

基于“肺与大肠相表里”的小儿消积止咳口服液功效网络分析与作用机制探讨

葛俊德^{1,5}, 李晓骄阳², 刘闰平², 侯磊¹, 黄娜娜⁵, 赵潇⁴, 孙蓉^{3,5*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 北京中医药大学, 北京 100029

3. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

4. 天津中医药大学, 天津 301617

5. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

摘要: **目的** 运用网络药理学的分析方法, 探讨小儿消积止咳口服液 (Pediatric Xiaoji Zhike Oral Liquid, PXZOL) 治疗小儿食积咳嗽的功效网络与作用机制。 **方法** 通过 Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP)、Traditional Chinese Medicine Information Database (TCM-ID) 等数据库并结合文献, 分别搜集 PXZOL 中药味的主要成分及其作用靶点。利用 Comparative Toxicogenomics Database (CTD)、PubMed、Drugbank 等数据库并结合文献搜集功能性便秘相关靶点。通过 Cytoscape 3.6.0 软件构建 PXZOL 的药味-成分-靶点网络和药物-靶点-疾病的蛋白相互作用 (protein-protein interaction network, PPI) 网络。通过对 PPI 网络中靶点进行筛选, 构建核心靶点网络。运用 ClueGO 插件对核心靶点网络进行 Gene Ontology (GO) 分析和 Pathway 分析。利用 BioGPS 数据库对核心靶点进行器官定位。 **结果** GO 分析结果显示, PXZOL 发挥止咳作用主要是通过调节核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号传导来实现。而发挥消积作用主要是通过相关蛋白质的合成和调节对刺激反应来实现。Pathway 分析结果显示, PXZOL 发挥止咳作用主要通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、视黄酸 (维甲酸) 诱导基因蛋白 I (retinoic acid-inducible gene-I, RIG-I) 样受体信号通路、白细胞介素 17 (interleukin 17, IL17) 信号通路、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 介导 NF- κ B 激活等通路。发挥消积作用主要通过多种免疫和炎症信号传导通路来实现。器官定位方面, 止咳作用靶点、消积作用靶点以及其共同靶点均有近 50% 靶点在肺和大肠上有较多表达。 **结论** PXZOL 是基于中医“肺与大肠相表里”的理论而组方潜药, 现代药理学研究表明发挥“消积止咳”作用多集中在免疫和炎症方面, 网络药理学研究发现止咳和消积的作用靶点以及其共同靶点在肺和大肠上有较多表达的数量近 50%, 从主治疾病和作用网络上提示, PXZOL 的疗效发挥是通过黏膜免疫与炎症介导路径来体现中医“肺与大肠相表里”理论的科学性, 也为后续在小儿食积咳嗽模型和临床进一步深入研究和验证奠定基础。

关键词: 肺与大肠相表里; 网络药理学; 小儿消积止咳口服液; 消积; 止咳; 功效网络; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)15-3978-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.15.017

Network analysis and mechanism of Pediatric Xiaoji Zhike Oral Liquid based on “lung and large intestine phase”

GE Jun-de^{1,5}, LI Xiao-jiao-yang², LIU Run-ping², HOU Lei¹, HUANG Na-na⁵, ZHAO Xiao⁴, SUN Rong^{3,5}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

3. Advanced Medicine Research Institut, Shandong University, Jinan 250012, China

4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

5. The Second Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250033, China

收稿日期: 2019-11-26

基金项目: 国家重大新药创制重大专项: 中药复方药理学研究与药效评价关键技术 (2009ZX09502-015); 山东省自主创新和成果转化课题 (2014ZZCX02104); 泰山学者工程专项经费项目 (ts201511107)

作者简介: 葛俊德, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理。E-mail: junde_ge@163.com

***通信作者** 孙蓉, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理与毒理研究。E-mail: sunrong107@163.com

Abstract: Objective Using network pharmacology analysis method to explore the efficacy network and mechanism of Pediatric Xiaoji Zhike Oral Liquid (PXZOL) in treating children with food accumulation cough. **Methods** We collected main components in PXZOL and their targets by using Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Traditional Chinese Medicine Information Database (TCM-ID) combined with literature. Functional constipation related targets were searched from Comparative Toxicogenomics Database (CTD), PubMed, Drugbank, and other databases combined with literature. The herb-component-target network and ingredient-target-disease interaction Protein-protein interaction (PPI) network of PXZOL were constructed by Cytoscape 3.6.0 software. A core target network was constructed by screening targets in the PPI network. Gene Ontology (GO) analysis and Pathway analysis of the core target network were performed by using the ClueGO plugin. Organ localization of core targets was detected using the BioGPS database. **Results** GO analysis showed that PXZOL exerted antitussive effect mainly by regulating nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) signaling. The role of depletion is mainly achieved by the synthesis and regulation of related proteins. Pathway results showed that PXZOL exerts antitussive effects mainly through mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway, retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I)-like receptor signaling pathway, interleukin 17 (IL-17) signaling pathway, and TNF receptor associated factor 6 (TRAF6)-mediated NF- κ B activation. The role of elimination is mainly achieved through a variety of immune and inflammatory signaling pathways. In terms of organ localization, nearly 50% of target sites for antitussive targets, targets for elimination, and common targets have more expression in the lungs and large intestine. **Conclusion** PXZOL is based on the theory of traditional Chinese medicine “lung and large intestine phase” and the prescription of latent medicine, modern pharmacology research showed that the effect of “resolving accumulation and relieving cough” mostly concentrated on immunity and inflammation, and network pharmacology research found that the target and its common target have nearly 50% more expression in the lungs and large intestine. From the infective disease and the network of action, we suggest that the efficacy of PXZOL is manifested by mucosal immunity and inflammation-mediated pathways. The scientific nature of the theory with the large intestine also lays the foundation for further in-depth research and verification of the model and clinical practice of pediatric food accumulation cough.

