

网络药理学探讨清润茶的作用机制

李秋香¹ 陈衬心² 刘雪蕊² 李赫宇² 晏仁义²

1. 天津市康世生物技术有限公司, 天津 300457

2. 天津益倍生物科技集团有限公司, 天津 300457

摘要:从网络药理学角度探索润茶活性成分及防治肺部疾病的作用机制。应用 TCMSp 数据库筛选配方中桔梗、陈皮、枇杷叶、桑叶、甘草、牛蒡根、青果、紫苏叶、罗汉果、显齿蛇葡萄药材中的化学成分, 以口服生物利用度 (OB) $\geq 20\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.1 作为筛选条件, 同时在 TCMSp 提取这些化学成分作用的靶点。以 CTD 在线分析平台挖掘与靶蛋白相关的疾病, 最后采用 DAVID 数据库分析靶点关联的主要生物通路, 获取治疗肺部疾病相关靶点的信号通路。共获得 173 个成分, 对应的靶蛋白中, 与肺部疾病有关的人源靶蛋白有 76 个, 作用于 Cytokine-cytokine receptor interaction、TNF signaling pathway、HIF-1 signaling pathway 等通路 30 条, 发现该方可通过“多成分-多靶点-多通路”来发挥作用。从网络药理学角度预测了清润茶配方中的主要活性成分和防治肺部疾病发生的作用机制, 为进一步探讨其作用机制奠定了基础。

关键词:清润茶; 网络药理学; 化学成分; 肺部疾病; 作用机制

中图分类号: R285

文献标识码: A

Study On Qingrun tea for prevention and treatment of Pulmonary Disease by network pharmacology

Li Qiuxiang¹ Chen Chenxin² Liu Xuerui² Li Heyu² Yan Renyi²

1. Tianjin Kangshi Biology Technology Co., Ltd., Tianjin 300457

2. Tianjin Ubasio Biotechnology Group Co., Ltd., Tianjin 300457

Abstract:To explore the activity components and mechanism of Qingrun tea for prevention and treatment of Pulmonary Disease. TCMSp database was applied to screening the chemical components of the formula (Platycodonis Radix, Citri Reticulatae, Pericarpium, Eriobotrya japonica Thunb, Mori Folium, Almond, Glycyrrhiza uralensis Fisch, Burdock root, Canarii fructus and Perillae caulis), the oral bioavailability (OB) $\geq 20\%$ and drug likeness (DL) ≥ 0.1 were used as the screening conditions. The targets related to activity compounds were also found from TCMSp. The diseases related to targets were found through CTD online analysis platform. Finally, the targets were introduced into the DAVID to analyze main biological pathways for obtaining the deep mechanism of treating pulmonary disease. 173 compounds were obtained. Among the targets corresponding to active components, there are 76 human targets related to pulmonary disease, can joint in 30 pathways, such as Cytokine-cytokine receptor interaction, TNF signaling pathway, HIF-1 signaling pathway. This formula treat pulmonary diseases through the multi-component, multi-target, multi-pathway. The results preliminarily verified the main activity components and mechanism of action for prevention and treatment lung diseases, and provided foundation for further study on the mechanism.

Key words: Qingrun tea; Network pharmacology; Chemical components; Pulmonary disease; Mechanism

雾霾对人体造成极大伤害, 主要病变部位在气管、支气管、肺部及胸腔, 相关疾病发病率都在增加, 且低龄化, 严重危害着国民健康^[1]。桔梗、陈皮、枇杷叶、桑叶、甘草、牛蒡根、青果、紫苏叶、罗汉果、显齿蛇葡萄是常见的药食同源材料。陈皮、枇杷叶、显齿蛇葡萄等广泛用于防治肺部疾病^[2-6]。动物实验结果表明清润茶可以改善肺部炎症反应, 但对化学成分及如何发挥作用的不了解。网络药理学是建立在多基因、多通路、多途径的多层次网络基础上, 从整体研究中药具有独特的优势^[7,8]。本文采用该方法从筛选化学成分、预测作用靶点、阐明作用机制等角度来了解该配方防治肺部疾病的机制, 为后续研究提供参考。

