

慢性支气管炎中药用药规律的网络药理学研究

林楠,程鑫,熊碧霞,张会香*

(桂林理工大学 化学与生物工程学院,广西 桂林 541004)

摘要:基于数据挖掘、网络药理学以及分子对接技术探讨中药治疗慢性支气管炎(Chronic Bronchitis, CB)的用药规律和作用机制。利用万方、维普数据库、中国知网检索2010年1月至2023年3月的临床上治疗CB的相关文献,规范处方信息后汇总;借助古今医案云平台对方剂进行用药频数、四气、五味、归经、功效及聚类分析;使用SPSS Modeler进行药物的关联规则分析和复杂网络分析;运用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP)分析平台检索核心药物的活性成分及靶点;利用GeneCards、OMIM数据库检索CB的相关靶点;利用Venny绘制核心药物与CB的交集靶点;利用Cytoscape3.8.0构建交集靶点的蛋白相互作用(Protein-protein Interaction, PPI)网络图;通过Metascape对核心靶点进行基因本体论(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析。最后用AutoDock Vina进行分子对接预测,利用PyMOL进行可视化。共筛选处方272首,得到223味中药;分析得到四气中温性药使用次数最多,五味中使用频次最高的是甘味药,归经中频次最高的是肺经,功效中频次最高的是燥湿化痰;二项关联规则表明甘草-半夏支持度最高,三项关联规则显示甘草-(陈皮、茯苓)支持度最高,聚类分析得到三类;复杂网络分析选取甘草、半夏、陈皮为核心药物;网络药理学研究可知,得到有效成分14种,药物靶点140个,气管炎靶点1439个,交集靶点46个,获得PPI关键靶点44个,治疗CB的核心成分为黄芩素、芒柄花黄素、川陈皮素等,核心靶点为AKT1、TP53、VEGFA、PTGS2、CASP3、MMP9、CAT、NOS3、IL4等,信号通路包括P53信号通路、TNF信号通路等。对网络筛选的主要活性成分和关键靶点做分子对接,对接能均小于 $-5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,显示三种药物的核心活性成分和治疗CB的关键靶点有较强的亲和能力,说明网络分析结果可靠。研究初步预测了核心药物通过多成分、多靶点、多途径治疗CB的机制,为其临床应用和开发提供了可靠的基础。

关键词:网络药理学;慢性支气管炎;数据挖掘;甘草;半夏;陈皮;分子对接;作用机制

中图分类号:R285 文献标志码:A 文章编号:0253-2395(2025)06-1238-13

Network Pharmacology Study on the Medication Patterns of Traditional Chinese Medicine for Chronic Bronchitis

LIN Nan, CHENG Xin, XIONG Bixia, ZHANG Huixiang*

(College of Chemistry and Bioengineering, Guilin University of Technology, Guilin 541004, China)

Abstract: This study investigated the administration regularity and mechanism of traditional Chinese medicine for chronic bronchitis (CB) based on data mining, network pharmacology, and molecular docking techniques. Clinical literatures related to the treatment of CB from January 2010 to March 2023 were retrieved by Wanfang, VIP database and CNKI, and the prescription information was standardized and summarized by WPSoffice. With the help of the cloud platform of ancient and modern medical records, the prescrip-

收稿日期:2023-10-19;接受日期:2024-03-29

基金项目:广西科技厅科学基金(2021GXNSFBA196083);广西重点研发计划项目(桂科AB24010183);桂林圆心食品科技有限公司横向项目(20230236)

作者简介:林楠(2001-),女,黑龙江黑河人,硕士研究生,研究方向为天然产物研究与开发。E-mail:1362235164@qq.com

* 通信作者:张会香(ZHANG Huixiang), E-mail:2002093@glut.edu.cn

引文格式:林楠,程鑫,熊碧霞,等.慢性支气管炎中药用药规律的网络药理学研究[J].山西大学学报(自然科学版),2025,48(6):1238-1250. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2024069.

tion frequency, four tastes, five tastes, classics, efficacy and cluster analysis were carried out. SPSS Modeler was used for drug association rule analysis and complex network analysis. The active ingredients and targets of core drugs were retrieved by traditional Chinese medicine systems pharmacology (TCMSP) analysis. GeneCards and OMIM databases were used to search CB related targets. The intersection targets of core drugs and CB were mapped by Venny. Protein-protein interaction (PPI) network map of intersection target was constructed using Cytoscape3.8.0. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed for core targets by Metascape. Finally, AutoDock Vina was used for molecular docking prediction and PyMOL was used for visualization. A total of 272 prescriptions were screened and 223 kinds of traditional Chinese medicine were obtained. The results showed that the use of middle-temperature drugs in the four qi was the most frequent, the use of sweet drugs in the five tastes had the highest frequency, the use of lung meridian had the highest frequency, and the use of dry dampness and phlegm removal had the highest frequency. Two association rules showed that licorice pinellia had the highest support, three association rules showed that licorice - (orange peel, Tuckahoe) had the highest support, and the cluster analysis showed three categories. In complex network analysis, licorice, pinellia and orange peel were selected as core drugs. According to the network pharmacological study, 14 kinds of active ingredients, 140 drug targets, 1 439 tracheitis targets, 46 intersection targets were obtained, and 44 key PPI targets were obtained. The core components of CB treatment were baicalein, onocetin, and cephalotin. The core targets are AKT1, TP53, VEGFA, PTGS2, CASP3, MMP9, CAT, NOS3, IL4, etc. The signaling pathways include P53 signaling pathway and TNF signaling pathway. The molecular docking of the main active ingredients and key targets screened by the network showed that the docking energies were all less than $-5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, indicating that the core active ingredients of the three drugs had strong affinity with the key targets of the treatment of CB, indicating that the network analysis results were reliable. This study preliminarily predicted the mechanism of the core drug to treat CB through multi-component, multi-target and multi-pathway, providing a reliable basis for its clinical application and development.

Key words: network pharmacology; chronic bronchitis; data mining; licorice; Arum Ternatum Thunb; Citrus Reticulata; molecular docking; mechanism of action

0 引言

支气管炎 (tracheitis) 是一种由于感染性病原体或微生物感染或化学刺激等非感染因素引起的软骨管和软骨管膜的炎症性改变, 支气管炎分为两类, 一类是急性支气管炎, 另一类是慢性支气管炎。慢性支气管炎 (Chronic Bronchitis, CB) 是一种慢性、非特异性的慢性炎症, 主要表现为咳嗽、咳痰、喘息^[1]。这种炎症性改变不仅会导致黏液分泌物的分泌量增多, 还会导致软骨管膜绒毛中代谢过程酶的活性因缺乏负离子而降低及肺泡的分泌和呼吸功能下降^[2]。

目前在西医中治疗慢性支气管炎主要予以抗炎、止咳和祛痰等, 虽然在短期内症状可以缓解, 但长期使用易出现耐药性, 无法从根源上解决慢性支气管炎疾病^[3]。而从中医的角度来看, 中药具有副作用小、不易出现耐药性, 更好地调节身体脏器的显著特点, 更容易被更多患者接受^[4]。

慢性支气管炎在中医被称为“咳嗽”或者是“喘证”, 该病的发生与发展通常与外邪的反复侵袭, 肺、脾、肾三脏功能失调密切相关^[5]。

Wu 等^[6]运用临床实践与实验结合的方法, 得出补脾肺法对 CB 有显著的防治作用。Huang 等^[7]运用网络药理学与转录组学等方法研究, 得出毛橘红中存在的活性成分新橙皮苷和柚皮素对 CB 具有药理作用的结论。

