

基于网络药理学及分子对接探讨疏风解毒胶囊治疗急性肺损伤的活性成分与潜在机制

张耘菲

天津市天津医院, 天津 300211

通信作者: 张耘菲, Email: 337097856@qq.com

【摘要】 目的 通过网络药理学、生信分析及分子对接手段筛选疏风解毒胶囊的有效活性成分并探索其治疗急性肺损伤(ALI)的潜在机制。方法 使用中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库获取疏风解毒胶囊活性成分;TCMSP联合Swiss Target Prediction网站获取药物靶点信息;通过DisGeNET、GeneCard、人类孟德尔遗传病数据库(OMIM)、药物靶点数据库(TTD)及美国国立生物技术信息中心(NCBI)5个数据库获取疾病相关靶点信息。以药物靶点与疾病靶点交集作为疏风解毒胶囊改善ALI的潜在治疗靶点。分析药物、活性成分与潜在治疗靶点之间的调控网络,使用Cytoscape 2.6.1软件对数据进行可视化,通过计算拓扑参数推算主要活性成分与核心治疗靶点。针对潜在治疗靶点进行京都基因与基因组百科全书数据库(KEGG)信号通路富集分析。采用AutoDock Vina 1.1.2软件进行分子对接,采用PyMol软件将对接结果可视化。结果 从TCMSP数据库中查找到170种药物活性成分,获得104个ALI的潜在治疗靶点。共有160种活性成分与潜在靶点之间存在调控关系。药物-活性成分-潜在治疗靶点网络图及拓扑参数分析提示,槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、山奈酚和刺槐素是疏风解毒胶囊的主要活性成分,前列腺素内过氧化物酶2(PTGS2)、一氧化氮合酶2(NOS2)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、PIM1激酶和过氧化物酶增殖因子活化受体基因(PPARG)是疏风解毒胶囊治疗ALI的核心靶点。针对潜在治疗靶点的KEGG信号通路富集分析显示,低氧诱导因子-1(HIF-1)等为核心信号通路。分子对接显示,主要活性成分与核心靶点之间对接良好,提示网络药理学预测结果的准确性。结论 疏风解毒胶囊治疗ALI的机制涉及多个活性成分、治疗靶标及信号通路,可为ALI的临床治疗提供新的思路。

【关键词】 疏风解毒胶囊; 急性肺损伤; 网络药理学; 分子对接; 低氧诱导因子-1

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.06.003

Exploring the active ingredients and potential mechanisms of Shufeng Jiedu capsule in the treatment of acute lung injury based on network pharmacology and molecular docking

Zhang Yunfei

Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Corresponding author: Zhang Yunfei, Email: 337097856@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the bioactive constituents of Shufeng Jiedu capsule and its potential mechanism in the treatment of acute lung injury (ALI) via network pharmacology, bioinformatics analysis and molecular docking methods. **Methods** The bioactive constituents of Shufeng Jiedu capsule were searched from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) database. The putative targets of Shufeng Jiedu capsule were obtained from TCMSP and Swiss Targets Prediction website. Targets associated with ALI were obtained from 5 disease target prediction databases, including DisGeNET, GeneCard, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Therapeutic Target Database (TTD), and National Center for Biotechnology Information (NCBI). The intersecting targets between drug-related targets and disease-related targets were defined as potential therapeutic targets of Shufeng Jiedu capsules in the treatment of ALI. A regulative network among drug, ingredients and potential therapeutic targets was explored, and it was further visualized by Cytoscape 2.6.1 software. The key bioactive ingredients and core therapeutic targets were speculated according to the topological parameters. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis was applied to the potential therapeutic targets. AutoDock Vina 1.1.2 was used to perform molecular docking and the docking results were visualized by PyMol software. **Results** A total of 170 bioactive constituents of Shufeng Jiedu capsule were obtained from TCMSP database, and 104 potential therapeutic targets of ALI were obtained in the present study. Quercetin, Luteolin, Wogonin, Kaempferol, and Acacetin were taken as putatively key constituents via the drug-ingredients-targets network. Prostaglandin endoperoxidase 2 (PTGS2), nitric oxide synthase 2 (NOS2), glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), PIM1 kinase and peroxisome proliferator-activated receptor gene (PPARG) were identified as the hub targets and hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) pathway et al was considered as the key pathway of Shufeng Jiedu capsule through KEGG analysis. Molecular docking showed a stable affinity between the key compounds and the hub targets, confirming the accuracy of the network pharmacology screening results. **Conclusion** The mechanism of Shufeng Jiedu capsule in treating ALI involves multiple active ingredients, therapeutic targets, and signaling pathways, which can provide new ideas for the clinical treatment of ALI.

