

槟榔 - 草果 - 厚朴治疗上呼吸道感染作用机制的网络药理学研究

王 猛¹, 王宽宇^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院外科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年2月9日; 录用日期: 2024年2月29日; 发布日期: 2024年5月11日

摘 要

目的: 通过网络药理学探究槟榔 - 草果 - 厚朴治疗上呼吸道感染的潜在作用机制。方法: 从TCMSP、BATMAN-TCM和Swiss Target Prediction数据库中搜集活性成分和作用靶点, 从Gene Cards数据库中搜集上呼吸道感染相关靶点。通过Venny2.1.0平台得到两者的共同靶点, 并通过STRING11.0数据库和Cytoscape3.7.1构建PPI。用Cytoscape3.7.1筛选主要活性成分和核心靶点, 再用Metascape数据库和CB-Dock数据库完成富集分析和分子对接, 最后用微生信进行可视化处理。结果: 共得到16个活性成分和190个共同靶点, 根据Degree值, Quercetin、Procyanidin B1、Daucosterol_qt、Eucalyptol、Neohesperidin等10个为主要活性成分和TNF、MMP-9、STAT3、AKT1、TGFB1、PTGS2等10个为核心靶点; 富集分析提示药物可能通过影响多生物过程、细胞组分及分子功能, 及PI3K-AKT信号通路、松弛素信号通路、NF- κ B信号通路、cAMP信号通路、FoxO信号通路等发挥作用; 分子对接显示主要活性成分与核心靶点具有结合性, 且大部分结合性强烈。结论: 槟榔 - 草果 - 厚朴治疗上呼吸道感染的潜在作用机制涉及抗病毒、抗炎和增强免疫力三方面。

关键词

槟榔 - 草果 - 厚朴, 上呼吸道感染, 网络药理学, 分子对接

Study on the Mechanism of Betel Nut-Tsaoko-Magnolia Officinalis in the Treatment of Upper Respiratory Tract Infection by Network Pharmacology

*通讯作者。

Meng Wang¹, Kuanyu Wang^{2*}¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang²Surgical Department, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin HeilongjiangReceived: Feb. 9th, 2024; accepted: Feb. 29th, 2024; published: May 11th, 2024**Abstract**

Objective: To explore the potential mechanism of *Areca catechu*-*Amomumtsaoko*-*Magnolia officinalis* in the treatment of upper respiratory tract infection through network pharmacology. **Methods:** The active components and targets of drugs were collected from TCMSP, BATMAN-TCM and SwissTargetPrediction databases, and the targets related to upper respiratory tract infection were collected from GeneCards database. Through Venny2.1.0 platform, the common targets of the two are obtained, and PPI is constructed through STRING11.0 database and Cytoscape 3.7.1. The main active components and core targets were screened by Cytoscape 3.7.1, and then the enrichment analysis and molecular docking were completed by Metascape database and CB-Dock database, and finally the visualization was carried out by micro-signal. **Results:** A total of 16 active components and 190 common targets were obtained. According to the Degree value, 10 active components such as Quercetin, Procyanidin B1, Daucosterol_qt, Eucalyptol and Neohesperidin were the main active components and 10 core targets such as TNF, MMP-9, STAT3, AKT1, TGFB1 and PTGS2. Enrichment analysis suggests that drugs may play a role by affecting multi-biological processes, cell components and molecular functions, PI3K-AKT signaling pathway, relaxin signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, cAMP signaling pathway and FoxO signaling pathway. Molecular docking shows that the main active components are bound to the core targets, and most of them are strongly bound. **Conclusion:** The potential mechanism of *Areca catechu*-*Amomumtsaoko*-*Magnolia officinalis* in treating upper respiratory tract infection involves antiviral, anti-inflammation and enhancing immunity.

Keywords***Areca Catechu*-*Tsaoko*-*Magnolia Officinalis*, Upper Respiratory Tract Infection, Network Pharmacology, Molecular Docking**

Copyright © 2024 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

上呼吸道感染是发病率较高的呼吸系统疾病，鼻和咽喉部的症状较为常见，70%~80%的患者是由病毒感染引发，治疗上以抗病毒为主。中药在上呼吸道感染的治疗上具有较大优势[1]，研究表明，350种传统药用植物中有63种具有抗病毒作用，涉及病毒23种，其中包括引起上呼吸道感染的呼吸道合胞病毒、腺病毒、流感病毒等[2]。槟榔-草果-厚朴，《温疫论》中载其有“除伏邪，破戾气”的作用，其组方达原饮在现代急性突发传染病的治疗中应用广泛[3]，据报道，其在上呼吸道感染的治疗中亦有应用，刘小燕[4]、林霜霜等[5]用达原饮治疗小儿上呼吸道感染疗效确切，但未见深入研究。基于此，首先通过网络药理学对槟榔-草果-厚朴治疗上呼吸道感染的作用机制做初步研究。

2. 材料与方法

2.1. 槟榔 - 草果 - 厚朴活性及作用靶点的获取

1) 进入 TCMSp [6]数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>), 分别以 3 味中药的中文名称为检索词, 并设置口服利用度(Oral Bioavailability, OB) ≥ 30 和药物类药性(Drug-Like Properties, DL) ≥ 0.18 [7], 筛选槟榔 - 草果 - 厚朴中较高活性的成分及作用靶点。

2) 对于未检索到作用靶点的药物活性成分, 进入 BATMAN-TCM [8] 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/>), 以药物名称为检索词, 检索对应的作用靶点。

3) 对于未在数据库中检测到靶点的药物活性成分, 以其 2D 结构式或 Canonical SMILES 式, 上传 Swiss Target Prediction [9]数据库中进行预测。

4) 整合检索到的活性成分及作用靶点。

2.2. 上呼吸道感染相关靶点的获取

进入 Gene Cards [10]数据库(<http://www.genecards.org/>), 以“Upper respiratory tract infection”为关键词进行检索, 若靶点过多则设定 Score 大于中位数的目标靶点为上呼吸道感染相关靶点。

2.3. 共同靶点的获取及 PPI 网络的构建

1) 将药物靶点与疾病靶点上传 Venny2.1.0 平台, 获得共同靶点及韦恩图。

2) 将交集靶点上传至 STRING11.0 [11]数据库(<https://string-db.org>)构建蛋白相互作用网络(Protein-Protein Interaction, PPI) [12], 将生物种类设定为“Homo sapiens”, 最小互作用阈值设定为“highest confidence” (>0.9), 其余设置均为默认。

3) 将所得 PPI 网络数据导入 Cytoscape3.7.1, 利用内置工具进行分析, 并对其可视化处理。

2.4. PPI 网络的拓扑分析与核心靶点获取

利用 Cytoscape3.7.1 中内置插件 CytoHubba, 对 PPI 网络进行核心靶点拓扑分析, 得到槟榔 - 草果 - 厚朴映射到上呼吸道感染上的核心靶点。

