

基于网络药理学及分子对接探究宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤作用机制

李 想¹, 刘 凯²

¹黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院重症康复二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年3月23日; 录用日期: 2025年4月16日; 发布日期: 2025年4月23日

摘 要

目的: 通过网络药理学及分子对接探究宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤作用机制。方法: 检索中药系统药理数据库和分析平台(TCMSP)数据库筛选宣白承气汤复方有关活性成分, 将大黄、杏仁、瓜蒌作为有效成分, 利用Swiss Target Prediction预测有效成分作用的潜在治疗靶点。通过GeneCards数据库收集脓毒症及急性肺损伤相关的疾病靶点, 并制作有效成分靶点和疾病靶点的维恩图, 获得宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤的潜在有效靶点。绘制药物-靶点蛋白-疾病的网络图, 利用Cytoscape软件分析每个有效成分在治疗脓毒症急性肺损伤中的重要性。将有效化学成分的潜在治疗靶点蛋白与疾病的靶基因取交集输入3库进行基因本体论(GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 并进行分子对接以验证有效化学成分和作用靶点蛋白之间的分子结合能。结果: 筛选获得宣白承气汤有效化学成分46个, 潜在治疗靶点580个, 治疗脓毒症急性肺损伤潜在靶点275个。拓扑性高的化学成分与靶点蛋白均具有较好的结合力。结论: 泽兰黄醇、维生素E、光草甘定、番泻苷E qt能够作用于AKT1、IL6、SRC、EGFR、BCL2、CASP3等靶点, 通过调节脓毒症急性肺损伤疾病相关通路如ErbB信号通路、细胞凋亡、人巨细胞病毒感染(HCMV)、催乳素信号通路、cAMP信号通路发挥抗炎以及免疫调节的效果, 促进器官功能的康复。

关键词

脓毒症, 急性肺损伤, 宣白承气汤, 网络药理学, 分子对接

Discussion of the Mechanism of Xuanbai Chengqi Decoction in Treating Sepsis-Induced Acute Lung Injury Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

文章引用: 李想, 刘凯. 基于网络药理学及分子对接探究宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤作用机制[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 1255-1268. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42299

Xiang Li¹, Kai Liu²

¹The Second Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Critical Care Rehabilitation II, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 23rd, 2025; accepted: Apr. 16th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

Objective: To investigate the mechanism of action of Xuanbai Chengqi Decoction in treating sepsis-induced acute lung injury using network pharmacology and molecular docking. **Methods:** The active ingredients of Xuanbai Chengqi Decoction were identified through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Rhubarb, almond, and Fructus Trichosanthis were selected as the effective components. The potential therapeutic targets of these effective components were predicted using the Swiss Target Prediction tool. Disease-related targets for sepsis and acute lung injury were collected from the GeneCards database, and a Venn diagram was created to identify the potential effective targets of Xuanbai Chengqi Decoction in treating sepsis-induced acute lung injury. A drug-target protein-disease network was constructed, and the importance of each effective component in treating sepsis-induced acute lung injury was analyzed using Cytoscape software. The potential therapeutic targets of the effective chemical components were intersected with the disease-related genes and subjected to Gene Ontology (GO) function analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Molecular docking was performed to verify the binding affinity between the effective chemical components and the target proteins. **Results:** A total of 46 effective chemical components and 580 potential therapeutic targets were identified for Xuanbai Chengqi Decoction. Among these, 275 potential targets were associated with the treatment of sepsis-induced acute lung injury. The chemical components with high topological properties exhibited strong binding affinity with the target proteins. **Conclusion:** Components such as ligustrazine, vitamin E, glycyrrhizin, and sennoside E qt can act on targets like AKT1, IL6, SRC, EGFR, BCL2, and CASP3. These components exert anti-inflammatory and immune-regulatory effects by modulating disease-related pathways in sepsis-induced acute lung injury, such as the ErbB signaling pathway, apoptosis, human cytomegalovirus (HCMV) infection, prolactin signaling pathway, and cAMP signaling pathway, thereby promoting the recovery of organ function.

Keywords

Sepsis, Acute Lung Injury, Xuanbai Chengqi Decoction, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症(Sepsis)是以感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍[1], 主要症状包括发热、寒战和心率增快等, 甚者会出现认知功能障碍、休克及器官衰竭, 脓毒症对患者生命健康造成严重威胁, 全球每年有超过一千九百万例, 其致死率超过 25%, 存活的患者中约有三百万人存在认知功能障碍[2]-[4]。急性肺损伤(Acute lung injury)是一种全身炎症反应综合征, 由多种肺内外致病因素导致, 临床症状多见呼吸窘迫综合征以及低血氧症等。相关研究指出, 急性肺损伤是各种肺内外致病因素导致的以顽固

性的低氧血症和呼吸窘迫为特征的全身炎症反应综合征。常见的病因包括脓毒症、创伤、休克等[5], 在脓毒症的发展过程中, 全身炎症反应是导致多器官功能障碍的根本因素。肺是最易受到影响的靶器官之一, 脓毒症急性肺损伤若未得到及时救治, 患者病死率极高, 是急重症医学在临床常需要面临的挑战。

中药方剂(Traditional Chinese Medicine)使用包括草药、动物组织、矿物质作为药材成分, 这些中药材通过特殊的炮制或熬煮方法使其降低药物毒性, 缓和药物药性, 从而被人体更好地吸收利用, 提高安全性以及治疗效果。脓毒症急性肺损伤临床多见喘促, 痰壅阻肺, 听诊可闻及哮鸣音, 清代吴鞠通《温病条辨》所述: “喘促不宁, 痰涎壅滞, 右寸实大, 肺气不降者, 宣白承气汤主之” [6]。宣白承气汤是一种具有特殊配伍作用的中药方剂, 其基础配伍由生石膏、生大黄、杏仁粉、瓜蒌皮构成, 其方主治肺经之痰热壅盛证及肠腑热结不通、肺气不降之疾病, 现代研究表明, 生石膏具有解痉、抗过敏、抗炎、调节体温中枢的作用[7], 生大黄具有保肝、保护血管、降脂、改善肾功能、抑制炎症、控制高血压等作用[8], 苦杏仁具有止咳平喘、润肠通便、抗炎镇痛、免疫调节的效果[9], 瓜蒌皮具有增加冠状动脉血流量、改善微循环、抗血小板聚集、促进排便、化痰、抗菌抗炎并增强免疫功能[10]。现代临床表明, 宣白承气汤在抗炎, 缓解肺脏器官衰竭方面具有一定疗效[11], 在传统中医经络学说中, 肺与大肠相表里, 大肠传导失司不利于肺脏的宣发肃降, 宣白承气汤之通里攻下法对脓毒症急性肺损伤有一定治疗作用, 然而其治疗机制尚未完全了解。

