

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.21.010

三仁合剂治疗湿热型感冒的潜在物质基础和作用机制研究*

曾奇璐¹, 苏泰安², 贺桢翔¹, 赵灵丽³, 郑荣蕾³, 刘涛^{3△}

(1. 西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 611756; 2. 太极集团重庆桐君阁药厂有限公司, 重庆 401336; 3. 成都大学药学与生物工程学院, 四川 成都 610106)

摘要:目的 回顾性研究三仁合剂治疗湿热型感冒的潜在物质基础和作用机制。方法 利用中药系统药理学分析平台(TCMSP)获得三仁合剂中苦杏仁、豆蔻、薏苡仁、滑石、淡竹叶、姜半夏、通草、厚朴的活性成分和作用靶点,在UniProt数据库中检索靶点对应的基因,在GeneCards数据库获取感冒相关靶基因;采用String平台构建靶点蛋白互作(PPI)网络;通过DAVID数据库进行GO功能富集分析及KEGG通路富集分析,运用Cytoscape 3.7.0构建成分-靶点网络,并进行网络拓扑参数分析,预测其作用机制;通过Prism软件和Omicshare数据库制作分析柱状图及高级气泡图。结果 三仁合剂中共得到52个活性成分,成分-靶点网络中得到38个节点、171条边,其中核心化合物包括槲皮素、木犀草素、黄芩素,关键靶点包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、血管内皮生长因子A(VEGF-A)。GO功能富集分析得到GO条目1555个,其中生物过程条目1347个,细胞组成条目73个,分子功能条目135个;KEGG通路富集分析结果中,前20个信号通路主要有糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化通路、致癌通路、疟疾等;分子对接结果显示,黄芩素与VEGF-A受体,(Flu A)M2,(Flu A)HA的结合能最低,分别为-26.36,-36.40,-38.91 kJ/mol;木犀草素与TNF- α 的结合能最低,为-37.24 kJ/mol;槲皮素与IL-6的结合能最低,为-28.03 kJ/mol。结论 三仁合剂中活性化合物有槲皮素、木犀草素、黄芩素等,可能通过作用于TNF- α ,IL-6,VEGF-A,(Flu A)M2,(Flu A)HA等靶点调节多条信号通路,达到干预感冒的作用。

关键词:三仁合剂;网络药理学;分子对接;湿热型感冒;物质基础;作用靶点

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)21-0029-06

Potential Material Basis and Mechanism of Sanren Mixture in the Treatment of Cold with Damp-Heat Syndrome

ZENG Qilu¹, SU Tai'an², HE Zhenxiang¹, ZHAO Lingli³, ZHENG Ronglei³, LIU Tao³

(1. Department of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu, Sichuan, China 611756; 2. Chongqing Taiji Group Tongjunge Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing, China 401336; 3. Department of Pharmacy and Bioengineering, Chengdu University, Chengdu, Sichuan, China 610106)

Abstract: Objective To retrospectively study the potential material basis and mechanism of Sanren Mixture in the treatment of cold with damp-heat syndrome. **Methods** The active components and targets of Armeniacae Semen Amarum, Amomi Fructus Rotundus, Coicis Semem, Talcum, Lophatheri Herba, Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine, Tetrapanax Medulla and Magnoliae Officinalis were obtained through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform(TCMSP), then the genes corresponding to the targets in the UniProt database were searched and the cold-related target genes in the GeneCards database were obtained. The target protein-protein interaction(PPI) network was established through the String database. Gene ontology(GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway enrichment analysis were performed through the DAVID database. Components-targets network was established by the Cytoscape3.7.0, and network topology parameters were analyzed to predict its mechanism. Analytical histogram and advanced bubble chart were made by the Prism software and Omicshare database. **Results** A total of 52 active components were obtained from Sanren Mixture. A total of 38 nodes and 171 sides were obtained from components-targets network, of which the core chemical compounds included quercetin, luteolin, baicalein and key targets included tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6) and vascular endothelial growth factor-A(VEGF-A). A total of 1555 GO entries were obtained by GO functional enrichment analysis, of which 1347 entries of biological process, 73 entries of cellular composition and 135 entries of molecular function. Top 20 signaling pathways in the KEGG enrichment analysis mainly included AGE-RAGE pathway of diabetic complications, fluid shear stress and atherosclerosis pathway, carcinogenic pathway, malaria and so on. Molecular docking results showed that the binding energy between baicalein and the VEGF-A receptor, (Flu A)M2, (Flu A)HA were the lowest, which were -26.36 kJ/mol, -36.40 kJ/mol and -38.91 kJ/mol, respectively, the binding energy between luteolin and TNF- α was the lowest, which was -37.24 kJ/mol, and the binding energy between quercetin and IL-6 was the lowest, which was -28.03 kJ/mol. **Conclusion** Sanren Mixture has many active compounds such as quercetin, luteolin and baicalein, which may act on TNF- α , IL-6, VEGFA, (Flu A)M2, (Flu A)HA and other targets to regulate multiple signal pathways, so as to achieve the function of intervening cold.

