

# 基于网络药理学和分子对接的金振口服液治疗 支气管炎的作用机制研究<sup>Δ</sup>

朱青山<sup>1\*</sup>, 翟弋焱<sup>2</sup>, 刘江莹<sup>2</sup>, 吴嘉瑞<sup>2#</sup> (1. 北京中医药大学管理学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029)

中图分类号 R96; R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)10-1163-08

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.10.003



**摘要** 目的: 通过网络药理学和分子对接的方法研究金振口服液治疗支气管炎的作用机制。方法: 利用中药系统药理学数据库与分析平台对金振口服液中各中药的活性成分及作用靶点进行筛选, 其中山羊角还采用了 Swiss ADME 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库进行成分筛选和靶点预测, 并与 GeneCards 数据库检索支气管炎疾病得到的相关靶点取交集, 获得金振口服液治疗支气管炎的作用靶点; 使用 Cytoscape 3.10.2 软件分别构建金振口服液成分-靶点网络、金振口服液治疗支气管炎疾病的活性成分-疾病靶点网络; 对获得的金振口服液治疗支气管炎的作用靶点, 运用 STRING 数据库在线平台及 Cytoscape 3.10.2 软件构建蛋白-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并使用 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析; 利用 AutoDockTools 1.5.7 软件进行分子对接验证。结果: 筛选得到金振口服液中活性成分 169 个, 对应作用靶点 477 个, 活性成分作用靶点与支气管炎相关靶点的交集靶点 154 个。槲皮素、2'-脱氧肌苷、山柰酚等是金振口服液治疗支气管炎疾病的关键活性成分, 白细胞介素 (IL) 6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤蛋白 p53 (TP53) 等是治疗过程中的关键靶点。GO 分析获得 832 条功能条目, 涉及对外源性刺激的反应、细胞凋亡过程的负调控等生物过程, 细胞外空间、细胞外泌体等细胞组分, 以及酶结合、蛋白质同源二聚化活性等分子功能。KEGG 分析获得 173 条通路, 涉及脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化等通路。分子对接结果显示, 主要活性成分与核心靶点具有较好的结合活性。结论: 金振口服液治疗支气管炎具有多成分、多靶点、多通路的作用优势特点, 可能通过槲皮素、2'-脱氧肌苷、山柰酚等活性物质, 作用于 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TP53 等靶点发挥治疗效果, 为进一步探究金振口服液治疗支气管炎的复杂作用机制提供了一定的客观理论依据。

**关键词** 网络药理学; 分子对接; 金振口服液; 支气管炎; 机制

## Mechanism of Jinzhen Oral Liquid in the Treatment of Bronchitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking<sup>Δ</sup>

ZHU Qingshan<sup>1</sup>, ZHAI Yiyang<sup>2</sup>, LIU Jiangying<sup>2</sup>, WU Jiarui<sup>2</sup> (1. School of Management, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To study the mechanism of Jinzhen oral liquid in the treatment of bronchitis by means of network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** The active components and target of traditional Chinese medicines in Jinzhen oral liquid were screened by traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, among which the goat horn was also screened by using the Swiss ADME database and the Swiss Target Prediction database for component screening and target prediction. The target of Jinzhen oral liquid in the treatment of bronchitis was obtained by intersections with the related targets of bronchitis disease retrieved from GeneCards database. Cytoscape 3.10.2 software was used to construct the component-target network of Jinzhen oral liquid and the active component-target network of Jinzhen oral liquid in the treatment of bronchitis. The protein-protein interaction (PPI) network of Jinzhen oral liquid was constructed by using STRING database online platform and Cytoscape 3.10.2 software. The gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomics (KEGG) were analyzed by using DAVID database. The molecular docking was verified by AutoDockTools 1.5.7 software. **RESULTS:** Totally 169 active components in Jinzhen oral liquid were selected, with 477 corresponding targets and 154 intersection targets between active components and bronchitis-related targets. The network diagram showed that quercetin, 2'-deoxyinosine and kaempferol were the key active components of Jinzhen oral liquid in the treatment of

<sup>Δ</sup> 基金项目: 国家中医药管理局高水平重点学科建设项目 (No. zyyzdxk-2023257)

\* 在读本科生。研究方向: 大数据管理与应用。E-mail: 20220423029@bucm.edu.cn

# 通信作者: 教授, 博士生导师。研究方向: 中成药上市后再评价研究。E-mail: exogamy@163.com

bronchitis, and interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$  and tumor protein p53 (TP53) were the key targets in the treatment process. GO analysis obtained 832 functional items, including biological processes such as response to xenobiotic stimulus, negative regulation of apoptotic process, cell component such as extracellular space and exosomes, and molecular functions such as enzyme binding and protein homodimerization activity. KEGG analysis obtained 173 pathways, including lipid and atherosclerosis, fluid shear stress and atherosclerosis. Results of molecular docking showed that the main active components had good binding activity with the core target. CONCLUSIONS: Jinzhen oral liquid has the advantages of multi-component, multi-target and multi-pathway action in the treatment of bronchitis, which may act on IL-6, IL-1 $\beta$ , TP53 and other targets through quercetin, 2'-deoxyinosine, kaempferol, and other active substances, providing objective theoretical basis for further exploring the complex mechanism of Jinzhen oral liquid in the treatment of bronchitis.

