

桔梗汤止咳祛痰的网络药理学研究

单进军^{1,2}, 杨 瑞¹, 张新庄³, 沈存思¹, 纪建建¹, 谢 彤¹, 徐建亚¹, 狄留庆^{1,2*}

1. 南京中医药大学 江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 江苏 南京 210023

2. 南京中医药大学 江苏省中药高效给药系统工程研究中心, 江苏 南京 210023

3. 江苏康缘药业股份有限公司 中药制药新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222002

摘要: **目的** 探索桔梗汤止咳祛痰功效的潜在活性成分群和分子作用机制。**方法** 在文献挖掘、多个数据库联用检索与痰多咳嗽相关靶蛋白基础上, 利用分子计算结合网络特征分析获得桔梗汤的主要活性成分和潜在的靶点蛋白, 并构建分子-蛋白调控网络。**结果** 基于痰多咳嗽相关病变机制, 初步筛选出 38 个靶蛋白和 472 个小分子; 分子对接结果中发现桔梗汤中 78 个分子(结构特征分析均符合“类药五原则”)与靶蛋白相互作用的对接得分较高(Score ≥ 7), 其中 5 个成分来自桔梗, 73 个成分来自甘草。依据分子对接结果, 选取对接得分较高(Score ≥ 7)的 128 条分子-靶蛋白数据对, 通过插件 Network analyzer 分析网络特征, 识别出桔梗汤 26 个主要活性成分(皂苷和黄酮类化合物等)和 13 个靶蛋白。**结论** 桔梗汤主要通过其所含的皂苷、黄酮类化合物与 TLR4、MMP9、IKK2 等多个靶蛋白的作用, 起到调控呼吸道过度炎症反应、改善肺功能、抑制黏蛋白过表达、降低咳嗽中枢对刺激反应等作用, 最终实现止咳祛痰功效。

关键词: 桔梗汤; 甘草; 止咳祛痰; 网络药理学; 分子对接; 靶蛋白

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)15-3501-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.006

Network pharmacological study of antitussive and expectorant effective of Jiegeng Decotion

SHAN Jin-jun^{1,2}, YANG Rui¹, ZHANG Xin-zhuang³, SHEN Cun-si¹, JI Jian-jian¹, XIE Tong¹, XU Jian-ya¹, DI Liu-qing^{1,2}

1. Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of TCM, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222002, China

Abstract: **Objective** To investigate the molecular mechanism and potential active components of Jiegeng Decotion (JD) with the antitussive and expectorant effects. **Methods** Target proteins related with phlegm and cough were selected through mining literature and retrieving in DrugBank and TTD database, and the main active components and potential target proteins from JD were computed and analyzed by DOVIS 2.0 and Cytoscape 3.0 to build a molecular-protein regulatory network. **Results** A total of 38 target proteins and 472 small molecules were initially screened based on the pathological mechanism which is related with phlegm and cough. Molecular docking results showed that 78 molecules (five from *Platycodi Radix* and 73 from *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, and their structural characteristics analysis were in accordance with the “rules of generic drugs”) were found in JD with higher docking score (Score ≥ 7) of target protein. According to the results of molecular docking, 128 molecular-target protein data pairs with high docking scores (Score ≥ 7) were selected, and then 26 major active components of JD (saponins and flavonoids, etc.) and 13 target proteins were identified by using Network analyzer. **Conclusion** The active components of JD could regulate over-inflammatory response on the respiratory tract, improve the lung function, inhibit the over-expression of mucin, and reduce the reaction of the stimulation on cough center through acting on the main target proteins (TLR4, MMP9, IKK2, etc), thereby achieving the antitussive and expectorant effects. **Key words:** Jiegeng Decotion; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; antitussive and expectorant effects; network pharmacology; molecular docking; target protein

收稿日期: 2017-12-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81774156, 81001499); 江苏省“333 工程”科研资助项目(BRA2016427); 江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助项目(YY-022)

作者简介: 单进军(1979—), 男, 江苏大丰人, 博士, 副研究员, 研究方向为代谢组学与中医药。Tel: (025)85811329 E-mail: dfsjj@163.com