Key words: Sanren Mixture; network pharmacology; molecular docking; cold with damp-heat syndrome; material basis; action targets

*基金项目:四川省科技计划项目[20YYJC0203];四川省成都市龙泉驿区科技项目[LQXKJ-ZX-2020-05];成都大学CC国家众创空间2020年度创新创业教育专项课题[ccyg202001003]。

第一作者:曾奇璐,在读硕士研究生,研究方向为微生物药学,(电子信箱)1695023615@qq.com。

△通信作者:刘涛,博士,研究员级高级工程师,研究方向为中成药新药开发及再评价,(电话)028-61302236(电子信箱)liutao0578@sina.com。

急性上呼吸道感染由细菌以外病原体引发,以病毒感染最常见^[1],病毒通过入侵鼻咽喉,破坏呼吸道上皮细胞,引起咽黏膜充血,伴有黏液性和浆液性炎性渗出等^[2]。感冒属中医“温病”“温疫”“伤风”“伤寒”等范畴,其病机有六淫致病之说,《素问·至真要大论》载“夫百病之生也,皆生于风寒暑湿燥火”,提出外邪致病因素有风、寒、暑、湿、燥、火 6 种^[3];“六淫之邪无毒不犯人”,也可兼夹而生,常见有风寒、温热、暑湿等类型^[4]。不同类型的感冒有相应的发生、传变规律,中医强调辨证论治。三仁合剂是根据温病大家吴鞠通《温病条辨》中三仁汤转剂型而来,由苦杏仁、豆蔻、薏苡仁、滑石、淡竹叶、姜半夏、通草及厚朴组方。苦杏仁宣利上焦肺气、气行则湿化,豆蔻芳香化湿、行气宽中、畅中焦之脾气,薏苡仁甘淡性寒、渗湿利水而健脾、湿热从下焦而去,三仁合用,三焦分消,为君药;滑石、通草、竹叶甘寒淡渗,加强君药利湿清热之功效,为臣药;半夏、厚朴行气化湿,散结除满,为佐药。全方具有宣化畅中、清热利湿功效。现代研究表明,水通道蛋白(AQPs)的异常表达可能是湿热证的发生机制之一^[5],三仁汤可能影响 AQPs 在机体中的表达,从而防治呼吸系统疾病。赖鹏华等^[6]发现,三仁汤可能通过促进肺组织 AQP₃ 表达,导致 MUC5AC 分泌抑制,阻止湿热环境下呼吸系统疾病的气道黏液高分泌状态持续发展。三仁汤能较好地调节湿热证、湿偏重证大鼠机体中 AQP₂ 和 AQP₃ 的表达,对炎性损伤有修复作用,有助于恢复体内水液代谢平衡^[7-8]。三仁汤有助于上呼吸道感染等外感疾病的治疗^[9-10]。网络药理学是系统生物学的组成部分,其整体观与系统性同中医药的配方组合、辨证论治原则相符合,运用网络药理学挖掘中药化学成分与相关靶标有助于从分子网络水平阐释中药的作用机制和药效物质基础,也有助于多靶点药物的开发和老药新用的发现^[11-13]。分子对接是指通过电脑模拟将小分子(配体)放置于大分子靶标(受体)的结合区域,再通过计算物理化学参数,从而达到预测两者的结合力(结合亲和性)和结合方式(构象)的一种理论模拟方法^[14]。本研究中以临床应用为依据,通过网络药理学与分子对接技术探求药物发挥药效的作用机制,为临床合理应用三仁合剂提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 三仁合剂中活性成分及靶蛋白的虚拟筛选

在中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP^[15](<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>),以“苦杏仁”“豆蔻”“薏苡仁”“滑石”“淡竹叶”“姜半夏”“通草”“厚朴”为关键词,检索其化学成分信息。口服生物利用度(OB)是指制剂中药物被吸收后进入人体循环的速度与程度,反映所给药物进入人体循环的药量比例,是评价药物能否

发挥药效的重要指标^[16],可反映药物的生物活性分子的类药性(DL)。DL 值是化学成分在机体中产生活性的重要参数^[17]。考虑三仁合剂为口服的给药形式,设定 OB ≥ 30% 且 DL ≥ 0.18,检索出其活性成分,并在“Related Targets”功能中预测获得相应化学成分靶蛋白。将受体名称上传至 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>),限定物种为“Human”,转换得到 UniprotID 及受体-基因名。

1.2 疾病基因获取及韦恩图构建

从 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中获取疾病相关基因,选择得分排名前 300 的基因作为该疾病的靶基因。将上述“成分-靶点”“疾病-靶点”导入 Venny 2.1.0 网站(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>),获得交集基因。

