论 著

宣白承气汤“肺肠同治”慢性阻塞性肺疾病的作用机制

孙宇洁[1]，常永龙[1]，郭锦晨[2]，吴　凡[2]，张　弯[1]，施卫兵[3]
安徽中医药大学：1.第一临床医学院中医内科学专业；2.新安医学教育部重点实验室；3.第一附属医院 感染科（合肥 230038）

【摘　要】目的 利用网络药理学和模拟分子对接技术探究宣白承气汤“肺肠同治”理论治疗慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）的相关作用机制。 **方法** 运用中药系统药理学分析平台（TCMSP）检索并下载宣白承气汤的有效成分及对应靶点，通过Genecards等5个数据库检索并下载COPD的靶点，利用Venn在线软件获取药物与疾病的共同靶点，并使用Cytoscape 3.7.2软件构建“有效成分-交集靶点-疾病”网络图。使用String数据库获取并导出蛋白互作（PPI）网络，使用Cytoscape中的CytoNCA插件对COPD靶点进行打分，得到分数较高的网络核心靶蛋白，并与宣白承气汤潜在有效成分进行分子对接，利用David数据库及R包对有效作用靶点进行GO富集功能分析以及KEGG通路富集分析。 **结果** 筛选后得到宣白承气汤有效成分共计45个，有效作用靶点共计88个。通过Venn图获得80个药物-疾病共同靶点，PPI网络等综合分析发现*MYC*、*AR*、*JUN*、*ESR1*、*PGR*、*TP53*等可能是宣白承气汤治疗COPD的关键靶点。 **结论** 宣白承气汤以“肺肠同治”为核心理论，通过多成分-多靶点-多途径发挥治疗COPD的作用；本文结果为深入研究活性成分及相关作用机制奠定了基础，为实验及临床用药提供了新思路。

【关键词】宣白承气汤；慢性阻塞性肺疾病；网络药理学；分子对接；作用机制
【中图分类号】 R285.5　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.009

The mechanism of Xuanbai Chengqi Decoction “Fei chang tong zhi” in treating chronic obstructive pulmonary disease

SUN Yujie[1]，*CHANG Yonglong*[1]，*GUO Jinchen*[2]，*WU Fan*[2]，*ZHANG Wan*[1]，*SHI Weibing*[3]
1. *Department of Medicine of T.C.M，the First Clinical Medical College*；2. *Key Laboratory of Xin'an Medical Science，Ministry of Education*；3. *Department of Infectious Diseases，the First Affiliated Hospital，Anhui University of T.C.M，Hefei 230038，China*

【Abstract】Objective To explore the mechanism of Xuanbai Chengqi Decoction "FeiChangTongZhi" in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease（COPD）by using network pharmacology and molecular docking. **Methods** The effective components and corresponding targets of Xuanbai Chengqi Decoction were retrieved and downloaded by the traditional Chinese medicine system pharmacology analysis platform（TCMSP）. The targets of COPD were retrieved and downloaded from five databases including Genecards. Venn online software was used to obtain the common targets of drugs and diseases，and Cytoscape 3.7.2 software was used to construct the "active ingredient-intersection target-disease" network diagram. The String database was used to draw the protein interaction（PPI）network，and the Cytonca in Cytoscape was used to score the COPD targets，and the core target proteins of the network were obtained，and molecular docking was conducted with the screened potential active components of Xuanbai Chengqi Decoction one by one. The GO function and KEGG pathway enrichment analysis of the effective targets were conducted using the David database. **Results** A total of 45 effective compounds of Xuanbai Chengqi Decoction were screened out，and 88 effective targets were identified. Eighty drug-disease common targets were obtained by Venn diagram，and PPI network and other comprehensive analysis found that *MYC*，*AR*，*JUN*，*ESR1*，*PGR* and *TP53* might be the key targets of Xuanbai Chengqi Decoction in the treatment of COPD. **Conclusion** Xuanbai Chengqi Decoction took "fei chang tong zhi" as the core theory，and played an important role in the treatment of COPD through multi-components，multi-targets and multi-pathways，which laid a foundation for the in-depth study of active ingredients and related mechanisms，and provided new ideas for experimental and clinical medication.

【Key words】 Xuanbai Chengqi Decoction；Chronic obstructive pulmonary disease（COPD）；Network pharmacology；Molecular docking；Mechanism

---

基金项目：长三角名中医工作室建设项目（皖财社[2021]324）；安徽省施卫兵名中医工作室建设项目（2020-10）
第一作者简介：孙宇洁，硕士生。
通信作者：施卫兵，主任医师，硕导。E-mail:swbsxj@163.com
引用本文：孙宇洁，常永龙，郭锦晨，等. 宣白承气汤“肺肠同治”慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 西南医科大学学报.2022,45(5)：409-415.
DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.009

宣白承气汤组成药物为生石膏、生大黄、杏仁及瓜蒌皮，该方出自吴鞠通所著《温病条辨》一书，为吴氏所创的八个新承气汤之一。以所用药物而论，方中生大黄药性苦寒，泄热通腑、凉血解毒、逐瘀通经；石膏、瓜蒌皮性寒，清热化痰、利气宽胸；杏仁味苦而性温，功可祛痰止咳、降气平喘兼以通便润肠。四药合用，通腑化痰、清热定喘，一方之中，同时巧妙体现了“肺肠同治”、“上下同治”、“脏腑同治”的辨治思想[1]。已有现代药理学实验研究证实宣白承气汤可通过“承顺胃气”宣上通下，发挥通利大肠的作用，可改善COPD模型大鼠肺功能、减轻肺部炎症[2]。

