

# 基于网络药理学和分子对接探讨抵挡汤抗肺纤维化作用机制研究

杨其芬\*, 赵惠亮, 陈 隆, 渠景连#

贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年5月26日; 录用日期: 2023年7月20日; 发布日期: 2023年7月31日

## 摘 要

抵挡汤具有治疗肺部纤维化的作用, 但其作用机制尚不明确, 本文基于网络药理学和分子对接探讨抵挡汤抗肺纤维化的作用机制。运用TCMSP数据库和BATMAN数据库筛选出抵挡汤的活性成分和靶点, 在GeneCards、OMIM、TTD数据库中获得疾病相关靶点, 通过Venny 2.1在线平台制作Venny图获得抵挡汤与肺纤维化的交集靶点, 再利用Cytoscape软件构建药物-活性化合物-靶点网络, String数据库构建PPI网络, 利用Metascape数据库对交集靶点进行富集分析, 最后选取关键靶点对抵挡汤的关键成分进行分子对接验证。研究得到抵挡汤活性成分60个, 交集基因共有454个, 蛋白互作分析得到核心作用靶点有AKT1、EP300、SRC等, GO分析富集显示相关生物过程涉及基因表达的正向调控、对药物反应、对RNA聚合酶II启动子转录的正向调控等, KEGG富集结果显示主要通路涉及癌症通路、AGE-RAGE信号通路、人巨细胞病毒感染等。研究结果表明抵挡汤抗肺纤维化具有多成分、多靶点、多通路协同调节的特点, 为其后期作用机制研究奠定了基础。

## 关键词

肺纤维化, 网络药理, 分子对接, 抵挡汤

## Study on Anti-Pulmonary Fibrosis Mechanism of Didang Decoction Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Qifen Yang\*, Huiliang Zhao, Long Chen, Jinglian Qu#

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨其芬, 赵惠亮, 陈隆, 渠景连. 基于网络药理学和分子对接探讨抵挡汤抗肺纤维化作用机制研究[J]. 中医学, 2023, 12(7): 1854-1866. DOI: 10.12677/tcm.2023.127276

## Abstract

Didang Decoction has the effect of treating pulmonary fibrosis, but its mechanism of action is not clear. Based on network pharmacology and molecular docking, this paper discusses the mechanism of Didang Decoction against pulmonary fibrosis. The active ingredients and targets of antiseptic decoction were screened using TCMSP and BATMAN databases, disease-related targets were obtained from GeneCards, OMIM and TTD databases, and the intersection targets of antiseptic decoction and pulmonary fibrosis were obtained by making Venny diagram through Venny 2.1 online platform. Cytoscape software was used to construct a drug-active compound-target network, String database was used to construct a PPI network, Metascape database was used for enrichment analysis of intersection targets, and finally, key targets were selected for molecular docking verification. 60 active components of the decoction were obtained, including 454 overlapping genes. Protein interaction analysis showed that the core targets were AKT1, EP300, SRC, etc. GO analysis enrichment showed that the related biological processes involved positive regulation of gene expression, drug response, and RNA polymerase II promoter transcription. KEGG enrichment results showed that the major pathways involved the cancer pathway, AGE-RAGE signaling pathway and human cytomegalovirus infection. The results showed that Didang Decoction has the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway synergistic regulation, which laid the foundation for the later study of its mechanism of action.

## Keywords

Pulmonary Fibrosis, Network Pharmacology, Molecular Docking, Didang Decoction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是多种肺部疾病的终末期改变,其特征是成纤维细胞增殖和细胞外基质重塑导致肺结构出现不可逆扭曲,临床表现为反复咳嗽、进行性呼吸困难、活动耐力逐渐下降,随着病情加重,患者呼吸功能不断恶化甚至发展为呼吸衰竭[1]。PF作为威胁人类健康的严重肺部疾病之一,其发病率随着人口老龄化而增加,且诊断后一般存活期限仅3~5年[2],给人类生命健康和经济带来了巨大威胁。目前,临床上主要治疗药物有吡非尼酮、尼达尼布、N-乙酰半胱氨酸等,但疗效一般,且部分药物具有恶心、腹泻等副作用[3],例如雷凯春运用吡非尼酮治疗20例PF患者,在治疗48周后患者用力肺活量(FVC)才得到明显改善,且其中有13例患者发生食欲减退、腹部不适、倦怠等不良反应,发生率高达65% [4]。因此,寻找开发安全有效的抗PF药物具有重要意义,而中医药以其多成分、多靶点、副作用少的治疗特点,为PF的防治起到了重要作用。

PF系西医学病名,中医学没有与之完全对应的名称。中医学理论认为肺为“娇脏”,不耐寒热,六淫外邪、情志内伤均易闭阻气机,气机不畅则血脉随之涩滞,导致瘀血形成,病程日久,久病入络,“肺络瘀滞”是PF的病变实质,故活血化瘀法是中医治疗PF的重要举措[5] [6]。抵挡汤出自《伤寒杂病

论》，由大黄、桃仁、水蛭、虻虫 4 味药组成，方中水蛭、虻虫、桃仁破血逐瘀，大黄清热通腑，活血祛瘀，全方具有破血逐瘀之效[7]，有研究表明该方具有抗肺纤维化作用[8]，但相关分子机制研究却较少，相关物质基础也不够清楚，因此本研究采用网络药理学手段探讨抵挡汤治疗 PF 的物质基础与分子机制，并结合分子对接进行初步验证，为抵挡汤治疗 PF 提供更多的研究参考和临床用药价值。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 抵挡汤活性成分及其靶点获取