【Key words】 Shufeng Jiedu capsule; Acute lung injury; Network pharmacology; Molecular docking; Hypoxia-inducible factor-1

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.06.003

急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征 (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS) 是继发于多种非心源性因素,以肺泡毛细血管通透性增高致弥漫性肺实质与肺间质水肿为主要发病机制,以急性呼吸衰竭为主要表现的临床综合征^[1-2]。ALI 的发病机制复杂,其中过度的炎症反应及免疫调控失衡导致肺泡上皮损伤和血管内皮损伤是主要因素^[3-4]。保护性肺通气策略被证实有助于降低 ALI/ARDS 患者的病死率,但患者 28 d 病死率仍高达 30%~40%^[5]。寻找有效治疗 ALI/ARDS 的新手段一直是研究热点。《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》^[6]推荐中药制剂作为新型冠状病毒感染的治疗手段,其中包括疏风解毒胶囊。临床研究观察到疏风解毒胶囊在抗感染、抗病毒方面具有良好的疗效,亦证实其在临床预防 ALI 方面有良好作用。部分研究显示,疏风解毒胶囊可通过丝裂素活化蛋白激酶 / 核转录因子- κ B (mitogen-activated protein kinase/nuclear transcription factor- κ B, MAPK/NF- κ B)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 等途径抗炎、调控氧化应激治疗 ALI^[7-9]。但目前相关机制的研究较少,且缺乏系统性。本研究使用网络药理学手段^[10-11],联合生物信息学分析、分子对接技术,初步探讨疏风解毒胶囊治疗 ALI 的潜能并筛选潜在治疗靶点及通路。

1 资料与方法

1.1 疏风解毒胶囊活性成分与作用靶点筛选:疏风解毒胶囊由 8 味中药组成,包括虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草。以口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 及成药可能性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为活性成分的筛选标准,在中药系统药理学分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 获取疏风解毒胶囊的主要活性成分及其对应药物作用靶点^[12]。同时,利用 PubChem 数据集获取活性成分的 SMILES 编号,输入 Swiss Target Prediction 网址,进一步获取药物作用靶点,仅将 DL $>0\%$ 的前 100 个靶点纳入最终分析。

1.2 疾病相关靶点的预测:使用“acute lung injury”作为关键词,物种限定为“Homo sapiens”,在 DisGeNET、GeneCard、人类孟德尔遗传病数据库 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)、药物靶点数据库 (Therapeutic Target Database, TTD) 及美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI)

5 个数据库中检索 ALI 有关基因。在线绘制韦恩图,将至少在两个数据库中共同表达的基因视为疾病相关靶点纳入最终分析。

1.3 疏风解毒胶囊治疗 ALI 的潜在靶点筛选:通过绘制韦恩图获取疏风解毒胶囊的药物作用靶点及 ALI 疾病相关靶点的交集,从而获得疏风解毒胶囊在 ALI 治疗方面的潜在靶点。将该部分基因纳入进一步互作分析、功能分析等环节。

1.4 京都基因与基因组百科全书数据库 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路功能富集分析:使用 R 语言“Cluster profiler”包,以 $P < 0.05$ 为界,对疏风解毒胶囊治疗 ALI 的潜在靶点进行 KEGG 信号通路功能富集分析,并以气泡图形式呈现富集分析的结果。

1.5 药物-活性成分-靶点调控网络图构建:将疏风解毒胶囊药物、活性成分及潜在治疗的相互作用关系共同绘制成调控网络图,并通过 Cytoscape 3.6.1 软件将结果可视化。使用 CytoNCA 软件计算所有节点的度中心性、接近中心性和中介中心性,以其数值大小作为节点重要性的依据,分别获取疏风解毒胶囊治疗 ALI 的主要有效成分及核心靶点。

1.6 分子对接:将上述步骤获得的主要有效成分及核心靶点进行分子对接。从蛋白质结构数据库 (Protein Data Bank, PDB) 中获取药物靶点的蛋白晶体结构,使用 PyMol 2.5 软件去除水分子、盐离子及小分子化合物,并计算化合物对接坐标。从 PubChem 数据库获取活性成分的 3D 结构图,使用 PyMol 2.5 软件将其转化为 PDB 格式。使用 ADFRsuite 1.0 软件将经过处理的活性成分及靶点蛋白转化为 AutoDock Vina 1.1.2 软件^[13]能识别的 PBDQT 格式,并完成分子对接。输出的打分最高的对接结构为结合构象,使用 PyMol 2.5 软件进行可视化分析。结合能高低代表复合物的稳定性,使用微生信在线网站绘制热图。