2.5. GO 及 KEGG 通路富集分析

将共同靶点上传 Metascape [13]数据库(<http://www.metascape.org/>), 对其进行生物过程(Biological Process, BP)、细胞成分(Cellular Component, CC)和分子功能(Molecular Function, MF)的基因本体论 GO (Gene Ontology, GO)功能和 KEGG_PATHWAY 的京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。

2.6. 槟榔 - 草果 - 厚朴 - 活性成分 - 上呼吸道感染靶点网络的构建

用 CytoScape3.7.1 构建槟榔 - 草果 - 厚朴 - 活性成分 - 上呼吸道感染靶点网络, 利用内置工具分析活性成分及作用靶点的 Degree 值, 并根据 Degree 值筛选核心作用靶点及发挥药效的主要活性成分。

2.7. 分子对接验证

进入 RCSB PDB [14]数据库(<http://www.rcsb.org/>), 以 Scientific Name of Source Organism 为“Homo Sapiens”、Polymer Entity Type 为“Protein”和 Refinement Resolution (\AA) ≤ 2.5 为筛选条件, 下载核心作用靶点蛋白的 PDB 格式文件。又进入 Pub Chem [15]数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取药物的

核心活性成分的 SDF 格式文件。最后进入 CB-Dock [16]数据库(<http://clab.labshare.cn>), 将受体与配体文件进行分子对接, 并根据 Vina Score 值评价靶点与性成分的结合强度, 最后将得到的数据导入微生信[17]平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化处理。

3. 结果

3.1. 槟榔 - 草果 - 厚朴 - 活性成分及靶点

从 TCMSP 数据库、BATMAN-TCM 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库中, 得到活性成分槟榔 8 个、草果 7 个、厚朴 2 个(见表 1), 整合后共获得活性成分 16 个。得到作用靶点槟榔 81 个、草果 238 个、厚朴 33 个, 整合后共获得靶点 216 个。

Table 1. Active components of areca catechu-tsaoko-magnolia officinalis

表 1. 槟榔 - 草果 - 厚朴活性成分

药名	标记	化合物名称	分子号	来源
槟榔	BL1	WLN: 6OVR BVO6	MOL010482	DrugBank
	BL2	EPA	MOL010485	DrugBank
	BL3	Resivit	MOL010489	DrugBank
	BL4	ZINC03860434	MOL001749	DrugBank
	BL5	DNOP	MOL002032	DrugBank
	BL6	(6Z, 10E, 14E, 18E)-2, 6, 10, 15, 19, 23-hexamethyltetracos-2, 6, 10, 14, 18, 22-hexaene	MOL002372	SwissTargetPrediction
	BL7	Procyanidin B1	MOL000004	DrugBank/TCMID
	BL8	ent-Epicatechin	MOL000073	DrugBank
草果	CG1	ent-Epicatechin	MOL000073	DrugBank
	CG2	(4E, 6E)-1, 7-bis (4-hydroxyphenyl) hepta-4, 6-dien-3-one	MOL000074	DrugBank
	CG3	beta-Daucosterol_qt	MOL000085	DrugBank
	CG4	Daucosterin_qt	MOL000092	SwissTargetPrediction
	CG5	Daucosterol_qt	MOL000094	SwissTargetPrediction
	CG6	(-)-catechin	MOL000096	DrugBank
	CG7	Quercetin	MOL000098	DrugBank
厚朴	HP1	Eucalyptol	MOL005970	DrugBank
	HP2	Neohesperidin	MOL005980	DrugBank

3.2. 上呼吸道感染相关靶点

从 Genecards 数据库得到 7515 个上呼吸道感染相关靶点。

3.3. 槟榔 - 草果 - 厚朴 - 上呼吸道感染靶点 PPI 网络

通过 Venny2.1.0 平台和 Cytoscape3.7.1, 得到韦恩图(见图 1)、槟榔 - 草果 - 厚朴成分 - 上呼吸道感染共同靶点 190 个和槟榔 - 草果 - 厚朴成分 - 上呼吸道感染靶点 PPI 网络(见图 2), 图中节点颜色根据 Degree 值, 由小到大, 按照蓝黄红的顺序进行设定, Degree 值越大颜色越红。

槟榔-草果-厚朴 上呼吸道感染

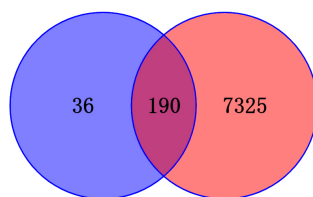


Figure 1. Wayne diagram of areca catechu-tsaoko-magnolia officinalis-upper respiratory tract infection target

图 1. 槟榔 - 草果 - 厚朴 - 上呼吸道感染靶点韦恩图

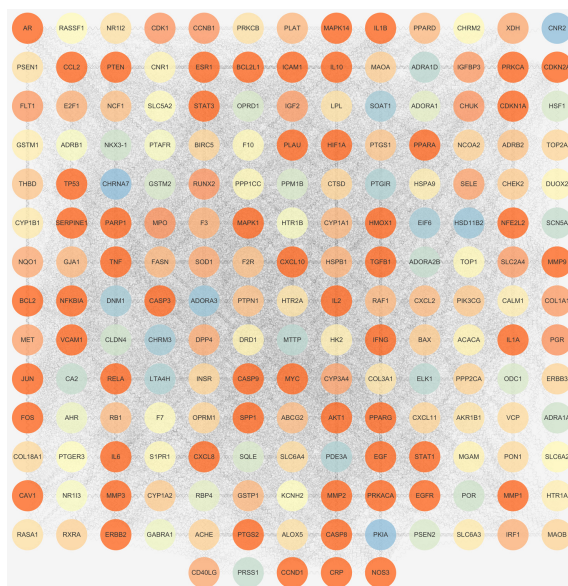


Figure 2. Areca catechu-Tsaoko-Magnolia Officinalis-PPI network of upper respiratory tract infection target

图 2. 槟榔 - 草果 - 厚朴 - 上呼吸道感染靶点 PPI 网络

3.4. 槟榔 - 草果 - 厚朴治疗上呼吸道感染的核心靶点

Table 2. Core Target Information

表 2. 核心靶点信息

排名	名称	MCC
1	TNF	543,630
2	IL-6	543,630
3	MMP-9	543,630
4	CASP3	543,630
5	STAT3	543,620
6	AKT1	506,420
7	TGFB1	486,350
8	HIF-1 α	480,460
9	IL-1 β	479,740
10	PTGS2	452,860