在中药系统药理学数据库(TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)以及 HomePage-BATMAN 数据库(<https://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>)中输入“抵挡汤”的组成药物“大黄”、“桃仁”、“水蛭”“虻虫”，以口服生物利用度(OB)  $\geq 30\%$ 、类药性(DL)  $\geq 0.18$  作为 TCMSP 的检索条件、设定 Score cutoff 为 20、*P*-value 为 0.05 作为 BATMAN 数据库中的筛选条件，将筛出的主要活性成分对应的靶点统一使用 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)数据库将其转化为标准的基因名称。

### 2.2. 疾病靶点的筛选

通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 三大疾病检索数据库，检索“pulmonary fibrosis”，获得与 PF 有关的基因靶点，去除重复后，将药物及疾病对应的靶点均导入 Venny2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线平台，描绘出二者靶点交集图，交叉部分即可能是抵挡汤抗 PF 的靶点。

### 2.3. 关键靶点 PPI 网络构建

向 String 数据库(<https://string-db.org/>)中导入抵挡汤-PF 共有靶点，在设定生物种类时选择“Homo sapiens (人类)”，建立靶点互作网络图(PPI)，根据靶点的密集程度将置信度调为 0.9，并将离散点隐藏，结果输出为 TSV 文件，导入 Cytoscape 3.9.0，进行“Network Analyzer”分析，得出抵挡汤抗 PF 的核心目标。

### 2.4. GO 富集分析和 KEGG 分析

在 Metascape 数据库(<https://metascape.org>)中导入抵挡汤与 PF 的交叉靶点，选择 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析，生物过程、分子功能和细胞成分三个板块构成 GO 富集分析的主要内容。富集分析结果均以彩色条形图呈现。

### 2.5. 药物成分与分子靶点对接

于 RCSB PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)中保存靶标排名前三的 AKT1 的晶体结构(ID: 3QKM)、EP300 的晶体结构(ID: 3P57)、SRC (ID: 1A1B)，根据药物 - 成分 - 靶点互作图选择与疾病相关度最高的前十个化学成分通过 TCMSP、PubChem 进行下载，点击 Chem3D 将能量最低化，于 SYBYL-X 2.0 软件运行中选择“Dock Ligand”模块对接三个关键靶点的晶体结构，并进行加氢、修复侧链、并选择自动寻找活性位点等处理。

## 3. 结果

### 3.1. 活性成分的筛选

通过检索 TCMSP 数据库，以 OB 值  $\geq 30\%$ 且 DL  $\geq 0.18$  为筛选条件，检索 BAT-MAN 数据库，以 Score cutoff 为 20、*P*-value 为 0.05 作为筛选条件，共得到抵挡汤活性成分 79 个，最后通过合并去除相同

的化学成分保留唯一值，共得到抵挡汤中活性成分 60 个，成分编号及对应靶点数见表 1。

**Table 1.** Number of active ingredients and target of Didang Decoction  
**表 1.** 抵挡汤活性成分及靶点数

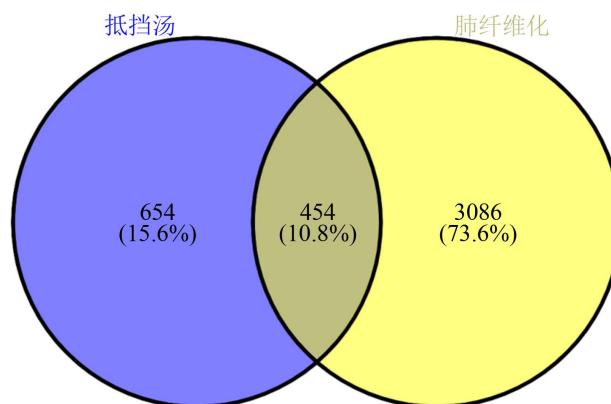
ID	Chemical Component	靶点个数
C1	Ursolic Acid	81
C2	Toralactone	16
C3	Sitosterol alpha1	5
C4	Serotonine	213
C5	Sennidin A	14
C6	Rottlerin	7
C7	Rheinoside A	3
C8	Rhein	18
C9	Rheidin B	14
C10	Rheidin A	14
C11	Rhapontisterone	15
C12	Rhapontigenin	3
C13	Progesterone	539
C14	Procyanidin B-5, 3'-O-Gallate	3
C15	Physcion	7
C16	Palmidin C	19
C17	Palmidin B	4
C18	Palmidin A	4
C19	Nadroparin	10
C20	L-Galactoheptulose	38
C21	Heparin	10
C22	hederagenin	14
C23	Gibberellin A44	2
C24	Gibberellin 7	6
C25	Geniposide	1
C26	Gardnerilin A	5
C27	Gardenoside	1
C28	Galocatechin	15
C29	Gallicacid	21

