

• 论 著 •

淫羊藿-巴戟天治疗新型冠状病毒感染肺肾
两虚型的网络药理学分析张 立, 周继红[△], 谢嘉嘉, 焦小强, 李珏卉, 何逸龙

[深圳市宝安中医院(集团)肺病科, 广东 深圳 518100]

[摘 要] **目的** 运用网络药理学方法探讨淫羊藿-巴戟天治疗新型冠状病毒感染(新冠感染)肺肾两虚型的潜在作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台检索淫羊藿、巴戟天含有的化合物, 筛选其活性成分及其作用靶点; 运用 Uniprot 数据库进行标准化处理, 查询靶点对应的基因; 通过 GeneCards 数据库获取新冠感染肺肾两虚型的相关靶标; 采用 Cytoscape 3. 7. 2 软件构建药物-化合物-靶点网络, STRING 数据库进行蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与分析; 通过 Funrich 3. 1. 3 软件进行基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。**结果** 获得淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染的共 41 个有效靶点, 新冠感染肺肾两虚型相关靶点 2 831 个, 关键靶点有白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、胱天蛋白酶 3(CASP3)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α)、细胞周期蛋白 D1(CCND1)、人类表皮生长因子受体(EGFR)等; 获得 802 个 GO 富集条目和 125 条 KEGG 通路, 主要涉及磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路、脂质核动脉粥样硬化、卡波西氏肉瘤疱疹病毒感染、肿瘤相关 mRNA、人巨细胞病毒感染、艾巴氏病毒感染等。**结论** 淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型是多靶点、多途径相互作用的结果, 可作为新冠感染肺肾两虚型的辅助治疗方法, 为扩展喘可治注射液的临床应用提供一定理论依据。

[关键词] 新型冠状病毒感染; 肺肾两虚型; 淫羊藿; 巴戟天; 网络药理学; 喘可治注射液

DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 03. 009 中图分类号: R285. 6

文章编号: 1009-5519(2023)03-0404-07

文献标识码: A

Network pharmacological analysis of Epimedium and Morinda officinalis for
COVID-2019 with deficiency of lung and kidney

ZHANG Li, ZHOU Jihong[△], XIE Jiajia, JIAO Xiaoqiang, LI Juehui, HE Yilong
(Department of Pulmonary Disease, Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine
Hospital Group, Shenzhen, Guangdong 518100, China)

[Abstract] **Objective** To explore the potential mechanism of Epimedium and Morinda officinalis in the treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) with deficiency of lung and kidney by network pharmacology. **Methods** The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform was used to search the compounds in Epimedium and Morinda, and the active components and targets were screened. Uniprot database was used for standardization, and the genes corresponding to the targets were searched. GeneCards database was used to obtain the targets of COVID-19 with deficiency of lung and kidney. The drug-compound-target network was constructed by the software of Cycloscape 3. 7. 2, protein-protein interaction (PPI) network was constructed and analyzed by using Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes (STRING) database. Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) path analysis were conducted by the software of Funrich 3. 1. 3. **Results** Epimedium and Morinda officinalis had 41 effective targets in the treatment of COVID-19. There were 2 831 targets associated with COVID-19 with deficiency of lung and kidney, and the key targets were IL6, VEGFA, CASP3, HIF1A, CCND1, EGFR etc. A total of 802 GO enrichment entries and 125 KEGG pathways were obtained, mainly involving PI3K-Akt signaling pathway, lipid and atherosclerosis, Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection, microRNAs in cancer, human cytomegalovirus infection, Epstein-Barr virus infection, etc. **Conclusion** The treatment of COVID-19 with deficiency of lung and kidney is the result of multi-target and multi-channel interaction, and it can be used as an adjuvant therapy for COVID-19 with deficiency of lung and kidney, which provides certain theoretical basis for expanding the clinical application of Chuankezhi injection.

[Key words] Corona Virus Disease 2019; Deficiency of lung and kidney; Epimedium; Morinda officinalis; Network pharmacology; Chuankezhi injection

新型冠状病毒感染(新冠感染)是一种由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的急性呼吸道传染疾病。而 SARS-CoV-2 在传播过程中极易出现突变,例如德尔塔(Delta)、奥密克戎(Omicron)毒株等,其传播力随之增高,除积极研发特效药物及疫苗予以防治外,积极发展中医药特色治疗更有利于患者的治疗与康复。

新冠感染属我国传统医学的“疫病”“瘟疫”之范畴。“疫戾”之气外袭机体,首犯华盖,正邪相争,肺失宣降,乃致出现咳嗽、发热、气喘、咽痛、疲乏等症状。目前中医治疗的临床报道多涉及肺、脾、胃等,但对于肺肾两虚证的治疗报道较少。在中医疾病传变中,肺属金,金生水,肺病则为母病,母病及子,则肾脏受累,故也可出现肾不纳气、肾气不足、肾不藏精等证型。本研究通过网络药理学探究淫羊藿、巴戟天在新冠感染肺肾两虚患者中的疗效机理。喘可治注射液由巴戟天、淫羊藿两味中药研制而成,其主要是基于补肾法治疗肺肾两虚患者的气喘、咳嗽等^[1]。