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是以气流持续受限为典型特征的肺部疾病，气流限制过程不完全可逆，主要累及肺部，也可对肺外器官造成损害[3]。从中医学角度分析，COPD可归于“喘病”“哮病”“肺胀”范畴。该病为肺虚不能化津，故以痰浊为早期主要病理因素，后期脏腑虚损不能运化，随之产生痰饮、瘀血等病理产物[4]。其病理变化可用本虚标实四字概括，肺病日久迁延不愈致肺脏亏虚，肺虚渐渐牵累脾肾二脏，加之病人多为老年，正气素虚，难御外邪，六淫之邪乘虚而入，痰浊、水饮、血瘀等病理因素相互影响，故病程缠绵，迁延难愈。治疗上，当标本兼顾，以宣肺化痰、降逆平喘为治疗原则，兼顾温阳利水。宣白承气汤方在清肺、肃肺同时采用通腑法，调畅肠腑气机。上下一气，腑气得通，肺气得降，咳喘等症自然得以缓解。

本研究基于网络药理学和模拟分子对接技术，旨在揭示宣白承气汤“肺肠同治”COPD的具体作用机制，以期为临床诊治COPD提供借鉴，为宣白承气汤的进一步应用拓展思路。

1 资料与方法

1.1 药物潜在活性成分及对应作用靶点的筛选

通过检索中药系统药理学分析平台（TCMSP）（http://lsp.nwsuaf.edu.cn/ tcmsp.php）分别检索宣白承气汤组成药物（石膏、大黄、杏仁、瓜蒌）的化学成分，由于TCMSP无石膏的相关数据，故选用TCMID（http://119.3.41.228:8000/tcmid/）数据库查询其化学成分。数据收集时间截至2020年9月29日，得出宣白承气汤中活性较高的化学成分，同时获取相应作用靶点。

1.2 COPD相关靶点的筛选

将“Chronic Obstructive Pulmonary Disease”作为关键词，对GeenCards数据库（https://www. genecards.org/）、OMIM数据库（http://www.omim.org/）、PharmGkb（https://www.pharmgkb.org/）、TTD（http://db.idrblab.net/ttd/）、DrugBank（https://www.drugbank.ca/）五个数据库进行检索，并对上述数据库的检索结果进行整理，合并去重后作为疾病靶点数据库备用。

1.3 药物-疾病靶点网络的构建及可视化

利用Venn在线软件（http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/）将药物与疾病靶点取交集，运用Cytoscape3.7.2（http://www.cytoscape.org/）软件将宣白承气汤治疗COPD的“活性成分-交集靶点-疾病”网络进行可视化分析。

1.4 蛋白互作网络（PPI网络）的构建

将1.3筛选得到的药物-疾病共同靶点上传至String（https://string-db.org/）在线平台数据库进行蛋白质与蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）分析，限定研究物种为“人”（“Homo sapiens”），设置置信度大于0.4，其余参数设置保持默认，导出PPI网络。

1.5 PPI网络聚类

应用Cytoscape软件中的MCODE插件将宣白承气汤与COPD的交集靶点进行聚类分析，该插件根据拓扑结构对网络进行聚类，以寻找关系密切，可能协同发挥作用的靶点集群。

1.6 GO功能分析及KEGG通路富集分析

将宣白承气汤的有效作用靶点上传至David 6.8（Database for Annotation，Visualization and Integrated Discovery）数据库（https://david. ncifcrf. gov/，Version 6.8），以人类为研究对象，进行基因功能（GO，gene ontology）分析以了解靶点主要的作用过程。利用R语言3. 6. 3中的“clusterProfiler”包对关键靶点进行KEGG（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，https://www.kegg.jp/）富集分析。

1.7 分子对接

从RSCB PDB数据库中（http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do）获取关键靶点的3D结构，从TCMSP数据库中获取宣白承气汤活性成分的2D结构，利用Chem3D软件对活性成分小分子结构逐个进行优化，使小分子结构还原为最低能量形式，更贴近对接时的状态。应用PyMOL 2.4.0软件对关键靶点进行预处理。应用AutoDock Vina软件进行分子对接，最后对对接结果进行三维和二维可视化分析。

2 结果

2.1 宣白承气汤活性成分的筛选

在TCMSP数据库中检索宣白承气汤组成药物的化学成分，共计下载得到285个化学成分，再以ADME参数中的OB和DL为标准进行筛选（OB ≥ 30%，DL ≥ 0.18），同时筛去无对应靶点的成分，最终共获得宣白承气汤45个潜在的有效成分，见表1。

表1 宣白承气汤潜在有效成分表
Table 1 Potential effective ingredients of Xuanbai Chengqi Decoction

