

## 基于网络药理学与分子对接探讨桑麻杏贝汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的机制研究

刘良善, 包志瑶, 施柳辉, 马明华, 年华, 王振伟

### Study on the potential mechanism of SMXBT in the treatment of AECOPD by network pharmacology and molecular docking

LIU Liangshan, BAO Zhiyao, SHI Lihui, MA Minghua, NIAN Hua, WANG Zhenwei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202311018>

#### 您可能感兴趣的其他文章

##### Articles you may be interested in

基于网络药理学和分子对接技术研究金芪清疏颗粒治疗社区获得性肺炎的潜在机制

Study on the potential mechanism of JQQSG for the treatment of CAP based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 471-478 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312014)

基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 479-486 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401073](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401073)

基于网络药理学与分子对接技术研究制痂酊治疗Ⅱ度烧伤的作用机制

The mechanism of Medicoscab tincture in the treatment of second-degree burns based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2025, 43(8): 377-382, 399 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202307014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202307014)

基于网络药理学探讨参苓白术散治疗肿瘤恶病质的作用机制

Molecular mechanism of Shenling Baizhu powder in treatment of cancer cachexia based on network pharmacology

药学实践与服务. 2025, 43(5): 242-250 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202208115](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202208115)

某二级医院稳定期慢性阻塞性肺疾病患者吸入治疗依从性及其影响因素

Study on the treatment compliance and influencing factors of inhalation therapy in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

药学实践与服务. 2025, 43(7): 362-366 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202204094](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202204094)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

## 基于网络药理学与分子对接探讨桑麻杏贝汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的机制研究

刘良善<sup>1</sup>, 包志瑶<sup>2</sup>, 施柳辉<sup>3</sup>, 马明华<sup>4</sup>, 年 华<sup>1</sup>, 王振伟<sup>1</sup> (1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海 200080; 2. 上海交通大学医学院呼吸病研究所 上海 200025; 3. 民航上海医院 上海 200336; 4. 上海市杨浦区中心医院 上海 200090)

**[摘要]** 目的 探讨桑麻杏贝汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的机制。方法 检索 TCMSP、TCMID 数据库中桑麻杏贝汤的活性成分, 利用 SwissTargetPrediction 数据库预测活性成分的靶点, 利用 GeneCards、OMIM 数据库检索 AECOPD 相关靶点; 构建药物-活性成分-靶点网络和蛋白相互作用网络, 利用 DAVID 数据库进行 GO 富集和 KEGG 通路富集分析, 通过 AutoDock Tools 软件进行分子对接, 动物实验进行验证。结果 得到桑麻杏贝汤活性成分 192 个, 预测 1 066 个靶点, 网络分析表明, 桑麻杏贝汤排名前 3 的活性成分为槲皮素、山柰酚、光甘草定, 治疗靶点前 3 为 TNF- $\alpha$ 、ALB、IL1B。GO 与 KEGG 分析表明, 主要通路为癌症通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路。分子对接表明, 光甘草定与 AKT1、IL1B、GFR、SRC, 槲皮素、山柰酚与 IL1B, 结合能均 $<-5$  kcal·mol。动物实验证明桑麻杏贝汤可通过抗炎、减少肺组织结构变化治疗 AECOPD, 并可降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 血清炎症水平。结论 桑麻杏贝汤可能作用于 AKT1、IL1B、EGFR、SRC 等靶点, 通过调控 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、癌症通路等作用途径减少 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 血清炎症水平, 改善肺组织结构与炎症反应实现对 AECOPD 的治疗作用。

**[关键词]** 桑麻杏贝汤; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 网络药理学; 分子对接; 炎症反应

**[文章编号]** 2097-2024(2026)00-0001-08

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202311018

## Study on the potential mechanism of SMXBT in the treatment of AECOPD by network pharmacology and molecular docking

LIU Liangshan<sup>1</sup>, BAO Zhiyao<sup>2</sup>, SHI Liuhui<sup>3</sup>, MA Minghua<sup>4</sup>, NIAN Hua<sup>1</sup>, WANG Zhenwei<sup>1</sup> (1. Yueyang Hospital of Integrative Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200080 China; 2. Institute of Respiratory Disease, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025 China; 3. Civil Aviation Shanghai Hospital, Shanghai 200336 China; 4. Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200090 China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the potential molecular mechanism of Sangma Xingbei Tang (SMXBT) in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** TCMSP and TCMID databases were searched for the active ingredients of SMXBT, the targets of the active ingredients were predicted by SwissTargetPrediction database, and the AECOPD-related targets were searched by GeneCards and OMIM databases; the drug-active ingredient-target network and protein interaction network were constructed, and the GO enrichment and KEGG pathway enrichment were analyzed by the DAVID database. The drug-active ingredient-target network and protein interaction network were constructed, and the GO enrichment and KEGG pathway enrichment were analyzed by DAVID database, and molecular docking was performed by AutoDock Tools software. Animal experiments were conducted for validation. **Results** 192 active ingredients were obtained and 1 066 targets were predicted in SMXBT. Network analysis showed that the top 3 active ingredients in SMXBT were quercetin, kaempferol, and glycyrrhizin, and the top 3 therapeutic targets were TNF, ALB, and IL1B, etc. The GO analysis and KEGG showed that the main pathways were the cancer pathway, the MAPK signaling pathway, and the PI3K-Akt signaling pathway. Molecular docking showed that the binding energies of glycyrrhizin and AKT1, IL1B, GFR, SRC, and quercetin and kaempferol and IL1B were all  $<-5$  kcal·mol. Animal experiments showed that Sangma Xingbei Decoction could treat AECOPD by anti-inflammatory