**KEYWORDS** Network pharmacology; Molecular docking; Jinzhen oral liquid; Bronchitis; Mechanism

支气管炎是由于生物或非生物因素引起的支气管黏膜及其周围组织的急性或慢性非特异性炎症,主要表现为咳嗽、咳痰,年幼或年老、体弱者易于发病。西医通过抗过敏、抗炎等来缓解患者的症状,但长此以往会导致耐药性或不良反应的发生,难以治本<sup>[1]</sup>。中医认为,支气管炎的病发部位主要在肺,与脾、肝、胃相关。对于急性支气管炎,运用解表清里的方法治疗有较好的效果<sup>[2]</sup>。《急性气管-支气管炎中医诊疗指南》指出以宣降肺气止咳为总,重视降气化痰,固护正气,长期调补预防的治法治则<sup>[3]</sup>。而对于慢性支气管炎的治疗,应采用具有化痰止咳平喘、补虚等功效的药物,且要注重补肺固表、健脾益气治法的应用<sup>[4]</sup>。现代中医学家秦伯未认为,慢性支气管炎应归属于“痰饮”范畴,且痰饮为标,阳虚为本,治疗应当不止步于痰饮,以温阳补虚为根本治法<sup>[5]</sup>。金振口服液由山羊角、平贝母、大黄、黄芩、人工牛黄、青礞石、生石膏、甘草 8 味中药组成,以山羊角、生石膏、人工牛黄、大黄为君,配青礞石、平贝母为臣,临床上有清热解毒、祛痰止咳的功效,治疗小儿支气管炎的临床效果良好<sup>[6]</sup>,推荐用于儿童呼吸道感染急性期<sup>[7]</sup>。金振口服液组方药味中的山羊角具有平肝息风、清肝明目、散热解毒的作用,用于高热痉厥、头痛眩晕等;平贝母具有清热润肺、化痰止咳的作用,用于肺热燥咳、干咳少痰等;大黄具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒的作用,用于实热积滞便秘、血热吐衄等;黄芩具有清热燥湿、泻火解毒的作用,用于肺热咳嗽、高温烦渴等;人工牛黄具有清热解毒的作用,用于神昏不语、小儿急惊风、咽喉肿痛等;甘草具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、调和诸药的作用,用于脾胃虚弱、倦怠乏力、咳嗽痰多等;青礞石具有坠痰下气的作用,用于顽痰胶结、咳逆喘急等;生石膏具有清热泻火、除烦止渴的作用,用于外感热病、肺热喘咳等<sup>[8]</sup>。本研究旨在运用网络药理学方法,从系统层次和生物网络的整体角度出发,以期解析金振口服液中药物与支气管炎疾病之间的分子关联,并明确其可能的作用机制,为金振口服液治疗支气管炎的后续研究提供思路。

1 资料与方法

1.1 金振口服液活性成分及靶点获取

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, [https://www.tcmsp-e.com/load\\_intro.php](https://www.tcmsp-e.com/load_intro.php))检索山羊角、平贝母、大黄、黄芩、人工牛黄、甘草的活性成分。因生石膏、青礞石为矿物类药物的特殊性,故本研究暂时没有将其纳入分析

范围。以口服生物利用度(OB)≥30%及类药性(DL)≥0.18 为条件进行筛选,并在 TCSP 中收集活性成分对应的相关靶点。由于 TCSP 中未直接包含山羊角相关信息,本研究从相关文献中收取了山羊角的主要成分,进而在 TCSP 中收集主要成分对应的相关靶点,或通过 Swiss ADME 数据库(<http://www.swissadme.ch/index.php>)和 Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)进行成分筛选和靶点预测。

1.2 支气管炎疾病相关靶点的筛选

使用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>),以关键词“bronchitis”检索得到支气管炎相关靶点。

1.3 金振口服液成分-靶点网络构建

使用 Cytoscape 3.10.2 软件构建金振口服液活性成分与靶点的网络图。

1.4 金振口服液活性成分治疗支气管炎疾病的靶点获取

根据“1.1”和“1.2”项下获得的靶点,先用可视化软件绘制活性成分与疾病共有靶点韦恩图,再运用 Excel 中 vlookup 函数,对药物靶点和疾病靶点进行匹配,得到交集靶点,可将其视为金振口服液治疗支气管炎的靶点。

1.5 活性成分-疾病靶点网络构建

使用 Cytoscape 3.10.2 软件构建金振口服液活性成分治疗支气管炎疾病的靶点网络图。

1.6 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

将“1.4”项得到的活性成分-疾病靶点,导入 STRING 数据库在线平台(<https://cn.string-db.org/>)中,构建 PPI 网络模型,分析置信度分数设置为 0.700,获得 PPI 网络图。

1.7 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

通过 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>),对共有靶点进行细胞成分(CC)、生物过程(BP)、分子功能(MF)的 GO 富集和 KEGG 通路分析。

1.8 中药-活性成分-靶点-通路网络构建

使用 Cytoscape 3.10.2 软件,将“1.7”项得到的 GO 富集和 KEGG 通路中的靶点与所涉及的中药、活性成分构建中药-活性成分-靶点-通路网络。

1.9 分子对接验证

将 PPI 网络中 Degree 值较高的靶点选为对接蛋白质,

“1.5”项下活性成分-疾病靶点网络中 Degree 值较高的活性成分选为对接小分子。在 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中获得对接蛋白质的蛋白质结构 pdb 文件;在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中获得对接小分子的 3D 结构 sdf 文件,并通过 Chem3D 软件将 sdf 文件转化为 pdb 格式。利用 AutoDockTools 1.5.7 软件,分别对对接蛋白质依次进行计算电荷、加氢原子、去水分子、融合非极性离子等操作,输出为 pdbqt 格式;对接小分子依次进行扭转中心检测、扭转键设置、扭转原子数目设置等操作,输出为 pdbqt 格式。将对接蛋白质和对接小分子的 pdbqt 文件均导入 AutoDockTools 1.5.7 软件,获取相应活性口袋,设置 Gridbox 坐标及大小,运用 AutoDock Vina 1.1.2 进行分子对接;运行 AutoGrid,接着设置 Genetic Alogorithm 算法,再运行 AutoDock4 进行分子对接。