1.3 靶标通路富集分析及绘图

将上述交集基因导入 DAVID 数据库^[18](<https://david.ncifcrf.gov/>),设定物种为“Homo sapiens”,点击 Clear all,分别选择 Gen Ontology 中的 GOTERM BP DIRECT, GOTERM CC DIRECT, GOTERM MF DIRECT 和 Pathways 中的 KEGG PATHWAY,进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,并获得分析结果。将 term description 和 observed gene count 分别作为纵、横坐标绘图,GO 功能富集分析结果用 GraphPad Prism 6.0 绘图软件绘制柱状图;KEGG 通路分析结果用 Omicshare 数据库(<http://www.omicshare.com/tools/index.php/>)绘制高级气泡图。

1.4 蛋白互作(PPI)网络与成分-靶点通路的构建

将不重复的基因导入 String 数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>),选择物种为“Homo sapiens”,获得蛋白相互作用关系网络。将成分、靶点导入 Cytoscape Version 3.7.0 软件,构建“成分-靶点”网络。以大于 2 倍度中心性(degree)的中位数为标准,通过网络拓扑参数筛选关键节点,预测三仁合剂治疗湿热型上呼吸道感染活性化合物的潜在物质基础。

1.5 成分-靶点分子对接

通过 RSCB 数据库^[19](<https://www.rcsb.org/>)下载得到肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、血管内皮生长因子 A(VEGF-A)及(Flu A) M2, (Flu A) HA 靶标蛋白,以 pdb 格式保存其 3D 结构,使用 Discovery Studio 软件去除靶蛋白配体和水分子等非蛋白分子。通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获得 baicalein, luteolin, quercetin 化合物结构的 sdf 格式文件。通过 ZINC 数据库(<http://zinc15.docking.org/>)获得药物化合物的 sdf 格式文件。将去水加氢后的蛋白质及化合物上传至 PyRx 软件,刚性化蛋白质分子,再上传化合物,使其能量最小化,更改文件

表 1 三仁合剂中 52 个活性成分的基本信息
Tab. 1 The basic information of 52 active components in Sanren Mixture

药材	化合物 ID	化合物名称	OB(%)	DL	药材	化合物 ID	化合物名称	OB(%)	DL
苦杏仁	MOL010921	estrone	53.56	0.32	豆蔻	MOL000258	dehydrodiisoeugenol	56.84	0.29
	MOL010922	diisooctyl succinate	31.62	0.23		MOL000260	5 - [(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>) - 7 - methoxy - 3 - methyl - 5 - [(<i>E</i>) - prop - 1 - enyl] - 2,3 - dihydrobenzofuran - 2 - yl] - 1,3 - benzodioxole	65.55	0.40
	MOL002211	11,14 - eicosadienoic acid	39.99	0.20	MOL000006	luteolin	36.16	0.25	
	MOL002372	(6 <i>Z</i> ,10 <i>E</i> ,14 <i>E</i> ,18 <i>E</i>) - 2,6,10,15,19,23 - hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22 - hexaene	33.55	0.42	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	
	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	薏苡仁	MOL001323	sitosterol alpha1	43.28	0.78
	MOL000449	stigmasteryl	43.83	0.76		MOL001494	mandenol	42.00	0.19
	MOL005030	gondoic acid	30.70	0.20	MOL002882	[(2 <i>R</i>) - 2,3 - dihydroxypropyl](<i>Z</i>) - octadec - 9 - enoate	34.13	0.30	
	MOL000953	CLR	37.87	0.68	MOL008118	coixenolide	32.40	0.43	
	MOL000211	mairin	55.38	0.78	MOL008121	2 - monoolein	34.23	0.29	
	MOL000492	(+) - catechin	54.83	0.24	姜半夏	MOL001755	24 - ethylcholest - 4 - en - 3 - one	36.08	0.76
	MOL002311	glycyrol	90.78	0.67		MOL002670	cavidine	35.64	0.81
	MOL003410	ziziphin_gt	66.95	0.62	MOL002714	baicalein	33.52	0.21	
	MOL004355	spinasterol	42.98	0.76	MOL002776	baicalin	40.12	0.75	
	MOL004841	licochalcone B	76.76	0.19	MOL000358	beta - sitosterol	36.91	0.75	
	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	MOL000519	coniferin	31.11	0.32	
	MOL004908	glabridin	53.25	0.47	MOL006936	10,13 - eicosadienoic	39.99	0.20	
	MOL005017	phaseol	78.77	0.58	MOL006937	12,13 - epoxy - 9 - hydroxynonadeca - 7,10 - dienoic acid	42.15	0.24	
	MOL007207	machiline	79.64	0.24	MOL006957	(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i>) - 3 - (benzyl) - 6 - (4 - hydroxybenzyl)piperazine - 2,5 - quinone	46.89	0.27	
	MOL012922	1 - SPD	87.35	0.54	MOL003578	cycloartenol	38.69	0.78	
豆蔻	MOL000224	(4 <i>E</i> ,6 <i>E</i>) - 1,7 - bis(3,4 - dihydroxyphenyl)hepta - 4,6 - dien - 3 - one	33.06	0.31	MOL006967	beta - <i>D</i> - Ribofuranoside, xanthine - 9	44.72	0.21	
	MOL000228	(2 <i>R</i>) - 7 - hydroxy - 5 - methoxy - 2 - phenylchroman - 4 - one	55.23	0.20	通草	MOL008006	paryriogenin A	41.41	0.76
	MOL000230	pinocembrin	57.56	0.20		MOL008020	paryriogenin I	45.26	0.79
	MOL000235	1,7 - diphenyl - 3,5 - dihydroxy - 1 - heptene	49.01	0.18	MOL008025	tetrapanoside B_gt	40.93	0.79	
	MOL000238	1,7 - diphenyl - 5 - hydroxy - 6 - hepten - 3 - one	32.65	0.18	厚朴	MOL005970	eucalyptol	60.62	0.32
	MOL000239	jaranol	50.83	0.29		MOL005980	neohesperidin	57.44	0.27
	MOL000242	7 - <i>O</i> - Methylriddioidiol	56.56	0.27					
	MOL000243	alpinolide peroxide	87.67	0.19					