**[基金项目]** 虹口区“国医强优”三年行动计划(HKGYQYXM-2022-39); 金芪清疏方治疗社区获得性肺炎(风温肺热)的新药临床前研究(23S21900700); Shanghai Municipal Science and Technology Major Project(ZD2021CY001); 上海市医院中药制剂产业化转化协同创新中心项目

**[作者简介]** 刘良善, 在读研究生, 研究方向: 中西医结合治疗慢阻肺, Email: lls6232023@163.com

**[通信作者]** 马明华, 硕士, 主任药师, 研究方向: 临床药学与医院药学, Email: njmmh@126.com; 王振伟, 博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗肺系疾病, Email: luckytcm@126.com

effects and reduce changes in lung tissue structure. Additionally, it could lower the serum inflammatory levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-8. **Conclusion** SMXBT may act on the targets of AKT1, IL1B, EGFR, SRC, etc., reduce the serum inflammation levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, and improve the lung tissue structure and inflammatory response to achieve the therapeutic effect on AECOPD through the modulation of the PI3K/Akt signaling pathway, the MAPK signaling pathway, the cancer pathway, and other pathways of action.

**[Key words]** SMXBT; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Network pharmacology; Molecular docking; inflammatory

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)是一种急性事件,慢阻肺患者呼吸困难和(或)咳嗽、咳痰症状加重,症状恶化发生在 14 d 内,可能伴有呼吸急促和(或)心动过速,通常是因为呼吸道感染、空气污染造成局部或全身炎症反应加重,或者因损伤气道的其他原因所致<sup>[1]</sup>。近年来,嗜酸粒细胞对 AECOPD 的影响受到关注<sup>[2]</sup>。由于慢阻肺的高异质性,现缺乏 AECOPD 特定生物标志物<sup>[3]</sup>。目前,针对 AECOPD 的特异性药物治疗没有取得实质性的进展,仍集中在抗菌药、支气管舒张剂和糖皮质激素等<sup>[4]</sup>。桑麻杏贝汤是江南何氏第 29 世传人何新慧教授的临床常用方,它由桑白皮、麻黄、杏仁、浙贝母、黄芩、黄连、厚朴、川芎、紫菀、款冬、生甘草等 11 味药组成,具有清肺降气、祛湿化痰之效。现代药理学研究表明<sup>[5-6]</sup>,方中所用诸药具有化痰、平喘、抗炎、清除自由基、增强体液免疫、改善微循环等多种功效。可从桑麻杏贝汤中提取到光甘草定,研究表明光甘草定的抗炎和抗癌活性可能与抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路有关<sup>[7]</sup>。AECOPD 多伴有全身炎症反应加重,因此笔者认为桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 可能具有一定效果。本研究运用网络药理学、分子对接技术结合动物实验,探讨并验证桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 的潜在靶点和相关信号通路。

## 1 材料与方法

### 1.1 桑麻杏贝汤成分及靶点的获取

本研究利用 TCMSP 数据库(<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>),以麻黄、杏仁、浙贝母、紫菀、款冬、厚朴、川芎、甘草、黄芩、前胡为关键词检索药物成分,设置口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、药物类药性(DL) $\geq 0.18$ ,其他参数为默认值,进行药物成分筛选;TCMID 数据库 [TCM-ID(bidd.group)] 补充了桑白皮的药物成分。最终获取桑麻杏贝汤的活性成分,并通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取活性成分 SMILE 号。PubChem 数据库汇总未能检索的

活性成分,通过 TCMSP 平台下载相关活性成分的 mol2 文件,在 novopro 平台(<https://novopro.cn/tools/mol2smiles.html>)将 mol2 文件转换为 SMILE 号。将活性成分的 SMILE 号导入 SwissADME 数据库(<http://www.swissadme.ch/>)进行筛选后,导入 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)中获取各个化学成分的预测作用靶点,物种参数设置为 Homosapiens,置信度阈值 Probability $>0$ 。

### 1.2 AECOPD 靶点的获取

以“Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease”为检索词,种属选择“Homo sapiens”,从 OMIM(<https://www.omim.org/>)与 Gene Cards(<https://www.genecards.org/>)2 个数据库中检索 AECOPD 的相关靶点。

### 1.3 网络构建

将桑麻杏贝汤活性成分的预测靶点与 AECOPD 相关靶点通过 JVEEN(<http://www.bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn/example.html>)进行映射,获得桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 的潜在靶点。利用 Cytoscape 3.8.2 软件构建桑麻杏贝汤的潜在靶点网络。利用 String 平台(<https://cn.string-db.org>)构建桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 的蛋白相互作用网络。再利用 Cytoscape 软件的“Centiscape 2.2”插件对 PPI 网络进行拓扑分析,根据度中心性(Degree)、介数中心性(Betweenness)、接近中心性(Closeness)筛选出该网络的关键靶点,按 Betweenness 值进行排序,得出前 10 位靶点为核心靶点,并通过 Cytoscape 3.8.2 进行可视化分析。

### 1.4 GO 分析与 KEGG 通路分析

将 1.3 中得到的桑麻杏贝汤-AECOPD 关键靶点的 137 个基因导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),基因列表中,选择“OFFICIAL-GENE-SYMBOL”,选定物种为“Homo sapiens”,进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析,设置  $P < 0.05$ ,根据基因比率值进行降序得到桑麻杏贝汤有效化合物作用靶点的主要生物过程(BP)、细胞组分(CC)、