治疗本病的处方较多, 且根据具体症状可选择不同处方, 如二陈汤与三子养亲汤合用, 具有益气健脾、滋阴消痰之效^[8]; 小青龙汤, 具有温肺化饮、解表散寒、平喘止咳的功效^[9]; 厚朴麻黄汤, 具有开胸通气、平喘、化痰、除湿之效^[10]。本项研究通过数据挖掘得到基本处方的用药规律, 得到治疗慢性支气管炎的核心药物, 再通过网络药理学对核心药物治疗疾病的机制进行分析, 为临床工作者的实验提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以“慢性支气管炎”“中医”和“慢性支气管炎”“中药”等为主题词在万方数据库、中国知网、维普数据库进行检索, 时间为 2010 年 1 月至 2023 年 3 月, 其他限制条件不变, 检索利用中医

中药的方式治疗慢性支气管炎的相关文献^[11]。

1.2 文献纳入和排除标准

(1) 纳入标准: ①明确诊断为慢性支气管炎; ②有完整的处方记录且有具体使用剂量; ③文献中有样本量且数量 ≥ 20 ; ④治疗方式为汤剂内服; ⑤有明确疗效。

(2) 排除标准: ①诊断不明确、效果不明确; ②剂量不明确; ③没有样本量或样本量 < 20 ; ④文献形式为综述; ⑤治疗方式为雾化吸入、穴位贴敷等与内服形式不相符的; ⑥形式不同但内容相同的文章选取1篇。

1.3 处方数据标准化处理

经过以上纳入和排除标准得到的中药处方, 根据《中国药典》2020年版^[12]对中药名称进行规范, 例如“苏子”或“紫苏”规范为“紫苏子”, “熟地”规范为“熟地黄”, “川贝”规范为“川贝母”, “川厚朴”或“川朴”规范为“厚朴”等。规范处理工作由电脑校对和人工校对共同完成, 确保录入原始数据的准确性。

1.4 数据库建立与挖掘

把整理得到的272首药方录入WPS Office中, 建立治疗慢性支气管炎的汤剂处方, 格式规范为“古今医案云平台”要求的医案格式后录入“古今医案云平台”分析池, 对处方进行用药频数、四气、五味、归经和功效的分析; 同时利用该平台可进行聚类分析。利用Excel表格中数据透视表功能, 对每味中药的使用频率进行统计, 使用频数 ≥ 1 的替换为“Y”, 频数为0的替换为“N”; 利用SPSS Modeler (V18.0)软件进行关联分析和复杂网络分析, 通过二项关联规则、三项关联规则、聚类分析和复杂网络分析选取核心药物。

1.5 网络药理学分析

1.5.1 本研究所涉及的相关数据库以及所有软件信息

中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP)数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)、PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、HERB数据库(<http://herb.ac.cn/>)、GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)、Uniprot

数据库(<https://www.uniprot.org/>)、Venny(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)、DrugBank数据库(<https://go.drugbank.com/>)、Metascape平台(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)、Cytoscape(<https://Cytoscape.org/>)、AutoDock Tools(<https://autodock.scripps.edu/>)、PyMOL(<https://pymol.org/2/>)。

1.5.2 核心药物中活性成分筛选和靶点预测

通过TCMSP数据库、HERB本草组鉴数据库, 寻找核心药物的化学组成成分, 再利用知网、维普等相关研究文献进行成分补充, 在TCMSP平台进行活性成分筛选: 主要筛选出生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 且类药性(DL) ≥ 0.18 的成分, 即可视为活性成分, 并对对应的靶点进行预测, 整合与去重并记录下来。

1.5.3 慢性支气管炎疾病相关靶点筛选

挖掘GeneCards数据库、OMIM数据库, 输入“chronic bronchitis”, 检索治疗慢性支气管炎的潜在靶点, 并查阅有关文献, 获取与慢性支气管炎相关的靶点, 汇总、去重、取交集, 并将这些靶点统一整合到uniprot数据库中, 对所得到的靶点进行标准化分析。

1.5.4 核心药物-慢性支气管炎交集靶点构建

将筛选的核心药物活性成分靶点与慢性支气管炎疾病靶点, 输入“venny2.1.0平台”, 利用此平台取交集绘制韦恩图, 获取核心药物成分与慢性支气管炎交集靶点, 保存图片并把交集靶点记录下来。

1.5.5 核心药物-疾病-成分-靶点网络构建

对经筛选的组分进行编码, 并使用Cytoscape 3.8.0软件绘制核心药物-慢性支气管炎-成分-靶点网络图, 并对其进行网络特征分析, 以拓扑参数包括介度(Betweenness)、连接度(Degree)、紧密度(Closeness)等作为发挥药效的活性成分分析依据。

1.5.6 蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建及关键靶点筛选

为了明确核心药物相关靶点与慢性支气管炎靶点间的相互作用, 把有关靶点的交集部分绘制成维恩图。再将交集靶点输入String数据库中, 建立其PPI网络, 将生物种类设置为“Homo sapien”。然后在Cytoscape

3.8.0 中加入 MCODE 插件,进一步分析 PPI 网络中可能存在的蛋白功能模块,再利用 Cytoscape 插件对交集靶点中的每个节点进行属性值的大小分析。通过对交集 PPI 网络拓扑特征的属性值分析,筛选出相应的目标即可得到关键靶点。

1.5.7 核心药物成分-慢性支气管炎靶点功能与通路的富集分析

将筛选得到的核心靶点录入 Metascape 3.8.0 平台,进行基因本体论(Gene Ontology, GO)的 CC、BP、MF 分析(细胞定位、生物学过程、分子功能)及 KEGG 通路分析,以完成生物学过程与代谢的转移和富集,将实验数据的结果记录在“微生信”平台上,并将其可视化。

1.6 分子对接预测

分析完成后,选取核心药物的有效成分与慢性支气管炎靶点中网络中度值前 5 的靶点与前 5 的有效成分,利用 RCSB PDB 平台将核心药物活性成分和这 5 个靶点分别通过 AutoDock Vina 进行分子对接预测分析,以对接得分(Docking Score)值的大小为基础,评估靶点与活性化合物结合强度与活性的强弱,对评分较高的进行 PyMOL 可视化。

2 结果

2.1 文献及处方整理结果

在中国知网、万方、维普数据库中检索初步获得文献 309 篇,有效文献 188 篇,其中部分文献处方存在多样性,经过反复的纳入和排除标准比对,得到有效方剂 272 首。

2.2 数据挖掘结果

2.2.1 用药频次及性味统计

运用“古今医案云平台”对方剂基本信息进行统计,得到 223 味中药,总使用频率 2 699 次,对使用频次 ≥ 45 的 16 味中药进行分析,其中使用频率前五位分别是甘草、茯苓、苦杏仁、半夏、陈皮,见表 1。对 272 首方剂中药物的属性进行分析,包括四气、五味、归经、功效。其中四气中温性药使用次数最多,达 764 次,其次是平性药 575 次和寒性药 290 次;五味中使用频次最高的是甘味药,达 1 112 次,其次是辛味药 971 次和苦味药 652 次,见图 1。

表 1 272 首方剂药物使用频次及频率(频次 ≥ 45)

Table 1 Frequencies of traditional Chinese medicine decoctions use in 272 prescriptions (Frequency ≥ 45)

序号	中药	频次/次	频率/%
1	甘草	191	70.22
2	茯苓	129	47.43
3	苦杏仁	123	45.22
4	半夏	118	43.38
5	陈皮	108	39.71
6	麻黄	89	32.72
7	五味子	76	27.49
8	紫苏子	65	23.90
9	党参	65	23.90
10	桔梗	63	23.16
11	白术	59	21.69
12	黄芪	50	18.38
13	厚朴	50	18.38
14	熟地黄	49	18.01
15	山药	48	17.65
16	干姜	47	17.28

2.2.2 方剂的归经功效统计

对 272 首方剂的 223 味中药进行归经分析,得到归经中频次最高的是肺经,达 1 939 次,其次是脾经 1 133 次和心经 809 次,见图 2;对 233 味中药进行功效分析,功效中频次最高的是燥湿化痰,达 282 次,其次是清热解毒 255 次及补脾益气 229 次,见表 2。