网络药理学是一门涵盖了药理学、计算生物学、系统生物学、生物信息学等多个领域的新兴学科, 它旨在分析药物对靶点蛋白的影响, 着重对信号通路的调节作用, 以提升药物的治疗效果, 随着生物信息学的不断发展, 药物和多种生物靶点之间广泛的相互作用趋势越来越多地被挖掘, 通过多靶点对单种药物的研究, 我们可以有效地预测药物疗效以及潜在作用, 发现药物新的作用, 优化药物的联合使用, 为疾病治疗提出新的见解和想法[12]。本文在研究过程中将网络药理学和生物信息学相结合, 探究宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤的作用机制, 确定了复方及疾病的主要作用靶点, 确定治疗作用机制的特异性分子靶点, 从而强化我们对宣白承气汤在药理学方面的认识, 为其临床使用治疗提供理论支持和实践指导, 以期对脓毒症急性肺损伤患者的疾病治疗与功能恢复提供参考。

2. 材料和方法

本文基于网络药理学及分子对接探讨宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤的作用机制, 研究思路见图1。

2.1. 筛选宣白承气汤有效成分以及靶点预测

本文通过中药系统药理学数据库和分析平台 TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)检索宣白承气汤的中药成分——生大黄、苦杏仁(杏仁)、瓜蒌皮(瓜蒌), 由于生石膏属于矿物质, 未能在该数据库中检索, 查阅相关文献可得其有效化学成分为 $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 将口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 以及类药性(DL) $\geq 18\%$ 作为有效成分的筛选条件。将有效成分利用 Molecule Smile 以及 CAS 号在 Swiss Target Predication (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)模块中进行靶点预测, 将预测结果中可能性大于 0 的靶点蛋白视为复方的有效成分靶点。

2.2. 疾病靶基因获取及宣白承气汤潜在靶点筛选

通过 Genecards 数据库(<https://www.genecards.org/>), 以脓毒症(sepsis)与急性肺损伤(acute lung injury)为关键词筛选疾病基因, 将宣白承气汤的有效成分靶点与疾病靶基因输入维恩在线平台, 取三者交集作维恩图旨在筛选潜在治疗靶点。

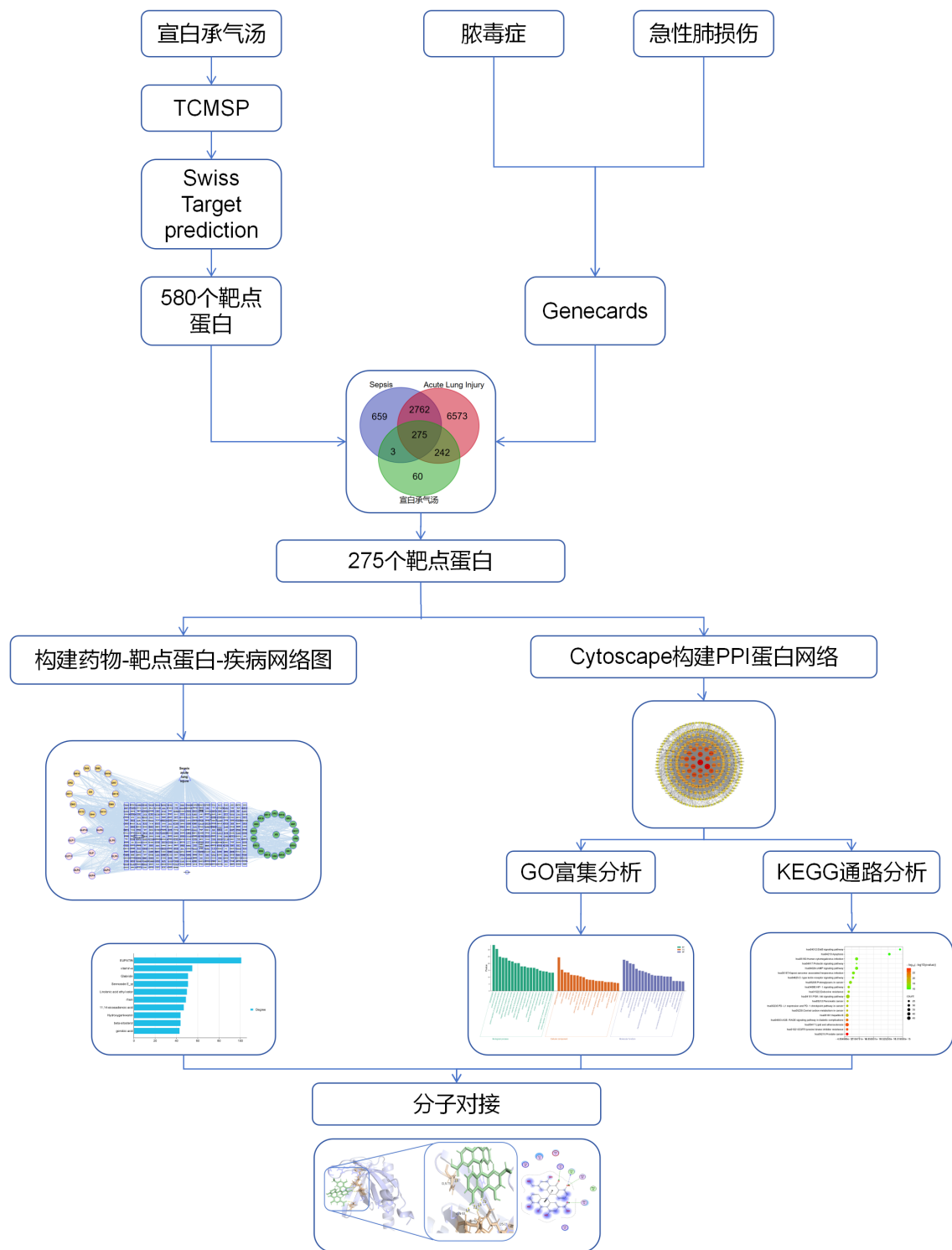


Figure 1. Method flow chart
图 1. 方法流程图

2.3. 构建药物 - 靶点蛋白 - 疾病网络图

使用 Cytoscape (3.10.0)软件构建宣白承气汤药物 - 靶点蛋白 - 疾病的相互作用网络图,在网络图中,

有效化学成分和靶点蛋白以节点形式展示, 而它们之间的关系则通过连线表示。通过网络分析来评估该网络的拓扑性, 如节点度(Degree), 网络拓扑性越高则代表该有效成分化合物在治疗过程中起的作用越大。