格式为 pdbqt,最后运用 vina 进行对接。以结合能 ≤ -5.0 kJ/mol 为标准筛选能与靶标蛋白自发结合的
药物活性分子^[20-21]。

2 结果

2.1 三仁合剂活性成分

共得到三仁合剂的活性成分 52 个,其中苦杏仁 19 个,豆蔻 12 个,薏苡仁 5 个,姜半夏 11 个,通草 3 个,厚朴 2 个,数据库均未查到滑石、淡竹叶的化学成分。详见表 1。

2.2 成分-靶点网络构建

将 52 个活性成分导入 TCMS 数据库,共获得 775 个靶点,通过 Uniprot 校正后得到 229 个不重复的基因。从 GeneCards 数据库中获得疾病相关基因 1 191 个,选择相关性较高的前 300 个基因作为疾病基因,以 Venn 2.1.0 为工具取得交集基因 62 个。详见图 1。

通过 Cytoscape 3.7.0 构建了成分-靶点网络,共 38 个节点,171 条边。详见图 2。其中红色为化合物成

分,绿色为作用靶点,红边代表靶点间的作用关系,蓝边代表化合物与靶点间的作用关系。Degree 是在网络分析中刻画节点中心性(Centrality)最直接的度量指标。通过 Degree 排序可确定关键节点,Degree 越大在整个网络中的枢纽性越强^[22],Degree ≥ 2 倍中位数(中位数_{成分} = 1.5,中位数_{靶标} = 7)的成分分别为 MOL000098-槲皮素(Quercetin)、MOL000006-木犀草素(Luteolin)、MOL002714-黄芩素(Baicalin)。其中,槲皮素、木犀草素来源于君药豆蔻,黄芩素来源于半夏。靶标有 TNF- α , IL-6, VEGF-A,均为炎症有关靶标^[23-25]。

2.3 通路富集分析

DAVID 数据库中,GO 功能富集分析得到 GO 条目 1 555 个,其中生物过程(BP)条目 1 347 个,细胞组成(CC)条目 73 个,分子功能(MF)条目 135 个。详见图 3。选择 KEGG 通路富集分析结果的前 20 条绘制高级气泡图,主要有糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路