网络药理学是一个基于系统生物学理论的研究学科,可分析生物信息系统与疾病网络,通过选取重要信号节点设计和解析各靶点药物分子,进而建立网络模式,将数据可视化,系统地阐明药物的药理作用与机制^[2],有助于新药或中药复方的临床试验,降低药物毒性反应。

本研究根据喘可治注射液的主要成分拟定淫羊藿-巴戟天中药复方汤剂,并采用网络药理学方法检测淫羊藿-巴戟天的主要活性成分与药理作用靶标,再通过数据聚类分析,进而构建药物-化合物-靶点网络系统,并利用软件分析数据信号通路,为淫羊藿-巴戟天在新冠感染肺肾两虚型的治疗提供更多理论参考。

1 资料与方法

1.1 收集及筛选淫羊藿-巴戟天中的化合物 在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcm-spw.com/tcmsp.php>) 的搜索框中分别输入“淫羊藿”及“巴戟天”,查找二者所含的全部化合物成分。在临床上,主要采用口服生物利用度(OB)和生物活性作用分子类药性(DL)评价活性组分能否成为有效成分^[3]。故以 $OB \geq 30\%$ 、生物活性分子 $DL \geq 0.18$ 为

参考,利用 TCMSP 数据库筛选出两者所含符合标准的化学成分作为活性成分。

1.2 靶标蛋白的筛选及药物-化合物-靶点网络的构建 在 TCMSP 中搜索出相应的目标蛋白,并利用 Uniprot 库(www.uniprot.org/),将所有的目标蛋白与基因名核对,并剔除无对应的基因名称。利用 Cytoscape3.7.2 软件建立药物-化合物-靶点网络,并对其进行靶点和结构分析。

1.3 淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型潜在作用靶点预测 在 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>) 的搜索框中输入“Corona Virus Disease 2019”或“Novel coronavirus pneumonia”等关键词搜索与 SARS-CoV-2 有关的基因。并将药物靶点与疾病靶点进行配对,获得淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型的潜在作用靶点。利用 Omicshare 的云台绘制 Venn 图,把药物和疾病的目标进行交叉映射,以获得交叉靶点。

1.4 蛋白质相互作用(PPI)网络构建与分析 将淫羊藿-巴戟天作用于新冠感染肺肾两虚型的潜在靶标输入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),在“Multiple Proteins”界面录入潜在靶点的列表,并将其物种分类设定为“Homo Sapiens”(智人),由此显示蛋白质之间的交互联系。以 tsv 格式存储,将该文件加载到 Cytoscape3.7.2 软件中,利用“Network analyzer”对该系统进行拓扑属性解析,从而得到该网络的核心靶标。

1.5 靶点的通路分析 将靶标基因导入 Funrich 3.1.3 进行基因本体(GO)富集分析,将生物过程(BP)、细胞组分(CC)、细胞功能(MF)按照靶标点数进行排序,获得条状图。将目标蛋白导入 STRING 数据库中进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,并通过 Omicshare(<http://omicshare.com/>) 绘制 KEGG 通路的气泡图,以达到数据的可视化。

2 结果

2.1 淫羊藿-巴戟天中活性化合物筛选 从 TCMSP 数据库中搜索获得的淫羊藿-巴戟天化合物,共筛选出 43 个符合标准的活性化合物,其中 23 个来自淫羊藿,20 个来自巴戟天。见表 1。

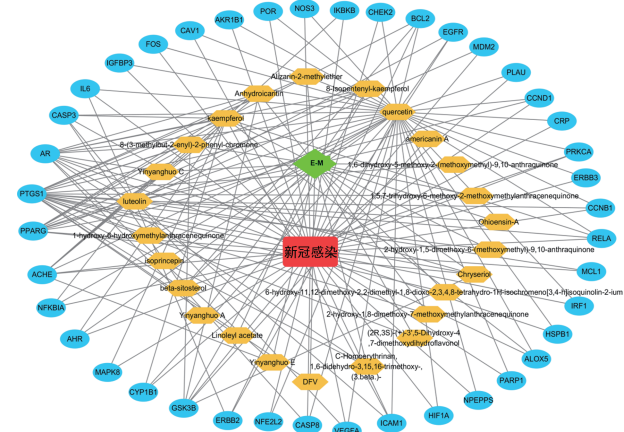
表 1 淫羊藿-巴戟天中部分活性化合物的基本信息

成分编码	化合物名称	OB(%)	DL
淫羊藿			
MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19
MOL004367	Olivil	62.23	0.41
MOL004388	6-hydroxy-11,12-dimethoxy-2,2-dimethyl-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-isochrome- no ^[3,4-h] -isoquinolin-2-ium	60.64	0.66
MOL004382	Yinyanghuo A	56.96	0.77