药物	分子ID	化合物名称	OB（%）	DL
Dahuang	MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24
Dahuang	MOL002293	Sennoside D_qt	61.06	0.61
Dahuang	MOL002235	EUPATIN	50.8	0.41
Dahuang	MOL002276	Sennoside E_qt	50.69	0.61
Dahuang	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24
Dahuang	MOL002251	Mutatochrome	48.64	0.61
Dahuang	MOL002268	rhein	47.07	0.28
Dahuang	MOL002281	Toralactone	46.46	0.24
Dahuang	MOL002288	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.80
Dahuang	MOL002280	Torachrysone-8-O-beta-D-(6′-oxayl)-glucoside	43.02	0.74
Dahuang	MOL002259	Physciondiglucoside	41.65	0.63
Dahuang	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
Dahuang	MOL002297	Daucosterol_qt	35.89	0.70
Dahuang	MOL002303	palmidin A	32.45	0.65
Dahuang	MOL002260	Procyanidin B-5, 3′-O-gallate	31.99	0.32
Dahuang	MOL000554	gallic acid-3-O-(6′-O-galloyl)-glucoside	30.25	0.67
Gualou	MOL007179	Linolenic acid ethyl ester	46.1	0.20
Gualou	MOL007165	10α-cucurbita-5, 24-diene-3β-ol	44.02	0.74
Gualou	MOL007175	karounidiol 3-o-benzoate	43.99	0.50
Gualou	MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76
Gualou	MOL001494	Mandenol	42	0.19
Gualou	MOL006756	Schottenol	37.42	0.75
Gualou	MOL007172	7-oxo-dihydrokaro-unidiol	36.85	0.75
Gualou	MOL005530	Hydroxygenkwanin	36.47	0.27
Gualou	MOL007180	vitamin-e	32.29	0.70
Gualou	MOL002881	Diosmetin	31.14	0.27
Gualou	MOL007171	5-dehydrokarounidiol	30.23	0.77
Kuxingren	MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67
Kuxingren	MOL012922	l-SPD	87.35	0.54
Kuxingren	MOL007207	Machiline	79.64	0.24
Kuxingren	MOL005017	Phaseol	78.77	0.58
Kuxingren	MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19
Kuxingren	MOL003410	Ziziphin_qt	66.95	0.62
Kuxingren	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74
Kuxingren	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
Kuxingren	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24
Kuxingren	MOL010921	estrone	53.56	0.32
Kuxingren	MOL004908	Glabridin	53.25	0.47
Kuxingren	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
Kuxingren	MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.20
Kuxingren	MOL000953	CLR	37.87	0.68
Kuxingren	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
Kuxingren	MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracosa-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42
Kuxingren	MOL010922	Diisooctyl succinate	31.62	0.23
Kuxingren	MOL005030	gondoic acid	30.70	0.20

2.2 宣白承气汤活性成分-COPD靶点预测

将从数据库获取的数据整合，得到45种活性成分及293个靶点，通过Uniprot数据库进行标准化处理，汇总去重后得到88个靶点。设置relevance score ≥ 7，由Genecards、OMIM、PharmGkb、TTD、DrugBank数据库检索整合去重后得到COPD靶点共计7 037个，将宣白承气汤潜在活性成分与COPD各自对应靶点取交集，得到活性成分-疾病共同靶点80个，对应的韦恩图见图1。

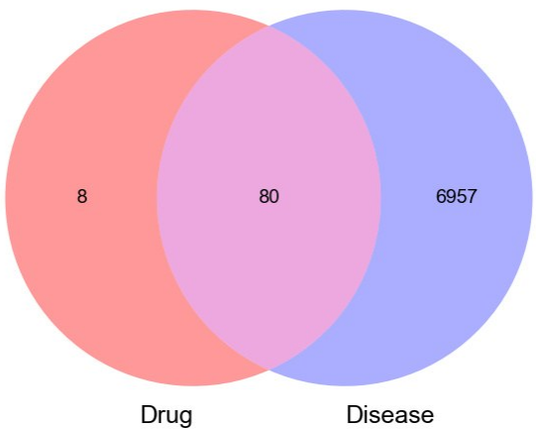


图1 宣白承气汤活性成分与COPD交集靶点Venn图
Figure 1 Venn diagram of intersection targets between COPD and active ingredients in Xuanbai Chengqi Decoction

2.3 “化合物-靶点-疾病”的网络构建及可视化分析

为更立体直观的显示宣白承气汤有效成分、靶点与COPD之间的相互作用关系，利用Cytoscape 3.7.2软件构建“有效成分-交集靶点-COPD”可视化网络图（见图2），结果显示，宣白承气汤中发挥治疗COPD作用的潜在化学成分主要有beta-sitosterol、Stigmasterol、l-SPD、estrone、Glabridin、Machiline、aloe-emodin等，主要作用于*PTGS2*、*NCOA2*、*PTGS1*、*HSP90AB1*、*PGR*、*ESR1*、*ADRB2*、*CHRM1*等靶点。

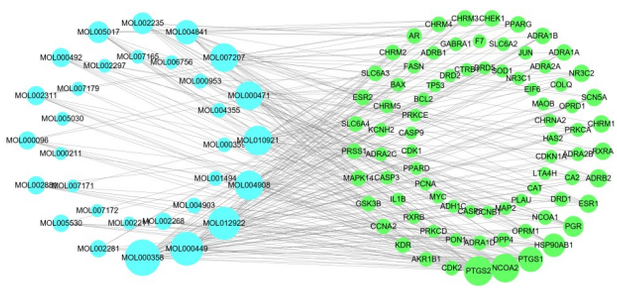


图2 “化合物-靶点-疾病”可视化网络图
Figure 2 Visualization network diagram of "compound - target - disease"