通过 Cytoscape3.7.1 内置插件 CytoHubba 插件, 以最大集团中心度(Maximal Clique Centrality, MCC) 为标准, 筛选出排序居前 10 位的槟榔 - 草果 - 厚朴治疗上呼吸道的核心靶点, 即 TNF、IL-6、MMP-9、CASP3、STAT3、AKT1、TGFB1、HIF-1 α 、IL-1 β 和 PTGS2, 核心靶点信息见表 2, 核心靶点网络见图 3。

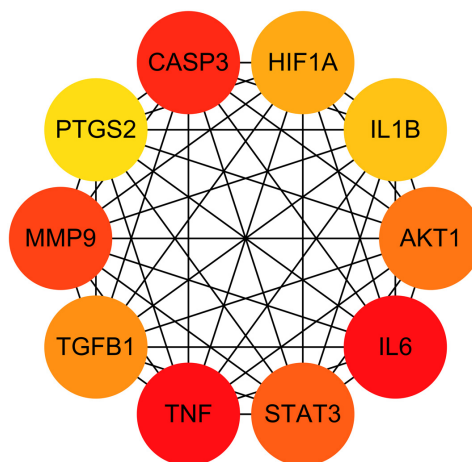


Figure 3. Core Target Network
图 3. 核心靶点网络

3.5. GO 和 KEGG 富集分析结果

通过 Metascape 数据库的 GO 富集分析, 得到槟榔 - 草果 - 厚朴 190 个作用靶点的 GO 富集分析结果 120 条, 各选择其前 20 条进行展示(见图 4、图 5 和图 6), 涉及对细菌来源分子的反应、对细胞外刺激的反应和炎症反应的调节作用等生物过程; 涉及膜筏、突触前膜和细胞器外膜等细胞成分; 涉及 DNA 结合转录因子结合、蛋白激酶结合和蛋白质结构域特异性结合等分子功能。

得到 KEGG 富集分析结果 40 条, 选其前 20 条进行展示(见图 7), 其中涉及 PI3K-AKT、松弛素、NF- κ B、cAMP、FoxO 等信号通路。