续表 1 淫羊藿-巴戟天中部分活性化合物的基本信息

成分编码	化合物名称	OB(%)	DL
MOL004396	1,2-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propan-1,3-diol	52.31	0.22
MOL004386	Yinyanghuo E	51.63	0.55
MOL000622	Magnograndiolide	63.71	0.19
MOL004391	8-(3-methylbut-2-enyl)-2-phenyl-chromone	48.54	0.25
MOL004384	Yinyanghuo C	45.67	0.5
MOL004373	Anhydroicaritin	45.41	0.44
MOL009513	2-hydroxy-1,8-dimethoxy-7-methoxymethylanthracenequinone	112.30	0.37
巴戟天			
MOL009500	1,6-dihydroxy-5-methoxy-2-(methoxymethyl)-9,10-anthraquinone	104.54	0.34
MOL009503	1-hydroxy-3-methoxy-9,10-anthraquinone	104.33	0.21
MOL009495	2-hydroxy-1,5-dimethoxy-6-(methoxymethyl)-9,10-anthraquinone	95.85	0.37
MOL009504	1-hydroxy-6-hydroxymethylanthracenequinone	81.77	0.21
MOL009496	1,5,7-trihydroxy-6-methoxy-2-methoxymethylanthracenequinone	80.42	0.38
MOL009513	2-hydroxy-1,8-dimethoxy-7-methoxymethylanthracenequinone	112.30	0.37
MOL009519	(2R,3S)-(+)-3',5-Dihydroxy-4,7-dimethoxydihydroflavonol	77.24	0.33
MOL009558	2-hydroxyethyl 5-hydroxy-2-(2-hydroxybenzoyl)-4-(hydroxymethyl)benzoate	62.32	0.26
MOL009551	isoprincepin	49.12	0.77

2.2 药物-化合物-靶点网络的构建与分析 通过 Cytoscape 软件组建药物-活性化合物-靶点相互作用网络(图 1)。选取等级值与中心度值较高的节点是关键化合物或靶点。其中排名前 5 位的活性化合物依次是 MOL000098(槲皮素)、MOL000422(山奈酚)、MOL000006(木樨草素)、MOL00358(β 谷甾醇)、MOL004373(脱水淫羊藿黄素),分别可与 77、34、28、16、16 个靶蛋白产生相互作用。

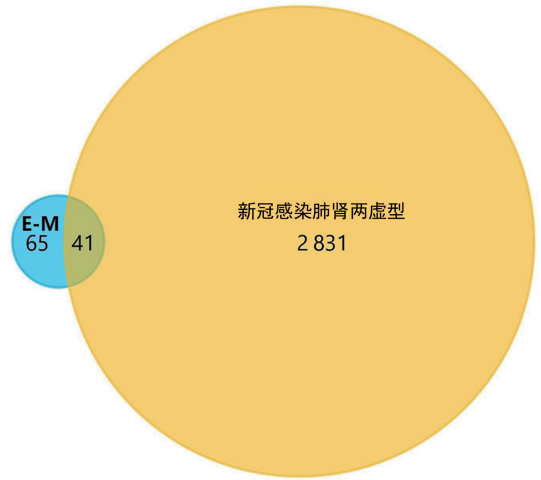


注:E-M 为淫羊藿-巴戟天;菱形表示淫羊藿-巴戟天,八边形表示新冠感染肺肾两虚型,中间的矩形表示活性化合物,外周的圆形代表靶点基因。每个边表示活性化合物、靶标之间的交互作用。

图 1 药物-化合物-靶点网络图

2.3 预测淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型的潜在作用靶点 在 GeneCards 上总共获取了 2 831 个新冠感染的致病靶点。获得 41 个交叉靶点,即淫羊藿-

巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型的作用靶点,见图 2。



注:E-M 为淫羊藿-巴戟天。

图 2 淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型潜在靶点 Vene 图

2.4 PPI 网络构建与分析 淫羊藿-巴戟天的 PPI 网络见图 3,将淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型的 41 个潜在靶点基因输入 STRING 中,获得 PPI 网络,包含 367 条边,平均节点度是 17.9,见图 4。从以上图表中可以看到,在不同的蛋白质间联系中,白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、胱天蛋白酶 3(CASP3)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α)、细胞周期蛋白 D1(CCND1)、人类表皮生长因子受体(EGFR)分别位列前 6 位,证明这些靶蛋白在治疗新冠感染肺肾两虚型中具有重要意义。

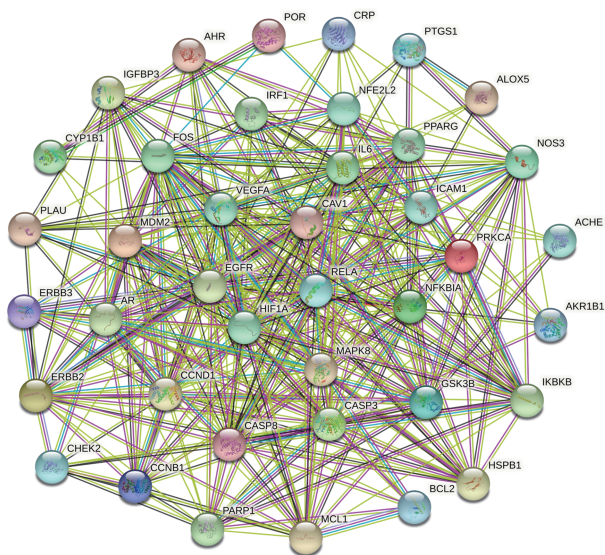


图 3 淫羊藿-巴戟天 PPI 网络图

2.5 靶点 GO 富集分析及 KEGG 通路分析 将淫羊藿-巴戟天作用于新冠感染的 41 个潜在靶点输入 Funrich 3.1.3 软件, 获得 GO 富集条目 802 个。共包含 720 个生物过程、29 种细胞组分及 53 个细胞功能。把排名前 10 的富集基因条目通过 Funrich 3.1.3 软件工具绘制条形图(图 5)。生物过程主要体现在信号传递、代谢、细胞间通信、能量路径、蛋白质代谢等; 细胞组分主要集中在细胞质、细胞核、细胞外、核浆等; 细

