前的化学成分是山柰酚（kaempferol）、豆甾醇（stigmasterol）、柚皮素（naringenin）、β-谷甾醇（beta-sitosterol）、麻黄碱（ephedrine）、伪麻黄碱（psi-ephedrine）、光甘草啶（glabridin）。连接度较大的靶点是 PTGS2、PTGS1、ADRB2、ADRA1B、CHRM1。以上可能是麻黄-苦杏仁药对发挥治疗作用的关键化学成分和作用靶点，体现了麻黄-苦杏仁药对多成分作用于支气管肺炎的多个靶点发挥协同治疗的特点。

表 2　麻黄-苦杏仁药对潜在活性成分的 45 个核心靶点

序号	基因名	节点连接度	序号	基因名	节点连接度
1	*AKT1*	65	24	*STAT1*	28
2	*MAPK3*	60	25	*SREBF1*	27
3	*JUN*	51	26	*ADIPOQ*	26
4	*VEGFA*	50	27	*NFE2L2*	26
5	*CAT*	49	28	*CYP1A1*	26
6	*PTGS2*	48	29	*APOB*	26
7	*CASP3*	47	30	*CASP8*	26
8	*MAPK1*	46	31	*GSTP1*	25
9	*MAPK8*	46	32	*VCAM1*	25
10	*EGFR*	43	33	*NOS2*	25
11	*ESR1*	40	34	*PGR*	25
12	*PPARG*	40	35	*PPARA*	25
13	*CCND1*	37	36	*CASP9*	25
14	*HMOX1*	37	37	*ACHE*	24
15	*MAPK14*	34	38	*GSK3B*	24
16	*ICAM1*	32	39	*GSR*	22
17	*CYP3A4*	32	40	*LDLR*	22
18	*AR*	32	41	*KDR*	22
19	*SOD1*	32	42	*MMP1*	21
20	*AHR*	32	43	*PRKCA*	20
21	*RELA*	32	44	*CYP1A2*	20
22	*BCL2L1*	30	45	*SLC2A4*	20
23	*NQO1*	28			