分子功能(MF), 以及其与 AECOPD 密切相关的通路, 利用微生信([https://www.bioinformatics.com.cn/plot\\_basic\\_gopathway\\_enrichment\\_bubbleplot\\_081](https://www.bioinformatics.com.cn/plot_basic_gopathway_enrichment_bubbleplot_081))制作富集气泡图, 进行可视化分析。

### 1.5 分子对接

将核心药物成分与主要靶点进行分子对接验证。从 TCMSP 数据库查询核心药物成分, 并保存为 mol2 格式。从 PDB 数据库下载核心靶点的 3D 结构, 保存为 PDB 格式, 使用 PyMol2.3.0 软件去除蛋白结构的水分子和小分子配体, 导入 AutoDockTools1.4.3 软件进行加氢等预处理。将活性成分和靶点蛋白均转换成 pdbqt 格式文件, 运行 AutoDockTools1.4.3 对活性成分和靶点蛋白分别进行对接。最后使用 PyMol2.3.0 进行可视化。

### 1.6 动物实验

#### 1.6.1 实验动物

于上海斯莱克实验动物有限公司选购 SPF 级 SD 大鼠 38 只, 雌雄各半, 雌鼠体重约  $255 \pm 19$  g, 雄鼠体重约  $337 \pm 28$  g。置于上海纪宁实业有限公司 SPF 级实验动物中心常规饲养。

#### 1.6.2 实验药物与试剂

本实验中采用何新慧教授的经验方——桑麻杏贝汤(浙贝母: 蜜紫菀: 炙款冬花; 川芎; 杏仁: 制厚朴; 炙麻黄: 黄芩; 桑白皮: 前胡: 生甘草=9: 15: 15: 10: 9: 10: 6: 15: 15: 10: 6)。各药物经生药鉴定, 由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中药房提供, 通过水煎煮、过滤制成。大鼠用药量通过公式  $D1: D2=R1: R2$ (D: 剂量, R: 体表面积)估算, 约为每天 1.8 g 生药/ml 药液, 该剂量相当于成人正常临床日服量的 6 倍。石蜡(批号 69018961)、甲醛(批号 10010018)、二甲苯(批号 10023418)、无水乙醇(批号 10092680)、氨水(批号 10002118)均购自上海国药集团。苏木素(批号 714094)、伊红(批号 BA4099)购自 BASO 公司。中性树脂(批号 G8590), 购自北京索莱宝公司。IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  酶联免疫吸附测定试剂盒, 均购自上海纪宁实业有限公司, 香烟, 散花牌, 购自河南中烟工业有限公司。

#### 1.6.3 实验仪器

ECLIPSE Ni 正置显微镜、DS-Ri2 显微图象分析系统(NIKON 公司), P2、P10、P20、P100、P200、P1 000 移液器(吉尔森 P 型移液器公司), DHG-9023A 恒温烘箱(上海恒一科学仪器有限公司), SQ2125 石蜡切片机、PPT HK-21B 摊片机(徕克公司), 16#灌胃针(中科生命), H1850R 离心机(湘仪

集团)。

#### 1.6.4 实验方法

将 38 只 SPF 级 SD 大鼠先进行 1 周的适应性饲养, 后将大鼠按雌雄随机分为对照组(12 只)和造模组(26 只)。其中造模组有 1 只雄鼠和 1 只雌鼠于造模过程中死亡, 故最终对照组、模型组、治疗组大鼠均为 12 只, 雌雄各半。用烟熏法构建大鼠 AECOPD 模型<sup>[8]</sup>。对照组: 正常饲养, 无任何干预措施。模型组: 按照烟熏法造模, 模拟慢性阻塞性肺疾病急性发作患者群, 无其他干预措施。治疗组: 按照烟熏法造模, 模拟烟熏后慢性阻塞性肺疾病急性发作患者群, 造模完成后以桑麻杏贝汤灌胃, 每日 1 次, 连续 14 天, 实验前后观察大鼠活动。

对肺组织进行切割后将病理切片固定于福尔马林(浓度为 10%)中, 时长为 48 h, 接着按序行常规乙醇梯度脱水、透明、浸蜡、包埋、切片及 HE 染色等操作, 最后在显微镜下观察大鼠肺组织的病理改变并拍照存档。取大鼠腹主动脉的血液置于血清分离管中, 经静置、离心等操作, 获得上清。未使用的上清低温保存, 若出现上清融化则不再使用并进行相应处理。主要测定大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 的浓度。

#### 1.6.5 统计学处理

实验数据采用 SPSS26.0 软件进行处理, 首先对数据进行正态分布检验与方差齐性检验, 若满足正态分布与方差齐性则使用单因素方差分析检验 3 组指标是否具有统计学意义, 用图基法与邓尼特法进行组间比较。若不满足方差齐性或正态分布, 则采用非参数检验, 曼-惠特尼 U 检验进行组间比较。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 成分及靶点的获取结果

桑麻杏贝汤在 TCMSP 平台以  $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$ , 作为筛选条件, 再结合 TCMID 数据库, 桑白皮 15 个, 杏仁 10 个, 浙贝母 4 个, 紫菀 12 个, 川芎 4 个, 甘草 85 个, 厚朴 2 个, 黄芩 29 个, 款冬 16 个, 麻黄 16 个, 前胡 18 个, 在 SwissADME 数据库中进行 Pharmacokinetics 与 Druglikeness 筛选后, 共得到桑麻杏贝汤活性成分 192 个, 通过 SwissTargetPrediction 数据库预测相应作用靶点, 删去重复值共得到 1 066 个作用靶点。通过 Cytoscape 3.8.2 软件将活性成分-靶点进行可视化, 得到“药物-活性成分-靶点”相互作用网络。该网络共有 1 253 个节点, 15 304 条边。Degree 值越

