

# 基于网络药理学探讨麻黄定喘汤治疗哮喘的作用机制

张 骞\*, 张欣月, 李江娅, 梁丽菊, 林浩畅, 翁稚颖#

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2021年9月24日; 录用日期: 2021年11月1日; 发布日期: 2021年11月8日

## 摘 要

目的: 基于网络药理学方法分析麻黄定喘汤治疗哮喘的作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)获取麻黄定喘汤中各药的主要化学成分与其靶点, 依据ADME对活性组分进行筛选; 通过Genecards, OMIM, DRUGBANK数据库获取哮喘主要靶点, 两者取交集后通过String平台对交集靶点进行蛋白质相互作用分析, 构建PPI网络并采用Cytoscape3.7.2软件对PPI网络中蛋白质功能模块进行挖掘。通过Metascape平台对交集靶点进行基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。结果: 从麻黄定喘汤中共得到化学成分188个, 共涉及靶点247个, 与哮喘相关的基因1051个, 二者取交集后获得120个麻黄定喘汤治疗哮喘的靶标, 包括信号转导和转录激活因子3(STAT3)、毒蕈碱型乙酰胆碱受体M3(CHRM3),  $\alpha$ 2A肾上腺素能受体(ADRA2A),  $\mu$ 阿片受体(OPRM1), 趋化因子10(CXCL10), 趋化因子8(CXCL8), 分裂原活化蛋白激酶1(MAPK1), 肿瘤坏死因子(TNF)等核心靶点, GO富集分析与KEGG通路富集分析显示麻黄定喘汤可以影响细胞对毒性物质的反应, 调控MAPK级联反应, 调节糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路, TNF信号通路, NF- $\kappa$ B信号通路等通路。结论: 该研究预测了麻黄定喘汤治疗哮喘的潜在作用机制, 初步揭示了麻黄定喘汤多成分、多靶点、多通路的作用特点。

## 关键词

网络药理学, 麻黄定喘汤, 哮喘, 机制

# Network Pharmacology Approach to Explore Mechanisms of Mahuang Dingchuan Decoction for Treatment of Asthma

Qian Zhang\*, Xinyue Zhang, Jiangya Li, Liju Liang, Haochang Lin, Zhiying Weng#

School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张骞, 张欣月, 李江娅, 梁丽菊, 林浩畅, 翁稚颖. 基于网络药理学探讨麻黄定喘汤治疗哮喘的作用机制[J]. 中医学, 2021, 10(6): 748-761. DOI: 10.12677/tcm.2021.106104

## Abstract

**Objective:** To explore the mechanisms of Mahuang Dingchuan Decoction in the treatment of asthma based on network pharmacology. **Methods:** Active ingredients and targets of Mahuang Dingchuan Decoction were collected from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), screening of active ingredients based on ADME; targets of asthma were retrieved from Genecards, OMIM, DRUGBANK database, after the intersection of the two, the protein interaction analysis was performed on the intersection through String database, a protein interaction network was constructed and Cytoscape3.7.2 was used to mine protein functional modules in the network. Gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the Metascape platform. **Result:** A total of 188 chemical components were obtained from Mahuang Dingchuan Decoction, involving 247 targets, and 1051 targets related to asthma, after the intersection, 120 targets of Mahuang Dingchuan Decoction were determined to treat asthma, including Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), Muscarinic acetylcholine receptor M3 (CHRM3), Alpha-2A adrenergic receptor (ADRA2A), Mu-type opioid receptor (OPRM1), C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10), Interleukin-8 (CXCL8), Mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), Tumor necrosis factor (TNF) and other core targets. GO analysis and KEGG analysis prove that Mahuang Dingchuan Decoction can affect cellular response to toxic substance, regulation of MAPK cascade and regulate AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, TNF signaling pathway, NF-kappa B signaling pathway and other pathway. **Conclusion:** The study predicted the potential mechanisms of Mahuang Dingchuan Decoction in the treatment of asthma, and initially revealed the multi-component, multi-target, multi-pathway characteristics of Mahuang Dingchuan Decoction.

## Keywords

Network Pharmacology, Mahuang Dingchuan Decoction, Asthma, Mechanisms

Copyright © 2021 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

哮喘是临床上常见的呼吸系统疾病，是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病[1]。哮喘发病机制复杂，涉及炎症反应，免疫反应与变态反应机制等，其临床表现主要为发作性咳嗽、胸闷、呼气性呼吸困难等。中国大陆成人哮喘患病率达 1.81%，并且其患病率有逐年增加的趋势，哮喘已是严重危害人类健康的慢性呼吸道疾病[2]。

中医学理论认为哮喘的发病机理为痰伏于肺，痰气交阻，闭塞气道，肺失宣降。哮喘病位主要在肺，同时也关系到脾、肾、肝、心[3]。麻黄定喘汤是出自《张氏医通》中治疗哮喘的中药复方，由麻黄、厚朴、杏仁、款冬花、桑皮、苏子、甘草、黄芩、半夏九味药组成。中药复方具有多成分，作用范围广泛，安全性高等特点，然而现有关于中药复方治疗疾病作用机制的基础研究较少。网络药理学是系统生物学、医学、计算机科学等多学科基础理论与研究方法整合而成的交叉学科，其多成分、多靶点、多途径的网

络构建思想为中药复方整体性与系统性作用机制研究提供了有力的理论与技术支撑[4] [5] [6]。

该研究基于网络药理学技术, 从整体角度出发, 对麻黄定喘汤潜在活性成分与其治疗哮喘的作用机制展开初步探讨。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 麻黄定喘汤有效成分与相关靶点筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP) [7]获取麻黄定喘汤中 9 味中药的化学成分, 并根据口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ , 类药性(drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  两个 ADME 属性值对其活性成分进行筛选并获得其相应蛋白靶点信息[8], 并在 Uniprot 蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org>)将其靶点信息转换为 Uniprot ID, 从而进行统一规范。