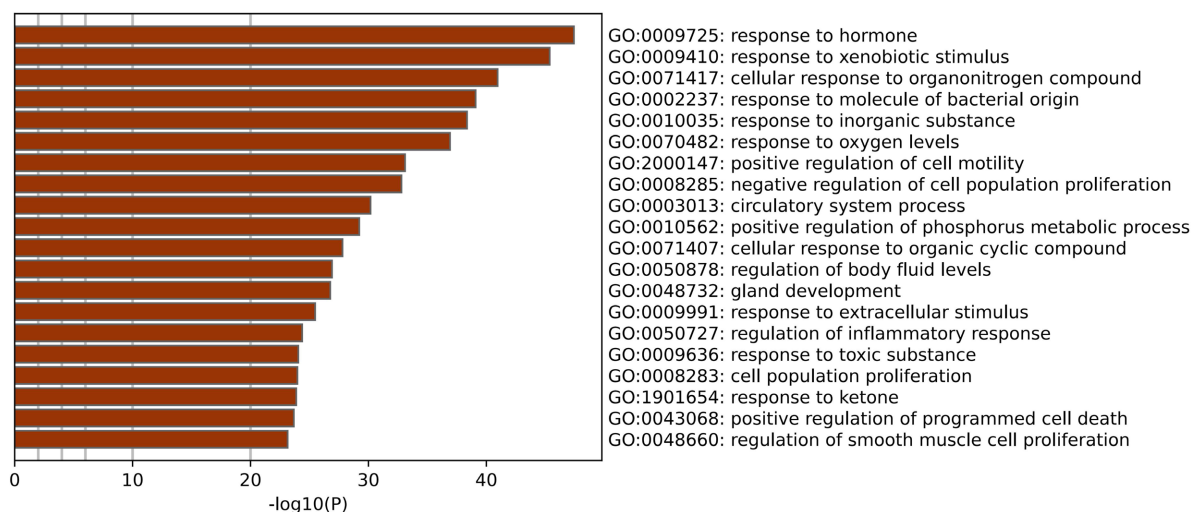


Figure 4. GO analysis of common targets-BP
图 4. 共同靶点的 GO 分析-BP

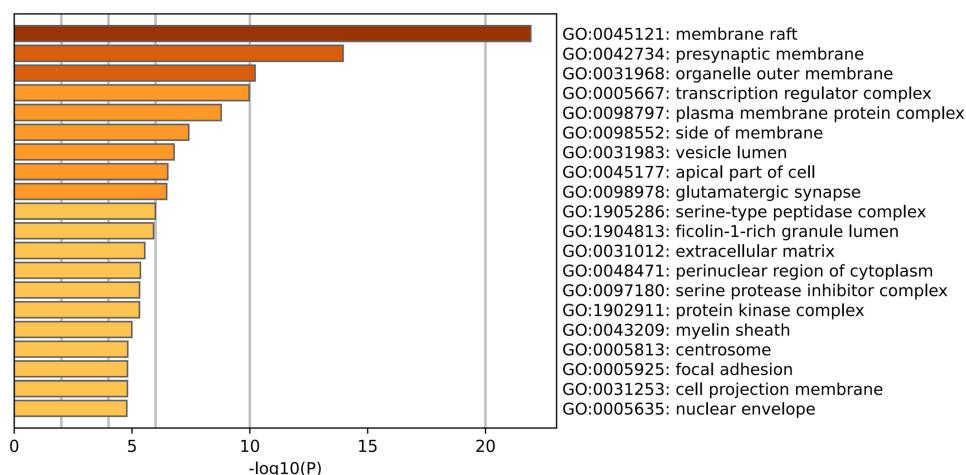


Figure 5. GO analysis of common targets-CC
图 5. 共同靶点的 GO 分析-CC

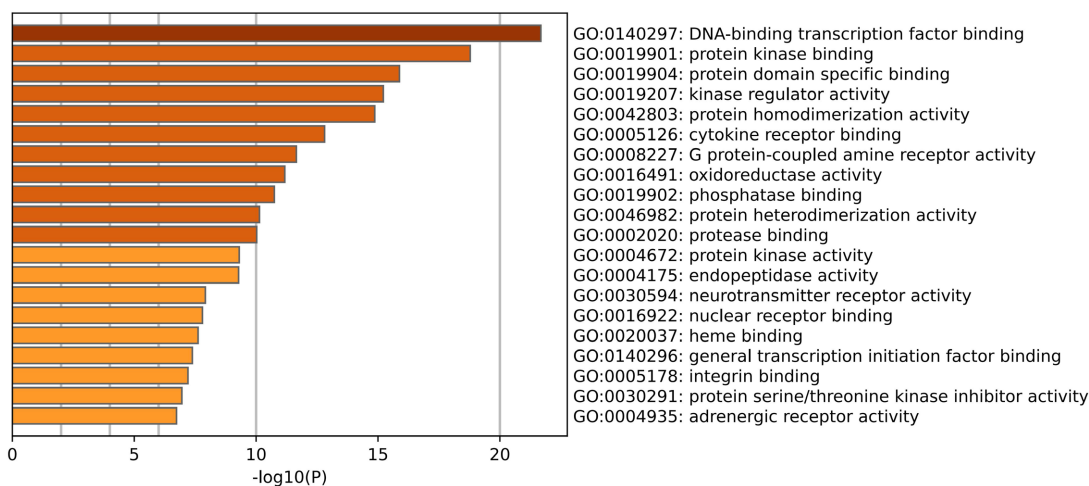


Figure 6. GO analysis of common targets-MF
图 6. 共同靶点的 GO 分析-MF

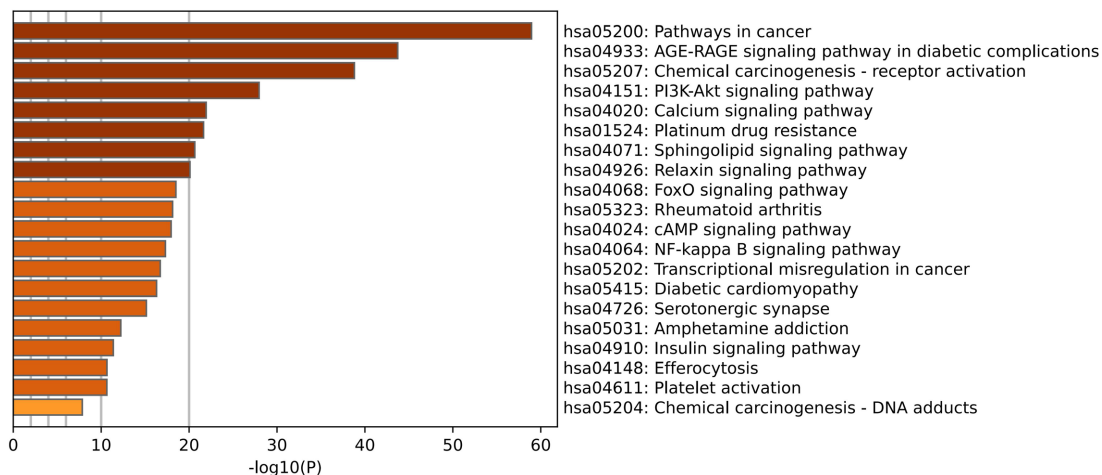


Figure 7. KEGG analysis of common targets
图 7. 共同靶点的 KEGG 分析

3.6. 槟榔 - 草果 - 厚朴 - 活性成分 - 上呼吸道感染靶点网络

通过 Cytoscape3.7.1 构建出槟榔 - 草果 - 厚朴 - 活性成分 - 上呼吸道感染靶点网络(见图 8), 该网络图中共有 187 个节点和 34,782 条连线, 图中节点颜色根据 Degree 值, 由小到大, 按照黄红深红的顺序进行设定, Degree 值越大颜色越深红。由于活性成分数量较多, 故按 Degree 值进行降序排列, 取排名前 10 的活性成分作为主要活性成分(见表 3)。

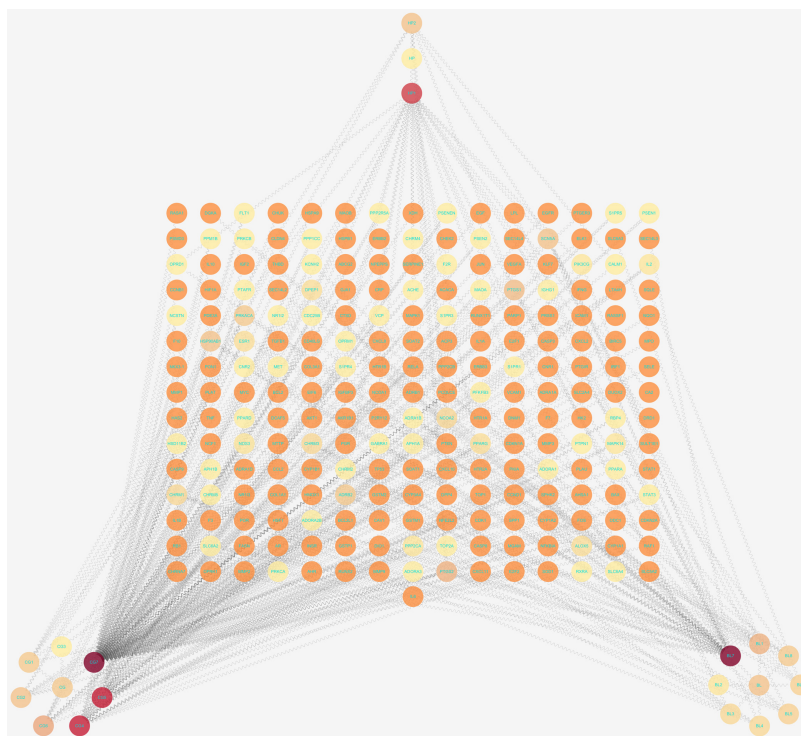


Figure 8. Areca catechu-Amomumtsaoko-Magnolia officinalis-active ingredient-upper respiratory tract infection target network

图 8. 槟榔 - 草果 - 厚朴 - 活性成分 - 上呼吸道感染靶点网络

Table 3. Main Active Components of Areca catechu-Tsaoko-Magnolia Officinalis

表 3. 槟榔 - 草果 - 厚朴主要活性成分

排名	主要活性成分	Degree
1	Quercetin	152
2	Procyanidin B1	47
3	Daucosterin_qt	32
4	Daucosterol_qt	32
5	Eucalyptol	27
6	(-)-catechin	12
7	WLN: 6OVR BVO6	10
8	(4E,6E)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-4,6-dien-3-one	8
9	Neohesperidin	8
10	ent-Epicatechin	7

3.7. 分子对接验证结果

通过 CB-Dock 数据库得到分子对接结果(见图 9), 通常认为结合能低于 -4.25 kcal/mol, 主要活性成分与核心靶点具有结合性, 低于 -5.0 kcal/mol, 具有良好的结合性, 小于 -7.0 kcal/mol, 具有强烈的结合性[18], 结果表明槟榔-草果-厚朴的主要活性成分与治疗上呼吸道的核心靶点具有结合性, 且大部分结合性强烈。