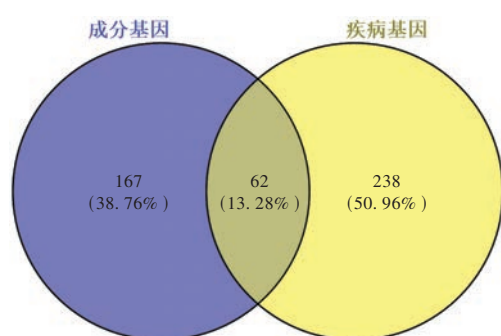


图 1 交集基因韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection genes

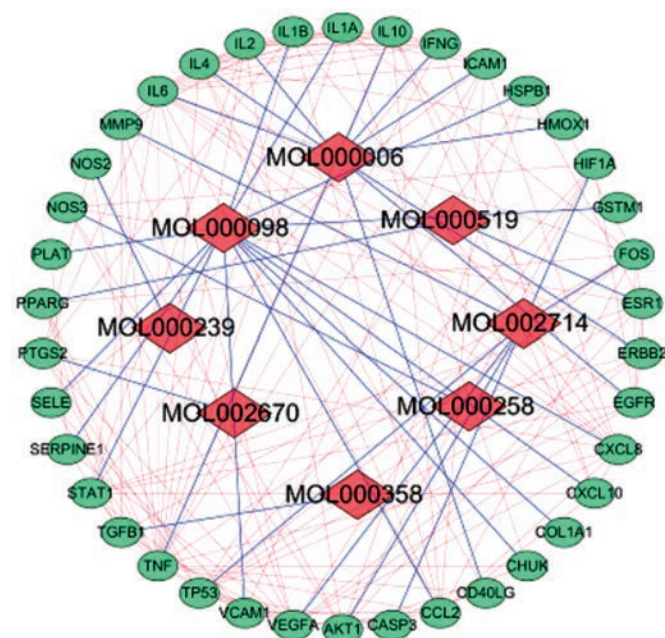


图 2 三仁合剂成分-靶点网络

Fig. 2 Components - targets network of Sanren Mixture

(AGE - RAGE signaling pathway in diabetic complications)、流体剪切应力与动脉粥样硬化通路 (Fluid shear stress and atherosclerosis)、致癌通路 (Pathways in cancer)、疟疾 (Malaria)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway) 等。详见图 4。

2.4 分子对接结果

将三仁合剂中的关键成分、抗病毒西药与抗炎抗病毒相关受体对接, 关键化合物中黄芩素与 VEGF - A 受体、(Flu A) M2、(Flu A) HA 的结合能最低, 分别为 -26.36, -36.40, -38.91 kJ/mol; 木犀草素与 TNF - α 的结合能最低, 为 -37.24 kJ/mol; 槲皮素与 IL - 6 的结合能最低, 为 -28.03 kJ/mol。药物配体与蛋白受体的结合能越低, 越容易结合。结果见图 5 和表 2。

3 讨论

急性上呼吸道感染多由病毒引起, 占门诊患者的 1/3 以上。突发性传染病严重急性呼吸综合征 (SARS)、

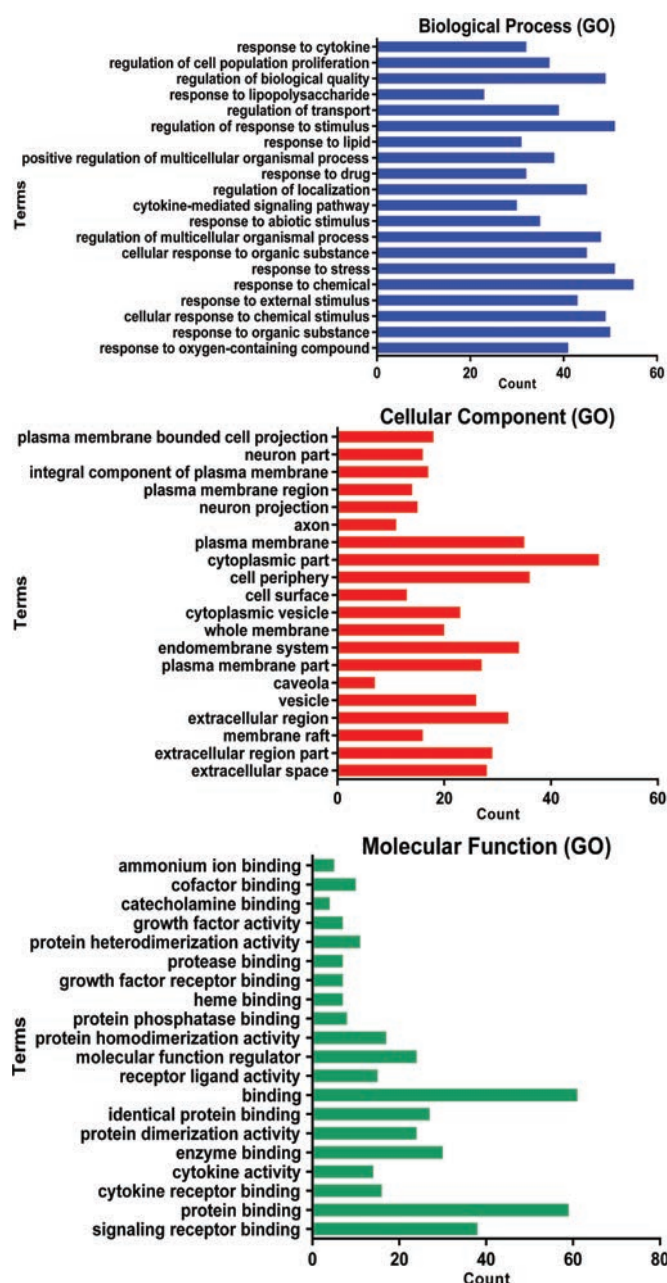


图 3 三仁合剂靶标的 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis of the targets of Sanren Mixture

甲型流感 (H1N1) 及严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS - CoV - 2) 均从口鼻而入, 首袭犯肺, 与中医学理论描述的温病疫毒传播方式相似, 被归为“湿疫”^[18-20]。中医认为, 呼吸道感染与湿热有相关性。叶天士认为, “肺位最高, 邪必先伤”“温邪上受, 首先犯肺”, 其病机关键在于湿毒疫邪侵袭犯肺、损其脾胃。薛生白《湿热篇》中提到: “太阴内伤, 湿饮停聚, 客邪再至, 内外相引, 故病湿热。”提示湿热证来源于脾胃受损, 致使外湿不散、内湿不运, 加上疫毒病气侵袭, 内外牵引。三仁合剂具有宣上、畅中、渗下之效, 有助于脾胃运化、宣降肺气、祛湿透邪。