Key words: lung and large intestine phase; network pharmacology; Pediatric Xiaoji Zhike Oral Liquid; resolving accumulation; antitussive; efficacy network; mechanism

小儿咳嗽是儿童呼吸系统疾病中常见的症状，上呼吸道感染、支气管炎等疾病均可以导致儿童出现咳嗽症状。频繁的咳嗽不仅会加重病情，还可能引起多种严重的并发症^[1]。食积咳嗽是小儿咳嗽中较为常见的一种，食积咳嗽的概念源于明代李梴的《医学入门》，书中认为食咳多因食积生痰，痰气上冲而致^[2]。人处于儿童时期，生机旺盛，对水谷精微的需求较成年人更多，但儿童胃平滑肌尚未发育完全，消化酶的分泌较少且活性较低，整体消化功能差，即中医认为的“小儿形气未充”“脾常不足”^[3]。因此，由饮食积滞所致咳嗽是小儿咳嗽中的常见病因病机。

“肺与大肠相表里”是中医脏腑理论中的基本理论之一，在脏腑的相互联系中，肺与大肠是一对“配偶”，一阴一阳，一表一里，互相交合，联系极为密切^[4]。对此，中医古籍中有众多记载，《灵枢·本输篇》中：“肺合大肠，大肠者，传导之腑”。《素灵微蕴》卷四中：“肺与大肠表里同气，肺气化精，滋灌大肠，则肠滑便易”^[5]。现代研究也认为，肺与大肠在神经、内分泌、免疫等方面存在着密切的联系^[6]。

小儿消积止咳口服液（Pediatric Xiaoji Zhike

Oral Liquid, PXZOL）组方包括山楂、槟榔、枇杷叶、桔梗、瓜蒌、连翘、枳实、蝉蜕、葶苈子、莱菔子^[7]。方中山楂和槟榔为君药，具有导滞消食的功効；枇杷叶、瓜蒌、连翘为臣药，具有化痰清肺、宣散肺气的功効；枳实清痰行气，葶苈子泻肺平喘，蝉蜕、莱菔子消食化积除胀、降气化痰，共为佐药；桔梗宣肺止咳，是为使药；诸药共用，共奏消积化痰、宣肺止咳之功効^[8]。方中山楂、槟榔具有消食之功効，作用于大肠；枇杷叶、桔梗、瓜蒌、连翘、枳实、葶苈子具有行气之功効，作用于肺；蝉蜕、莱菔子兼有消食和行气之功効，可同时作用于肺和大肠。PXZOL 潜方组药基于“肺与大肠相表里”之理论，通过同时作用于肺和大肠，从消食和行气两方面进行治疗，发挥消积止咳之功効。故本研究基于“肺与大肠相表里”这一理论，运用网络药理学的方法，探讨 PXZOL 消积止咳的功効网络与作用机制。

1 方法

1.1 PXZOL 成分信息收集

利用 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、TCM-ID (<http://bidd.nus.edu.sg/group/TCMsite/>) 等

数据库搜集 PXZOL 药味的活性成分信息,以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和化合物类药性 (DL) ≥ 0.18 作为单味药有效活性成分的筛选标准。结合各药相关文献,对报道有生物活性和药理作用,但却在数据库筛选中未符合筛选标准的成分,也纳入候选活性成分信息中。

1.2 PXZOL 药味-成分-靶点网络的构建和分析

根据 TCMSP 数据库中对候选活性成分的蛋白靶点预测信息,结合 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中 UniProtKB 检索功能,输入蛋白预测靶点信息,限定物种为“人”,将所有靶基因名称校正为其官方名称 (official gene symbol),并筛掉其中没有靶点的活性成分。整合 PXZOL 药味、活性成分和靶点信息,导入网络可视化软件 Cytoscape 3.6.0,构建 PXZOL 药味-成分-靶点网络。

