

基于数据挖掘联合虚拟计算探讨中药复方治疗感染性肺炎的关键药效物质及作用机制

孙晓波, 张明慧, 张语琪, 王少峡*, 吕 彬*

天津中医药大学, 天津 301617

摘要: **目的** 基于数据挖掘与网络药理学方法, 系统分析中药复方治疗感染性肺炎的药效物质及作用机制。**方法** 通过中医传承辅助系统 (V3.0) 对中华中医药学会遴选出的 45 首中药方剂进行频次、关联规则分析。利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 结合现代生物学手段, 通过对炎症水平的抑制作用以及对细胞骨架损伤修复作用的评价, 筛选出活性成分, 整合 Genecards 等数据库获取共有靶点, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络并进行基因本体 (GO) 分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。最后经由分子对接验证。**结果** 筛选出甘草、半夏、桔梗等 16 味中药为复方治疗感染性肺炎的核心药物, 明确木犀草素、绿原酸和甘草次酸 3 个关键药效物质, 并确定 35 个治疗感染性肺炎的核心靶点。分子对接结果提示核心成分与核心靶点结合稳定。**结论** 木犀草素、绿原酸和甘草次酸可通过 Ras 蛋白 (Ras) 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K-Akt)、血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路调节肺部炎症、改善气道功能, 起到治疗感染性肺炎的作用。

关键词: 数据挖掘; 虚拟计算; 中药; 用药规律; 感染性肺炎; 关键药效物质; 木犀草素; 绿原酸; 甘草次酸

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)08-2164-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.011

Exploring key pharmacodynamic substances and mechanisms of traditional Chinese medicine in treatment of infectious pneumonia based on data mining and virtual computation

SUN Xiaobo, ZHANG Minghui, ZHANG Yuqi, WANG Shaoxia, LÜ Bin

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To systematically investigate the pharmacodynamic substances and mechanisms of traditional Chinese medicine (TCM) in treating infectious pneumonia through data mining and network pharmacology approaches. **Methods** Forty-five formulas from the China Association of Chinese Medicine were analyzed using the TCM Inheritance Support System (V3.0) for frequency statistics and association rule mining. Active components were screened via the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) combined with modern biological evaluations, including anti-inflammatory activity assessment and cytoskeletal damage repair efficacy. Shared targets were identified by integrating Genecards and other databases, followed by protein-protein interaction (PPI) network construction, Gene Ontology (GO) functional annotation, and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Molecular docking was performed for validation. **Results** Sixteen core herbs (e.g., *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Pinelliae Rhizoma*, and *Platycodonis Radix*) and three key pharmacodynamic compounds (luteolin, chlorogenic acid, and glycyrrhetic acid) were identified. Thirty-five core therapeutic targets for infectious pneumonia were determined, with molecular docking confirming stable binding affinities between core compounds and targets. **Conclusion** Luteolin, chlorogenic acid, and glycyrrhetic acid exert therapeutic effects on infectious pneumonia by modulating pulmonary inflammation and improving airway function through the Ras, PI3K-Akt, and VEGF signaling pathways.

Key words: data mining; virtual screening; traditional Chinese medicine (TCM); medication patterns; infectious pneumonia; key pharmacodynamic substances; luteolin; chlorogenic acid; glycyrrhetic acid

收稿日期: 2025-03-28

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82404968); 天津市教委科研计划项目 (2021KJ129)

作者简介: 孙晓波 (1998—), 男, 硕士, 研究方向为中药药理学。E-mail: amos_xiaobo@163.com

*通信作者: 王少峡, 男, 博士, 教授, 研究方向为中药药效物质及作用机制。E-mail: wangshaoxia@tjutcm.edu.cn

吕 彬, 男, 博士, 实验师, 研究方向为中药呼吸及免疫药理。E-mail: lyubin@tjutcm.edu.cn

呼吸系统疾病是全球医疗卫生领域关注的重大健康问题,因病程长、易反复发作,严重影响患者的生活质量和预后^[1-2]。其中,感染性肺炎是临床常见的呼吸系统疾病,主要由细菌、呼吸道病毒、真菌等病原微生物引起,初期病情较轻,仅表现为咳嗽、发热等症状,随着病程发展,其定殖于鼻咽部、上呼吸道的病原体向下发展蔓延到肺部并大量繁殖,导致免疫紊乱,进而引起肺部损伤,甚至诱发脓毒症、多器官功能衰竭等危重症候,最终导致死亡。目前在临床上,针对该疾病治疗方法主要通过抗感染手段实现^[3],但随着时间与环境的变迁,新的病原体也在与日俱进的发生进化和变异,其治疗效果也因此受到一定限制^[4-5]。因此,探索更为有效、安全的治疗策略尤为重要。

中医药在呼吸系统疾病的治疗中具有独特优势,强调“未病先防、既病防变、瘥后防复”^[6-7],通过整体调节、标本兼治,改善症状、减少复发,提高患者的生活质量。近年来,研究表明,中医药在病程管理、缓解症状、提高免疫功能等方面具有显著疗效,中药方剂因其“君臣佐使”配伍原则,在感染性肺炎的防治中发挥重要作用,能够调节机体免疫、改善肺功能、促进气道修复^[8-9]。然而,传统中医药研究多以经验总结为主,缺乏系统的量化分析,限制了其现代化研究与临床推广。近年来,数据挖掘和网络药理学等现代技术的发展,为解析中药的用药规律及作用机制提供了新的研究思路^[10-11]。

本研究基于数据挖掘、传统生物学技术筛选和网络药理学方法,探讨中药复方治疗感染性肺炎的用药规律及核心药物所含成分及作用机制,以期为中药现代化研究及肺炎的中西医结合治疗提供新的思路。

1 材料

1.1 细胞株

人正常肺上皮细胞(BEAS-2B)购自美国模式培养物集存库(ATCC)细胞库。

1.2 试剂与仪器

贝母素甲(批号 A0270)、秦皮乙素(批号 A0021)、伞形花内酯(批号 A0504)、西贝素(批号 A0598)、木犀草素(批号 A0108)、苯甲酸(批号 A1348)、儿茶素(批号 A1668)、甘草次酸(批号 A0038)、甘草素(批号 A0042)、槲皮素(批号 A0083)、黄芩素(批号 A0018)、没食子酸(批号 A0110)、芹菜素(批号 A0113)、山柰酚(批号

A0129)、原儿茶醛(批号 A0616)、原儿茶酸(批号 A0617)、白藜芦醇(批号 A0051)、汉黄芩素(批号 A0502)、咖啡酸(批号 A0096)、香草酸(批号 A1355)、异鼠李素(批号 A0190)、阿魏酸(批号 A0050)、丁香酸(批号 A0650)、京尼平(批号 A0516)、黄芩苷(批号 A0016)、木犀草苷(批号 A0109)、五味子乙素(批号 A0204)、野黄芩苷(批号 A0017)、绿原酸(批号 A0022)、汉黄芩苷(批号 A0595)、桔红素(批号 A0795)、芦丁(批号 A0103H)、五味子醇甲(批号 A0205)、五味子甲素(批号 A0203)、柚皮苷(批号 A0146)、梔子苷(批号 A0178)、橙皮苷(批号 A0032)、川陈皮素(批号 A0395)、地黄苷(批号 A1128)、甘草酸(批号 A0037)、苦杏仁苷(批号 A0093)、迷迭香酸(批号 A0004)、人参皂苷 RH₂(批号 A0328)、 β -胡萝卜素(批号 A0299)、人参皂苷 RH₁(批号 A0240)、棕榈酸(批号 A0604)、金合欢素(批号 A0763)、藏红花酸(批号 A1351)、叶黄素(批号 A1600)对照品(质量分数均 $\geq 99\%$)均购于成都曼思特生物科技有限公司。脂多糖(LPS,美国 Sigma 公司,批号 0000211692);地塞米松(美国 Sigma 公司,批号 102476017);DMEM 细胞培养基(美国 Thermo Fisher Scientific 公司,批号 8123463);特级胎牛血清(上海逍鹏生物科技有限公司,批号 C04001-500);青链双抗(上海逍鹏生物科技有限公司,批号 C3420-0100);人白细胞介素-6(IL-6)ELISA 检测试剂盒(上海优选生物科技有限公司,批号 YX-091206H);F-actin 染色试剂盒(美国 Abbkine 公司,批号 KTC4008)。