### 2.2. 哮喘相关靶点筛选

以“asthma”为关键词, 在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org>)检索有关哮喘的疾病靶点信息, 并在 DRUGBANK 数据库(<https://www.drugbank.ca>)数据库检索临床一线治疗哮喘药物的作用靶点作为哮喘疾病靶点补充。将以上 3 个数据库中获得的疾病靶点信息进行汇总并剔除重复信息则获得有关哮喘的疾病靶点信息。

### 2.3. 药物 - 成分 - 靶点网络的构建与分析

将麻黄定喘汤中 9 味药的活性成分与其对应靶点导入 Cytoscape3.7.2 中构建“药物 - 成分 - 靶点”网络, 根据连接度(Degree), 介度(Betweenness Centrality)与紧密度(Closeness Centrality)对网络进行分析, 连接度, 介度与紧密度越高, 说明该节点在网络中发挥的作用越重要。

### 2.4. 麻黄定喘汤作用靶点 - 哮喘靶点 PPI 网络构建

利用 FunRich3.1.3 中的 Venn Diagram 功能构建麻黄定喘汤作用靶点与哮喘靶点交集靶点 Venn 图。利用 String11.0 数据库(<https://string-db.org>)对交集靶点构建蛋白质相互作用(PPI)网络[9], 在 String11.0 数据库中选择物种为“Homo sapiens (人类)”, 设置最小互相作用阈值“highestconfidence”  $> 0.9$ , 隐藏网络中的游离节点, 其余设置保持默认选项, 分析得到 PPI 网络。将 PPI 网络分析结果保存为 TSV 格式, 导入 Cytoscape3.7.2 中利用 MCODE 插件对 PPI 网络进行进一步分析, 挖掘其潜在在蛋白质功能模块。

### 2.5. 麻黄定喘汤治疗哮喘靶点功能与通路的富集分析

将麻黄定喘汤治疗哮喘的靶点导入 Metascape 平台(<https://metascape.org/gp/index.html>) [10], 设定  $P < 0.01$ , 进行基因本体(GO)富集分析与京都基因和基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。

## 3. 结果

### 3.1. 麻黄定喘汤活性成分与靶点的筛选

在 TCMSP 数据库中, 以  $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$  为标准筛选得到麻黄定喘汤有效化学成分 188 种, 其中麻黄 22 种, 甘草 85 种, 黄芩 29 种, 桑皮 19 种, 款冬花 13 种, 半夏 7 种, 苏子 7 种, 杏仁 4 种, 厚朴 2 种, 主要有效成分见表 1。根据有效成分筛选结果, 在 TCMSP 数据库后续检索得到有效成分相关作用靶点 247 个。

**Table 1.** Main active ingredients of Mahuang Dingchuan decoction  
**表 1.** 麻黄定喘汤主要活性成分

药物	Mol ID	Molecule Name	OB%	DL
麻黄	MOL010788	leucopelargonidin	57.97	0.24
麻黄	MOL010489	Resivit	30.84	0.27
麻黄	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
麻黄	MOL004798	delphinidin	40.63	0.28
麻黄	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
麻黄	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
麻黄	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
麻黄	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
麻黄	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24
麻黄	MOL001494	Mandenol	42	0.19
麻黄	MOL001506	Supraene	33.55	0.42
麻黄	MOL001755	24-Ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76
麻黄	MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
麻黄	MOL002881	Diosmetin	31.14	0.27
麻黄	MOL004328	naringenin	59.29	0.21
麻黄	MOL004576	taxifolin	57.84	0.27
麻黄	MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71
麻黄	MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24
麻黄	MOL005573	Genkwanin	37.13	0.24
麻黄	MOL005842	Pectolarigenin	41.17	0.3
麻黄	MOL007214	(+)-Leucocyanidin	37.61	0.27
麻黄	MOL011319	Truflex OBP	43.74	0.24
甘草	MOL001484	Inermine	75.18	0.54
甘草	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
甘草	MOL003656	Lupiwighteone	51.64	0.37
甘草	MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.2
甘草	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
甘草	MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
甘草	MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19
甘草	MOL004848	licochalcone G	49.25	0.32
甘草	MOL004855	Licoricone	63.58	0.47
甘草	MOL004856	Gancaonin A	51.08	0.4
甘草	MOL004883	Licoisoflavone	41.61	0.42
甘草	MOL004884	Licoisoflavone B	38.93	0.55
甘草	MOL004885	licoisoflavanone	52.47	0.54

## Continued

甘草	MOL004891	shinpterocarpin	80.3	0.73
甘草	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74
甘草	MOL004924	(-)-Medicocarpin	40.99	0.95
甘草	MOL004935	Sigmoidin-B	34.88	0.41
甘草	MOL004948	Isoglycyrol	44.7	0.84
甘草	MOL004949	Isolicoflavonol	45.17	0.42
甘草	MOL004957	HMO	38.37	0.21
甘草	MOL004959	1-Methoxyphaseollidin	69.98	0.64
甘草	MOL004961	Quercetin der.	46.45	0.33
甘草	MOL004966	3'-Hydroxy-4'-O-Methylglabridin	43.71	0.57
甘草	MOL005017	Phaseol	78.77	0.58
黄芩	MOL001689	acacetin	34.97	0.24
黄芩	MOL000173	wogonin	30.68	0.23
黄芩	MOL002714	baicalein	33.52	0.21
黄芩	MOL002910	Carthamidin	41.15	0.24
黄芩	MOL002913	Dihydrobaicalin_qt	40.04	0.21
黄芩	MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24
黄芩	MOL002915	Salvigenin	49.07	0.33
黄芩	MOL002925	5,7,2',6'-Tetrahydroxyflavone	37.01	0.24
黄芩	MOL002926	dihydrooroxylin A	38.72	0.23
黄芩	MOL002927	Skullcapflavone II	69.51	0.44
黄芩	MOL002928	oroxylin a	41.37	0.23
黄芩	MOL002932	Panicolin	76.26	0.29
黄芩	MOL002933	5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone	36.56	0.27
黄芩	MOL002934	NEOBAICALEIN	104.34	0.44
黄芩	MOL002937	DIHYDROOROXYLIN	66.06	0.23
黄芩	MOL000525	Norwogonin	39.4	0.21
黄芩	MOL000552	5,2'-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	31.71	0.35
黄芩	MOL000073	ent-Epicatechin	48.96	0.24
黄芩	MOL001458	coptisine	30.67	0.86
黄芩	MOL002879	Diop	43.59	0.39
黄芩	MOL002897	epiberberine	43.09	0.78
黄芩	MOL008206	Moslosooflavone	44.09	0.25
黄芩	MOL010415	11,13-Eicosadienoic acid, methyl ester	39.28	0.23
黄芩	MOL012245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	36.63	0.27
黄芩	MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	74.24	0.26