2 结果

2.1 疏风解毒胶囊的活性成分及作用靶点 (表 1):从 TCMSP 数据库获得 170 种药物活性成分,其中 12 种成分至少在 ≥ 2 种单药中均存在。从 TCMSP 及 Swiss Target Prediction 网站获得各成分对应靶点。

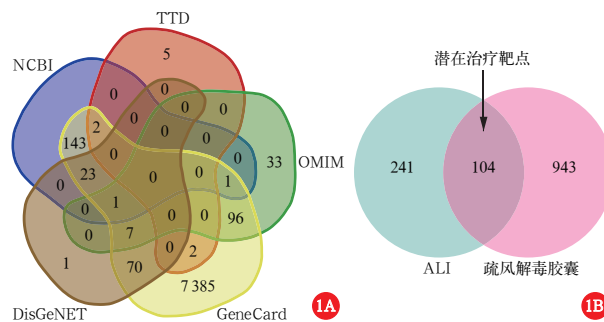
2.2 ALI 相关靶点:在 NCBI、TTD、OMIM、GeneCard 以及 DisGeNET 数据库中分别检索出 667、9、138、7 730 和 102 个与 ALI 有关的基因。韦恩图显示,其中有 345 个靶点至少在 2 个及以上数据库中表达,将其视为 ALI 相关靶点纳入研究 (图 1A)。

表 1 疏风解毒胶囊的活性成分及相关靶点

药物名	成分(个)	靶点(个)	药物名	成分(个)	靶点(个)
虎杖	10	438	芦根	1	39
连翘	23	542	甘草	92	828
柴胡	17	451	板蓝根	39	433
败酱草	13	512	共同成分	12	
马鞭草	12	435			

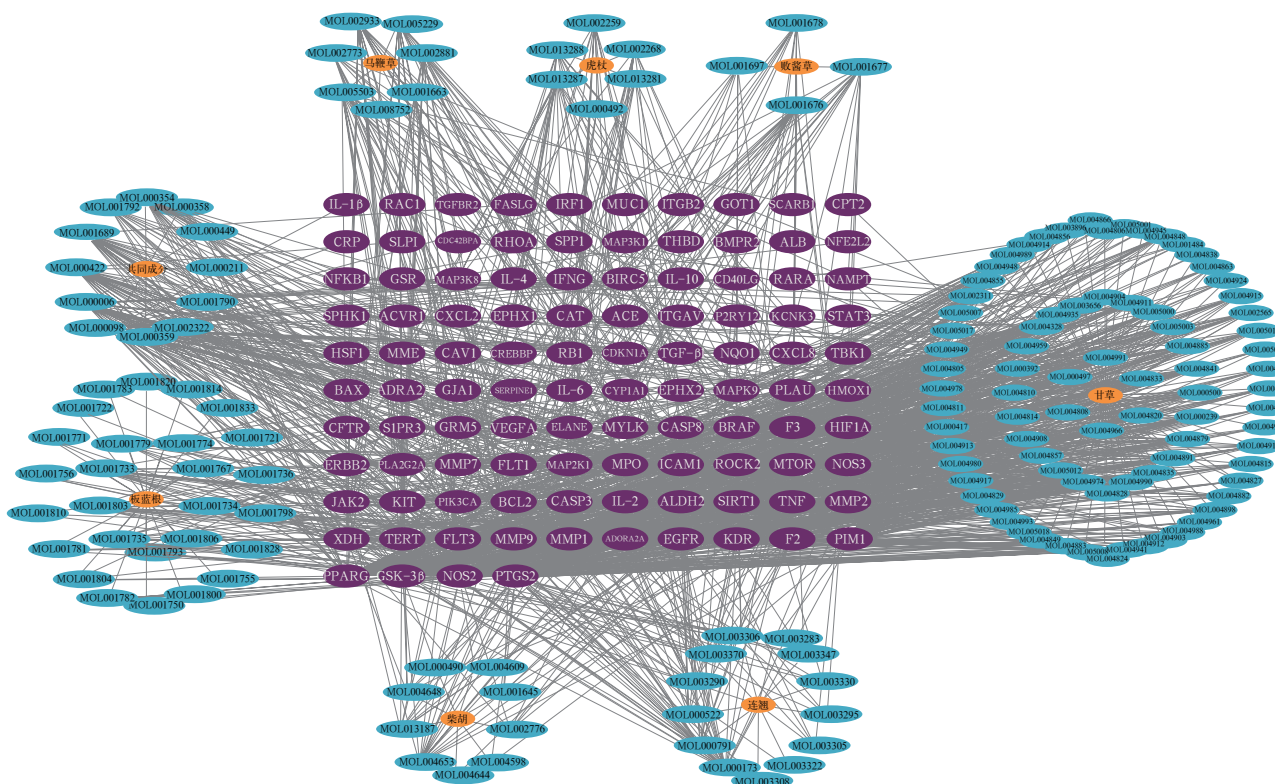
2.3 潜在治疗靶点获取:将 ALI 相关靶点及疏风解毒胶囊药物靶点联合绘制韦恩图,共获得 104 个疏风解毒胶囊改善 ALI 的潜在治疗靶点(图 1B)。