胞功能主要富集在转录因子活性、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、氧化还原酶活性等。通过分析共获得 125 条 KEGG 通路, 主要涉及磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K-Akt) 信号通路、脂质核动脉粥样硬化、卡波西氏肉瘤疱疹病毒感染、肿瘤相关 mRNA、人巨细胞病毒感染、艾巴氏病毒感染等。筛选前 20 条富集基因通路并绘制气泡图(图 6)。Y 轴代表所选信号通路, X 轴表示各通路所占比例, 气泡面积表示通路富集基因数大小, 选取其中关键通路构建靶点-通路网络图(图 7)。

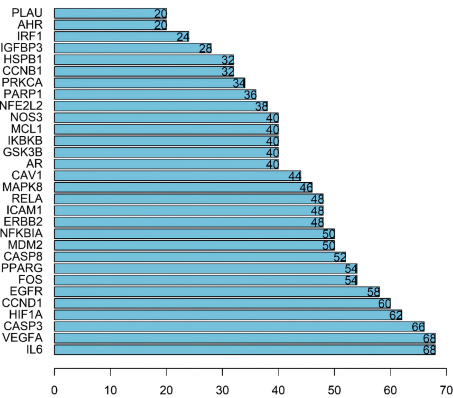


图 4 淫羊藿-巴戟天治疗新冠肺炎两虚型的关键靶蛋白信息

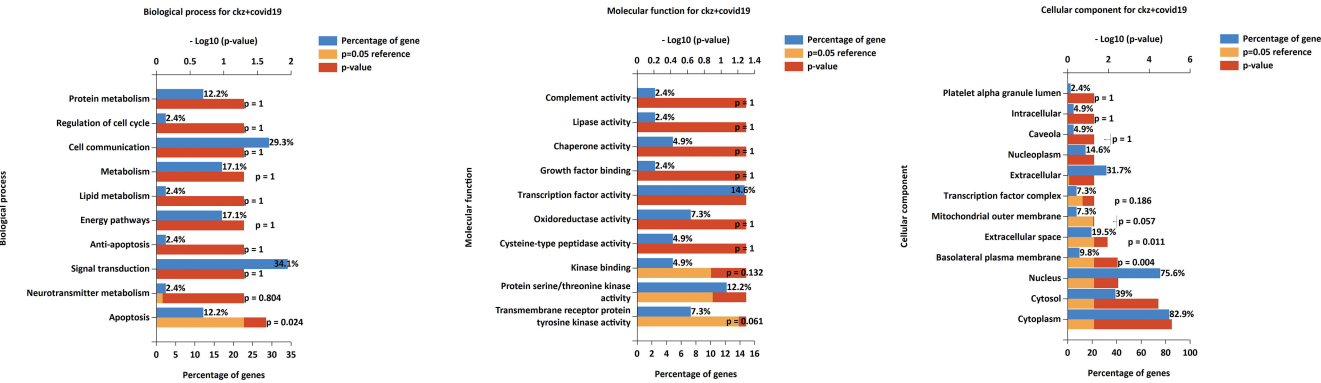


图 5 GO 分子功能分析图

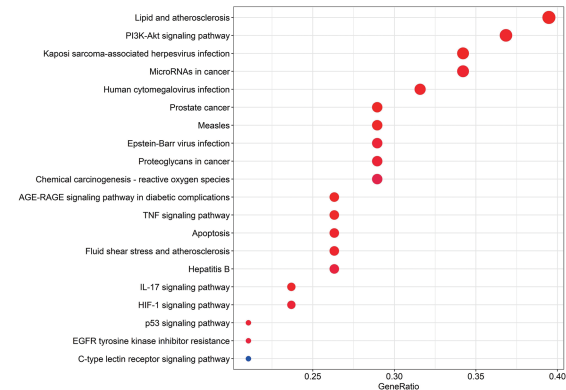


图 6 淫羊藿-巴戟天治疗新冠肺炎两虚型 KEGG 通路富集气泡图

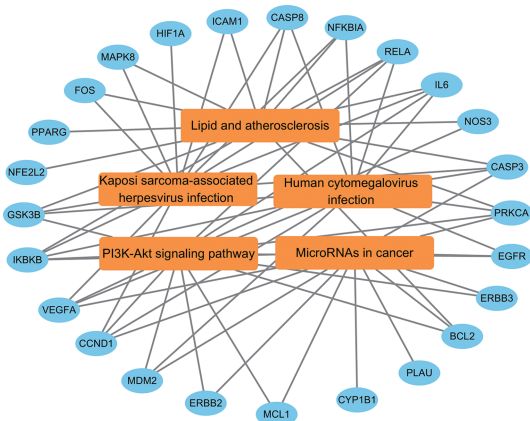


图 7 靶点-通路网络图

3 讨 论

新冠感染是因感染 SARS-CoV-2 而引起的急性呼吸道传染性疾病,感染后的潜伏期多为 1~14 d,疾病早期传染性较强,可经飞沫、密切接触、气溶胶等途径传播。新冠感染的常见临床表现有发热、干咳、乏力、鼻塞、咽痛、流涕、肌痛、腹泻、味觉或嗅觉减退等^[4],若不尽早干预,可迅速发展为重症,出现呼吸衰竭、循环障碍,甚者危及生命。