网络药理学研究中, TCMSP 数据库中未收录三仁

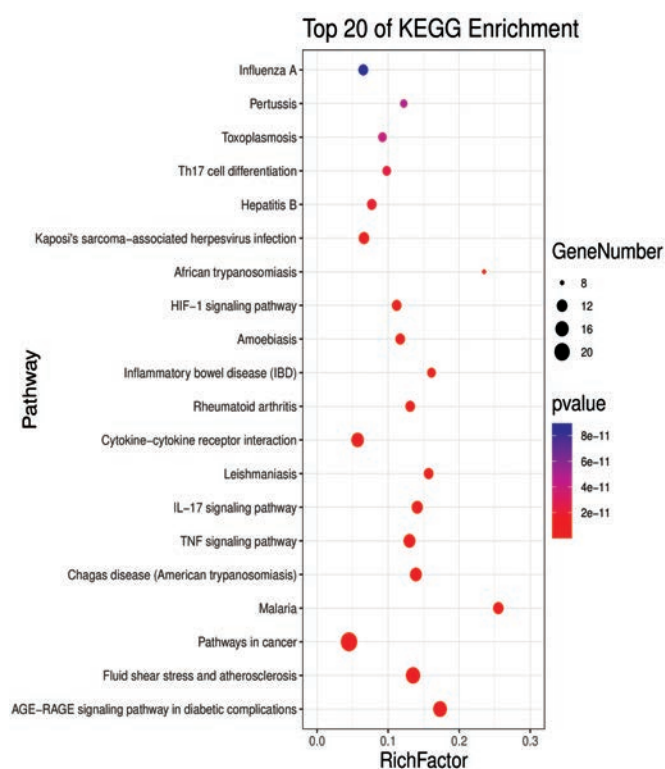


图 4 三仁合剂作用靶点 KEGG 通路富集分析的 20 条通路
Fig. 4 KEGG pathway enrichment analysis of 20 pathways of targets of Sanren Mixture

合剂方中矿物药滑石和植物药淡竹叶成分。滑石的成分主要为含水硅酸镁,有导热下行之效^[26]。因此,将含水硅酸镁与 $\text{TNF}-\alpha$, $\text{IL}-6$, $\text{VEGF}-\text{A}$, $(\text{Flu A}) \text{M2}$, $(\text{Flu A}) \text{HA}$ 靶点分别进行分子对接,结果显示,同其余化合物成分相比,与靶点的结合能力较弱,将其纳入三仁合剂发挥药效的潜在重要化合物,后期将进一步研究。淡竹叶可清热、除烦、利尿,从多个部位提取分离得黄酮类、

多糖类、芦竹素、白茅素、无羁萜、豆甾醇等成分,但对其发挥药效的物质基础的研究鲜有报道^[27]。由于 TCMS 数据库收载不完整,且各数据库间筛选标准及算法不一致,故未将滑石、淡竹叶纳入三仁合剂治疗湿热型感冒的核心活性化合物。

由网络药理学分析结果可知,排前 3 名的核心化合物(槲皮素、木犀草素、黄芩素)均为黄酮类成分。通过整理分子对接机制结果,参与分子对接结合的槲皮素、木犀草素、黄芩素 3 种化合物均为能与靶蛋白自发性结合的活性物质,其中黄芩素与 $\text{VEGF}-\text{A}$ 受体、 $(\text{Flu A}) \text{M2}$ 、 $(\text{Flu A}) \text{HA}$ 的结合能最低,木犀草素与 $\text{TNF}-\alpha$ 的结合能最低,槲皮素与 $\text{IL}-6$ 的结合能最低。与临床推荐使用的急性上呼吸道感染药物利巴韦林、奥司他韦相比,这些成分与 $\text{TNF}-\alpha$, $\text{IL}-6$, $\text{VEGF}-\text{A}$, $(\text{Flu A}) \text{M2}$, $(\text{Flu A}) \text{HA}$ 靶点的结合能更低,更易结合。通过分子对接 2D 图可知,药物关键成分通过范德华力、传统氢键和 $\pi-\pi$ 堆积等键力作用与抗炎、抗病毒相关靶点结合,一些氨基酸残基可能成为药物成分与其发挥作用的活性位点。随着中医在治疗呼吸道疾病中应用的逐渐扩大,不断挖掘治疗急性上呼吸道感染活性化合物的潜在物质基础,探讨潜在活性化合物与治疗靶点的作用内涵,有利于更系统、全面地揭示中药活性成分发挥药效的潜在分子机制,以及应对病毒多样化、复杂化的趋向。

