

# 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

杨艳萍

(贵州省人民医院药剂科, 贵州 贵阳 550002)

**摘要:**目的 基于网络药理学和分子对接技术探讨二陈汤治疗慢性支气管炎(CB)的作用机制。方法 利用 TCMSP 数据库筛选出二陈汤的有效成分和所对应的靶点, GeneCards 数据库获得 CB 相关靶点, Venn Diagram 分析二陈汤和 CB 的共同靶点。运用 Cytoscape\_v3.8.0 软件构建二陈汤复方调控网络。通过 String 平台进行蛋白互作网络(PPI)筛选关键靶点, 利用 Bioinformatics 数据库对关键靶点进行生物过程及通路富集分析, 并利用分子对接对关键靶点的可靠性进行评价。结果 二陈汤和 CB 的共同靶点有 84 个, 有效成分有 104 种。二陈汤中槲皮素、山奈酚和黄芩素等有效成分, 通过介导 AKT1、IL1B 等关键靶点, 调节炎症信号通路从而治疗 CB。分子对接表明, 槲皮素-AKT1 结合能为 -8.4 kcal/mol, 槲皮素-IL1B 结合能为 -7.4 kcal/mol, 均有较好的亲和力。结论 二陈汤可通过有效成分槲皮素、山奈酚和黄芩素等调节 AKT1、IL1B 等关键靶点及下游炎症信号通路来减少炎症治疗 CB。

**关键词:**二陈汤; 慢性支气管炎; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

中图分类号: R259

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.13.002

文章编号: 1006-1959(2024)13-0007-06

## Mechanism of Erchen Decoction in the Treatment of Chronic Bronchitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

YANG Yan-ping

(Department of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the mechanism of Erchen decoction in the treatment of CB based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The effective components and corresponding targets of Erchen decoction were screened out by TCMSP database. GeneCards database was used to obtain CB-related targets, and Venn Diagram was used to analyze the common targets of Erchen decoction and CB. Cytoscape\_v3.8.0 software was used to construct the regulatory network of Erchen decoction compound. The protein interaction network (PPI) was used to screen the key targets through the String platform. The Bioinformatics database was used to analyze the biological processes and pathway enrichment of the key targets, and the reliability of the key targets was evaluated by molecular docking. **Results** There were 84 common targets of Erchen decoction and CB, and 104 effective components. The effective components such as quercetin, kaempferol and baicalein in Erchen decoction regulate the inflammatory signaling pathway by mediating key targets such as AKT1 and IL1B to treat CB. Molecular docking showed that quercetin-AKT1 binding energy was -8.4 kcal/mol, and quercetin-IL1B binding energy was -7.4 kcal/mol, both of which had good affinity. **Conclusion** Erchen decoction can reduce inflammation and treat CB by regulating key targets such as AKT1 and IL1B, and downstream inflammatory signaling pathways through effective components such as quercetin, kaempferol and baicalein.

**Key words:** Erchen decoction; Chronic bronchitis; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

慢性支气管炎(chronic bronchitis, CB)是一种常见的呼吸系统疾病,是由于感染或非感染因素引起气管、支气管黏膜及其周围组织产生的慢性非特异性炎症<sup>[1]</sup>。患者主要的临床表现为咳嗽、咳痰或伴有喘息,病程长,一般持续 2 年或 2 年以上,每年发病持续 3 个月以上<sup>[2]</sup>。据统计<sup>[3]</sup>,我国 CB 患病率约为 4%,其中,中老年人的发病率较高,占 10%~15%,且发病率还在持续增加,这些患者中有 1%~2%可发展为肺气肿和肺心病。病理改变主要是中央气道上皮