***通信作者** 狄留庆 Tel: (025)85811521 E-mail: diliuqing@hotmail.com

桔梗汤由桔梗和甘草组成,具有宣肺止咳、祛痰排脓之功效。此方最早出自张仲景《伤寒论》311 条:“少阴病二三日,咽痛者,可与甘草汤;不差者,与桔梗汤”。《金匱要略》第七篇:“咳而胸满,振寒脉数,咽干不渴,时出浊唾腥臭,久久吐脓如米粥者,为肺痈,桔梗汤主之”。现代药理研究表明桔梗具有祛痰镇咳、抗炎、调节循环系统^[1-2]的作用,而甘草具有镇咳、抗炎、调节免疫等药理作用^[3-4]。桔梗汤组方虽简单,但其所含成分结构多样,药理作用复杂,合理解释其止咳祛痰功效的科学内涵仍是研究的热点和难点^[5]。

网络药理学是一种基于网络分析从系统水平观察药物作用机制、发现新的适应症、识别新药靶以及发现先导化合物的新药物研发策略^[6-8],而这与中药多成分、多靶点调控整个机体的理念相吻合^[9]。目前基于网络药理学研究策略的中药作用机制和药效物质基础的研究取得了一些进展^[10-13],为科学解读中药及其复方治疗疾病的内涵提供了一定的契机。因此,本研究在课题组前期桔梗汤研究基础上^[5,14-15],采用网络药理学研究方法,结合虚拟筛选与网络分析对桔梗汤止咳祛痰的潜在活性成分和作用机制进行初步探索,为其临床应用及进一步开发提供参考。

1 方法

1.1 分子数据集构建

根据前期对桔梗和甘草药材化学成分文献的系统综述和 reaxys 数据库,共确定 628 个小分子化学成分,并从 UNPD 数据库中下载小分子的三维结构,经 Open Babel 2.2 软件处理后,利用 Discovery Studio 2.5 中的 General purpose 模块计算分子描述符。

1.2 靶蛋白数据库建立

文献分析显示^[16-25],呼吸道感染使气道上皮出现黏膜下充血水肿、血管壁通透性增加、炎性细胞浸润和黏液腺增生,黏液分泌亢进,浆液生出,浆液层增厚,形成黏液、浆液、渗出物、病原体等组成的痰。黏液层主要由黏蛋白和糖蛋白构成,减少炎性细胞浸润或激活能降低黏蛋白产生。呼吸道感染后,释放多种因子,激活免疫系统,加重支气管和肺部炎症。同时改变神经递质释放,经迷走神经介导的通路活化传入延脑延髓咳嗽中枢,再传向各运动神经支配的呼吸肌,引起气管痉挛/收缩和黏液分泌,形成咳嗽。

目前针对痰多咳嗽开发药物的靶点主要有^[26-35]M3、EGFR-TK、PDE-4、tachykinin receptor、

purinergic receptors、leukotriene B4 receptors、CXCR2、IKK β 、TRPV-1、bradykinin B2 receptor、CCR4、CCR3、CCR2、 γ opioid receptor。

基于上述分析,从 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)初步筛选出 38 个靶蛋白,结合是否存在蛋白-配体复合物、晶体结构测定方法以及分辨率最终经 RCSB 数据库筛选获得 28 个含有原配体的靶蛋白晶体复合物(表 1)。

1.3 分子对接

完成小分子三维结构数据库构建和靶蛋白数据库基础上,在 AutoDock 4.0 为内核的 DOVIS 2.0 平台上完成分子对接。具体参数如下:以原配体中心坐标为盒子中心,大小为 4 nm $\times$ 4 nm $\times$ 4 nm,格点间隔为 0.037 5 nm,采用拉马克遗传算法(LGA)进行分子构象搜索,初始种群数为 150,平移步长为 0.2 nm,旋转步长为 50°,突变率为 0.02,交叉率为 0.8,局部搜索频率为 0.06,其余为默认值。

1.4 网络构建与网络分析

依据分子对接结果,对接得分高于原配体基础上,选取对接得分较高(Score $\geq$ 7)的 123 条分子-靶蛋白数据对,经 Cytoscape 3.2.1 软件构建分子-靶蛋白网络,并通过插件 Network analyzer 分析网络特征,包括网络度、介数等,识别桔梗汤的主要活性成分群和可能的靶蛋白,进而阐释其治疗痰多咳嗽的分子作用机制。

2 结果与分析

2.1 对接结果分析

分子计算中,分子与靶蛋白对接得分越高,则分子与靶蛋白相互作用的可能性越大。桔梗汤的分子对接结果中发现 78 个分子与靶蛋白相互作用的对接得分较高(Score $\geq$ 7)(表 2),其中来自桔梗药材的有 5 个小分子,且化学结构均属于皂苷类成分;剩余的 73 个小分子来自甘草,化学结构包括皂苷类(如甘草酸)、黄酮类(甘草苷)和有机酚酸类等。而对这些分子的文献活性报道分析发现^[35-42],桔梗、甘草中一些成分能降低肺部炎症和黏液分泌,能调节免疫,改善急性肺损伤,降低黏蛋白表达;据此认为这 78 个分子可能是桔梗汤中的活性成分。