2 结果

2.1 金振口服液成分筛选结果

根据李友宾等<sup>[9]</sup>、朱昭颖等<sup>[10]</sup>、安梅等<sup>[11]</sup>对山羊角化学成分

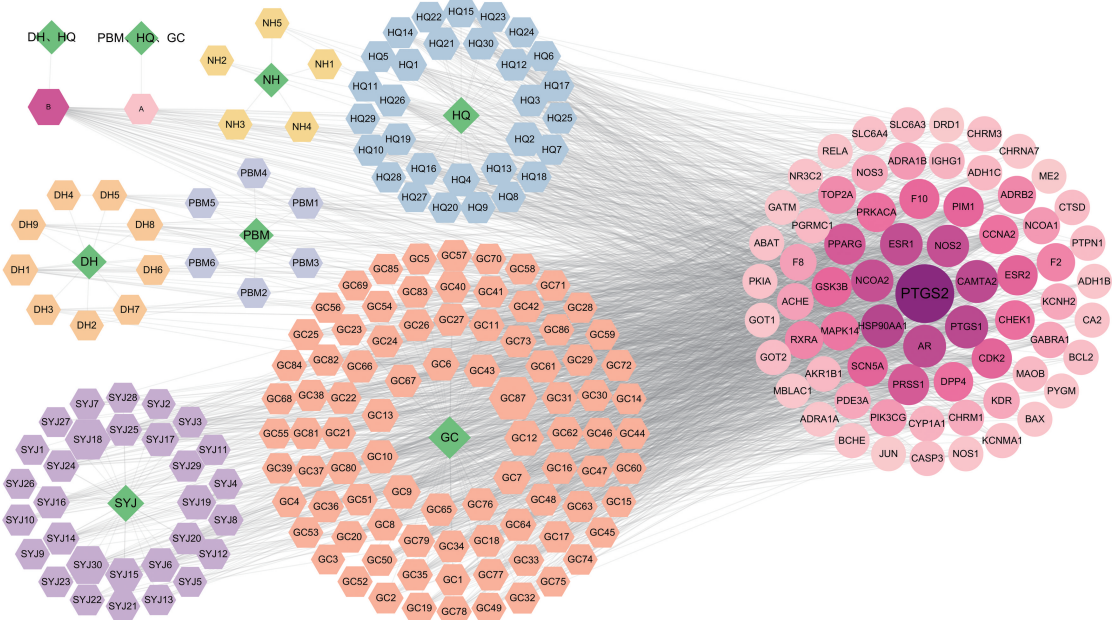
的分析研究,山羊角主要含有蛋白质类、氨基酸类、脂类等成分,在 TCSMP 和 Swiss ADME 中检索和筛选得到 30 个成分。最终,共筛选出主要活性成分 172 个,包括山羊角 30 个,平贝母 7 个,大黄 10 个,黄芩 32 个,人工牛黄 5 个,甘草 88 个;其中,平贝母、黄芩、甘草共有 1 个成分,大黄、黄芩共有 1 个成分,去重得到活性成分 169 个。并得到活性成分对应的作用靶点,其中山羊角 304 个,平贝母 18 个,大黄 70 个,黄芩 123 个,人工牛黄 6 个,甘草 230 个,合并去重后得到作用靶点 477 个。

2.2 支气管炎疾病靶点

在 GeneCards 数据库中以关键词“bronchitis”检索得到支气管炎相关靶点 1 839 个。

2.3 金振口服液“成分-靶点”网络图

使用 Cytoscape 3.10.2 软件构建的金振口服液成分-靶点网络图包含 6 个中药节点,169 个活性成分结点,经过处理后得到图 1。图 1 中,圆形节点大小、颜色深浅反应靶点 Degree 值的大小, Degree 值越大,则节点越大、颜色越深,说明靶点在网络中越处于核心地位。



绿色菱形节点表示中药;六边形节点表示活性成分;圆形节点表示靶点。

图 1 金振口服液成分-靶点网络图

2.4 金振口服液活性成分治疗支气管炎疾病的靶点

将 477 个活性成分作用靶点与 1 839 个支气管炎相关靶点取交集,构建韦恩图,获得金振口服液治疗支气管炎的作用靶点 154 个。

2.5 活性成分-疾病靶点网络图

使用 Cytoscape 3.10.2 软件构建的金振口服液与支气管炎疾病的活性成分-疾病靶点网络图包含 5 个中药节点,32 个活性成分结点,154 个靶点节点和 340 条边,见图 2。利用 Network Analyzer 对上述 32 个活性成分节点的 Degree 值进行计算、分析,以 Degree 值较高的节点为主要活性成分,前 10 位分别为槲皮素( quercetin, Degree 值为 30)、2'-脱氧肌苷(2'-deoxyinosine, Degree 值为 26)、山柰酚( kaempferol, Degree 值为 14)、甘氨酸