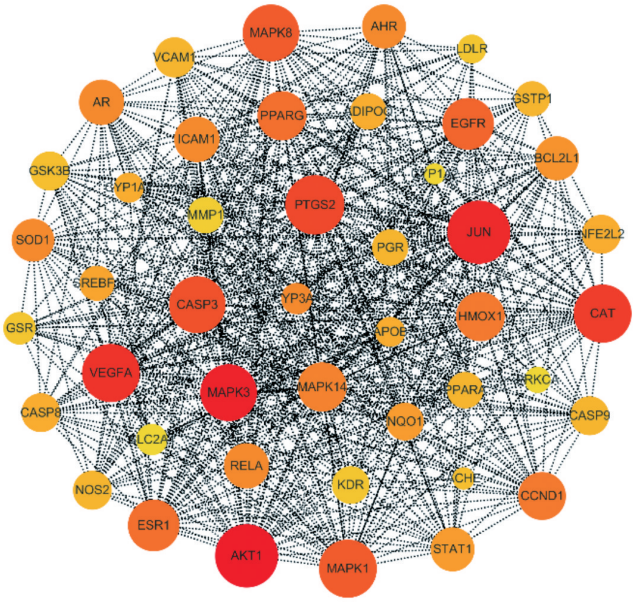


图 1　麻黄-苦杏仁药对中 45 个核心靶点的蛋白互作网络

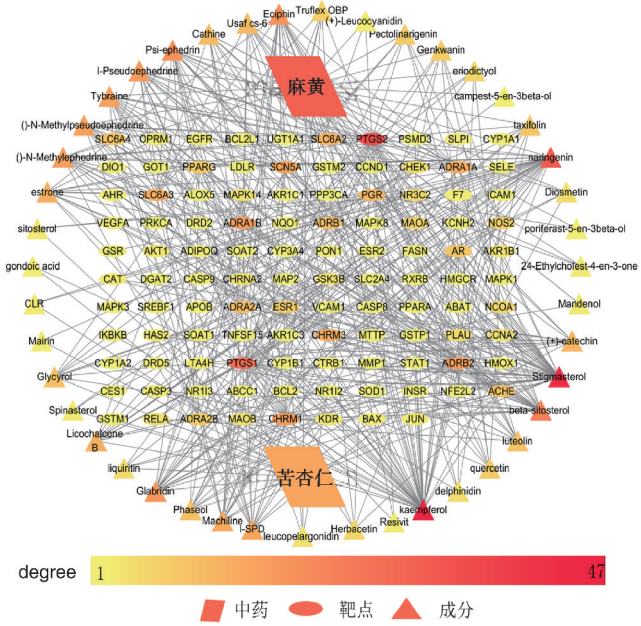


图 2　麻黄-苦杏仁药对“药对成分-预测靶点”网络

2.4　GO 功能富集分析

将 108 个预测靶点输入 DAVID 数据库，进行 GO 富集分析，通过 OmicShare 平台绘制高级气泡图。共获得 231 条 GO 功能条目（$P<0.01$），包括 160 条生物过程（biological process，BP）、27 条细胞组分（cellular component，CC）和 44 条分子功能（molecular function，MF）。各功能富集的前 20 个功能条目的高级气泡图见图 3～5。

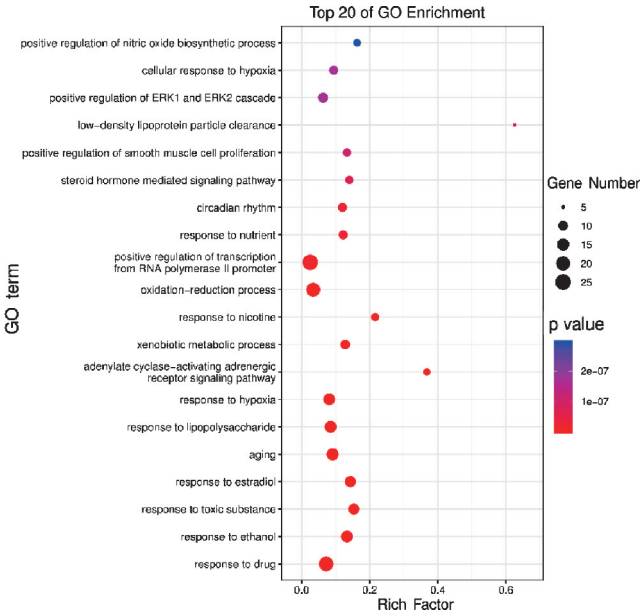


图 3　GO 富集分析的生物过程

2.5　KEGG 通路富集分析

108 个靶基因进行 KEGG 富集得分析获得 156 条信号通路（$P<0.05$），筛选前 20 条结果绘制 KEGG 富集分析条形图（图 6），横坐标代表每个信号通路上相关的预测靶点的数目，颜色梯度从红色到蓝色表示 P 值从小到大，即偏向红色梯度的表示信号的显著度越高。为了进一步探索麻黄-苦杏仁药对治疗支气管肺炎的预测靶点

在相关通路中所发挥的作用及其相互关系，将 *P* 值前 20 个通路和“bronchopneumonia”作为关键词进行检索，研究报道较多的有白细胞介素（IL）-17 信号通路、肿瘤坏死因子（TNF）信号通路、血管内皮生长因子（VEGF）信号通路。