2.2.3 方剂的用药关联规则分析

利用 SPSS Modeler 软件(V18.0)中“建模-关联-Apriori”功能对方剂中治疗慢性支气管炎的高频中药进行关联规则分析,二项关联规则,设置支持度 $\geq 12\%$,置信度 $\geq 80\%$,见表 3,三项关联规则设置支持度 $\geq 20\%$,置信度 $\geq 80\%$,见表 4。

2.2.4 方剂的用药聚类分析

利用“古今医案云平台”,对使用频次排名前 15 的中药进行聚类分析,设置距离类型:欧氏距离,聚类方法:最长距离法。显示方式选择圆形竖向聚类图。聚类结果显示,治疗慢性支气管炎的方剂主要可分为三类,第一类为半夏、甘草、陈皮、茯苓;第二类为厚朴、紫苏子、桔梗、麻黄、苦杏仁;第三类为山药、熟地黄、五味子、白术、党参、黄芪。聚类分析表明不同功能的中药不仅含有不同的活性成分,也含有相

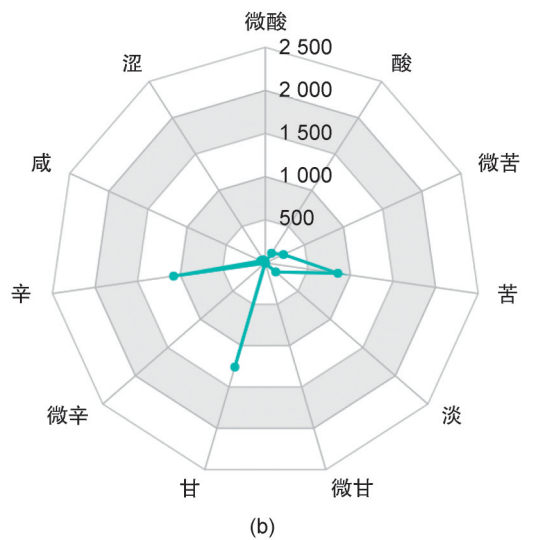
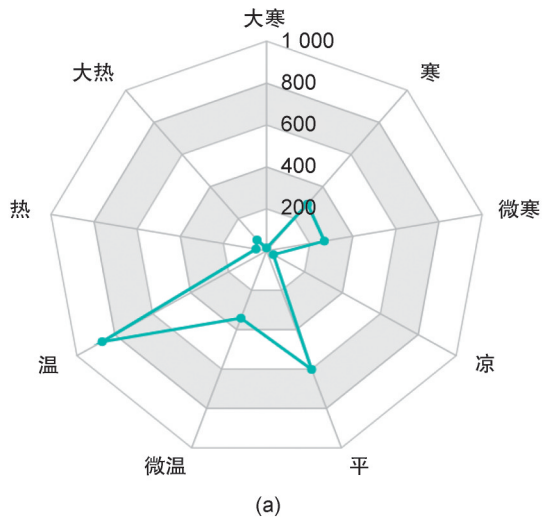


图1 272首方剂药物四气(a)、五味(b)频次雷达图
Fig. 1 Frequency radar maps of four gase5s (a) and five flavors (b) of the 272 traditional Chinese medicine decoction

同的活性成分,其活性成分之间相互作用,通过多靶点、多途径发挥药效,实现对疾病的治疗,见图3。

2.2.5 方剂的复杂网络分析

将272首方剂中的中药导入SPSS Modeler软件(18.0)中,绘制治疗慢性支气管炎的复杂网络图,设置强链接线较粗,选择“链接大小连续变化”显示,可显示的最大链接数为100,弱链接上限30,强链接下限80,核心药物之间相互关系,实线表示关联性强,边越粗,药物之间的关系就越紧密,该网络具有连通性,不包含孤立的节点。由此可知,甘草与半夏、甘草与茯苓、甘草与苦杏仁、甘草与陈皮、甘草半夏与陈皮的关联性较强,结果见图4。

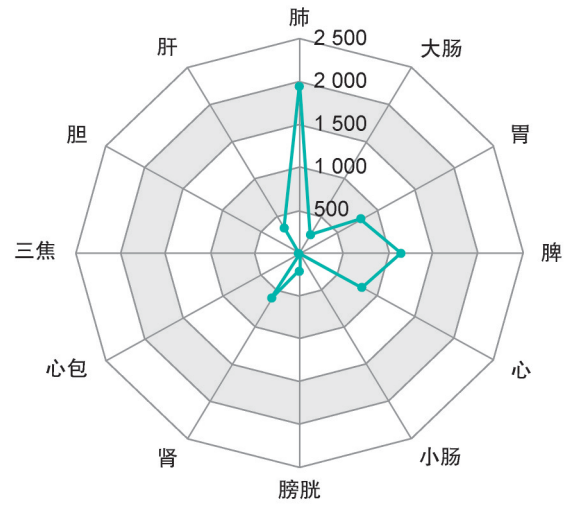


图2 272首方剂归经频次雷达图
Fig. 2 Radar chart of warp frequencies of the 272 traditional Chinese medicine decoctions

表2 272首方剂功效频次及频率

Table 2 Efficacies and frequencies 272 traditional Chinese medicine decoctions

序号	功效	频次/次	频率/%
1	燥湿化痰	282	10.45
2	清热解毒	255	9.45
3	补脾益气	229	8.48
4	润肠通便	191	7.08
5	缓急止痛	191	7.08
6	祛痰止咳	191	7.08
7	调和诸药	191	7.08
8	利水消肿	183	6.78
9	利水渗湿	154	5.71
10	降逆止呕	134	4.96

表3 方剂的二项关联规则分析(支持度≥12%,置信度≥80%)

Table 3 Binomial association rule analysis of the traditional Chinese medicine decoctions (support ≥12%, confidence ≥80%)

序号	后项-前项	支持度/%	置信度/%
1	甘草-半夏	43.38	84.75
2	甘草-陈皮	33.08	84.91
3	茯苓-甘草	33.05	83.17
4	陈皮-茯苓	29.77	86.42
5	麻黄-苦杏仁	24.26	85.00
6	甘草-白术	21.70	83.05
7	甘草-五味子	20.59	84.67
8	甘草-麻黄	20.58	87.50
9	甘草-紫菀	12.87	80.00

2.3 方剂的网络药理学结果

2.3.1 核心药物活性成分及靶点

目前,呼吸道疾病的诱因众多,且病理过程

表4 方剂的三项关联规则分析(支持度 $\geq 20\%$,置信度 $\geq 80\%$)Table 4 Analysis of three association rules for traditional Chinese medicine decoctions (support $\geq 20\%$, confidence $\geq 80\%$)

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%
1	甘草	陈皮、茯苓	29.41	82.50
2	甘草	陈皮、半夏	25.73	91.43
3	陈皮	半夏、茯苓	24.26	80.30
4	甘草	半夏、茯苓	24.26	87.87
5	甘草	苦杏仁、麻黄	20.22	83.33