2.2 潜在活性成分的分子结构特征分析

传统中药复方多以口服给药,经胃肠道吸收入血,经循环系统达到各个组织发挥作用。而现代药物研究发现其体内动态变化过程与其分子结构特征

表 1 痰多咳嗽相关的靶蛋白
Table 1 Target protein related with phlegm and cough

Uniprot	PDB	靶蛋白名称	缩写
O00206	4G8A	Toll-like receptor 4	TLR4
O60603	2Z7X	Toll-like receptor 2	TLR2
P00533	1XKK	epidermal growth factor receptor	ErbB
P05106	2VDM	integrin beta-3	α IIb β 3
P07550	3NY8	beta-2 adrenergic receptor	β 2-AR
P08172	3UON	muscarinic acetylcholine receptor M2	M2
P08514	2VC2	integrin alpha-IIb	
P12821	3L3N	angiotensin-converting enzyme	ACE
P14780	1GKC	matrix metalloproteinase-9	MMP9
P16109	1G1R	P-selectin	
P16581	1G1T	E-selectin	
P20292	2Q7R	arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein	FLAP
P27361	2ZOQ	mitogen-activated protein kinase 3	ERK1
P27815	3I8V	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4A	PDE 4A
P28482	3I5Z	mitogen-activated protein kinase 1	ERK2
P31749	2UVM	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	AKT1
P35247	2RID	pulmonary surfactant-associated protein D	SP-D
P35354	3LN1	prostaglandin G/H synthase 2	COX-2
P35367	3RZE	histamine H1 receptor	H1R
P41145	4DJH	kappa-type opioid receptor	KOR
P48736	3SD5	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma isoform	PI3K γ
Q02750	3DY7	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	MEK1
Q07343	1XLX	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4B	PDE 4B
Q16539	1KV1	mitogen-activated protein kinase 14	p38 α MAPK
Q16873	2UUH	leukotriene C4 synthase	LTC4S
Q9BYF1	1R4L	angiotensin-converting enzyme 2	ACE2
P05027	3KDP	sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1	Na ⁺ , K ⁺ -ATPase
O14920	4KIK	I κ B kinase beta	IKK2

存在密切关系，在药物早期发现时，通过对分子描述符的分析可初步评估先导化合物的药动学行为特征。因此，又进一步对桔梗汤中 78 个潜在活性成分进行了结构特征的统计学分析（表 3）。结果发现，相对分子质量（ M_w ）、油水分配系数（ $\log P$ ）、氢键受体数（HBAs）和氢键供体数（HBDs）的均数和中位数均符合类药五原则，且分子描述符可旋转键数（RBs）和极性比表面积（PSA）的统计量也远远小于 13 和 1.40 nm^2 ，提示绝大部分化合物可能会有良好的口服生物利用度（ $\geq 20\%$ ）^[43]。此外，从中位数和均数来看，半数以上的活性化合物的 HBDs < 3、HBAs < 7、PSA < 1.40 nm^2 ，提示有部分活性化合物可能透过血脑屏障作用于中枢系统^[44]，这也进一步说明 78 个化合物可能是桔梗汤的活性

成分。

2.3 分子-靶蛋白作用网络分析

分子对接结果显示，桔梗汤中 78 个活性成分靶向多个蛋白，涉及多条生物通路，形成一个复杂的成分与靶蛋白调控网络，需要有效的数据分析方法来挖掘调控网络的内在特征，进而揭示出其止咳祛痰的主要活性成分群和作用机制。结合分子计算结果，采用网络分析^[45-48]构建了由 78 个分子与 14 个靶蛋白组成的桔梗汤分子-靶蛋白调控网（图 1）。对整个调控网络分析发现其由 2 个模块组成，其中最大模块包含 87 个节点，且这些节点的度分布服从幂律函数，最短路径 3.35（网络直径为 7），属于典型的无标度（scale-free）和小世界（small-world）生物网络，具有良好的稳健性（robustness）^[49-50]。