损伤,炎症细胞浸润和平滑肌细胞肥大导致黏液分泌增加,因此在 CB 的治疗中缓解炎症已成为关注的焦点<sup>[4]</sup>。临床上常使用抗菌药物、抗过敏药物和其他西药进行治疗。然而,由于 CB 病程长,常出现细菌耐药,导致许多药物无法长期有效控制<sup>[5]</sup>。近年来,中医可达到与西医相似甚至更好的治疗效果。对于 CB 的治疗,只有对症才能从根源上缓解 CB 的复发<sup>[6]</sup>,中医药主要通过清肺化痰、健脾健肾,缓解咳嗽、咳痰等症状,如二陈汤<sup>[7]</sup>。二陈汤记载于宋代《太平惠民和剂局方》,为祛痰剂,由半夏、橘红、茯苓、甘草 4 味中草药组成,具有燥湿化痰、理气和中之功效<sup>[8]</sup>。现代研究发现<sup>[9]</sup>,二陈汤具有抗炎、抗氧化、减肥、改善降低胰岛素敏感性等。在以往的研究中也

作者简介:杨艳萍(1994.2-),女,贵州黔东南人,硕士,主管药师,主要从事网络药理学和医院药学研究

发现,二陈汤可有效缓解 CB 的症状<sup>[10]</sup>,但由于中药多成分、多靶点的特点,其主要活性成分、作用靶点和潜在的协同作用机制尚不清楚。因此,本研究通过网络药理学和分子对接,探讨二陈汤治疗 CB 的潜在作用机制,旨在为今后的验证实验和临床应用提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 二陈汤活性成分和靶点筛选与 CB 靶点预测** 运用中药系统药理学分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)<sup>[11]</sup> 对二陈汤活性成分进行筛选,以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  和药物类药性 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  为条件,筛选出有效活性成分及对应靶点信息。利用 UniProt 数据库规范靶点。利用人类基因信息 (GeneCards) 数据库以“Chronic bronchitis”为关键词进行检索,获得 CB 相关靶点。通过 Venn Diagram 取交集分析获取二陈汤-CB 共同作用靶点。

**1.2 构建二陈汤复方调控网络** 运用 Cytoscape\_v3.8.0 软件对二陈汤-CB 共同靶点与二陈汤的有效活性成分构建复方调控网络。

**1.3 PPI 网络构建** 通过 String 数据库将二陈汤-CB 共同靶点构建 PPI 网络,物种设置为智人,最低交互要求分数设置为 0.9。生成文件导入 Cytoscape 软件中 CytoNCA 分析得到相关数据构建 PPI 网络模型。运用 R 语言根据条件度值,介度,紧密度,特征向量,局部平均连通度筛选关键靶点。

**1.4 GO 功能与 KEGG 通路富集分析** 运用 Bioinformatics 数据库进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析,并对结果进行可视化处理。

**1.5 分子对接** 本研究结合 GO 功能与 KEGG 通路富集分析结果,选择槲皮素与 AKT1 和 IL1B 进行分子对接。从 Uniprot 数据库获得靶点 PDB 格式,从 RCSB 数据库下载晶体结构。利用 Chem3D 22.0.0 软件将槲皮素的 2D 结构转变成 3D 结构。通过 AutoDock Tools1.5.6 将靶点与槲皮素结构转换为 PDBQT 格式,利用 PyMol 软件对 AutoDock Vina 计算结果进行可视化。