2.4 药物-活性成分-潜在治疗靶点调控网络图(图 2;表 2):药物-活性成分-潜在治疗靶点调控



注:左图数字代表各数据库来源 ALI 相关基因个数,右图数字代表潜在治疗靶点个数

图 1 ALI 疾病相关靶点(A)及疏风解毒胶囊改善 ALI 的潜在治疗靶点(B)韦恩图



注:RAC1 为 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1, TGFBR2 为转化生长因子 β 受体 2, FASLG 为 Fas 配体, IRF1 为干扰素调节因子 1, MUC1 为黏蛋白 1, ITGB2 为整合素 $\beta 2$, GOT1 为谷氨酸-草酰乙酸转氨酶 1, SCARB1 为清道夫受体 B 型 1, CPT2 为肉碱 O-棕榈酰转移酶 2, CRP 为 C-反应蛋白, SLPI 为抗白细胞蛋白酶, CDC42BPA 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 MRCK α , SPP1 为鞘氨醇-1-磷酸酯酶 1, MAP3K 为丝裂素活化蛋白激酶激酶, THBD 为血栓调节蛋白, BMP2 为骨形态发生蛋白受体 2 型, ALB 为白蛋白, NFE2L2 为核因子 E2 相关因子 2, GSR 为谷胱甘肽还原酶, IFNG 为干扰素 γ , BIRC5 为含有蛋白质 5 的杆状病毒 IAP 重复序列, CD40LG 为 CD40 配体, RARA 为视黄酸受体 α , NAMPT 为烟酰胺磷酸核糖基转移酶, SPHK1 为鞘氨醇激酶 1, ACVR1 为 1 型激活素受体, CXCL 为 C-X-C 基序趋化因子, EPHX1 为环氧水分解酶 1, CAT 为过氧化氢酶, ACE 为血管紧张素转换酶, ITGAV 为整合素 α -V, P2RY12 为 P2Y 嘌呤受体 12, KCNK3 为钾通道亚家族 K 成员 3, HSF1 为热休克因子蛋白 1, MME 为膜金属内肽酶, CAV1 为细胞质膜微囊蛋白 1, CREBBP 为 CREB 结合蛋白, RB1 为视网膜母细胞瘤相关蛋白, CDKN1A 为细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1, TGF- $\beta 1$ 为转化生长因子 $\beta 1$, NQO1 为醌 NADH 氧化还原酶 1, TBK1 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, BAX 为凋亡相关蛋白, ADRA2 为双鸟苷酸环化酶, GJA1 为间隙连接蛋白, SERPINE1 为纤溶酶原激活物抑制剂 1, CYP1A1 为细胞色素 P450 1A1, EPHX2 为双功能环氧化物水解酶 2, PLA2G2A 为磷脂酶 A2, MMP 为基质金属蛋白酶, FLT1 为受体蛋白酪氨酸激酶 1, MAP2K1 为双特异性丝裂原活化蛋白激酶 1, MPO 为髓过氧化物酶, ICAM1 为细胞间黏附分子 1, ROCK2 为 Rho 相关蛋白激酶 2, MTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, JAK2 为 Janus 激酶 2, KIT 为肥大细胞/干细胞生长因子受体, PIK3CA 为磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α 亚型, BCL2 为凋亡相关蛋白, ALDH2 为乙醛脱氢酶, SIRT1 为沉默信息调节因子 1, XDH 为黄嘌呤脱氢酶/氧化酶, TERT 为端粒酶逆转录酶, FLT3 为 Fms 相关酪氨酸激酶 3, ADORA2A 为腺苷受体 A2a, EGFR 为表皮生长因子受体, KDR 为血管内皮生长因子受体 2, F2 为组织因子 2; 橙色方块表示药物, 蓝色方块表示活性成分, 紫色方块表示潜在治疗靶点

图 2 疏风解毒胶囊改善 ALI 的潜在治疗靶点调控网络图

网络图共包括 160 种活性成分和 104 个药物潜在治疗靶点。依据拓扑参数的高低,筛选出疏风解毒胶囊在治疗 ALI 中的核心靶点与主要有效成分,其中前 5 位核心靶点依次为前列腺素内过氧化物酶 2 (prostaglandin endoperoxidase 2, PTGS2)、一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2)、糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)、PIM1 激酶和过氧化物酶增殖因子活化受体基因 (peroxisome proliferator-activated receptor gene, PPARG), 前 5 位主要活性成分依次为槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、山奈酚和刺槐素。