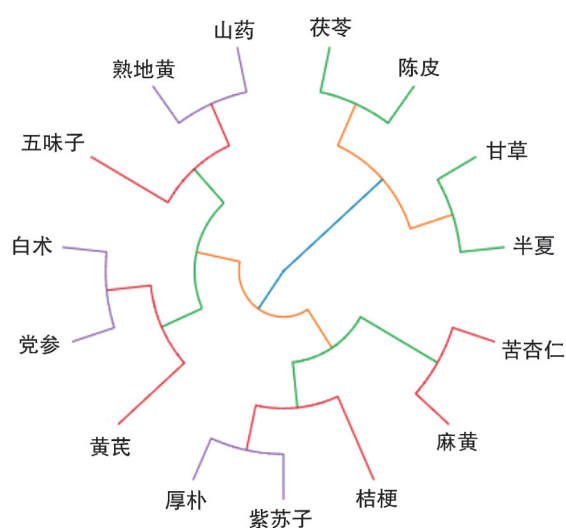


图3 方剂的用药聚类分析图

Fig. 3 Clustering analysis diagram of traditional Chinese medicine decoctions

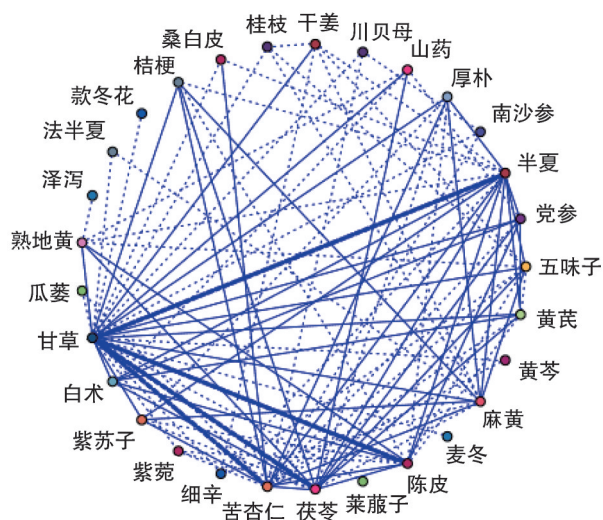


图4 汤剂治疗慢性支气管炎的复杂网络图(连线的实与虚表示药物之间关联性的强与弱)

Fig. 4 Complex network diagram of traditional Chinese medicine decoctions in treating CB (The real and virtual connections represent the strength and weakness of the correlation between drugs)

也很复杂,无法从症状上判断是哪种诱因导致发病,现阶段认为,这种疾病主要与环境、病毒感染、遗传以及物理化学刺激等因素关系密切^[13]。从中医治疗角度来看,慢性支气管炎主要包括风寒侵袭肺、痰湿壅肺、痰热壅肺、脾肺两虚、肺肾气虚五个证型,因此治疗主要以肺为主,以补脾补肾为辅进行治疗^[14]。结合数据挖掘结果,本研究选取具有健脾益气、祛痰止咳功效的甘草,具有镇咳止痰、燥湿化痰功效的半夏,具有理气健脾、燥湿、化痰功效的陈皮,作为治疗慢性支气管炎的核心药物,进行网络药理学分析。运用化学专业数据库、HERB本草组鉴数据库初步获得甘草化学成分401个、半夏化学成分179个、陈皮化学成分150个。采用TC-MSP平台对有效成分进行筛选,其中 $OB \geq 30\%$ (甘草 $OB \geq 60\%$), $DL \geq 0.18$,得到甘草23个活性成分、半夏13个活性成分、陈皮5个活性成分,利用收集到的活性成分在TCMSP中寻找对应靶点,结果合并后排除重复值,获得甘草靶点66个、半夏靶点100个、陈皮靶点69个。所得靶点在Uniport数据库中转化为相应的基因型。将靶点信息合并,去重后得到靶点140个。

2.3.2 慢性支气管炎疾病相关靶点

通过查阅GeneCards、OMIM数据库,分别得到慢性支气管炎相关靶点1371个、77个,筛选并去除重复值得到气管炎疾病总靶点1439个。

2.3.3 核心药物-疾病交集靶点

利用Venny2.1网站画出韦恩图,得到核心药物与慢性支气管炎交集靶点共46个,见图5,得到治疗慢性支气管炎的活性成分14种,见表5。

2.3.4 核心药物-疾病-成分-靶点网络构建

利用Cytoscape 3.8.0把三味中药的活性成

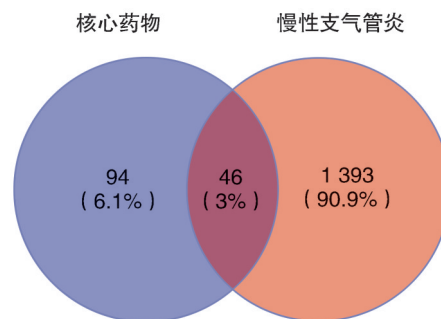


图5 核心药物与慢性支气管炎交集靶点分布图

Fig. 5 Venny map of intersection targets of core drugs and CB

表5 治疗慢性支气管炎的活性成分

Table 5 Active ingredients for the treatment of CB

成分名称	中文名	存在药物
baicalein	黄芩素	半夏
5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	橙皮素	陈皮
beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9	黄嘌呤核苷	半夏
beta-sitosterol	β -谷甾醇	半夏
Cavidine	消旋卡文定碱	半夏
coniferin	松柏苷	半夏
formononetin	芒柄花黄素	甘草
Glycyrol	新甘草酚	甘草
Glypallichalcone	刺果甘草查耳酮	甘草
Inermine	(-)-高丽槐素	甘草
naringenin	柚皮素	陈皮
nobiletin	川陈皮素	陈皮
shinpterocarpin	光甘草酮	甘草
Stigmasterol	豆甾醇	半夏

分与交集靶点及疾病的关系绘制成网络图,并对其进行分析,一共得到179个节点(包含核心药物甘草、半夏、陈皮3个,活性成分14种,慢性支气管炎疾病1个,交集靶点46个),边数300条,见图6。由表格和图片可知,甘草、半夏、陈皮以不同的活性成分中存在的相同或不同的靶点对慢性支气管炎起着治疗作用。其中甘草通过PTGS1、CHRM3、SCN5A等靶点发挥作用,半夏通过PTGS1、CHRM3、PIK3CG等靶点发挥作用,陈皮通过SCN5A、PIK3CG、HSP90AB1等靶点发挥作用,见表6。

2.3.5 核心药物治疗慢性支气管炎的PPI网络

交集靶点录入string数据库构建PPI网络,导入Cytoscape 3.8.0的MCODE插件进一步分析,结果显示44个节点,261个边,见图7,根据大于平均Degree值11.86、平均Betweenness值