## Continued

苏子	MOL012888	citrostadienol	43.28	0.79
苏子	MOL012891	(2E,4E,6E)-icosa-2,4,6-trienoic acid	41.64	0.2
苏子	MOL012893	(E)-(4-methylbenzylidene)-(4-phenyltriazol-1-yl)amine	57.87	0.19
苏子	MOL001439	arachidonic acid	45.57	0.2
苏子	MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58
苏子	MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76
苏子	MOL005030	gondoic acid	30.7	0.2
杏仁	MOL010922	Diisooctyl succinate	31.62	0.23
杏仁	MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42
杏仁	MOL000953	CLR	37.87	0.68
杏仁	MOL010921	estrone	53.56	0.32
杏仁	MOL003410	Ziziphin_qt	66.95	0.62
杏仁	MOL007207	Machiline	79.64	0.24
杏仁	MOL012922	1-SPD	87.35	0.54
半夏	MOL002670	Cavidine	35.64	0.81
半夏	MOL002776	Baicalin	40.12	0.75
半夏	MOL006936	10,13-eicosadienoic	39.99	0.2
半夏	MOL006937	12,13-epoxy-9-hydroxynonadeca-7,10-dienoic acid	42.15	0.24
半夏	MOL003578	Cycloartenol	38.69	0.78
半夏	MOL006967	beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9	44.72	0.21
半夏	MOL006957	(3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)piperazine-2,5-quinone	46.89	0.27
厚朴	MOL005970	Eucalyptol	60.62	0.32
厚朴	MOL005980	Neohesperidin	57.44	0.27
款冬花	MOL010003	7beta-angeloyloxyoplopa-3(14)Z,8(10)-dien-2-one	40.35	0.22
款冬花	MOL010004	7beta-(4-methylseneciolyloxy)oplopa-3(14)E,8(10)-dien-2-one	69.33	0.22
款冬花	MOL010009	(1R,3R,4R,5S,6S)-1-acetoxy-8-angeloxoyloxy-3,4-epoxy-5-hydroxybisabola-7(14),10-dien-2-one	58.57	0.37
款冬花	MOL010012	14-acetoxy-7beta-(3-ethyl-cis-crotonoyloxy)-1alpha-(2-methyl butyryloxy)-notonipetranone	38.32	0.62
款冬花	MOL010013	7beta-(3-ethyl-cis-crotonoyloxy)-14-hydroxy-notonipetranone	75.82	0.33
款冬花	MOL010014	14-acetoxy-7beta-angeloyloxy-notonipetranone	46.04	0.4
款冬花	MOL010015	14-acetoxy-7beta-seneciolyloxy-notonipetranone	37.7	0.4
款冬花	MOL010025	taraxanthin	38.3	0.55
款冬花	MOL010028	tussilagin	61.12	0.38
款冬花	MOL010038	alpha-Carotene-5,6-epoxide	48.75	0.59
款冬花	MOL010055	Femara	66.09	0.2

## Continued

款冬花	MOL010060	Methyl butyric acid tussilaglin ester	34.28	0.61
款冬花	MOL000554	gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside	30.25	0.67
桑皮	MOL012681	Dimethyl (methylenedi-4,1-phenylene)biscarbamate	50.84	0.26
桑皮	MOL012686	7-methoxy-5,4'-dihydroxyflavanonol	51.72	0.26
桑皮	MOL012689	cyclomulberochromene	36.79	0.87
桑皮	MOL012714	Moracin A	64.39	0.23
桑皮	MOL012719	moracin O	62.33	0.44
桑皮	MOL012743	resveratrol-3,4'-di-O-β-D-glucopyranoside	35.08	0.76
桑皮	MOL012749	sanggenone B	115.44	0.3
桑皮	MOL012753	sanggenone F	62.42	0.54
桑皮	MOL012755	sanggenone H	37.5	0.53
桑皮	MOL012760	sanggenone M	68.29	0.85
桑皮	MOL001474	sanguinarine	37.81	0.86
桑皮	MOL003758	Iristectorigenin (9CI)	71.55	0.34
桑皮	MOL003856	Moracin B	55.85	0.23
桑皮	MOL003857	Moracin C	82.13	0.29
桑皮	MOL003858	Moracin D	60.93	0.38
桑皮	MOL003860	Moracin F	53.81	0.23
桑皮	MOL001004	pelargonidin	37.99	0.21
桑皮	MOL002514	Sexangularetin	62.86	0.3
桑皮	MOL009653	Cycloeucaleanol	39.73	0.79

### 3.2. 哮喘相关靶点的获取

以“asthma”为关键词，在 GeneCards, OMIM, DRUGBANK 数据库中分别检索到 980 个, 101 个, 104 个相关靶点。其中 GeneCards 数据库中初始检索获得疾病相关靶点过多，而在 GeneCards 数据库中，Score 越低则代表该靶点与疾病相关性越差，故根据经验以 Score 大于等于中位数为标准对 Score 过低靶点进行剔除。最终合并 3 个疾病数据库检索结果并剔除重复靶点后获得 1051 个哮喘相关疾病靶点。

### 3.3. 药物 - 成分 - 靶点网络的构建与分析

Cytoscape3.7.2 网络分析结果显示麻黄定喘汤有效成分中卡维丁(Cavidine)连接度为 154，介度为 0.2345，紧密度为 0.5807，新隐丹参酮(coniferin)连接度为 97，介度为 0.0526，紧密度为 0.4489，高丽槐素(Inermine)连接度为 83，介度为 0.0427，紧密度为 0.4338，槲皮素(querctin)连接度为 50，介度为 0.0689，紧密度为 0.4205。预测卡维丁，新隐丹参酮，高丽槐素与槲皮素为麻黄定喘汤中关键成分。