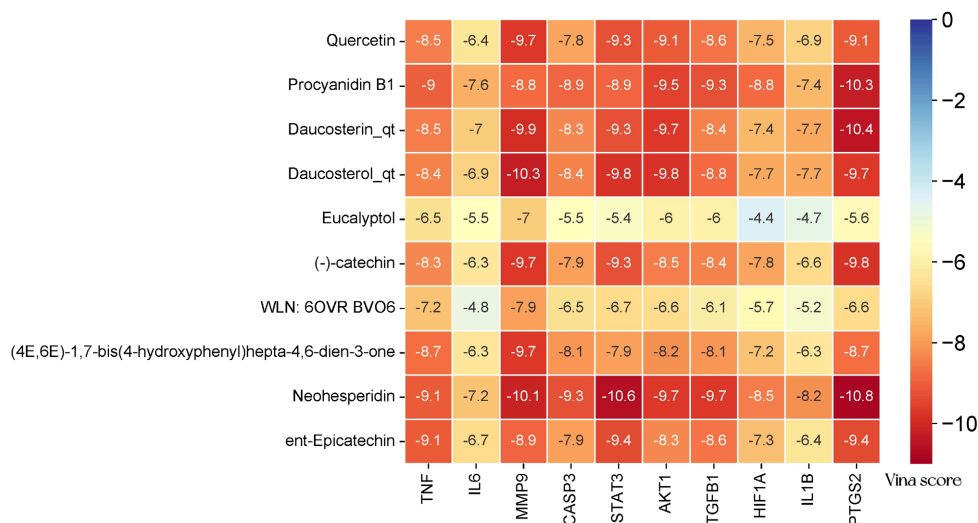


Figure 9. Thermogram of docking between main active components and core target molecules

图 9. 主要活性成分与核心靶点分子对接热图

4. 讨论

上呼吸道感染多由病毒如鼻病毒、腺病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒等引起, 细菌感染常继发于病毒感染之后, 以甲型溶血性链球菌为最常见, 其次为流感嗜血杆菌等[19]。上呼吸道感染时, 外周血中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8 等炎症因子高表达, CD4⁺、CD8⁺等 T 细胞亚群降低[20], 部分病毒可通过 PI3K-AKT 信号通路增强对人体的侵袭[21], 而槟榔-草果-厚朴对上述病原有抑制作用, 对相关因子和通路也有调节作用, 下面进行具体阐述。

4.1. 槟榔-草果-厚朴中主要活性成分的作用机制

槟榔-草果-厚朴-活性成分-上呼吸道感染靶点网络表明, 槟榔-草果-厚朴的主要活性成分 Quercetin、Procyanidin B1、Daucosterol_qt、Eucalyptol、Neohesperidin 等发挥治疗作用。

Quercetin 是黄酮类化合物中的主要成分, 对呼吸道合胞病毒、甲型流感病毒、鼻病毒、腺病毒等有抑制作用[22] [23] [24] [25], 可通过下调 AKT1 的表达抑制 PI3K-AKT 信号通路[26], 有研究表明, PI3K-AKT 信号通路能够增强多种病毒的复制, 并可能与 RNA 和 DNA 病毒(包括甲型流感病毒)的溶解性感染有关[21], Quercetin 还能明显抑制 TNF- α 诱导下内皮细胞 NF- κ B Rel A 的活化, 并减少 IL-6 的表达, 抑制程度与槲皮素浓度呈正相关[27] [28]; Procyanidin B1 是多酚类化合物, 能作用于人单核细胞, 具有拮抗 IL-6 抑制 IL-1 β 等细胞因子产生的作用[29], 有研究表明, Procyanidin B1 能够明显抑制脂多糖(革兰阴性菌外膜的主要成分)介导的炎症反应, 且其抗炎活性呈浓度依赖, 可能是通过抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用[30]; Daucosterol_qt 是 β -谷甾醇糖苷的化合物, 有研究表明, 其可抑制 IL-6 和 IL-1 β 的表达, 且随着剂量增加, 抑制作用随之增强[31]; Eucalyptol 是一种氧化萜类化合物, 有研究表明, 其对呼吸系

统炎症性疾病具有抗炎、抗氧化的作用[32] [33], 可抑制 LTB₂、PGE₂、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 TGF β 1 的产生[34] [35] [36], 其对溶血性链球菌、肺炎克雷伯杆菌有抑制作用[37]。此外, 还能促进黏液纤毛清除功能, 增强气道内细菌如流感嗜血杆菌的清除[38]; Neohesperidin 是一种酚类化合物, 有研究表明, 其对革兰阳性菌的抗菌作用高于革兰阴性菌, 能有效抑制细菌生长。此外, 还能提升免疫力, 增强自然杀伤细胞的细胞毒性和吞噬单核细胞比例, 提高 CD4⁺和 CD8⁺细胞数等[39]。

4.2. 槟榔 - 草果 - 厚朴治疗上呼吸道感染通路的作用机制

KEGG 富集分析结果表明, 槟榔 - 草果 - 厚朴中主要活性成分通过 PI3K-AKT、松弛素、NF- κ B、cAMP、FoxO 等信号通路发挥治疗作用。

PI3K-AKT 信号通路, 是防御病原入侵的重要信号通路之一[40], 当发生上呼吸道感染时, PI3K-AKT 信号通路可被激活, 并通过 B 细胞和 T 细胞受体的免疫应答调节机体免疫[41] [42] [43], 且还能激活 NF- κ B 上调炎症因子的表达[44]。有研究表明, 病毒的侵袭和复制可能是通过激活并利用 PI3K-AKT 信号通路完成的[40]。

松弛素信号通路, 是一种以松弛素作为配体的信号通路, 有研究表明, 松弛素可增加 MMP-2 和 MMP-9 的表达[45], 而 MMP-9 是诱导炎症因子分泌的关键因子[46], 可将 IL-8 和 IL-1 β 活化, 从而影响病理进程。主要的呼吸道病原体, 如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和流感嗜血杆菌等, 能够诱导 MMP-9 的产生[47]。

NF- κ B 信号通路, 在调节对感染的免疫应答中起关键作用, 而异常调节与炎症、癌症和自身免疫疾病等有关。激活后的 NF- κ B 可调控许多因子的转录, 如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、iNos、ICAM-1 等[48] [49] [50], TNF- α 为炎症反应的“开关”, 可诱发局部炎症反应[46], IL-2 与炎症反应和宿主病毒增殖有紧密联系[51]。有研究表明, 流感病毒感染小鼠后可上调 NF- κ B 表达[48] [52]。

cAMP 信号通路, 又称 PKA 系统, 有研究表明, cAMP 水平的升高可调节炎症反应[53], 抑制细胞吞噬、吞噬体酸化、溶酶体酶释放等[54]。另有研究表明, 体温和 cAMP 的含量变化呈正相关[55], cAMP 还可引起感觉神经元过度兴奋和痛觉过敏[56]。