表 2 桔梗汤潜在活性成分

Table 2 Potential active components in Jiegeng Decotion

UNPD_ID	化学名称	UNPD_ID	化学名称
UNPD170062	glabrene	UNPD131247	18 α -hydroxy glycyrrhetic acid
UNPD60551	gancaonin A	UNPD50787	18 α -hydroxy-glycyrrhetinsaeure-methylester
UNPD24150	gancaonin E	UNPD152171	3 β -3-Hydroxy-11,13(18)-oleanadien-30-oic acid
UNPD41304	gancaonin H	UNPD189635	methyl-24-hydroxy-11-deoxoglycyrrhetate
UNPD118086	gancaonol B	UNPD1721	24-hydroxy-11-deoxoglycyrrhetic acid
UNPD175319	euchrenone a5	UNPD64661	methyl 3-O- β -laminaribiosylpolygalacate
UNPD134302	5-prenylbutein	UNPD99330	platycogenic acid A lactone methyl ester
UNPD179552	neouralenol	UNPD113435	(-)-arizonicanol A
UNPD176417	glabrinsaeure	UNPD191135	1-methoxyphaseollin
UNPD178124	glabric acid	UNPD13039	21 α -hydroxyisoglabrolide
UNPD69026	glabridin	UNPD53568	21-hydroxyisoglabrolide
UNPD34261	glabridin	UNPD87098	24-hydroxyglycyrrhetic acid
UNPD17944	glabrol	UNPD2378	28-hydroxyglycyrrhetic acid
UNPD125061	glabrolid	UNPD156029	araboglycyrrhizin
UNPD50061	glabrolide	UNPD28005	glabrocoumarone A
UNPD167707	glycyrrhetol	UNPD85841	glycyrrhetic acid
UNPD52289	glycyrrhetol	UNPD110926	4-hydroxylonchocarpin
UNPD147054	glyenflarin J	UNPD52314	4'-O-methylglabridin
UNPD103033	glyenflarin K	UNPD181420	desoxo-glabrolid-Acetate
UNPD151562	glyinflanin B	UNPD187285	O-methylshinpterocarpin
UNPD83964	glyinflanin C	UNPD156740	licoagrochalcone A
UNPD92958	glyinflanin D	UNPD14250	hispaglabridin A
UNPD57	glyinflanin G	UNPD64122	hispaglabridin B
UNPD140749	glyinflanin K	UNPD57661	licoisoflavone B
UNPD13516	glyuranolide	UNPD176952	licorice saponin H2
UNPD22120	Isoglabrolide	UNPD181411	licoricesaponin E2
UNPD75973	kanzonol I	UNPD55126	liquorsaeure-methylester
UNPD144212	kanzonol J	UNPD13734	methylglycyrrhetate
UNPD54384	kanzonol T	UNPD101117	phaseollinisoflavan
UNPD146515	kanzonol W	UNPD170393	isomultiflorenol acetate
UNPD53253	sigmoidin B	UNPD141830	platycoside M-1
UNPD134291	stigmaterol	UNPD79678	platycogenic acid C
UNPD105552	xambioona	UNPD161365	desoxoglabrolide
UNPD2528	licoagrone	UNPD21531	glycyrrhizic acid
UNPD37649	licoflavonol	UNPD185699	lanost-5,24-dien-3 β -D-glucuronopyranoside
UNPD132575	uralenolide	UNPD151870	me ester-3 β -3,24-dihydroxy-11,13(18)-oleanadien-30-oic acid
UNPD124121	liquiridolic acid	UNPD85344	3 β ,21 α ,24-trihydroxyolean-12-en-29-saeure-methylester
UNPD148896	24-hydroxyglycyrrhetic acid methyl ester	UNPD139571	3 β ,24-dihydroxy-11-oxo-delta12-oleanen-29-saeure-methylester
UNPD54689	11-deoxoglycyrrhetic acid	UNPD94715	3 β -3,24-dihydroxy-9(11),12-oleanadien-30-oic acid

表 3 潜在活性分子的主要分子描述符

Table 3 Main molecular descriptors of potential active components

描述符	均数	最小值	最大值	中位数
Mw	460.97	288.30	843.01	456.70
log <i>P</i>	4.61	0.02	10.06	4.59
芳环数 (Num_Aromatic Rings)	1.03	0.00	4.00	0.00
HBAs	5.54	1.00	16.00	5.00
HBDs	2.60	0.00	10.00	2.00
环数 (Num_Rings)	4.83	2.00	8.00	5.00
RBs	2.69	0.00	10.00	2.00
分子比表面积/(0.01 nm ²)	458.35	270.55	827.19	473.82
极性比表面积 (PSA) /(0.01 nm ²)	89.87	20.09	266.30	76.65
Molecular_SAVol	566.02	417.40	901.59	554.16
Molecular_SASA	656.07	473.31	1039.63	644.27
分子体积/(0.001 nm ³)	327.12	182.81	580.01	348.66

