

基于动物实验结合网络药理学及分子对接技术探讨麦冬止咳化痰作用及机制

张沛沛^{1,2}, 崔名杨^{1,3}, 郑永哲¹, 申 玥¹, 才 谦³, 曾克武¹, 屠鹏飞^{1*}

1. 北京大学 药学院 天然药物及仿生药物全国重点实验室, 北京 100191

2. 中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 211198

3. 辽宁中医药大学 药学院, 辽宁 沈阳 116600

摘要: **目的** 通过动物模型观察麦冬各部位提取物止咳化痰作用, 并结合网络药理学与分子对接技术探讨其作用机制。 **方法** 分离制备麦冬总提取物、总黄酮、总多糖及总皂苷部位。采用氨水引咳小鼠模型观察各提取物 ($120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 止咳活性 (咳嗽次数及咳嗽潜伏期); 气管酚红排泄实验检测祛痰效果。结合网络药理学分析: 1) 通过公共数据库 (BATMAN-TCM 等) 和 Swiss-ADME 药动学参数筛选确定麦冬化学成分; 2) 使用 SwissTargetPrediction 预测潜在靶点; 3) 从 GeneCards、OMIM 等数据库中收集疾病靶点 (“咳嗽” / “咳痰”)。通过基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析确定关键通路, 并利用 AutoDock Vina 分子对接验证关键靶点。 **结果** 与对照组比较, 麦冬各部位提取物显著减少咳嗽次数、延长咳嗽潜伏期, 增加酚红排量 ($P < 0.001$)。网络药理学筛选出 122 个活性成分和 384 个作用靶点, 其中 80 个与止咳祛痰相关。通路富集显示 PI3K/Akt/mTOR 为潜在核心信号通路, HSP90AB1 和 BRAF 可能为关键调控靶点。 **结论** 首次整合动物实验、网络药理学和分子对接技术, 揭示麦冬止咳化痰的多组分协同作用, 其机制可能涉及 PI3K/Akt/mTOR 通路调控。 **关键词:** 麦冬; 止咳化痰; 药效物质; 分子对接; 分子机制; PI3K/Akt/mTOR 通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)11-3151-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.010

Antitussive and expectorant effect of *Ophiopogon japonicus* based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Peipei^{1,2}, CUI Mingyang^{1,3}, ZHENG Yongzhe¹, SHEN Yue¹, CAI Qian³, ZENG Kewu¹, TU Pengfei¹

1. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

2. School of Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

3. School of Chinese Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 116600, China

Abstract: **Objective** To investigate the antitussive and expectorant effects of *Ophiopogon japonicus* extracts using animal models, and to elucidate the mechanism of action through an integrated approach combining network pharmacology and molecular docking. **Methods** Total extracts and bioactive fractions (flavonoids, polysaccharides, saponins) were isolated from *O. japonicus*. Antitussive activity was evaluated via ammonia-induced cough model (quantifying cough frequency and latency), while expectorant efficacy was assessed through tracheal phenol red excretion. Network pharmacology analysis was performed by: 1) Identifying *O. japonicus* chemical constituents through public databases (BATMAN-TCM) and Swiss-ADME pharmacokinetic screening; 2) Predicting potential targets using SwissTargetPrediction; 3) Collecting disease targets (cough/expectoration) from databases GeneCards and OMIM. Key pathways were identified through GO/KEGG enrichment analysis, with critical targets validated by AutoDock Vina molecular docking. **Results** The extracts of all parts of *O. japonicus* significantly reduced the number of coughs, prolonged the latency period, and increased phenol red excretion. Network pharmacological screening identified 122 active ingredients and 384 targets. Of note, 80 targets were identified as being associated with cough and expectorant properties. Pathway enrichment analysis identified the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway as a potentially key regulator, with HSP90AB1 and BRAF as significant targets for regulation. **Conclusion** The animal experiments were integrated with network pharmacology and molecular docking techniques to

收稿日期: 2025-04-07

基金项目: 四川省中医药科技产业创新团队专项课题项目 (2022C002)

作者简介: 张沛沛, 女, 博士在读, 主要从事中药活性成分与新药研究。E-mail: 3123024135@stu.cpu.edu.cn

*通信作者: 屠鹏飞, 男, 教授, 主要从事中药活性成分与新药研究。E-mail: pengfeitu@bjmu.edu.cn

elucidate the multicomponent synergistic effects of *O. japonicus* in alleviating cough and promoting expectoration. The underlying mechanism may involve regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway.

Key words: *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl.; antitussive and expectorant effect; active substance; molecular docking; molecular mechanism; PI3K/Akt/mTOR pathway

“咳嗽”在中医体系最早的系统性论述出自《素问·咳论》，直至金代刘河间所著《素问病机气宜保命集》中首次区分：无痰有声者为咳，无声有痰为嗽，有痰有声称之为咳嗽，是肺气损伤与脾湿并存所致^[1-2]。在后世医家逐步发展完善下，将咳嗽根据外邪分为了风寒、风热、风燥咳嗽等多种类型^[3]。而现代医学则强调气道炎症和黏液分泌的病理机制^[4]。对于病因的追溯，二者有相似的认识：一是由细菌、病毒等病原体感染所引起；二是由异物、物理或化学性刺激所引起；三是由于过敏或某些其他疾病。现代医学研究表明，呼吸道及心血管疾病，甚至是中枢神经系统的问题都有可能造成咳嗽^[5]。

传统中药因其悠久的历史 and 独特的药理作用而被广泛应用于呼吸系统疾病的治疗。麦冬是百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl. 的干燥块根，具有养阴生津、润肺清心的功效，归心、肺、胃经，主治肺燥干咳、阴虚癆嗽、喉痹咽痛等^[6]，始载于《神农本草经》^[7]。现代研究表明其主要成分为甾体皂苷类、高异黄酮类及多糖类^[8-9]，在呼吸系统、心脑血管系统等疾病领域应用广泛^[7]。临床上常以复方形式应用，如麦门冬汤、沙参麦冬汤等，用于治疗肺纤维化、慢性咳嗽、肺炎等疾病，疗效显著^[10-13]。麦冬止咳化痰机制研究发现，麦冬皂苷 D 能通过抑制乙酰胆碱的去极化作用，选择性激活 K⁺通道，降低副交感神经对气道功能的控制。麦冬皂苷 D 还能抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路减少大气细颗粒物对肺泡上皮细胞的氧化损伤。此外，麦冬皂苷 D 也可以抑制脂多糖(LPS)介导的人肺上皮细胞炎症和氧化损伤^[14-17]。

网络药理学是一种新兴的多学科交叉研究方法，通过构建“药物-靶点-疾病”网络，系统分析药物的作用机制。这种方法为传统中药的现代化研究提供了新的思路和方法，尤其在揭示中药复方的药效物质和作用机制方面具有重要意义^[18-19]。由于目前麦冬止咳祛痰的机制研究多集中于单一成分，对其多组分协同作用的机制研究缺乏，难以反映麦冬的整体作用，因此迫切需要完善对其更多活性成分的挖掘及其机制的深入探索。本研究旨在通过动物实验结合分子对接和网络药理学的模式，探讨麦冬

止咳化痰的潜在活性成分类型，初步预测活性化合物及其相互作用的疾病靶点，并推测影响的生物过程及参与的信号通路，为深入开展麦冬止咳化痰的活性成分及作用机制研究提供参考。

1 材料

1.1 药品

麦冬于 2019 年 4 月采收自四川省绵阳市三台县花园镇麦冬种植基地，经北京大学屠鹏飞教授鉴定为百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L.f.) Ker-Gawl. 的须根。氢溴酸右美沙芬片（石家庄以岭药业股份有限公司，批号 A2202002），盐酸氨溴索分散片（仁和药业股份有限公司，批号 2424127）。