## 2 结果

**2.1 二陈汤活性成分和靶点筛选与 CB 靶点预测** 通过 TCMSP 数据库分析获得二陈汤活性成分共 129 种,对应靶点 1741 个。通过 Gene Cards 数据库检索

获得与 CB 相关的靶点共有 1481 个。Venn Diagram 取交集得到二陈汤-CB 共同靶点 84 个,见图 1。

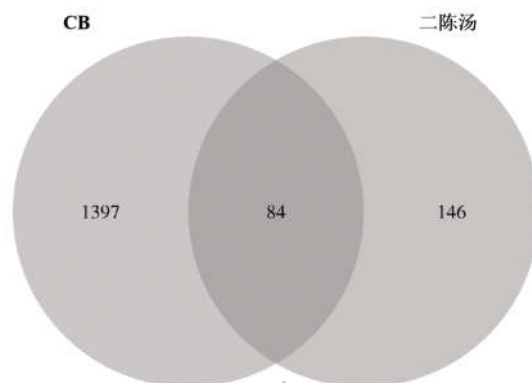


图 1 二陈汤与 CB 共同靶点韦恩分析

**2.2 二陈汤复方调控网络** 通过二陈汤-CB 共同靶点和有效成分构建二陈汤复方调控网络,在网络中有 188 个节点,800 条边,平均度值为 8.51。二陈汤治疗 CB 与 104 个有效成分有关,其中槲皮素的度值排名第 1,其次是山奈酚和黄芩素,见图 2、表 1。

**2.3 PPI 网络** 构建二陈汤-CB 靶点蛋白互作网络见图 3A。有 83 个节点,2254 条边,平均度值为 85.21。根据方法 1.5 项下的筛选条件进行筛选,得到 AKT1、IL1B、TP53 等 10 个关键靶点,见图 3B。

**2.4 GO 功能与 KEGG 通路富集分析** 84 个二陈汤-CB 共同靶点通过 GO 功能富集分析,得到 GO 条目 2715 个,其中分子功能 (molecular functions) 条目 330 个,生物过程 (biological processes) 条目 3363 个,细胞组成 (cellular components) 条目 210 个。根据 logP 值大小选取排名前 10 条绘制气泡图,见图 4A~图 4C。主要涉及炎症反应、细胞增殖、凋亡和突触连接等。KEGG 通路富集结果显示,KEGG 分析得到 238 条,对 logP 值排序后取前 10 条进行可视化,见图 4D。排名前 5 位的信号通路包括 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路和 TNF 信号通路。

**2.5 分子对接** 一般结合能小于 0 kcal/mol 表明配体与受体可自发结合,结合能小于或等于 -5.0 kcal/mol 表明配体和受体具有较好的结合活性。槲皮素-AKT1 结合能为 -8.4 kcal/mol,槲皮素-IL1B 结合能为 -7.4 kcal/mol,均有较好的亲和力,形成的复合物具有较高的构象稳定性和较低的相互作用能,见图 5。