### 3.4. 麻黄定喘汤作用靶点 - 哮喘靶点 PPI 网络的构建

将筛选出的麻黄定喘汤活性成分相关靶点与哮喘相关靶点取交集，通过 FunRich3.1.3 中的 Venn Diagram 功能绘制 Venn 图，见图 1。获得交集靶点 120 个，交集靶点导入 String11.0 数据库，构建药物 - 疾病交集靶点 PPI 网络，见图 2。

使用 Cytoscape3.7.2 中的 MCODE 插件对 PPI 网络进行进一步分析, MCODE 为分子复合物检测算法, 该算法可检测大型 PPI 网络中潜在的密集连接区域, 该区域称为 Module, 即蛋白质功能模块[11]。以 MCODE Score 为标准保留两个最佳评分 Module, 见图 3。

### 3.5. 麻黄定喘汤治疗哮喘靶点富集分析结果

利用 Metascape 平台对麻黄定喘汤治疗哮喘的相关靶点进行富集分析, 分析结果显示麻黄定喘汤可以影响细胞对毒性物质的反应, 调控 MAPK 级联反应, 调节糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路, TNF 信号通路, NF- $\kappa$ B 信号通路等通路。见图 4。

## 4. 讨论

哮喘是由多种细胞包括嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞与细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病[12]。目前用于治疗哮喘的药物主要包括  $\beta$ 2 受体激动剂、抗胆碱能药物、糖皮质激素、短效茶碱等, 其中糖皮质激素作为临床使用率最高的治疗哮喘药物, 其抗炎作用对哮喘的发作有良好抑制作用, 但其物质代谢特点带来了一系列潜在风险, 如肌无力、低血钾、浮肿等不良反应[13]。麻黄定喘汤是出自《张氏医通》中的中药方剂, 具有宣肺平喘, 清热化痰的功效, 其作为中药复方, 所含化学成分众多, 故其发挥药效的化学成分基础与治疗哮喘的作用机制尚不明确, 难以通过单纯的体内或体外实验对其作用机制进行较全面的探讨。

研究利用网络药理学技术对麻黄定喘汤治疗哮喘的有效成分、作用靶点以及相关生物信号通路进行了预测与探讨, 初步筛选出麻黄定喘汤治疗哮喘的主要活性成分包括卡维丁、高丽槐素、新隐丹参酮与槲皮素。槲皮素具有广泛的药理作用, 其在抗炎、抗病毒、抗癌及预防治疗心脑血管疾病方面均有应用[14], 相关研究证明, 槲皮素在自由基清除, 抗过敏以及抗氧化方面活性显著, 其主要作用特点包括激活免疫系统、抗病毒、抑制组胺释放、促炎性细胞因子及白三烯生成减少, 并抑制 IL-4 的产生。此外它可以改善 Th1/Th2 的平衡, 并抑制抗原特异性 IgE 抗体的产生。上述槲皮素的作用机制都有助于其抗炎作用和免疫调节特性, 故槲皮素在治疗支气管哮喘, 过敏性鼻炎以及花粉等诱导的过敏反应上有相当好的效果[15]。

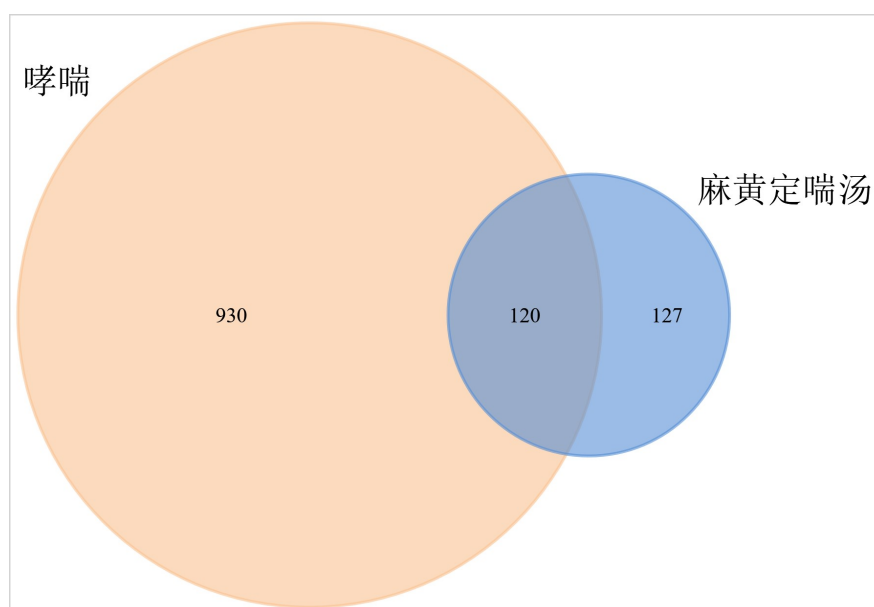


Figure 1. Intersection target of Mahuang Dingchuan decoction and asthma

图 1. 麻黄定喘汤与哮喘交集靶点



卡维丁属于异喹啉生物碱，它是一种具有抗炎活性的选择性环氧合酶-2 (COX-2)抑制剂。在不同炎症模型动物与脂多糖(LPS)诱导的小鼠腹膜巨噬细胞中，研究人员发现使用卡维丁进行腹腔注射预处理可以减轻由二甲苯引起的耳水肿与甲醛引起的爪水肿症状，并可降低炎症模型小鼠的白细胞数量、一氧化氮(NO)水平、前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)以及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )水平，说明卡维丁具有一定的抗炎活性[16]。在另一项研究中，相关实验证明卡维丁可以通过抑制促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的产生以及 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活来发挥对肺炎性疾病的预防与治疗[17]。高丽槐素通过抑制组胺 H<sub>1</sub> 受体和 IL-4 的基因表达来发挥抗过敏作用，它对甲苯二异氰酸酯(TDI)诱导的致敏大鼠模型鼻部症状有所减轻[18]。新隐丹参