40.82、平均Closeness值0.012进行筛选,得到12个关键蛋白,见表7。

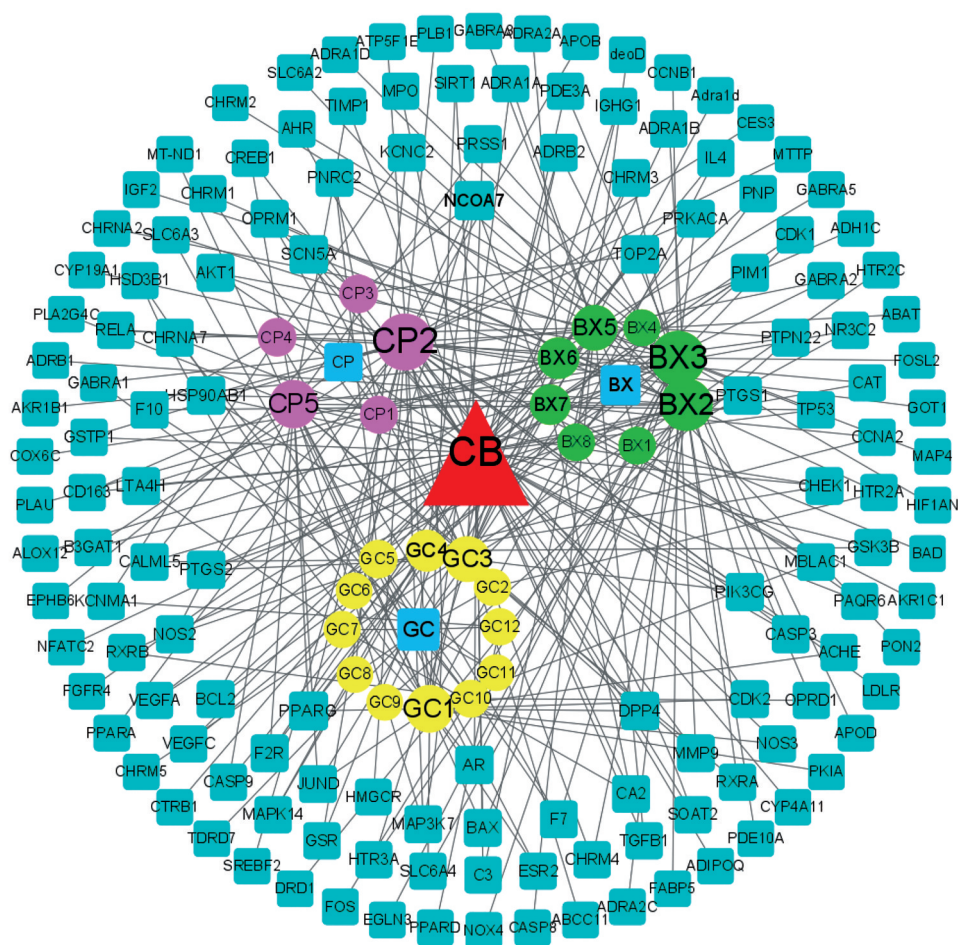
2.3.6 交集靶点功能与通路的富集分析

采用Metascape平台对上述的46个交集靶点进行基因富集分析,其中包括GO的CC、BP、MF(分别为细胞定位、生物学过程、分子功能)以及KEGG通路,并将其结果保存,取 $-\text{Log}(P)$ 值排名前10的结果,将其进行可视化。将CC、BP、MF的结果用三合一柱状图表示,见图8,KEGG通路的结果以气泡图的形式显示,见图9。通过对GO的MF分析发现治疗疾病的分子功能主要包括蛋白质同二聚体活性、抗氧化活性、蛋白质结构域特异性结合、乙酰胆碱结合等;BP分析发现生物学过程包括氧化应激反应、对肽的反应、对细菌来源分子的反应、对外来刺激的反应、凋亡信号通路

表6 核心药物治疗慢性支气管炎的化学成分及其作用靶点

Table 6 Chemical components and action targets of core drugs for treating CB

药物	化学成分	靶点
甘草	Formononetin, Glycyrol, Glypallichalcone, Inermine	PTGS1, CHRM3, SCN5A, PTGS2, PIK3CG, ADRB2, OPRM1, HSP90AB1, NOS2, VEGFC, MAPK14, CHEK1, PIM1, F2R, AR, DPP4, CDK2, NOS3, ACHE, IL4, SIRT1, TOP2A, CA2, LTA4H, CHRNA7
半夏	Cavidine, Baicalein, beta-sitosterol, coniferin, Stigmasterol, beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9	PTGS1, CHRM3, SCN5A, PTGS2, PIK3CG, ADRB2, OPRM1, HSP90AB1, PIM1, AR, DPP4, CDK2, TOP2A, CA2, LTA4H, CHRNA7, AKT1, VEGFA, BCL2, BAX, MMP9, CASP3, TP53, CDK1, MPO, AHR, GABRA2, C3, TGFB1, PNP
陈皮	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one, naringenin, nobiletin	PTGS1, SCN5A, PTGS2, PIK3CG, HSP90AB1, NOS2, CHEK1, F2R, AR, DPP4, TOP2A, AKT1, BCL2, BAX, MMP9, CASP3, TP53, CAT, GSTP1, B3GAT1, GSR, TIMP1, CREB1, CD163



注:正方形为核心药物,圆形为活性成分,三角形为慢性支气管炎疾病,浅蓝色方形为靶点。图形面积大小代表degree值大小,连线代表相互作用关系。

Note: the square is the core drug, the circle is the active component, the triangle is the chronic bronchitis disease, and the Baby blue square is the target. The graph area size represents the degree value, connection represents the interaction relationship.

图6 核心药物-疾病-成分-靶点网络图

Fig. 6 Network diagram of core drug-disease-component target

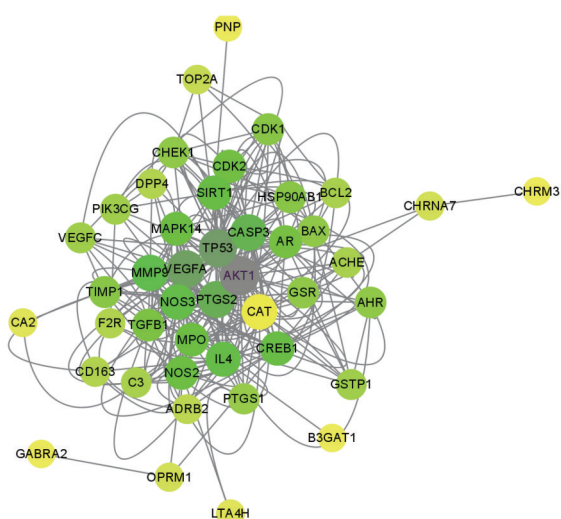


图7 交集靶点蛋白相互作用(PPI)网络图

Fig. 7 Network diagram of intersection target PPI

的负调控等;CC分析发现细胞定位主要有薄膜筏、血小板 α 颗粒管腔、受体复合体、分泌颗粒腔等参与调节治疗疾病。通过KEGG分析发现治疗慢性支气管炎的主要通路有AGE-RAGE信号通路、p53信号通路、TNF信号通路、血小板活化、Th17细胞分化、JAK-STAT信号通路等。

2.4 分子对接结果

预测中度值排名前五的靶点AKT1、TP53、VEGFA、PTGS2、CASP3,有效成分为baicalein(黄芩素)、formononetin(芒柄花黄素)、nobiletin(川陈皮素)、naringenin(柚皮素)、Cavidine(消旋卡文定碱),见表8,进行分子对接预测。在分子对接的结果中,受体与配体结合能越小,

表7 核心药物治疗慢性支气管炎的关键蛋白(Degree>11.86, Betweenness>40.82, Closeness>0.012)

Table 7 Key proteins of core drugs for treating CB (Degree>11.86, Between>40.82, Closeness>0.012)

序号	基因名	Degree 值	Betweenness 值	Closeness 值
1	AKT1	33	329.33	0.019
2	TP53	29	145.36	0.017
3	VEGFA	28	120.45	0.017
4	PTGS2	26	85.78	0.016
5	CASP3	25	68.98	0.016
6	MMP9	24	131.29	0.016
7	CAT	22	54.23	0.015
8	NOS3	21	45.87	0.015
9	IL4	20	120.97	0.014
10	CREB1	18	116.52	0.014
11	SIRT1	18	100.45	0.014
12	NOS2	16	130.64	0.014

结合能力越强^[15],由表8可知,结合能在-9.5 kcal/mol 到 -5 kcal/mol 之间, Docking Score ≤ -8.5 的有5种,表明五种有效成分与核心靶点

之间结合活性较强,见图10。将 Docking Score ≤ -8.5 的对接结果利用 PyMOL 可视化,见图11。其中PTGS2靶点蛋白与五种有效成分均存在较强的结合作用。

3 结论

慢性支气管炎在传统中医学中并无一个独立而清晰的疾病名称,具有国医大师之称的刘祖贻教授^[16]从症状上将其归入“咳嗽”“喘证”“痰饮”等范畴,经刘教授多年临床诊疗经验总结,认为慢性支气管炎应以“痰浊”为主,病位涉及肺脾肾三大脏腑,于是便有了《杂病源流犀烛·咳嗽哮喘源流》中所讲的:“盖肺不伤不咳,脾不伤不久咳,肾不伤,火不炽,咳不甚。”^[17]

数据挖掘到的数据显示,治疗慢性支气管炎的高频药物有甘草、茯苓、苦杏仁、半夏、陈皮、麻黄等,根据三项关联规则显示“甘草、陈皮、茯苓”“甘草、陈皮、半夏”“陈皮、半夏、茯