综上所述,结合临床应用,通过网络药理学和分子对接技术,发现了三仁合剂发挥药效的潜在活性化合物槲皮素、木犀草素、黄芩素,以及治疗湿热型感冒的作用机制。鉴于网络药理学存在数据库采集信息不全面、未考虑实际化合物含量等问题,分析结果具有一定局限性。

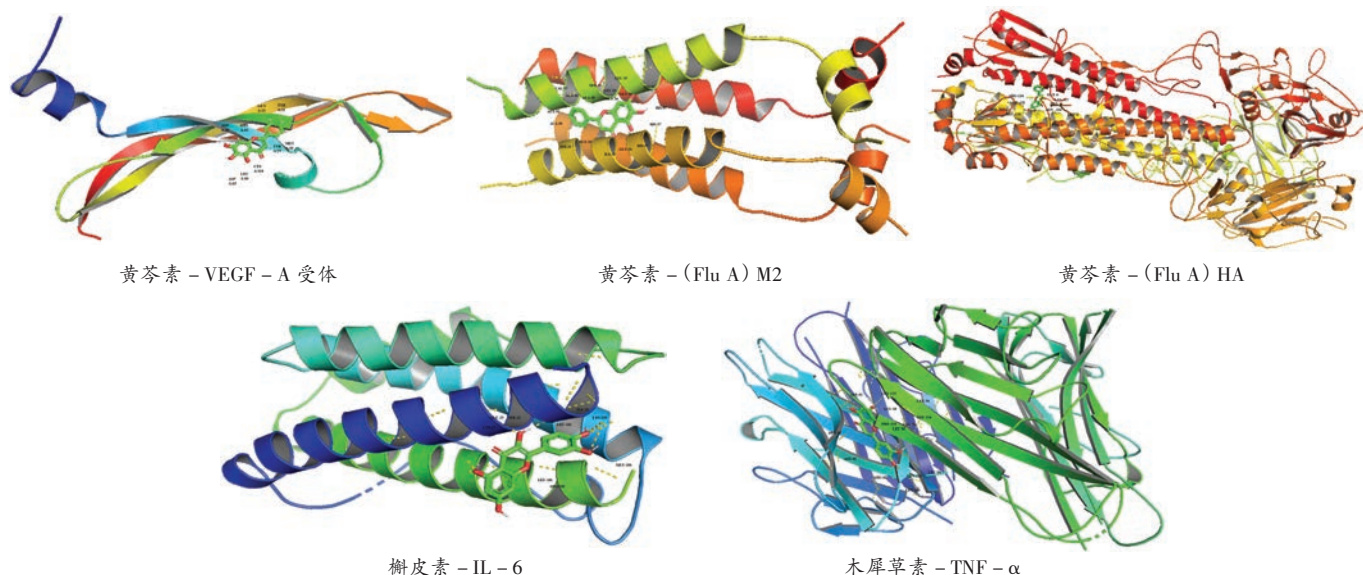


图 5 疾病相关靶点与槲皮素、木犀草素及黄芩素的分子对接模式

Fig. 5 Molecular docking patterns of disease-related targets with quercetin, luteolin and baicalein

表 2 三仁合剂中核心化合物及临床治疗药物与疾病相关靶点的结合亲和力

Tab. 2 The binding affinity of the core compounds in Sanren Mixture and clinical therapeutic drugs with disease-related targets

成分	名称	分子式	相对分子质量	CAS 号	TNF- α			IL-6			VEGF-A			(Flu A)M ₂			(Flu A)HA		
					相关病症	PBD ID	结合能 (kJ/mol)	相关病症	PBD ID	结合能 (kJ/mol)	相关病症	PBD ID	结合能 (kJ/mol)	相关病症	PBD ID	结合能 (kJ/mol)	相关病症	PBD ID	结合能 (kJ/mol)
槲皮素	quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.25	117-39-5	抗炎	2AZ5	-36.82	抗炎	1ALU	-28.03	抗炎	4KZN	-24.68	抗病毒	2RLF	-32.64	抗病毒	3EYM	-35.14
木犀草素	luteolin	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.25	491-70-3	抗炎	2AZ5	-37.24	抗炎	1ALU	-27.20	抗炎	4KZN	-24.26	抗病毒	2RLF	-35.98	抗病毒	3EYM	-36.82
黄芩素	baicalin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.25	491-67-8	抗炎	2AZ5	-34.72	抗炎	1ALU	-26.36	抗炎	4KZN	-26.36	抗病毒	2RLF	-36.40	抗病毒	3EYM	-38.91
利巴韦林	ribavirin	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₅	244.21	36791-04-5	抗炎	2AZ5	-26.78	抗炎	1ALU	-23.84	抗炎	4KZN	-21.76	抗病毒	2RLF	-30.12	抗病毒	3EYM	-26.36
奥司他韦	oseltamivir	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₄	312.41	196618-13-0	抗炎	2AZ5	-27.20	抗炎	1ALU	-21.76	抗炎	4KZN	-19.66	抗病毒	2RLF	-25.52	抗病毒	3EYM	-30.12