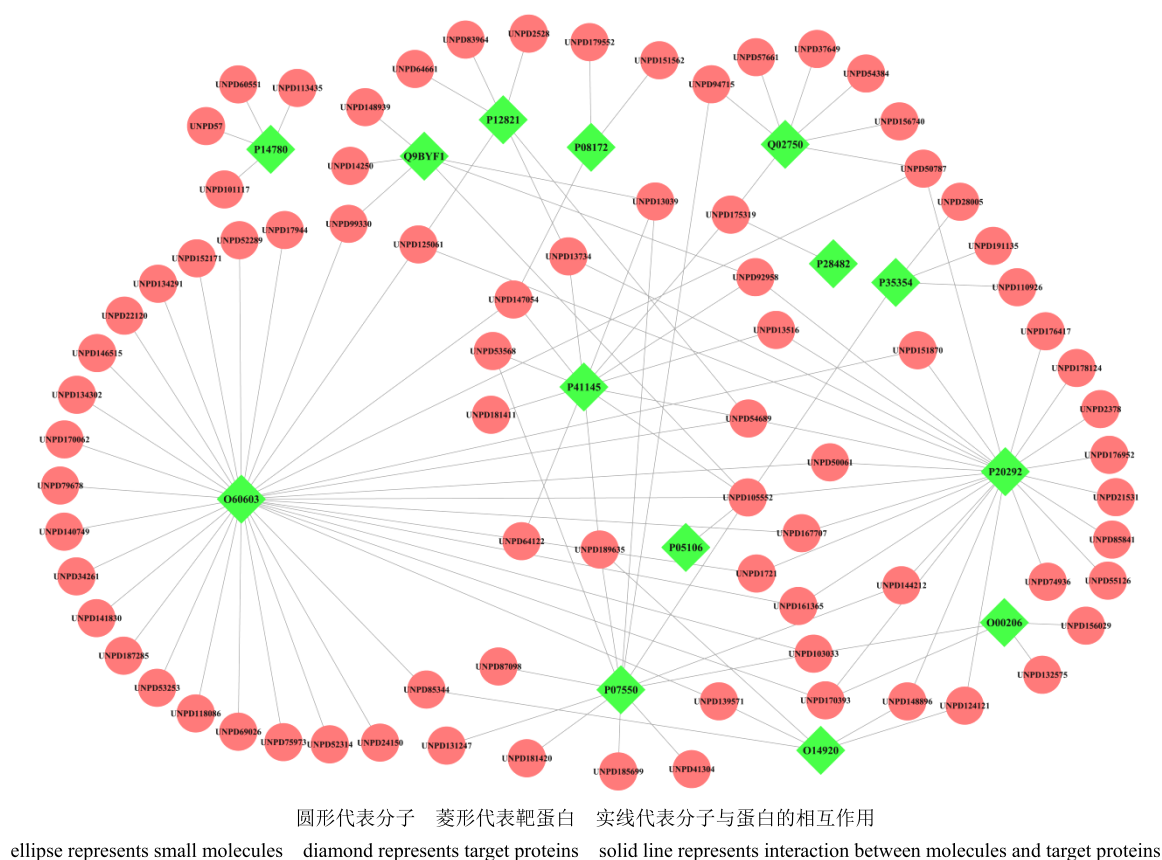


图 1 分子-靶蛋白网络

Fig. 1 Molecular-target protein network

进一步的局部网络特征分析发现, 26 个分子具有较高的网络度和介数 (表 4), 其中来自桔梗的有 2 个 (UNPD170393、UNPD99330), 来自甘草的有 24 个。这些分子可与 13 个靶蛋白相互作用, 在维持桔梗汤分子-靶蛋白网络稳定方面起着至关重要的作用, 可能是桔梗汤止咳祛痰的主要活性成分群, 也是保

证疗效的主要质量控制指标。

在对分子-靶蛋白网络中靶蛋白局部网络特征分析 (表 5) 发现, 桔梗汤中的部分活性成分主要与 TLR、IKK 和 MEK 作用, 调控免疫炎症表达; 与 α IIb β 3 和 MMP-9 作用, 缓解炎症细胞浸润; 与 COX-2 和 FLAP 作用, 对抗炎症因子释放; 部分活