FoxO 信号通路, 通过调节基因表达参与细胞的生理事件, 包括凋亡、细胞周期控制、葡萄糖代谢、氧化应激抵抗等[57]。FoxO 蛋白家族包括 4 个亚型 FoxO1、FoxO3、FoxO4 和 FoxO6, FoxO1 为 Akt 下游基因, PI3K-Akt 信号通路激活后, 可使 FoxO1 磷酸化从核内移动到胞质, 失去转录活性, 抑制细胞凋亡, 有研究表明, FoxO1 可抑制炎症因子的表达[58] [59] [60]。

4.3. 槟榔 - 草果 - 厚朴中主要活性成分的分子对接验证

分子对接结果表明, 槟榔 - 草果 - 厚朴中主要活性成分通过 TNF、MMP9、STAT3、AKT1、TGF β 1、PTGS2 等核心靶点发挥治疗作用。

TNF 是一种多效细胞因子, 在炎症、细胞凋亡和免疫功能调节中起主要作用, 正常情况下, 体内浓度较低, 有研究表明, 革兰阴性菌的内毒素和呼吸道病毒如流感病毒、鼻病毒等能诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的产生[61] [62] [63], 使其在体内的浓度升高。其中, TNF- α 是呼吸道病毒的重要靶点, 在 RNA 病毒的复制过程中起关键作用[64]。

MMP-9 是一种锌钙依赖性内肽酶, 在炎症反应中起重要作用, 有研究表明, MMP-9 参与了气道炎症反应[65], MMP-9 可在呼吸道上皮细胞基底膜上打孔, 促使炎症细胞因子如 TNF- α 、TGF β 的迁移聚集, 破坏内皮和上皮结构, 参与呼吸道重构和炎症反应[66]。

STAT3 是 JAK 的下游效应分子, 能协同 NF- κ B 调节 TNF- α 等炎症因子的表达[67], STAT3 在炎症

反应中的优先级可能大于 NF- κ B, IL-6 是 STAT3 主要的胞外刺激因子[33], 有研究表明, 抑制 STAT3 的磷酸化, 能有效减少 IL-1 β 的分泌[68]。

AKT1 是 PI3K 的下游效应分子, 有研究表明, 抑制 PI3K 和 AKT 可降低呼吸道合胞病毒对人体的侵袭[69]。此外, AKT1 显性阴性突变可显著抑制病毒 RNA 的表达, 降低病毒衣壳蛋白的表达和病毒的释放[70]。

TGFB1 是一种双向性多功能细胞因子, 可调节机体炎症反应[71], 低浓度 TGFB1 具有免疫刺激效应, 高浓度 TGFB1 可抑制 T 细胞、B 细胞及巨噬细胞的活性及功能, 具有免疫抑制效应[72], 有研究表明, TGFB1 可通过诱导巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等趋化, 并延长炎症细胞存活时间, 刺激气道平滑肌细胞释放炎症因子[73]。

PTGS2 是前列腺素生物合成中的关键酶, 受 NF- κ B 调节并受多种刺激转录, 在气道炎症的发病机制中起关键作用[74], 有研究表明, 抑制前列腺素产物能降低 cAMP 水平, 增强宿主的抗菌能力[75], 敲除 PTGS2 基因可增强对铜绿假单胞菌的清除能力[76]。另有研究表明, PTGS2 是呼吸道合胞病毒、鼻病毒、流感病毒、柯萨奇病毒等多个呼吸道病毒的靶点[77]。

5. 总结

综上所述, 槟榔 - 草果 - 厚朴治疗上呼吸道感染的潜在作用机制涉及抗病毒、抗炎和增强免疫力三方面, 主要是以 Quercetin、Procyanidin B1、Daucosterol_{qt}、Eucalyptol、Neohesperidin 等活性成分, 通过 TNF、MMP9、STAT3、AKT1、TGFB1、PTGS2 等核心靶点和 PI3K-AKT、松弛素、NF- κ B、cAMP、FoxO 等信号通路, 抑制呼吸道病毒如呼吸道合胞病毒、流感病毒、鼻病毒、腺病毒等和呼吸道细菌如溶血性链球菌等, 下调炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的表达, 增强自然杀伤细胞的细胞毒性和吞噬单核细胞比例, 提高 CD4⁺和 CD8⁺细胞数等, 从而缓解鼻和咽喉部症状, 达到治疗上呼吸道感染的作用。

由于本研究仅限于网络药理学层面, 部分预测内容目前缺乏相应的研究, 所以具体的调控机制、关键作用靶点还需通过谱效关系研究、动物或细胞实验等进行验证。

参考文献

- [1] 郭媛媛, 王飘, 李江, 等. 中药对上呼吸道感染的治疗作用及机制研究进展[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(5): 466-470.
- [2] 杜正彩, 郝二伟, 韦棣婷, 等. 中国-东盟传统药用植物抗呼吸道常见病毒研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3579-3587.
- [3] 李瑞, 孙国同, 黄贝, 等. 达原饮抗病毒性肺炎研究进展[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(6): 117-121.
- [4] 刘小燕. 达原饮加减治疗小儿上呼吸道感染 80 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(3): 278-279.
- [5] 林霜霜, 杨雨蒙, 王建敏. 达原饮治疗儿科疾病验案举隅[J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(4): 80-82. <https://doi.org/10.16840/j.issn1673-4297.2020.04.21>
- [6] Jinlong, R., Peng, L., Jinan, W., 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>
- [7] Tian, S., Li, Y., Wang, J., et al. (2011) ADME Evaluation in Drug Discovery. 9. Prediction of Oral Bioavailability in Humans Based on Molecular Properties and Structural Fingerprints. *Molecular Pharmaceutics*, 8, 841-851. <https://doi.org/10.1021/mp100444g>
- [8] Kong, X., Liu, C., Zhang, Z., et al. (2023) BATMAN-TCM 2.0: An Enhanced Integrative Database for Known and Predicted Interactions between Traditional Chinese Medicine Ingredients and Target Proteins. *Nucleic Acids Research*, 52, D1110-D1120. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad926>
- [9] Gfeller, D., Michielin, O. and Zoete, V. (2013) Shaping the Interaction Landscape of Bioactive Molecules. *Bioinformatics*, 29, 3073-3079. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt540>
- [10] Fishilevich, S., Nudel, R., Rappaport, N., et al. (2017) GeneHancer: Genome-Wide Integration of Enhancers and Tar-