1.2 试剂

酚红（北京伊诺凯科技有限公司，货号 23859B，GR），氨水（北京市通广精细化工公司，货号 109031-500ML，26%），0.9%氯化钠溶液（Biosharp，货号 BL158A），氢氧化钠（北京市通广精细化工公司，货号 109026-500G，AR）。

1.3 仪器

YLS-8A 多功能诱咳引喘仪（济南益延科技发展有限公司）；Infinite E PLEX 酶标仪（TECAN 帝肯奥地利有限责任公司）；HyperQuant 三重四极杆质谱仪（山东英盛生物技术有限公司）；LC-16 高效液相色谱仪（日本岛津公司）。

1.4 动物

C57BL/6 小鼠，体质量（20±2）g，雌雄各 60 只，购自北京大学医学部实验动物中心，许可证号：SYXK（京）2016-0041，动物实验经北京大学医学部实验动物科研伦理委员会批准，批号 DLASBD0194。小鼠适应性饲养 7 d，自由摄食和饮水，温度 20~24℃，自由光照 12 h，相对湿度 45%~55%，定时通风换气。

2 方法

2.1 麦冬各部位的制备

2.1.1 麦冬各部位提取分离 将麦冬饮片粉碎成粗粉，依次用 10 倍量 90%乙醇浸泡 1 h，回流提取 2 次，每次 1.5 h，合并提取液，减压浓缩，收集浓缩液及药渣用于进一步分离。

（1）总提取物：取部分所得浓缩液进行冷冻干

燥即为麦冬总提取物。

(2) 总多糖: 所得药渣挥干乙醇后, 加 10 倍水煎煮提取 2 次, 每次 1 h, 合并水煎液, 减压浓缩后加无水乙醇至含醇量达 80%, 沉淀, 收集沉淀并干燥即为麦冬总多糖。取部分所得浓缩液过 D101 大孔吸附树脂, 依次采用水→40%乙醇→80%乙醇洗脱。

(3) 总黄酮: 收集 40%乙醇洗脱液浓缩后干燥即为麦冬总黄酮。

(4) 总皂苷: 收集 80%乙醇洗脱液浓缩干燥即为麦冬总皂苷。

2.1.2 麦冬各部位成分分析及质量控制 采用三重四极杆质谱仪及高效液相色谱仪, 色谱柱为 Hypersil GOLDTMVANQUISH (100 mm×2.1 mm,

1.9 μm), 柱温 28 °C; 体积流量为 0.3 mL·min⁻¹; 进样量 1 μL。阳离子模式流动相 A: 0.1%甲酸溶液, 流动相 B: 甲醇; 梯度洗脱程序: 0~15 min, 50%→100% B; 15~30 min, 100% B; 阴离子模式流动相 A: 0.1%甲酸铵水溶液, 流动相 B: 甲醇; 梯度洗脱程序: 0~15 min, 50%→100% B; 15~30 min, 100% B。

按照以上色谱条件测定麦冬总提取物、麦冬总黄酮、麦冬总皂苷中指标成分的含量。见表 1。

利用紫外分光光度法对麦冬进行相应部位总黄酮、总皂苷及总多糖含量测定。结果麦冬总提取物中总多糖、总皂苷和总黄酮质量分数分别为 50.3%、4.28%和 0.098%, 麦冬总多糖中总多糖质量分数为 52.79%, 麦冬总皂苷中总皂苷质量分数为 27.75%, 麦冬总黄酮中总黄酮质量分数为 5.7%。

表 1 麦冬各部位指标成分含量

Table 1 Content of key components in each part of *O. japonicus*

化合物	质量分数/%		
	总黄酮	总提取物	总皂苷
鲁斯可皂苷元	0.002 00	0.000 15	0.002 76
麦冬高黄酮 C	0.000 00	0.000 00	0.347 00
甲基麦冬高黄酮 A	2.835 37	0.199 64	0.224 99
麦冬皂苷 C	0.000 00	0.235 42	1.540 44
3-O-α-L-鼠李糖-(1→2)-β-葡萄糖麦冬苷元	2.061 04	0.192 82	1.197 74
14-羟基麦冬皂苷 C	0.026 61	0.077 87	3.358 97
薯蓣皂苷	0.000 00	0.000 17	0.000 97
麦冬皂苷 D	0.069 11	0.080 51	2.812 07
山麦冬皂苷 B	0.000 00	0.000 63	0.017 84
甲基麦冬黄烷酮 B	0.257 34	0.022 23	0.007 10
短葶山麦冬皂苷 C	0.029 79	0.002 06	0.000 49
麦冬皂苷 D'	0.079 38	0.088 07	3.510 96

2.2 小鼠氨水引咳实验

采用 C57BL/6J 雌鼠, 将小鼠随机分为对照组、右美沙芬组 (30 mg·kg⁻¹)、麦冬总提取物组 (120 mg·kg⁻¹)、麦冬总多糖组 (120 mg·kg⁻¹)、麦冬总黄酮组 (120 mg·kg⁻¹)、麦冬总皂苷组 (120 mg·kg⁻¹)。每组 10 只, 各组 ig 给药 7 d, ig 体积为 0.01 mL·g⁻¹。末次给药 1 h 后将小鼠放于多功能诱咳引喘仪内, 用 28%氨水雾化引咳 30 s, 观察并记录小鼠咳嗽潜伏期以及 3 min 内咳嗽次数。

2.3 小鼠气管酚红排泌实验

将 C57BL/6J 雄鼠随机分为对照组、盐酸氨溴索组 (15 mg·kg⁻¹)、麦冬总提取物组 (120 mg·kg⁻¹)、麦冬总多糖组 (120 mg·kg⁻¹)、麦冬总黄酮组 (120 mg·kg⁻¹)、

麦冬总皂苷组 (120 mg·kg⁻¹)。每组 10 只, 各组 ig 给药 7 d, ig 体积为 0.01 mL·g⁻¹。末次给药后 30 min, 小鼠 ip 注射 1.25%酚红混悬液 (溶于 0.9%氯化钠溶液), 注射体积为 0.04 mL·g⁻¹。注射酚红 30 min 后, 所有小鼠均在不损伤气管的情况下通过脱颈椎处死。沿正中线切开颈部皮肤, 钝性分离颌下腺使气管暴露, 将甲状软骨以下的一段气管剪下, 每只取相同长度, 放入 500 μL NaOH 溶液 (1 mL 1 mol·L⁻¹ NaOH+15 mL 0.9%氯化钠溶液) 中, 超声 10 min 后以 12 000 r·min⁻¹ 离心 5 min 得到气管灌洗液, 于 570 nm 处测吸光度 (A) 值。

2.4 麦冬成分筛选及成分靶点预测

通过调研结合 BATMAN-TCM (<http://bionet>).

ncpsb.org.cn/batman-tcm/#/search)、ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/Index/index.html>)、YATCM (<http://cadd.pharmacy.nankai.edu.cn/yatcm/search>)、Herb (<http://herb.ac.cn>) 数据库进行成分筛选。比较 4 个数据库中所得成分, 出现 3 次及以上者纳入, 将筛选所得成分导入 Swiss-ADME 网站 (<http://www.swissadme.ch/index.php>) 进行药动学及类药性筛选, 选择口服利用度高且类药性满足至少通过 2 项者纳入, 最终得到 27 个成分。通过 SwissTargetPrediction (<http://www.swiss.targetprediction.ch>) 网站预测以上成分靶点, 筛选标准为预测 Probability>0.1, 得到可纳入的 20 个成分及其对应靶点群, 通过 Uniprot 将蛋白名转换为对应的基因名, 后文出现的靶点都以基因名表示。