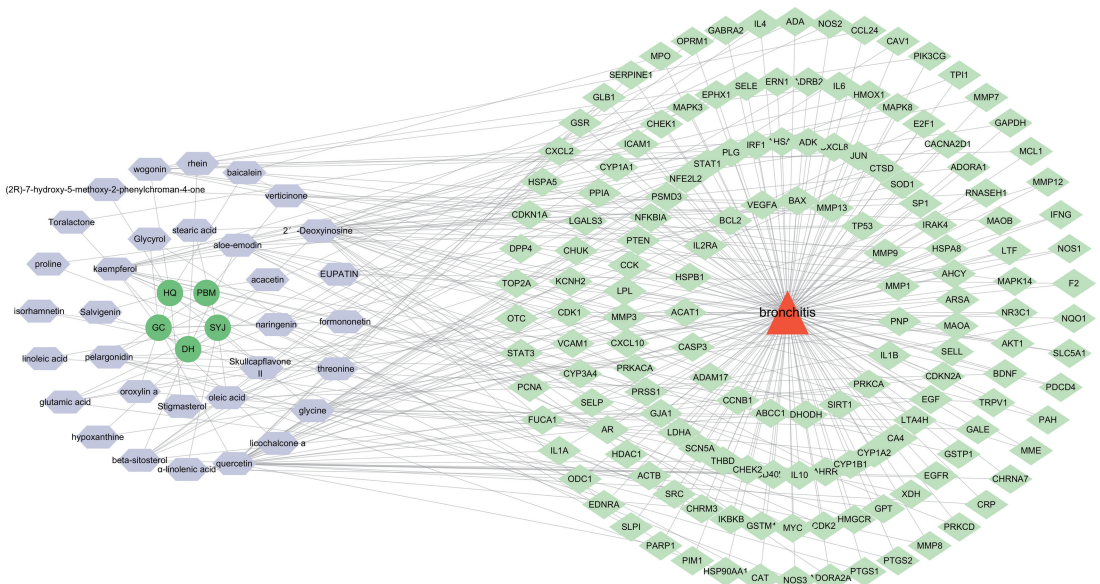
(glycine, Degree 值为 9)、β-谷甾醇(beta-sitosterol, Degree 值为 9)、芦荟大黄素( aloe-emodin, Degree 值为 9)、汉黄芩素( wogonin, Degree 值为 9)、天竺葵素( pelargonidin, Degree 值为 8)、柚皮素( naringenin, Degree 值为 7)、泽兰黄醇( Eupatin, Degree 值为 6)。

2.6 PPI 网络

将金振口服液治疗支气管炎的 154 个作用靶点,导入 STRING 数据库在线平台中,获得 PPI 网络,见图 3。图 3 中,节点大小和颜色深浅反映 Degree 值的大小, Degree 值越大,则节点越大、颜色越深,说明靶点在网络中越处于核心地位。该网络图中共有 154 个节点,1 073 条边,平均结点数为 13.9,聚类系数为 0.531。

将获得的 PPI 网络导入 Cytoscape 3.10.2 软件中,利用





圆形节点表示中药;六边形节点表示活性成分;菱形节点表示靶点;三角形节点表示疾病。

图2 活性成分-疾病靶点网络图

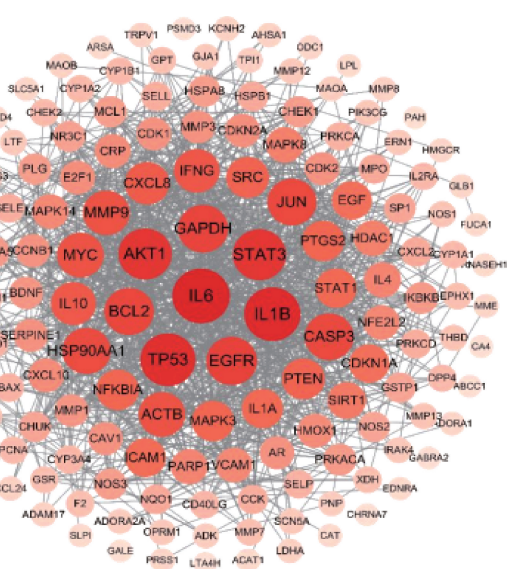


图3 PPI网络图

Network Analyzer 对上述 154 个靶点的 Degree 值进行计算、分析,以 Degree 值较高的靶点为核心,前 10 位分别为白细胞介素(IL)6 (Degree 值为 59)、IL-1 $\beta$  (Degree 值为 57)、肿瘤蛋白 P53 (TP53, Degree 值为 55)、信号转导及转录激活因子 3 (STAT3, Degree 值为 52)、蛋白激酶 B1 (Akt1, Degree 值为 52)、表皮生长因子受体 (EGFR, Degree 值为 47)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, Degree 值为 46)、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2, Degree 值为 45)、转录因子 Jun (JUN, Degree 值为 44)、半胱天冬酶 3 (CASP3, Degree 值为 44)。

## 2.7 GO 与 KEGG 富集分析

将金振口服液治疗支气管炎的 154 个作用靶点,采用“OFFICAL\_GENE\_SYMBOL”类型,输入至 DAVID 数据库中,物种设置为人 (Homo sapiens),分别进行 GO 功能富集分析和

KEGG 通路富集分析。(1)GO 分析获得 832 条功能条目,其中包括 BP 610 条,主要涉及对外源性刺激的反应、细胞凋亡过程的负调控、基因表达的正调控、细胞凋亡过程、炎症反应、DNA 模板化转录的正调控、RNA 聚合酶 II 对转录的正调控、细胞群增殖的正调控、细胞群增殖的负调控、信号转导等;CC 81 条,主要涉及细胞外空间、细胞外泌体、细胞外区域、胞浆、线粒体、细胞质、核、核质、质膜、膜等;MF 141 条,主要涉及酶结合、蛋白质同源二聚化活性、相同的蛋白质结合、蛋白质结合、泛素蛋白连接酶结合、Akt 活性、蛋白丝氨酸激酶活性、蛋白激酶结合、ATP 结合、锌离子结合等,见图 4。(2)KEGG 分析获得 173 条通路,主要涉及脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物 (AGE)-AGE 受体 (RAGE) 信号通路、癌症的通路、IL-17 信号通路、乙型肝炎、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-Akt 信号通路等。选取前 20 条,进行可视化绘图,见图 5。