表 2 疏风解毒胶囊治疗 ALI 的核心靶点及主要有效成分

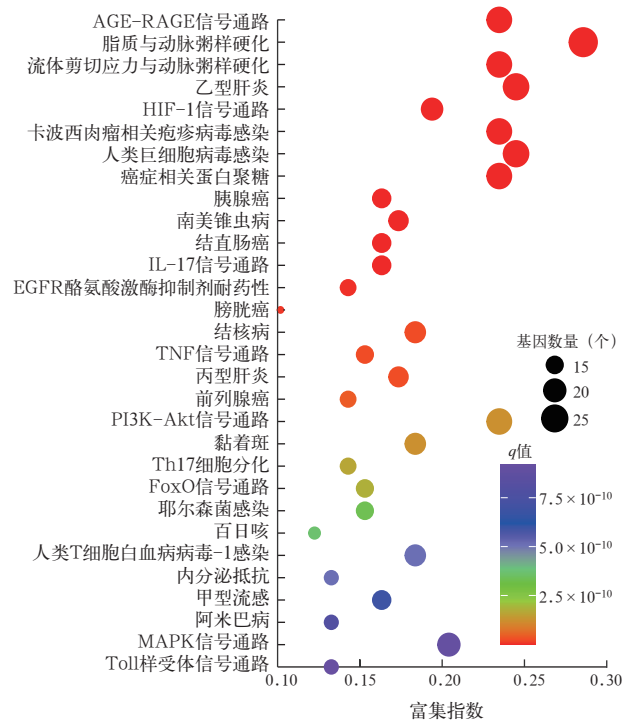
靶点	度			活性成分	度		
	中心性	接近中心性	中介中心性		中心性	接近中心性	中介中心性
PTGS2	142.0	0.648	21 180.7	槲皮素	52.0	0.487	8 487.6
NOS2	99.0	0.496	6 429.8	木犀草素	32.0	0.455	2 384.0
PIM1	88.0	0.496	4 075.5	汉黄芩素	28.0	0.450	1 385.1
GSK-3β	88.0	0.502	4 878.5	山奈酚	27.0	0.450	1 361.0
PPARG	85.0	0.486	4 609.3	刺槐素	25.0	0.446	1 255.6

2.5 KEGG 分析(图 3):对潜在治疗靶点进行功能分析,KEGG 通路富集分析筛选出 169 条信号通路(q 值 <0.05),其中包含多条参与低氧、炎症、免疫、屏障功能调控的信号通路,如低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号通路、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路、黏着斑信号通路等。

2.6 分子对接(图 4):将 5 个核心潜在治疗靶点与 5 种主要活性成分进行分子对接,热图分析显示,越低的结合能提示活性成分与靶点结合更为牢固。结合能 <20.92 kJ/mol,特别是 <-29.29 kJ/mol,提示分子之间稳定结合^[14]。所有活性成分与靶点可稳定结合,其中以 NOS2 的对接效果最为显著。

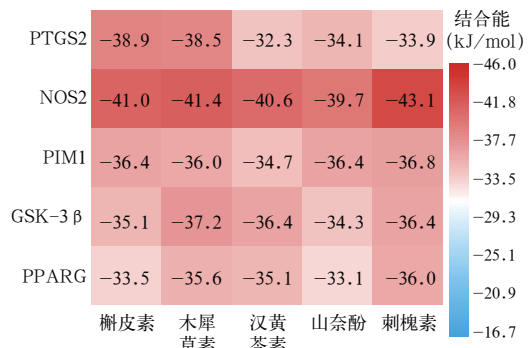
3 讨论

ALI/ARDS 是急危重症领域的常见病,病死率高,目前缺乏特效药物治疗,多以对症支持治疗为主^[15]。ALI/ARDS 的发病机制复杂,疾病前期出现免疫调控失衡、过度炎症反应,肺脏局部出现肺泡上皮及血管内皮损坏,而疾病后期可出现肺组织纤维化^[3,16]。中药是具有多靶点治疗潜力的天然药物,其可通过多个靶点、多通路共同干预达到“多量微