注：图中蓝色圆圈代表宣白承气汤潜在活性成分，绿色圆圈代表共同作用靶点，圆圈越大，该节点其在该网络中越重要，灰色线条代表活性成分与靶点之间的相互作用关系

2.4 宣白承气汤治疗COPD靶点的PPI网络

设置置信度大于0.4，将药物-疾病交集靶点上传至STRING在线数据库平台，导出PPI网络图（见图3）。运用Cytoscape软件中的CytoNCA插件筛选宣白承气汤

治疗COPD的关键靶蛋白，筛选过程及结果见图4，主要包括 *NR3C1*、*MYC*、*CASP3*、*AR*、*JUN*、*ESR1*、*PGR*、*TP53*等。

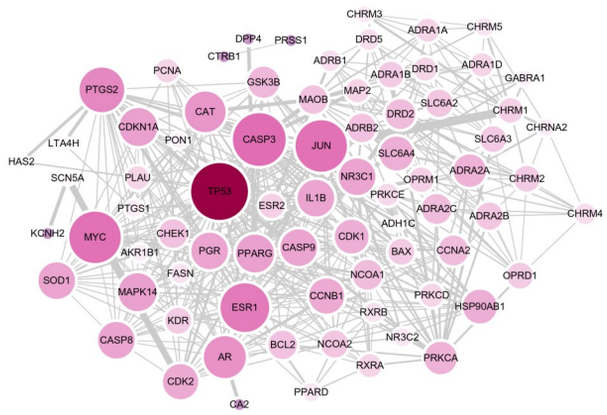


图3　宣白承气汤治疗COPD相关靶点的PPI网络

Figure 3　PPI network of targets related to COPD treated by Xuanbai Chengqi Decoction

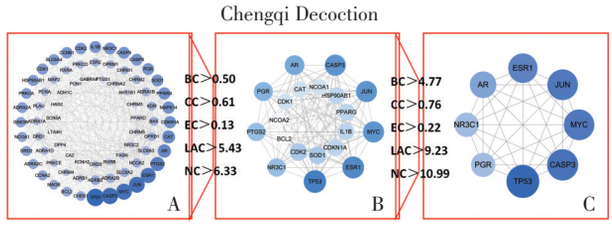


图4（a-c）宣白承气汤治疗COPD的关键靶点筛选过程图

Figure 4（a-c）Screening process of key targets of Xuanbai Chengqi Decoction for the treatment of COPD

注：A：宣白承气汤-COPD共同靶点网络图；B：第一次筛选共同靶点；C：第二次筛选共同靶点。节点大小及颜色深浅与该蛋白综合评分成正比

2.5　PPI网络中的关键靶点聚类

结果显示，宣白承气汤治疗COPD的相关靶点主要可分为5个聚类簇，可视化网络图评分从高到低见图5（A-E）。

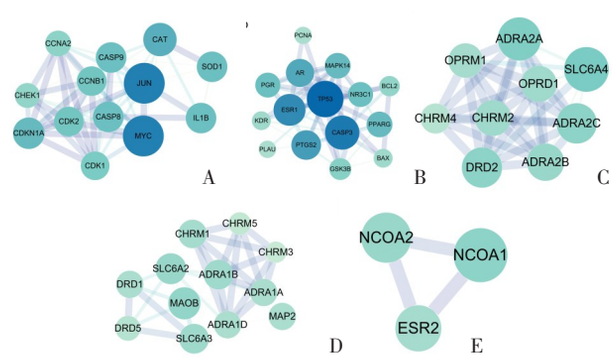


图5　宣白承气汤治疗COPD的关键靶点聚类图

Figure 5　Cluster diagram of Xuanbai Chengqi Decoction for the treatment of COPD

2.6　宣白承气汤的GO富集分析

利用DAVID平台进行GO功能富集分析，设定阈值$P < 0.01$，对筛选得到的80个关键靶点进行分析（见图6），这些靶点主要涉及了细胞对药物的反应、腺苷酸环化酶调节G蛋白偶联受体信号通路等804条生物过程；提示了突触后膜的组成部分、突触后膜的内在组成部分等53条细胞组分；同时包括G蛋白偶联胺受体活性、肾上腺素能受体的活动等71条分子功能。

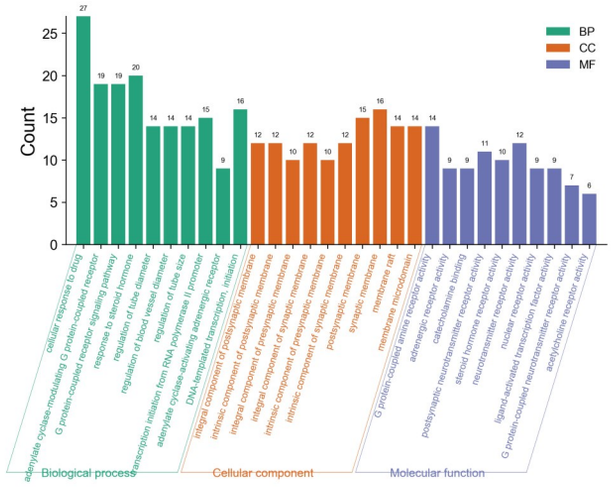


图6　有效组分-基因靶点-分子功能的GO富集分析柱状图

Figure 6　Histogram of GO enrichment analysis of active component-gene target-molecular function