1.3 咳嗽和积食的疾病靶点预测

利用 PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) 数据库和 CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>),以关键词“Cough”和“Food accumulation”在数据库中对疾病相关靶点进行检索及筛选。结合相关文献和诊疗指南,挖掘治疗咳嗽和积食的一线药物,并结合 Drugbank 数据库 (<https://www.drugbank.ca/>) 检索药物对应靶点。整合上述全部信息,除去其中重复基因,得到止咳和消积的疾病相关靶点。将靶点导入网络可视化软件 Cytoscape 3.6.0 中构建疾病靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络图。

1.4 药物-靶点-疾病相互作用 PPI 网络构建和分析

利用网络可视化软件 Cytoscape 3.6.0 构建成分靶点 PPI 网络图,再通过软件 Merge 功能,构建成分靶点和疾病靶点 PPI 网络交集,即 PXZOL 发挥止咳作用和发挥消积作用的靶点调控网络图。利用 CytoNCA 插件对网络的节点连接度 (degree)、介度 (betweenness)、紧密度 (closeness)、特征向量 (eigenvector)、局部平均连通度 (LAC)、网络 (network) 等参数进行筛选,第 1 次筛选,以 $\text{degree} \geq 2$ 倍中位数为筛选条件进行筛选;第 2 次筛选,以 degree、betweenness、closeness、eigenvector、LAC、network 等数值均大于等于其中位数为条件进行筛选。

1.5 核心靶点的器官定位

利用 BioGPS 数据库 (<http://biogps.org/#goto=welcome>) 分别对 PXZOL 发挥止咳和消积作用 PPI 网络 2 次筛选后得到的核心靶点进行器官定位,观

察核心靶点在肺和大肠上的表达情况。再利用 Merge 功能,对止咳核心靶点网络和消积核心靶点网络取交集,得到共有靶点,对共有靶点进行器官定位。

1.6 GO 分析和 Pathway 分析

利用 String 分析网站 (https://string-db.org/cgi/input.pl?sessionId=WhsqNbMXyoP2&input_page_show_search=off),对得到的各核心靶点网络进行 GO 分析和 Pathway 分析。

2 结果

2.1 单味药化合物活性成分筛选

利用 TCMSP、TCM-ID 等数据库并结合相关文献,挖掘并收集 PXZOL 中的各单味药主要活性成分,并结合 OB、DL 值进行筛选,得到 PXZOL 中药味活性成分结果为山楂 6 个、槟榔 7 个、枳实 15 个、枇杷叶 4 个、瓜蒌 9 个、莱菔子 3 个、葶苈子 9 个、桔梗 4 个、连翘 19 个、蝉蜕 4 个,将成分和靶点信息导入 Cytoscape 3.6.0 软件,构建药味-成分-靶点网络图,图中黄色模块代表药味,红色模块代表成分,蓝色模块代表靶点,结果见图 1。

2.2 疾病靶点预测结果

以“Cough”为关键词,在 PubMed、CTD 和 DrugBank 数据库中共搜索到相关靶点 96 个;以“Food accumulation”为关键词,在 PubMed、CTD 和 DrugBank 数据库中共搜索到相关靶点 106 个。相关靶点导入网络可视化软件 Cytoscape 3.6.0,对咳嗽相关靶点进行疾病 PPI 网络构建,得到直接或间接作用靶点共 508 个,靶点之间的相互关系共有 1 966 条;构建积食 PPI 网络,得到直接或间接作用靶点共 1 474 个,靶点之间的相互关系共有 7 915 条,结果见图 2。

2.3 成分-靶点-疾病相互作用 PPI 网络分析

利用 Cytoscape 3.6.0 软件中的 BisoGenet 插件对 PXZOL 中药味活性成分的作用靶点进行成分 PPI 网络构建,得到直接或间接作用靶点共 3 555 个,靶点之间的相互关系共有 22 026 条。

利用 Cytoscape 3.6.0 软件中的 Merge 功能构建成分-靶点-疾病相互作用 PPI 网络,即 PXZOL 发挥止咳和消积作用的 PPI 网络。其中 PXZOL 发挥止咳作用 PPI 网络共有靶点 310 个,靶点之间相互关系 1 124 条。为进一步探究其核心作用靶点,需利用 CytoNCA 插件对交集网络进行筛选,第 1 次筛选,以 $\text{degree} \geq 8$ 为筛选条件进行筛选,筛选后得