高,作用关系越密切,作用越明显,按 Degree 值排序,得出排名前 5 的成份为:槲皮素(querctetin, J1),山柰酚(kaempferol, F1),光甘草定(Glabridin, A4),异鼠李素(isorhamnetin, A6),木樨草素(luteolin, A7)。详见图 1、表 1。

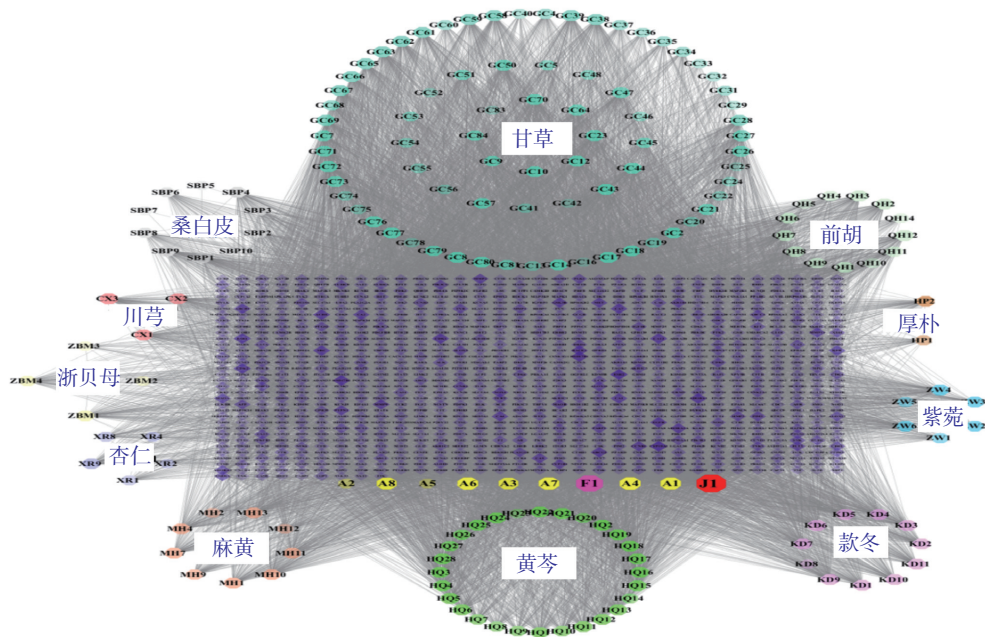


图 1 桑麻杏贝汤“活性成分-靶点”相互作用网络

表 1 成分靶点网络度值排名前 5 的成分

序号	编号	MOI-ID	化合物	所属中药	介数中心性	接近中心性	度值
1	J1	MOL000098	槲皮素	甘草、款冬、麻黄、紫菀、前胡	0.003 196	0.371 734	515
2	F1	MOL000422	山柰酚	甘草、款冬、麻黄、紫菀	0.003 007	0.371 513	414
3	A4	MOL004908	光甘草定	甘草、杏仁	0.011 172	0.372 397	217
4	A6	MOL000354	异鼠李素	甘草、紫菀	0.002 683	0.371 073	206
5	A7	MOL000006	木樨草素	麻黄、紫菀	0.002 873	0.370 853	206

MOI-ID: TCMSP中分子编号

2.2 疾病靶点获取结果

以“Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease”为检索词从 OMIM、GeneCards (score>45.77)2 个数据库,分别得到 491、485 个疾病靶点,删去重复值后共得到 945 个 AECOPD 相关靶点。

2.3 治疗靶点获取结果

将 1 066 个桑麻杏贝汤活性成分作用靶点与 945 个 AECOPD 相关靶点进行映射,得到 137 个共同靶点,绘制 VEEN 图,这些靶点被认为是桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 的潜在靶点(见图 2)。

2.4 PPI 蛋白相互作用结果

将 137 个作用靶点导入 STRING,构建 PPI 网络。利用 Centiscape 2.2 软件分析,根据 Betweenness unDir>108.482, Closeness unDir>0.004, Degree unDir>76.905,筛选出关键靶点 36 个。利用

Cytoscape 3.8.2 进行可视化分析。面积越大、颜色越亮,代表介数中心性值越高,而介数中心性越高,该靶点与其他靶点的相关性越明显,在网络中越重要。经分析得出,排名前 10 的靶点为: TNF、ALB、IL1B、AKT1、SRC、EGFR、APP、NFKB1、ESR1、TP53,这 10 个蛋白在网络中与作用靶点关联密切,与其他靶点的相关性明显,在整个调节网

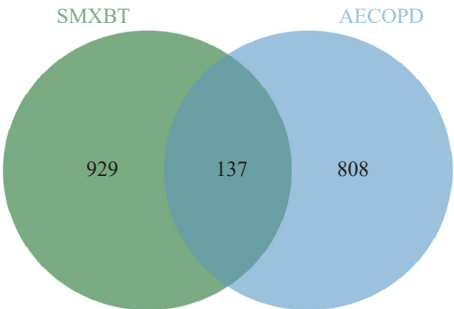


图 2 桑麻杏贝汤与 AECOPD 的交汇图

络中起到枢纽作用,可能是桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 的核心靶点。详见图 3、表 2。