世界卫生组织在 2020 年 1 月 31 日发布了新冠感染的报告,新冠感染疫情是全球范围内的一次重大公共卫生事件。根据国家疾控中心相关数据,截至 2022 年 1 月,我国累计报告 13 万多例感染病例,全国性疫情已经基本得到控制,但随着变异毒株的传播,如 Delta、Omicron,部分地区仍有报道散发病例。目前,全球多个国家中检出了 SARS-CoV-2 变异株,如 Delta、Alpha、Eta、Lota、Beta 等^[5],而奥密克戎变异株 B.1.1.529 于 2021 年 11 月 24 日首次在南非被发现,并于全球出现蔓延^[6]。

在新冠感染的治疗方面,西医以对症、支持治疗居多。中医认为,该病属“湿毒疫”^[7]、“寒湿疫”^[8]等范畴,可配合中医相关辅助治疗,有利于改善症状,缩短治疗时间。新冠感染是一个全身性、系统性疾病,病变可累及肺外多个系统及脏器,外邪侵袭,首犯华盖,当邪毒化热,母病及子,消灼下焦阴液,或灼伤肾脏脉络,肾失纳气藏精之功,机体精微下泄,可见血尿、蛋白尿等^[9]。肺失宣降,母病及子,导致肾不纳气、肾气不足,出现咳嗽、气喘等表现,同时可伴随疲倦乏力、腰膝酸软、形寒肢冷、小便清长、舌淡红、苔白、脉沉细等证候,所以肺肾两虚患者可予以补益先天之本而温阳补肾,纳气平喘止咳,顾护正气,有利于患者康复。喘可治注射液穴位注射可治疗肺肾两虚型肺系疾病,如支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、支气管炎等,而其主要成分正是淫羊藿和巴戟天。

淫羊藿归肝经、肾经,性味辛、甘、温,可补肾助阳、祛风湿、强筋骨^[10]。内含淫羊藿苷、淫羊藿次苷 I/II、宝藿苷 I/II 等,均有雄激素样和植物雌激素样活性,可提高实验动物的性机能,促进外周 T 细胞免疫功能,促使血清超氧化物歧化酶活性增强。尚有抗骨质疏松、抗辐射、抗肿瘤、抗肺纤维化等作用^[11-12]。淫羊藿苷能够调节 T 淋巴细胞的平衡,增强体内杀伤细胞的活性,从而提高机体的免疫力^[13]。巴戟天归肾肝二经,性味甘辛、微温,亦可补益肾阳、祛风湿、强筋骨。其含有的单糖、多糖、树脂等可抗应激,巴戟天多糖可以作用于免疫器官及免疫相关细胞,能有效改善 T 细胞的免疫功能^[14]。巴戟天能明显提高 IL-2、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 γ 干扰素的表达水平,对环磷酰胺所致免疫抑制小鼠

具有良好治疗作用^[15]。上述研究已明确了淫羊藿-巴戟天在调节免疫、抗应激、抗炎、抗肿瘤、抗肺纤维化等方面的作用,且能增强机体体液免疫及细胞免疫力,从而为淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型提供充分的相关药理依据。

本研究采用网络药理学分析方法,对 43 种淫羊藿-巴戟天的活性成分进行了分析,得到了 41 个淫羊藿-巴戟天对新冠感染肺肾两虚型的有效靶点,表明淫羊藿-巴戟天能够通过多靶点、多成分治疗新冠感染肺肾两虚型。通过“药物-化合物-靶点”的交叉网络分析检测关键活性化合物,按照中心度数值、等级值排列显示槲皮素、山奈酚、木樨草素、 β -谷甾醇位于前列。槲皮素主要存在于蔬果、绿茶等中^[16],具有抗炎、抗菌、祛痰止咳、免疫调节、抗氧化、抗肿瘤等功能^[17],其可抑制 TNF- α 、IL-6 等促炎性细胞因子产生从而治疗脂多糖引起的肺炎^[18]。山奈酚可抗病毒、抗氧化、抗炎、提高免疫力^[19],此外,山奈酚尚可调节 miR21/PTEN 相关信号通路,导致非小细胞肺癌 A549 细胞增殖抑制,从而起到抗肿瘤功效^[20]。有研究表明木樨草素同样可抑制 A549 细胞的活性、克隆形成、进一步迁移,与肌醇联合使用可下调 p-PDK1 和 p-Akt 的表达,从而增强其抑制作用^[21]。 β -谷甾醇具有多种生物活性,如抑制炎症、抑制细菌、抗氧化、降低胆固醇、类激素等^[22]。 β -谷甾醇可下调核因子- κ B 信号传导通路的活化,保护内毒素所致小鼠的肺损伤^[23]。本研究筛选出的活性化合物涉及抗病毒、抗炎、肺损伤、抗肿瘤等方向,可覆盖病毒性肺炎。通过分析淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型 PPI 网络中的 40 个靶点蛋白,经网络拓扑解析结果显示,IL-6、VEGFA、CASP3、HIF1 α 、CCND1、EGFR 是淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型的核心靶点。