- get Genes in GeneCards. *Database: The Journal of Biological Databases and Curation*, **2017**, Article bax028. <https://doi.org/10.1093/database/bax028>
- [11] Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., et al. (2023) The STRING Database in 2023: Protein-Protein Association Networks and Functional Enrichment Analyses for Any Sequenced Genome of Interest. *Nucleic Acids Research*, **51**, D638-D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- [12] 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>
- [13] 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>
- [14] Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., et al. (2000) The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, **28**, 235-242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- [15] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., et al. (2023) PubChem 2023 Update. *Nucleic Acids Research*, **51**, D1373-D1380. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
- [16] Liu, Y., Grimm, M., Dai, W.T., et al. (2020) CB-Dock: A Web Server for Cavity Detection-Guided Protein-Ligand Blind Docking. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 138-144. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0228-6>
- [17] Tang, D., Chen, M., Huang, X., et al. (2023) SRplot: A Free Online Platform for Data Visualization and Graphing. *PLOS ONE*, **18**, e294236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294236>
- [18] Hsin, K.Y., Ghosh, S. and Kitano, H. (2013) Combining Machine Learning Systems and Multiple Docking Simulation Packages to Improve Docking Prediction Reliability for Network Pharmacology. *PLOS ONE*, **8**, e83922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083922>
- [19] 白婧. 急性上呼吸道感染咽部微生物群分析[J]. 科技视界, 2018(34): 85-86. <https://doi.org/10.19694/j.cnki.issn2095-2457.2018.34.034>
- [20] 王华, 孟盼, 陈鸣凤, 等. 双黄片对急性上呼吸道感染患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(5): 570-573.
- [21] Yu, Y., Zhang, Y., Wang, S., et al. (2019) Inhibition Effects of Patchouli Alcohol against Influenza A Virus through Targeting Cellular PI3K/Akt and ERK/MAPK Signaling Pathways. *Virology Journal*, **16**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1266-x>
- [22] 史俊薇, 朱城堡, 孙亚磊, 等. 槲皮素抗呼吸道病毒机制研究进展[J]. 中医儿科杂志, 2023, 19(2): 96-100. <https://doi.org/10.16840/j.issn1673-4297.2023.02.25>
- [23] 史志恒, 曾嘉琳, 黄欣如, 等. 槲皮素及其衍生物抗病毒活性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2412-2420. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.019>
- [24] Li, Y., Yao, J., Han, C., et al. (2016) Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, **8**, Article 167. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- [25] 魏晨浩, 张秀英, 王雪峰, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨定喘颗粒干预呼吸道合胞病毒肺炎机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(9): 2996-3010.
- [26] Wan, Y., Xu, L., Liu, Z., et al. (2019) Utilising Network Pharmacology to Explore the Underlying Mechanism of Wu-mei Pill in Treating Pancreatic Neoplasms. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **19**, Article No. 158. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2580-y>
- [27] 卫拂晓, 刘欢乐, 范毓慧, 等. 基于网络药理学探讨逍遥散“异病同治”抑郁症、乳腺增生和功能性消化不良的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4230-4237. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210520.702>
- [28] 江颖娟, 蒋作锋, 吴小兰, 等. 槲皮素对 TNF- α 诱导内皮细胞炎症因子表达的影响[J]. 新医学, 2017, 48(10): 697-700. <https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9802.2017.10.005>
- [29] 张宸豪, 李瑶, 李正祎, 等. 原花青素 B1 对 LPS 诱导小鼠巨噬细胞 RAW264.7 损伤的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(6): 1243-1247. <https://doi.org/10.13481/j.1671-587x.20190609>
- [30] 李玉玲, 张彧, 邢静, 等. 原花青素 B1 对脂多糖介导的炎症反应的抑制作用及其机制探讨[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2015, 8(5): 273-278.
- [31] 王翔鹏, 武璐璐, 李丽丽, 等. 胡萝卜苷对刀豆蛋白 A 诱导的急性肝损伤的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2305-2310. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.001>
- [32] 芮艳. 桉油醇通过下调 M2 巨噬细胞极化抑制肺纤维化的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023. <https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2023.000774>
- [33] 张丽佳, 薛银, 张岑容, 等. 桉油精的抗菌抗炎作用研究[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(3): 21-24.

- [34] Silva, J., Abebe, W., Sousa, S.M., *et al.* (2003) Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of Essential Oils of Eucalyptus. *Journal of Ethnopharmacology*, **89**, 277-283. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.007>
- [35] 邱晓雨, 金浩鑫, 吴东, 等. 基于网络药理学研究复方精油治疗颈肩痛的关键活性成分及透皮吸收性能[J]. 药品评价, 2023, 20(5): 544-550. <https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.05.06>
- [36] Kennedy-Feitosa, E., Cattani-Cavalieri, I., Barroso, M.V., *et al.* (2019) Eucalyptol Promotes Lung Repair in Mice Following Cigarette Smoke-Induced Emphysema. *Phytomedicine*, **55**, 70-79. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.012>
- [37] 林雅慧. 芳樟油气相抗菌机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东工业大学, 2012.
- [38] 李文扬, 于娜, 孙宜田, 等. 桉柠蒎对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺功能和气道细菌负荷的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 40(6): 576-580. <https://doi.org/10.19367/j.cnki.1000-2707.2015.06.007>
- [39] 杨萍, 黄清杰, 李喜香, 等. 橙皮苷药理作用及机制的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(21): 7222-7231.
- [40] 刘荣雕, 阮灵伟. PI3K-Akt 信号通路与病毒感染[J]. 生物技术通报, 2013(6): 53-62. <https://doi.org/10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2013.06.023>
- [41] 王静, 崔霞. 基于网络药理学探讨黄芪治疗反复呼吸道感染的作用机制[J]. 中医药导报, 2020, 26(12): 109-115. <https://doi.org/10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2020.12.030>
- [42] 廖陈, 夏霜莉, 李秀芳, 等. 基于网络药理学探讨银翘散治疗上呼吸道感染的作用机制[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(5): 55-61. <https://doi.org/10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.05.012>
- [43] 何海, 张小荣, 赵沙沙, 等. 基于数据挖掘及网络药理学方法探讨中药复方抗上呼吸道感染的用药规律及作用机制[J]. 安徽农业科学, 2022, 50(3): 178-185.
- [44] Thomas, K.W., Monick, M.M., Staber, J.M., *et al.* (2002) Respiratory Syncytial Virus Inhibits Apoptosis and Induces NF-Kappa B Activity through a Phosphatidylinositol 3-Kinase-Dependent Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 492-501. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108107200>
- [45] Mookerjee, I., Solly, N.R., Royce, S.G., *et al.* (2006) Endogenous Relaxin Regulates Collagen Deposition in an Animal Model of Allergic Airway Disease. *Endocrinology*, **147**, 754-761. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1006>
- [46] 徐琳, 袁益静, 刘嘉尹. 喉咽清颗粒对慢性咽炎患者血清炎症反应因子及呼吸道黏膜免疫功能的影响[J]. 慢性病学杂志, 2022, 23(7): 1010-1014. <https://doi.org/10.16440/J.CNKI.1674-8166.2022.07.15>
- [47] Suzuki, R., Kamio, N., Sugimoto, K., *et al.* (2022) Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* Affects Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Human Alveolar Epithelial Cells and Mouse Lung. *In Vivo*, **36**, 649-656. <https://doi.org/10.21873/invivo.12749>
- [48] 张华. 呼吸道炎症反应病因学机制的研究[D]: [博士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2005.
- [49] Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., *et al.* (2020) Targeting NF-KappaB Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
- [50] 李忠原, 李保宏, 刘苗苗, 等. 甘草对 5 种病毒的抑制作用及抗 RSV 活性部位的筛选[J]. 中成药, 2022, 44(8): 2503-2509.
- [51] 张辛宁, 陈文璐, 屠国丽, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨儿童回春颗粒治疗呼吸道病毒感染疾病的作用机制[J]. 中草药, 2020, 51(19): 5010-5018.
- [52] 赖鹏华, 林培政, 王晓萍, 等. 蒿芩清胆汤及其拆方对湿热型流感病毒性肺炎及 NF- κ B 水平的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2074-2076.
- [53] 霍桂桃, 霍艳颖, 李佳, 等. 中药通过 CAMP-磷酸二酯酶介导的信号调节炎症(英文)[J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(8): 659-674. <https://doi.org/10.16476/j.pibb.2020.0133>
- [54] 曾量波, 钟智成, 刘桂红, 等. 塞来昔布联合莫西沙星对肺炎克雷伯杆菌肺炎大鼠肺部炎症标志物及组织病理学的影响[J]. 广东医学, 2023, 44(1): 1-8. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.20223421>
- [55] 李祖金, 樊静, 陈孟溪, 等. 清热散瘀解毒方对 EP 性发热大鼠血清、下丘脑组织中 cAMP 含量的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 305-307.
- [56] 刘继强, 何素云, 肖勋立, 等. 葶草抗炎镇痛有效部位筛选及机制[J]. 井冈山大学学报(自然科学版), 2023, 44(2): 92-99.
- [57] Tzivion, G., Dobson, M. and Ramakrishnan, G. (2011) FoxO Transcription Factors; Regulation by AKT and 14-3-3 Proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, **1813**, 1938-1945. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.06.002>