2.4. 蛋白互作(PPI)网络的建立及核心靶点蛋白的筛选

利用 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org> V12.0)分析宣白承气汤潜在治疗靶点的关系, 包括蛋白质相互作用之间的间接关系和直接关系, 将结果保存为 TSV 文件导入 Cytoscape (3.10.0)进行蛋白互作网络的可视化, 并通过 Centiscape 插件筛选核心靶点蛋白, 为后续分子对接做准备工作。

2.5. GO 通路及 KEGG 通路分析

将宣白承气汤与脓毒症急性肺损伤的有效成分靶点导入 David 数据库中, 进行 GO (基因本体论)富集分析以及 KEGG(京都基因与基因组百科全书)通路分析, 其中 GO (基因本体论)富集分析包括生物学过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF), 并将其结果可视化, 同时将主要通路中蛋白协作关系进行可视化。

2.6. 分子对接

本次研究基于中草药 - 化合物靶点网络框架, 在 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>)查找并选择拓扑性前 6 位的核心靶点蛋白的结构式, 随后在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载相应靶点蛋白 3D 结构的 PDB 格式文件, 在 Pubchem 搜索宣白承气汤有效成分 - 靶点蛋白 - 疾病网络图中前 4 位的化学成分, 并下载其 2D 结构式, 使用 MOE (2022.02)对其进行能量极化处理, 并建立小分子库。使用 MOE (2022.02)工具对蛋白结构进行脱水与氢化处理, 将核心靶点蛋白与有效成分化学分子进行分子对接, 结果中结合能越低代表对接效果越好, 将结合能结果可视化制作热能图, 并将部分分子对接结果使用 Pymol 工具进行可视化。

3. 结果

3.1. 筛选宣白承气汤的有效化学成分

在 TCMSP 数据库中检索到宣白承气汤有效化学成分 46 个, 其中生大黄 16 个, 苦杏仁(杏仁粉) 19 个, 瓜蒌(瓜蒌皮) 11 个。去除重复的靶点蛋白后, 进行合并得到 580 个宣白承气汤的潜在治疗靶点。检索部分有效化学成分(见表 1)。

Table 1. Table of effective components of Xuanbai Chengqi decoction
表 1. 宣白承气汤有效成分表

	Molecule ID	Molecule name	中文名	OB	DL
大黄	MOL000471	aloe-emodin	芦荟大黄素	83.38	0.24
	MOL002293	Sennoside D qt	番泻苷 D qt	61.06	0.61
	MOL002235	EUPATIN	泽兰黄醇	50.8	0.41
	MOL002276	Sennoside E qt	番泻苷 E qt	50.69	0.61
	MOL000096	(-)-catechin	(-)-儿茶素	49.68	0.24
	MOL002251	Mutatochrome	β 胡萝卜素氧化物	48.64	0.61
	MOL002268	rhein	大黄酸	47.07	0.28
杏仁	MOL010921	estrone	雌激素酮	53.56	0.32
	MOL010922	Diisooctyl succinate	琥珀酸二异辛酯	31.62	0.23

续表

	MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	11,14-二十碳二烯酸甲酯	39.99	0.2
	MOL000211	Mairin	丁子香萜	55.38	0.78
	MOL000359	sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75
	MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇	43.83	0.76
	MOL005030	gondoic acid	巨头鲸鱼酸	30.7	0.2
	MOL007179	Linolenic acid ethyl ester	亚麻酸乙酯	46.1	0.2
	MOL007165	10 α -cucurbita-5,24-diene-3 β -ol	10 α 葫芦二烯醇	44.02	0.74
	MOL007175	karounidiol 3-o-benzoate	栝楼萜二醇-3-苯甲酸酯	43.99	0.5
瓜蒌	MOL004355	Spinasterol	菠菜甾醇	42.98	0.76
	MOL001494	Mandenol	十八碳二烯	42	0.19
	MOL006756	Schottenol	仙人掌甾醇	37.42	0.75
	MOL007172	7-oxo-dihydrokaro-unidiol	7-氧代二氢栝楼仁二醇	36.85	0.75
石膏		CaSO ₄ ·2H ₂ O			

3.2. 制作维恩图

通过 Genecards 数据库可得脓毒症潜在靶基因 3698 个, 急性肺损伤潜在靶基因 9851 个, 在韦恩在线平台输入宣白承气汤潜在治疗靶点以及疾病靶点, 取三者之间的交集进行维恩图的编绘, 获得宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤的潜在治疗靶点, 共 275 个(见图 2)。

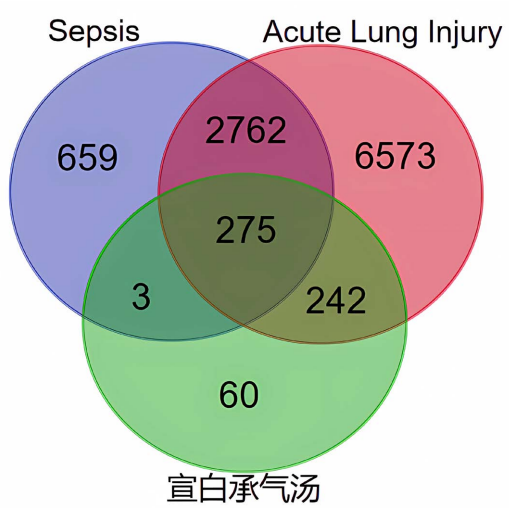


Figure 2. Venn diagram of disease-drug-targets
图 2. 疾病 - 药物 - 靶点维恩图

3.3. 构建药物 - 靶点蛋白 - 疾病网络图

建立宣白承气汤有效化学成分与靶点蛋白的关系(见图 3), 其连线越多则度值越高, 将其结果可视化(见图 4), 通过网络分析可得拓扑性前四位最高分别是 DH3 (Eupatin, 泽兰黄醇)、GLP9 (vitamin-E, 维生素 E)、XR16 (Glabridin, 光草甘定)、DH4 (Sennoside E_qt, 番泻苷 E qt)。