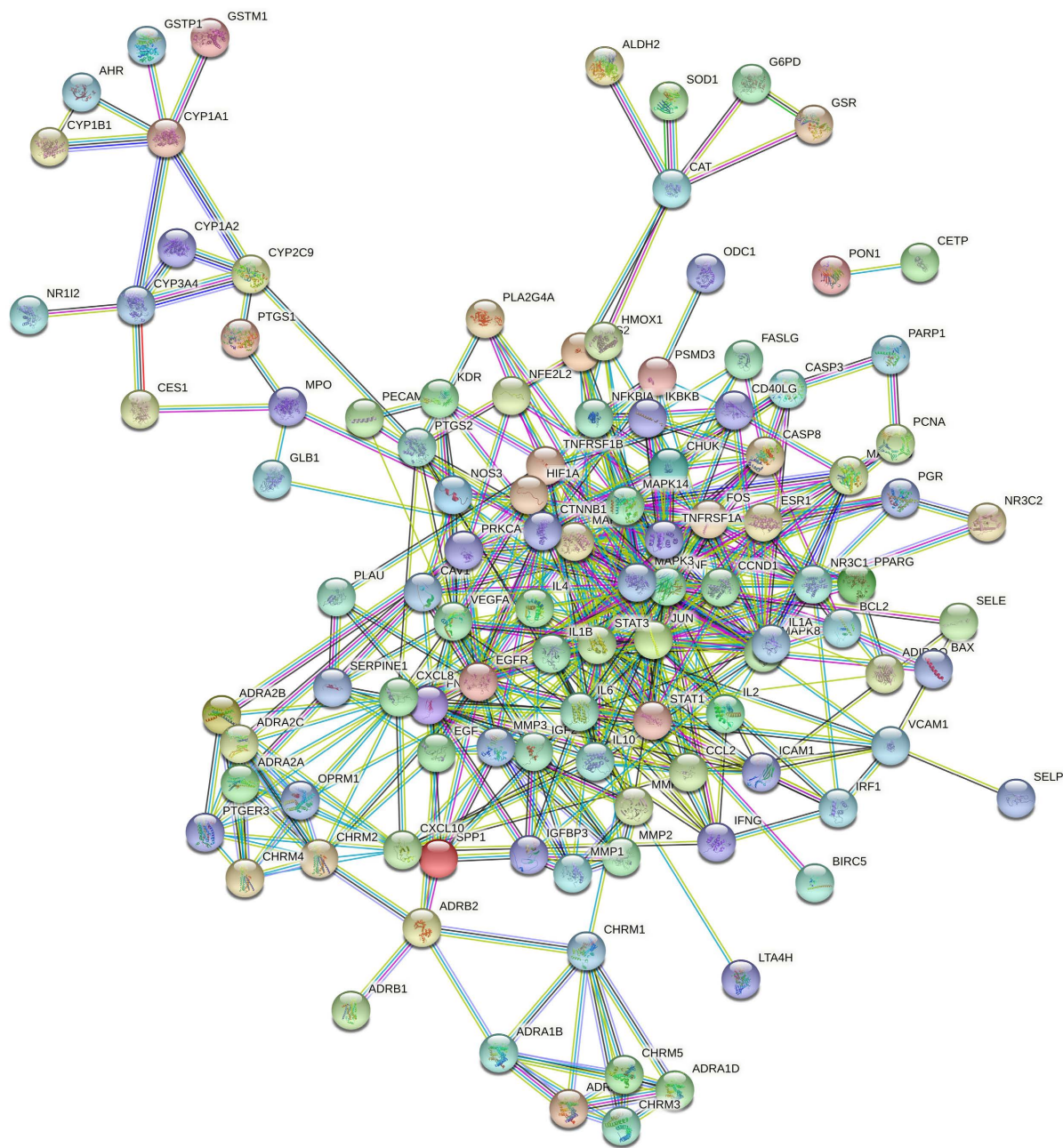
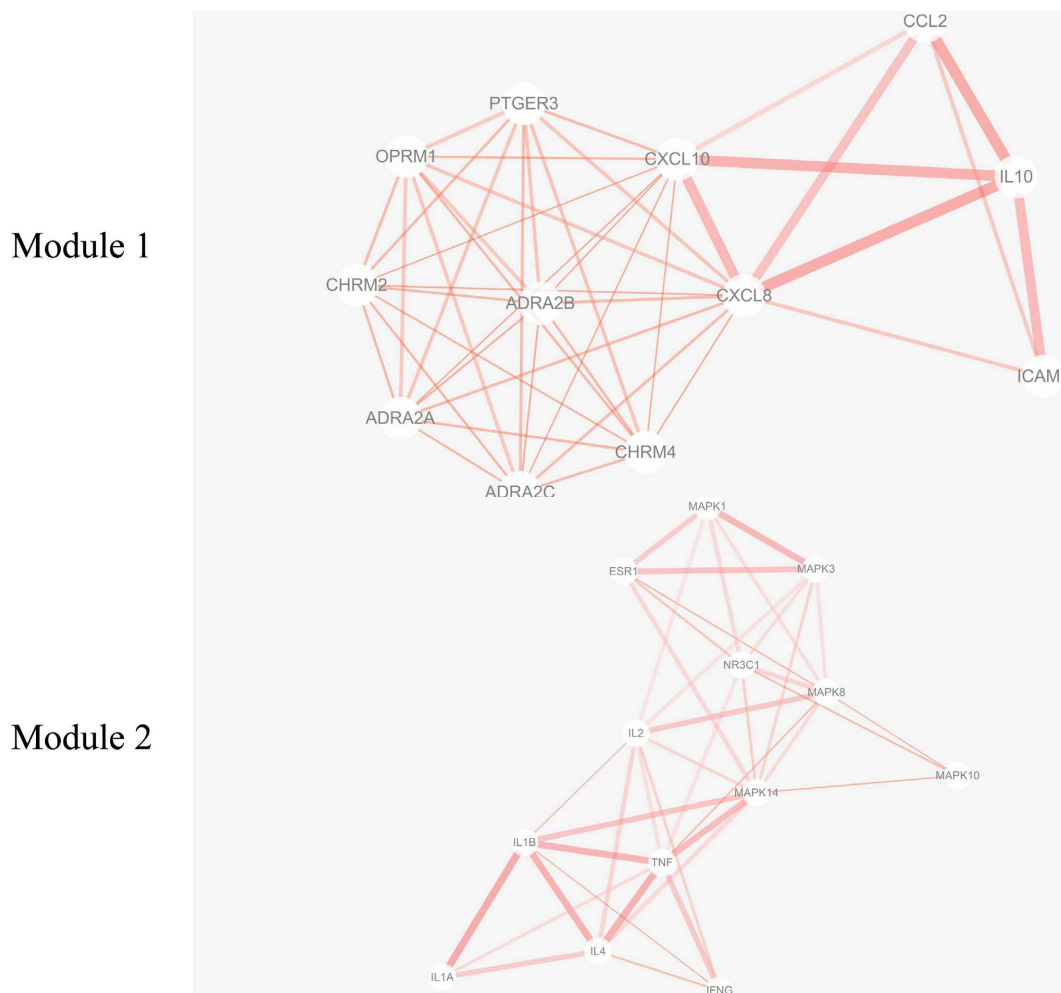