注: AGE-RAGE 为晚期糖基化终末产物及其受体, EGFR 为表皮生长因子受体

图 3 疏风解毒胶囊改善 ALI 潜在治疗靶点的 KEGG 分析



注:颜色代表结合能的高低,颜色越红代表结合能越低,二者结合越稳定

图 4 疏风解毒胶囊治疗 ALI 的核心潜在靶点蛋白与主要活性成分分子对接热图

效”的疾病治疗效果。疏风解毒胶囊是一种中药复方制剂,具有良好的清热解毒功效,可用于防治多种病毒性感染,包括流感病毒、水痘带状疱疹病毒及肠道病毒 71 型等^[17]。近年来研究显示,疏风解毒胶囊在抗菌、抗炎、免疫调控中具有良好作用,被用于肺部感染、支气管肺炎、慢性阻塞性肺疾病急性加重期等呼吸系统疾病的防治^[17]。相关研究已证明,疏风解毒胶囊对 ALI 模型大鼠的肺脏有保护作用^[7-9],但相关机制尚不清楚,本研究运用网络药理学手段系统地探索其在治疗 ALI 方面的作用。

本研究显示,疏风解毒胶囊包含 170 种有效

活性成分,主要活性成分为槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、山奈酚和刺槐素,核心潜在治疗靶点包括 PTGS2、NOS2、GSK-3 β 、PIM1、PPARG。疏风解毒胶囊可能通过多条炎症及免疫调控相关信号通路,包括 HIF-1、IL-17、TNF、PI3K/Akt、黏着斑信号通路等发挥肺保护作用。分子对接结果提示,疏风解毒胶囊的主要活性成分与潜在治疗靶点之间可稳定结合发挥作用。

疏风解毒胶囊大多属于黄酮类化合物。黄酮类化合物是一类广泛存在于自然界的植物代谢产物,有多种生物学效应,可通过抗炎、抗肿瘤、抗氧化应激、调控血糖等方式参与疾病治疗^[18]。有研究显示,槲皮素可通过调控沉默信息调节子 1/AMP 活化蛋白激酶(silence information regulator 1/AMP-activated protein kinase, SIRT1/AMPK)信号通路抑制脓毒症小鼠由氧化应激介导的内质网应激和线粒体功能障碍,从而减轻脓毒症相关 ALI^[19-20]。气道局部槲皮素干预可通过血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)依赖途径有效抑制炎症因子水平,减轻脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)介导的肺部渗漏^[21]。木犀草素参与丝裂素活化蛋白激酶激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase, MEK/ERK)、PI3K/Akt、NF- κ B 依赖的多重信号通路途径的调控,发挥抗炎、抗氧化应激、抗凋亡及免疫调控等肺保护作用^[22-23]。木犀草素还可诱导调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)分化并上调 IL-10 表达,促进巨噬细胞的 M2 极化和抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 11(caspase-11)依赖性焦亡来治疗肺损伤^[24-25]。葛金林等^[26]发现,汉黄芩素可通过抑制 NF- κ B 通路活性从而抑制肺脏局部炎症细胞因子的产生,减轻肺脏渗出。山奈酚亦被证实具有良好的肺保护作用^[27]。

PTGS2 亦被称为环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX2),可通过促进炎症因子聚集、促进血管增殖、调控凋亡、促进纤维化发生等方式介导 ALI 的发生发展^[28]。NOS2 是一氧化氮(nitric oxide, NO)合成的关键酶,可促进 NO 产生,介导炎症局部的白细胞聚集活化,氧自由基生成,导致局部血管损伤,加重肺损伤^[29]。抑制 PTGS2、NOS2 被视为 ALI 防治的有效手段之一。LPS 的刺激可提高 GSK-3 β 活性,后者可促进巨噬细胞 M1 极化(IL-6、TNF- α 分泌),抑制 M2 极化(IL-10 分泌),增强巨噬细胞的局

部侵袭能力,同时可活化 NF- κ B,抑制 AMPK、Nrf2、cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)等途径介导肺损伤发生,而抑制 GSK3B 可有效改善 LPS 诱导的 ALI^[30]。PIM1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,其在 ALI 模型中表达增高,抑制 PIM1 可通过调控 ETS 转录因子/细胞间黏附分子 1(ETS domain protein/intercellular adhesion molecule 1, ELK3/ICAM1)改善 LPS 诱导的 ALI^[31]。过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)主要分布于肺泡上皮细胞、血管内皮细胞和巨噬细胞中,激活 PPAR γ 可通过减轻内质网应激和促进线粒体生物合成,从而在肺泡上皮细胞中发挥抗炎作用^[32]。