2.5 止咳化痰靶点收集及成分-疾病共同靶点获取

采用 DRUGBANK (<https://go.drugbank.com>)、DiGSeE (<http://210.107.182.61/geneSearch>)、OMIM (<https://www.omim.org>)、GeneCards (<https://www.genecards.org>), 根据 Relevance score 取 2 次中位数后所得靶点、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 数据库获取咳嗽 (cough) 和咳痰 (expectoration) 的疾病相关靶点共 1 161 个。将以上所得疾病靶点与成分靶点相映射, 得到麦冬止咳化痰作用的靶点, 通过 Uniprot 网站将其转化为统一的基因名, 后文出现的靶点都以基因名表示。采用 jvenn (<https://jvenn.toulouse.inrae.fr/app/example.html>) 平台比对麦冬成分靶点与咳嗽咳痰相关靶点, 提取二者交集靶点并绘制 Venn 图。

2.6 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析

将提取出的交集靶点认定为麦冬止咳化痰作用靶点基因, 采用 STRING (<https://cn.string-db.org>) 数据分析平台, 建立麦冬止咳化痰的靶点 PPI 网络。进一步通过 Cytoscape 的插件 Cyto NCA, 设定大于各项参数的中位数值为标准, 重复 2 次该操作逐步筛选出 PPI 网络中的关键靶点。

2.7 基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将麦冬止咳化痰作用靶点基因键入至 Metascape 数据库, 设定显著性水平为 $P<0.01$, 利用分析平台进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。对获得数据进行可视化分析, 使用微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 将结果转化为热图和气泡图的形式, 以揭示麦冬止咳化痰潜在的

作用机制, 并挖掘相关基因在生物过程 (BP)、分子功能 (CC)、细胞组分 (MF) 以及信号通路的参与。

2.8 麦冬止咳化痰作用核心靶点分子对接模拟验证

综合分析各成分的数据库收录情况、ADME 评分、靶点预测评分及数量后选取 4 个成分, 在 Pub Chem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 数据库中下载 3D 结构。Uniprot (<https://www.uniprot.org>) 数据库、PDB (<https://www.rcsb.org>) 数据库中检索下载 PPI 网络关键基因的蛋白结构。分别采用 Chem3D 和 Pymol 软件预处理大分子和小分子配体, 包括加氢、去水等, 然后采用 Autodock 软件对接操作, 设置对接 50 次, 最后将结合能最小的 6 种对接组合情况通过 Pymol 可视化呈现。

2.9 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计意义由 IBM SPSS Statistics 25 软件的单因素方差分析确定。方差齐性采用 Levene 检验, 若齐性则用 LSD 法, 否则采用 Tamhane's T3。 $P<0.05$ 的结果被视为组间存在显著统计学差异。

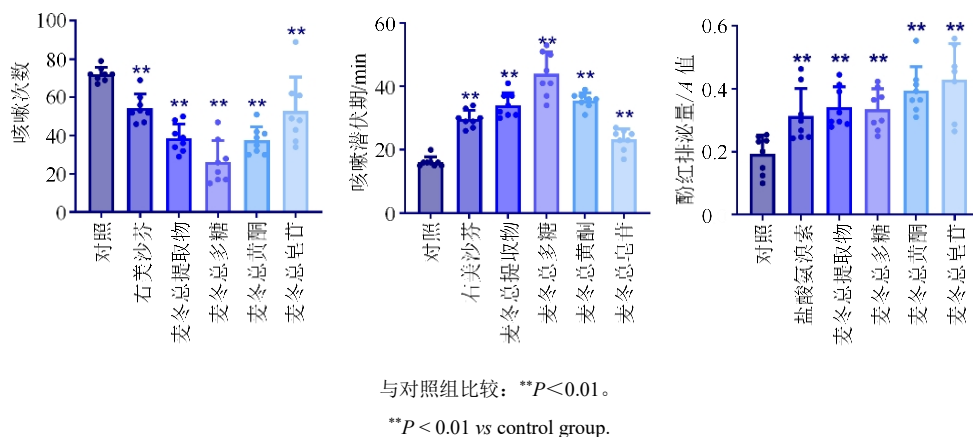
3 结果

3.1 麦冬各部位对氨水引咳小鼠咳嗽潜伏期及咳嗽次数的影响

氨水是一种具有强烈刺激性的化学物质, 能够刺激呼吸道黏膜, 引发咳嗽反射。通过氨水引咳模型, 可以模拟咳嗽的发生过程, 研究咳嗽反射的神经机制和气道感受器的激活^[20-21]。结果显示, 与对照组相比, 右美沙芬组 3 min 内咳嗽次数显著降低 ($P<0.01$), 咳嗽潜伏期明显延长 ($P<0.01$)。麦冬总提取物、总多糖、总黄酮和总皂苷组 3 min 内咳嗽次数显著降低 ($P<0.01$), 且咳嗽潜伏期也显著延长 ($P<0.01$)。其中总多糖组相比模型组咳嗽次数降低了 63.72%, 总提取物、总多糖、总黄酮咳嗽潜伏期延长了 111.63%、172.87%和 120.93%。见图 1。

3.2 麦冬各部位对小鼠气管酚红排泄量的影响

酚红是一种常用的示踪剂, 能够被呼吸道黏膜吸收并随痰液排出。通过检测酚红的排泄量, 可以间接反映呼吸道分泌物的排出情况, 从而评估药物的祛痰效果^[22-23]。与对照组相比, 盐酸氨溴索显著增加小鼠气管的酚红排泄量 ($P<0.01$), 麦冬总提取物、总多糖、总黄酮及总皂苷同样显著增加小鼠气管的酚红排泄量 ($P<0.01$), 其中总黄酮和总皂苷组相比模型组增加了 104.60%和 121.99%。见图 1。

图 1 麦冬各部位止咳化痰作用评价 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)Fig. 1 Evaluation of cough-relieving and phlegm-reducing effects of *O. japonicus* ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

3.3 麦冬成分和疾病靶点的筛选

通过系统检索 BATMAN-TCM、Herb、ETCM、YATCM 数据库, 分别得到了 78、55、51 和 46 个成分(图 2-A), 进一步筛选出麦冬的潜在活性成分 39 个。利用 Swiss-ADME 网站进一步完善药动学及类药性筛选, 并补充文献调研及麦冬各部位成分分析所得的 3 个成分后共获得 27 个成分(表 2)。对预测失败和评分较低的成分进行舍弃后最终得到 20 个成分及对应的药物靶点 384 个, 其中 6 个成分(MD1、MD2、MD15、MD25、MD26、MD27, 见表 2)与麦冬各部位成分分析中关键成分重合。成分对应的靶点主要涉及 CDK1、HSP90AB1、KIT、SRC 等。

采用 DRUGBANK、DiGSeE、OMIM、GeneCards 和 TTD 数据库(图 2-B)获取咳嗽(cough)和咳痰(expectoration)的疾病相关靶点分别为 73、22、301、846 和 17 个, 其中 GeneCards 所获取的靶点为根据 Relevance score 取 2 次大于中位数所得的靶点, 最终统计所预测的疾病靶点共 1 161 个。将以上所得疾病靶点与成分靶点相映射, 得到交集靶点 80 个, Venn 图见图 2-C。

3.4 麦冬止咳化痰相关网络构建与分析

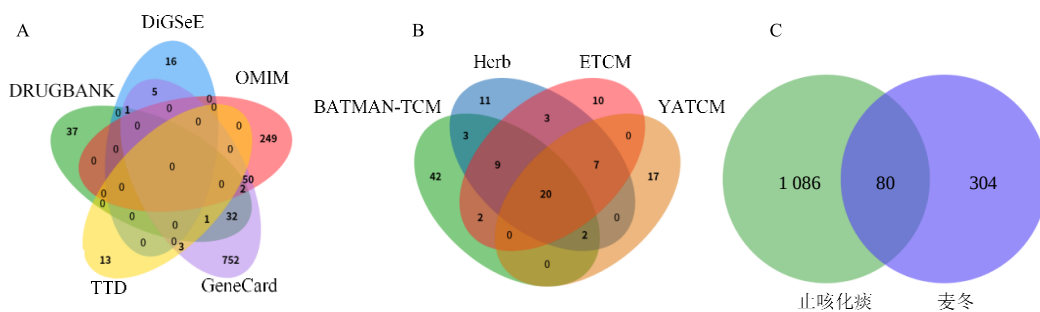
3.4.1 麦冬成分-靶点网络 根据“3.3”项下筛选得到的麦冬成分及其对应的靶点构建麦冬成分调控网络(图 3), 共包含 404 个节点(包括药物成分和靶点), 927 条边(表示药物成分与靶点的相互作用)。紫色代表成分, 节点大小及顺序根据 degree 排列; 黄色(1)、粉色(2), 橙色(3~4)及绿色(≥ 5)代表根据 degree 从小到大的靶点基因。