IL-6 是引发新冠感染患者“细胞因子风暴”的一种重要炎性细胞因子^[24],主导了新冠感染的发生与进展过程,其表达水平与病情严重程度呈明确正相关^[25]。IL-6 具有多重生物活性,是主要与细胞炎症反应相关的炎性细胞因子,IL-6 的增加则可能对机体功能形成不良影响,有研究表明,IL-6 受体阻断剂能够用于治疗新冠感染^[26],所以对新冠感染患者后期的细胞因子风暴的治疗尤为重要^[27]。槲皮素与 IL-6、血管紧张素转化酶 2 与 SARS-CoV-2 的亲合力接近推荐用药,作用于 IL-6 调节多条信号通路,从而证明其对新冠感染具有一定的疗效。VEGFA 是促血管内皮细胞生长的因子,能够特异性地作用于内皮细胞,参与增加毛细血管通透性,进而诱导血管生成,尚可促进细胞迁移,抑制细胞凋亡。新冠感染患者由于体内细胞因子分泌,病灶血管渗透性增加,因而引起多器官系统的损伤,出现高热、肺炎、呼吸衰竭^[28]。因此,

通过调控 VEGFA 通道可缓解病毒性肺炎患者的症状。CASP3 是一种与细胞死亡密切相关的蛋白酶,能够加速肺腺癌细胞的凋亡,降低其增殖、生长、迁移和侵袭能力^[29]。CASP3 与由细胞毒性 T 淋巴细胞颗粒酶 B 介导的杀伤作用靶细胞相关,是细胞坏死、凋亡信号传导中的关键性效应酶^[30]。HIF1 α 的活性与血管生成相关,其与炎症反应、肿瘤生长及缺氧适应等相关。有研究表明,血清 HIF1 α 高水平表达与老年慢性阻塞性肺疾病患者肺功能损伤加重相关^[31]。CCND1 表达异常时出现细胞周期紊乱,导致细胞无限增殖形成肿瘤。有研究表明,多种信号通路可通过抑制 CCND1 的表达,从而抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭^[32]。EGFR 信号通路能够影响气道黏液的产生,当其通路开放增加,会导致气道内黏蛋白分泌增加。研究表明,通过抑制 EGFR 通路,能够下调黏蛋白 5AC 的表达,从而干预气道黏液的高分泌,能够有效治疗慢性阻塞性肺疾病^[33]。以上就是淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型的主要核心靶点,主要涉及炎症细胞因子、炎症反应、气道分泌、血管内皮生成、细胞增殖与凋亡等方面。

淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型的靶点 GO 富集生物学过程主要包含信号传导、细胞间通信、代谢、能量路径、蛋白质代谢、转录因子活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、氧化还原酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、细胞质、细胞核、核浆等。上述生物学过程在淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型中均具有重要作用。KEGG 通路富集分析共获得 125 条通路,主要包括 PI3K/Akt 信号通路、卡波西氏肉瘤疱疹病毒感染、脂质核动脉粥样硬化、人巨细胞病毒感染、艾巴氏病毒感染、肿瘤相关性 mRNA 等。本研究 GO 富集生物学过程及 KEGG 通路分析结果集中于病毒感染、细胞代谢、酶活性等方面,其中 PI3K/Akt 信号通路是新冠感染肺肾两虚型的重要靶标通路。

有研究表明,PI3K/Akt 是病毒的一种重要靶标通路,与细胞生长、转录翻译、细胞凋亡等进程密切相关,参与多种病毒的调控,如流感病毒、柯萨奇病毒、呼吸道合胞病毒、轮状病毒^[34-37]。PI3K/Akt 信号通路主要分布在人体各个脏器组织,主要功能是控制炎症、抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、控制代谢等,在呼吸道和肺部炎症中发挥了重要作用^[38]。动物实验表明,PI3K 抑制剂能够抑制甲型流感病毒感染引起的病毒性肺炎小鼠肺组织中一氧化氮生成及炎症反应^[39]。此外,尚有研究证明,PI3K/Akt 抑制剂可能是新冠感染治疗的潜在靶点^[40]。因此,抑制 PI3K/Akt 信号通路可减少 SARS-CoV-2 感染后的肺损伤,能够用于治疗新冠感染。

综上所述,淫羊藿-巴戟天所含的化合物中槲皮素、山奈酚、木樨草素、 β 谷甾醇在治疗新冠感染肺肾两虚型中起到关键作用。淫羊藿-巴戟天中共检索获得 65 个潜在靶点,其中治疗新冠感染肺肾两虚型的交叉靶点是 41 个,即其中约 63% 的靶点均与治疗新冠感染肺肾两虚型相关。而治疗新冠感染肺肾两虚型的核心标靶为 IL-6、VEGFA、CASP3、HIF1 α 、CCND1、EGFR,主要与炎症反应、细胞因子、气道高分泌、血管内皮生成、细胞增殖凋亡相关。而 GO 富集生物学过程和 KEGG 通路分析主要体现于相关病毒感染、细胞代谢、酶学活性等,其中 PI3K/Akt 信号通路是新冠感染肺肾两虚型的重要靶标通路,能够为新冠感染肺肾两虚型的治疗提供更多药理学依据。