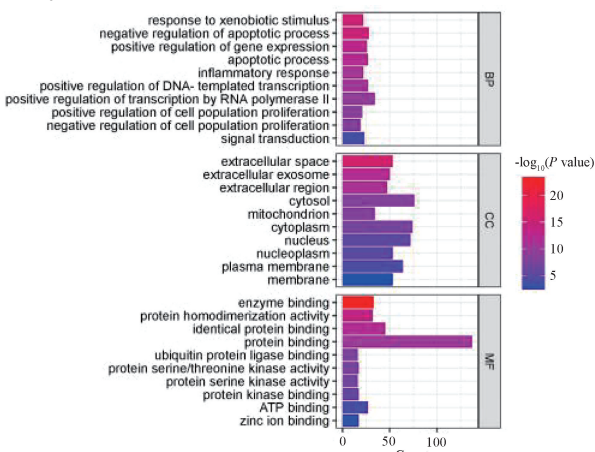


图4 GO 功能富集分析



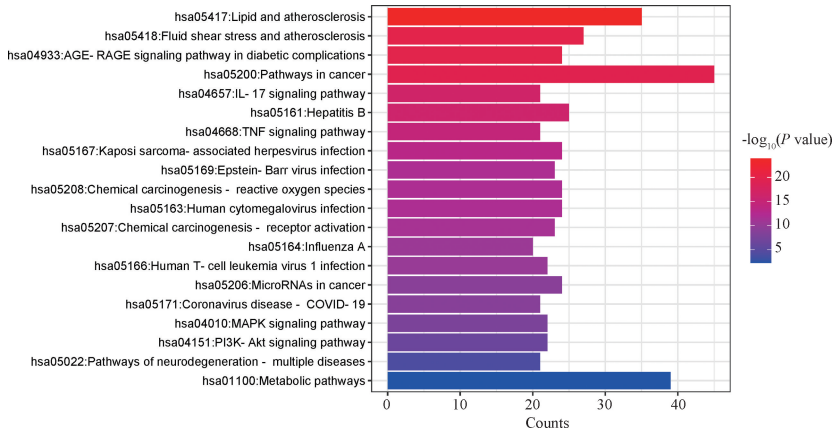


图5 KEGG 通路富集分析 (前 20 条)

2.8 中药-活性成分-靶点-通路网络

将 30 条 GO 条目和 20 条 KEGG 通路中涉及的中药活性成分作用靶点导入 Cytoscape 3. 10. 2 软件,绘制中药-活性成分-靶点-通路网络,该网络中包含 6 个中药节点,32 个活性成分节点,154 个靶点基因节点,50 个通路节点,见图 6。图 6 中,节点大小反映 Degree 的大小,Degree 越大,则节点越大、颜色越深,说明节点在网络中越处于核心地位。对部分分析结果进行展示,见图 7。

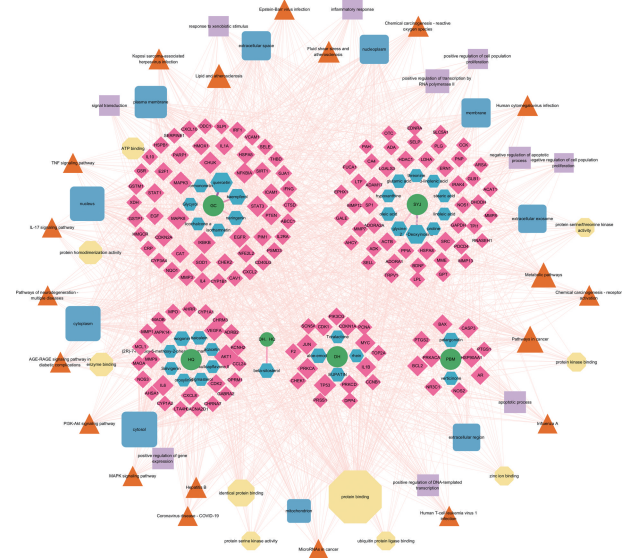
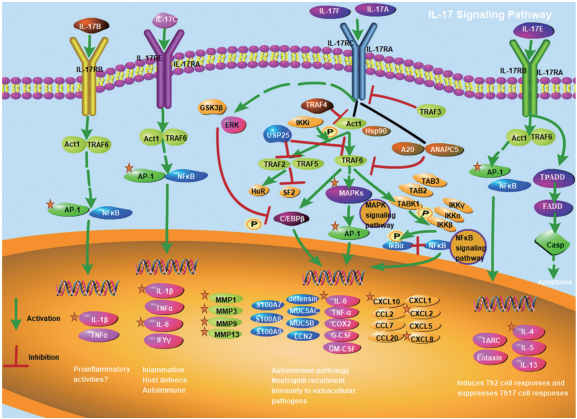


图6 中药-活性成分-靶点-通路网络图

利用 Network Analyzer 对靶点的 Degree 值进行计算、分析,以 Degree 值较高的为重要靶点,前 10 位分别为 Akt1 (Degree 值为 37)、MAPK 3 (Degree 值为 31)、TP53 (Degree 值为 30)、核因子  $\kappa$ B 激酶亚基  $\beta$  抑制剂 (IKBKB, Degree 值为 30)、MAPK8 (Degree 值为 29)、核因子  $\kappa$ B 激酶亚基  $\alpha$  抑制剂 (CHUK, Degree 值为 29)、MAPK14 (Degree 值为 29)、蛋白激酶 C  $\alpha$  型 (PRKCA, Degree 值为 26)、STAT3 (Degree 值为 26)、EGFR (Degree 值为 25)。