2.7　宣白承气汤治疗COPD的KEGG通路富集分析

使用clusterprofiler R包对80个交集靶点进行KEGG富集分析，以$P < 0.01$为筛选标准，最终得出112条通路富集结果。并通过微生信网站（http://www.bioinformatics.com.cn/）对富集结果的前20位进行可视化处理（见图7）。

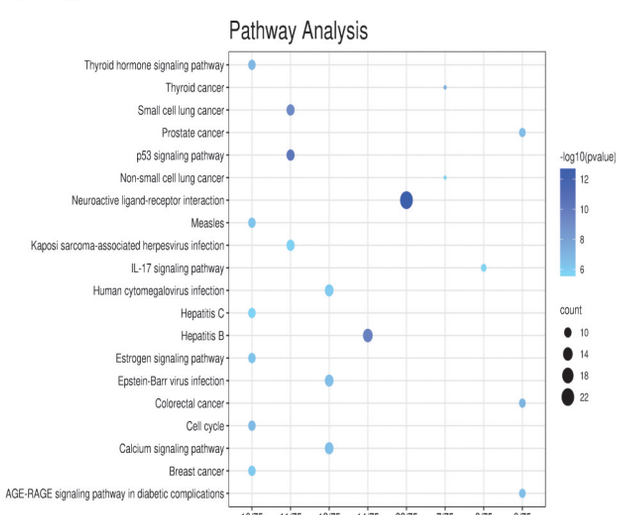


图7　KEGG通路富集分析对应气泡图

Figure 7　Bubble chart corresponding to KEGG pathway enrichment analysis

2.8　宣白承气汤活性成分治疗COPD分子对接结果分析

使用Cytoscape中的CytoNCA对宣白承气汤活性成分治疗COPD分子靶点进行打分，得到网络核心靶点，Degree ≥ 13的潜在靶点有8个，分别为：*TP53*、*ESR1*、*MYC*、*CASP3*、*JUN*、*AR*、*PGR*、*NR3C1*。本研究以结合能 ≤ -8.0kcal/mol作为筛选条件，见表2，继而对接结果进行可视化分析，见图8（A-F）。

表2 宣白承气汤活性成分与靶点的结合能

Table 2 Binding energy of active ingredients and targets in Xuanbai Chengqi Decoction

靶蛋白	活性成分	活性中心	结合能
PGR	Spinasterol	(10.725,0.011,17.462)	−9.0
	estrone		−8.9
	Stigmasterol		−8.9
	Mairin		−8.6
	10α −cucurbita−5, 24−diene−3β−ol		−8.5
	Schottenol		−8.1
	Daucosterol_qt		−8.0
AR	Phaseol	(21.932,5.344,10.888)	−9.0
	Glabridin		−8.9
	Licochalcone B		−8.4
	EUPATIN		−8.1
NR3C1	5−dehydrokarounidiol	(−11.77,18.233,−7.047)	−8.6
TP53	aloe−emodin	(25.97,107.885,−22.605)	−8.3
ESR1	Licochalcone B	(8.996,46.781,17.765)	−8.5
	(+)−catechin		−8.1
	Glycyrol		−8.1

3 讨论

“肺与大肠相表里”是中医基础理论中的重要理论之一，由于手太阴肺经与手阳明大肠经之间相互络属，肺的肃降功能一方面有利大肠向下排出糟粕，另一方面疏布津液下达，濡润肠壁；大肠功能传导正常，糟粕得以顺利排出，亦有助肺气的肃降以及水液的下行。目前已有组织胚胎学研究证实肺、气管与肠的结构来源相同，肺、气管组织可由原肠的前肠发展而成，由此可知肺、肠在组织上具有同源性。韩俊阁等也在试验中发现高氧状态下的大鼠模型肺与肠黏膜细胞因子在黏膜免疫方面具有同步性[5]。“肺肠同治”正是基于肺与大肠相表里的关系所提出的治疗大法，肺病兼以治肠，则糟粕下行，肺气宣通，水液布达；肠病兼以治肺，则提壶揭盖，上通下达，气机得以肃降，肠壁得以濡润，糟粕随之顺畅而出。