1 方法

采用 TCMSp 数据库, 提取上述药材中化学成分, 以口服生物利用度 (OB) $\geq 20\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.1 作为活性成分筛选条件; 同时纳入文献报道的主要成分或活性成分, 如

桔梗皂苷 D、没食子酸、橙皮苷、芦丁、迷迭香酸、熊果酸、牛蒡苷元等^[9-12]。TCMSp 数据库打靶提取成分的作用靶点, 桔梗皂苷 D 通过 TCMSp 获得对应靶点; 将靶点导入 UniProt 数据库获得靶点对应的基因。

将靶点的基因名导入 CTD 分析平台获得对应的疾病, 筛选与慢性阻塞性肺疾病、肺炎、支气管炎、支气管扩张等相关的靶点, 用 Cytoscape 3.5.1 软件绘制中药材-活性成分-靶点 (H-C-T)、靶点-疾病 (T-D) 及中药材-活性成分-靶点-疾病 (H-C-T-D) 的网络图。用 DAVID 数据库进行分析, 选择 TOP30 和 $P < 0.05$ 的生物通路, 绘制靶点-生物通路 (T-P) 的网络图。

2 结果

2.1 成分筛选

最终获得 173 种化合物, 见表 1。

表 1 化合物信息

编号	化合物
M1	acacetin
M2	cis-Dihydroquercetin
M3	luteolin
M4	Platycodin D

M5	ellagic acid
M6	ethyl linoleate
M7	methyl linoleate
M8	copaene
M9	oleanolic acid
M10	beta-sitosterol
M11	naringenin
M12	naringin
M13	5-[(Z)-2-(4-methoxyphenyl)vinyl]resorcinol
M14	gallic acid
M15	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one
M16	DIBP
M17	hepta-3
M18	tangeretin
M19	Citromitin
M20	nobiletin
M21	hesperidin
M22	Inermine
M23	isoliquiritigenin
M24	DFV
M25	Glycyrol
M26	Jaranol
M27	Medicarpin
M28	Pinocembrin
M29	isorhamnetin
M30	Lupiwighteone
M31	7-Methoxy-2-methyl isoflavone
M32	formononetin
M33	Calycosin
M34	kaempferol
M35	Castanin
M36	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydropyrano[2,3-f]chromen-4-one
M37	euchrenone
M38	glyasperin B
M39	glyasperin F
M40	Glyasperin C
M41	Isotrifoliol
M42	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one
M43	kanzonols W
M44	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one
M45	Semilicoisoflavone B
M46	Glepidotin A
M47	Glepidotin B

M48	Phaseolinisoflavan
M49	Glypallichalcone
M50	echinatin
M51	Karenzu DK2
M52	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol
M53	Licochalcone B
M54	licochalcone G
M55	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin
M56	Licoricone
M57	Gancaonin A
M58	Gancaonin B
M59	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone
M60	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone
M61	Glycyrin
M62	Licoisoflavone
M63	Licoisoflavone B
M64	licoisoflavanone
M65	shinpterocarpin
M66	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one
M67	liquiritin
M68	licopyranocoumarin
M69	Glyzaglabrin
M70	Glabridin
M71	Glabranin
M72	Glabrene
M73	Glabrone
M74	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone
M75	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone
M76	Eurycarpin A
M77	(-)-Mediocarpin
M78	Sigmoidin-B
M79	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one
M80	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one
M81	Isoglycyrol
M82	Isolicoflavonol
M83	HMO
M84	1-Methoxyphaseollidin
M85	Quercetin der.
M86	(Z)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one
M87	3'-Hydroxy-4'-O-Methylglabridin
M88	licochalcone a
M89	3'-Methoxyglabridin
M90	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol
M91	Kanzonol F