本研究利用网络药理学阐述了淫羊藿-巴戟天治疗新冠感染肺肾两虚型是多靶点、多路径 PPI 的研究结果,为扩展喘可治注射液的临床应用范围提供了一定的药理学理论基础。但本研究仍存在一定的不足,中药复方汤剂的服用需因人制宜加以辨证论治而制定,且中药复方中的药物之间也可能存在相互作用,但目前数据库中的数据仍不全面,忽略了药物及成分之间相互作用、中药成分药量的影响因素等,所以其具体机制尚需更进一步的深入研究及临床试验证明。

参考文献

- [1] 张炜,张一乐. 穴位注射及穴位贴敷冬病冬治联合西医治疗肺肾两虚型慢性持续期支气管哮喘临床观察[J]. 北京中医药,2019,38(7):687-690.
- [2] ZHANG R Z, ZHU X, BAI H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: Review and assessment [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 123.
- [3] ZHOU M G, WANG H D, ZHU J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990–2013: A systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2016, 387(10015): 251-272.
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版修订版)的通知[EB/OL]. (2021-04-14) [2022-03-09]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-04/15/content_5599795.htm.
- [5] 肖利力, 张奕, 胡希炜, 等. 全球新冠病毒变异株流行状况分析[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2022, 45(1): 10-12.
- [6] 吴俣, 刘珏, 刘民, 等. 新型冠状病毒 Omicron 变异株的流行病学特征及防控研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(1): 14-19.

- [7] 黄明,杨丰文,张磊,等. 中医药治疗新型冠状病毒肺炎的经验与策略——张伯礼院士武汉一线抗疫思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(24): 2117-2120.
- [8] 范逸品,王燕平,张华敏,等. 试析从寒疫论治新型冠状病毒肺炎[J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 369-374.
- [9] 王前,徐晓花,唐丽娟,等. 基于脏腑和气血辨证理论探讨新型冠状病毒肺炎的肺外表现[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11): 4222-4229.
- [10] 张圭珍,霍巧玲,王继升,等. 网络药理学探讨淫羊藿-巴戟天药对治疗勃起功能障碍的潜在机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(15): 2275-2281.
- [11] 安云霞,张晓菊,汪铮,等. 淫羊藿苷对肺纤维化大鼠模型的影响及其机制[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(12): 1840-1844.
- [12] 李艳,于涛,苗明三. 淫羊藿的化学、药理与临床应用分析[J]. 中医学报, 2017, 32(4): 619-622.
- [13] 李聪聪,赵鹏,秦燕勤,等. 淫羊藿苷的药理活性研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(4): 781-786.
- [14] 沈杰,马恩耀,赵志敏,等. 巴戟天多糖的提取、分离及生物活性研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2): 246-250.
- [15] 魏晓峰,王佳,任晓航,等. 巴戟天生、制品对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中药材, 2019, 42(3): 545-548.
- [16] 胡粉青,李翠柏,党菱婧,等. 槲皮素体外抗肺癌作用研究进展[J]. 食品工业科技, 2022, 43(18): 416-424.
- [17] 王婷婷,冷承浩,郭昆鹏,等. 槲皮素对小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的防治作用及 IKK/NF- κ B/I κ B 信号通路机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 53-57.
- [18] JUNG K H, BAEK H, SHIN D, et al. Protective Effects of Intratracheally-administered Bee venom phospholipase A2 on ovalbumin-induced allergic asthma in mice [J]. Toxins, 2016, 8(10): 269.
- [19] 杨生辉,黄琰菁,莫安薇,等. 山奈酚通过调控 miR21 抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖的研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1557-1562.
- [20] 付成瑞. 山奈酚对小鼠放射性肺损伤防治作用的实验研究[D]. 济南: 济南大学, 2014.
- [21] 王允,张玉媛,陈雪,等. 联合应用肌醇和木樨草素可选择性抑制肺腺癌 A549 细胞的生细胞的生长[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(11): 1378-1383.
- [22] 陈跃平,谢婷,张昊,等. β -谷甾醇的生理功能及其在动物生产中的应用研究进展[J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 2721-2731.
- [23] 姚凤,周清燕,熊瑛,等. β -谷甾醇对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的保护作用研究[J]. 中国农学通报, 2015, 31(2): 55-61.
- [24] ZHOU Y G, FU B Q, ZHENG X H, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF⁺ T cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus[J/OL]. BioRxiv, (2020-02-12) [2022-04-20]. <https://www.biorxiv.org/search/Aber-rantcoronav>.
- [25] 宋霞,陈涛,孙晶晶,等. PCT 与 IL-6 联合检测对新冠病毒感染肺炎的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2281-2283.
- [26] 陈成,张小容,鞠振宇,贺伟峰. 新型冠状病毒肺炎引发细胞因子风暴的机制及相关免疫治疗研究进展[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(6): 471-475.
- [27] 宗阳,姚卫峰,居文政. 以白介素 6 为受体挖掘中药单体治疗新型冠状病毒肺炎引发的细胞因子风暴的干预作用[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(11): 1182-1188.
- [28] 陈文璐,张怡萍,牟艳芳,等. 基于生物信息技术的荆防颗粒治疗冠状病毒感染疾病机制探析[J]. 中草药, 2020, 51(15): 3937-3951.
- [29] 陈柯宇,贲涵芝,毛泽斌. 罗米地辛与阿糖胞苷联合用药在肺腺癌细胞中介导组蛋白 H3K14 乙酰化提高 CASP3 转录活性[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(3): 319-327.
- [30] 刘德,李选,王秀芳,等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨升阳益胃汤治疗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(7): 49-53.
- [31] 蒋和平,王劭,吴国荣,等. 血清缺氧诱导因子-1 α 、肾上腺髓质素前体、甘胆酸水平与老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能损伤进展的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(5): 122-126.
- [32] 方洪生,骆洋,林海萍,等. miR-106b-5p 靶向调控细胞周期蛋白 D1 抑制结直肠癌细胞增殖、迁移与侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(6): 949-955.