Heracell VIOS 160i CR CO₂ 细胞培养箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);HR 40-IIA2 型生物安全柜(海尔智家股份有限公司);L-CM-1524 型台式冷冻离心机(北京兰杰柯科技有限公司);LSM710 型荧光倒置显微镜(德国 ZEISS 公司)。

2 方法

2.1 中药治疗感染性肺炎关键药效物质数据筛查

2.1.1 数据来源 本研究所分析的方剂来源于清代及清代以前中医药典籍中收录的治疗肺部疾病的代表方剂,中华中医药学会通过对治疗用药的遴选,将筛选出的 45 首经典中药复方纳入《肺系病常用经典名方的专家共识》^[12],本研究对这 45 首复方进行分析。

2.1.2 处方录入与数据处理 所有方剂及其药物

组成均统一录入“中医传承辅助系统 V3.0”(中国中医科学院中药研究所研制)。采用双人独立核对机制:由专人完成数据录入后,经由另一人核查。录入过程严格遵循《中药大辞典》标准,对药物名称规范化处理。

2.1.3 数据挖掘及成分分析与筛选 使用“中医传承辅助系统 V3.0”开展方剂分析,采用“药物频次”统计以筛选方剂中的核心高频药物。使用“四气统计”“五味统计”和“归经统计”模块,分别统计药物的四气、五味与归经特征。基于模块中的“关联规则”工具,设定支持度 >5 ,置信度 >0.6 参数标准,获得治疗疾病的常用药对或药团。通过中药系统生物学分析数据库(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>),根据药物设计的类药五原则[Lipinski 类药原则,即化合物相对分子质量(M_w) ≤ 500 、氢键供体数量(HBD) ≤ 5 、氢键受体数量(HBA) ≤ 10 、脂水分配系数($Algp$)在一 $2\sim 5$ 、可旋转键的数量(RBN) ≤ 10],将原则下至少满足 2 个参数作为筛选条件^[13-15],获取上述多味中药的化学成分信息,并纳入考察范围。

2.1.4 BEAS-2B 细胞培养与给药处理 使用 10% DMEM 完全培养基对人肺支气管上皮 BEAS-2B 细胞进行培养。根据细胞生长情况,对细胞进行处理。对数生长期细胞按照 6×10^4 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 的密度、每孔 100 μL 将细胞悬液接种于 96 孔板,置于 37°C 、5% CO_2 培养箱培养 24 h 后,移去旧细胞培养液,按照每孔 100 μL ,分别加入 0.1、1.0、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ LPS 稀释液,每组设置 6 个复孔,培养 20 h。根据细胞活力,筛选出合适的 LPS 刺激质量浓度后,将对数生长期的 BEAS-2B 细胞分为 4 组:对照组、模型组、阳性药组和给药组。待细胞融合度约 75%后,对照组换 DMEM 培养基培养,模型组用含有 LPS 的 DMEM 培养基进行刺激 20 h,给药组按照所需浓度($10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)加入以含 LPS ($10\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 DMEM 培养基稀释后的单体成分(“2.1.3”项条件筛选得到)培养液,刺激细胞 20 h。

2.1.5 ELISA 检测细胞炎症因子 IL-6 表达 细胞分组与给药方法同“2.1.4”项,采用 ELISA 法检测 BEAS-2B 细胞上清培养液中的 IL-6 炎症因子的表达。严格按照说明书进行实验,在 450 nm 检测各孔吸光度(A)值。

2.1.6 F-actin 染色试剂盒检测细胞骨架损伤 细

胞分组与给药方法同“2.1.4”项,给药结束后在显微镜物镜 $20\times$ 下随机选取各组细胞并记录生长状态。随后进行 F-actin 染色,按照试剂盒说明书检测细胞骨架损伤情况。

2.2 网络药理学分析

通过中药系统药理学数据库(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)对数据挖掘结果中出现的高频药物所含成分进行汇总,结合“2.1.4”“2.1.5”和“2.1.6”项筛选出的 3 种成分(木犀草素、绿原酸和甘草次酸)作为核心活性成分,利用 Swiss Target Prediction 数据库(<http://swiss.targetprediction.ch/>)预测其靶点。通过 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET (<https://disgenet.com/>)、OMIM (<https://omim.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>)等数据库,以关键词“*Infectious pneumonia*”“*Viral pneumonia*”“*Respiratory tract infections*”进行搜索,收集感染性肺炎相关的疾病靶点。利用 Venny 2.1.0 在线工具将筛选出的木犀草素、绿原酸和甘草次酸 3 种活性成分与感染性肺炎的交集靶点作为治疗疾病的潜在靶点。采用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,并使用 Cytoscape 进行拓扑分析,将排名前 3 的原癌基因(SRC)、磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 1(PIK3R1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11(PTPN11)作为关键靶点。借助微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)对靶点进行基因本体(GO)注释分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析并作图。

2.3 分子对接分析

在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中下载木犀草素、绿原酸和甘草次酸的 3 种核心成分结构,并结合网络药理学分析结果,从 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中获取拓扑分析得到排名前 3 的 SRC(1FMK)、PTPN11(3B7O)和 PIK3R1(1H9O)核心靶点的结构。利用 Discovery Studio 2019 软件进行优化处理,并采用 CDocker 模式进行分子对接,计算分子间的结合能。

2.4 统计分析

数据分析使用 SPSS 20.0 统计软件进行,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示;多组间比较,采用单因素方差分析(ANOVA)。当满足方差齐性时,选择最小显著差异(LSD)检验;而在方差不齐的情况下,采用 Dunnett's T3 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 处方数据挖掘

3.1.1 中药频次分析 本研究共纳入 45 首治疗肺部疾病的经典中药复方, 共 107 味中药, 中药总频次 306 次, 其中使用频次 ≥ 5 次的中药共 16 味, 频次由高到低依次为甘草、半夏、桔梗、茯苓、杏仁、黄芩、桑白皮、人参、麦冬、陈皮、麻黄、栀子、五味子、紫苏子、贝母和地黄 (图 1, 图中数字代表用药频次), 这 16 味中药后续用于成分分析。

3.1.2 中药四气、五味和归经分析 107 味中药中温性中药使用最为广泛 (103 次, 占比 36.9%), 其次为寒性药物 (97 次, 占比 34.8%) 和平性药物 (67 次, 占比 24.0%); 五味主要以苦味药 (141 次, 占比 33.7%), 甘味药 (141 次, 占比 33.7%) 和辛味药 (119 次, 占比 28.4%) 为主。用药归经主要以肺经为主 (226 次, 占比 29.1%), 其次为脾经 (131