参考文献

- [1] 徐艳玲, 薛云丽, 张会红, 等. 疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染风热证随机对照双盲试验[J]. 中医杂志, 2015, 56(8): 676-679.
- [2] 宋 颖. 利巴韦林与热毒宁对急性上呼吸道感染患儿的临床疗效比较[J]. 抗感染药学, 2018, 15(3): 537-539.
- [3] 周 昕, 庄步辉, 左振素. 感冒的辨证论治[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(85): 248.
- [4] 张会永, 吴 威, 刘竞男, 等. 《温病条辨》中与新型冠状病毒肺炎临床表现相关条文病机和方药分析[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1455-1462.
- [5] 韦 嵩, 劳绍贤, 黄志新, 等. 湿热因素对大鼠胃黏膜水通道蛋白 3、4 基因表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(6): 34-36.
- [6] 赖鹏华, 单晓梅, 卢大为, 等. 三仁汤对湿热应激小鼠肺组织黏蛋白 5AC、水通道蛋白 1、水通道蛋白 5 表达的影响[J]. 中医杂志, 2017, 58(5): 410-413.
- [7] 万滢聪, 吴泽徐, 翁雪荣, 等. 三仁汤对脾胃湿热证小鼠 Aquaporin-3 的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2348-2350.
- [8] 文小敏, 谭永振. 三仁汤对脾胃湿热证、湿偏重证大鼠尿液中 AQP₂ 的影响[J]. 湖南中医杂志, 2008, 24(2): 91-93.
- [9] 曾庆福. 三仁汤加减治疗上呼吸道感染湿热证的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [10] 李 蔚, 徐健众, 杜 磊. 三仁汤加减方对上呼吸道感染患者免疫功能的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(1): 60-61.
- [11] 张彦琼, 李 梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 883-892.
- [12] 叶 霖, 李睿旻, 曾华武, 等. 基于整体观中药质量标志物的发现及研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4529-4537.
- [13] NAKAMURA N, HAYASAKA S, ZHANG XY, et al. Effects of baicalin, baicalein, and wogonin on interleukin-6 and interleukin-8 expression, and nuclear factor- κ B binding activities induced by interleukin-1 β in human retinal pigment epithelial cell line [J]. Exp Eye Res, 2003, 77(2): 195-202.
- [14] 吴纯伟, 路 丽, 梁生旺, 等. 药物靶标预测技术在中药网络药理学中的应用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3): 377-382.
- [15] 苏真真, 张新庄, 李 娜, 等. 利用网络药理学方法考察金振口服液抗呼吸道感染的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 165-171.
- [16] 姚运秀, 贺桢翔, 刘晓凤, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的抗病毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的潜在物质基础研究[J]. 中草药, 2020, 51(6): 1386-1396.
- [17] AHMED SS, RAMAKRISHNAN V. Systems biological approach of molecular descriptors connectivity: optimal descriptors for oral bioavailability prediction[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40654.
- [18] 蒋 鼎, 卓秦宇, 陈欣敏, 等. 京粤两地 SARS 中医药诊疗的启示——SARS 之十三年回眸[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1167-1169.
- [19] 魏文著, 阮永队. 甲型 H1N1 流感病因探讨[J]. 中医研究, 2010, 23(5): 7-9.
- [20] 任伟钰, 苏 敬, 刘永琦, 等. 全国各省区中医药治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的诊疗方案分析[J]. 中草药, 2020, 51(5): 1139-1146.
- [21] WAN LQ, TAN Y, JIANG M, et al. The prognostic impact of traditional Chinese medicine monomers on tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2019, 17(10): 729-737.
- [22] 刘鑫旭, 吴嘉瑞, 蔺梦娟, 等. 基于网络药理学的吴茱萸汤作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 203-210.
- [23] 王 芳, 辛 策, 宋 梦, 等. 化合物 4 h 对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞炎症的抑制作用及机制研究[J]. 中国药师, 2020, 23(4): 620-623.
- [24] 唐雪春, 彭胜权. 呼吸道感染与湿的相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(10): 39-40.
- [25] XU XD, WANG HL, LIU SS, et al. TP53-dependent autophagy links the ATR-CHEK1 axis activation to proinflammatory VEGFA production in human bronchial epithelial cells exposed to fine particulate matter (PM_{2.5}) [J]. Autophagy, 2016, 12(10): 1832-1848.
- [26] 于瑞杰, 刘灿坤. 滑石不同炮制法成分含量比较[J]. 中成药, 1991, 13(10): 17.
- [27] 史 洋, 刘 峰, 杨东花, 等. 淡竹叶药效物质基础研究进展[J]. 中国现代中药, 2014, 16(7): 597-600.

(收稿日期: 2020-11-01; 修回日期: 2021-03-18)