五角星标注处代表金振口服液的作用位点。  
图7 金振口服液作用于 IL-17 信号通路示意图

2.9 分子对接验证

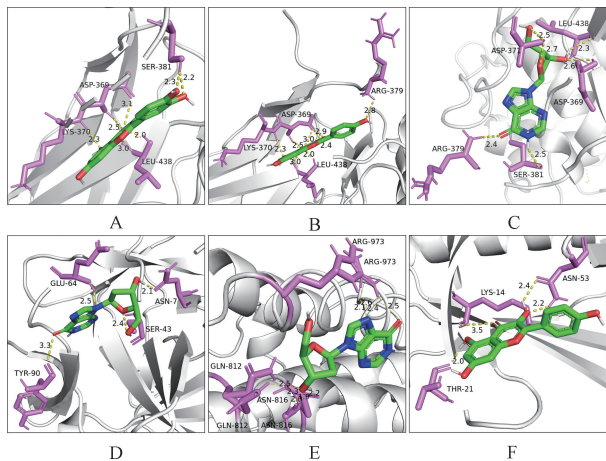
将 PPI 网络中 Degree 值较高的前 6 个靶点 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TP53、STAT3、Akt1、EGFR 选为对接蛋白质,“2. 5”项下活性成分-疾病靶点网络中 Degree 值较高的前 5 个活性成分槲皮素、2’脱氧肌苷、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、甘氨酸选为对接小分子,进行分子对接验证。通过 Autodock Vina 1. 1. 2 获得分子对接结果,见表 1。其对接得分用 Affinity 值表示,该值越小表示结合力越强。以 Affinity 值  $\leq -20.9$  kJ/mol 为结合良好的判断标准, Affinity 值  $\leq -29.3$  kJ/mol 为结合强烈<sup>[12]</sup>,可知对接蛋白质与对接小分子均具有良好的结合活性,其中 STAT3 与槲皮素 Affinity 值最低,结合能最小,稳定性最高。运用 PYMOL 软件将对接结果可视化,得到分子对接模式图,见图 8。

表 1 分子对接结果

靶点	Affinity 值/(kJ/mol)				
	槲皮素	2’脱氧肌苷	山柰酚	$\beta$ -谷甾醇	甘氨酸
IL-6	-27.2	-23.9	-27.2	-22.2	-13.0
IL-1 $\beta$	-28.9	-25.5	-27.6	-27.6	-14.7
TP53	-22.6	-20.5	-23.0	-29.7	-12.6
STAT3	-33.9	-26.0	-32.7	-30.1	-16.7
Akt1	-28.1	-23.0	-28.1	-27.2	-14.2
EGFR	-31.4	-28.1	-31.0	-31.4	-18.0

3 讨论

本研究发现,槲皮素、2’-脱氧肌苷、山柰酚、甘氨酸、 $\beta$ -谷甾



A. 槲皮素与 STAT3; B. 山柰酚与 STAT3; C. 2'脱氧肌苷与 STAT3;  
D. 2'脱氧肌苷与 IL-1 $\beta$ ; E. 2'脱氧肌苷与 EGFR; F. 山柰酚与 Akt1。

图8 分子对接模式图

醇、芦荟大黄素、汉黄芩素、天竺葵素、柚皮素、泽兰黄醇等活性成分在活性成分-疾病靶点网络中 Degree 值较高,是金振口服液治疗支气管炎疾病的主要有效成分。研究表明,槲皮素对细颗粒物引起的支气管上皮细胞炎症反应具有保护作用,与调控 Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路,降低炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等的释放有关<sup>[13]</sup>。山柰酚具有抗炎、抗氧化、免疫调节等作用,能够限制炎症反应,通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 Akt 的激活,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-18 的产生<sup>[14-15]</sup>。由于山柰酚的抗炎特性,多被用于急性和慢性炎症引起的疾病,如结肠炎和急性肺损伤<sup>[16]</sup>。相关药理学研究也表明,槲皮素和山柰酚是治疗哮喘和慢性支气管炎的主要有效成分<sup>[17]</sup>。2'-脱氧肌苷能够促进抗炎反应以及生长因子的信号传导,加快伤口愈合<sup>[18]</sup>。甘氨酸是体内常见氨基酸,具有抗损伤、抗炎、免疫调节和细胞保护等作用,可调节炎症因子的转录以及减少氧自由基和炎症因子的合成<sup>[19-20]</sup>。甘氨酸在巨噬细胞、白细胞和 Kupffer 细胞中发挥超极化效应,抑制 Ca<sup>2+</sup> 通过电压敏感钙通道流入,从而下调其促炎活性<sup>[21]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇为植物甾醇,具有抗炎特性,可以缓解炎症反应,并对免疫系统具有支持作用<sup>[22]</sup>。有关研究表明, $\beta$ -谷甾醇具有显著的止咳祛痰、镇咳平喘作用,其祛痰的机制为促进气管分泌以稀释痰液,从而促进痰液排出<sup>[23]</sup>。