本研究运用网络药理学研究模式，探讨了“肺肠同治”思想理论的代表方剂宣白承气汤治疗COPD的作用网络与潜在机制以及其中所体现的“肺肠同治”理论，根据表1、表2及图2研究显示，宣白承气汤主要有效化合物有45个，其中发挥治疗COPD作用的可能关键成分包括芦荟大黄素、原花青素、维生素E以及甘草苷。李晓红等[6]研究得出芦荟大黄素通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA表达降低对应细胞释放一氧化氮，从而发挥抗炎作用。根据现有研究，免疫系统在COPD的发病过程中发挥着重要的作用，其中重复和进行性激活多种免疫细胞引起了慢性炎症的发病[7]。李新等[8]实验结果显示，芦荟大黄素通过调节机体内白细胞介素-2(IL-2)的水平，可显著抑制T细胞的增殖，达到调节机体免疫系统功能的效用。COPD急性加重期时人体的氧化与抗氧化系统的动态平衡被打破，机体氧化应激水平增加，气道和肺实质炎性物质渗出增多，损伤肺组织[9]。亦有报道显示芦荟大黄素可降低便秘小鼠结肠慢波频率，同时升高小鼠结肠中胃肠活动调节物质P物质和血管活性肠肽的含量[10]。原花青素的抗氧化活性极强，可在有效对抗自由基的同时抑制脂质过氧化[11]，从而改善COPD病人的气道病变，减轻炎性反应。此外，原花青素对肢体缺血再灌注的大鼠肠黏膜屏障功能损伤具有保护作用[12]。维生素E在人体的抗氧化过程中扮演了重要角色，同时也是良好的自由基清除剂，在机体内可对抗氧化应激、消除炎症。维生素E作为一种抗氧化剂，可明显改善COPD大鼠的炎症反应，从而保护机体。刘江涛等[13]使用维生素E分别干预高温和PM 2.5暴露下的COPD大鼠，发现两组大鼠肿瘤坏死因子(TNF-α)含量均显著降低($P<0.05$)。甘草苷通过抑制细胞因子诱导谷胱甘肽(GSH)生物合成，具有抗氧化作用，保护肺上皮细胞免受香烟介导的氧化应激。YUAN等[14]实验发现经甘草苷治疗的肺上皮细胞损伤小鼠肺部炎症明显减轻，提示甘草苷可能是COPD上皮细胞损伤的有效保护剂。

结合图1、2、3、4可知，宣白承气汤对应有效作用靶点88个，COPD靶点7 037个，两者交集靶点80个，综合数据分析结果及往年文献报道，总结出其中关键作用靶点有*MYC*、*JUN*、*TP53*等。参与COPD气道重塑的细胞主要包括平滑肌细胞和成纤维细胞，目前已有研究表明，原癌基因(*C-MYC*)在成纤维细胞增殖过程中受到激活，提示*C-MYC*参与了COPD气道重塑过程中成纤维细胞的分化、增殖和表型转化[15]。*JUN*基因的关键作用是在细胞水平上调控各种功能和过程，如增殖和信号转导。AMJAD等[16]实验结果表明，*JUN*基因在吸烟的COPD病人和正常吸烟病人中均呈显著集中高表达状态($P<0.05$)，同时AP1信号通路亚单位*JUN*和*FOS*的基因表达在吸烟的COPD病人中显著升高[17]。RONALD等[18]研究表明，炎症基因(如*NF-kB*、*IL-6*)和*TP53*基因的表达呈负相关关系，可能是炎症机体在试图愈合损伤和生长新组织时，需要关闭像*TP53*这样的基因，这些基因会阻止损伤细胞的生长并导致细胞凋亡。PPI网络聚类显示聚类簇a评分最高，其中Caspase家族蛋白与细胞凋亡关系密切，临床试验显示敲除CASP8基因可促进非小细胞肺癌(NSCLC)病人细胞的生长和自噬，同时降低化疗敏感性和凋亡细胞死亡[19]，*CASP9*特有基因型是NSCLC的危险因素[20]。CCNA2和CCNB1的影响有助于有丝分裂的启动和维持[21]。同时CDK家族蛋白和CHEK1蛋白都是细胞周期的关键调节因子[22]。SOD1做为抗氧化系统的第一道防线，可清除细胞内产生的对生物系统有毒的自由基[23]，减轻COPD的炎症反应。通过分子对接，发现PGR、ESR1、AR、NR3C1、TP53与多个宣白承气汤活性成分具有较