Figure 2. Mahuang Dingchuan decoction-asthma intersection target PPI network

图 2. 麻黄定喘汤 - 哮喘交集靶点 PPI 网络

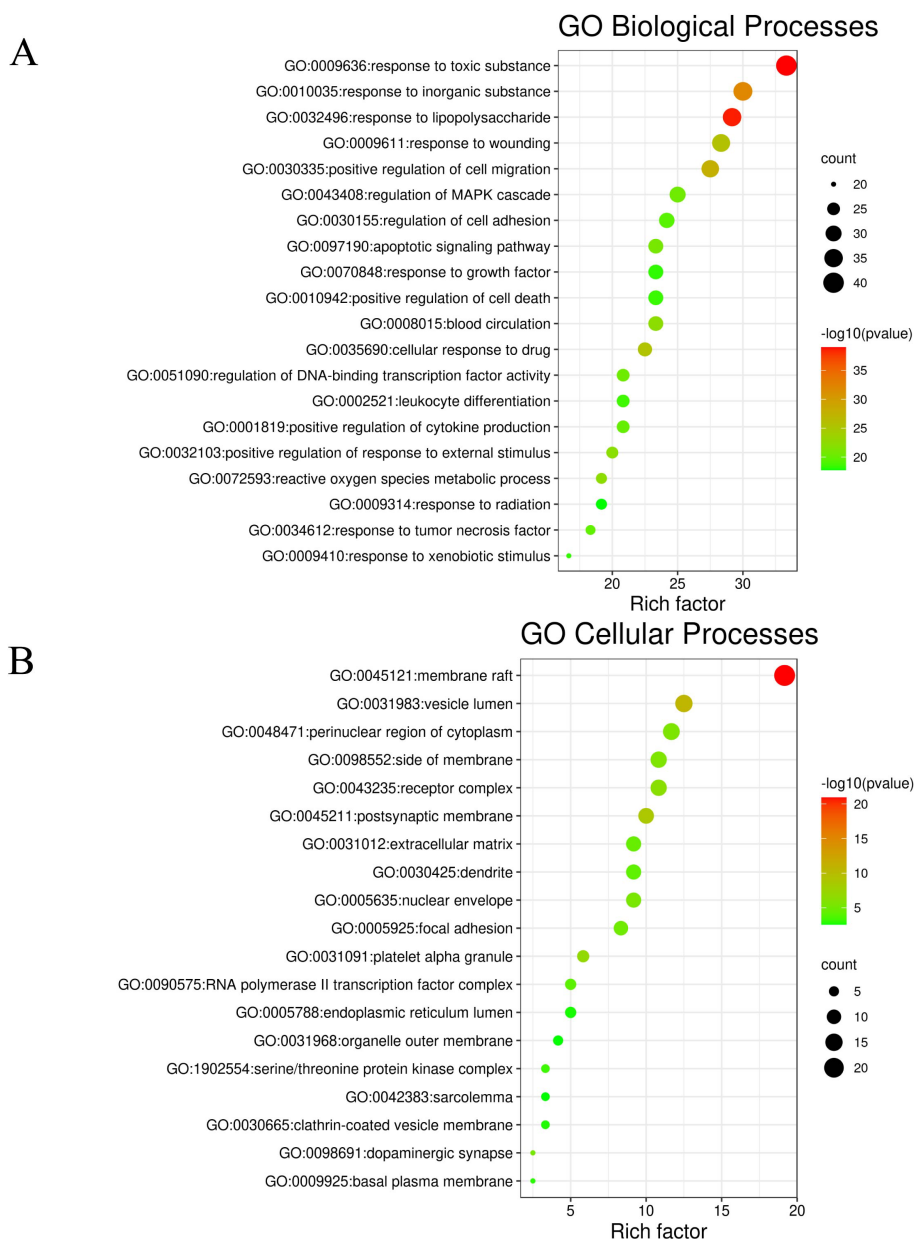


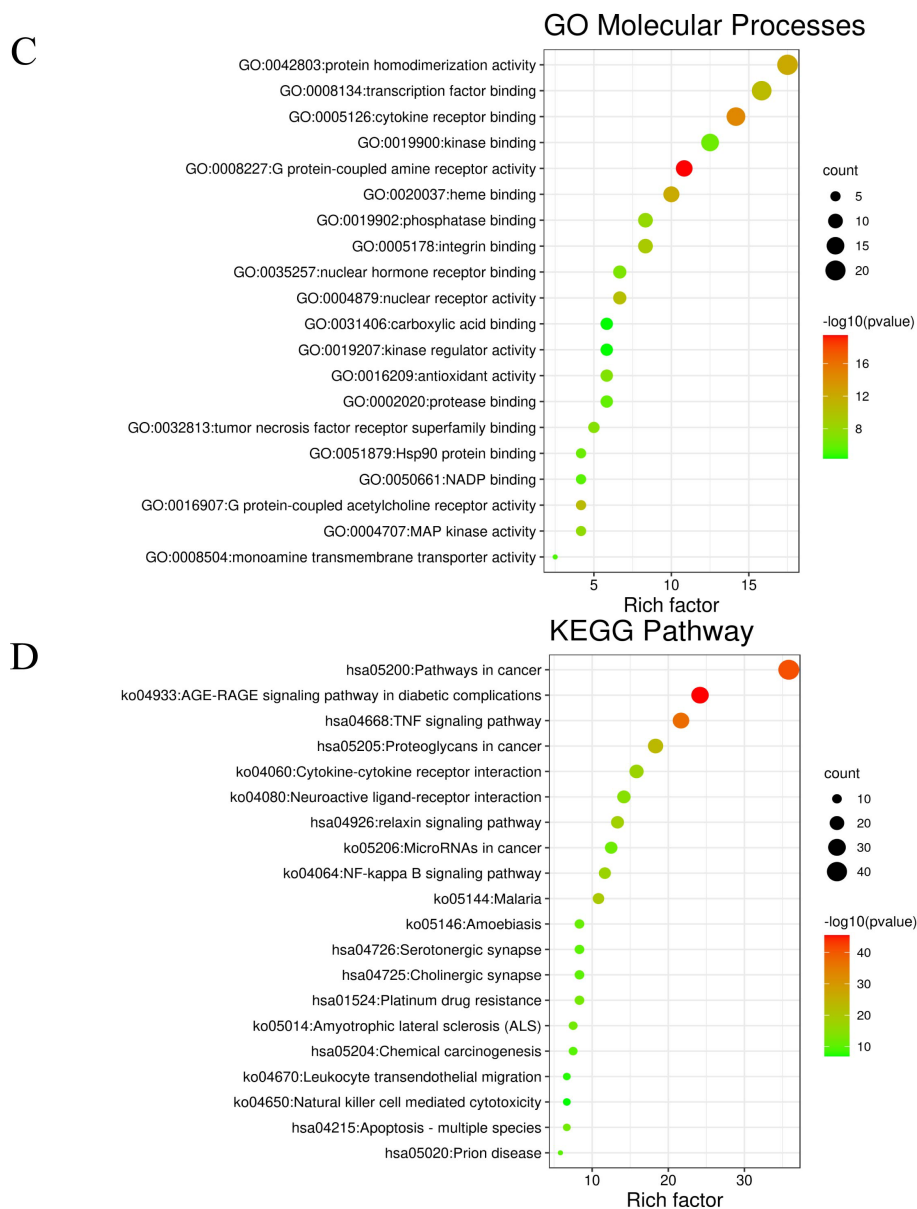
**Figure 3.** Mahuang Dingchuan decoction-asthma intersection target PPI network module  
**图 3.** 麻黄定喘汤 - 哮喘交集靶点 PPI 网络中的 Module

酮在 LPS 诱导下的小鼠巨噬细胞中展现了抗炎作用,它可通过抑制 NF- $\kappa$ B 和诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)信号通路发挥抗炎作用[19]。

研究结果显示,麻黄定喘汤治疗哮喘的主要靶点为 IL-6、TNF、CHRM3、MAPK1、STAT3 等。IL-6 是一种前炎症细胞因子,它涉及免疫和炎症反应调节,细胞增殖和分化等。STAT3 为核内转录因子,主要通过诱导细胞因子和趋化因子等的表达来介导炎症反应,有学者发现卵清蛋白(OVA)诱导的哮喘模型小鼠气道内 STAT3 表达上调和磷酸化激活,其可能促进气道 IL-6 的升高。气道内 IL6/STAT3 信号通路可能在气道炎症反应中起到促进作用[20]。相关研究发现由毒蕈碱受体激活生成的乙酰胆碱可能参与调节与气道重塑相关的病理变化。气道平滑肌中表达较多的毒蕈碱受体亚型为 M2 与 M3,其比例约为 4:1,而尽管表达水平相对较低,但毒蕈碱 M3 受体是负责支气管与器官平滑肌收缩的主要亚型。