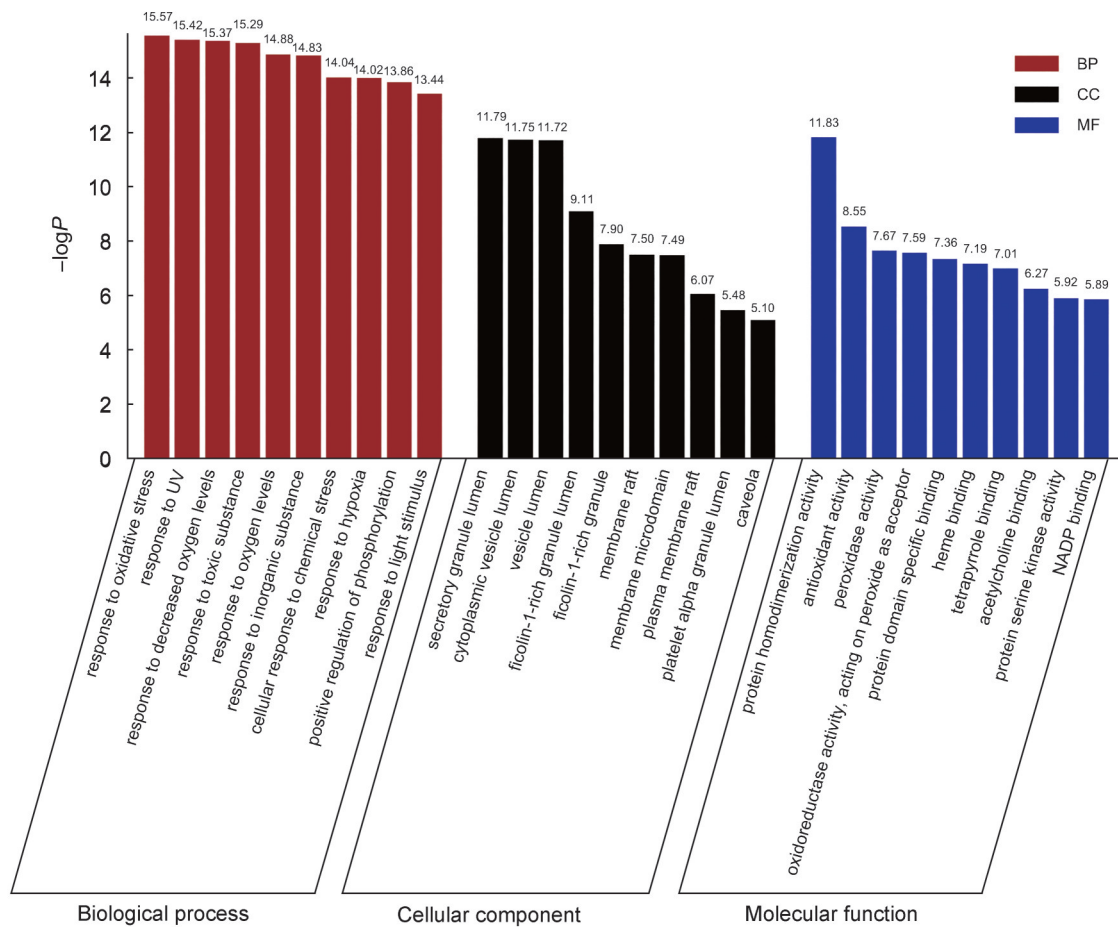


图8 核心药物治疗慢性支气管炎作用靶点富集柱形图

Fig. 8 Column chart of target enrichment of core drugs in treating CB

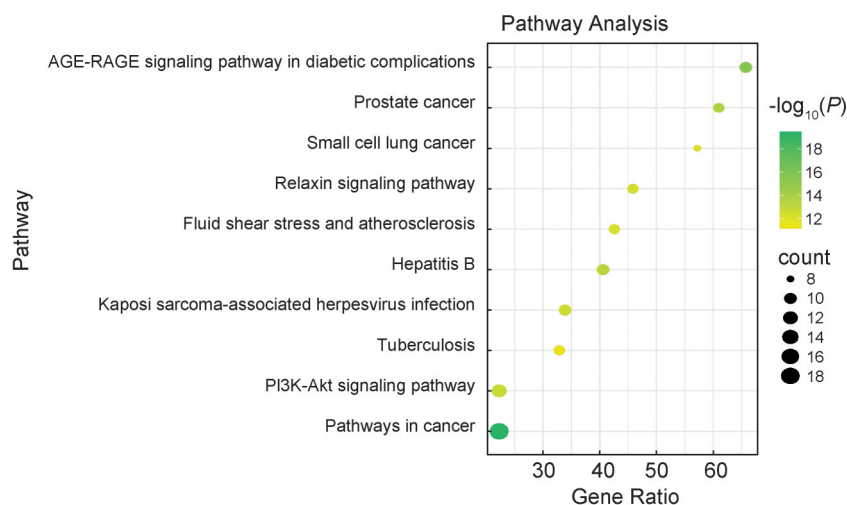


图9 核心药物治疗慢性支气管炎通路富集气泡图

Fig. 9 Bubble diagram of enrichment of core drug therapy pathway for treating CB

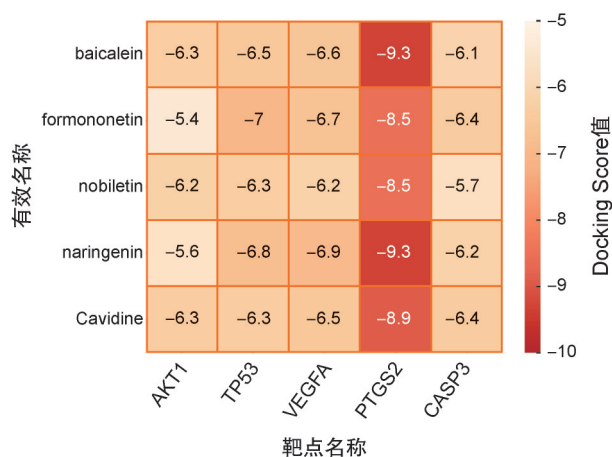


图10 结合能分子对接热图

Fig. 10 Heat diagram of binding energy macromolecular docking

表8 分子对接结果(值越小表示结合活性越强)

Table 8 Results of macromolecular docking (the smaller the value, the stronger the binding activity)

Name	AKT1	TP53	VEGFA	PTGS2	CASP3
baicalein	-6.3	-6.5	-6.6	-9.3	-6.1
formononetin	-5.4	-7.0	-6.7	-8.5	-6.4
nobiletin	-6.2	-6.3	-6.2	-8.5	-5.7
naringenin	-5.6	-6.8	-6.9	-9.3	-6.2
Cavidine	-6.3	-6.3	-6.5	-8.9	-6.4

苓”等同时出现的频率较高。基于数据挖掘及文献收集,本研究选取具有补中益气、祛痰止咳、缓急止痛之效的甘草,燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结之效的半夏以及理气健脾、燥湿化痰之效的陈皮为研究对象,探讨其治疗慢性支气管炎的作用机制。邓蓉燕等^[18]在给予CB

患者西药的同时,加用黄芪半夏汤,包含半夏、甘草、陈皮,一周后与只用西药治疗的病人对比,咳痰喘消失,其他伴随症状明显好转,复查血细胞分析正常,CT正常。石燕平等^[19]指出对CB痰热壅肺证的患者,在给予西药的基础上,研究组添加加味黄芩温胆汤进行治疗,此汤剂同样包含半夏、陈皮、甘草,在治疗一周、两周后检测患者血清hs-CRP水平和血清PCT水平,发现均有明显下降。