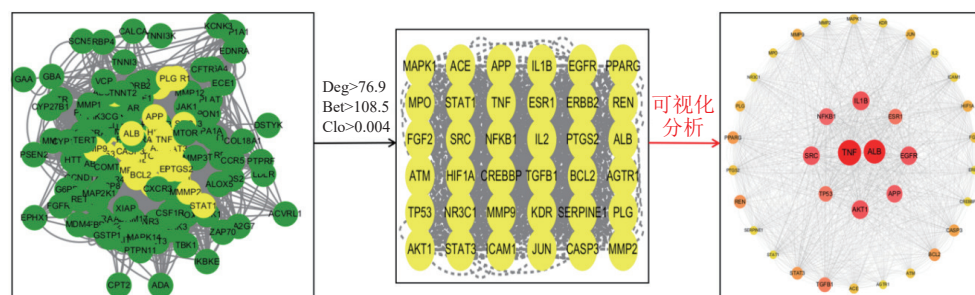


图 3 桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 核心靶点路径

表 2 PPI 网络介数中心性值排名前 10 位

序号	靶基因	介数中心性	接近中心性	度值
1	TNF	904.24	0.0059	210
2	ALB	832.62	0.0057	196
3	IL1B	603.06	0.0056	186
4	AKT1	593.25	0.0057	198
5	SRC	586.63	0.0053	172
6	EGFR	586.26	0.0055	184
7	APP	541.87	0.0049	136
8	NFKB1	500.23	0.0052	164
9	ESR1	444.12	0.0051	160
10	TP53	443.89	0.0055	182

TNF: 肿瘤坏死因子, ALB: 白蛋白, IL1B: 白细胞介素, AKT1: 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1, SRC: 酪氨酸专一性蛋白激酶, EGFR: 表皮生长因子受体, APP: 人类基因名, NFKB1: 核因子活化B细胞κ轻链增强子1, ESR1: 雌激素受体 1, TP53: 抑癌基因

## 2.5 GO 富集分析与 KEGG 通路分析结果

通过 David 平台对 36 个核心靶点进行 GO 富集分析与 KEGG 通路分析。GO 富集分析包括生物过程、细胞组分和分子功能,结果显示,共有 602 个生物过程、86 个细胞组分、111 个分子功能显示富集。据  $P$  值 $<0.05$  进行筛选后排序,选择前 10 的结果。GO 富集分析主要涉及在信号传导、负向调控凋亡过程、RNA 聚合酶 II 启动子的转录正调控、基因表达的正向调控等生物过程,细胞膜、细胞质、细胞核、细胞质基质等细胞组分,蛋白结合、相同蛋白结合、ATP 结合、金属离子结合等分子功能,用 Bioinformatics(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)制作富集气泡图。通过 David 平台对 36 个核心靶点进行 KEGG 通路分析,共富集到 149 条信号通路,选择 KEGG 通路富集分析中与 AECOPD 密切相关的前 10 条,用 Bioinformatics(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)制作富集气泡图。通路主要是癌症通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路。详见表 3、图 4。

## 2.6 分子对接结果

将 2.4 中筛选得到部分核心靶点(TNF、AKT1、ALB、IL1B、EGFR、TP53、SRC)与 2.1 中筛选得

表 3 桑麻杏贝汤-AECOPD 交集靶点 GO 与 KEGG 通路富集分析

信号通路名称	位于该信号通路的基因数/136(%)	P 值	位于该信号通路的基因数
癌症通路	41.18	$<0.01$	56
MAPK 信号通路	23.53	$<0.01$	32
PI3K-Akt 信号通路	22.06	$<0.01$	30
卡波西肉瘤相关的疱疹病毒感染	21.32	$<0.01$	29
脂质和动脉粥样硬化	20.59	$<0.01$	28
乙肝	19.85	$<0.01$	27
癌症中的小分子	19.12	$<0.01$	26
AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用	18.38	$<0.01$	25
蛋白多糖在癌症中的作用	18.38	$<0.01$	25
化学致癌作用-受体激活	18.38	$<0.01$	25

到的部分核心成分(J1 槲皮素、F1 山柰酚、A4 光甘草定)进行分子对接。一般认为结合能 $<0$  表明配体分子可以与受体分子自发结合,结合能 $<-5$  kcal·mol 则表示具有较好的结合能力。据此得到 6 组有较好结合能力的结果,AKT1-1unq 与光甘草定结合能为 $-5.06$ , IL1B-5r8m 与槲皮素结合能为 $-6.51$ , IL1B-5r8m 与山柰酚结合能为 $-5.22$ , IL1B-5r8m 与光甘草定结合能为 $-6.98$ , EGFR-3g5v 与光甘草定结合能为 $-5.08$ , SRC-4k11 与光甘草定结合能为 $-5.18$ 。以上结果证明,桑麻杏贝汤主要成分可对核心靶点发挥调控作用。具体见表 4、图 5。

## 2.7 动物实验结果

### 2.7.1 大鼠肺组织形态表现

对照组大鼠肺组织显示正常的组织结构,没有明显的炎症细胞浸润或组织损伤。模型组细胞排列无序,存在大量的炎症细胞,组织结构遭到严重破坏。治疗组显示炎症反应减轻,炎症细胞数量减少,组织结构得到一定恢复。与模型组相比,治疗