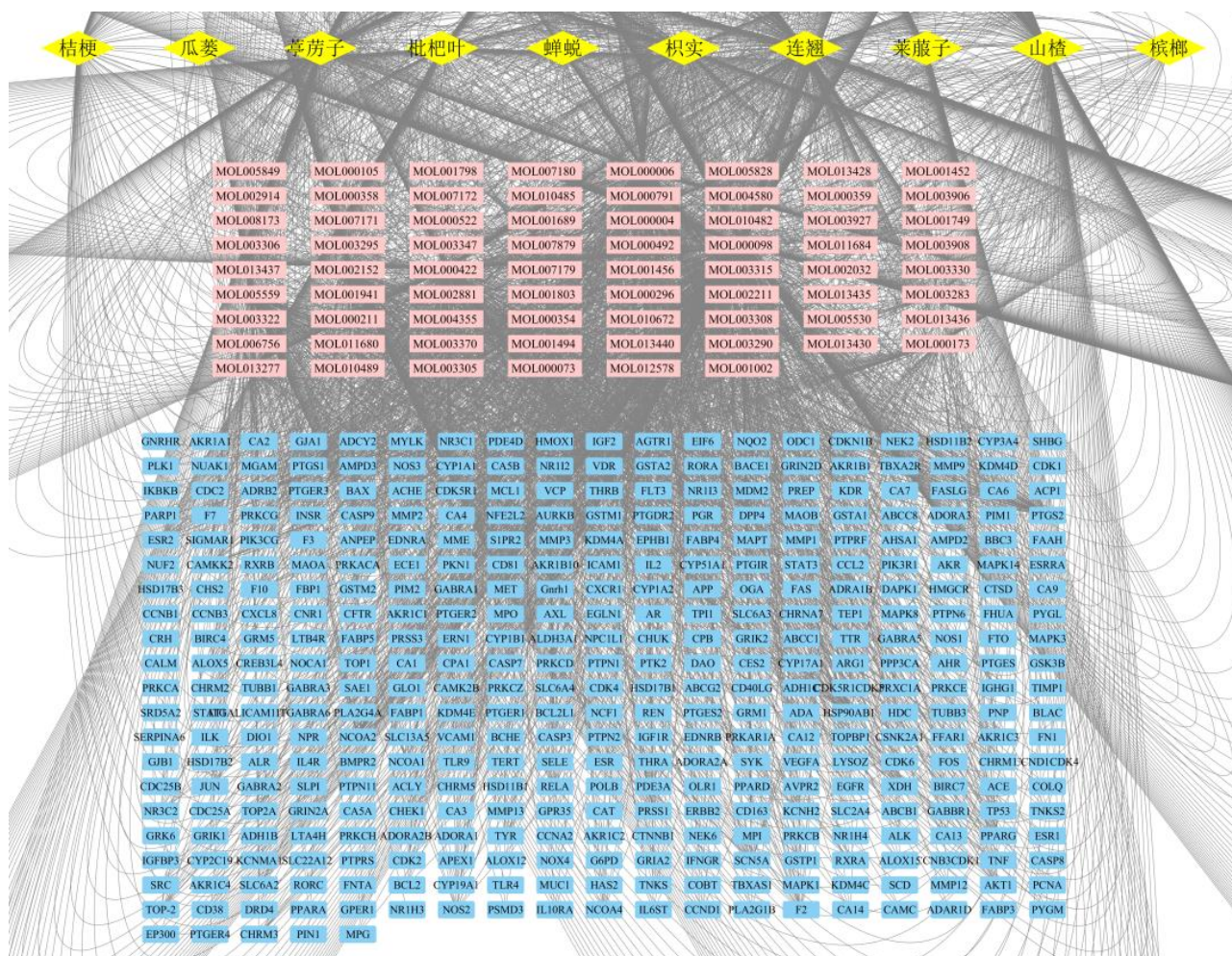


图 1 PXZOL “药味-成分-靶点”网络

Fig. 1 PXZOL “herb-ingredient-target” network diagram

靶点 93 个,靶点之间相互关系 591 条。第 2 次筛选,以 $\text{degree} \geq 13$ 、 $\text{betweenness} \geq 830.18$ 、 $\text{closeness} \geq 0.04$ 、 $\text{eigenvector} \geq 0.05$ 、 $\text{LAC} \geq 2.56$ 、 $\text{network} \geq 4.13$ 为条件进行筛选,筛选后得靶点 17 个,靶点之间相互关系 89 条;PXZOL 发挥消积作用 PPI 网络共有靶点 1 019 个,靶点之间相互关系 4 545 条。第 1 次筛选,以 $\text{degree} \geq 12$ 为筛选条件进行筛选,筛选后得靶点 232 个,靶点之间相互关系 1 510 条。第 2 次筛选,以 $\text{degree} \geq 18$ 、 $\text{betweenness} \geq 3 498.42$ 、 $\text{closeness} \geq 0.04$ 、 $\text{eigenvector} \geq 0.04$ 、 $\text{LAC} \geq 2.52$ 、 $\text{network} \geq 4.13$ 为条件进行筛选,筛选后得靶点 42 个,靶点之间相互关系 164 条,结果见图 3。