表 2 麦冬止咳化痰关键成分

Table 2 Key compounds for cough-relieving and phlegm-reducing action of *O. japonicus*

编号	化合物名称
MD1	鲁斯可皂苷元
MD2	麦冬高黄酮 C
MD3	麦冬黄烷酮 F
MD4	麦冬黄烷酮 E
MD5	麦冬黄烷酮 D
MD6	麦冬黄烷酮 C
MD7	<i>N</i> -反式阿魏酰酪胺
MD8	<i>N</i> -对香豆酰酪胺
MD9	甲基麦冬高黄酮 B
MD13	6-醛基异麦冬黄酮 A
MD15	5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(4'-羟基-3',5'-二甲氧基苄基)色满-4-酮
MD16	地衣酚
MD17	麦冬高异黄酮 A
MD18	麦冬二氢高异黄酮 B
MD19	麦冬二氢高异黄酮 A
MD20	异麦冬黄烷酮 A
MD22	2'-羟甲基麦冬黄烷酮 A
MD25	山麦冬皂苷 B
MD26	麦冬皂苷 D
MD27	甲基麦冬黄烷酮 B

选取成分靶点与疾病靶点的交集, 作为麦冬止咳化痰作用的潜在靶点基因。通过网络分析发现, AKT、HSP90AB1、MTOR 等靶点在药物作用中占据核心地位, 可能是药物发挥药效的关键靶点。



A-麦冬成分韦恩图; B-止咳化痰疾病靶点韦恩图; C-疾病-成分靶点 Venn 图。

A-Venn of *O. japonicus* components; B-targeted Venn diagram for cough and phlegm resolving diseases; C-disease component target Venn diagram.

图2 麦冬成分与疾病靶点收集和筛选

Fig. 2 *O. japonicus* components and disease target collection and screening

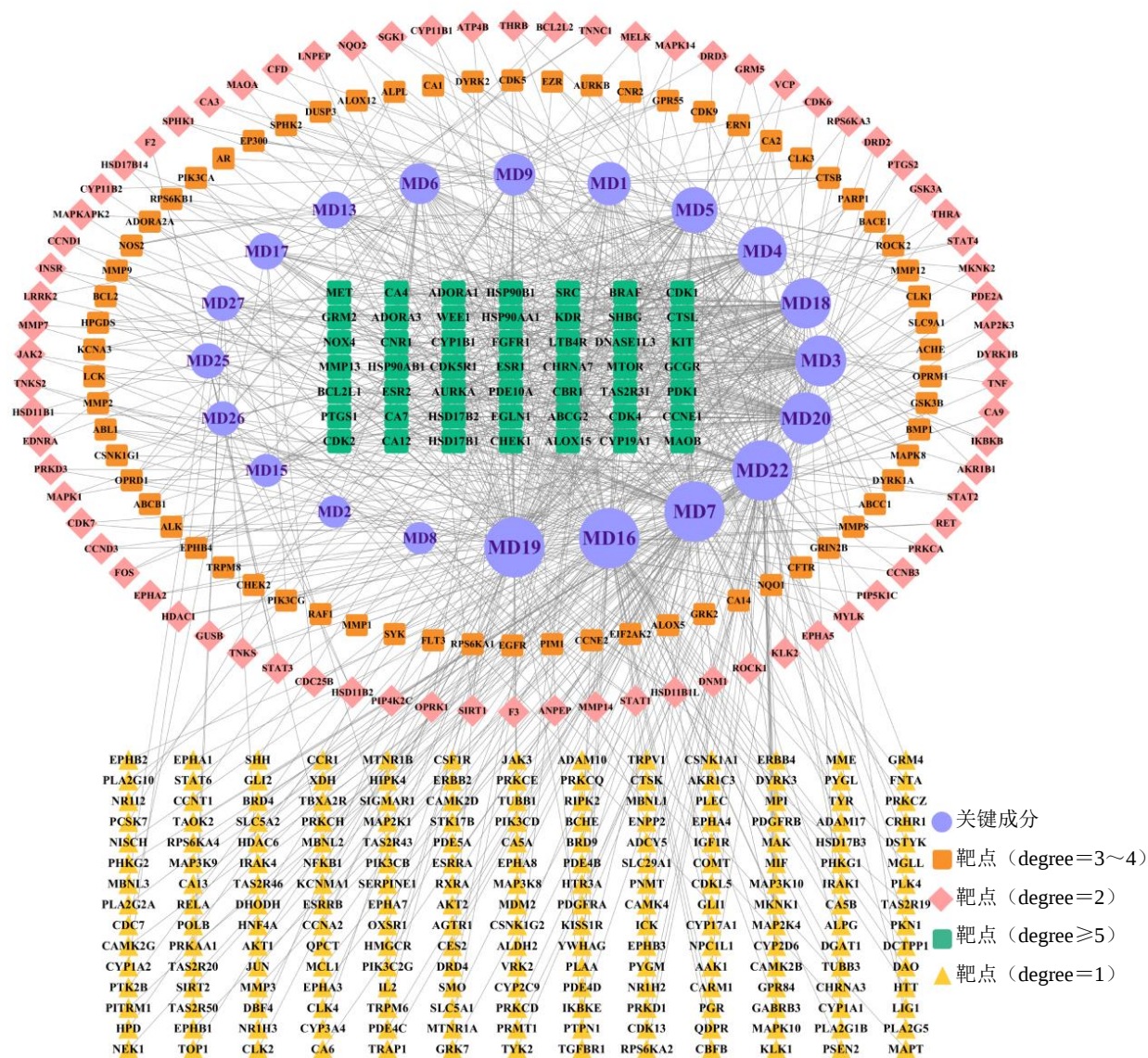


图3 麦冬成分-靶点调控网络

Fig. 3 Target modulation network of *O. japonicus* components

3.4.2 基于麦冬止咳化痰靶点的 PPI 网络 基于 STRING 数据库, 利用麦冬止咳化痰作用的潜在靶点构建了 PPI 网络。通过分析网络的拓扑结构, 逐步筛选出 11 个关键靶点 (图 4), 分别是 AKT1、BCL2、BRAF、CCND1、EGFR、HSP90AB1、JUN、MDM2、mTOR、NFKB1、SRC, 这些靶点在疾病发生和发展中可能发挥重要作用。例如, AKT1 和 mTOR 在多个信号通路中具有关键调控作用。已有研究表明, 有药物可以通过抑制 PI3K/AKT1/mTOR 信号通路, 改善咳嗽变异性哮喘大鼠的气道高反应性和气道重塑^[24]; HSP90AB1 作为分子伴侣与禽传染性支气管炎病毒 (IBV) S1 蛋白互作, 可能通过稳定炎症相关蛋白调节病毒吸附宿主细胞, 加剧气道反应^[25]。此外, HSP90AB1 被发现能够通过 PI3K/Akt/mTOR 通路参与调节细胞炎症和自噬^[26]。BRAF 是 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路的关键组成部分, 其突变导致该通路过度激活而成为非小细胞肺癌的驱动因子, 促进肿瘤细胞的增殖和存活^[27]。显然, 筛选得到的关键靶点在麦冬止咳化痰机制中