次, 占比 16.9%), 充分体现用药的脏腑归属特点。中药四气、五味及归经雷达图见图 2。

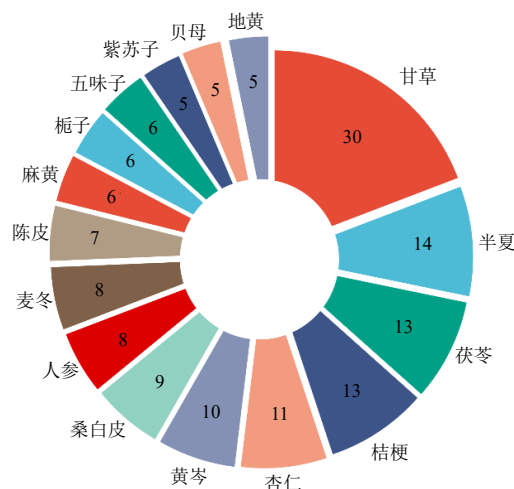


图 1 中药频次扇形图

Fig. 1 Frequency pie chart of traditional Chinese medicine

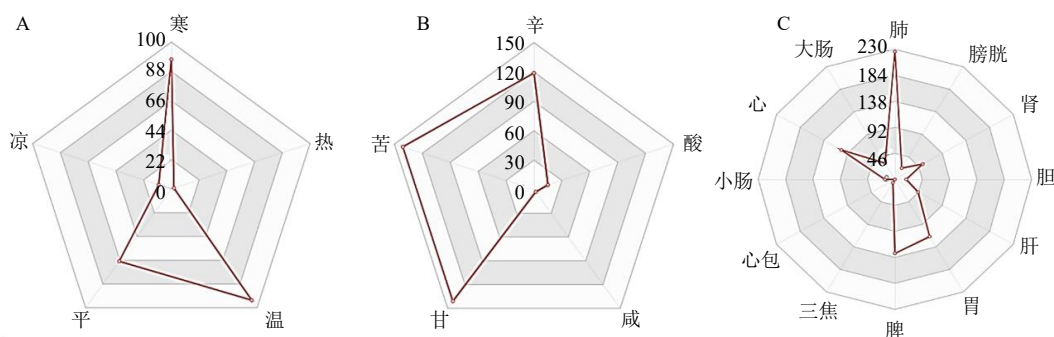


图 2 中药四气 (A)、五味 (B) 及归经 (C) 雷达图

Fig. 2 Radar chart of four *qi* (A) and five flavors (B) and meridian tropism (C) of traditional Chinese medicine

3.1.3 关联规则分析 设定支持度 >5 、置信度 >0.6 , 按照药物组合出现频次由大到小的顺序进行排序, 得到出现频次 >5 的组合, 共 10 组, 包含 9 味中药。位于前 5 位的常用中药组合为甘草、桔梗、甘草, 茯苓、甘草, 半夏、甘草, 杏仁、半夏, 茯苓。结果见表 1。随后进行用药规则分析, 每当出现“ $\rightarrow$ ”时, 在含有左侧药物的方剂中, 右侧药物出现的概率为 60% 以上, 规则分析所得药对的用药规则共 22 条, 见表 2。图 3 为中药药对之间的网络展示图。

3.2 高频中药成分分析及筛选

3.2.1 中药成分信息 对“3.1.1”项中分析得到使用频次 ≥ 5 次的高频核心中药甘草、半夏、桔梗、茯苓、杏仁、黄芩、桑白皮、人参、麦冬、陈皮、麻黄、栀子、五味子、紫苏子、贝母和地黄等 16 味中药的主要成分进行分析整理。基于 TCMSP 平台,

以 Lipinski 类药原则为筛选标准, 将原则下至少满足 2 个参数作为筛选条件, 去除重复项后, 在该条件下共有 49 种潜在发挥药效的物质成分, 后续以 49 种成分为基础进行分析, 成分信息见表 3。

3.2.2 活性成分对 LPS 诱导 BEAS-2B 细胞 IL-6 水平的影响 以含 LPS 的 DMEM 培养基将 49 种化合物的对照品分别配制成 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液, 作为待测药物, 与用 LPS 刺激造成炎症损伤的 BEAS-2B 细胞共孵育, 用 ELISA 法检测 IL-6 水平。如图 4 所示, 与对照组相比, 模型组的 IL-6 水平显著升高 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 芹菜素、橙皮苷、槲皮素、甘草次酸、绿原酸、木犀草素、木犀草苷、甘草酸、原儿茶酸、咖啡酸、芦丁、野黄芩苷给药组均能显著抑制 IL-6 的表达 ($P < 0.001$)。由此可见, 上述 12 种成分可以抑制细胞损伤后炎症因子的释放。

表 1 频次>5 的中药组合

Table 1 Combinations of traditional Chinese medicine with frequency > 5

序号	药物组合	频次
1	甘草, 桔梗	12
2	甘草, 茯苓	10
3	甘草, 半夏	10
4	甘草, 杏仁	8
5	半夏, 茯苓	7
6	甘草, 麻黄	6
7	甘草, 陈皮	6
8	甘草, 黄芩	6
9	甘草, 半夏, 茯苓	6
10	甘草, 麦冬	6

表 2 中药组合关联规则 (置信度>0.6)

Table 2 Association rules of traditional Chinese medicine combinations (confidence > 0.6)

序号	规则	置信度
1	杏仁, 麻黄→甘草	1.00
2	茯苓, 陈皮→半夏	1.00
3	半夏, 陈皮→茯苓	1.00
4	茯苓, 桔梗→甘草	1.00
5	桔梗→甘草	0.92
6	麻黄→甘草	0.86
7	陈皮→甘草	0.86
8	半夏, 茯苓→甘草	0.86
9	甘草, 麻黄→杏仁	0.83
10	茯苓→甘草	0.77
11	麦冬→甘草	0.75
12	杏仁→甘草	0.73
13	陈皮→半夏	0.71
14	半夏→甘草	0.71
15	陈皮→茯苓	0.71
16	麻黄→杏仁	0.71
17	半夏, 茯苓→陈皮	0.71
18	黄芩→甘草	0.67
19	人参→甘草	0.62
20	甘草, 杏仁→麻黄	0.62
21	甘草, 茯苓→半夏	0.60
22	甘草, 半夏→茯苓	0.60

3.2.3 活性成分对 LPS 诱导 BEAS-2B 细胞生长状况的影响 如图 5 所示, 对照组细胞形态饱满, 有立体感, 且凋亡细胞较少; 与对照组比较, 模型组细胞状态变差, 出现大量凋亡细胞; 与模型组相比, 12 种成分能够改善细胞生长状况, 其中橙皮苷、甘

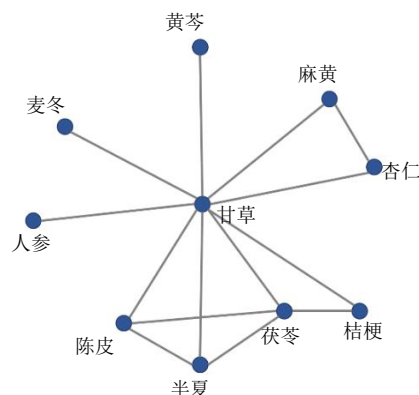


图 3 中药关联网

Fig. 3 Association network of traditional Chinese medicine

草次酸、绿原酸、木犀草素、芦丁对细胞的生长状况均有明显的改善效果, 由此可见, 这 5 种成分在肺损伤调控中发挥着关键作用。

3.2.4 活性成分对 LPS 诱导 BEAS-2B 细胞骨架的影响 如图 6 所示, 对照组细胞骨架排列整齐, 结构完整; 与对照组比较, 模型组细胞骨架排列紊乱, 受损严重; 与模型组比较, 活性成分给药组细胞骨架损伤均得到明显缓解, 表明 12 种活性成分均能够逆转 LPS 引起的细胞骨架损伤, 其中甘草次酸、绿原酸、木犀草素对骨架修复作用更为明显, 表明这 3 种成分是发挥肺损伤保护作用的主要活性成分。