HIF-1 是一种以调控氧稳态为主要功能的转录因子。HIF- α 充当缺氧诱导基因的调节基因,参与血管增殖与重建、血管收缩反应性、能量代谢、红细胞生成、细胞增殖过程,协助机体更好地适应缺氧环境^[33-35]。ALI 时促炎症因子可刺激 HIF-1 表达,而高水平的 HIF-1 亦可进一步正反馈促使促炎症因子的释放,从而加剧肺损伤^[36]。KEGG 通路显示,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、PI3K/Akt、MAPK、NF- κ B、信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)等一系列炎症相关信号通路激活均可促进 HIF- α 表达。缺氧可促进 II 型肺泡上皮细胞(type II alveolar epithelial cell, AT II)凋亡,使 AT II 数量减少,导致 ARDS 快速进展。HIF-1 α /低氧反应元件(hypoxia response element, HRE)活化与 AT II 凋亡相关,抑制 HIF-1 α 活性可有效保护 AT II 细胞,抑制其凋亡水平^[37-38]。HIF-1 α 亦通过介导肺脏局部上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)促使肺纤维化的形成,药物抑制 HIF- α / β -连环蛋白(β -catenin)水平有助于抑制 EMT 改善肺纤维化^[39]。可见 HIF-1 α 信号通路与炎症反应、低氧缺氧等 ALI 病变过程高度相关,参与 ALI 发生发展的前期、后期等多个环节,本研究预测其在疏风解毒胶囊治疗 ALI 过程中可能扮演重要角色。

本研究运用网络药理学手段系统性地筛选出疏风解毒胶囊在 ALI 治疗中的靶点及通路,为后续疏风解毒胶囊在肺损伤中作用的研究提供了新思路。但本研究并未对预测结果进行实验验证,因此结果需要谨慎解读。未来尚需进一步的细胞及动物实验