有较大的参与潜力。

3.5 麦冬止咳化痰关键靶点的功能与通路富集分析

3.5.1 GO 富集分析 将交集得到的靶点基因提交至 Metascope 数据分析平台, 对筛选出的靶点进行 GO 富集分析, 结果 (图 5) 显示这些靶点主要富集在磷代谢过程的正向调节 (positive regulation of phosphorus metabolic process)、蛋白质磷酸化 (protein phosphorylation)、蛋白质修饰过程 (positive regulation of protein modification process) 和转移酶活性的正调节 (positive regulation of transferase activity), 表明麦冬可能通过调节这些生物过程发挥其药理作用。

3.5.2 KEGG 通路富集分析 KEGG 通路富集分析 (图 6) 表明, 麦冬止咳化痰的潜在靶点涉及内分泌抵抗、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路与癌症信号通路等。据报道, PI3K-Akt 信号通路的激活可以调控炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 和黏液分泌相关基因 (如 MUC5AC) 的表达, 加重气道炎症, 调控 mTOR 信号通路, 影

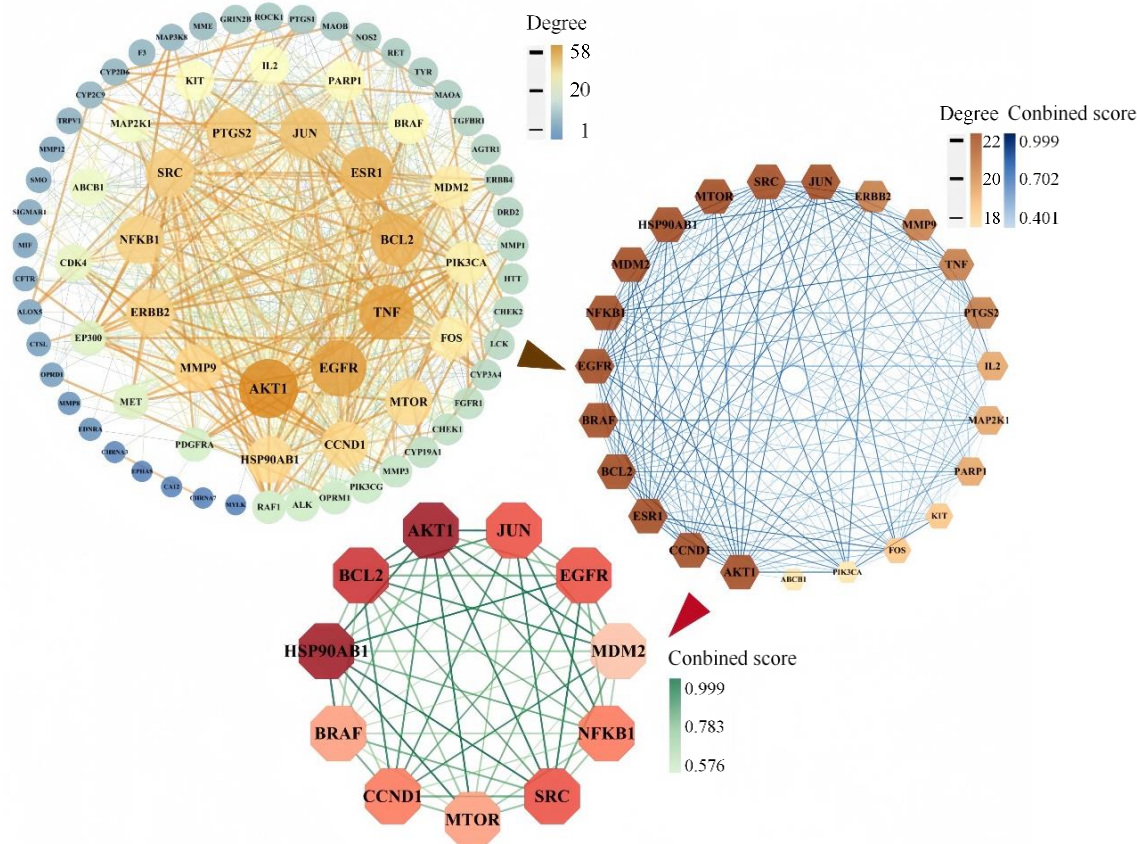


图 4 麦冬止咳化痰作用靶点 PPI 网络构建及关键靶点筛选

Fig. 4 Construction of PPI network and screening of key targets for cough-relieving and phlegm-reducing action of *O. japonicus*

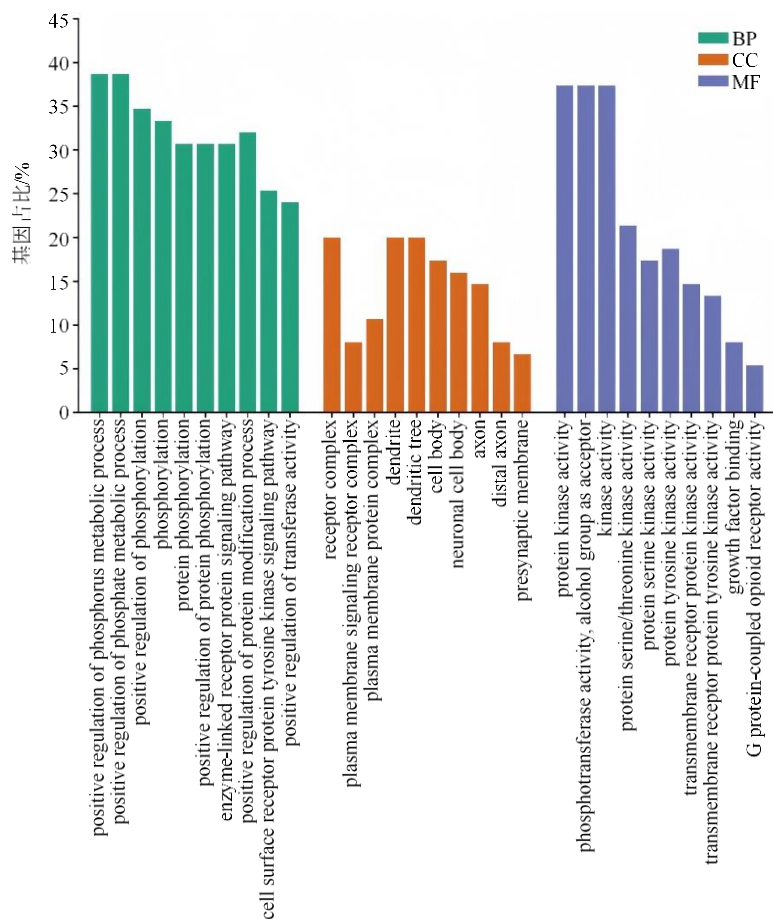


图 5 麦冬止咳化痰作用靶点的 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis of key targets for cough-relieving and phlegm-reducing action of *O. japonicus*

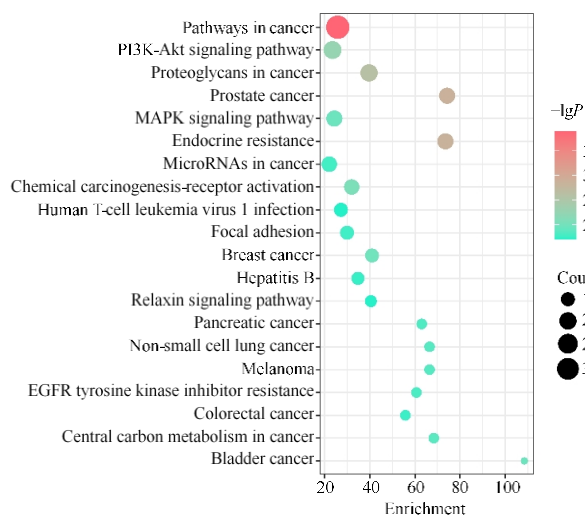


图 6 麦冬止咳化痰作用靶点的 KEGG 富集分析

Fig. 6 KEGG enrichment analysis of key targets for cough-relieving and phlegm-reducing action of *O. japonicus*