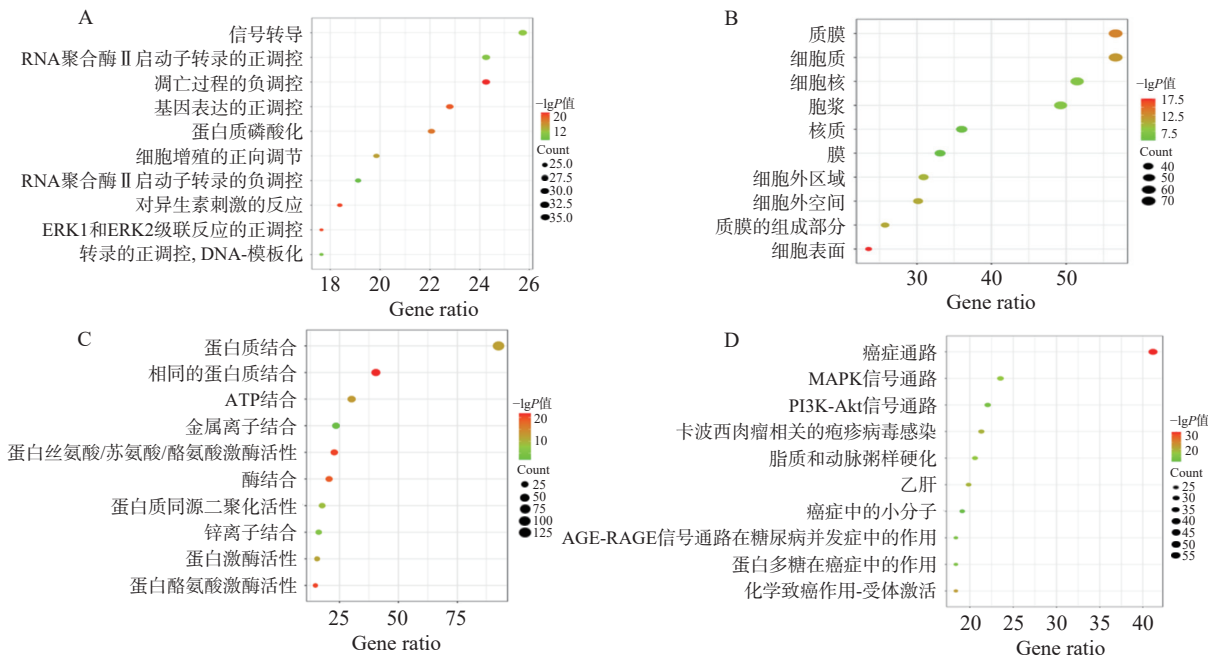


图 4 桑麻杏贝汤-AECOPD 交集靶点 GO 与 KEGG 通路富集分析  
A.生物过程;B.细胞组分;C.分子功能;D.KEGG 通路

表 4 桑麻杏贝汤主要成分与核心靶点对接结果

图片编号	受体蛋白	受体蛋白	主要成分	结合所需能量(kcal·mol)
A	AKT1	1unq	光甘草定	-5.06
B	IL1B	5r8m	槲皮素	-6.51
C	IL1B	5r8m	山柰酚	-5.22
D	IL1B	5r8m	光甘草定	-6.98
E	EGFR	3g5v	光甘草定	-5.08
F	SRC	4k11	光甘草定	-5.18

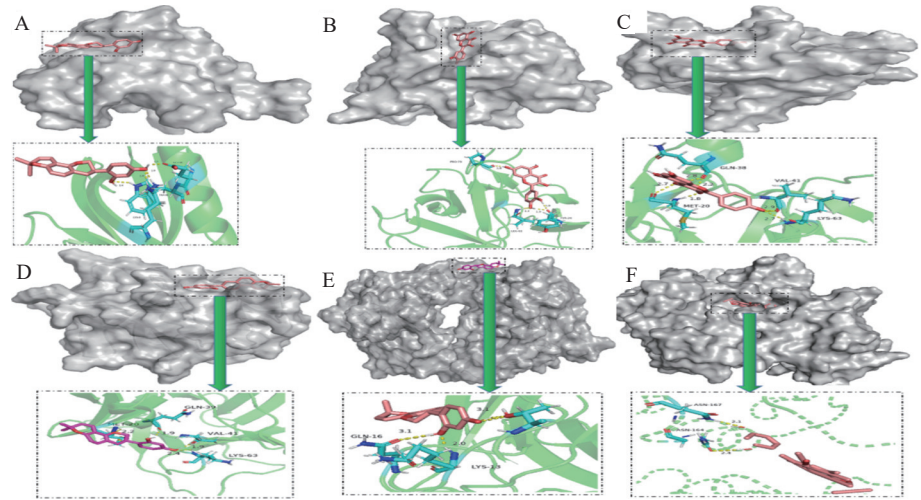


图 5 桑麻杏贝汤与核心靶点分子对接结果

A. AKT1-光甘草定;B. IL1B-槲皮素;C. IL1B-山柰酚;D. IL1B-光甘草定;E. EGFR-光甘草定;F. SRC-光甘草定

组的组织损伤有所减轻,反映出桑麻杏贝汤的治疗效果。详见图 6。桑麻杏贝汤在治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期方面显示出积极的效果,能够减轻炎症反应,改善组织结构,可能通过抑制成纤维化,缓解气道重塑,提高肺功能。