## Continued

C30	GA87	1
C31	GA77	2
C32	GA63	3
C33	GA60	3
C34	GA54	2
C35	GA122-isolactone	1
C36	GA121-isolactone	1
C37	GA120	5
C38	EUPATIN	10
C39	Epicatechin	15
C40	Enoxaparin	3
C41	Emodin Anthrone	19
C42	Emodin	19
C43	Dulcitol	7
C44	D-Mannoheptulose	38
C45	D-Mannitol	84
C46	Daucosterol_qt	2
C47	Crocetin	171
C48	Chrysophanol	16
C49	Campesterol	4
C50	beta-sitosterol	52
C51	aloe-emodin	22
C52	5-Carboxy-7-Hydroxy-2-Methyl-Benzopyran-Gamma-One	2
C53	5-Acetyl-7-Hydroxy-2-Methylbenzopyran-Gamma-One	6
C54	4a-formyl-7alpha-hydroxy-1-methyl-8-methylidene -4aalpha, 4bbeta-gibbane-1alpha, 10beta-dicarboxylic acid	2
C55	3-O-p-coumaroylquinic acid	3
C56	3-Hydroxy-25-Norfriedel-3, 1(10)-Dien-2-One-30-Oic Acid	30
C57	3, 4, 5-Trihydroxybenzoic Acid	11
C58	2-Methyl Cardol	57
C59	2, 3-didehydro GA70	10
C60	(E)-4-Phenyl-3-Buten-2-One	166

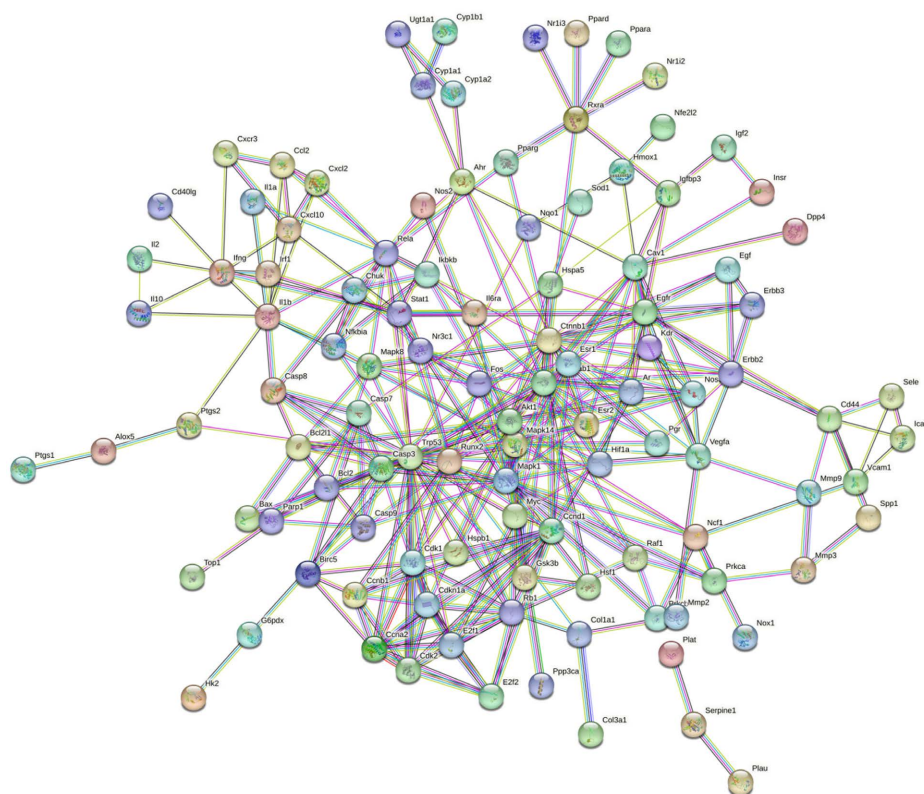
### 3.2. 疾病和药物相关靶点的筛选

在 GeneCards、OMIM、TTD 数据库中以“pulmonary fibrosis”为关键词，检索出与 PF 相关靶基因共 3618 个，其中 GeneCard 3362 个、OMIM 234 个、TTD 22 个，通过合并去重得到疾病靶点 3540 个。通过 Venny 2.1 平台可清晰看到，见图 1 所示抵挡汤-PF 的共有靶点 454 个，这些靶点包括 AKT1、EP300、SRC、MAPK3、MAPK1、ESR1、CREBBP、TP53、CTNNB1、STAT3 等。



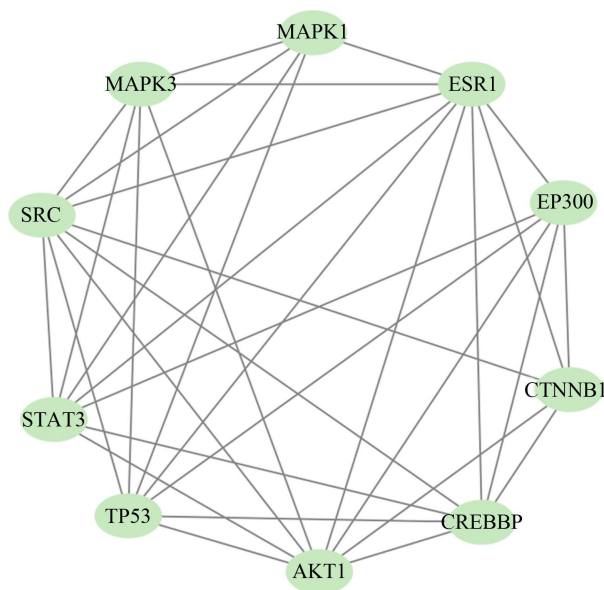
**Figure 1.** The active ingredient target and PF intersection target  
**图 1.** 抵挡汤活性成分靶点与 PF 交集靶点