3.3 网络药理学分析

3.3.1 药物活性成分靶点与疾病靶点获取 在“3.2”项中利用 ELISA、F-actin 方法筛选出了木犀草素、绿原酸和甘草次酸 3 种成分为中药治疗感染性肺炎的核心活性成分, 借助 Swissprediction 平台对上述 3 种活性成分的作用靶点进行分析预测, 最终纳入活性成分靶点 187 个。从 Genecards、DisGeNET、OMIM、TTD 数据库获取感染性肺炎靶点各 531、55、373、7 个, 合并去除重复项后获得疾病靶点 873 个。利用 Venny 2.1.0 在线工具将筛选获得的药物活性成分靶点与感染性肺炎靶点取交集, 获得治疗感染性肺炎的共同靶点 35 个。

3.3.2 PPI 网络分析 PPI 网络模型中节点大小代表连接度, 边的粗细代表相互作用强度, 按连接度从大到小排列依次为 SRC、PIK3R1、PTPN11、表皮生长因子受体 (EGFR)、白细胞介素 6 (IL-6)、雌激素受体 1 (ESR1)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1) 等, 提示这些靶点可能为木犀草素、绿原

表 3 高频中药成分筛选结果

Table 3 Screening results of ingredients from high frequency traditional Chinese medicine

序号	名称	RBN	HBA	HBD	AlgP	M _w
1	贝母素甲	0	6	5	0.96	463.73
2	秦皮乙素	0	4	2	1.37	178.15
3	伞形花内酯	0	3	1	1.63	162.15
4	西贝素	0	4	2	3.21	429.71
5	木犀草素	1	6	4	2.07	286.25
6	苯甲酸	1	2	0	0.76	121.12
7	儿茶素	1	6	5	1.92	290.29
8	甘草次酸	1	4	2	5.49	470.76
9	甘草素	1	16	8	2.42	823.04
10	槲皮素	1	7	5	1.50	302.25
11	黄芩素	1	5	3	2.33	270.25
12	没食子酸	1	5	4	0.63	170.13
13	芹菜素	1	5	3	2.33	270.25
14	山柰酚	1	6	4	1.77	286.25
15	原儿茶醛	1	3	2	1.06	138.13
16	原儿茶酸	1	4	3	0.90	154.13
17	白藜芦醇	2	3	3	3.01	228.26
18	汉黄芩素	2	5	2	2.59	284.28
19	咖啡酸	2	4	3	1.37	180.17
20	香草酸	2	4	2	1.15	168.16
21	异鼠李素	2	7	4	1.76	316.28
22	阿魏酸	3	4	2	1.62	194.20
23	丁香酸	3	5	2	1.13	198.19
24	京尼平	3	5	2	-0.50	226.25
25	黄芩苷	4	11	6	0.64	446.39
26	木犀草苷	4	7	11	0.16	448.41
27	五味子乙素	4	0	6	5.06	400.51
28	野黄芩苷	4	7	12	0.37	462.39
29	绿原酸	5	6	9	-0.41	354.34
30	汉黄芩苷	5	4	11	0.21	459.41
31	桔红素	6	3	6	2.28	302.30
32	芦丁	6	10	16	-1.44	610.57
33	五味子醇甲	6	1	7	4.05	432.56
34	五味子甲素	6	0	6	4.76	388.50
35	柚皮苷	6	8	14	-0.46	580.59
36	梔子苷	6	5	10	-1.68	400.46
37	橙皮苷	7	8	15	-0.48	610.62
38	川陈皮素	7	8	0	3.04	402.43
39	地黄苷	7	7	15	0.88	652.64
40	甘草酸	7	8	16	2.41	823.04
41	苦杏仁苷	7	7	12	-2.29	457.48
42	迷迭香酸	7	5	8	2.68	360.34
43	人参皂苷 RH ₂	7	6	8	4.04	622.98
44	β-胡萝卜素	10	0	0	11.99	536.96
45	人参皂苷 RH ₁	7	9	7	2.87	638.98
46	棕榈酸	14	1	2	6.36	256.48
47	金合欢素	2	5	2	2.59	284.28
48	藏红花酸	8	4	2	4.58	328.44
49	叶黄素	10	2	2	9.47	568.96

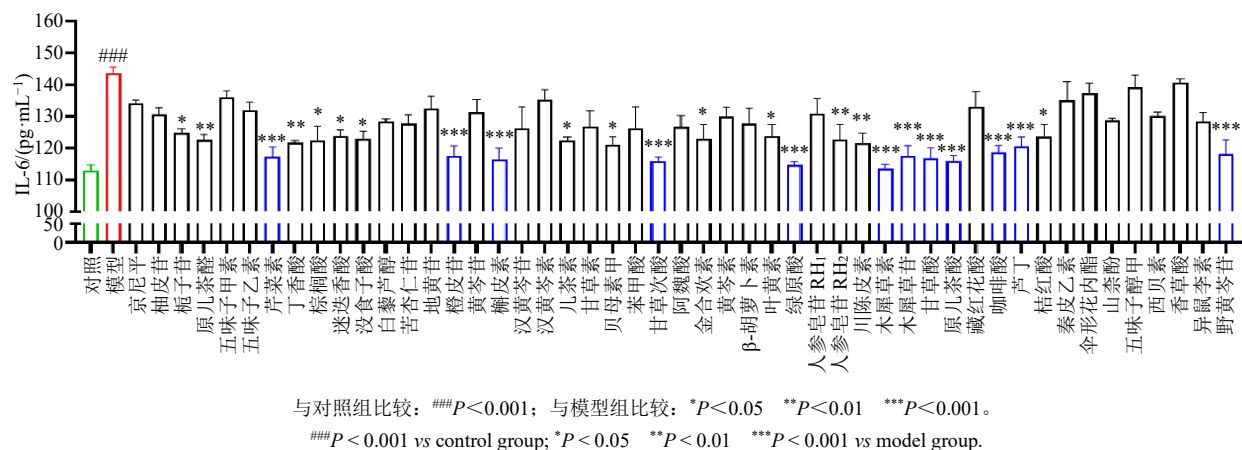


图4 高频中药活性成分对LPS诱导BEAS-2B细胞IL-6水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 4 Effect of ingredients from high frequency traditional Chinese medicine on IL-6 levels in LPS-induced BEAS-2B cells
($\bar{X} \pm s, n=6$)