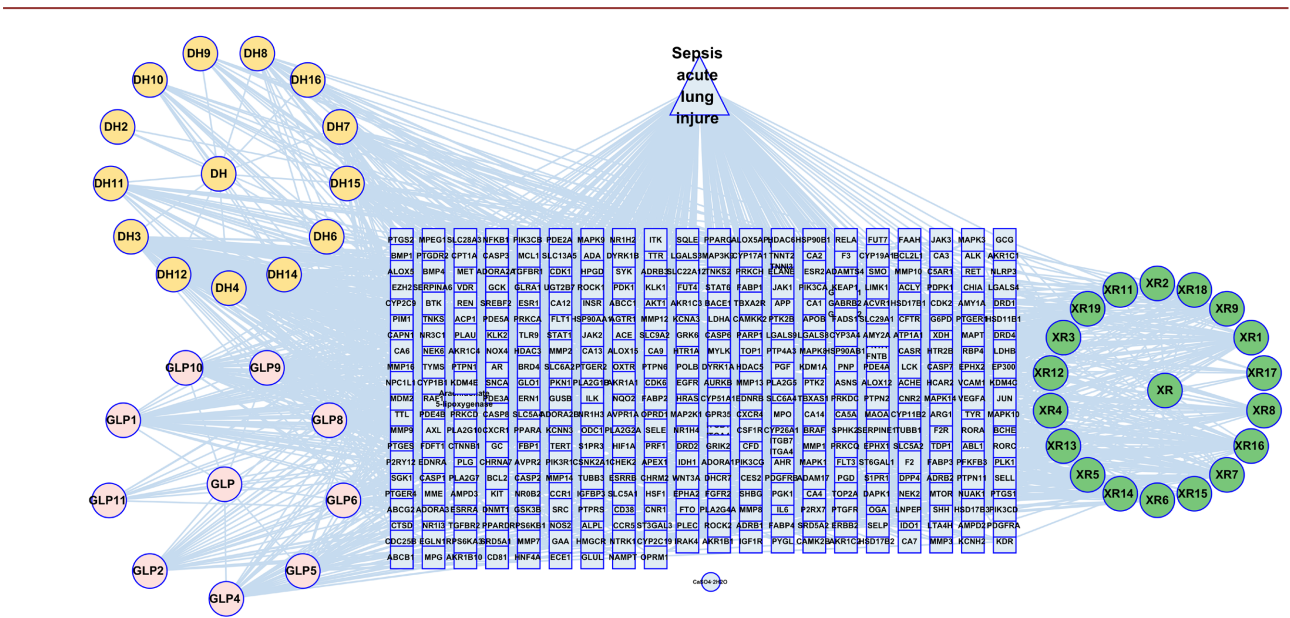


Figure 3. Drug-target protein-disease network diagram

图 3. 药物 - 靶点蛋白 - 疾病网络图

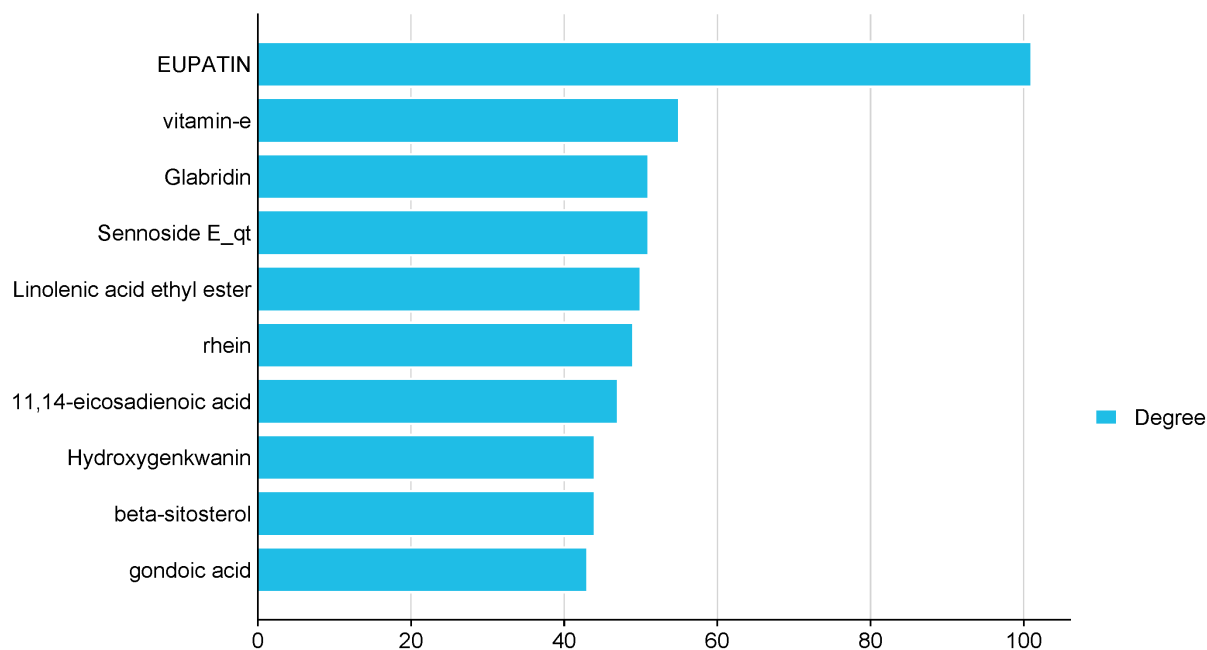


Figure 4. Relationship between active ingredients and target proteins

图 4. 有效成分及靶点蛋白关系度

3.4. 蛋白互作(PPI)网络的构建以及核心靶点蛋白的筛选

将宣白承气汤 275 个靶点蛋白作为节点输入 STRING 数据库得到 5196 条互作关系，导出 SCV 格式的结果文件，将其导入 Cytoscape (3.10.0) 进行网络分析并进行可视化绘图(见图 5)利用插件 Centiscape 插件根据条件(Betweenness, Closeness, Degree)筛选核心蛋白结果如表 2，取前 6 位分别是 AKT1、IL6、SRC、EGFR、BCL2、CASP3，结果如表 2。