### 3.3. 抵挡汤治疗 PF 作用靶点拓扑参数分析



**Figure 2.** Protein interaction network diagram  
**图 2.** 蛋白互作网络图





**Figure 3.** Interaction of the top ten target proteins

**图 3.** 前十靶点蛋白互作图

于 String (<https://string-db.org/>)数据库获取关键靶标之间的相互作用图, 将药-病二者的共同靶标导入, 得到蛋白相互作用图(如图 2 所示), 获得相关参数有: number of nodes = 454、number of edges = 2280、average node degree = 10、avg. local clustering coefficient = 0.419、expected number of edges = 1022、PPI enrichment  $p$ -value <  $1.0e-16$ 。以 TSV 格式将所得信息导出, 再于 Cytoscape 3.9.0 软件中输出 PPI 网络中的拓扑参数, 点击 Cytoscape 3.9.0 中“Network Analyzer”选项分析共有靶点的 Degree、Betweenness centrality 和 Closeness centrality, 得出排名靠前的靶点有 AKT1 (Degree = 74)、EP300 (Degree = 72)、SRC (Degree = 70)等(如图 3 所示), 表明这些靶点可能在抵挡汤治疗 PF 中起到主要作用。

### 3.4. GO 富集分析和 KEGG 分析

为进一步探讨抵挡汤治疗 PF 的多层作用机制, 在 Metascape 数据库导入 454 个共有靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 经平台剖析获得内容包括 1672 个生物过程(BP)内容, 155 个细胞组分(CC)内容以及 297 个分子功能(MF)内容, 根据 P 值排序, 得到前 20 个条目于进行展现。可知, BP 主要牵扯到基因表达的正向调控、对药物反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正向调控等; 细胞组分主要涉及质膜、高分子配合物、质膜的组成部分以及细胞质的核周围区域等; 分子功能主要包括酶结合位点、蛋白结合、转录因子结合以及相同的蛋白质结合等, 如图 4 所示。

由 KEGG 富集分析可知, 富集通路共 199 条, 显著性较强的前 20 条信号可见图 5。由图可得 Pathways in cancer (癌症通路)、AGE-RAGE signaling pathway (AGE-RAGE 信号通路)、Human cytomegalovirus infection (人巨细胞病毒感染)、Prostate cancer (前列腺癌)、cAMP signaling pathway (cAMP 信号通路)、Thyroid hormone signaling pathway (甲状腺激素信号通路)等为其主要调控通路, 而这些通路涉及到的靶点多与 AKT1、EP300、SRC、MAPK3 等有关。

为了将药物、有效成分、核心靶标之间的关系更清晰地展现出来。利用 Cytoscape 3.9.0 软件将抵挡汤中的成分、共有靶点进行网络可视化分析, 通过网络药理学构建抵挡汤抗 PF 的交互网络, 筛选出相应的交互蛋白, 其中蓝色代表二者的共有靶点, 黄色代表化学成分, 共 60 个, 红色代表抵挡汤(DDT), 通过构建药物-成分-靶点网络图, 可更直观更清晰地看出各成分对应的靶点调控, 如图 6 所示。



Figure 4. GO enrichment analysis figure: (a) biological process; (b) cell component; (c) molecular function  
 图 4. GO 富集分析图: (a) 生物过程; (b) 细胞组分; (c) 分子功能