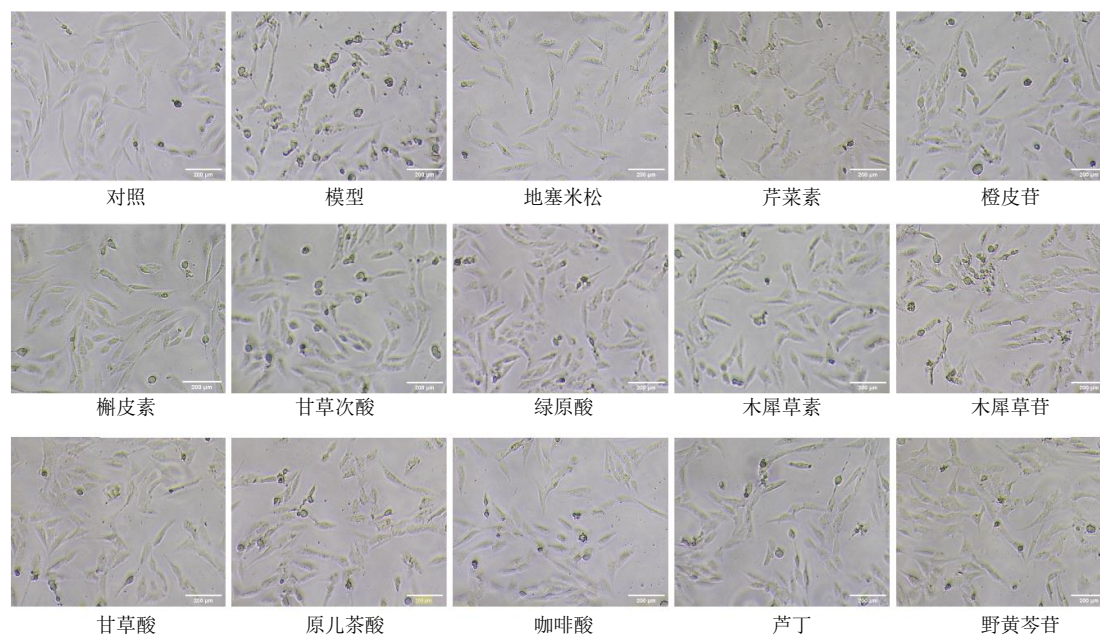


图5 高频中药活性成分对LPS诱导BEAS-2B细胞生长状况的影响(×200)

Fig. 5 Effect of ingredients from high frequency traditional Chinese medicine on cell growth status of LPS-induced BEAS-2B cells (×200)

酸和甘草次酸治疗感染性肺炎的关键靶点。见图 7 和表 4。

3.3.3 KEGG 及 GO 富集分析

利用微生物平台数据库对药物活性成分靶点与感染性肺炎靶点的共同靶点进行 GO 与 KEGG 富集分析。KEGG 富集分析中, 设定 $P < 0.01$, 选取 P 值排名前 10 位的功能信息, 绘制气泡图进行可视化处理。结果显示, 药物活性成分参与治疗感染性肺炎的信号通路主要包括 C 型凝集素受体信号通路、雌激素信号通路、

磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K-Akt) 信号通路、血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、Ras 蛋白 (Ras) 信号通路、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路等, 结果见图 8-A。GO 分析包括分子功能 (MF)、生物过程 (BP) 及细胞成分 (CC), 结果显示相关靶点参与的 BP 主要包括细胞对化学应激的反应、细胞对活性氧的反应、细胞对氧化应激的反应、对活性氧的反应、肽酰酪氨酸磷酸化等; CC 包括嗜天青颗粒腔、囊泡

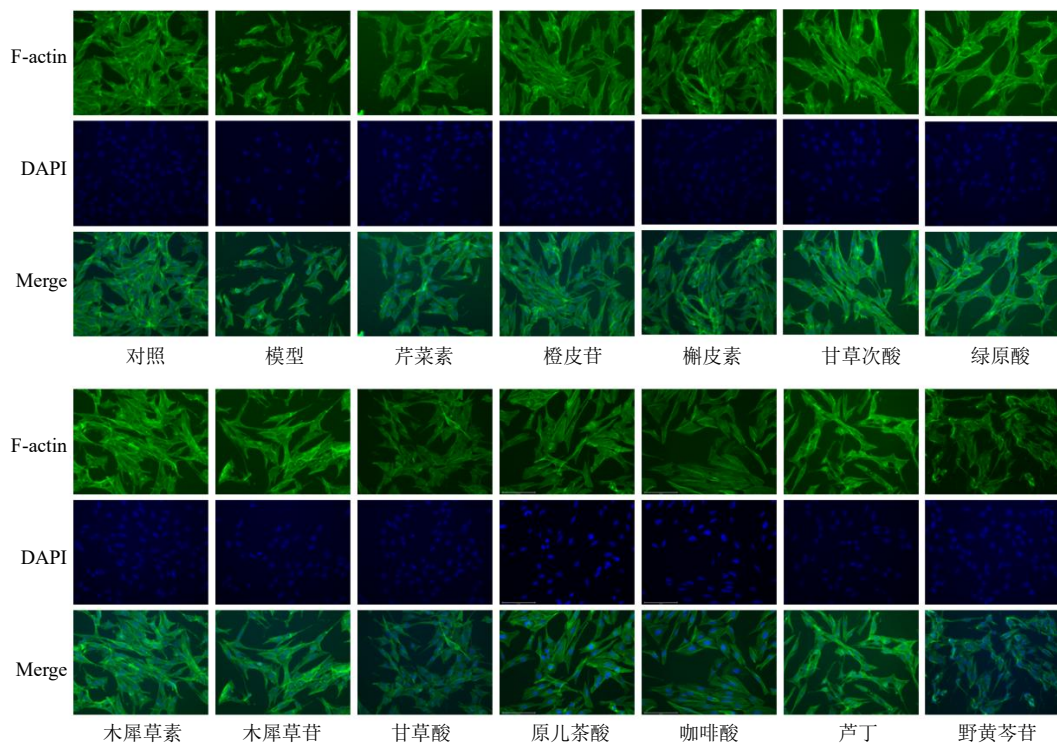


图 6 高频中药活性成分对 LPS 诱导 BEAS-2B 细胞骨架的影响 (×200)

Fig. 6 Effect of ingredients from high frequency traditional Chinese medicine on cytoskeleton of LPS-induced BEAS-2B cells (×200)

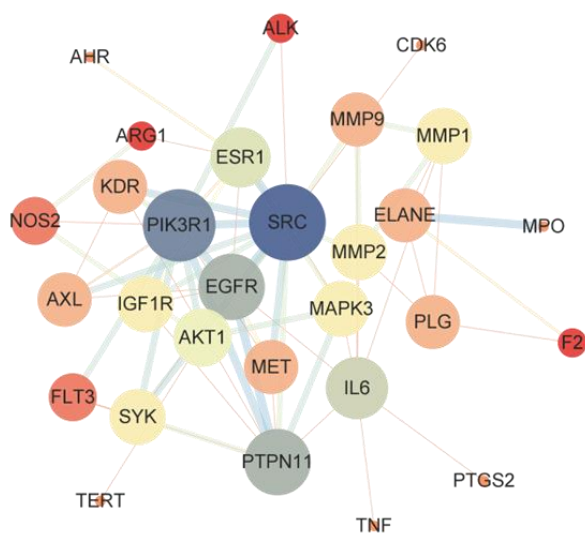


图 7 活性成分治疗感染性肺炎关键靶点 PPI 网络

Fig. 7 PPI network diagram of key targets between active components and infectious pneumonia

腔、膜筏、膜微域、膜区域等，MF 包括蛋白质酪氨酸激酶活性、跨膜受体酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白激酶活性、磷酸酶结合、胰岛素受体结合等，结果见图 8-B。

表 4 活性成分治疗感染性肺炎潜在靶点 PPI 网络关键节点信息

Table 4 PPI network node information of therapeutic potential key targets of active components for infectious pneumonia

序号	靶点全称	缩写	度值
1	原癌基因	SRC	15
2	磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 1	PIK3R1	13
3	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11	PTPN11	10
4	表皮生长因子受体	EGFR	10
5	白细胞介素 6	IL6	8
6	雌激素受体 1	ESR1	7
7	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT1	AKT1	6
8	基质金属蛋白酶 2	MMP2	5
9	基质金属蛋白酶 1	MMP1	5
10	胰岛素样生长因子 1 受体	IGF1R	5

3.4 分子对接结果

利用 Discovery Studio 2019 软件对 PPI 网络中筛选出的连接度大于 5 的靶点分别与木犀草素、甘草次酸、绿原酸 3 个活性成分进行分子对接预测，得到药物关键活性成分与靶点结合能结果，见图 9-A，最低结合能越低代表结合能力越强，对接结果提