毒蕈碱受体同时参与气道炎症的调节,乙酰胆碱与其合成酶胆碱乙酰转移酶(ChAT)不仅存在于气道神经上,还存在于上皮细胞和内皮细胞,平滑肌细胞,淋巴细胞,巨噬细胞,肥大细胞,嗜酸性粒细胞与嗜中性粒细胞上,这些发现表明乙酰胆碱可以通过旁分泌或自分泌的方式来调控炎症过程,此外,在特应性皮炎患者的皮肤活检中发现乙酰胆碱水平升高,这种疾病通常与支气管哮喘相关联[21]。毒蕈碱 M3 受体促进哮喘中血管和神经生长因子的上调,毒蕈碱 M3 受体由几种肺细胞表达,包括成纤维细胞,由于其分泌神经

元和血管生长因子的能力而被认为在哮喘发病时的支气管重塑中起重要作用[22]。麻黄定喘汤治疗哮喘的通路主要有 TNF 信号通路, NF- $\kappa$ B 信号通路以及 MAPK 级联反应。MAPK 信号途径通过调控免疫反应, 炎症细胞和气道结构细胞参与支气管哮喘的发病过程, 其主要机制为引起气道高反应和气道重塑, 造成 Th1/Th2 免疫应答失衡。MAPK 在激活后可发生磷酸化, 继而激活 NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B 为一种转录因子, 它与包括支气管哮喘在内的多种炎症反应密切相关。活化后的 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路通过促进 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  以及其他促炎性细胞因子的表达来调控炎症反应[23] [24] [25]。TNF- $\alpha$  是通过 IgE 依赖的机制从肥大细胞和巨噬细胞的过敏反应中释放的, 其可上调黏附分子, 促进炎症细胞向气道内壁迁移, 并激活气道上皮细胞的促纤维化机制[26]。TNF 信号通路的生物学效应通过细胞表面的两种 TNF 受体触发, 包括 TNFR1 与 TNFR2。当 TNF- $\alpha$  与 TNFR1 的胞外区结合时, 其可产生两种不同的诱导调节机制, 包括激活 caspase-3 诱导细胞凋亡与活化 NF- $\kappa$ B 调控各种炎症细胞因子的表达, 促进炎症反应[27]。