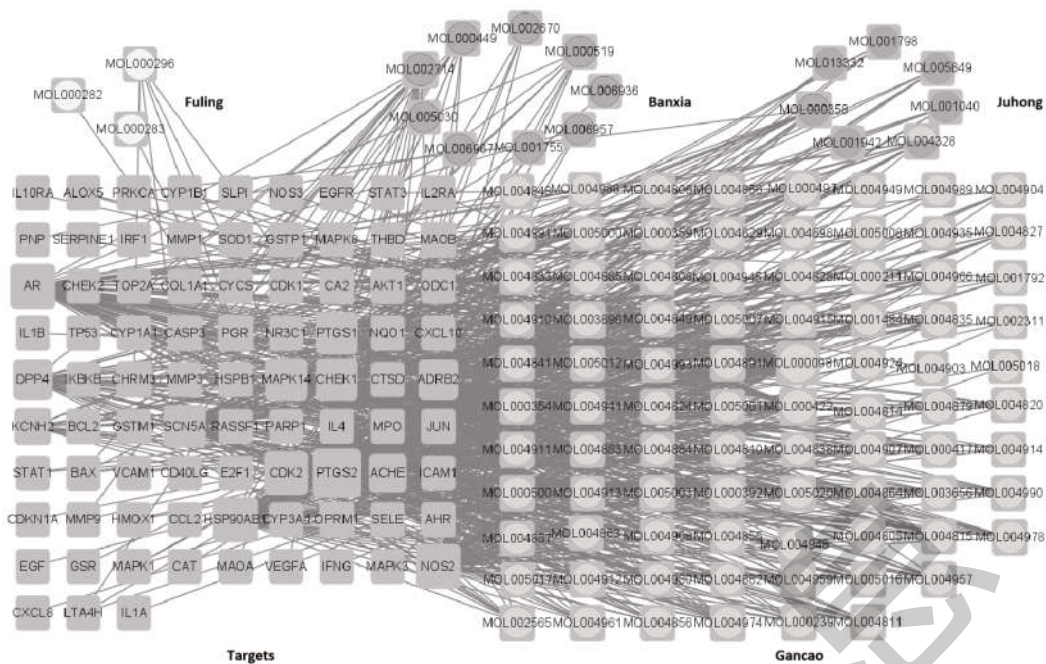


图 2 二陈汤复方调控网络

表 1 二陈汤复方调控网络度值排名前 10 的活性成分信息

分子序号	活性成分名称	生物利用度
MOL000098	槲皮素	46.43
MOL000422	山奈酚	41.88
MOL002714	黄芩素	33.52
MOL003896	7-甲氧基-2-甲基异黄酮	42.56
MOL000358	$\beta$ -谷甾醇	36.91
MOL000392	芒柄花黄素	69.67
MOL000497	甘草查耳酮 A	40.79
MOL004835	刺果甘草查耳酮	61.60
MOL004328	柚皮素	59.29
MOL004974	3'-甲氧基光甘草啶	46.16
MOL004978	2-[(3R)-8,8-二甲基-3,4-二氢吡喃[6,5-f]嘧啶-3-基]-5-甲氧基苯酚	36.21
MOL004991	7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮	38.92

分子序号	类药性	度值	药物
MOL000098	0.28	63	甘草
MOL000422	0.24	24	甘草
MOL002714	0.21	16	半夏
MOL003896	0.20	16	甘草
MOL000358	0.75	14	半夏, 橘红
MOL000392	0.21	14	甘草
MOL000497	0.29	14	甘草
MOL004835	0.19	13	甘草
MOL004328	0.21	12	甘草, 橘红
MOL004974	0.57	12	甘草
MOL004978	0.52	12	甘草
MOL004991	0.26	12	甘草