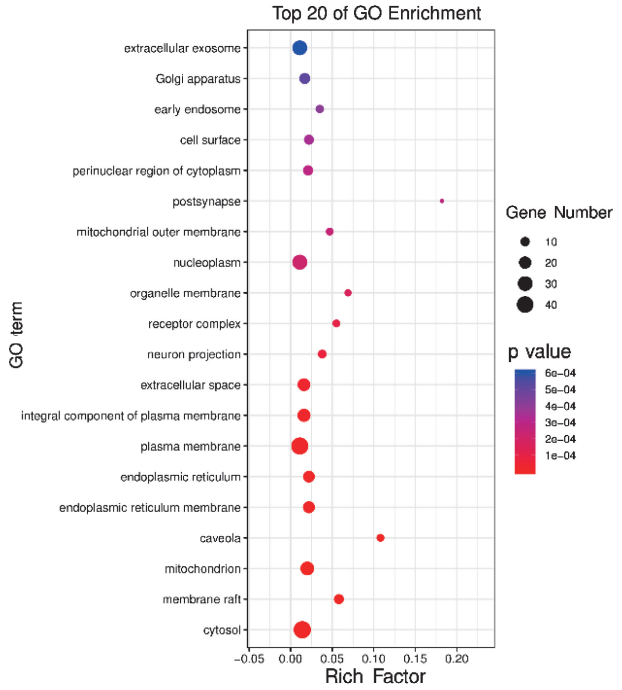


图 4　GO 富集分析的细胞组分

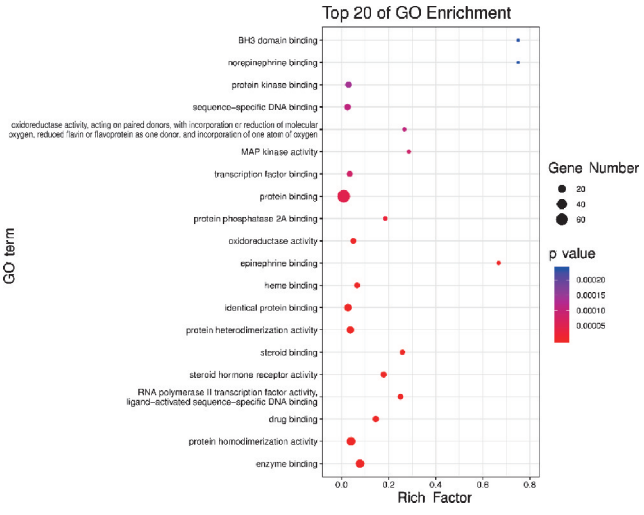


图 5　GO 富集分析的分子功能

3　讨论

通过对麻黄-苦杏仁药对有效成分和作用靶点的分析，构建了药对成分-疾病靶点网络。网络中相关度较高的关键化学成分为山柰酚（kaempferol）、豆甾醇（stigmasterol）、柚皮素（naringenin）、β-谷甾醇（beta-sitosterol）、麻黄碱（ephedrine）、伪麻黄碱（psiephedrine）、光甘草啶（glabridin）等，其中山柰酚和柚皮素被作为中药抗新型冠状肺炎的有效成分之一[6]。山柰酚、β-谷甾醇、柚皮素和麻黄碱来源于麻黄，光甘草啶来源于苦杏仁，豆甾醇是麻黄和苦杏仁共有的成分。其中麻黄中的山柰酚在网络中的连接度（degree = 47）最高，柚皮素次之（degree = 31），苦杏仁中的豆甾醇（麻黄-苦杏仁共有成分，degree = 23）、光甘草啶（degree = 18）为苦杏仁成分中连接度最高的 2 个成分，这些 degree 较大的成分可能是麻黄-苦杏仁药对在治疗支气管肺炎中发挥疗效的最关键成分。