来证明本研究的结果。

综上所述,疏风解毒胶囊治疗 ALI 的机制涉及多个活性成分、治疗靶标及信号通路,与祖国传统医学强调“多因微效”的整体治疗理念相符。本研究仅从理论层面推算了疏风解毒胶囊的疗效,需要进一步对活性成分、潜在治疗靶点及信号通路进行体内和体外验证,并在适当条件下进行临床观察,综合评估疏风解毒胶囊在 ALI 治疗中的效果。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- Zeng MC, Sang WH, Chen S, et al. 4-PBA inhibits LPS-induced inflammation through regulating ER stress and autophagy in acute lung injury models [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 271: 26–37. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.02.023.
- 刘涉洪,周干.急性呼吸窘迫综合征的诊断及呼吸支持治疗进展[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(2):247–250. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.02.029.
- 唐敏,李娜.急性呼吸窘迫综合征发病机制及相关生物标志物的研究进展[J].中国现代医学杂志,2022,32(5):1–6. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.05.001.
- 周奎奎,张先明.急性呼吸窘迫综合征的发病机制及临床前药物研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(3):378–381. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200107-00111.
- Peng WJ, Qi H, Zhu WS, et al. Lianhua Qingke ameliorates lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting neutrophil extracellular traps formation and pyroptosis [J]. *Pulm Circ*, 2023, 13(4): e12295. DOI: 10.1002/pul2.12295.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[EB/OL]. [2023-01-06] [2023-05-08]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202301/32de5b2f9bf4eaa88e75bd7223a65a.shtml>.
- Liao QW, Chen WN, Tong ZF, et al. Shufeng Jiedu capsules protect rats against LPS-induced acute lung injury via activating NRF2-associated antioxidant pathway [J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(3): 317–324. DOI: 10.14670/HH-18-293.
- Tao ZG, Gao JY, Zhang GL, et al. Shufeng Jiedu capsule protect against acute lung injury by suppressing the MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Biosci Trends*, 2014, 8(1): 45–51. DOI: 10.5582/bst.8.45.
- Yuan Y, Liao QW, Xue MM, et al. Shufeng Jiedu capsules alleviate lipopolysaccharide-induced acute lung inflammatory injury via activation of GPR18 by verbenalin [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(2): 629–639. DOI: 10.1159/000494184.
- Hopkins AL. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110–1111. DOI: 10.1038/nbt1007-1110.
- Kibble M, Saarinen N, Tang J, et al. Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(8): 1249–1266. DOI: 10.1039/c5np00005j.
- Ru JL, Li P, Wang JN, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13. DOI: 10.1186/1758-2946-6-13.
- Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334.
- Cheng Z, Ye FD, Xu CY, et al. The potential mechanism of Longshengyangquan decoction on the treatment of bladder cancer: systemic network pharmacology and molecular docking [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 932039. DOI: 10.3389/fphar.2022.932039.
- Fang YP, Zhang X. A propensity score-matching analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker exposure on in-hospital mortality in patients with acute respiratory failure [J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(5): 387–396. DOI: 10.1002/phar.2677.
- Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance [J]. *Eur Respir J*, 2014, 43(1): 276–285. DOI: 10.1183/09031936.00196412.
- 李越峰,张淑娟,牛江涛,等.疏风解毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨[J].中药材,2021,44(1):253–266. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.01.048.
- 王秀枝,王迪,迟戈夫,等.改善急性肺损伤的中药有效成分研究进展[J].中国药房,2016,27(34):4868–4872. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.36.
- Sang A, Wang Y, Wang S, et al. Quercetin attenuates sepsis-induced acute lung injury via suppressing oxidative stress-mediated ER stress through activation of SIRT1/AMPK pathways [J]. *Cell Signal*, 2022, 96: 110363. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110363.
- 白静慧,丁环,蒋雷,等.槲皮素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α /白细胞介素-1 β 的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(5):293–295. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.05.015.
- Takashima K, Matsushima M, Hashimoto K, et al. Protective effects of intratracheally administered quercetin on lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Respir Res*, 2014, 15(1): 150. DOI: 10.1186/s12931-014-0150-x.
- Li YC, Yeh CH, Yang ML, et al. Luteolin suppresses inflammatory mediator expression by blocking the Akt/NF κ B pathway in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 383608. DOI: 10.1155/2012/383608.
- Lee JP, Li YC, Chen HY, et al. Protective effects of luteolin against lipopolysaccharide-induced acute lung injury involves inhibition of MEK/ERK and PI3K/Akt pathways in neutrophils [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(7): 831–838. DOI: 10.1038/aps.2010.62.
- Zhang ZT, Zhang DY, Xie K, et al. Luteolin activates Tregs to promote IL-10 expression and alleviating caspase-11-dependent pyroptosis in sepsis-induced lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107914. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107914.
- Xie K, Chai YS, Lin SH, et al. Luteolin regulates the differentiation of regulatory T cells and activates IL-10-dependent macrophage polarization against acute lung injury [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 8883962. DOI: 10.1155/2021/8883962.
- 葛金林,余雯文,曾余丰,等.汉黄芩素对急性肺损伤小鼠的保护作用[J].温州医科大学学报,2019,49(1):38–42. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2019.01.009.
- 赵妍.山奈酚对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[D].哈尔滨:东北农业大学,2013. DOI: 10.7666/d.Y2295391.
- 张丽娜,龚华,艾宇航.急性肺损伤大鼠肺组织 COX-2、NF- κ B 表达及其相关性的研究[J].医学临床研究,2007,24(11):1872–1875. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2007.11.018.
- 解东兴,史妍,李萍,等.姜黄素对急性肺损伤大鼠肺组织诱导型一氧化氮合酶和内皮型一氧化氮合酶表达的影响[J].解剖学杂志,2016,39(6):678–681. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2016.06.008.
- Liu WL, Chiang FT, Kao JT, et al. GSK3 modulation in acute lung injury, myocarditis and polycystic kidney disease-related aneurysm [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(11): 118798. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118798.
- Cao YM, Chen X, Liu YQ, et al. PIM1 inhibition attenuated endotoxin-induced acute lung injury through modulating ELK3/ICAM1 axis on pulmonary microvascular endothelial cells [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(1): 89–98. DOI: 10.1007/s00011-020-01420-3.
- Tang Y, Wei K, Liu L, et al. Activation of PPAR γ protects obese mice from acute lung injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and promoting mitochondrial biogenesis [J]. *PPAR Res*, 2022, 2022: 7888937. DOI: 10.1155/2022/7888937.
- Liu Y, Xiang D, Zhang HC, et al. Hypoxia-inducible factor-1: a potential target to treat acute lung injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8871476. DOI: 10.1155/2020/8871476.
- 朱海云,李银平.缺氧诱导因子及其在炎症中的作用进展[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(1):60–62. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.01.029.
- 张瑗,刘良明,明佳,等.缺氧诱导因子-1 α 对缺氧所致血管平滑肌细胞收缩反应的调控作用[J].中国危重病急救医学,2007,19(11):647–651. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2007.11.003.
- 林红卫,金发光.缺氧诱导因子 1 在急性肺损伤中的研究进展[J].国际呼吸杂志,2019,39(24):1885–1889. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.24.009.
- Krick S, Eul BG, Hänze J, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in hypoxia-induced apoptosis of primary alveolar epithelial type II cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32(5): 395–403. DOI: 10.1165/ajrmb.2004-03140C.
- He XY, Shi XY, Yuan HB, et al. Propofol attenuates hypoxia-induced apoptosis in alveolar epithelial type II cells through down-regulating hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Injury*, 2012, 43(3): 279–283. DOI: 10.1016/j.injury.2011.05.037.
- Du J, Zhu Y, Meng XX, et al. Atorvastatin attenuates paraquat poisoning-induced epithelial-mesenchymal transition via downregulating hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Life Sci*, 2018, 213: 126–133. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.026.

(收稿日期:2023-12-18)

(责任编辑:邸美仙)