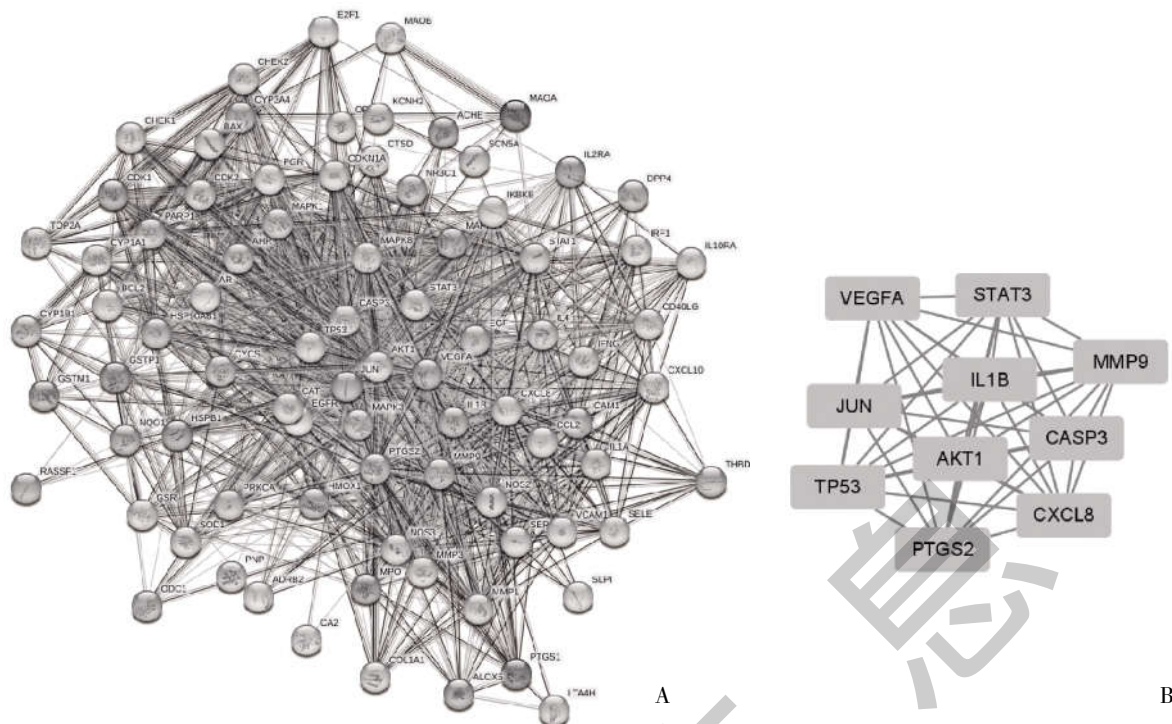
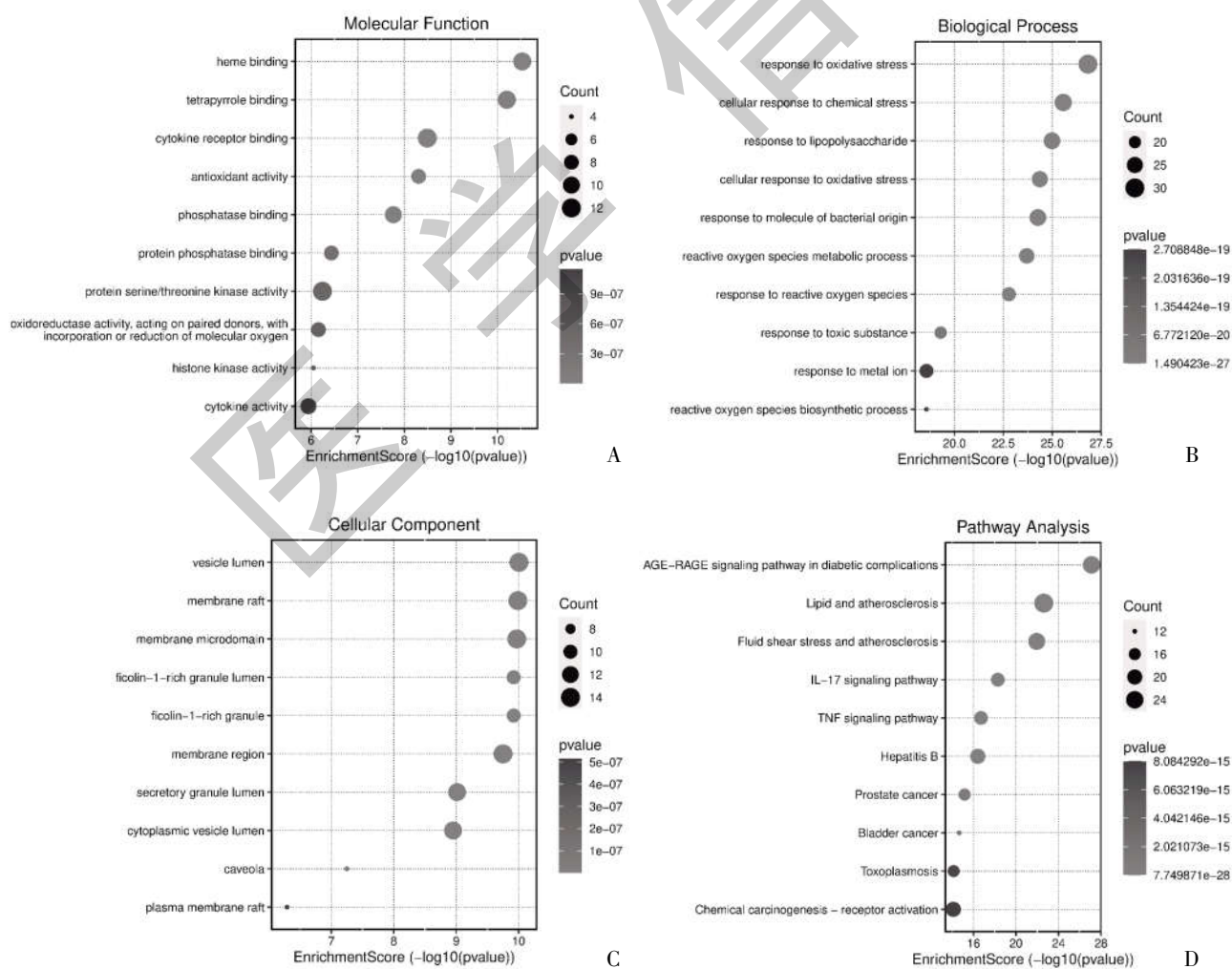
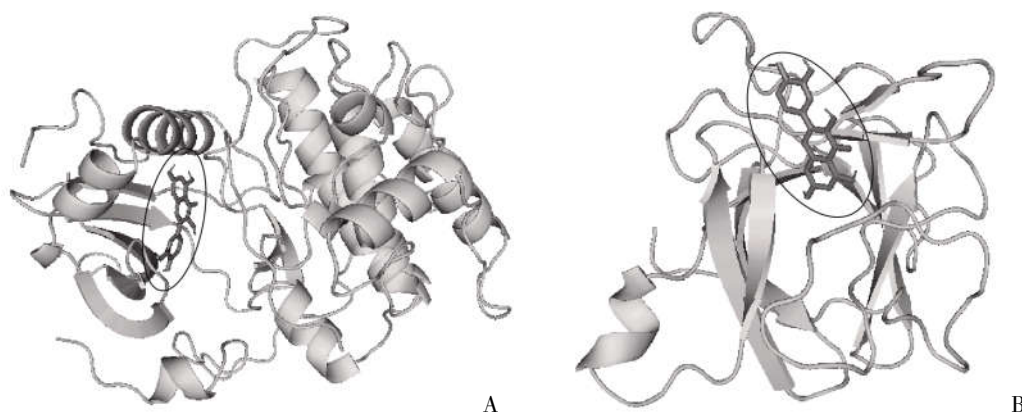