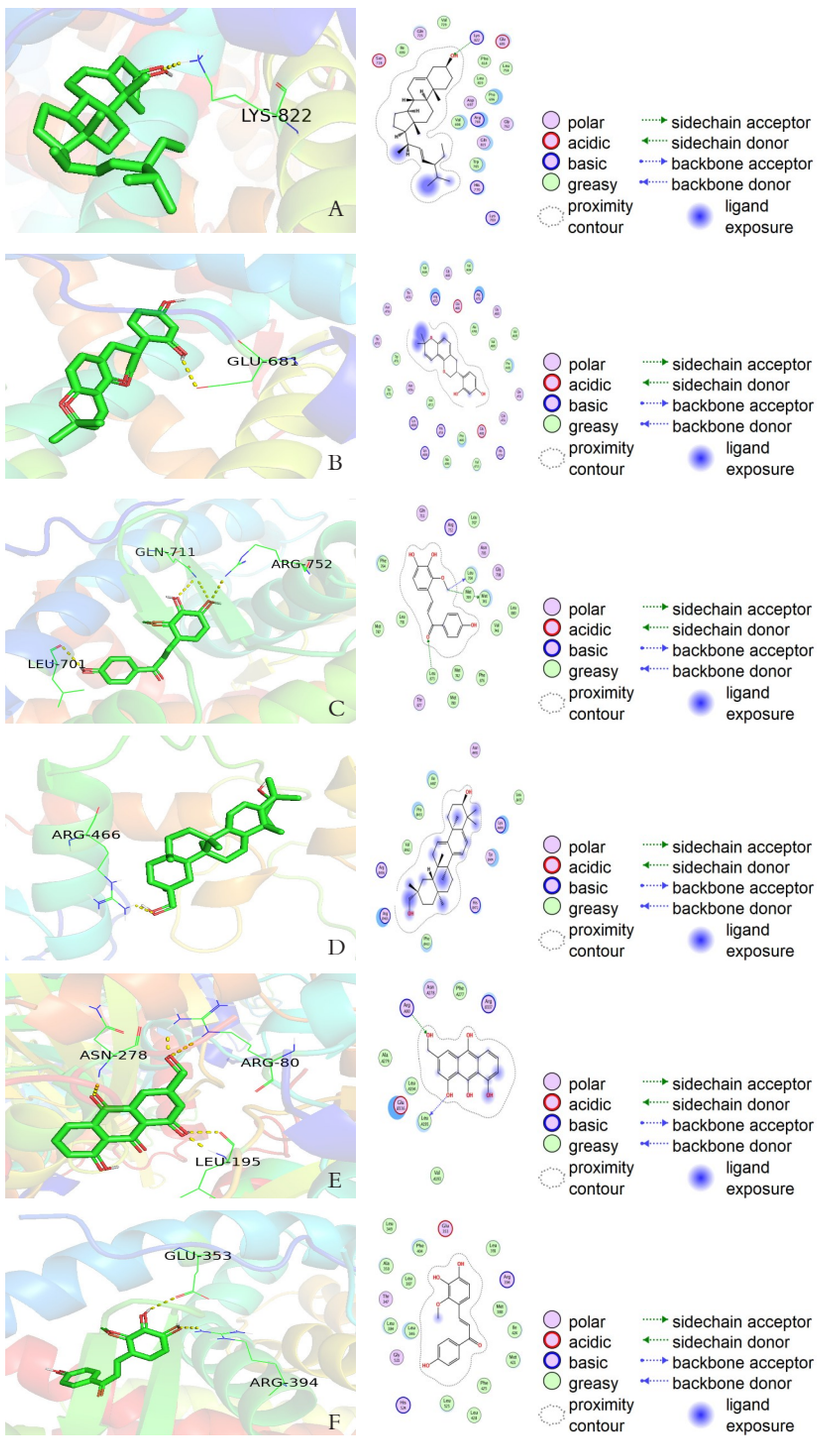


图8（A-F）部分靶点对接结果

Figure 8（A-F）Docking results of targets

注：A：PGR与Spinasterol结合模式图；B：ESR1与Licochalcone B结合模式图；C：AR与Glabridin结合模式图；D：AR与Licochalcone B结合模式图；E：NR3C1与5-dehydrokarounidiol结合模式图；F：TP53与aloe-emodin结合模式图

好的结合性。

GO功能富集分析结果主要包括G蛋白偶联胺受体活性、肾上腺素能受体的活动、儿茶酚胺绑定、突触后神经递质受体活动、类固醇激素受体活性。KEGG通路富集分析显示，这些靶点参与了*PI3K*-Akt信号通路、艾巴氏病毒感染、人类巨细胞病毒感染、细胞周期等信号通路的调控。气道在受到炎症及组织损伤后，气道平滑肌表现趋于增殖修复气道的状态，发生异常的过度增殖导致气道重塑[24]。NARSA M等[25]研究表明，*PI3K*/PKB通路的激活可以促进气道平滑肌的增殖。*PI3K*/PKB信号通路成为气道重塑的潜在治疗靶点，潜伏病毒感染在慢性阻塞性肺疾病的发展过程中

发挥了作用，其中包括艾巴氏病毒（EBV）感染[26]。人类巨细胞病毒（CMV）作为一种血管内皮细胞的持续病毒感染，非常适合诱导促炎细胞因子，导致老年人炎症和疾病[27]。研究显示，人类巨细胞病毒感染机体时巨噬细胞相关抗原的表达加剧了机体的炎症。GUSTAVO[28]等发现抗炎和抗氧化剂可能作用于几种细胞周期调节蛋白的表达和功能，慢性炎症参与调控细胞周期关键检查点的遗传和表观遗传学改变的机制，与炎症性疾病的恶性转化密切相关。