**Figure 4.** Mahuang Dingchuan decoction-asthma intersection target GO and KEGG enrichment analysis results

**图 4.** 麻黄定喘汤 - 哮喘交集靶点 GO 与 KEGG 富集分析结果

研究结果体现了麻黄定喘汤治疗哮喘的多成分、多靶点、多通路的整体作用的特点，其可通过影响多个疾病靶点与多条生物信号通路对疾病进行整体调控，而非仅局限于某一方面的作用。运用网络药理学分析预测中药治疗疾病的潜在机制可为中药应用于临床治疗提供一定的科学依据，同时也为挖掘中药及中药复方的作用机制提供了新的技术方向。但该研究主要仅为生物信息学数据分析，缺乏相关体内或体外实验验证，故存在一定局限性。

## 基金项目

国家自然科学基金资助项目(No. 81860012 腺苷酸环化酶 AC2 亚型在慢性阻塞性肺病疾病发病中的作用及其分子机制研究)。

## 参考文献

- [1] 李鑫慧. 支气管哮喘的发病机制及临床药物治疗的进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(96): 191-192.
- [2] 吕巧玉, 麻文菁, 陶孟瑶, 徐文, 何燕. 小青龙汤治疗支气管哮喘研究进展[J]. 中国处方药, 2021, 19(2): 26-28.
- [3] 赵欢欢, 王明航, 屠新敏, 杨江, 林晓红. 支气管哮喘炎症表型与中医证候的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1): 215-218.
- [4] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 程海波, 吴勉华. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [5] 赵炳聪, 李亚鸿, 解红霞. 网络药理学在中药复方作用机制研究中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 133-136.
- [6] Li, S. and Zhang, B. (2013) Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Theory, Methodology and Application. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **11**, 110-120. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(13\)60037-0](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60037-0)
- [7] Ru, J., Li, P., Wang, J., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [8] 马璐, 田国祥, 耿辉, 王亚军, 张勇, 马茂, 吕军. 中药系统药理学数据库 TCMSP 及其分析应用简介[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(12): 1413-1416.
- [9] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., et al. (2019) STRING v11: Protein-Protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets. *Nucleic Acids Research*, **47**, D607-D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- [10] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., et al. (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- [11] Bader, G.D. and Hogue, C.W. (2003) An Automated Method for Finding Molecular Complexes in Large Protein Interaction Networks. *BMC Bioinformatics*, **4**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-4-2>
- [12] 华雯, 黄华琼, 沈华浩. 《支气管哮喘防治指南(2016年版)》解读[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2016, 45(5): 447-452.
- [13] 孔亚丽, 江玉平, 安妮. 糖皮质激素与  $\beta_2$  受体激动剂吸入治疗对小儿哮喘患儿的肺功能改善研究[J]. 世界复合医学, 2020, 6(6): 196-198.
- [14] 李阳杰, 姜亚玲, 刘秋伟, 翟广玉. 槲皮素衍生物的生物活性研究进展[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(3): 175-180.
- [15] Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., et al. (2016) Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules*, **21**, Article No. 623. <https://doi.org/10.3390/molecules21050623>
- [16] Niu, X., Zhang, H., Li, W., et al. (2015) Anti-Inflammatory Effects of Cavidine *in Vitro* and *in Vivo*, a Selective COX-2 Inhibitor in LPS-Induced Peritoneal Macrophages of Mouse. *Inflammation*, **38**, 923-933. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-0054-4>
- [17] Niu, X., Liu, F., Li, W., et al. (2017) Cavidine Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via NF- $\kappa$ B Signaling Pathway *in Vivo* and *in Vitro*. *Inflammation*, **40**, 1111-1122. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0553-1>
- [18] Mizuguchi, H., Nariai, Y., Kato, S., et al. (2015) Maackiain is a Novel Antiallergic Compound That Suppresses Transcriptional Upregulation of the Histamine H1 Receptor and Interleukin-4 Genes. *Pharmacology Research & Perspectives*, **3**, Article ID: e00166. <https://doi.org/10.1002/prp2.166>
- [19] Wu, C., Zhao, W., Zhang, X., et al. (2015) Neocryptotanshinone Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in RAW264.7 Macrophages by Suppression of NF- $\kappa$ B and iNOS Signaling Pathways. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **5**, 323-329. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.01.010>
- [20] 刘艳明, 农光民, 李树全. 哮喘小鼠气道 IL-6、信号转导和转录激活因子 3 的表达与活化及其与气道炎症的关系[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(2): 165-169.
- [21] Gosens, R., Zaagsma, J., Meurs, H., et al. (2006) Muscarinic Receptor Signaling in the Pathophysiology of Asthma and COPD. *Respiratory Research*, **7**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-73>
- [22] Folino, A., Carriero, V., Bullone, M., et al. (2020) Muscarinic Receptor M3 Contributes to Vascular and Neural Growth Factor Up-Regulation in Severe Asthma. *Allergy*, **75**, 717-720. <https://doi.org/10.1111/all.14074>
- [23] 林星, 李俊峰, 车楠, 李良昌, 李莉. 连翘酯苷 A 通过 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号抑制哮喘气道炎症[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 2971-2974+2979.
- [24] Lai, J.L., Liu, Y.H., Liu, C., et al. (2017) Indirubin Inhibits LPS-Induced Inflammation via TLR4 Abrogation Mediated by the NF- $\kappa$ B and MAPK Signaling Pathways. *Inflammation*, **40**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0447-7>

- 
- [25] Zhang, Y., Cardell, L.O., Edvinsson, L., *et al.* (2013) MAPK/NF- $\kappa$ B-Dependent Upregulation of Kinin Receptors Mediates Airway Hyperreactivity: A New Perspective for the Treatment. *Pharmacological Research*, **71**, 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.02.004>
- [26] Thomas, P.S. (2001) Tumour Necrosis Factor-Alpha: The Role of This Multifunctional Cytokine in Asthma. *Immunology and Cell Biology*, **79**, 132-140. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2001.00980.x>
- [27] 丘创华, 侯敢, 黄迪南. TNF- $\alpha$  信号传导通路的分子机理[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2007, 23(6): 430-435.