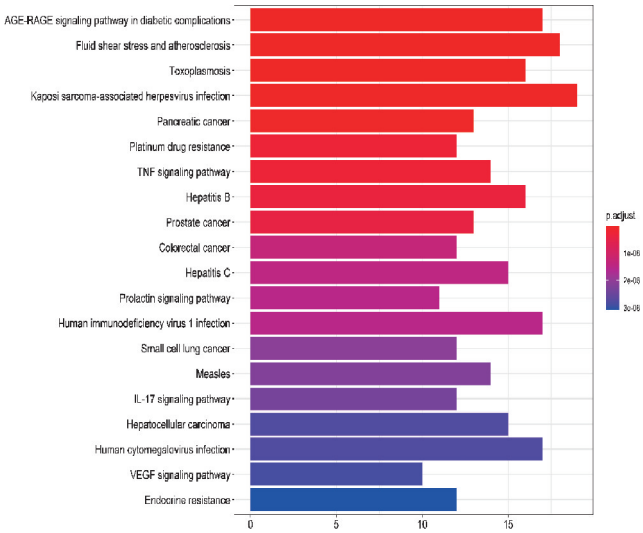


图 6　麻黄-苦杏仁药对的 KEGG 富集分析

在网络中 degree 较高的靶点有 PTGS1、PTGS2、ADRB2、ADRA1B、CHRM1 等，可能是治疗小儿支气管肺炎的关键作用靶点。PTGS1 是由前列腺素合成的酶，同时在炎症、关节炎和癌症的病理生理过程中发挥关键作用，抑制 PTGS1 可以发挥抗炎作用[7]。炎症介质 PTGS2 同时是一种限速酶，通过催化花生四烯酸产生前列腺素，进而产生炎症作用，导致内环境的失衡[8-9]。ADRB2 通常在支气管上皮、肺部免疫细胞中广泛分布[10]。研究发现，通过激活 ADRB2 可能导致脾脏免疫细胞的炎性改变[11]。ADRA1B 来源于 G 蛋白偶联受体超家族，是去甲肾上腺素靶受体之一[12]，通过激活有丝分裂和调节部分细胞的生长和增殖发挥重要作用，还可以激活花生四烯酸释放等其他信号转导途径[13]。CHRM1 是乙酰胆碱 M 受体（CHRM）之一，广泛分布于肺泡壁、支气管上皮细胞、副交感神经节、神经肌肉接头和黏膜下腺[14]，M1 受体刺激可以促进胆碱能神经传递，有助于调节水和电解质的分泌。综上所述，麻黄-苦杏仁药对中的多种活性成分可通过作用于 PTGS2、PTGS1、ADRB2、ADRA1B、CHRM1 等关键靶点来改善支气管上皮、肺泡、脾脏等靶器官感染后的病理状态。

在构建的 45 个核心靶点蛋白互作网络中，AKT1、MAPK3、JUN 等是连接度较高的关键靶点。AKT1 来源于丝氨酸-苏氨酸激酶系家族，AKT 信号通路成分在巨噬细胞生物学和炎症疾病调控中具有独特的异构体特异性的作用，可以控制炎症细胞因子、miRNAs 以及吞噬、自噬和细胞代谢等功能[15]，还可影响肺部及气道炎症[16]。MAPK3 又称 EPK1，是一种由 379 个氨基酸残基

组成的 43 kDa 蛋白质,可促进细胞增殖和分化[17]。据报道,在免疫系统中,MAPK3 在 T 细胞发育过程中的正向选择起着关键作用[18],并且 MAPK3 在诱导 T 细胞免疫无应答中发挥至关重要的作用[17]。

根据 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析结果,麻黄-苦杏仁药对对支气管肺炎的治疗作用可能通过免疫反应、细胞凋亡等多个相关通路起调节作用。以 KEGG 富集的 *P* 值前 20 个通路名和“bronchopneumonia”为关键词进行检索,发现 IL-17、TNF、VEGF 信号通路为报道较多的与支气管肺炎相关的主要通路[19]。首先,结合 KEGG 通路富集分析结果,麻黄-苦杏仁药对可能通过调节 IL-17 信号通路调节机体免疫过程。IL-17 的产生来源于 Th17 细胞,是一种强大的致炎因子[20],根据 KEGG 富集的 IL-17 信号通路,推测麻黄-苦杏仁药对可能通过直接或间接诱导 Th2 细胞反应,抑制 Th17 细胞反应,促进中性粒细胞聚集到感染部位[21]。另一方面麻黄-苦杏仁药对可能通过调控 VEGF 的表达,使血管扩张的神经信号做出迅速反应,释放一氧化氮(NO)气体使支气管壁的平滑肌舒张[22]。TNF 的受体有 2 种,分别为 TNFR1 和 TNFR2[23]。根据 GO 和 KEGG 富集分析,麻黄-苦杏仁药对可能通过作用于通路中 TNFR1 和 TNFR2 受体结合过程中的多个靶点实现治疗支气管肺炎的整体调控,包括影响白细胞的聚集和激活、炎性细胞因子、细胞内信号的正负相调控、细胞外基质的重组、黏附细胞、炎症介质的合成等发挥作用。

综上所述,本研究通过挖掘麻黄-苦杏仁药对成分预测支气管肺炎的靶点基因,构建了核心蛋白互作网络和“药对成分-预测靶点”网络,并进行了 GO 富集和 KEGG 富集分析。推测麻黄-苦杏仁药对中不同成分作用于如 IL-17、TNF、VEGF 通路等为代表的多靶点途径发挥协同作用,为含麻黄-苦杏仁药对的一类药物治疗支气管肺炎的机制提供分子层面的理论推测提供参考。然而,麻黄-苦杏仁药对组合是否能通过调节这些富集途径和核心基因起到治疗支气管肺炎的作用,还需要进一步验证。

参考文献:

[1] 王卫平. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 278-279.