2.4 核心靶点器官定位结果

将 PXZOL 发挥止咳和消积作用的核心靶点,导入 BioGPS 数据库,观察各靶点在机体各组织器官内的表达,尤其是在肺与大肠内的表达(BioGPS 定位器官没有大肠,故以定位结肠代替),以基因表

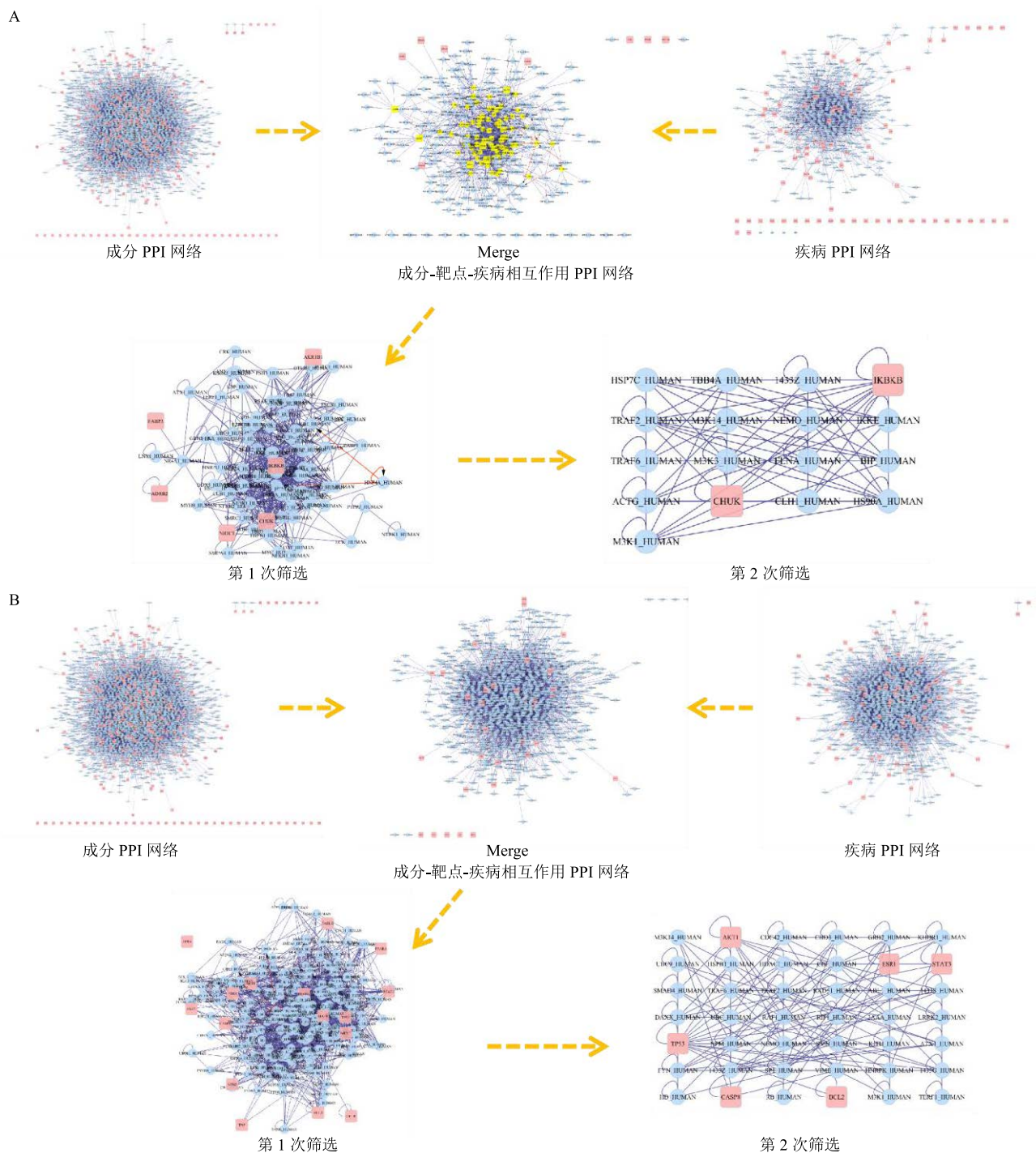
达大于其在各组织中表达中位数(median)为筛选标准。筛选后发现,在 PXZOL 发挥止咳作用的 17 个核心靶点中,有 8 个靶点在肺和结肠中均出现较多的表达。在 PXZOL 发挥止咳作用的 42 个核心靶点中,有 20 个靶点在肺和结肠中均出现较多表达。利用 Merge 功能,对发挥止咳和消积作用核心靶点取交集,共有 6 个共同靶点(TRAFF6、TRAFF2、IKBKKG、YWHAZ、MAP3K14、MAP3K1),这 6 个靶点是 PXZOL 同时发挥止咳和消积的共同作用靶点,而其中 3 个靶点在肺和结肠中均出现较多表达(TRAFF6、IKBKKG、MAP3K14),将结果导入 Excel 进行作图,详细结果见图 4。