响气道上皮细胞的黏液分泌，与麦冬黄酮类成分的止咳作用密切相关；通过抑制 JAK-STAT 信号通路，可以减少炎症因子（如 IL-6、IL-17）的释放，从而

缓解咳嗽和痰液分泌^[28-31]。更有研究报道靶向 PTPN23-PI3KC2 α -Akt 轴，能抑制 BRAF 突变肿瘤，提高对 BRAF 抑制剂的敏感性^[32]。这表明类似机制

可能在呼吸道疾病中也存在,提示麦冬的止咳化痰作用可能与减少气道炎症、调节自噬、影响黏液分泌有关。这些通路在疾病的发病机制中具有重要作用,进一步揭示了麦冬止咳化痰的作用机制。

3.6 分子对接验证

对这 11 个关键靶点与麦冬中的活性成分麦冬黄烷酮 F、麦冬黄烷酮 E、麦冬黄烷酮 D 与 *N*-trans-feruloyltyramine (MD3、MD4、MD5、MD7) 进行分子对接实验,选取结合能最低的 6 种活性成分与靶点的组合。结果显示,MTOR-MD5、HSP90AB1-MD5、BRAF-MD5、MTOR-MD3、HSP90AB1-MD4、AKT1-MD7 具有良好的结合亲和力,结合能分别为 -30.13 、 -26.77 、 -26.15 、 -25.14 、 -24.68 、 -24.39 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (表 3)。MTOR 与 MD5: 在氨基酸残基 THR-183、LYS-2091、LYS-184 和 ARG-2087 处形成氢键,键长分别为 3.0、2.5、2.1、2.6 Å (1 Å=0.1 nm)。HSP90AB1 和 MD5: 在氨基酸残基 GLN-23 处形成 2 个氢键,键长为 2.0、2.1 Å。BRAF 和 MD5: 在氨基酸残基 TRP-531 处形成氢键,键长为 2.0 Å 和 1.8 Å。MTOR 和 MD3: 在氨基酸残基 LYS-209、ARG-208、LYS-184 和 ARG-2087 处形成氢键,键长分别为 2.1、2.4 Å 和 2.8、2.4 Å 和 2.3、2.2 Å。HSP90AB1 和 MD4: 在氨基酸残基 GLY-108 处形

成氢键,键长为 2.1 Å。AKT1 和 MD7: 在氨基酸残基 GLN-79、LEU-78、ALA-58、GLU-114 处形成氢键,键长分别为 1.9、2.6、1.7、2.6 Å。以上结合能均小于 -20.9 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,氢键距离均在 1~3 Å,说明受体与配体能够自发结合,且具有较强的结合活性,表明这些成分可能通过与靶点的直接相互作用发挥药效,部分分子对接结果见图 7。

表 3 麦冬止咳化痰关键成分及靶点的分子对接结果

Table 3 Molecular docking results of key targets and components for cough-relieving and phlegm-reducing action of *O. japonicus*

靶点	结合能/ $(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$			
	MD3	MD4	MD5	MD7
AKT1	-20.87	-22.08	-19.90	-24.39
BCL2	-19.90	-20.36	-21.91	-16.34
BRAF	-19.78	-20.41	-26.15	-14.83
CCND1	-22.37	-20.11	-23.55	-19.19
EGFR	-18.60	-15.38	-17.98	-13.58
HSP90AB1	-21.54	-24.68	-26.77	-21.16
JUN	-14.79	-13.91	-15.71	-13.37
MDM2	-13.11	-14.87	-17.93	-13.20
MTOR	-25.14	-19.36	-30.13	-22.50
NFKB1	-19.90	-20.74	-23.72	-16.05
SRC	-23.80	-21.41	-24.85	-18.14

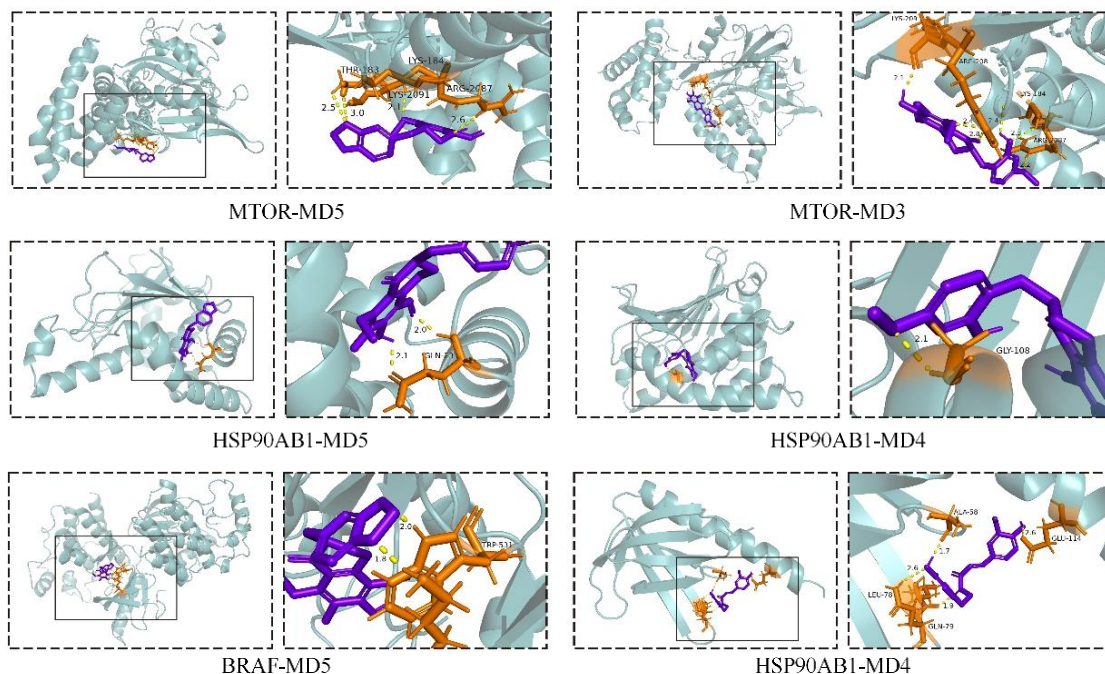


图 7 麦冬止咳化痰关键成分及靶点的分子对接可视化结果

Fig. 7 Visualization of molecular docking results of key targets and components for cough-relieving and phlegm-reducing action of *O. japonicus*

4 讨论

麦冬以其滋阴润肺功效广泛应用于止咳方剂以及现代临床呼吸系统各类疾病治疗。通过制备麦冬总提取物、总多糖、总黄酮及总皂苷,结合氨水引咳模型和酚红排泌实验,探究麦冬镇咳祛痰的关键活性成分类型。需要说明的是:有研究发现雄鼠对氨水引咳刺激的敏感性差异较大,雌鼠的组内一致性相对较好^[33],这与前期的预试验结论一致。因此,虽然目前文献报道氨水引咳法实验结果在性别间无显著差异,但本研究基于数据稳定性的考虑,采用雌鼠进行实验。结果显示,各部位在镇咳和祛痰 2 种疾病模型中表现并不完全一致,如多糖部位的镇咳效果最为显著,总提取物与总黄酮部位也具有明显的止咳作用,总皂苷的表现则相对较弱;而在祛痰实验中,总皂苷与总黄酮的酚红排泌量显著增加,且明显高于总提取物与总多糖部位。实验结果表明,麦冬不同部位均具有止咳化痰活性,其中多糖和皂苷部位可能分别是麦冬发挥 2 种药理作用的关键活性成分类型。