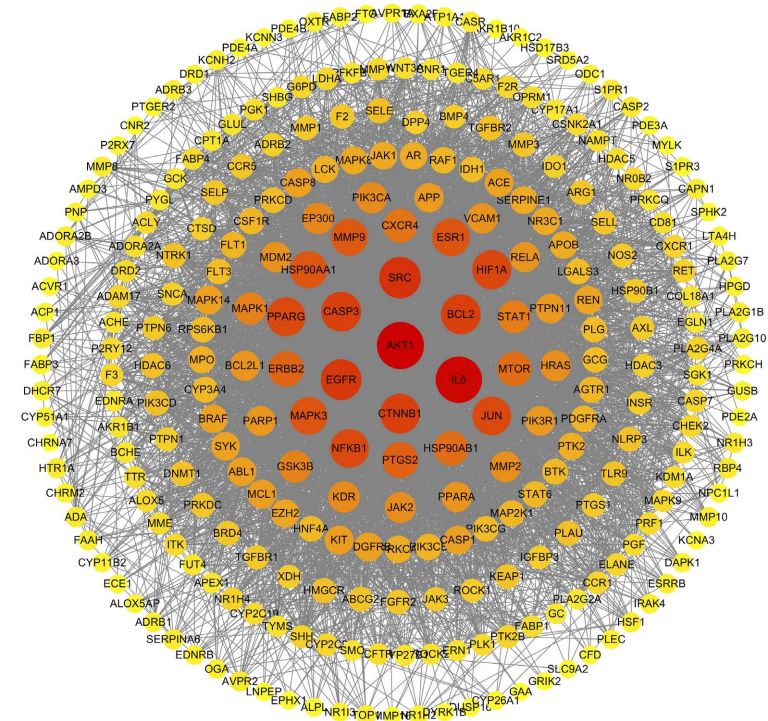


Figure 5. PPI network diagram of target protein
图 5. 靶点蛋白 PPI 网络图

Table 2. Core protein correlation
表 2. 核心蛋白相关性

name	Betweenness unDir	Closeness unDir	Degree
AKT1	5719.470373	0.002702703	176
IL6	5493.595425	0.002666667	171
SRC	3883.414358	0.002457002	142
EGFR	1867.578525	0.002439024	138
BCL2	1735.432488	0.002409639	132
CASP3	1391.373455	0.002409639	132

3.5. GO 通路及 KEGG 通路富集分析

将 275 个靶点蛋白利用 David 数据库进行 GO 富集分析以及 KEGG 通路分析, 根据富集的显著性 (Pvalue)取前 20 个条目进行研究,发现宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤在生物学过程(Biological process)主要涉及蛋白质磷酸化、细胞增殖的正向调控、对外源性刺激的反应、肽基酪氨酸磷酸化等方面, 对于分子功能(Molecular function)方面主要涉及蛋白酪氨酸激酶活性、酶结合、同种蛋白结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性等方面, 在细胞组成(Cellular component)的影响主要涉及细胞质、细胞质基质、细胞表面、受体复合体等方面。KEGG 信号通路富集分析得出 176 个信号通路, 主要富集于 ErbB 信号通路、细胞凋亡、人巨细胞病毒感染、催乳素信号通路、cAMP 信号通路等(可视化结果可见图 6 与图 7), 使用 Uniprot 数据库将潜在治疗靶点的基因名转化为 Uniprot ID, 并输入 KEGG (<https://www.kegg.jp/kegg/>)数据库查询通路蛋白互作关系, 其中 ErbB 信号通路蛋白互作关系可见图 8。