表 4 网络度和/或介数较高的分子

Table 4 Molecules with higher degree and/or betweenness

UNPD_ID	化学名称	度	介数
UNPD105552	xambioona	7	0.221
UNPD54689	11-deoxoglycyrrhetic acid	4	0.069
UNPD50787	18 α -hydroxy-glycyrrhetinsaeure-methylester	3	0.091
UNPD147054	glyenflarin J	3	0.081
UNPD103033	glyenflarin K	3	0.058
UNPD170393	isomultiflorenol acetate	3	0.046
UNPD175319	euchrenone a5	3	0.039
UNPD125061	glabrolid	3	0.038
UNPD13734	methylglycyrrhetate	3	0.026
UNPD92958	glyinflanin D	3	0.019
UNPD189635	methyl-24-hydroxy-11-deoxoglycyrrhetate	3	0.016
UNPD13039	21 α -hydroxyisoglabrolide	3	0.014
UNPD94715	3 β -3,24-dihydroxy-9(11),12-oleanadien-30-oic acid	2	0.016
UNPD144212	kanzonol J	2	0.016
UNPD99330	platycogenic acid A lactone methyl ester	2	0.014
UNPD151870	me ester-3 β -3,24-,dihydroxy-11,13(18)-oleanadien-30-oic acid	2	0.009
UNPD161365	desoxoglabrolide	2	0.009
UNPD167707	glycyrrhetol	2	0.009
UNPD1721	24-hydroxy-11-deoxoglycyrrhetic acid	2	0.009
UNPD50061	glabrolide	2	0.009
UNPD139571	3 β ,24-dihydroxy-11-oxo-delta12-oleanen-29-saeure-methylester	2	0.007
UNPD85344	3 β ,21 α ,24-trihydroxyolean-12-en-29-saeure-methylester	2	0.007
UNPD13516	glyuranolide	2	0.006
UNPD53568	21-hydroxyisoglabrolide	2	0.006
UNPD124121	liquiridolic acid	2	0.004
UNPD148896	24-hydroxyglycyrrhetic acid methyl ester	2	0.004

表 5 网络度和/或介数较高的靶蛋白

Table 5 Target proteins with higher degree and/or betweenness

Uniprot	蛋白缩写	度	介数	Uniprot	蛋白缩写	度	介数
O60603	TLR2	34	0.533	O14920	IKK2	5	0.012
P20292	FLAP	24	0.315	P14780	MMP9	4	1.000
P41145	KOR	12	0.163	P35354	COX2	4	0.067
P07550	β 2-AR	12	0.160	O00206	TLR4	4	0.046
Q02750	MEK1	7	0.101	P08172	M2	3	0.045
P12821	ACE	6	0.069	P05106	α IIb β 3	1	0.000

性化合物与 β 2-AR、ACE 受体作用,改善肺泡清除液体能力;与 M2 和 KOR 作用,降低咳嗽中枢对呼吸道支气管收缩的刺激及咳嗽中枢的反应,缓解咳嗽;与 MEK1 和 IKK2 作用,调控由 EGFR 活化经 ERK1/2 或 NF- κ B 介导的支气管黏蛋白的表达,降低黏液层稠度。因此,推测桔梗汤止咳祛痰的机制为(1)调控呼吸道免疫炎症应答;(2)抑制黏蛋

白过表达,降低黏液层稠度;(3)增强肺泡清除液体能力,改善肺功能;(4)降低咳嗽中枢对刺激的反应,缓解咳嗽。

3 讨论

本研究通过分子对接构建了桔梗汤止咳祛痰的分子-靶蛋白网络,并通过对分子描述符的分析评估潜在活性成分的药动学行为特征,识别出桔梗汤 26

个主要活性成分可调控 TLR4、MMP-9、IKK2 等 13 个靶蛋白,改善桔梗汤治疗呼吸道感染后痰多咳嗽的疾病网络,进一步的靶蛋白网络特征分析识别出桔梗汤活性成分群作用的 12 个关键靶蛋白,涉及到呼吸道过度炎症反应的调控、肺功能改善、黏蛋白过表达的抑制以及咳嗽中枢刺激敏感性降低等作用环节,从而达到祛痰止咳功效。文献研究显示桔梗皂苷可通过抑制肺组织中炎性细胞因子和自由基的生成而达到抗炎、止咳作用^[51];甘草黄酮能改善脂多糖引起的小鼠肺部炎症,与其抑制细胞因子的表达和调节氧化/抗氧化反应有关^[41];甘草次酸可通过减少炎性细胞和下调细胞因子水平,减轻哮喘大鼠气道炎症^[52],这些报道与预测结果基本一致。本研究结果初步揭示了桔梗汤主要活性成分群和可能的分子作用机制,为后续药效物质基础研究和分子作用机制的探索提供了可能的研究方向。