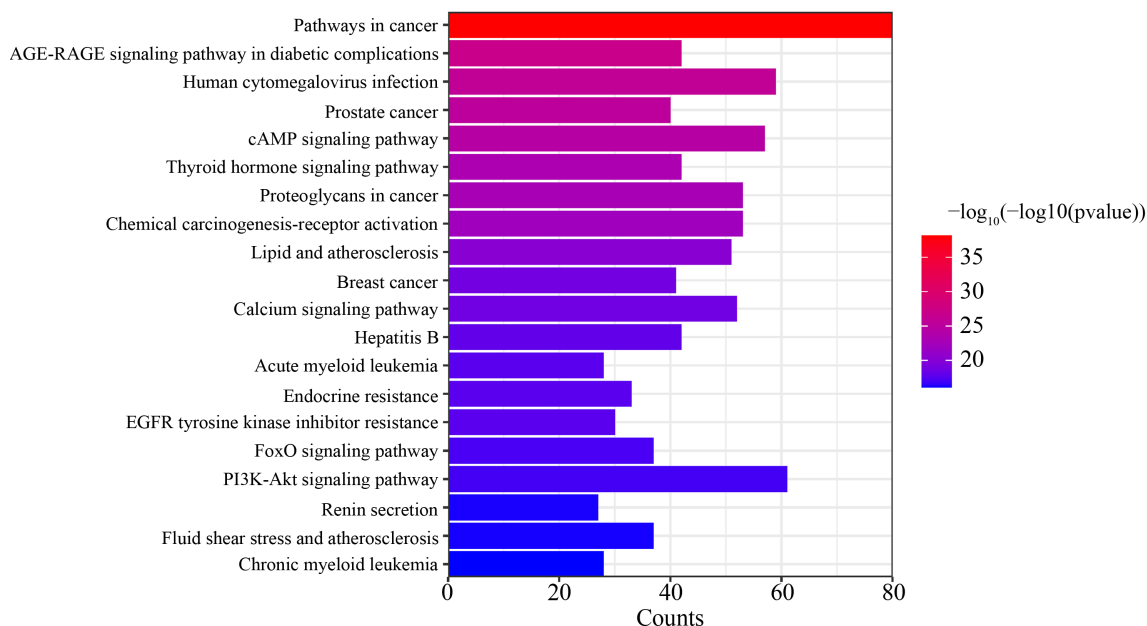


Figure 5. Bubble diagram of KEGG enrichment results  
图 5. KEGG 富集结果图

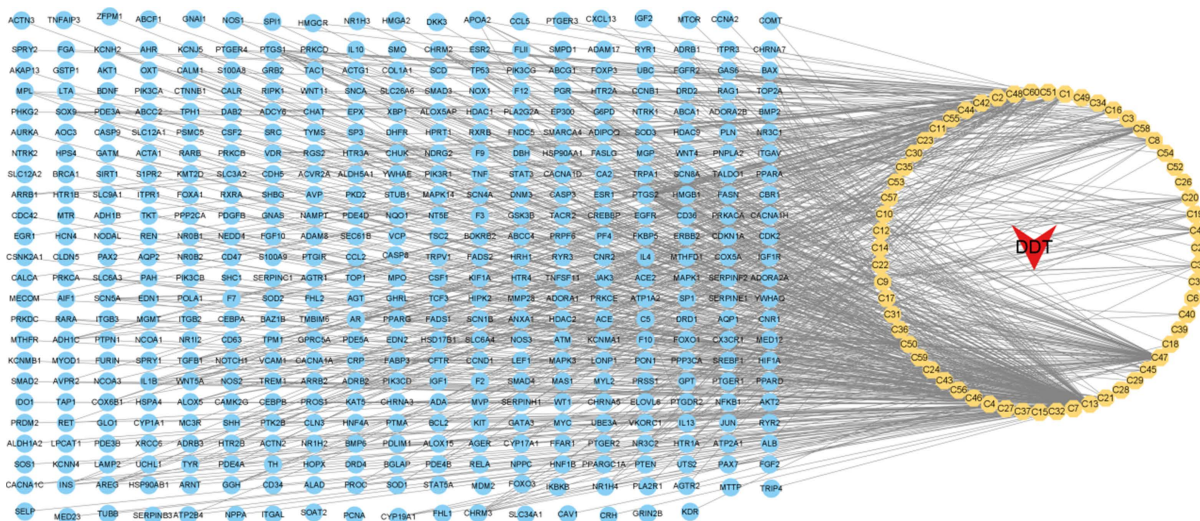


Figure 6. Drug-chemical composition-target network diagram  
图 6. 药物 - 化学成分 - 靶点网络图

### 3.5. 分子对接结果

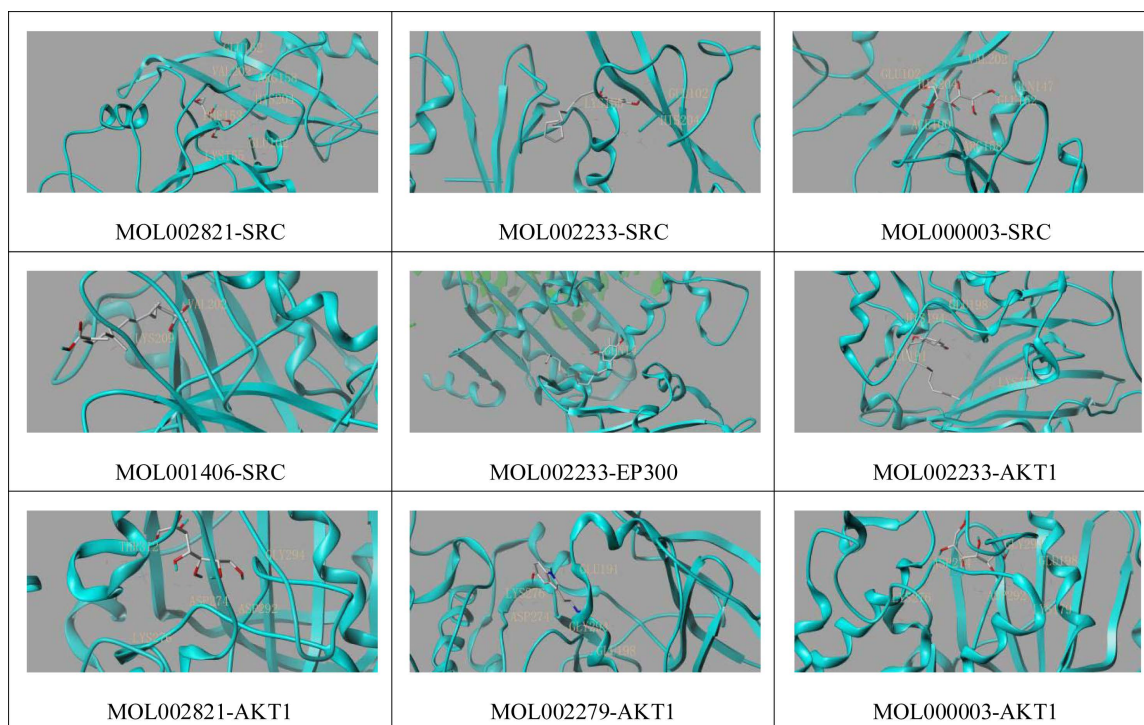
根据化学成分 - 靶点 - 疾病网络图中相关度最高的前十个成分, 用 TCMSP、Pubchem 数据库下载化合物的 2D 结构, 筛选的化学成分及 MOL 号见表 2, 再基于 PPI 网络和 KEGG 富集分析结果, 选择抵挡汤与 PF 共有靶点中综合排名前三的关键靶点(AKTI、EP300 和 SRC)与筛选出的化学成分进行分子对接验证, 以总分  $\geq 5$  为筛选条件, 筛选出对接结果较好的化学成分, 总计分越高说明结合更稳定。将对接分值较高的化学成分和靶标晶体进行可视化展示, 如图 7 所示。结合成分分子的关键靶标的氨基酸残基清晰地呈现出来, 虚线表示氢键。结果发现, D-Mannoheptulose (庚酮糖)、2-Methyl Cardol (甲基腰果二酚)、D-Mannitol (甘露醇)、Croctetin (藏花酸)、Serotonine (5-羟色胺) 5 个化合物可能在抗 PF 中发挥重要