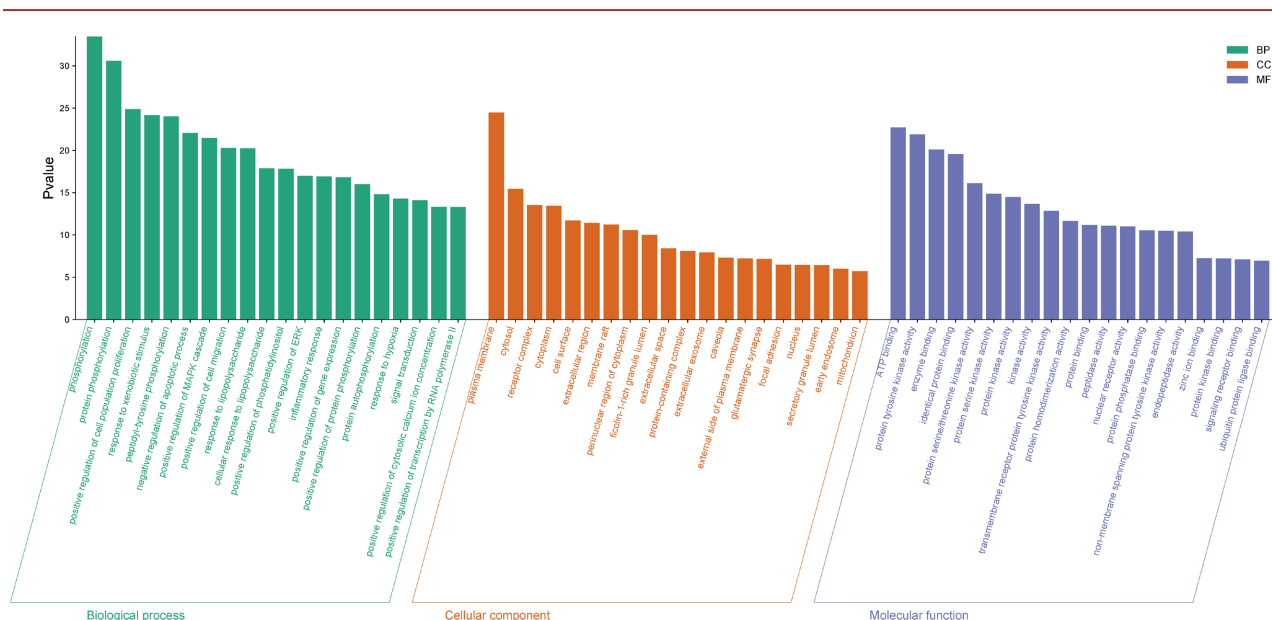


Figure 6. Visualization of Go pathway analysis

图 6. GO 通路分析可视化

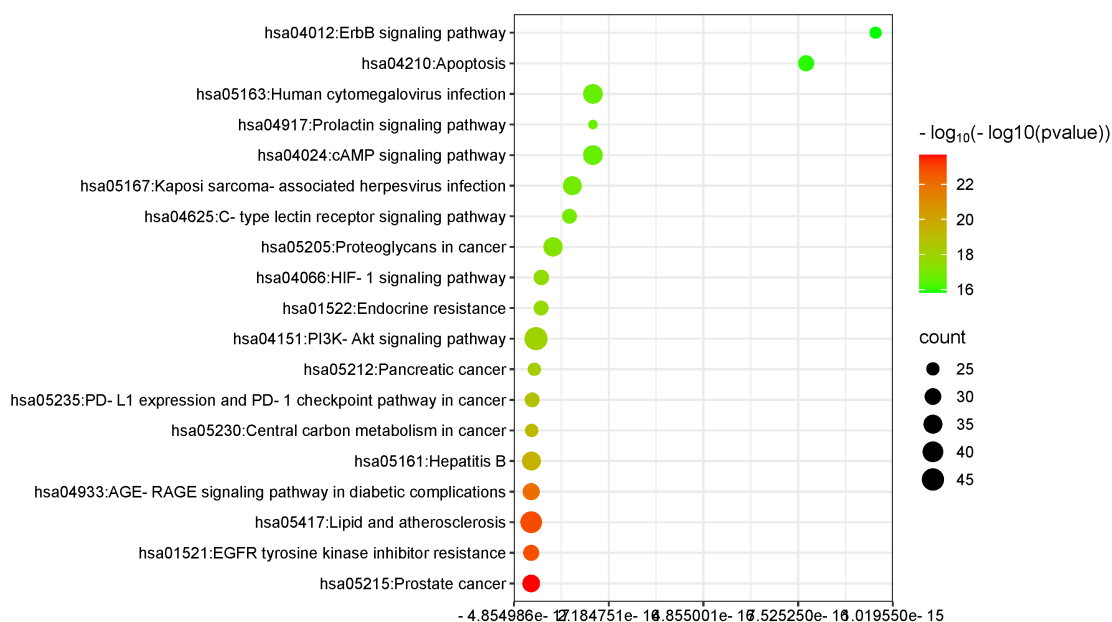


Figure 7. Visualization of KEGG pathway analysis results

图 7. KEGG 通路分析结果可视化

3.6. 分子对接

从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库中检索并下载泽兰黄醇、维生素 E、光甘草定以及番泻苷 E 这些活性化学成分的小分子结构, 并进行其极化处理并建立小分子库备用, 下载 AKT1、IL6、SRC、EGFR、BCL2、CASP3 蛋白结构的 PDB 格式, 使用 MOE (2022.02) 工具将蛋白 PDB 格式删去水分子与氢化处理。分子对接部分可视化结果见下图所示, 分子与蛋白结构均有较好的结合能力, 并将结合能结果可视化(见图 9 与图 10)。