从网络药理学的结果中看出,甘草中治疗慢性支气管炎的有效成分有芒柄花黄素、新甘草酚等,半夏中有效成分有黄嘌呤核苷、 β -谷甾醇等,陈皮中包含的有效成分有柚皮素、川陈皮素、橙皮素等。Zhou等^[20]研究指出橙皮素不仅可抑制AKT1、VEGFA等蛋白的表达,还能上调TP53蛋白的表达,从而达到降低病情进展为肺癌的目的。杨雅静等^[21]研究指出,芒柄花黄素可能是通过上调Th2型细胞因子IL-4的分泌,提高小鼠血清中IgG类抗体和IL-4含量,从而增强机体的体液免疫能力,提高小鼠巨噬细胞的吞噬能力,促进溶菌酶的合成与分泌,增强小鼠的固有免疫功能。王坚迪等^[22]研究发现,柚皮素可以下调患有哮喘的大鼠肺组织中VEGFA蛋白表达水平,由此可以得到柚皮素能抑制哮喘大鼠中上调的VEGF信号通路的活化。根据PPI网络图分析,三种药物中治疗慢性支气管炎的核心靶点有AKT1、TP53、VEGFA、PTGS2、CASP3、MMP9、IL4等,

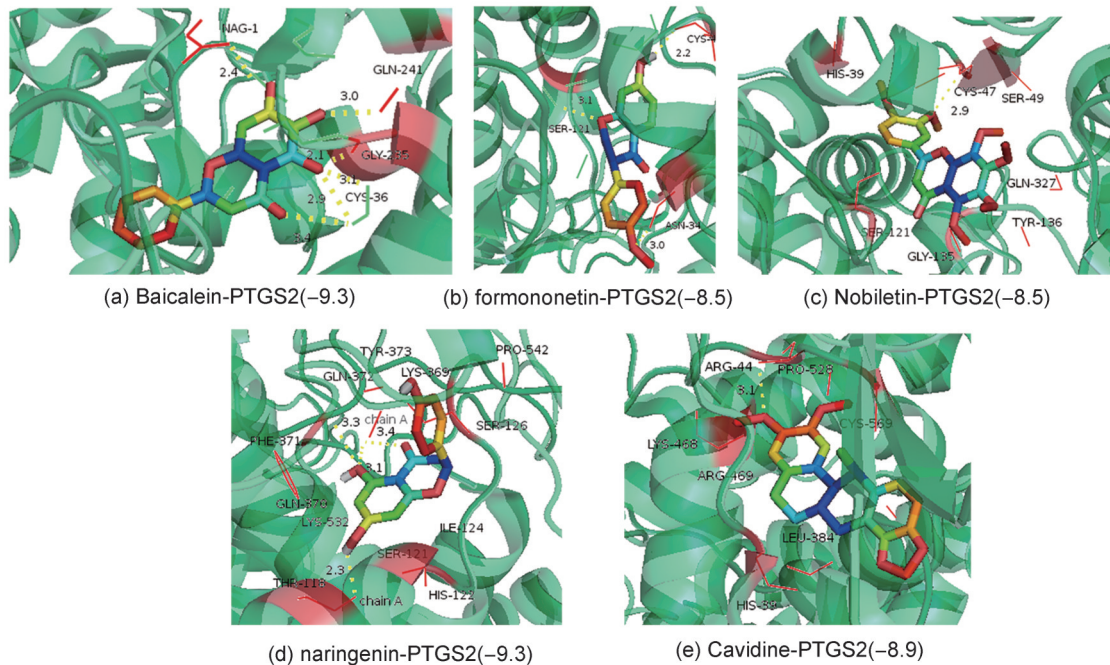


图 11 Docking Score ≤ -8.5 分子与靶点对接结果可视化

Fig. 11 Visualization of docking score ≤ -8.5 molecule target docking results

AKT1 异常表达常发生于各种病理状态,如癌症、炎症和自身免疫性疾病^[23], TP53 具有调控细胞周期,诱导细胞凋亡的作用,对有缺陷的细胞进行调节。结合董娅慧等^[24]研究,此三种中药在慢性支气管炎模型中能下调 AKT、VEGFA、IL-4 在大鼠肺组织的表达,从而发挥治疗作用。KEGG 的分析显示, Th17 细胞分化和 TNF 信号通路在抗炎、抗氧化、影响黏液分泌等方面发挥显著作用,这是治疗慢性支气管炎的关键作用^[25],尤其是 TNF 信号通路在维持机体、组织器官及细胞的稳态方面起着重要作用,参与并调节机体炎症与免疫反应^[26]。根据 GO 分析得出的结论显示,药物主要通过氧化应激反应、对肽的反应、对细菌来源分子的反应、对外来刺激的反应等生物学过程发挥他们的治疗作用。

分子对接的结果显示,中度值排名靠前的靶点与有效成分结合能力均较好,且 PTGS2 与五个有效成分的 Docking Score 值均小于等于 -8.5 ,表明其与这五种有效成分结合能力更强,具有很好的结合活性。

综上,本研究运用数据挖掘、网络药理学及分子对接的技术详细地分析了中药治疗慢性支气管炎的用药规律以及甘草、陈皮、半夏三味中药多成分、多靶点、多途径治疗慢性支气管

炎的作用机制。由于研究数据完全来自于数据库,具有一定的局限性,有待后续进一步的实验验证。希望本研究可以为临床工作者提供理论依据,为中医药的发展做出贡献。

参考文献:

- [1] 李昌崇,郑吉善. 毛细支气管炎发展为哮喘的影响因素[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(4): 245-248. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2006.04.003.
LI C C, ZHENG J S. Influencing Factors of Bronchiolitis Developing into Asthma[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2006, 21(4): 245-248. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2006.04.003.
- [2] 张正霞,罗运春,蔡晓红. 小儿毛细支气管炎和支气管哮喘的相关性研究[J]. 临床儿科杂志, 1999, 17(2): 83-85. ZHANG Z X, LUO Y C, CAI X H. Correlative Research between Bronchiolitis and Bronchial Asthma in Children[J]. *J Clin Pediatr*, 1999, 17(2): 83-85.
- [3] 肖玲,阳进,刘颀,等. 布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿急性喘息性支气管炎[J]. 西部医学, 2017, 29(12): 1731-1732. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.12.024.
XIAO L, YANG J, LIU P, et al. Curative Effect Analysis of Nebulized Budesonide Combined with Ipratropium Bromide on Treating Acute Asthmatic Bronchitis in Children[J]. *Med J West China*, 2017, 29(12): 1731-1732. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2017.12.024.
- [4] 牟玉婷,乔世举. 慢性支气管炎的中医药治疗进展[J].