图 3 PPI 网络图



注:A:分子功能;B:生物过程;C:细胞组成;D:KEGG 通路。

图 4 GO 功能和 KEGG 通路富集分析



注:A:槲皮素-AKT1 对接模式图;B:槲皮素-IL1B 对接模式图。

图 5 分子对接模式图

### 3 讨论

近年来,二陈汤已被广泛用于呼吸系统疾病,包括 CB<sup>[7]</sup>、肺炎和慢性阻塞性肺病<sup>[8]</sup>等。然而,二陈汤对 CB 的物质基础和作用机制尚未阐明。本研究通过网络药理学发现二陈汤活性成分有槲皮素、山奈酚和黄芩素等 104 个参与治疗 CB,其中黄酮类化合物占主导地位,可推测其为二陈汤治疗 CB 的主要有效成分。研究表明<sup>[12]</sup>,黄酮类化合物可通过消除自由基和抗氧化作用抑制炎症,调节免疫。槲皮素是中药中最常见黄酮化合物,具有抗炎、降低细胞毒性、抗癌、抗糖尿病、抗菌等药理作用<sup>[13]</sup>。另有研究发现<sup>[14]</sup>,槲皮素对促炎细胞因子有很强的抑制作用,它可通过抑制 AKT1 蛋白磷酸化,减少 IL1B、IL6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等促炎细胞因子的释放,进而发挥抗炎作用。山奈酚和黄芩素是天然黄酮,具有抗炎、抗氧化、免疫调节等药理作用<sup>[15,16]</sup>,可以通过抑制血清及组织中促炎细胞因子 IL1B、TNF- $\alpha$  的表达,减轻炎症反应<sup>[17,18]</sup>。这表明多种有效成分可能作用于同一目标。此外,研究发现 MMP9、CASP3、STAT3、CXCL8、PTGS2 等可能是槲皮素的潜在治疗靶点,槲皮素和潜在治疗靶点在体外保护受损的内皮细胞,降低内皮炎症反应来改善 CB 症状<sup>[19-21]</sup>,表明二陈汤可以通过同一活性成分作用于多个目标。本文研究结果与上述研究一致,二陈汤的多成分槲皮素、山奈酚和黄芩素等可通过 AKT1、IL1B 和 MMP9 等多靶点调节炎症缓解 CB 的发展。因此,这些发现证明了二陈汤具有多成分、多靶点的协同效应,并为研究多成分、多靶点的协同作用提供