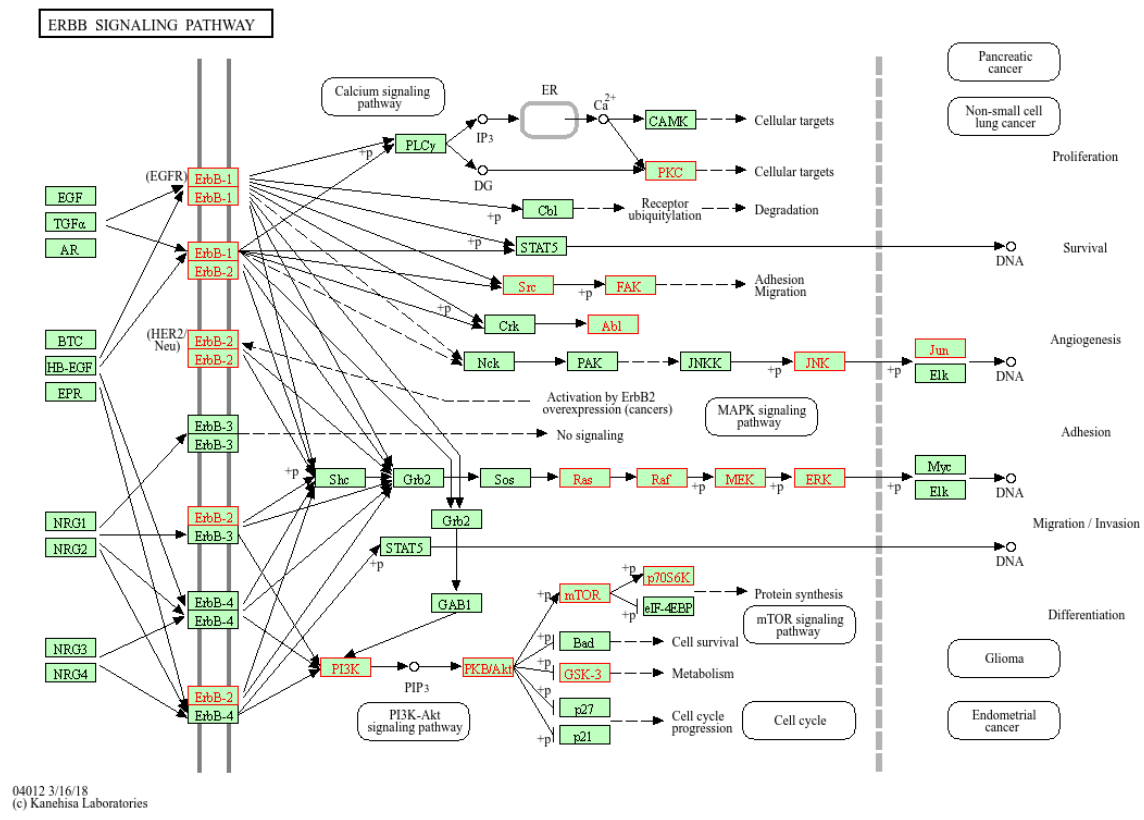


Figure 8. Protein interactions of ErbB signaling pathway
图 8. ErbB 信号通路蛋白互作关系

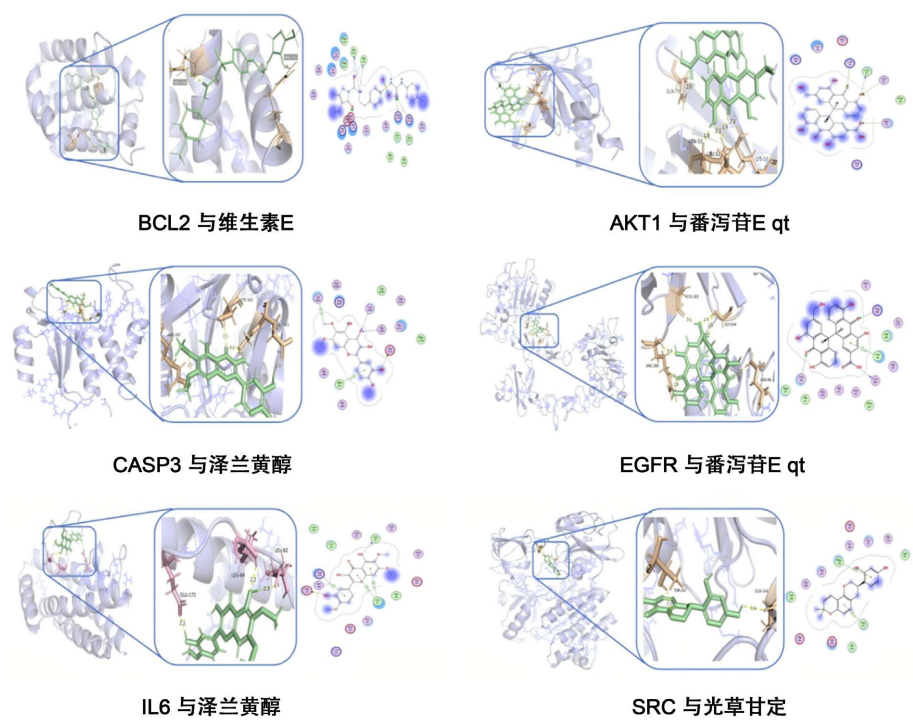


Figure 9. Visualization of molecular binding
图 9. 分子结合可视化

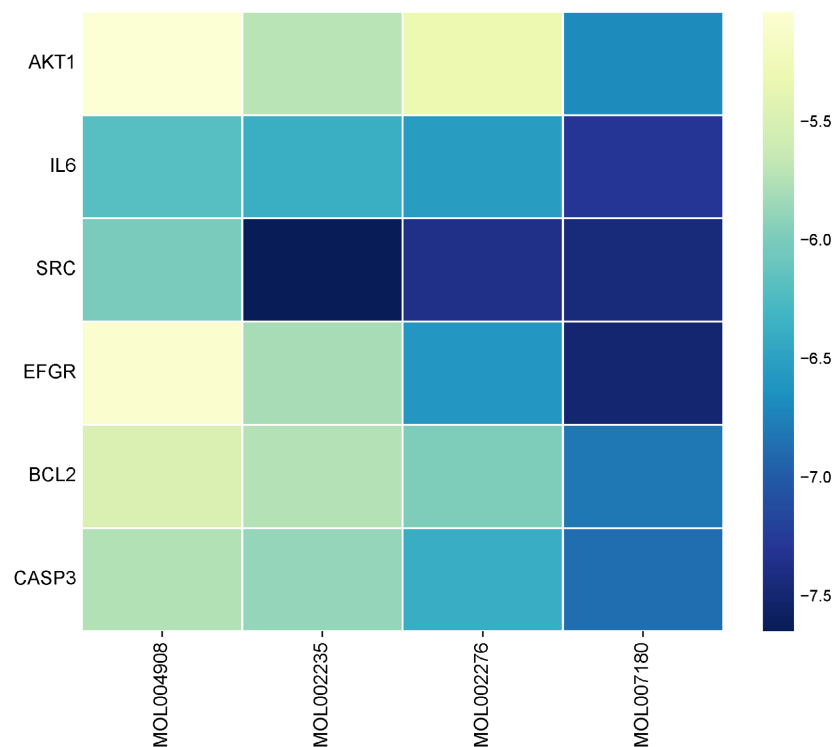


Figure 10. Thermal energy diagram of molecular docking binding force
图 10. 分子对接结合力热能图

4. 讨论

本研究结果显示，宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤主要成分可能与泽兰黄醇、维生素 E、光甘草定、番泻苷 E 有关，LPS 是革兰氏阴性菌外膜上重要的结构，现代研究表明泽兰黄醇可以抑制 LPS 诱导的 P65 蛋白磷酸化以及 NOS 蛋白的表达，以及抑制下游细胞中亚硝酸盐的产生，从而达到抗炎的作用[13]，维生素 E 可以降低肺脏中毛细血管损伤性细胞的因子活性以在脓毒症急性肺损伤中发挥作用，通过降低血浆中 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等炎症因子的表达水平，达到抑制炎症反应的效果。肺组织切片中的炎症和间隔增厚也减少[14]。光甘草定抑制细胞因子的产生，并通过激活 BKCa 通道、下调 NO 蛋白水平产生镇痛作用。它还通过抑制环氧合酶(COX)活性表现出抗炎作用[15]，番泻苷 E 是番泻苷的一种异构体，具有抗菌、降糖、通便润下的作用[16]，对肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌具有一定的抑制效果[17]。

本研究通过深度发掘宣白承气汤主要活性成分治疗脓毒症急性肺损伤的靶点，得到宣白承气汤治疗此疾病前 6 的基因为 AKT1、IL6、SRC、EGFR、BCL2、CASP3。AKT1 是一种蛋白激酶，根据相关研究表明其在急性肺损伤对中性粒细胞介导的急性炎症更敏感。中性粒细胞在通过募集、吞噬作用以及产生促炎细胞因子以介导对病原体产生免疫反应的基础性作用[18]。IL6 是一种炎症反应中起关键作用的细胞因子，可由淋巴细胞、非淋巴细胞自发或受外界刺激下产生，是炎症急性期合成的重要介质之一。在脓毒症引发肺损伤的情况下，巨噬细胞中的 miR-155-55P 基因表达显著增加，促使 IL-6 的 RNA 表达水平上升，诱导大量中性粒细胞向肺泡中迁移，从而加剧肺损伤，若通过抑制 IL-6 单克隆抗体限制下游信号，阻断细胞表面 IL-6 受体，从而抑制炎症因子的释放，在治疗脓毒症急性肺损伤方面有一定疗效[19][20]。SRC 作为一种酪氨酸激酶，参与细胞因子的信号传导以及炎症反应，同时也作为免疫细胞信号传递的关键调节因子，据相关研究表明，在 LPS 刺激下，SRC 可与相关蛋白产生相互作用，抑制细胞质中炎