- 实用中医内科杂志, 2022, **36**(3): 19-22. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20210790.
- MOU Y T, QIAO S J. Progress of Traditional Chinese Medicine Treatment for Chronic Bronchitis[J]. *J Pract Tradit Chin Intern Med*, 2022, **36**(3): 19-22. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.Z20210790.
- [5] 楚玉雯, 龚广峰, 肖释. 中医辨证施护在慢性支气管炎缓解期患者中的应用[J]. 中国民康医学, 2021, **33**(22): 187-189. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2021.22.068.
- CHU Y W, GONG G F, XIAO S. Application Effects of Dialectical Nursing of Traditional Chinese Medicine on Patients with Chronic Bronchitis in Remission Stage[J]. *Med J Chin People's Health*, 2021, **33**(22): 187-189. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369.2021.22.068.
- [6] WU H J, LI S G, DU X M, *et al.* Mechanism of Tonifying Spleen-lung Recipe in the Treatment of Chronic Bronchitis Based on Network Pharmacology and Observational Data [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, **27**: 1-9. DOI: 10.2174/0113862073274028231213105142.
- [7] HUANG J W, XU Z B, LI J Y, *et al.* Systems Pharmacology-based Dissection of Potential Mechanisms of *Exocarpium Citri Grandis* for the Treatment of Chronic Bronchitis[J]. *Arab J Chem*, 2024, **17**(1): 105428. DOI: 10.1016/J.ARABJC.2023.105428.
- [8] 刘世华, 徐文娟, 陈殿银. 二陈汤合三子养亲汤治疗慢性支气管炎的效果[J]. 辽宁中医杂志, 2023, **50**(5): 176-179. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.05.048.
- LIU S H, XU W J, CHEN D Y. Effects of Erchen Decoction(二陈汤) with Sanzi Yangqin Decoction (三子养亲汤) in Treatment of Chronic Bronchitis[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2023, **50**(5): 176-179. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.05.048.
- [9] 向发玉. 小青龙汤配合针灸对高原地区老年慢性支气管炎患者的疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2022, **52**(3): 51-53.
- XIANG F Y. Clinical Observation of Xiaoqinglong Decoction Combined with Acupuncture on Elderly Patients with Chronic Bronchitis in Plateau Area[J]. *Qinghai Med J*, 2022, **52**(3): 51-53.
- [10] 王勃. 厚朴麻黄汤随证加减治疗慢性支气管炎的效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2022, **16**(7): 147-149. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2022.07.053.
- WANG B. Effect Analysis of Modified Houpu Mahuang Decoction in the Treatment of Chronic Bronchitis [J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2022, **16**(7): 147-149. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2022.07.053.
- [11] 张卫佳, 赵宁宁, 师冉. 基于数据挖掘及网络药理学探讨中医药治疗卒中后认知障碍的用药规律[J]. 中医药导报, 2023, **29**(3): 167-174. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.03.031.
- ZHANG W J, ZHAO N N, SHI R. A Medication Rule of Treating the Post-stroke Cognitive Impairment: a Study Based on Data Mining and Network Pharmacology[J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, **29**(3): 167-174. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.03.031.
- [12] 中国药典. 一部[S]. 2020.Chinese Pharmacopoeia Part 1[S]. 2020.
- [13] 李靖, 郑劲平, 袁锦屏, 等. 口服八种细菌提取物对慢性支气管炎合并慢性阻塞性肺疾病急性加重的预防作用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, **27**(9): 631-633. DOI: 10.3760/j.issn: 1001-0939.2004.09.029.
- LI J, ZHENG J P, YUAN J P, *et al.* Preventive Effect of Oral Eight Kinds of Bacterial Extracts on Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis Complicated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2004, **27**(9): 631-633. DOI: 10.3760/j.issn: 1001-0939.2004.09.029.
- [14] 金英, 张宗奎, 梁一民. 中西医结合治疗慢性支气管炎临床分析[J]. 医学信息, 2014, **27**(38): 71-72. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.38.095.
- JIN Y, ZHANG Z K, LIANG Y M. Clinical Analysis of Treating Chronic Bronchitis with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine[J]. *J Med Inf*, 2014, **27**(38): 71-72. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2014.38.095.
- [15] 余娜, 王芬, 陈巧巧, 等. 基于数据挖掘、网络药理学和分子对接技术探讨湖湘欧阳氏杂病流派治疗肺癌的临床用药机制[J]. 中药新药与临床药理, 2022, **33**(8): 1071-1082. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.08.010.
- YU N, WANG F, CHEN Q Q, *et al.* Exploration of Mechanism of Huxiang OUYANG's Genre of Miscellaneous Diseases on Treating Lung Cancer Based on Data Mining, Network Pharmacology and Molecular Docking [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2022, **33**(8): 1071-1082. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.08.010.
- [16] 邓紫娟, 刘玉君, 周胜强, 等. 国医大师刘祖贻防治慢性支气管炎经验[J]. 亚太传统医药, 2023, **19**(2): 92-94. DOI: 10.11954/ytctyy.20230201.
- DENG Z J, LIU Y J, ZHOU S Q, *et al.* Master of Traditional Chinese Medicine Liu Zuyi's Experience in Treating and Preventing Chronic Bronchitis[J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2023, **19**(2): 92-94. DOI: 10.11954/ytctyy.20230201.
- [17] 何大雪, 杨之藻. 杨之藻主任医师治疗小儿咳嗽变异性哮喘经验[J]. 中医儿科杂志, 2023, **19**(2): 31-34. DOI: 10.16840/j.issn1673-4297.2023.02.10.
- HE D X, YANG Z Z. Archiater YANG Zhizao's Experience in Treating Cough Variant Asthma in Children[J]. *J Pediatr Tradit Chin Med*, 2023, **19**(2): 31-34. DOI:

- 10.16840/j.issn1673-4297.2023.02.10.
- [18] 邓蓉燕, 廖中林, 彭启安. 黄芪半夏汤治疗慢性支气管炎急性加重期(痰湿蕴肺型)的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, **16**(2): 103-105. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2018.02.046.
- DENG R Y, LIAO Z L, PENG Q A. Clinical Study on Huangqi Banxia Decoction in Treating Acute Exacerbations Chronic Bronchitis (Phlegm Dampness Retention Lung Type)[J]. *Chin Med Mod Distance Educ China*, 2018, **16**(2): 103-105. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2018.02.046.
- [19] 石燕平, 耿建领, 贾长文, 等. 加味黄芩温胆汤治疗慢性支气管炎痰热壅肺证临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2023, **50**(4): 101-104. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.04.028.
- SHI Y P, GENG J L, JIA C W, *et al.* Effect of Modified Huangqin Wendan Decoction (加味黄芩温胆汤) on Chronic Bronchitis with Phlegm-heat Obstructing Lung Syndrome[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2023, **50**(4): 101-104. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2023.04.028.
- [20] ZHOU L, GU W W, KUI F G, *et al.* The Mechanism and Candidate Compounds of Aged Citrus Peel (*chenpi*) Preventing Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Progression to Lung Cancer[J]. *Food Nutr Res*, 2021, **65**: 65. DOI: 10.29219/fnr.v65.7526.
- [21] 杨雅静, 裴银辉, 李琳. 芒柄花黄素对实验小鼠免疫功能的影响[J]. 安徽农业科学, 2019, **47**(10): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2019.10.025.
- YANG Y J, PEI Y H, LI L. Effects of Formononetin on the Immune Functions of Experimental Mice[J]. *J Anhui Agric Sci*, 2019, **47**(10): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2019.10.025.
- [22] 王坚迪, 黄迪双, 沈蔚, 等. 柚皮素通过抑制 VEGF 信号通路改善哮喘大鼠气道损伤和炎症反应[J]. 中国药师, 2022, **25**(12): 2131-2136. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.12.012.
- WANG J D, HUANG D S, SHEN W, *et al.* Naringenin Alleviates Airway Damage and Inflammation in Rats with Asthma via Inhibiting VEGF Signaling Pathway[J]. *China Pharm*, 2022, **25**(12): 2131-2136. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.12.012.
- [23] XIN S Y, LIU L Z, LI Y L, *et al.* Cyclophilin a Binds to AKT1 and Facilitates the Tumorigenicity of Epstein-Barr Virus by Mediating the Activation of AKT/mTOR/NF-KB Positive Feedback Loop[J]. *Virolog Sin*, 2022, **37**(6): 913-921. DOI: 10.1016/j.virs.2022.09.001.
- [24] 董娅慧, 刘扬, 杜佳慧, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨止嗽散治疗慢性支气管炎的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2023, **39**(1): 29-37. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20220719.001.
- DONG Y H, LIU Y, DU J H, *et al.* Mechanism of Zhisou Powder (止嗽散) in the Treatment of Chronic Bronchitis Based on Network Pharmacology and Experimental Verification[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2023, **39**(1): 29-37. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20220719.001.
- [25] 蒋先伟, 马战平. 苓甘五味姜辛汤治疗慢性支气管炎网络药理学研究[J]. 亚太传统医药, 2021, **17**(8): 175-180. DOI: 10.11954/ytctyy.202108048.
- JIANG X W, MA Z P. Study on Network Pharmacology of Linggan Wuwei Jiangxin Decoction in Treating Chronic Bronchitis[J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2021, **17**(8): 175-180. DOI: 10.11954/ytctyy.202108048.
- [26] LUO Y L, ZHANG C C, LI P B, *et al.* Naringin Attenuates Enhanced Cough, Airway Hyperresponsiveness and Airway Inflammation in a Guinea Pig Model of Chronic Bronchitis Induced by Cigarette Smoke[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, **13**(3): 301-307. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.04.019.