PPI 网络分析发现,IL-6、IL-1 $\beta$ 、TP53、STAT3、Akt1、EGFR 等为金振口服液治疗支气管炎的核心靶点。IL-6 是一种细胞因子,在急性和慢性炎症部位有较高的表达水平,在免疫、组织再生和新陈代谢方面具有多种生物学功能;IL-1 $\beta$  是炎症反应的重要介质,参与多种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡。有关研究也验证了金振口服液对 IL-6、IL-1 $\beta$  等具有调节作用。与单一抗菌药物治疗比较,联合应用金振口服液治疗后,患者 IL-6、IL-1 $\beta$  等指标水平降低幅度更大,金振口服液可以增强机体对炎症反应的抑制,缓解气道上皮损伤,改善肺组织病变<sup>[24-26]</sup>。相关研究表明,自噬影响气道炎症反应发生和进展,TP53 为应激反应性转录因子,以转录依赖性和非依赖性方式参与调节自噬<sup>[27]</sup>。STAT3 是信号转录蛋白,参与 JAK 激酶

(JAK)-STAT 受体信号通路,其异常激活或失活可导致炎症和免疫相关疾病<sup>[28]</sup>。通过 STAT3 诱导细胞因子、黏附分子和趋化因子的表达,改变 Th2 细胞募集和效应功能,能明显缓解气道炎症,对哮喘的炎症反应起着重要的作用<sup>[29]</sup>。作为金振口服液治疗支气管炎疾病的有效成分之一的槲皮素,其抗炎特性就可通过显著抑制 JAK-STAT 通路而表现出来<sup>[30]</sup>。IL-6 和 STAT3 在 Th17 细胞哮喘气道促炎方面相互依赖,抑制 IL-6 从而抑制 JAK-STAT 信号通路,能明显缓解气道炎症<sup>[31]</sup>;通过介导 Th17 细胞的发育,影响机体免疫<sup>[32]</sup>。Akt1 是蛋白激酶家族 (Akt1、Akt2 和 Akt3) 的成员之一,可调节代谢、细胞存活、分化和增殖等过程,参与的 PI3K-Akt 信号通路在肺部炎症反应中有着重要的作用<sup>[33]</sup>。EGFR 是一种跨膜蛋白,与表皮生长因子结合可导致细胞增殖。已有研究表明,EGFR 在上皮修复中起重要作用,参与气道炎症及重构过程。抑制气道上皮 EGFR 的激活,能够在一定程度上抑制哮喘慢性气道炎症及黏膜下胶原沉积<sup>[34-35]</sup>。中药-活性成分-靶点-通路网络显示, Akt1、TP53、STAT3、EGFR 等密切参与了众多通路,是调节金振口服液治疗支气管炎复杂通路网络的关键。良好的分子对接结果也初步验证了金振口服液通过槲皮素、2'-脱氧肌苷、山柰酚、甘氨酸、 $\beta$ -谷甾醇等活性成分作用于 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TP53、STAT3、Akt1、EGFR 等靶点,从而发挥治疗支气管炎的作用。

GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析表明,脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等是金振口服液的主要作用通路,通过外源性刺激的反应、细胞凋亡过程的负调控、细胞凋亡过程、炎症反应、信号转导等生物过程,涉及酶结合、蛋白质同源二聚化活性、相同的蛋白质结合、蛋白质结合、泛素蛋白连接酶结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸激酶活性、蛋白激酶结合等分子功能,对治疗支气管炎发挥作用。有关实验研究表明,金振口服液能减轻哮喘所致小鼠肺组织损伤,并可能通过调控 IL-17、TNF、PI3K-Akt 信号通路等的表达来发挥抗炎作用<sup>[36]</sup>。金振口服液可通过抑制 IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子的表达以及 CXCL 家族基因的转录活性,对基质金属蛋白酶进行调节,进而抑制 IL-17 信号通路,缓解细胞炎症反应,影响组织重塑和机体自身免疫。PI3K-Akt 信号通路在呼吸道以及肺组织炎症反应中发挥了重要的作用<sup>[37-38]</sup>;抑制其激活能够抑制支气管哮喘患者的气道平滑肌增殖和气道重塑<sup>[39]</sup>,也能够抑制 MAPK 信号通路,缓解哮喘气道黏液高分泌<sup>[40]</sup>。宗绍波等<sup>[41]</sup>研究了金振口服液对脂多糖致急性肺损伤模型小鼠 NF- $\kappa$ B、MAPK 信号通路的影响,发现金振口服液能够阻断 MAPK 信号通路的激活与信号传导,影响炎症因子的基因转录,缓解炎症反应以及肺组织损伤。有研究表明,慢性支气管炎与冠状动脉疾病具有一定的关联<sup>[42]</sup>;炎症反应是慢性支气管炎与动脉粥样硬化发生、发展中的重要过程<sup>[43-44]</sup>。本研究富集得到的脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化通路也将支气管炎与动脉粥样硬化联系起来,推测金振口服液可能通过影响与支气管炎和动脉粥样硬化相关的炎症反应发挥治疗作用,其具体机制还需实验进一步探究。

综上所述,金振口服液治疗支气管炎具有多成分、多靶点、多通路的作用特点,可能通过槲皮素、2'-脱氧肌苷、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、甘氨酸等活性物质,作用于 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TP53、STAT3、Akt1、EGFR 等靶点,通过脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等通路来实现治疗效果。本研究通过网络药理学方法,为进一步探究金振口服液治疗支气管炎的复杂作用机制提供了一定的客观理论依据。

参考文献

[1] 刘中山. 中西医结合治疗慢性支气管炎疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(5): 60-61.

[2] 张涛, 李耀辉, 刘改霞, 等. 解表清里法治疗急性支气管炎 47 例临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(2): 280-282.

[3] 中华中医药学会肺系病分会, 中国民族医药学会肺病分会. 急性气管-支气管炎中医诊疗指南[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(12): 1365-1372.