作用, 如图 8 所示。

**Table 2.** Main components and MOL number  
**表 2.** 主要作用成分及 MOL 号

ID	Chemical Component	MOL ID
C13	Progesterone (黄体酮)	MOL006214
C4	Serotonine (5-羟色胺)	MOL002279
C47	Croctin (藏花酸)	MOL001406
C60	(E)-4-Phenyl-3-Buten-2-One	MOL002242
C45	D-Mannitol (甘露醇)	MOL000003
C1	Ursolic Acid (乌索酸)	MOL000511
C58	2-Methyl Cardol (甲基腰果二酚)	MOL002233
C50	beta-sitosterol (谷固醇)	MOL008583
C20	L-Galactoheptulose (景天庚酮糖)	无
C44	D-Mannoheptulose (甘露庚酮糖)	MOL002821
C56	3-Hydroxy-25-Norfriedel-3, 1(10)-Dien-2-One-30-Oic Acid	无
C51	aloe-emodin (芦荟大黄素)	MOL000471

注: 排名第 9、11 的化合物 C20、C56 找不到结构式, 故往后顺延至 12 个。



**Figure 7.** Molecular docking visualization  
**图 7.** 分子对接可视化

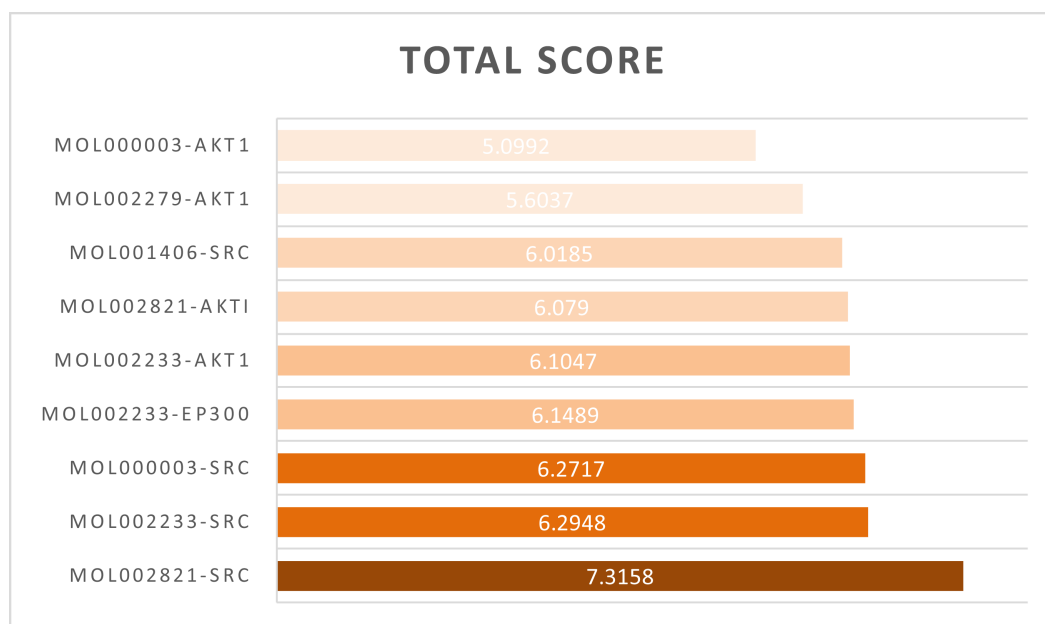


Figure 8. Molecular docking score

图 8. 分子对接评分

#### 4. 讨论

PF 作为一种进行性且具有致命性的肺部疾病，随着人口老龄化的增加、生活环境的改变，以及不良生活习惯和病毒感染等原因，PF 发病率日益增加，且 PF 患者发生肺癌的风险为普通人 5 倍，故防控 PF 患者疾病进程，减轻 PF 疾病负担迫在眉睫[1]。现代研究表明，肺上皮损伤，生长因子、母细胞因子和细胞外基质共同驱动信号传导，激活各种修复途径，由此引起炎性细胞召集、成纤维细胞扩增以及细胞外基质扩张，最终导致肺部发生纤维化[9]，王学通过分析 47 例南京中医药大学鼓楼临床医学院确诊的 PF 患者临床资料，发现患者肺泡灌洗液中趋化因子 CCL2、炎性因子白细胞介素-6、IL-a 以及细胞外基质蛋白-1 (ECM1)等水平均明显高于普通慢性咳嗽患者[10]。根据 PF 临床症状和发病特点，中医学理论认为贯穿其始终的主要病机为“肺络瘀滞”，抵挡汤选用化痰通络之虻虫、水蛭，辅以活血祛瘀的桃仁，下瘀泻热的大黄，使得全方能够攻逐瘀血、搜剔逐邪，将凝痰败瘀剔逐于外，使身体恢复到相对的协调状态，达到除疾祛病的目的[11]。现代药理研究表明，抵挡汤对细胞增殖、表型转化，影响促纤维化因子的合成与分泌有调节作用，从而提高纤溶活性，达到促进细胞外基质降解的效果[12]。