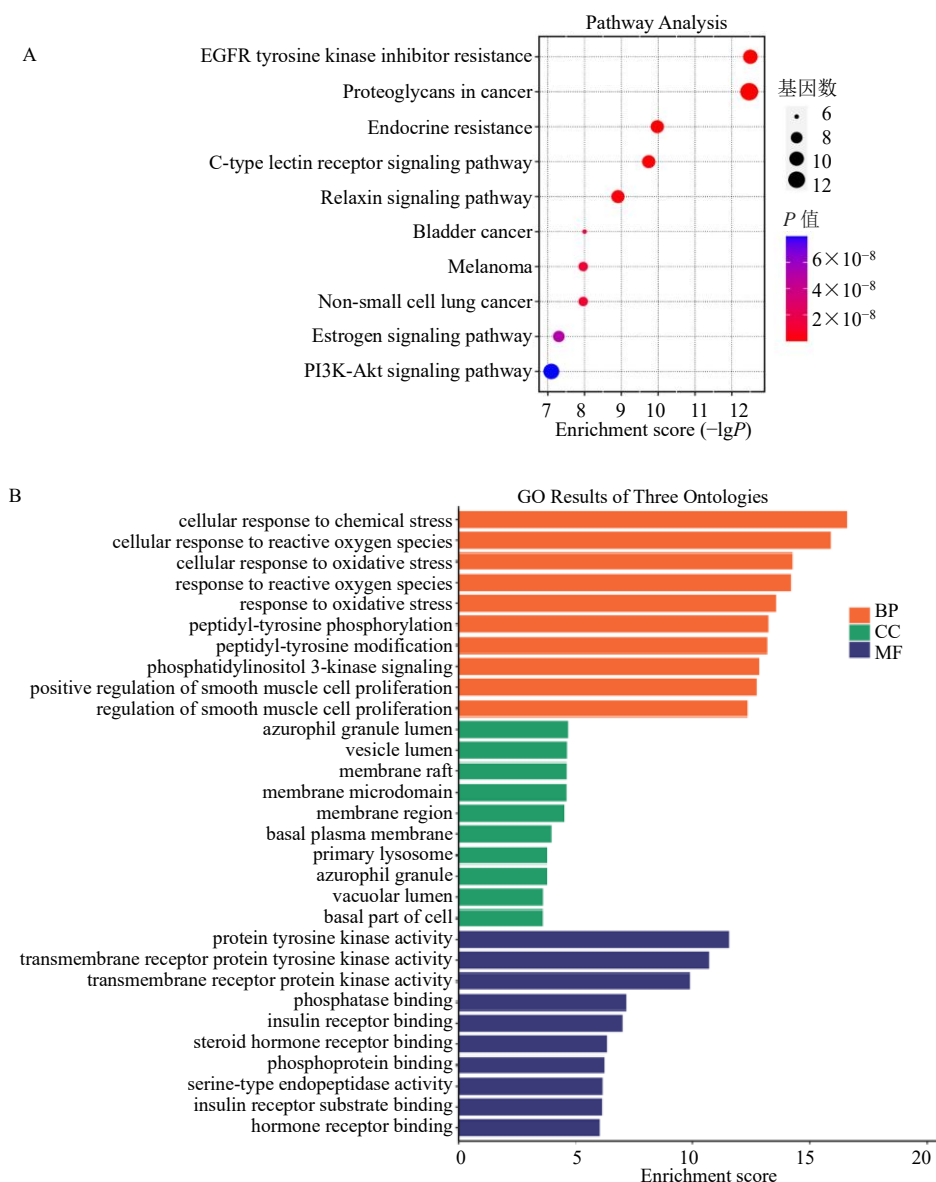


图 8 KEGG 通路富集 (A) 和 GO 分析 (B)
Fig. 8 KEGG pathway enrichment (A) and GO analysis (B)

示, 平均分子对接结合能为 $-53.1205 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 提示核心活性成分与核心靶点对接稳定, 结合能最低的分子对接为木犀草素与 SRC、绿原酸与 PTPN11、甘草次酸与 PIK3R1, 其分子对接可视化结果见图 9-B, 进而表明在治疗感染性肺炎中, 主要活性成分木犀草素、绿原酸和甘草次酸分别通过调节 SRC、PTPN11 和 PIK3R1 蛋白实现保护作用。

4 讨论

从中医理论分析, 感染性肺炎可归属“咳嗽”“风温”及“疫病”范畴。本病外因以病气侵袭为主, 与现代医学病原体入侵致病理论相通。外邪犯肺导致肺气闭郁, 正虚则卫外不固, 久病累及脾肾^[16],

痰瘀与邪热互结加剧肺损, 形成虚实夹杂的恶性循环。治疗需扶正祛邪兼顾, 通过固本培元联合理气化痰等法, 调节病机并增强代偿能力。中药多靶点协同调控的优势, 在感染性肺损伤防治中具有重要价值。

LPS 是一种细菌内毒素, 常用于研究感染引起的炎症反应, 在诸多病毒感染过程中, 尤其是细胞因子风暴期间, 高水平的促炎因子增加肠道通透性, 引起机体 LPS 水平的增加^[17]。作为一种病原相关模式分子时, 能够引起宿主免疫反应, 诱发感染性疾病以及炎症反应^[18-19]。LPS 建立炎症模型较为成熟, 常用于肺部炎症损伤模型的建立^[20-21]。因此,

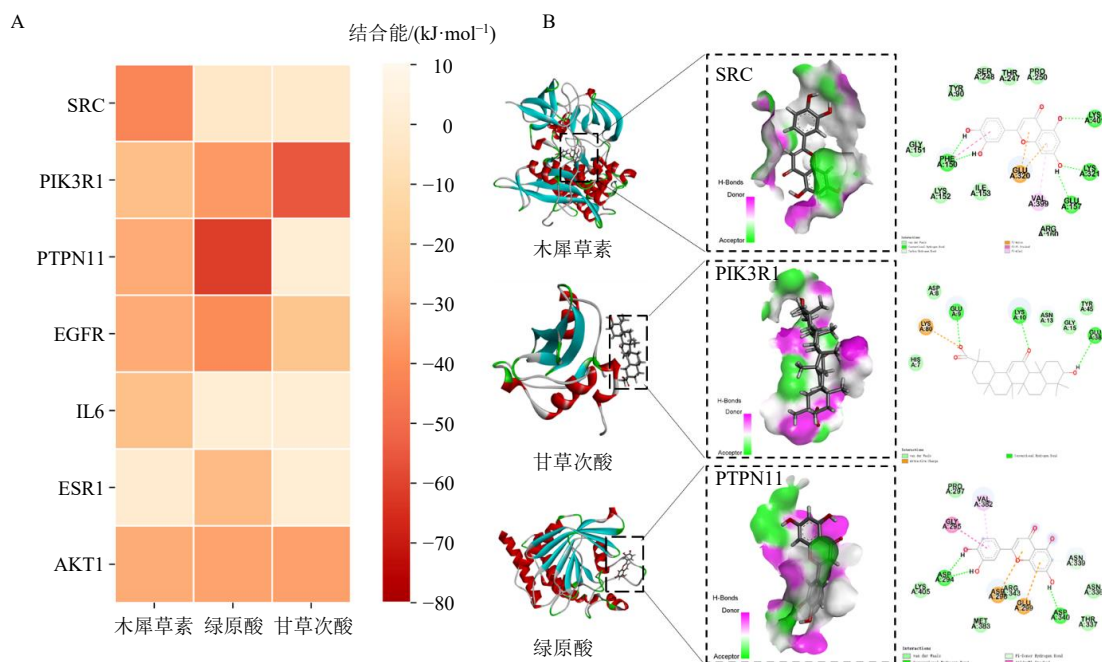


图 9 分子对接结合能热图 (A) 和分子对接可视化图 (B)