2.5 GO 分析和 Pathway 分析

利用 String 分析软件对止咳和消积核心靶点进行 GO 分析和 Pathway 分析,其中 GO 分析包括生物过程(biological process)、细胞组成(cellular component)和分子功能(molecular function)。GO

A-cough related target PPI network diagram B-food accumulation related target PPI network diagram

Fig. 2 Disease PPI target network map



A-PXZOL 发挥止咳作用核心靶点筛选 B-PXZOL 发挥消积作用核心靶点筛选
A-PXZOL plays a role in the core target screening of cough B-PXZOL plays a role in the core target screening of food accumulation

图 3 PXZOL “成分-靶点-疾病” PPI 网络筛选流程

Fig. 3 PXZOL “ingredient-target-disease” interaction PPI network screening flow chart diagram

分析结果显示, PXZOL 发挥止咳作用主要是通过调节 NF- κ B 信号传导来实现。而发挥消积作用主要是通过相关蛋白质的合成和调节对刺激反应来实现。Pathway 结果显示, PXZOL 发挥止咳作用主要通过 MAPK 信号通路、RIG-I 样受体信号通路、IL-17 信

号通路、TRAF6 介导 NF- κ B 激活等通路。发挥消积作用主要是通过多种免疫和炎症信号传导通路来实现。

对止咳和消积的共同靶点进行 GO 分析和 Pathway 分析, GO 分析结果显示, 共同靶点主要与

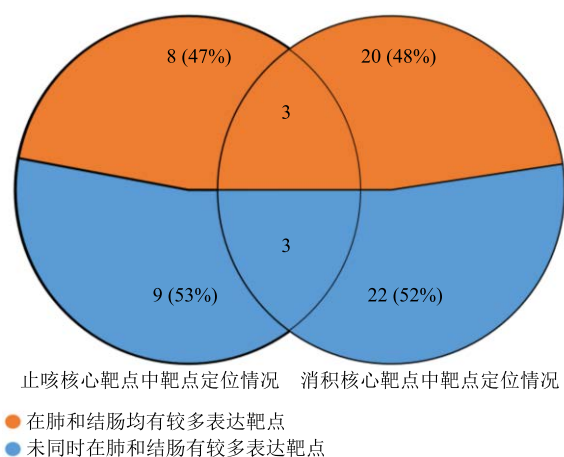


图 4 核心靶点器官定位

Fig. 4 Core target organ location map

活化 I- κ B 激酶和 MAP 激酶等蛋白激酶, 促进相应信号转导和物质释放。Pathway 分析结果显示, 共同靶点主要通过 EB 病毒感染、RIG-I 样受体信号通路、MAPK 信号通路、TRAF6 介导 NF- κ B 激活等与免疫有关通路来实现。GO 分析和 Pathway 分析结果根据 P 值, 即错误发现率 (false discovery rate) 大小各取前 3 位绘制表格, 结果见表 1。

3 讨论

儿童的消化系统处于发育阶段, 食不知饥饱且易饮食无度, 由饮食积滞导致的小儿咳嗽, 成为了当今儿童多发疾病。小儿食积咳嗽较常见咳嗽, 治疗困难且容易反复^[9], 现代临床上, PXZOL 对西医诊断为上呼吸道感染^[10]、急性支气管炎^[11]、支气管

表 1 GO 分析和 Pathway 分析结果

Table 1 Results of GO analysis and Pathway analysis

分析种类	分析类型	描述	观察基因数	错误发现率
止咳靶点分析	Biological Process	response to cytokine	13	6.80×10^{-11}
		positive regulation of I-kappa B kinase/NF-kappa B signaling	8	6.80×10^{-11}
		I-kappa B kinase/NF-kappa B signaling	7	8.77×10^{-11}
	Molecular Function	CD40 receptor complex	4	1.24×10^{-7}
		cytosol	16	4.48×10^{-7}
		melanosome	5	2.34×10^{-6}
	Cellular Component	ubiquitin protein ligase binding	9	2.27×10^{-10}
		enzyme binding	13	3.36×10^{-8}
		I-kappa B kinase activity	3	3.82×10^{-7}
	KEGG Pathway	MAPK signaling pathway	10	1.17×10^{-12}
		RIG-I-like receptor signaling pathway	7	1.01×10^{-11}
		IL-17 signaling pathway	7	4.15×10^{-11}
	Reactome Pathway	Immune System	17	2.53×10^{-15}
		TRAF6 mediated NF- κ B activation	6	1.44×10^{-11}
		DDX58/IFIH1-mediated induction of interferon-alpha/beta	7	3.70×10^{-11}
消积靶点分析	Biological Process	cellular response to organic substance	28	1.41×10^{-16}
		positive regulation of response to stimulus	27	2.32×10^{-16}
		regulation of cell death	25	3.30×10^{-16}
	Molecular Function	cytosol	31	9.14×10^{-12}
		intracellular non-membrane-bounded organelle	27	4.90×10^{-10}
		protein-containing complex	28	2.03×10^{-9}
	Cellular Component	identical protein binding	28	3.07×10^{-20}
		enzyme binding	27	1.62×10^{-16}
		kinase binding	18	3.95×10^{-15}
	KEGG Pathway	Epstein-Barr virus infection	14	4.45×10^{-17}
		Pathways in cancer	18	4.45×10^{-17}
		Chronic myeloid leukemia	10	1.84×10^{-14}