2.7.2 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平比较

通过分析得出,本实验数据满足正态分布与方差齐性,故采用单因素方差分析检验 3 组指标是否具有统计学意义,用图基法与邓尼特法进行组间比较。结果表明模型组中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、

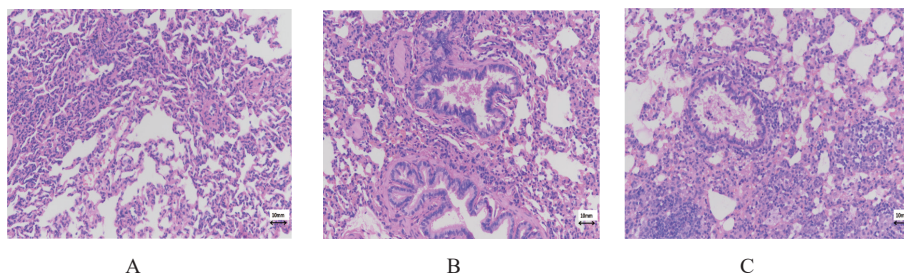


图 6 不同分组大鼠肺组织形态表现 (HE 染色,  $\times 200 \mu\text{m}$ )

A. 对照组大鼠肺组织形态; B. 模型组大鼠肺组织形态; C. 治疗组大鼠肺组织形态

IL-8 水平皆明显高于对照组, 具有显著的统计学意义 ( $P < 0.01$ )。治疗组中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平显著低于模型组, 但仍高于对照组, 具有显著的统计学意义 ( $P < 0.01$ )。表明桑麻杏贝汤确实可以降低 AECOPD 患者血清中的炎症水平。具体见表 5。

表 5 不同分组大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平

组别	大鼠数量 (n)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
对照组	12	51.81 $\pm$ 19.14	33.24 $\pm$ 8.16	17.22 $\pm$ 3.92
模型组	12	190.46 $\pm$ 60.66 <sup>#</sup>	101.21 $\pm$ 19.13 <sup>#</sup>	41.36 $\pm$ 8.61 <sup>#</sup>
治疗组	12	93.85 $\pm$ 13.94 <sup>##</sup>	63.70 $\pm$ 13.97 <sup>##</sup>	26.63 $\pm$ 7.31 <sup>##</sup>

#模型组与对照组比较,  $P < 0.01$ , ##治疗组与模型组比较,  $P < 0.01$ ,  $n = 12$ 。

### 3 讨论

AECOPD 通常是因为呼吸道感染、空气污染造成局部或全身炎症反应加重, 或者因损伤气道的其他原因所致<sup>[1]</sup>。慢阻肺在中医学中多以肺胀治之, 由于多种慢性肺系疾病反复发作, 未曾有效治疗, 而导致肺气胀满, 失于宣肃。AECOPD 以肺胀的痰热壅肺证居多, 笔者亦是以此痰热壅肺展开讨论。肺胀在中医内科学中, 多用清肺化痰、降逆平喘之法, 以桑白皮汤治之。桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 与之有相似之处, 但在桑白皮汤的基础上增强了祛湿与止咳之效。桑麻杏贝汤由桑白皮、杏仁、浙贝母、紫菀、川芎、甘草、厚朴、黄芩、款冬、麻黄、前胡 11 种药物组成。经网络药理学分析, 排名前 5 的成分为: 槲皮素 (J1, 为甘草、款冬、麻黄、紫菀、前胡 5 种药物共有); 山柰酚 (F1, 为甘草、款冬、麻黄、紫菀 4 种药物共有); 光甘草定 (A4, 为甘草、杏仁共有), 异鼠李素 (A6, 为甘草、紫菀共有), 木樨草素 (A7, 为麻黄、紫菀共有)。桑麻杏贝汤治疗 AECOPD 主要通过癌症通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路。通过核心成分 (槲皮素、山柰酚、光甘草定) 作用于核心靶点 (AKT1、IL1B、EGFR、SRC) 产生治疗作用。

AKT1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶的亚型。Galli, S. 等<sup>[9]</sup>认为中性粒细胞经历细胞凋亡, 对于清除致病因素和炎症消退至关重要, 而激活 AKT1 能够将中性粒细胞从细胞凋亡转变为 NETosis, 是中性粒细胞中一种独特类型的细胞死亡的表现, 从而增强炎症, 造成组织损伤和肺功能下降。低分子量透明质酸 (LMMHA) 激活 PI3K/Akt1 途径, 上调抗凋亡蛋白 Mcl-1 的表达并抑制半胱天冬酶-3 的活化, 从而抑制中性粒细胞凋亡引发的肺部炎症<sup>[10]</sup>。分子对接结果显示, 光甘草定可以作用于 AKT1 靶点, 推测光甘草定可能具有与 LMMHA 相似的效果, 激活 PI3K/Akt 通路, 因此也可能对治疗 AECOPD 产生效果。有研究发现 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 与 PI3K/Akt 通路密切相关, 可减低炎症反应<sup>[11]</sup>、抗肿瘤<sup>[12]</sup>、抑制细胞成纤维化<sup>[13]</sup>。动物实验验证桑麻杏贝汤可以降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平, 故桑麻杏贝汤可能通过抑制 PI3K/Akt 通路抑制炎症治疗 AECOPD。