此外,通过采用网络药理学与生物信息分析技术,进一步研究麦冬止咳化痰的潜在活性成分及可能的作用靶点。通过 4 个数据库调研收集麦冬化学成分 119 个,基于口服生物利用度及类药性对成分进行评价筛选。但这种以药动学参数为单一指引的筛选,可能造成了一些具有药理证据及活性研究的成分被忽略^[34]。因此,结合文献调研及成分分析结果对成分进行补充,最终得到麦冬 20 个成分的潜在作用靶点 384 个。与此同时,为全面获取“咳嗽”和“痰”相关疾病靶点,经检索 5 个数据库共得到了疾病靶点 1 161 个。将上述疾病靶点与麦冬成分靶点相映射,获得 80 个交集靶点,即为麦冬止咳化痰的潜在靶点。这些靶点所对应的麦冬成分中,萜类、生物碱、黄酮及皂苷类成分占比较大,这与本研究动物实验的结果相匹配,共同反映了黄酮及皂苷类成分对麦冬止咳化痰活性的高度贡献。值得注意的是,虽然麦冬皂苷 D 在药代动力学参数基础的筛选中未能通过,但过往研究表明麦冬皂苷 D 是麦冬止咳的主要活性成分,因此仍将其纳入靶点预测范围。然而由于靶点预测数量较少,麦冬皂苷 D 最终未能被纳入进行分子对接验证。同时,药效学实验的结论还弥补了网络药理学对于多糖类大分子结构化合物研究的不足,完善了对于麦冬止咳化痰潜在活性成分的探究。

此外需要强调,本研究为初步筛选麦冬各化学部位的活性,所有提取部位均采用同一剂量($120\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)进行给药,此设计主要用于活性部位的初步识别。由于各部位成分纯度存在差异,不能依据活性比较结果判断麦冬止咳成分中多糖地位优于皂苷,其精确的效价比较有待后续的剂量-效应研究予以阐明。实际上,麦冬多糖在药理研究中多因抗肿瘤、降血糖及抗疲劳等活性被广泛研究,而止咳活性则鲜有人关注,这可能是局限于中药多糖类成分活性相似的研究思路。《素问·至真要大论》中指出:“甘能补能缓”,叶天士《临证指南医案》咳嗽篇方药应用中也认为甘药和中缓急,多用甘药^[35]。而现代药学研究认为,多糖是甘药中甘味的主要来源之一^[36]。至此,需要指出的是,参考中医药基础理论结合现代药学研究中药是必要的,这为发掘中药活性成分开辟了新的思路。

对麦冬止咳化痰的相关基因进行 GO 富集分析,筛选到了蛋白质磷酸化、酶联受体蛋白信号通路、蛋白质修饰过程的正调控、细胞表面受体蛋白酪氨酸激酶信号通路等生物过程可能参与其中,并能够通过调节蛋白质功能与稳定性、炎症反应、细胞代谢等方面在止咳化痰中发挥潜在作用^[37-42]。KEGG 富集到的机制涉及癌症信号通路、内分泌抵抗、PI3K-Akt 信号通路和 MAPK 信号通路等。遗憾的是,本研究未能富集到此前麦冬止咳机制报道中涉及的 K^+ 通道蛋白,其相关报道提示麦冬可能通过激活 K^+ 通道对气管神经元的超极化作用,降低气道副交感神经节神经元的兴奋性,从而影响气道功能的胆碱能控制^[14]。对 80 个麦冬止咳化痰潜在靶点进行两次筛选后得到了 11 个关键靶点(AKT1、BCL2、BRAF、CCND1、EGFR、HSP90AB1、JUN、MDM2、MTOR、NFKB1、SRC),进一步的 KEGG 富集得到的 TOP20 信号通路中 PI3K-Akt 信号通路、JAK-STAT 信号通路等都与止咳化痰的关联性较为明确。在目前的报道中,PI3K-Akt 信号通路已被反复证明通过调节炎症因子表达影响气道反应和痰液分泌,更有研究表明 BRAF 突变的非小细胞肺癌能够通过靶向 PTPN23-PI3KC2 α -Akt 轴得到控制。分子对接结果显示,MTOR、HSP90AB1、BRAF、AKT1 是最有可能与麦冬止咳化痰作用相关的靶点,印证了以上结论;而 MD5 与 MTOR 的高亲和力可能解释了总黄酮组的显著止咳作用。

总结来看,多糖是麦冬止咳作用的关键成分类

型, 黄酮和皂苷则在止咳化痰两方面均有一定活性。网络药理学和分子对接强调了 PI3K/Akt/mTOR 通路高度参与了麦冬的止咳化痰作用。综上, 本研究首次整合动物实验与生物信息学揭示麦冬多组分的协同作用, 为麦冬止咳化痰药效物质和作用机制的深入研究以及开发利用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邵梦璐, 柏晋梅. 基于“主客交”理论分期论治上气道咳嗽综合征 [J]. 河南中医, 2025, 45(1): 28-31.
Shao M L, Bai J M. Staged treatment of upper airway cough syndrome based on "subject-object intersection" theory [J]. Henan J Tradit Chin Med, 2025, 45(1): 28-31.
- [2] 高志, 孙培养. 基于《王仲奇医案》探讨咳嗽辨治特色 [J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(11): 1289-1293.
Gao Z, Sun P Y. Discussion on the characteristics of cough differentiation and treatment based on Wang Zhongqi's medical cases [J]. J Shanxi Univ Tradit Chin Med, 2024, 25(11): 1289-1293.
- [3] 谢剑鹏, 李建生, 王至婉, 等. 基于现代名老中医经验的咳嗽病因病机及证素规律研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1409-1412.
Xie J P, Li J S, Wang Z W, et al. Etiology, pathogenesis and syndrome element regularity of cough based on experience of modern famous traditional Chinese medicine [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2016, 31(4): 1409-1412.
- [4] 刘岷, 周淼. 诊断学 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社: 2023, 349.
Liu M, Zhou M. *Diagnostics* [M]. Xi'an: Shaanxi Science and Technology Press: 2023, 349.
- [5] 侯玉. 咳嗽证治理论研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
Hou Y. Research of the theory of cough syndrome treatment [J]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [7] 常思潮, 常惟智. 麦冬的药理作用及复方临床应用研究进展 [J]. 光明中医, 2023, 38(12): 2443-2446.
Chang S C, Chang W Z. Research progress on pharmacological effects and clinical application of compound formula [J]. Guangming Tradit Chin Med, 2023, 38(12): 2443-2446.
- [8] 李小辉, 袁名睿, 陆雪萍, 等. 麦冬的化学成分研究 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3804-3809.
Li X H, Yuan M R, Lu X P, et al. Study on chemical constituents of *Ophiopogon japonicus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(13): 3804-3809.
- [9] 李小辉, 袁名睿, 陆礼和, 等. 浙麦冬的化学成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 347-353.
Li X H, Yuan M R, Lu L H, et al. Chemical composition of Zhejiang *Ophiopogon japonicas* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(2): 347-353.
- [10] 刘博宇, 陈玉龙, 蔡永敏. 麦门冬汤的药理作用和临床应用研究进展 [J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1520-1525.
Liu B Y, Chen Y L, Cai Y M. Research progress on pharmacological effects and clinical application of Maimendong decoction [J]. World J Tradit Chin Med, 2024, 19(10): 1520-1525.
- [11] 任娟宁, 范文京, 李彤, 等. 麦门冬汤化学成分及治疗肺纤维化研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 155-159.
Ren J N, Fan W J, Li T, et al. Research progress on chemical composition and treatment of pulmonary fibrosis in Maimendong Decoction [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(6): 155-159.
- [12] 朱明亭, 吴月心, 左艳. 麦门冬汤加减治疗肺间质纤维化患者的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(10): 1869-1873.
Zhu M T, Wu Y X, Zuo Y. Analysis of the curative effect of Maimendong Decoction on lung function of patients with pulmonary fibrosis [J]. World J Integr Tradit Western Med, 2021, 16(10): 1869-1873.
- [13] 刘永生, 王金菊, 张辉果. 沙参麦冬汤加减对阴虚肺热证肺炎支原体肺炎恢复期患者免疫炎症反应的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 149-154.
Liu Y S, Wang J J, Zhang H G. Effect of the addition and subtraction of Shashen Maidong Decoction on the immune inflammatory response of convalescent patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia with yin deficiency pulmonary fever syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(21): 149-154.
- [14] Ishibashi H, Mochidome T, Okai J, et al. Activation of potassium conductance by ophiopogonin-D in acutely dissociated rat paratracheal neurones [J]. Br J Pharmacol, 2001, 132(2): 461-466.
- [15] 王莹, 唐兴华, 孙立燕, 等. 麦冬皂苷 D 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻大气细颗粒物对肺泡上皮细胞的氧化损伤 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2): 397-399.
Wang Y, Tang Xinghua, Sun Liyan, et al. Ophioside D attenuates oxidative damage to alveolar epithelial cells by