续表 1

分析种类	分析类型	描述	观察基因数	错误发现率
消积靶 点分析	Reactome Pathway	Cytokine Signaling in Immune system	15	1.35×10^{-10}
		Signal Transduction	24	1.35×10^{-10}
		Signaling by Interleukins	13	1.35×10^{-10}
共有靶 点分析	Biological Process	I-kappa B kinase/NF-kappa B signaling	4	1.65×10^{-6}
		positive regulation of MAP kinase activity	5	1.65×10^{-6}
		activation of protein kinase activity	5	1.84×10^{-6}
	Molecular Function	CD40 receptor complex	2	0.000 54
		cytosol	6	0.011 7
		cytoplasmic side of plasma membrane	2	0.028 6
	Cellular Component	ubiquitin protein ligase binding	4	7.03×10^{-5}
		thioesterase binding	2	0.000 15
		protein kinase binding	4	0.000 23
	KEGG Pathway	Epstein-Barr virus infection	5	3.57×10^{-8}
		RIG-I-like receptor signaling pathway	4	8.14×10^{-8}
		MAPK signaling pathway	5	9.07×10^{-8}
	Reactome Pathway	TRAF6 mediated NF- κ B activation	4	7.12×10^{-9}
		Cytokine Signaling in Immune system	5	1.18×10^{-5}
		Immune System	6	3.25×10^{-5}

肺炎^[12]、支原体肺炎^[13-14]，以及中医辨证为食积咳嗽^[15]等病证均有着良好的治疗效果。故探究 PXZOL 有效治疗小儿食积咳嗽，对保障儿童健康有着重大意义。

GO 分析结果可以看出，PXZOL 发挥止咳作用主要是通过调节 NF- κ B 信号传导来实现。NF- κ B 信号传导通路，是体内炎症反应的重要通路，炎症反应和体内 NF- κ B 水平升高有关，抑制 NF- κ B 水平，可以有效地抑制炎症反应^[16]。而发挥消积作用是通过相关蛋白质的合成和调节对刺激反应来实现，胃肠激素和消化酶大部分属于蛋白质，而胃肠激素可以直接或间接促进胃肠运动，加快消化过程^[17]。并且很多中药，像 PXZOL 中的山楂，对胃肠消化酶的合成和释放，均具有促进作用^[18]。胃肠运动不仅受激素等体液调剂，同时也受神经调节的影响，调节对刺激的反应，一方面可以加速胃肠蠕动，另一方面还可以促进胃肠激素的释放^[19]。Pathway 结果显示，在发挥止咳作用的通路中，MAPK 信号通路在炎症反应中发挥重要作用，其主要包括分别由细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK1/2）、c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）、p38 MAPK 介导的 3 条级联反应，激活该通路可促进炎症细胞因子的生成进

而加剧炎症反应^[20]。RIG-I 样受体是一类存在于细胞质中的 RNA 解旋酶，属于体内固有免疫的模式识别受体^[21]。IL-17 也称为白介素-17 细胞因子，IL-17 信号通路在黏膜免疫中发挥重要作用，同时也参与自身多种免疫疾病的发病^[22]。TRAF6 是一种细胞内重要的多功能信号分子，参与脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、白细胞介素 1（interleukin 1，IL-1）、I 型跨膜糖蛋白（Cluster of different 40，CD40）等介导的多条信号通路，通过一系列的信号传递，最终激活核因子 NF- κ B^[23]。发挥消积作用的通路中，主要集中在免疫和炎症相关通路，小儿呼吸系统的紊乱也会导致消化系统的紊乱，小儿食积导致的咳嗽，也会反过来影响消化系统^[24]，消炎和抗感染是治疗小儿咳嗽的主要途径^[25]，因此，通过免疫和炎症相关通路可有效缓解小儿咳嗽，进而缓解消化系统紊乱。

对止咳和消积的共同靶点进行 GO 分析和 Pathway 分析，发现 PXZOL 同时发挥止咳和消积作用的机制主要集中于炎症和免疫通路上。现代研究中对“肺与大肠相表里”的研究认为消化系统和呼吸系统两大黏膜器官组织之间存在密切联系，在黏膜免疫方面，当其中一处黏膜发生病变时，产生免疫应答，会通过黏膜免疫的途径影响另一处，造成