M92	7, 2', 4'-trihydroxy-5-methoxy-3-aryl coumarin
M93	7-Acetoxy-2-methylisoflavone
M94	8-prenylated eriodictyol
M95	Vestitol
M96	Gancaonin G
M97	Gancaonin H
M98	Licoagrocarpin
M99	Glyasperins M
M100	Glycyrrhiza flavonol A
M101	Licoagroisoflavone
M102	Odoratin
M103	Xambioona
M104	dehydroglyasperins C
M105	DBP
M106	quercetin
M107	scopolin
M108	beta-carotene
M109	1'-Methoxy-2'-hydroxydihydromollugin
M110	Inophyllum E
M111	Moracin C
M112	Moracin D
M113	Moracin E
M114	Moracin H
M115	4-Prenylresveratrol
M116	Oxysanguinarine
M117	EIC
M118	Sitogluside
M119	linolenic acid
M120	Stigmasterol
M121	Physson
M122	oleic acid
M123	Methyl linolenate
M124	arachidonic acid
M125	Iristectorigenin A
M126	tectorigenin
M127	1, 2-Benzenedicarboxylic acid, mono(2-ethyl) hexylester
M128	Norartocarpetin
M129	Linolenic acid ethyl ester
M130	Tetramethoxyluteolin
M131	Linolenic acid methyl ester
M132	6-methoxy-2-oxo-2H-chromen-7-yl beta-D-glucopyranoside
M133	Skimmin (8CI)
M134	poriferast-5-en-3beta-ol
M135	Rutin

M136	Cinchonain 1a
M137	(4R, 8R, 9R)-4, 8-bis(3, 4-dihydroxyphenyl)-5, 9-dihydroxy-4, 8, 9, 10-tetrahydro-3H-pyrano[6, 5-h]chromen-2-one
M138	(2R, 3R, 4S)-2-(3, 4-dihydroxyphenyl)-4-(2, 4, 6-trihydroxyphenyl)chroman-3, 5, 7-triol
M139	Eriobofuran
M140	Farnesyl acetate
M141	phytol
M142	isorhamnetin
M143	Diphencyprone
M144	(-)-epicatechin
M145	Farnesylacetone
M146	METHYL LINOLEATE
M147	Exceparl M-OL
M148	(-)-epigallocatechin-3-gallate
M149	ursolic acid
M150	caffeic acid
M151	rosmarinic acid
M152	chlorogenic acid
M153	arctigenin
M154	arctin
M155	butyl isobutyl phthalate
M156	Magnolol
M157	Supraene
M158	ZINC03860434
M159	ELD
M160	Methyl linolelaidate
M161	1-Acetyl-beta-carboline
M162	Nonox D
M163	Flazin
M164	myricetin
M165	Apigenin
M166	apiin
M167	(-)-CATECHIN HYDRATE
M168	dihydromyricetin
M169	Quercetin 3-O-alpha-L-rhamnopyranoside
M170	Astragaln
M171	taxifolin
M172	Hesperetin
M173	Myricetin 3'-O-beta D-glucoside

2.2 靶点预测

构建(H-C-T)网络图(图1),共包含259个节点(173个活性成分、76个与肺部疾病相关靶点及10个中药);边表示化学成分与靶点、中药材之间的相互作用关系,网络图中节点的大小代表度的大小,高度值和介数值的节点可反映节点的重要性,M106(槲皮素)度值最大(连接40个靶点),为网络的中心节点,得出槲皮素以及靶点相互作用在网络中

起到关键的作用。M148(表没食子儿茶素-3-没食子酸酯)连接25个靶点,M34(山奈酚)及M3(木犀草素)分别对应19和17个靶点,M149(熊果酸)有13个靶点。不同药材中化合物有重叠性,起到相互加强作用,如甘草、桑叶、枇杷叶、罗汉果、显齿蛇葡萄中都有M34(山奈酚);甘草、桑叶、枇杷叶、显齿蛇葡萄中都含有M106(槲皮素)。山奈酚具有抗炎、抗氧化来增加机体免疫力^[13,14],槲皮素能降低炎

症反应^[15,16]。

2.3 靶点-疾病网络

构建靶点-疾病 (T-D) 网络图 (图 2), 包含节点 117 个 (113 个靶点和 4 种肺部疾病)。其中慢性阻塞性肺疾病对应 TNF、IL6、NOS2 等 31 个靶点, 肺炎对应 MAPK1、TNF、IL6 等 36 个靶点, 支气管炎对应 TNF、IL1B、NOS2 等 38 个靶点, 肺纤维化对应 IL6、NOS2、CCL3 等 12 个靶点。