- [58] 张娜, 张紫燕, 赵凌霞, 等. FoxO1 转录因子在巨噬细胞中的表达与炎症的关系[J]. 系统医学, 2016, 1(9): 1-5, 46. <https://doi.org/10.19368/j.cnki.2096-1782.2016.09.001>
- [59] 厉振宇. Foxo1 介导脑出血损伤后的炎症反应及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [60] 汪诗沁, 刘丹, 叶晓川, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学探讨福白菊药效物质基础及其抗炎作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4190-4201. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20220401.201>
- [61] 黄家望, 马心悦, 凡博砚, 等. Toll 样受体 4 在 A 型流感病毒诱导的小鼠肺部炎症中的作用机制[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(8): 1357-1365.
- [62] 王学锬, 朱运奎, 李超然, 等. AECOPD 合并呼吸道感染病原体分布、血清炎症因子水平变化及临床意义[J]. 海南医学, 2023, 34(5): 676-679.
- [63] 周彦希. 广藿香油治疗急性细菌性上呼吸道感染的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [64] 唐伟丽, 张涛, 韩欣妍, 等. 基于网络药理学探讨“秦药”复方双花片治疗流行性腮腺炎的作用机制[J]. 中国药事, 2023, 37(3): 276-286.
- [65] 刘文军. MMP-9、TNF- α 表达与上下呼吸道炎症反应一致性[D]: [硕士学位论文]. 泸州: 泸州医学院, 2010.
- [66] 庞其杭. 基于 cAMP/PKA/AQP1 信号通路探讨养阴补肺方止咳、平喘、祛痰的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2023. <https://doi.org/10.26980/d.cnki.gcczc.2023.000584>
- [67] 杨丽萍. JAK/STAT3 通路及 MAPK 通路协同调节早期炎症介质 TNF- α 转录活性[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2008.
- [68] Liu, X., Yin, S., Chen, Y., *et al.* (2018) LPS-Induced Proinflammatory Cytokine Expression in Human Airway Epithelial Cells and Macrophages via NF-KappaB, STAT3 or AP-1 Activation. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 5484-5491. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8542>
- [69] 杜海涛, 王平, 李娜, 等. 基于网络药理学探讨金荞麦抗呼吸道合胞病毒作用机制[J]. 山东科学, 2022, 35(4): 28-37.
- [70] 许昊男, 王兆耀, 吴慧敏, 等. 蓝芩口服液治疗上呼吸道感染作用机制网络药理学研究[J]. 中国药业, 2023, 32(16): 40-47.
- [71] Altrichter, S., Hawro, T., Liedtke, M., *et al.* (2018) In Chronic Spontaneous Urticaria, IgE against Staphylococcal Enterotoxins Is Common and Functional. *Allergy*, **73**, 1497-1504. <https://doi.org/10.1111/all.13381>
- [72] Kolkhir, P., Metz, M., Altrichter, S., *et al.* (2017) Comorbidity of Chronic Spontaneous Urticaria and Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review. *Allergy*, **72**, 1440-1460. <https://doi.org/10.1111/all.13182>
- [73] Tan, R.-J., Sun, H.-Q., Zhang, W., *et al.* (2016) A 21-35 kDa Mixed Protein Component from Helicobacter Pylori Activates Mast Cells Effectively in Chronic Spontaneous Urticaria. *Helicobacter*, **21**, 565-574. <https://doi.org/10.1111/hel.12312>
- [74] Rumzhum, N.N. and Ammit, A.J. (2016) Cyclooxygenase 2: Its Regulation, Role and Impact in Airway Inflammation. *Clinical & Experimental Allergy*, **46**, 397-410. <https://doi.org/10.1111/cea.12697>
- [75] Stables, M.J., Newson, J., Ayoub, S.S., *et al.* (2010) Priming Innate Immune Responses to Infection by Cyclooxygenase Inhibition Kills Antibiotic-Susceptible and -Resistant Bacteria. *Blood*, **116**, 2950-2959. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-284844>
- [76] Sadikot, R.T., Zeng, H., Azim, A.C., *et al.* (2007) Bacterial Clearance of *Pseudomonas aeruginosa* Is Enhanced by the Inhibition of COX-2. *European Journal of Immunology*, **37**, 1001-1009. <https://doi.org/10.1002/eji.200636636>
- [77] 广东省药学会. 抗呼吸道病毒药物临床药学指引[J]. 今日药学, 2020, 30(10): 649-667.