本研究通过 PPI 网络分析可知，AKT1、EP300、SRC、MAPK3、MAPK1、ESR1、CREBBP、TP53、CTNNB1、STAT3 是抵挡汤调控 PF 的十大靶点，AKT1、EP300、SRC 作用突出。AKT1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，称为 Akt 激酶，研究表明 Akt1 具有促进病毒蛋白合成、调节免疫细胞、激活聚集炎症和代谢信号等功能，Akt 相关通路 PI3K/Akt/mTOR 能通过调控肺成纤维细胞和肺上皮细胞参与肺纤维化和肺损伤，并在转化生长因子  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) 作用下上调，从而增加胶原蛋白沉积和进行性瘢痕形成所需酶的表达，对肺纤维化起促进作用[13]。EP300 作为一种转录辅助因子，能通过重塑调控基因表达水平，调控细胞生长、分裂、成熟以及分化，EP300 异常会导致炎症、纤维化等疾病的发生[14]。研究表明，EP300 在 PF 患者肺组织中过表达，刺激纤维连接蛋白生成，在体内体外抑制 EP300 均能有效抑制炎性因子释放，降低肺纤维化损伤[15]。SRC 属于非受体酪氨酸酶，在细胞内整合各种细胞外信号输入，SRC 能通过促进 STAT3 磷酸化促使成纤维细胞增殖，进而上调如 HIF-1 $\alpha$  等与纤维化表型相关的基因表达[16]。此



外,有研究表明 SRC 能调控 P13K/AKT 信号通路,促进肺纤维化形成, SRC 为治疗 PF 的关键靶点[17]。

通过 KEGG 富集通路可知,癌症通路、AGE-RAGE 信号通路、人巨细胞病毒感染通路等是抵挡汤对该病的主要作用通路。癌症通路是一条含括多种信号通路的复杂通路,包括常见的 HIF-1 信号通路、JAK/STAT 信号通路、P38MAPK 信号通路等。HIF-1 $\alpha$  能调控缺氧诱导基因表达、缺氧组织中血管生成以及细胞增殖、存活等,研究证实 HIF-1 $\alpha$  主要是在肺小血管周边、内部巨噬细胞及其肺间质里的少部分炎症细胞中出现,参与肺纤维化早期缺氧与炎症损伤过程[18]。JAK/STAT 信号通路是一条能被促炎因子及促纤维化因子激活的信号通路,如 IL-6、IL-13、TGF- $\beta$ 1 和成纤维细胞生长因子(FGF)等[19],在炎症反应、免疫调节以及纤维化中起重要作用,很多研究表明 JAK/STAT 抑制能有效减少细胞外基质沉积和成纤维细胞分化,在体外能抑制肺动脉内皮细胞向成纤维细胞的转变[20]。P38MAPK 信号通路主要对肺部炎症具有促进作用,抑制 P38MAPK 能有效降低肺部炎症和 ROS 的生成,并抑制肺组织中的粘附分子表达和单核细胞粘附,减弱 PF 发生[21]。晚期糖基化终产物(AGEs)是体内衰老过程的生物标志物,可延缓上皮细胞伤口愈合,促进胶原蛋白和 TGF- $\beta$ 1 合成,而 RAGE 是晚期糖基化终产物受体,在健康肺的肺泡上皮细胞中高表达,参与肺细胞分化、肺发育、再上皮化并在维持肺泡上皮中发挥结构性作用,研究显示胶原蛋白沉积、衰老、吸烟、灰尘以及可溶性 RAGE 的减少都可能促使 PF 中 AGEs 的积累,而纤维化肺呈现 AGEs/rage 失衡,这可能与加速衰老过程中的氧化损伤有关[22]。近年来,病毒感染引起的 PF 引起人们的广泛关注,其中巨噬细胞病毒感染能引起 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  以及趋化因子等释放,并激活 TGF- $\beta$ /Smad 通路,增加促纤维化细胞因子、纤溶酶原激活物抑制物-1、结缔组织生长因子(CTGF)以及转化生长因子的表达,激活肌成纤维细胞,同时促胶原蛋白分泌,导致细胞外基质沉积,形成 PF [23]。

通过药物-化学成分-靶点网络图可知,抵挡汤作用 PF 的关联性最高的有效成分有黄体酮、5-羟色胺、藏花酸、(E)-4-Phenyl-3-Buten-2-One、甘露醇、乌索酸、甲基腰果二酚、谷固醇、景天庚酮糖、甘露庚酮糖、3-Hydroxy-25-Norfriedel-3, 1(10)-Dien-2-One-30-Oic Acid、芦荟大黄素等,通过分子对接显示可知抵挡汤的有效成分能与关键靶点稳定结合,其中甘露庚酮糖与 SRC 对接分值最高,甲基腰果二酚与三个关键靶点均能进行对接,此外, AKT1 一个靶点可以对接甲基腰果二酚、甘露庚酮糖、血清素以及甘露醇四种成分,这表明抵挡汤的活性成分能与受体蛋白稳定结合,进一步证实了抵挡汤能通过多成分、多靶点、多途径协调治疗 PF。