另一处黏膜部位对局部刺激产生程度不一的免疫应答^[26]。由于中性粒细胞及淋巴细胞在哮喘慢性炎症中起了重要作用,而其释放的氧自由基又是气道炎症形成的原因之一,将氧自由基也可以看作是肺与大肠之间的内在物质联系^[27]。在器官定位方面,在止咳作用靶点和消积作用靶点中及其共同靶点定位中均有近 50%靶点在肺和大肠上表达较多。

综合上述分析,PXZOL 是通过黏膜免疫和炎症介导路径发挥疗效,进而体现中医“肺与大肠相表里”理论的科学性,也为后续在小儿食积咳嗽模型和临床进一步深入研究和验证奠定基础。

参考文献

- [1] 钟振环,苏小霞. 小儿咳嗽的中医治疗进展 [J]. 河北医药, 2015, 37(24): 3795-3798.
- [2] 冷玲,黄燕,崔振泽. 中医药治疗小儿食积咳嗽的研究进展 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(2): 107-109.
- [3] 韩雪,葛国岚. 从食积论治小儿疾病体会 [J]. 光明中医, 2012, 27(3): 564-565.
- [4] 王仲霞,刘汶. “肺与大肠相表里”的理论及临床研究进展 [J]. 北京中医, 2006(7): 438-440.
- [5] 陈海龙,关凤林,闻庆平,等. 肺与大肠相表里的理论和现代研究 [J]. 中国医师进修杂志, 2006(27): 71-73.
- [6] 严兴科,张广全,王宇,等. 肺与大肠相表里新解 [J]. 上海中医药大学学报, 2003(1): 6-9.
- [7] 梁琰,张贵民,苏瑞强,等. 小儿消积止咳口服液多指标成分分析及其 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4440-4447.
- [8] 梁刚,陈立,周彦池,等. 小儿消积止咳口服液对慢性咳嗽患儿症状改善及体液免疫功能的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(12): 3043-3045.
- [9] 邓雪梅,陈凤媚. 小儿咳嗽从食积论治 [J]. 新中医, 2003(3): 76.
- [10] 方敏超,王依,翟秀兴. 小儿消积止咳口服液辅助治疗小儿上呼吸道感染后咳嗽的临床疗效分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(6): 1001-1003.
- [11] 魏剑平,马融,胡思源,等. 小儿消积止咳颗粒治疗小儿痰热咳嗽兼食积证(急性支气管炎)的多中心临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(6): 987-989.
- [12] 蔡奔奔. 小儿消积止咳口服液联合氨溴索口服液佐治小儿支气管肺炎 37 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(2): 42-45.
- [13] 黄玉克. 小儿消积止咳口服液在小儿支原体肺炎中的应用效果 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(18): 3401-3402.
- [14] 马雪萍,刘利英. 阿奇霉素联合小儿消积止咳口服液治疗小儿支原体肺炎的疗效分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(30): 4233-4235.
- [15] 张君平,张弛. 小儿消积止咳口服液治疗小儿食积咳嗽 90 例临床观察 [J]. 河北中医, 2005(1): 53-54.
- [16] 刘建博,杨海娟. 健脾清肺化痰法对慢性阻塞性肺疾病合并全身炎症反应综合征疗效及核因子- κ B 表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(2): 120-123.
- [17] 张航向,任平,黄熙,等. 中药对胃肠激素及胃肠运动的调节作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2000(10): 1141-1144.
- [18] 刘家兰,徐晓玉. 山楂的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(S1): 63-66.
- [19] 陆英杰,连至诚. 胃肠激素对胃肠动力的影响 [J]. 免疫学杂志, 2006(S1): 94-96.
- [20] 王金磊,李承德,孙宏伟,等. 黄芪多糖抑制 NF- κ B/MAPK 信号通路和改善哮喘大鼠气道炎症的作用 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(4): 489-493.
- [21] 丁汝璇. RIG-I 样受体信号通路及其调控研究综述 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(14): 184-186.
- [22] 王静静,宋昕阳,钱友存. 白介素-17 家族细胞因子的研究进展 [J]. 生命科学, 2016, 28(2): 170-181.
- [23] 许国莹,周红. 信号分子 TRAF6 的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(12): 1326-1328.
- [24] 林喜足,卓志强,陈宝川,等. 小儿消积止咳口服液佐治婴幼儿喘息性支气管炎 57 例疗效观察 [J]. 环球中医药, 2013, 6(S2): 97-98.
- [25] 齐瑞. 桑杏汤加味治疗小儿咳嗽的临床观察 [D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [26] 靳文学,杨宇. 从黏膜免疫系统看“肺与大肠相表里” [J]. 四川中医, 2005(12): 1-3.
- [27] 哈木拉提·吾甫尔,李风森,艾买江·吐尼亚孜. “肺与大肠相表里”的科学性及其对哮喘治疗的指导意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2000(2): 151-152.