Fig. 9 Heatmap of molecular docking binding energy (A) and visualization of molecular docking (B)

本研究采用 LPS 建立肺上皮细胞炎症损伤模型。炎症损伤状态下, 激活的免疫系统释放包括 IL-6、TNF- α 等大量炎症细胞因子, IL-6 在机体的抗感染免疫反应中起重要作用, 同时, IL-6 又可作为机体肺部损伤的标志物, 用以评价肺部炎症损伤状况。

本研究运用网络药理学等方法探讨中药治疗感染性肺炎的作用机制。经使用中医传承辅助系统分析, 选择甘草、半夏、茯苓、桔梗、杏仁等 16 味中药作为核心药物。甘草具有补益气血、调和诸药的作用, 可用于润肺止咳、平喘化痰^[22]; 半夏与茯苓有助于燥湿化痰、健脾和胃, 改善脾肺功能, 促进痰液代谢^[23]; 桔梗则能宣肺化痰、利咽开音, 适用于肺气不畅、痰多咳嗽的患者^[24]; 杏仁具备止咳平喘、润肠通便的作用, 可用于缓解肺气上逆所致的咳喘症状^[25]。这些药物的组合反映了中医在治疗疾病时注重化痰止咳、补肺健脾、调畅气机的核心思路。进行成分解析后, 通过现代生物学技术进一步筛选出木犀草素、绿原酸、甘草次酸 3 种关键活性成分, 木犀草素可以通过抑制博来霉素诱导的肺上皮细胞异常增殖与凋亡, 延缓肺纤维化进程^[26]。绿原酸具有显著的抗菌作用, 通过抑制病原体增殖减轻肺部感染, 同时调节免疫系统功能来缓解肺部炎症性疾病的过度免疫反应^[27]。甘草次酸可以显著

减少 IL-6 等促炎介质分泌, 抑制炎症级联反应, 进而减轻金黄色葡萄球菌诱导的肺组织病理损伤^[28]。因此, 以上结果表明高频中药组合的活性成分可有效治疗感染性肺炎, 为网络药理学初步探讨其治疗感染性肺炎的作用机制提供了理论依据。PPI 网络分析发现潜在作用靶点 SRC、PIK3R1、PTPN11、EGFR、IL-6、AKT1 等。KEGG 通路富集分析得到 3 种活性成分可能通过 Ras、PI3K-Akt、VEGF 等信号通路抗感染性肺炎。分子对接结果提示 PIK3R1、SRC、PTPN11 作为关键核心靶标, SRC 作为非受体型酪氨酸蛋白激酶, 通过介导细胞增殖、迁移和炎症反应参与急性肺损伤的病理进程^[29]。PIK3R1 是 PI3K/Akt 信号通路的核心调节因子, 其过度表达抑制 Akt 磷酸化, 导致肺内皮屏障功能破坏和氧化应激损伤^[30]。PTPN11 则可以通过调控 RAS/丝裂原活化蛋白激酶 (RAS/MAPK) 和核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路加剧肺纤维化和炎症因子释放, 抑制其活性可减少中性粒细胞浸润和胶原沉积, 改善肺组织损伤^[31]。这些靶点均与肺部炎症、氧化应激及细胞损伤密切相关。这一研究结果表明, 中药可能通过多成分-多靶点-多通路的协同作用干预感染性肺炎的病理过程, 不仅能够抑制炎症因子释放, 还可能促进肺组织修复、改善微循环障碍。

本研究通过数据挖掘技术分析 45 首治疗感染性肺炎的中药复方的用药规律并解析筛选了活性成分, 结合利用现代生物学等技术从药物使用频次、药物组合规律、活性成分筛选和网络药理学分析等方面对核心中药组合的潜在靶点及作用机制进行探讨。但仍存在一定不足之处, 需要开展实验进一步验证, 以期能全面阐释中药复方治疗感染性肺炎的作用机制, 为其临床应用提供理论参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ng S H X, Chai G T, George P P, et al. Prognostic factors of mortality in nonchronic obstructive pulmonary disease chronic lung disease: A scoping review [J]. *J Palliat Med*, 2024, 27(3): 411-420.
- [2] Zeder K, Douschan P, Foris V, et al. The prognostic relevance of exercise pulmonary hypertension in cardiac and pulmonary diseases [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2024, 30(5): 451-458.
- [3] 吴剑卿, 王云. 老年肺部感染的诊断和治疗进展 [J]. *实用老年医学*, 2014, 28(9): 711-714.
Wu J Q, Wang Y. Progress in diagnosis and treatment of pulmonary infection in the elderly [J]. *Pract Geriatr*, 2014, 28(9): 711-714.
- [4] 冯金连, 梁本娟, 夏红, 等. 黄芩素防治感染性肺炎的作用机制研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(8): 2100-2104.
Feng J L, Liang B J, Xia H, et al. Research progress on mechanism of baicalin in prevention and treatment of infectious pneumonia [J]. *Drugs Clin*, 2023, 38(8): 2100-2104.
- [5] 柴霜, 赵文卓, 杨芳, 等. 细菌耐药性及抗菌新药研发策略 [J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2021, 42(4): 204-208.
Chai S, Zhao W Z, Yang F, et al. Bacterial resistance and strategies for new antimicrobial drugs development [J]. *World Notes Antibiot*, 2021, 42(4): 204-208.
- [6] 李玲, 曾敬其, 杨艳君, 等. 儿童中成药在呼吸和消化系统疾病中的用药特点与成分特征 [J]. *中草药*, 2023, 54(3): 859-867.
Li L, Zeng J Q, Yang Y J, et al. Medication and component characteristics of Chinese patent medicines in children with respiratory and digestive system diseases [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 42(8): 791-797.
- [7] 罗頔, 练毅刚, 牛国平, 等. 基于文献挖掘慢性肺系疾病中医内服膏方的临床应用规律 [J]. *西部中医药*, 2024, 37(9): 105-110.
Luo D, Lian Y G, Niu G P, et al. Clinical application laws of oral ointment for chronic pulmonary disease based on literature mining [J]. *West J Tradit Chin Med*, 2024, 37(9): 105-110.
- [8] 王双玲, 黄宏, 李玉峰, 等. 老年社区获得性肺炎六经辨证及处方规律研究 [J]. *中医临床研究*, 2020, 12(14): 13-17.
Wang S L, Huang H, Li Y F, et al. A study on Liujiang syndrome differentiation and prescription law of aged patients with community acquired pneumonia [J]. *Clin J Chin Med*, 2020, 12(14): 13-17.
- [9] 王小伟, 李志刚, 王振祥, 等. 肺癌的中医证型及治疗研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13(11): 125-128.
Wang X W, Li Z G, Wang Z X, et al. A review on TCM syndrome and treatment of lung cancer [J]. *Clin J Chin Med*, 2021, 13(11): 125-128.
- [10] 胡隽, 尹超, 张波. 基于数据挖掘与网络药理学探讨中医药治疗鼻炎用药规律和作用机制 [J]. *亚太传统医药*, 2025, 21(2): 100-107.
Hu J, Yin C, Zhang B. Exploration of the medication rule and mechanism of traditional Chinese medicine in treating rhinitis based on data mining and network pharmacology [J]. *Asia Pac Tradit Med*, 2025, 21(2): 100-107.
- [11] 史俊豪, 丘琴, 黄春英, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的含黄芪方剂治疗气虚血瘀型卒中用药规律及作用机制分析 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(8): 1760-1775.
Shi J H, Qin Q, Huang C Y, et al. Dosing regularity and mechanism of prescriptions containing *Astragali Radix* in treatment of apoplexy with syndrome of qi deficiency and blood stasis based on data mining and network pharmacology [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(8): 1760-1775.
- [12] 孙迎节, 张洪春, 张红. 肺系病常用经典名方的专家共识 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(12): 1079-1080.
Sun Y J, Zhang H C, Zhang H. Expert consensus on commonly used classic prescriptions for pulmonary diseases [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 58(12): 1079-1080.
- [13] 何文秀, 王吉文, 杨联林, 等. 基于网络药理学和代谢组学与分子对接技术预测鱼腥草破壁饮片抗辐射质量标志物 [J]. *中成药*, 2025, 47(3): 1014-1023.
He W X, Wang J W, Yang L L, et al. Prediction of anti-radiation quality markers of broken *Houttuynia cordata* pieces based on network pharmacology, metabonomics and molecular docking technology [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, 47(3): 1014-1023.
- [14] 潘尚贤, 杨匡洋, 代林杰, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨伤科黄水治疗骨关节炎作用机制 [J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2025, 49(1): 73-78.
Pan S X, Yang K Y, Dai L J, et al. Exploration on the