- inhibiting PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(2): 397-399.
- [16] 徐玲文, 王华兵, 揭凤英, 等. 麦冬皂苷 D 预处理对 LPS 介导的人肺上皮 Beas-2B 细胞炎性及氧化损伤的抑制作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(12): 1302-1308.
Xu L W, Wang H B, Jie F Y, et al. Inhibition of LPS-mediated inflammation and oxidative damage of human lung epithelial Beas-2B cells by pretreatment with Ophioid D [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2021, 38(12): 1302-1308.
- [17] 徐玲文, 王华兵, 揭凤英, 等. 麦冬皂苷 D 对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(7): 503-508.
Xu L W, Wang H B, Jie F Y, et al. Protective effect of Ophioid D on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. Chin J Resp Criti Care Med, 2021, 20(7): 503-508.
- [18] Liu Y S, Li X, Chen C, et al. Exploration of compatibility rules and discovery of active ingredients in TCM formulas by network pharmacology [J]. Chin Herb Med, 2024, 16(4): 572-588.
- [19] 张琪, 常久, 季巍巍, 等. 网络药理学在中医药领域的研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(11): 186-190.
Zhang Q, Chang J, Ji W W, et al. Research progress of network pharmacology in the TCM field [J]. China J Tradit Chin Med Inf, 2024, 31(11): 186-190.
- [20] 张欣雨, 钟涵涵, 冯艳, 等. 基于代谢组学的桔梗皂苷 D 镇咳祛痰活性及作用机制阐释研究 [J]. 药学报, 2024, 59(3): 724-734.
Zhang X Y, Zhong Y H, Feng Y, et al. Study on antitussive and expectorant activity and mechanism of action of platycodon saponin D based on metabolomics [J]. Acta Pharm Sin, 2024, 59(3): 724-734.
- [21] Jie X L, Tong Z R, Xu X Y, et al. Mechanic study based on untargeted metabolomics of Pi-Pa-Run-Fei-Tang on pepper combined with ammonia induced chronic cough model mice [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117905.
- [22] 金丽容, 阎琳, 陈建茂. 家兔的酚红排泄实验 [J]. 宁夏医学院学报, 1994(4): 355-356.
Jin L R, Yan L, Chen J M. Phenol red excretion experiment in rabbits [J]. J Ningxia Med Coll, 1994(4): 355-356.
- [23] Chen T, Zhou X, Zhu M X, et al. Phytochemical determination and mechanistic investigation of Polygala tenuifolia root (Yuanzhi) extract for bronchitis: UPLC-MS/MS analysis, network pharmacology and *in vitro/in vivo* evaluation [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118418.
- [24] Nguyen V, Zhang Q, Pan F, et al. Zi-Su-Zi decoction improves airway hyperresponsiveness in cough-variant asthma rat model through PI3K/AKT1/mTOR, JAK2/STAT3 and HIF-1 α /NF- κ B signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116637.
- [25] 张焕东, 方承秀, 林翠, 等. HSP90AB1 与 IBV S1 蛋白相互作用调节病毒吸附的研究 [J]. 中国兽医科学, 2023, 53(8): 983-990.
Zhang H D, Fang C X, Lin C, et al. Study on the interaction between HSP90AB1 and IBV S1 protein to regulate virus adsorption [J]. Chin J Veterinary Sci, 2023, 53(8): 983-990.
- [26] Li C, Lin X Y, Su J P. HSP90B1 regulates autophagy via PI3K/AKT/mTOR signaling, mediating HNSC biological behaviors [J]. PeerJ, 2024, 12: e17028.
- [27] Zhang H M, Cong X F, Yin J X, et al. Case report: Dual dabrafenib and trametinib therapy for treating BRAF V600E mutated lung adenocarcinoma with BRCA2 germline mutation post multiline progression [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1387388.
- [28] Li K X, Ji X, Tian S, et al. Oxidative stress in asthma pathogenesis: Mechanistic insights and implications for airway smooth muscle dysfunction [J]. Cell Tissue Res, 2025, 400(1): 17-34.
- [29] Peng C S, Xue L, Yue Y L, et al. Duloxetine HCl alleviates asthma symptoms by regulating PI3K/AKT/mTOR and Nrf2/HO-1 signaling pathways [J]. Inflammation, 2023, 46(6): 2449-2469.
- [30] Ren Y M, Liu Y L, Wang S C, et al. Zhike Pingchuan granules improve bronchial asthma by regulating the IL-6/JAK2/STAT3 pathway [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2): 899.
- [31] Yang Z C, Liang Y X, Wu C X, et al. Kemin capsule ameliorates post-infectious cough by modulating the PI3K/AKT signaling pathway and TRPA1/TRPV1 channels [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 1): 118837.
- [32] He Y, Li W, Zhang M L, et al. PTPN23-dependent activation of PI3KC2 α is a therapeutic vulnerability of BRAF-mutant cancers [J]. J Exp Med, 2025, 222(3): e20241147.
- [33] 杨利娟, 王张, 孟宪丽, 等. 基于浓氨水引咳法建立小鼠咳嗽敏感性剔除标准的方法学研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 150-151.
Yang L J, Wang Z, Meng X L, et al. Research on establishing criteria for eliminating mouse cough sensitivity based on concentrated ammonia water-induced cough method [J]. J Tradit Chin Med Pharm Clin, 2010, 26(5): 150-151.

- [34] Zhai Y Y, Liu L, Zhang F Q, et al. Network pharmacology: A crucial approach in traditional Chinese medicine research [J]. Chin Med, 2025, 20(1): 8.
- [35] 陈依键. 《临证指南医案》咳嗽篇方药配伍特点研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- Chen Y J. Research on the Compatibility Characteristics of Formulas and Medicines in the Chapter on Cough of "Clinical Guide to Medical Cases" [D]. Harbin: Heilongjiang Univ Tradit Chin Med, 2020.
- [36] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
- Zhang J Y, Cao H, Gong S X, et al. Pharmacological expression of sweet tastes in traditional Chinese medicine and its application in clinical compatibility [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(4): 533-539.
- [37] Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.
- [38] Banu S, Anusha P V, Mandal K, et al. Exploration of phosphoproteomic association during epimorphic regeneration [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 4854.
- [39] Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer [J]. Apoptosis, 2004, 9(6): 667-676.
- [40] Zheng J J, Wang S Y, Xia L, et al. Hepatocellular carcinoma: Signaling pathways and therapeutic advances [J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 35.
- [41] Zhang B, Schroeder F C. Mechanisms of metabolism-coupled protein modifications [J]. Nat Chem Biol, 2025, 21, 819-830.
- [42] Poole C S, Allen I C. NF- κ B-inducing kinase (NIK): An emerging therapeutic target in human disease [J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2025, 29(1-2): 13-16.

[责任编辑 齐静雯]