本研究通过网络药理学的方法探讨抵挡汤治疗 PF 的作用机制,研究表明抵挡汤中的有效成分甘露庚酮糖、藏花酸、甘露醇、血清素、甲基腰果二酚等可能与 AKT1、EP300、SRC、MAPK3、MAPK1 等靶点结合,通过癌症通路、AGE-RAGE 信号通路、人巨细胞病毒感染等信号通路,起到改善 PF 的作用。相关结论可以为抵挡汤治疗 PF 的作用机制研究提供新的思路,为 PF 临床用药及开发提供更多的理论依据。

## 基金项目

国家自然科学基金项目(82160892):补阳还五汤调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路延缓 AECII 细胞衰老防治特发性肺纤维化的机制研究,负责人:渠景连。

## 参考文献

- [1] Kinoshita, T. and Goto, T. (2019) Molecular Mechanisms of Pulmonary Fibrogenesis and Its Progression to Lung Cancer: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 1461. <https://doi.org/10.3390/ijms20061461>
- [2] Wu, Q., Zhang, K.J., Jiang, S.M., et al. (2020) p53: A Key Protein That Regulates Pulmonary Fibrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article 6635794. <https://doi.org/10.1155/2020/6635794>
- [3] 钟昌会, 洗丽娜, 钱进, 等. 肺纤方通过调控 HMGB1/TLR2 信号通路抑制特发性肺纤维化的实验研究[J]. 中华

- 中医药学刊, 2023, 41(4): 55-59+263.
- [4] 雷凯春. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床疗效及不良反应[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [5] 渠景连. 养肺通络法干预Notch信号通路防治肺纤维化的机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [6] 乔虎, 全立欣, 付子佳, 等. 从肺络损伤探讨特发性肺纤维化的发病机制与治疗[J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 48-50.
- [7] 吴希泽, 康健, 李越, 等. 抵挡汤的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2023: 1-10. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20231394>, 2023-07-28.
- [8] 林庶茹, 才丽平. 抵挡汤合小陷胸汤化痰方对实验性肺间质纤维化大鼠血清透明质酸与IV型胶原的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(12): 897-898.
- [9] Hewlett, J.C., Kropski, J.A. and Blackwell, T.S. (2018) Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epithelial-Mesenchymal Interactions and Emerging Therapeutic Targets. *Matrix Biology*, **71-72**, 112-127. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.021>
- [10] 王学. BALF中CCL2、ECM1水平对特发性肺纤维化患者预后的判断价值[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [11] 丛晓东, 曹庆, 何沂, 等. 新型冠状病毒肺炎恢复期肺纤维化的治疗思路与方法[J]. 中医学报, 2020, 35(8): 1583-1586.
- [12] 张广成, 吕勇. 中药防治肾小球硬化研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(1): 73-74.
- [13] Xia, Q.D., Xun, Y., Lu, J.L., et al. (2020) Network Pharmacology and Molecular Docking Analyses on Lianhua Qingwen Capsule Indicate Akt1 is a Potential Target to Treat and Prevent COVID-19. *Cell Proliferation*, **53**, e12949. <https://doi.org/10.1111/cpr.12949>
- [14] 刘雪. EP300在食管鳞癌发生发展中的作用和机制[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [15] Tao, J., Zhang, M., Wen, Z., et al. (2018) Inhibition of EP300 and DDR1 Synergistically Alleviates Pulmonary Fibrosis in Vitro and in Vivo. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 1727-1733. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.132>
- [16] Wang, X., Ren, R., Xu, Z., et al. (2021) Tirbanibulin Attenuates Pulmonary Fibrosis by Modulating Src/STAT3 Signaling. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 693906. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693906>
- [17] Hao, X., Jin, Y., Zhang, Y., et al. (2023) Inhibition of Oncogenic Src Ameliorates Silica-Induced Pulmonary Fibrosis via PI3K/AKT Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 774. <https://doi.org/10.3390/ijms24010774>
- [18] Wang, Z., Li, X., Chen, H., et al. (2021) Resveratrol Alleviates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via Suppressing HIF-1 $\alpha$  and NF- $\kappa$ B Expression. *Aging (Albany NY)*, **13**, 4605-4616. <https://doi.org/10.18632/aging.202420>
- [19] Montero, P., Milara, J., Roger, I., et al. (2021) Role of JAK/STAT in Interstitial Lung Diseases; Molecular and Cellular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6211. <https://doi.org/10.3390/ijms22126211>
- [20] Liu, J., Wang, F. and Luo, F. (2023) The Role of JAK/STAT Pathway in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Biomolecules*, **13**, Article 119. <https://doi.org/10.3390/biom13010119>
- [21] Mohamad, E.A., Mohamed, Z.N., Hussein, M.A., et al. (2022) GANE can Improve Lung Fibrosis by Reducing Inflammation via Promoting p38MAPK/TGF- $\beta$ 1/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway Downregulation. *ACS Omega*, **7**, 3109-3120. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06591>
- [22] Machahua, C., Montes-Worboys, A., Llatjos, R., et al. (2016) Increased AGE-RAGE Ratio in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Research*, **17**, Article No.144. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0460-2>
- [23] Huang, W.J. and Tang, X.X. (2021) Virus Infection Induced Pulmonary Fibrosis. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No.496. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03159-9>