了依据。

GO 富集分析结果多与炎症反应、细胞增殖、凋亡和突触连接等多个生物过程有关。KEGG 通路富集显示,多通路与二陈汤治疗 CB 密切相关,AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路和 TNF 信号通路等高度参与了 CB 失衡的“炎症-免疫”系统。AGE-RAGE 信号通路是一种重要的炎症信号通路,当 AGE-RAGE 信号通路被激活,会启动炎症因子的释放,导致炎症反应的发展<sup>[22]</sup>。流体剪切应力可调节血管内皮细胞中的炎症因子,进而导致动脉粥样硬化的发生<sup>[23]</sup>。IL-17 信号通路和 TNF 信号通路均为炎症信号通路,参与机体的炎症免疫反应。此外,咳嗽、咳痰和喘息是 CB 的主要临床症状<sup>[3]</sup>,而促炎性细胞因子 IL1B 已被证明为咳嗽、咳痰和喘息的关键治疗靶点<sup>[24,25]</sup>。因此,为了进一步的实验验证,本研究选择了 AKT1 和 IL1B 作为二陈汤治疗 CB 的候选靶点。分子对接验证结果证明,槲皮素与 AKT1 和 IL1B 具有较好的结合活性,二陈汤可能通过抑制炎症反应有效治疗 CB。为二陈汤通过多靶点、多通路发挥抗炎作用进而治疗 CB 提供了有力证据,该思路为探讨 CB 的后续研究提供一定参考价值。

综上所述,二陈汤可通过有效成分槲皮素、山奈酚和黄芩素等调节 AKT1、IL1B 等关键靶点及下游炎症信号通路来减少炎症治疗 CB。

### 参考文献:

- [1]Lu LH,Long FY.Clinical effect of valsartan on chronic bronchitis complicated with hypertension [J].Med Hyg,2021,2021(3):

609-613.

[2]王强.盐酸氨溴索联合莫西沙星治疗慢性支气管炎的疗效观察[J].中国药物与临床,2018,18(9):1543-1544.

[3]Zhang HT.Clinical observation on combination of Chinese and Western medicine in the treatment of acute attack of chronic bronchitis[J].J Pract Tradit Chin Med,2019,35(2):191-192.

[4]You Y.Changes of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 levels in elderly patients with chronic bronchitis at acute stage and its effect on prognosis[J].Chin J Gerontol,2014,34(3):680-681.

[5]In RF.Clinical observation of Qingjin Huatan Decoction in treating acute attack of chronic bronchitis with Phlegm-Stagnation and Pulmonary Type[J].Chin Foreign Med Res,2019,17(8):31-32.

[6]Bai YP,Li JS.Regular formulas of common syndromes of chronic bronchitis based on modern Chinese medicine experience[J].Chin J Gerontol,2019,39(15):3666-3671.

[7]尚立芝,徐莉莉,吴珂,等.二陈汤对慢性支气管炎气道黏液高分泌的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(8):1-3.