[4] 曲蒙蒙, 许宁, 周玲, 等. 基于真实世界数据探讨中医药治疗慢性支气管炎用药规律[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(2): 50-58.

[5] 黄廷轩, 王成祥, 满天, 等. 秦伯未从痰饮阳虚论治慢性支气管炎[J]. 环球中医药, 2024, 17(6): 1108-1111.

[6] 李建业, 温丽娜, 郭娜, 等. 金振口服液治疗婴幼儿支气管炎临床分析[J]. 中国实用医药, 2009, 4(29): 35-36.

[7] 中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸学组, 中华医学会儿科学分会儿科呼吸学组儿童慢性咳嗽协作组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童祛痰止咳治疗专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(8): 567-574.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 24, 72, 88, 98, 101, 207, 314, 339.

[9] 李友宾, 彭蕴茹, 段金廛. 羚羊角的研究概况[J]. 江苏中医药, 2007, 39(12): 75-77.

[10] 朱昭颖, 郭盛, 武文星, 等. 不同产地山羊角多类型资源性化学成分分析及差异研究[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(10): 921-935.

[11] 安梅, 宋华玲, 张辛未, 等. 北山羊角化学成分解析[J]. 生物资源, 2021, 43(3): 315-319.

[12] 熊佳惠, 侯恩存, 唐友明, 等. 基于分子对接及网络药理学方法研究附子理中汤治疗晚期胃癌的作用机制[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 164-171.

[13] 刘萍, 唐富山, 朱艳, 等. 槲皮素对 PM2.5 导致支气管上皮细胞炎症的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 22-26.

[14] 杨艳萍. 基于网络药理和分子对接探讨二陈汤治疗慢性支气管炎的作用机制[J]. 医学信息, 2024, 37(13): 7-12.

[15] TANG X L, LIU J X, DONG W, et al. Protective effect of kaempferol on LPS plus ATP-induced inflammatory response in cardiac fibroblasts[J]. Inflammation, 2015, 38(1): 94-101.

[16] 黎冬冬. 密蒙花有效成分山柰酚对高渗诱导的人角膜上皮细胞炎症损伤及 P38/MAPK 信号通路的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.

[17] ZHU J X, WEN L, ZHONG W J, et al. Quercetin, kaempferol and isorhamnetin in *elaegnus pungens* thunb. leaf: pharmacological

activities and quantitative determination studies [J]. Chem Biodivers, 2018, 15(8): e1800129.

[18] AHMAD M, YU J, CHENG S, et al. Guanosine and deoxyinosine structural analogs extracted from chick early amniotic fluid promote cutaneous wound healing[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16): 12817.

[19] 袁小娟, 吴希茜. 甘氨酸的生理作用与应用[J]. 饮料工业, 2011, 14(7): 5-7, 17.

[20] 任晓磊. 基于代谢组学的慢性支气管炎发病机理及岩白菜素作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

[21] MCCARTY M F, O'KEEFE J H, DINICOLANTONIO J J. Dietary glycine is rate-limiting for glutathione synthesis and may have broad potential for health protection[J]. Ochsner J, 2018, 18(1): 81-87.

[22] YUAN L L, ZHANG F, SHEN M Y, et al. Phytosterols suppress phagocytosis and inhibit inflammatory mediators via ERK pathway on LPS-triggered inflammatory responses in RAW264.7 macrophages and the correlation with their structure[J]. Foods, 2019, 8(11): 582.

[23] 刘慧琼. 金水六君煎胶囊主要药用成分研究[D]. 广州: 暨南大学, 2003.

[24] 刘文慧. 头孢他啶联合金振口服液治疗小儿支气管肺炎的效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2023, 23(8): 64-66, 70.

[25] 李素君, 张海欧, 徐铁. 金振口服液对慢性支气管炎大鼠的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2019, 26(36): 4-7, 封 3.

[26] 邹连付. 金振口服液联合阿莫西林克拉维酸钾对支气管炎患儿血清学指标及血气分析指标的影响[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(19): 3338-3340.

[27] XU X D, WANG H L, LIU S S, et al. TP53-dependent autophagy links the ATR-CHEK1 axis activation to proinflammatory VEGFA production in human bronchial epithelial cells exposed to fine particulate matter (PM2.5)[J]. Autophagy, 2016, 12(10): 1832-1848.

[28] CHEN J Y, LI Y F, ZHOU Z, et al. *De novo* mutations promote inflammation in children with *STAT3* gain-of-function syndrome by affecting IL-1 $\beta$  expression[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 140: 112755.

[29] 兰春, 胡燕, 王孟清, 等. “培土生金”理法方药用于支气管哮喘的作用机制研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(10): 3328-3335.

[30] LIN S Z, WANG S, JIANG Q P, et al. Exploring the mechanism of Lianhuaqingwen (LHQW) in treating chronic bronchitis based on network pharmacology and experimental validation[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 294.

[31] 喻强强, 鲍梦婕, 余涛, 等. 益气温阳护卫汤对哮喘大鼠 Th17 细胞 IL-6-STAT3 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4994-4997.

[32] PARK J S, LEE J, LIM M A, et al. JAK2-STAT3 blockade by AG490 suppresses autoimmune arthritis in mice via reciprocal regulation of regulatory T cells and Th17 cells[J]. J Immunol, 2014, 192(9): 4417-4424.

[33] 马亚婷. 低分子量透明质酸诱导小鼠肺部炎症的分子机制研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2019.

[34] 龙怀聪, 王曾礼, 肖邦榕, 等. 表皮生长因子受体对支气管哮喘大鼠气道炎症的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(7): 517-521.

(下转第 1173 页)