(下转第 414 页)

- pared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy[J]. *Chest*, 2019, 155(1):137-146.
- [3] SILVESTRI G. Results of a Phase 3, Multi-center, randomized, placebo-controlled trial of remimazolam: A new ultra short acting benzodiazepine for bronchoscopy[J]. *Chest*, 2017, 152(4):A739.
- [4] 杨婉, 孔令锁, 陈兰仁. 甲苯磺酸瑞马唑仑在老年患者无痛胃肠镜检查中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(20):2665-2669.
- [5] 熊萍, 湛丽萍. 多功能疼痛评分尺在癌症疼痛评估中的应用[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(27):117-119.
- [6] 鲍龙海. 依托咪酯联合丙泊酚用于老年患者无痛胃肠镜检查的麻醉效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(1):102-105.
- [7] STOGIANNOU D, PROTOPAPAS A, PROTOPAPAS A, et al. Is propofol the optimal sedative in gastrointestinal endoscopy[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2018, 81(4):520-524.
- [8] 金宝伟, 蒋宗明, 郭建荣. 苯磺酸瑞马唑仑的临床应用与研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(12):1444-1448.
- [9] BEVANS T, DEERING-RICE C, STOCKMANN C, et al. Inhaled remimazolam potentiates inhaled remifentanyl in rodents[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(5):1484-1490.
- [10] 赵俊, 娄丽丽. 苯磺酸瑞马唑仑与丙泊酚分别联合舒芬太尼在患者无痛胃镜检查中的应用[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(12):2143-2144.
- [11] 李富贵, 王云, 马颖才. 苯磺酸瑞马唑仑在老年无痛胃肠镜检查中的应用及对患者血流动力学的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(2):222-225.
- [12] CORNETT E M, NOVITCH M B, BRUNK A J. New Benzodiazepines for sedation[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2018, 32(2):149-164.
- [13] CHEN S H, WANG J, XU X H, et al. The efficacy and safety of remimazolam tosylate versus propofol in patients undergoing colonoscopy: A multicentered, randomized, positive-controlled, phase III clinical trial[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(8):4594-4603.
- [14] CHEN S H, YUAN T M, ZHANG J, et al. Remimazolam tosylate in upper gastrointestinal endoscopy: A multicenter, randomized, non-inferiority, phase III trial[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 36(2):474-481.
- (收稿日期:2022-05-09 修回日期:2022-12-08)

(上接第 410 页)

- [33] 屈飞, 吴汉松, 邱沙英, 等. 清肺化痰汤通过抑制 EGFR 通路下调 MUC5AC 的表达治疗 COPD 的研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(4):69-75.
- [34] 方正远, 岳冬辉. PI3K/AKT 信号通路与流感病毒感染相关性研究[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(3):370-372.
- [35] 唐智奇, 杨帆, 卢东东, 等. 基于 PI3K/AKT 通路探究沉默 TRAF6 对柯萨奇病毒性心肌炎模型小鼠的干预效果[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(9):874-878.
- [36] 李明, 李天苏, 杨倩文. 基于 PI3K/Akt 信号通路观察白藜芦醇对呼吸道合胞病毒致肺炎小鼠的保护作用机制[J]. *中药材*, 2020, 43(4):986-990.
- [37] 纳璐, 耿盼盼, 周艳, 等. MiR-125b-1-3p 在轮状病毒复制中的作用研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(6):433-439.
- [38] 尹芳, 胡月圆, 易娟, 等. 李斯特菌溶血素通过激活 PI3K/Akt 信号通路促进呼吸道上皮细胞炎症反应及 MUC5AC 表达[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(3):282-286.
- [39] 杨延龙, 涂明利, 谢明水. PI3K 抑制剂对甲型流感病毒 FM1 感染诱导病毒性肺炎小鼠肺组织中 NO 生成及炎症反应的影响[J]. *病毒学报*, 2019, 35(5):713-720.
- [40] LEHRER S. Inhaled biguanides and mTOR inhibition for influenza and coronavirus (Review)[J]. *World Acad Sci J*, 2020, 2(3):1.
- (收稿日期:2022-05-02 修回日期:2022-12-03)