光甘草定是甘草疏水部分中的主要类黄酮之一, 光甘草定减少了 HKF 细胞中胶原蛋白的产生, 并通过减弱 PI3K /Akt 和 TGF $\beta$ 1/SMAD 途径的表达对瘢痕疙瘩起治疗作用<sup>[14]</sup>。FAK 和 SRC 均可在培养的正常皮肤来源成纤维细胞中的 TGF- $\beta$ 1 刺激下被激活<sup>[15]</sup>。因此光甘草定可能通过减弱 TGF $\beta$ 1 途径, 减少对 SRC 的激活。SRC 和 SRC 家族蛋白激酶是在细胞形态、运动、增殖和存活中起关键作用的原癌基因<sup>[16]</sup>。原癌基因如果发生突变, 具有诱导肿瘤转化的潜力, 转化为癌基因的过程称为激活<sup>[17]</sup>。故得出光甘草定可能减少 SRC 的激活降低原癌基因基因的突变, 通过癌症通路产生疗效。人表皮生长因子受体 (EGFR/HER) 酪氨酸激酶的过度表达与肿瘤的病因、进展和不良预后相关, 人类癌症中也经常观察到它们的激活<sup>[18]</sup>, 研究认为 EGFR 是癌症治疗中一个有希望的靶标<sup>[19]</sup>。光甘草定的抗炎和抗癌活性可能与抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路有关<sup>[7]</sup>。研究发现 IL1B 在 COPD 小气道上皮



细胞中显著上调,并提出 IL1B 是 COPD 气道炎症的新参与者<sup>[20]</sup>。在分子对接过程中,光甘草定、槲皮素、山柰酚 3 种成分均与 IL1B 有较好的结合度,因此笔者认为 IL1B 可作为治疗 AECOPD 的可能靶点。根据大鼠病理实验验证,桑麻杏贝汤可通过抑制气道炎症对 AECOPD 起到治疗作用。

综上所述,本研究表明桑麻杏贝汤可能作用于 AKT1、IL1B、EGFR、SRC 等靶点,能一定程度上减缓炎症、抑制癌症,并对肺部的纤维细胞具有一定的治疗作用。通过实验验证,发现桑麻杏贝汤可通过抗炎、改善肺组织的结构治疗 AECOPD,可以降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 血清炎症水平,其机制可能与抑制 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路有关。

### 【参考文献】

- [1] Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(2023 report)[EB/OL]. <http://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [2] BAFADHEL M, MCKENNA S, TERRY S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(6): 662-671.
- [3] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(2023 年修订版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2023, 43(2): 132-149.
- [4] AARON S D. Management and prevention of exacerbations of COPD[J]. *BMJ*, 2014, 349: g5237.
- [5] 景王慧, 吴文进, 燕茹, 等. 归肺经中药桑白皮的化学、药理与药代动力学研究进展 [J]. *世界中医药*, 2014, 9(1): 109-112,116.
- [6] 李德顺, 李亚清. 定喘汤及其拆方治疗哮喘药理作用实验研究 [J]. *天津中医学院学报*, 2003(1): 16-18.
- [7] ZHANG J H, WU X H, ZHONG B Y, et al. Review on the diverse biological effects of glabridin[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 15-37.
- [8] 张迪, 夏艺, 范丽, 刘士远, 管宇. 慢性阻塞性肺疾病大鼠模型的建立与评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(02): 230-235.
- [9] GALLI S J, BORREGAARD N, WYNN T A. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(11): 1035-1044.
- [10] ZHAO H, MA Y T, ZHANG L F. Low-molecular-mass hyaluronan induces pulmonary inflammation by up-regulation of Mcl-1 to inhibit neutrophil apoptosis via PI3K/Akt1 pathway[J]. *Immunology*, 2018, 155(3): 387-395.
- [11] 陈玉文, 李诗琪, 黄小鹏, 等. 基于 IL-6/STAT3、PI3K/Akt 通路探讨汉黄芩素对 LPS 诱导的 THP1 巨噬细胞炎症模型的影响 [J]. *中药材*, 2022, 45(07): 1721-1725.
- [12] 咎慧, 王昌高, 张东艳, 等. IL-8 通过激活 PI3K/AKT 通路促进结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. *现代免疫学*, 2020, 40(02): 137-141.
- [13] 叶欣园, 沈焱, 鲍荣华, 等. 金天格含药血清调控 PI3K/Akt 通路抑制 TNF- $\alpha$  刺激的成纤维样滑膜细胞功能的机制 [J/OL]. *中国中药杂志*, 1-10. 2025-06-11.
- [14] ZHANG Q, QIAN D, TANG D D, et al. Glabridin from *Glycyrrhiza glabra* possesses a therapeutic role against keloid via attenuating PI3K/Akt and transforming growth factor- $\beta$ 1/SMAD signaling pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(35): 10782-10793.
- [15] SU L L, LI X D, WU X, et al. Simultaneous deactivation of FAK and Src improves the pathology of hypertrophic scar[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26023.
- [16] ROSKOSKI R Jr. Src protein-tyrosine kinase structure and regulation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 324(4): 1155-1164.
- [17] TORRY D S, COOPER G M. Proto-oncogenes in development and cancer[J]. *Am J Reprod Immunol*, 1991, 25(3): 129-132.
- [18] WANG C, GAO H, DONG J, et al. Insight into the medicinal chemistry of EGFR and HER-2 inhibitors[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(11): 1336-1350.
- [19] OHMORI T, YAMAOKA T, ANDO K, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 792.
- [20] YI G, LIANG M, LI M, et al. A large lung gene expression study identifying IL1B as a novel player in airway inflammation in COPD airway epithelial cells[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(6): 539-551.

[收稿日期] 2023-11-09 [修回日期] 2025-06-27  
[本文编辑] 崔俐俊