中药材-活性成分-靶点-疾病(H-C-T-D)网络图(图 3), 包含节点 297 个 (10 个中药材、170 个活性成分、113 个靶点及 4 种肺部疾病)。度值较高的靶点有 NOS2、TNF、IL6 等。桔梗中 M1 (刺槐素), 陈皮中 M18 (橘皮素) 及 M20 (川陈皮素), 甘草中 M23 (异甘草素)、M29 (异鼠李素)、M32 (芒柄花黄素) 等, 桑叶中 M124 (花生四烯酸) 及 M126 (鸢尾黄素), 枇杷中 M143 (二苯莎草酮) 及 M149 (熊果酸), 显齿蛇葡萄中 M170 (紫云英苷) 等作用于 NOS2 靶点; 桔梗、紫苏叶中的 M3 (木犀

草素), 甘草、桑叶、枇杷叶、罗汉果、显齿蛇葡萄中的 M34 (山奈酚), 甘草、桑叶、枇杷叶、显齿蛇葡萄中的 M106 (槲皮素), 桑叶中的 M135 (芦丁), 枇杷叶中 M144 (表儿茶素) 及 M148 (左旋表儿茶精-3-没食子酸酯), 显齿蛇葡萄中 M164 (杨梅素) 和 M165 (芹菜素) 等作用于 TNF 受体。M106 (槲皮素)、M135 (芦丁)、M149 (熊果酸)、M164 (杨梅素) 共同作用于 IL1B 及 IL-6 受体。

2.4 靶点-生物通路

将 76 个靶蛋白导入 DAVID 中, 绘制靶点-生物通路(T-P)网络图 (表 2, 图 4), 共有 85 个节点 (30 个生物通路和 55 个靶点)。Cytokine-cytokine receptor interaction、TNF signaling pathway、HIF-1 signaling pathway 度值较高。靶点 TNF 与 21 条生物通路相关; MAPK1 和 MAPK3 与 20 条生物通路相关; IL6 与 18 条生物通路相关; NOS2 与 9 条生物通路相关等。