- mechanism of shangke Huangshui in treating osteoarthritis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Chin J Libr Inf Sci Tradit Chin Med*, 2025, 49(1): 73-78.
- [15] 覃业浩, 郭晨静, 吴黎川, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS、网络药理学和实验验证探讨复方鹿仙草颗粒抗肝癌作用机制 [J]. *广西师范大学学报(自然科学版)*, 2025, 43(2): 221-237.
- Qin Y H, Guo C J, Wu L C, et al. Exploring the anti-liver cancer mechanism of Fufang Luxiancao Keli based on UPLC-QTOF-MS, network pharmacology, and experimental validation [J]. *J Guangxi Norm Univ Nat Sci Ed*, 2025, 43(2): 221-237.
- [16] 孙传强, 李少峰, 张元兵, 等. 慢性肺系疾病治疗中温肺与温肾关系初探 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(4): 1278-1280.
- Sun C Q, Li S F, Zhang Y B, et al. Discussion on the relationship between warming lung and warming kidney in the treatment of chronic pulmonary diseases [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2016, 31(4): 1278-1280.
- [17] Anderson G, Reiter R J. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections [J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(3): e2109.
- [18] 郝海滨, 林鸿, 杜德仁, 等. 细菌荚膜多糖和脂多糖分离及定量方法 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(22): 3428-3432.
- Hao H B, Lin H, Du D R, et al. Measures for isolation and quantification of bacterial capsular polysaccharides and lipopolysaccharides and assessment [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2023, 33(22): 3428-3432.
- [19] 翁珍丽, 杨勤, 方雪彬. 基于 NLRP3/IL-1 β /TGF- β 1 通路探讨萝卜硫素对脂多糖诱导的小鼠肺炎的改善作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(22): 5579-5583.
- Weng Z L, Yang Q, Fang X B. Based on NLRP3/IL-1 β /TGF- β 1 pathway, the improvement effect of sulforaphane on lipopolysaccharide-induced pneumonia in mice was discussed [J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(22): 5579-5583.
- [20] Lei Y T, Zhu Y H, Mallah M A, et al. The activation of SIRT1 ameliorates BPDE-induced inflammatory damage in BEAS-2B cells via HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(10): 2429-2439.
- [21] Lv B, Guo J H, Du Y D, et al. Chlorogenic acid reduces inflammation by inhibiting the elevated expression of KAT2A to ameliorate lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(16): 2156-2171.
- [22] 刘丽, 张明, 任建兵, 等. 复方甘草口服液联合泼尼松治疗特发性肺间质纤维化急性加重期患者的疗效及安全研究 [J]. *广州医药*, 2024, 55(10): 1177-1182.
- Liu L, Zhang M, Ren J B, et al. Study on the efficacy and safety of compound licorice oral liquid combined with prednisone in the treatment of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis [J]. *Guangzhou Med J*, 2024, 55(10): 1177-1182.
- [23] 徐雨辰. 基于数据挖掘探讨武维屏教授治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期用药经验 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- Xu Y C. Exploration on Professor Wu Weiping's medication experience in treating stable chronic obstructive pulmonary disease based on data mining [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2023.
- [24] 范文京, 任娟宁, 战秀俊, 等. 桔梗汤及其活性成分治疗急性肺损伤的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(4): 1230-1239.
- Fan W J, Ren J N, Zhan X J, et al. Research progress on mechanism of Jiegeng Decoction and its active components in treatment of acute lung injury [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(4): 1230-1239.
- [25] 魏雅楠, 王丽红, 马远新. 麻黄杏仁甘草石膏汤治疗急性脑梗死并发肺部感染的临床疗效观察 [J]. *天津中医药大学学报*, 2024, 43(5): 434-438.
- Wei Y N, Wang L H, Ma Y X. Clinical efficacy of Mahuang Xingren Gancao Decoction in the treatment of acute cerebral infarction complicated with pulmonary infection [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2024, 43(5): 434-438.
- [26] 姜秀春, 王德军, 于贺. 木犀草素对博来霉素诱导的肺上皮细胞增殖、凋亡及 Hippo/Yes 相关蛋白通路的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(21): 83-87.
- Jiang X C, Wang D J, Yu H. Effect of luteolin on the proliferation, apoptosis and Hippo/Yes-related protein pathway of lung epithelial cells induced by bleomycin [J]. *J Clin Med Pract*, 2021, 25(21): 83-87.
- [27] 马培都, 李一洋, 陈磊, 等. 绿原酸抗菌作用及免疫调节的研究进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(23): 2932-2936.
- Ma P D, Li Y Y, Chen L, et al. Research progress on antibacterial effect and immune regulation of chlorogenic acid [J]. *Int J Lab Med*, 2024, 45(23): 2932-2936.
- [28] 洪祝平. 18 β -甘草次酸对金黄色葡萄球菌肺炎的保护作用及其机制研究 [D]. 杭州: 浙江理工大学, 2017.
- Hong Z P. The protective effect of 18 β -glycyrrhetic acid on *Staphylococcus aureus* pneumonia and the associated mechanisms [D]. Hangzhou: Zhejiang Sci-Tech University, 2017.
- [29] 王登嵘, 刘显, 肖健. Src 蛋白激酶在疾病中的功能及研究现状 [J]. *医学与哲学(B)*, 2018, 39(1): 58-60, 79.

- Wang D R, Liu X, Xiao J. The function and research status of src protein kinase in diseases [J]. Med Philos B, 2018, 39(1): 58-60, 79.
- [30] 袁江汉, 郑喜盛, 贾明雅, 等. miR-129-2 靶向 PIK3R1 通过 PI3K/AKT 信号通路减轻肺内皮细胞损伤 [J]. 免疫学杂志, 2023, 39(7): 586-593.
- Yuan J H, Zheng X S, Jia M Y, et al. miR-129-2 targeting PIK3R1 alleviates pulmonary endothelial cell injury through PI3K/AKT signaling pathway [J]. Immunol J, 2023, 39(7): 586-593.
- [31] 纪昊雨, 秦立龙, 查磊, 等. 酪氨酸磷酸酶 Shp2 与急性肺损伤 [J/OL]. 中国临床药理学与治疗学, 1-6. [2025-07-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1206.R.20250102.1000.020.html>.
- Ji H Y, Qin L L, Zha L, et al. Tyrosine phosphatase shp2 and acute lung injury [J/OL]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 1-6. [2025-07-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1206.R.20250102.1000.020.html>.

[责任编辑 刘东博]