[8]Deng L,Zhang X,Dong Y,et al.Erchen decoction combined with Sanziyangqin decoction for chronic obstructive pulmonary disease:A protocol for systematic review and meta analysis [J].Medicine,2020,99(40):e22315.

[9]Guo H,Li Y,Qiu L,et al.Gua Lou Er Chen decoction attenuates atherosclerosis by reducing proteoglycans accumulation and inflammation[J].Phytomedicine,2023,115(2023):154801-154811.

[10]Chen LP,Cai YM,Li JS.Medication rules of famous veteran traditional Chinese medicine doctor in treatment of chronic bronchitis based on implicit structure model [J].China J Chin Mater Med,2017,42(8):1609-1616.

[11]Ru JL,Li P,Wang JN,et al.TCMSP: a data base of systems pharmacology for drugdiscovery from herbal medicines [J].J Cheminform,2014,6:13.

[12]陈丽平,蔡永敏,李建生.基于隐结构模型的名老中医诊治慢性支气管炎用药规律探讨 [J].中国中药杂志,2017,42(8):1609-1616.

[13]Kim TH,Custodio RJ,Cheong JH,et al.Sleep Promoting Effect of Luteolin in Mice via Adenosine A1 and A2A Receptors [J].Biomol Ther (Seoul),2019,27(6):584-590.

[14]汤喜兰,刘建勋,董伟,等.槲皮素对大鼠乳鼠心脏成纤维细胞炎症分泌的干预作用[J].中国中药杂志,2014,39(12):2314-2317.

[15]Kim SH,Park JG,Lee J,et al.The Dietary Flavonoid Kaempferol Mediates Anti-Inflammatory Responses via the Src, Syk, IRAK1, and IRAK4 Molecular Targets [J].Mediators Inflamm,2015,2015:904142.

[16]Zhao T,Tang H, Xie L,et al.Scutellaria baicalensis Georgi. (Lamiaceae):A review of its traditional uses,botany,phytochemistry,pharmacology and toxicology[J].J Pharm Pharmacol,2019,71(9):1353-1369.

[17]陈艳,赵月,何棟棟,等.山萘酚对雨蛙素诱导小鼠急性胰腺炎的干预作用及机制[J].山东医药,2021,61(32):41-44.

[18]Li L,Cui HR,Zhang Y,et al.Baicalin ameliorates multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* induced pulmonary inflammation in rat via arginine biosynthesis [J].Biomed Pharmacother,2023,162:114660.

[19]宋兆莹.槲皮素对人膀胱癌细胞 EJ 的生物活性及其对 STAT3 信号通路的影响[D].大连:大连医科大学,2011.

[20]谭鑫,鲜维,陈永锋,等.槲皮素治疗心力衰竭的分子机制:基于网络药理学与分子对接方法[J].南方医科大学学报,2021,41(8):1198-1206.

[21]Liang B,Xiang Y,Zhang X,et al.Systematic Pharmacology and GEO Database Mining Revealed the Therapeutic Mechanism of Xuefu Zhuyu Decoration for Atherosclerosis Cardiovascular Disease[J].Front Cardiovasc Med,2020,7:592201.

[22]Basner M,Rao HY,Goel N,et al.Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics[J].Curr Opin Neurobiol,2013,23(5):854-863.

[23]Souilhol C,Serbanovic-Canic J,Fragiadaki M,et al.Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes[J].Nat Rev Cardiol,2020,17(1):52-63.

[24]Liu Y,Chen Q.Clinical study on Xiyanping injection combined with ceftriaxone sodium in treatment of children with bronchopneumonia[J].Drugs & Clinic,2017,32(4):686-689.

[25]黄惠芬,范良,傅汝梅,等.玄参甘桔汤合三拗汤加减治疗燥热伤肺型感染后咳嗽的疗效观察[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):125-130.

收稿日期:2023-10-14;修回日期:2023-10-25

编辑/肖婷婷