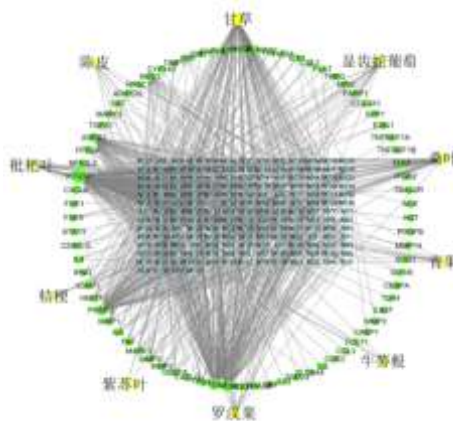


图 1 中药材-活性成分-靶点 (H-C-T) 网络

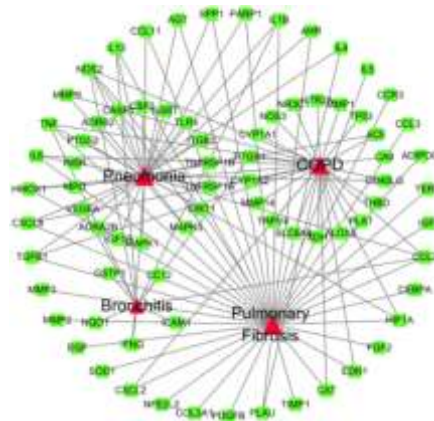


图 2 靶点-疾病 (T-D) 网络图

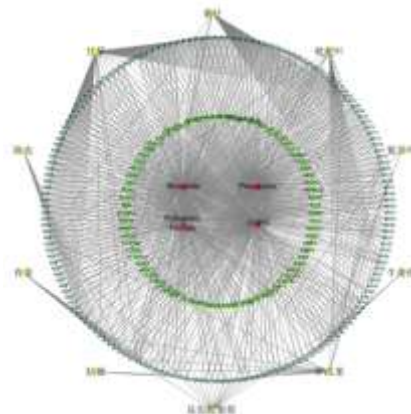


图 3 中药材-活性成分-靶点-疾病 (H-C-T-D) 网络图

参考文献

- [1]李敏艳,王伯平,马慧玲,等. CBL+PBL 教学法在医学检验技术专业生物化学教学中的应用[J]. 中国社会医学杂志, 2017, 34(5): 447-479.
- [2]李宁,王顺,杨菁,等. 基于雨课堂的混合式教学在生物化学脂代谢教学中的应用[J]. 基础医学教育, 2018, 20(6): 491-293.
- [3]张婷,徐艳,陈晗,等. “互联网+”模式下生物化学课程的教学思考[J]. 教育现代化, 2017, 4(19): 130.
- [4]黄华. 对教学反思浅析[J]. 品牌, 2011(1): 74.
- [5]李彦东. 教学反思意义及方法[J]. 教育教学论坛, 2018, 36(11): 34-35.
- [6]刘清. 对教学反思的点滴思考[J]. 教育教学论坛, 2016(15): 189-190.

(上接第 307 页)

者的肺小动脉 HIF-1 α 蛋白表达明显增加^[20]。

参考文献

- [1]解卫平. 肺部疾病靶向药物研究进展[J]. 药学进展, 2016(11): 801-803.
- [2]隋美娇,姚琳,隋文霞,等. 桔梗总皂苷对肺炎支原体感染大鼠肺组织 SP-A 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 156-159.
- [3]张天锡,李霞,索钢. 青果止咳汤治疗过敏性咳嗽 300 例[J]. 四川中医, 2007, 25(1): 62-62.
- [4]周贤梅,赵阳,何翠翠,等. 陈皮挥发油对大鼠肺纤维化的干预作用[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(2): 200-209.
- [5]叶广亿,李书渊,陈艳芬,等. 枇杷叶不同提取物的止咳化痰平喘作用比较研究[J]. 中药药理与临床, 2013(2): 100-102.
- [6]陈立峰,陈莉萍,徐琳本,等. 显齿蛇葡萄总黄酮对口腔常见致病菌抑菌作用的研究[J]. 中南药学, 2003, 1(2): 83-86.
- [7]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.
- [9]尹芳,宋祯彦,李富周,等. 基于网络药理学研究当归芍药散防治阿尔茨海默病的作用机制[J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 210-215.
- [10]章艳斐. 桔梗皂苷 D 对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体抗肺癌细胞活性的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(8): 706-709.
- [11]魏大军. 橙皮苷抗呼吸道炎症作用效果的实验研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2011.
- [12]范小青,申云富. 牛蒡苷药理活性研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2017(4): 113-116.
- [13]赵妍. 山奈酚对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2013.
- [14]雷晓青,陈鳌,刘毅,等. 山萘酚药理作用的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(2): 61-62.
- [15]刘萍,唐富山,朱艳,等. 槲皮素对 PM 2.5 导致支气管上皮细胞炎症的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 22-26.
- [16]Veith C, Drent M, Bast A, et al. The disturbed redox-balance in pulmonary fibrosis is modulated by the plant flavonoid quercetin. [J]. Toxicology&Applied Pharmacology, 2017, 336(2017): 40-48.
- [17]魏晖. 细胞因子 IL-18 与其受体相互作用的结构生物学研究[D]. 北京: 清华大学, 2015.
- [18]谢俊勇,杨辉红,陈小艳,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清白介素6、肿瘤坏死因子 α 水平与肺功能的相关性研究[J]. 长沙医学院学报, 2014, 33(4): 1281-1283.
- [19]Wang B L, Wang X R. Regulation of the hypoxia inducible factor-1 α by the inflammatory mediators[J]. International Journal of Pathology&Clinical Medicine, 2008, 90(1): 1673-1688.
- [20]李启芳,戴爱国,徐平. 慢性阻塞性肺疾病患者肺小血管低氧诱导因子- α 的表达[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 136-139.