4 结论与后续研究

本文采用网络药理学及分子对接的方法构建并分析“化合物-靶点-疾病”网络，推测宣白承气汤通过芦荟大黄素、原花青素、维生素E、甘草苷潜在药效成分协同作用于*MYC*、*JUN*、*TP53*等多个靶点，通过PI3K-Akt信号通路、艾巴氏病毒感染、人类巨细胞病毒感染、细胞周期等信号通路发挥治疗COPD的作用，初步揭示了宣白承气汤通过多成分、多靶点、多通路联合作用，共同发挥治疗COPD作用的相关机制。为进一步探讨其发挥作用的药效物质基础和作用机制研究提供了方向，其后续尚需体内外实验进一步证实其功效网络的内在关联和作用靶点。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] 黄刚，郭选贤. 宣白承气汤之“宣白”识[J]. 河南中医，2017，37(4)：575-576.
[2] 钟相根，李宇航. 宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的生物学机制[J]. 世界中医药，2015，10(1)：34-38.
[3] XIE FQ，ZHENG WJ，YAN Q，*et al*. Network pharmacology—deciphering the molecular mechanism of San-Zi-Yang-Qin decoction for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur J Integr Med，2019，31：100962.
[4] 彭利，王俊峰. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期研究进展[J]. 西南医科大学学报，2020，43(1)：77-81.
[5] 韩俊阁，刘晓燕，张刘扛，等. “肺与大肠相表里”机理的研究--高氧刺激对肺肠黏膜免疫因子含量表达的影响[J]. 世界中医药，2015，10(1)：80-82，85.
[6] 李晓红，齐云，蔡润兰，等. 芦荟大黄素对LPS诱导的RAW264.7细胞NO生成及iNOS表达的影响[J]. 中国药理学通报，2010，26(4)：488-492.
[7] 马宏境，刘彬. 慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究[J]. 医学信息，2019，32(10)：50-52.
[8] 李新，温寅飞，满媛，等. 芦荟大黄素对白细胞介素-2引起大鼠T细胞增殖和细胞内Ca^{2+}浓度变化的影响[J]. 中草药，2010，41(12)：2027-2030.
[9] 方庭正，欧敏. 慢性阻塞性肺疾病的氧化/抗氧化失衡与抗氧化治疗[J]. 中国妇幼健康研究，2017，28(S1)：325-326.
[10] 王健，朱甲婧，孙嘉翊，等. 芦荟大黄素对便秘小鼠结肠肌电表达的影响[J]. 中国疗养医学，2020，29(1)：1-5.
[11] 张慧文，张玉，马超美. 原花青素的研究进展[J]. 食品科学，2015，36(5)：296-304.
[12] 陈建敏，宋强，杨拯，等. 原花青素对肢体缺血再灌注后大鼠肠黏膜屏障功能的保护作用[J]. 山西医科大学学报，2015，46(2)：132-135.
[13] 刘江涛，罗斌，贺小桃，等. 维生素E对暴露于高温及PM2.5中COPD大鼠呼吸系统的保护性作用[J]. 中国应用生理学杂志，2019，35(4)：293-297.
[14] YUAN L，LIANG CJ，DIAO XP，*et al*. Metabolism studies on hydroxygenkwanin and genkwanin in human liver microsomes by UHPLC-Q-TOF-MS[J]. Xenobiotica，2018，48(4)：332-341.
[15] 徐丹，徐新毅，葛正行，等. C-myc基因调控COPD大鼠气道重塑及对其干预的研究[J]. 贵州医药，2016，40(2)：139-142.
[16] AMJAD E，ASNAASHARI S，SOKOUTI B. The role of associated genes of Wnt signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. Gene Rep，2020，18：100582.
[17] KENT L，SMYTH L，CLAYTON C，*et al*. Cigarette smoke extract induced cytokine and chemokine gene expression changes in COPD macrophages[J]. Cytokine，2008，42(2)：205-216.
[18] SIMONS RL，LEI MK，CARTER S，*et al*. Inflammation mediates the effect of discrimination，religiosity，and friendship network on expression of the Tp53 cancer suppressor gene[J]. SSM - Population Health，2019，7：100389.
[19] ZUO H，CHEN C，MA L，*et al*. Caspase-8 knockdown suppresses apoptosis，while induces autophagy and chemo-sensitivity in non-small cell lung cancer cells[J]. Am J Transl Res，2020，12(10)：6478-6489.
[20] ERCAN S，ARINC S，YILMAZ SG，*et al*. Investigation of caspase 9 gene polymorphism in patients with non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res，2019，39(5)：2437-2441.
[21] GONG D，FERRELL JE Jr. The roles of cyclin A2，B1，and B2 in early and late mitotic events[J]. Mol Biol Cell，2010，21(18)：3149-3161.
[22] LEES E. Cyclin dependent kinase regulation[J]. Curr Opin Cell Biol，1995，7(6)：773-780.
[23] 袁牧，王昌留，王一斐，等. 超氧化物歧化酶的研究进展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志，2016，25(6)：550-558.
[24] XU YZ，WU HX，WU XJ，*et al*. GLCCI1 rs37973：a potential genetic predictor of therapeutic response to inhaled corticosteroids in Chinese asthma patients[J]. Medicine (Baltimore)，2017，96(52)：e9442.
[25] REDDY NM，POTTETI HR，VEGIRAJU S，*et al*. PI3K-AKT signaling via Nrf2 protects against Hyperoxia-Induced acute lung injury，but promotes inflammation Post-Injury independent of Nrf2 in mice[J]. PLoS One，2015，10(6)：e0129676.
[26] BOSSINK AWJ，DEEGE M，THIJSEN SFT. A possible role for epstein-barr virus infection in COPD?[J]. Eur Respir J，2008，32(5)：1411-1412; author reply 1413.
[27] CRUMPACKER CS. Invited commentary：human cytomegalovirus，inflammation，cardiovascular disease，and mortality[J]. Am J Epidemiol，2010，172(4)：372-374.
[28] BALDASSARRE G，NICOLOSO MS，SCHIAPPACASSI M，*et al*. Linking inflammation to cell cycle progression[J]. Curr Pharm Des，2004，10(14)：1653-1666.

（2021-05-25 收稿，2022-06-07 修回）