张仲景《伤寒论》和《金匱要略》记载的桔梗汤,桔梗、甘草组方比为 1:2,理论上桔梗在此方中为主药,或者桔梗和甘草并重。但本研究网络药理学筛选出的桔梗汤 26 个主要活性成分,来自桔梗的仅有 2 个(UNPD170393、UNPD99330),甘草则达到 24 个,分析其原因可能是目前有关甘草的基础研究报道(包括化学成分、体内过程以及药理药理学)较多;而桔梗的研究报道主要集中于化学成分,由于其皂苷成分的复杂性且含量较低,导致其体内过程研究报道甚少,且已有的一些药理药理学研究也主要以提取物居多,这些都制约了桔梗网络药理学的深入研究。

参考文献

- [1] 李 婷,徐文珊,李西文,等. 中药桔梗的现代药理研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 205-208.
- [2] 邹葭霜,单进军,谢 彤,等. 桔梗皂苷 D 的研究进展 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 823-827.
- [3] 高雪岩,王文全,魏胜利,等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2695-2700.
- [4] 罗祖良,李 倩,覃洁萍,等. 光果甘草的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2154-2158.
- [5] 单进军,邹葭霜,徐建亚,等. 桔梗汤的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 304-306.
- [6] Iorio F, Bosotti R, Scacheri E, et al. Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(33): 14621-14626.
- [7] Wu Z, Wang Y, Chen L. Network-based drug repositioning [J]. *Mol Bios*, 2013, 9(6): 1268-1281.
- [8] Zhang M, Su S, Bhatnagar R K, et al. Prediction and analysis of the protein interactome in *Pseudomonas aeruginosa* to enable network-based drug target selection [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41202.
- [9] Li J, Lu C, Jiang M, et al. Traditional Chinese medicine-based network pharmacology could lead to new multicomponent drug discovery [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 149762.
- [10] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *中国天然药物*, 2013, 11(12): 110-120.
- [11] Liu Y F, Ai N, Keys A, et al. Network pharmacology for traditional Chinese medicine research: Methodologies and applications [J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(1): 18-26.
- [12] 李泮霖,苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [13] 张新庄,萧 伟,徐筱杰,等. 基于网络药理学的桂枝茯苓胶囊治疗痛经、子宫肌瘤和盆腔炎的分子作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 81-94.
- [14] Mao Y C, Peng L X, Kang A, et al. Influence of Jiegeng on pharmacokinetic properties of flavonoids and saponins in Gancao [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules 22101587.
- [15] Shan J J, Zou J S, Xie T, et al. Effects of Gancao on pharmacokinetic profiles of platycodin D and deapioplatycodin D in Jiegeng [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 170: 50-56.
- [16] Hallstrand T S, Hackett T L, Altemeier W A, et al. Airway epithelial regulation of pulmonary immune homeostasis and inflammation [J]. *Clin Immunol*, 2014, 151(1): 1-15.
- [17] Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, et al. Airway mucus, inflammation and remodeling: Emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3): 537-550.
- [18] Duvall M G, Bruggemann T R, Levy B D. Bronchoprotective mechanisms for specialized pro-resolving mediators in the resolution of lung inflammation [J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 58: 44-56.
- [19] Fahy J V, Dickey B F. Airway mucus function and dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(23): 2233-2247.
- [20] Voynow J A, Rubin B K. Mucins, mucus, and sputum [J]. *Chest*, 2009, 135(2): 505-512.
- [21] Whittsett J A, Alenqhat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(1): 27-35.
- [22] Chung K F, Pavord I D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough [J]. *Lancet*, 2008, 371(9621): 1364-1374.