[2] 王恩杰, 张朝霞, 王晓燕, 等. 麻杏甘石汤加减治疗小儿支气管肺炎的研究进展[J]. 中国中医急症, 2017, 26(5): 841-844.

[3] 郑文江, 谢富淇, 黄慧婷, 等. 基于网络药理学的射干-麻黄药对治疗支气管哮喘的分子机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 182-194.

[4] 范荣荣, 罗子清, 唐丽娟, 等. 基于网络药理学的小青龙汤治疗支气管哮喘作用机制分析[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(1): 52-59.

[5] YAO Y, ZHANG X, WANG Z, et al. Deciphering the combination principles of traditional Chinese medicine from a systems pharmacology perspective based on Ma-Huang decoction [J]. Journal of ethnopharmacology, 2013, 150(2): 619-638.

[6] HUANG Y F, BAI C, HE F, et al. Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Pharmacological Research, 2020, 158: 104939. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104939.

[7] HELLMANN J, TANG Y, ZHANG M J, et al. Atf3 negatively regulates Ptgs2/cox2 expression during acute inflammation [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2015(116-117): 49-56. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.01.001.

[8] XU X M, TANG J L, CHEN X, et al. Involvement of two Sp1 elements in basal endothelial prostaglandin H synthase-1 promoter activity [J]. Journal of biological chemistry, 1997, 272(11): 6943-6950.

[9] KARGMAN S L, O'NEIL G P, VICKERS P J, et al. Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer [J]. Cancer research, 1995, 55(12): 2556-2559.

[10] 任丹阳, 涂彩霞, 李惠英, 等. *ADRB2*(rs1042713)基因多态性对抗胆碱能药物治疗难治性哮喘患儿疗效的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3265-3270.

[11] ORTEGA V. Pharmacogenetics of beta2 adrenergic receptor agonists in asthma management [J]. Clinical genetics, 2014, 86(1): 12-20.

[12] TRESSEL S L, KOUKOS G, TCHERNYCHEY B, et al. Pharmacology, biodistribution, and efficacy of GPCR-based pepducins in disease models [J]. Methods Mol Biol, 2011, 683: 259-275. doi: 10.1007/978-1-60761-919-2_19.

[13] 李娜, 王维民, 张德印, 等. 绵羊 *ADRA1B* 基因生物信息学分析[J]. 甘肃农业科技, 2019, 525(9): 42-48.

[14] TJITSKE A O, SAEED K, JANKE E N, et al. Pro-inflammatory mechanisms of muscarinic receptor stimulation in airway smooth muscle [J]. Biomed Central, 2010, 11(1): 130.

[15] ELENI V, ELEFTHERIA I, KONSTANTINA L, et al. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization [J]. J Immunol, 2017, 198(3): 1006-1014.

[16] HAIHONG J, PETER W, TOEWS M L, et al. Phosphoinositide 3-kinase gamma regulates airway smooth muscle contraction by modulating calcium oscillations [J]. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2010, 334(3): 703-709.

[17] BENDIX I, PFUELLER C F, LEUENBERGER T, et al. Mapk3 deficiency drives autoimmunity via DC arming [J]. Eur J Immunol, 2010, 40(5): 1486-1495.

[18] APRIL M F, CAROL D K, GILES P, et al. The role of Erk1 and Erk2 in multiple stages of T cell development [J]. Immunity, 2005, 23(4): 431-443.

[19] 王哲义, 孙怿泽, 曲稔栋, 等. 基于网络药理学的麻杏石甘汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)作用机制探讨[J]. 中草药, 2020, 51(8): 1996-2003.

[20] MOSELEY T, HAUDENSCHILD D, ROSE L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors [J]. Cytokine and growth factor reviews, 2003, 14(2): 155-174.

[21] 温司琪, 王丽丽, 李培国. 白细胞介素-17 在儿童支气管肺炎中的研究进展[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(8): 1405-1408.

[22] ALBERTS B. 细胞的分子生物学(下册)[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 1385-1387.

[23] 吕志敢, 郭政. 肿瘤坏死因子的研究进展[J]. 山西医科大学学报, 2006(3): 311-314.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-01-21　修回日期:2021-07-14)