- [23] Footitt J, Johnston S L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(2): 108-113.
- [24] Fanelli V, Ranieri V M. Mechanisms and clinical consequences of acute lung injury [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(Suppl 1): S3-S8.
- [25] Di A, Mehta D, Malik A B. ROS-activated calcium signaling mechanisms regulating endothelial barrier function [J]. *Cell Calcium*, 2016, 60(3): 163-171.
- [26] Rubin B K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2006, 7(Suppl 1): S215-S219.
- [27] Zhang T, Zhou X. Clinical application of expectorant therapy in chronic inflammatory airway diseases [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(4): 763-767.
- [28] Tabrizi A M, Baraldi P G, Baraldi S, et al. Medicinal chemistry, pharmacology, and clinical implications of TRPV1 receptor antagonists [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(4): 936-983.
- [29] Gibson C, Schnatbaum K, Pfeifer J R, et al. Novel small molecule bradykinin B2 receptor antagonists [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(14): 4370-4379.
- [30] Solari R, Pease J E. Targeting chemokine receptors in disease--a case study of CCR4 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt B): 169-177.
- [31] De Lucca G V. Recent developments in CCR3 antagonists [J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2006, 9(4): 516-524.
- [32] Zheng Y, Qin L, Zacarias N V, et al. Structure of CC chemokine receptor 2 with orthosteric and allosteric antagonists [J]. *Nature*, 2016, 540(7633): 458-461.
- [33] Carter P H. Progress in the discovery of CC chemokine receptor 2 antagonists, 2009-2012 [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, 23(5): 549-568.
- [34] Spahn V, Stein C. Targeting delta opioid receptors for pain treatment: drugs in phase I and II clinical development [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(2): 155-160.
- [35] Fujii H, Takahashi T, Nagase H. Non-peptidic delta opioid receptor agonists and antagonists (2000-2012) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, 23(9): 1181-1208.
- [36] Choi J H, Jin S W, Kim H G, et al. Saponins, especially platyconic acid A, from *Platycodon grandiflorum* reduce airway inflammation in ovalbumin-induced mice and PMA-exposed A549 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(5): 1468-1476.
- [37] Xie Y, Pan H, Sun H, et al. A promising balanced Th1 and Th2 directing immunological adjuvant, saponins from the root of *Platycodon grandiflorum* [J]. *Vaccine*, 2008, 26(31): 3937-3945.
- [38] Tao W, Su Q, Wang H, et al. Platycodin D attenuates acute lung injury by suppressing apoptosis and inflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27(1): 138-147.
- [39] Wang B, Gao Y, Zheng G, et al. Platycodin D inhibits interleukin-13-induced the expression of inflammatory cytokines and mucus in nasal epithelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1108-1112.
- [40] 丁岗强, 康 谊, 刘俊平, 等. 甘草甜素对脓毒症小鼠急性肺损伤保护作用的实验研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(19): 4742-4744.
- [41] 管 燕, 谢强敏. 甘草黄酮对肺部炎症小鼠细胞因子表达和氧化反应的调节作用 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1254-1259.
- [42] 叶进燕, 陈少贤, 谢于鹏, 等. 甘草甜素抑制肺纤维化大鼠肺组织单核细胞趋化蛋白-1 的表达 [J]. 中国病理生理杂志, 2007(5): 1019-1021.
- [43] Meanwell N A. Improving drug candidates by design: a focus on physicochemical properties as a means of improving compound disposition and safety [J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24(9): 1420-1456.
- [44] Rankovic Z. CNS drug design: Balancing physicochemical properties for optimal brain exposure [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(6): 2584-2608.
- [45] Brohee S, Faust K, Lima-Mendez G, et al. Network analysis tools: From biological networks to clusters and pathways [J]. *Nat Protoc*, 2008, 3(10): 1616-1629.
- [46] Bauer-Mehren A, Bundschuh M, Rautschka M, et al. Gene-disease network analysis reveals functional modules in mendelian, complex and environmental diseases [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20284.
- [47] Kushwaha S K, Shakya M. Protein interaction network analysis-approach for potential drug target identification in mycobacterium tuberculosis [J]. *J Theor Biol*, 2010, 262(2): 284-294.
- [48] Iorio F, Bosotti R, Scacheri E, et al. Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(33): 14621-14626.
- [49] Barabási A L. Scale-free networks: A decade and beyond [J]. *Science*, 2009, 325(5939): 412-413.
- [50] Hert J, Keiser M J, Irwin J J, et al. Quantifying the relationships among drug classes [J]. *J Chem Inform Model*, 2008, 48(4): 755-765.
- [51] 贺立立, 陈 勤, 彭申明, 等. 桔梗皂苷对慢性支气管炎小鼠肺细胞中的 IL-1 β 和 TNF- α 表达的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35(1): 17-23.
- [52] 陈 伟, 马 磊, 杨立山. 甘草次酸对支气管哮喘大鼠 IgE、IL-4 及 TNF- α 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 52-55.