症细胞的蛋白质的合成,从而抑制过度的炎症反应,降低对全身器官的损害[21]。EGFR(表皮生长因子受体)与上皮细胞的增殖和修复过程密切相关。肺泡损伤后,上皮细胞中的EGFR增加,与上皮细胞增殖增加有关,相关研究发现,肺泡上皮细胞可通过生长因子的产生,致使白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子、单核细胞趋化蛋白的产生减少,促进对凋亡细胞的上皮吞噬作用,有助于加速修复炎症损伤[22][23]。BCL2蛋白是一种抗凋亡蛋白,主要作用域线粒体膜通透性及细胞色素释放两个方面,经过研究证实,BCL2蛋白表达可以通过抑制线粒体自噬以减轻LPS诱导的细胞损伤与急性肺损伤的疾病进展[24]。CASP3是细胞凋亡的主要承担者,在有害因子的刺激下,细胞内质网中的 Ca^{2+} 不断释放,使胞质中 Ca^{2+} 的浓度持续增高,触发细胞色素C从线粒体电子传递链上释放出来,进入细胞质之中,两者一同启动细胞凋亡的进程,促使CASP3激活。抑制CASP3表达能够显著减少肺细胞的凋亡,并且能改善急性肺损伤导致的肺上皮屏障功能障碍[25][26]。

本研究发现,宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤的靶点蛋白主要富集于ErbB信号通路、细胞凋亡、人巨细胞病毒感染(HCMV)、催乳素信号通路、cAMP信号通路等通路,根据相关研究显示抑制ErbB蛋白的过度表达在中性粒细胞治疗中发挥较大作用[27],细胞凋亡是机体正常免疫调节的一部分,有助于维持免疫平衡和清除异常或受损的细胞,也可导致免疫系统的失调和组织损伤[28]。脓毒症发展到一定阶段,促炎介质会诱导发热以及细胞凋亡,加剧炎症反应以及肺损伤[29],脓症患者常常伴有免疫功能下降的问题,其中人巨细胞病毒(HCMV)的再激活发生率高达31%[30]。非免疫抑制的脓症患者发生人巨细胞病毒感染后,免疫细胞过度激活,释放大量的炎性因子,如白细胞介素- 1β ,肿瘤坏死因子,加剧炎症病程,人巨细胞病毒的再激活被认为是ICU中非免疫抑制脓症患者不良预后的独立风险因素[31],据相关研究表明,催乳素作为一种雌激素,可以通过增加可溶性髓系细胞水平和减少人体白细胞抗原的表达来抑制免疫反应,从而减轻炎症,改善患者预后健康水平[32]。cAMP信号通路是环核苷酸系统的一种,据相关研究表明,cAMP可以编码一种Cathelicidin抗菌肽LL-17,是呼吸道内宿主防御细菌感染中的关键成分,而cAMP在脓毒症的免疫调节中扮演着重要角色,与脓毒症的预后紧密相关,并具有一定的诊断价值[33]。

综上所述,本文基于网络药理学,分析了宣白承气汤治疗脓毒症急性肺损伤的有效成分,作用靶点及信号通路。宣白承气汤中的泽兰黄醇、维生素E、光甘草定、番泻苷E等活性成分能够作用于AKT1、IL6、SRC、EGFR、BCL2、CASP3等靶点,通过调节脓毒症急性肺损伤疾病相关通路如ErbB信号通路、细胞凋亡、人巨细胞病毒感染、催乳素信号通路、cAMP信号通路发挥抗炎以及免疫调节的效果,促进器官功能的康复。正如《灵枢》所言:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠。”肺与大肠相表里,故推测宣白承气汤亦可抑制肠道内炎症反应,恢复脓症患者肠道功能以行肺肠同治之效。对今后治疗脓毒症急性肺损伤的中医治疗有一定参考价值,但仍需后续实验验证。

参考文献

- [1] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22.
- [2] Perner, A., Cecconi, M., Cronhjort, M., Darmon, M., Jakob, S.M., Pettilä, V., et al. (2018) Expert Statement for the Management of Hypovolemia in Sepsis. *Intensive Care Medicine*, **44**, 791-798. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5177-x>
- [3] Prescott, H.C. and Angus, D.C. (2018) Postsepsis Morbidity. *JAMA*, **319**, 91. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19809>
- [4] Reinhart, K., Daniels, R., Kissoon, N., Machado, F.R., Schachter, R.D. and Finfer, S. (2017) Recognizing Sepsis as a Global Health Priority—A WHO Resolution. *New England Journal of Medicine*, **377**, 414-417. <https://doi.org/10.1056/nejmp1707170>
- [5] 占利民,方林森,胡德林,等.脓毒症相关性急性肺损伤发病机制研究进展[J].安徽医药,2010,14(6):722-723.
- [6] 吴塘.温病条辨[M].北京:人民卫生出版社,1963.

- [7] 时文凤, 曹艳, 曹国胜, 等. 矿物药石膏的研究进展[J]. 中药材, 2021, 44(7): 1793-1796.
- [8] 曾健, 李聪, 熊磊, 等. 大黄有效成分及其药理作用研究进展[J]. 山东化工, 2024, 53(10): 135-137+141.
- [9] 柏寒, 贺梦媛, 徐洋, 等. 中药苦杏仁研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(9): 199-209.
- [10] 滕勇荣, 王连侠, 张永清. 瓜蒌药理研究进展[J]. 齐鲁药事, 2010, 29(7): 417-419.
- [11] 王芳, 李明心. 宣白承气汤合大陷胸丸加减治疗脓毒症致急性肺损伤的临床观察[J]. 中国中医急症, 2021, 30(4): 707-710.
- [12] Hopkins, A.L. (2008) Network Pharmacology: The Next Paradigm in Drug Discovery. *Nature Chemical Biology*, **4**, 682-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- [13] Chou, C.H., Hsu, K.C., Lin, T.E. and Yang, C.R. (2020) Anti-Inflammatory and Tau Phosphorylation-Inhibitory Effects of Eupatin. *Molecules*, **25**, Article No. 5652. <https://doi.org/10.3390/molecules25235652>
- [14] Parlar, A., Arslan, S.O. and Çam, S.A. (2020) Glabridin Alleviates Inflammation and Nociception in Rodents by Activating BKCa Channels and Reducing NO Levels. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **43**, 884-897. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00038>
- [15] 卢少欢, 龙晓英, 胡燕. 番泻苷的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2014, 30(1): 118-122.
- [16] Uwazie, J.N., Yakubu, M.T., Ashafa, A.O.T. and Ajiboye, T.O. (2020) Identification and Characterization of Anti-Diabetic Principle in *Senna alata* (Linn.) Flower Using Alloxan-Induced Diabetic Male Wistar Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **261**, Article ID: 112997. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112997>
- [17] Liu, G., Bi, Y., Wang, R., Shen, B., Zhang, Y., Yang, H., et al. (2013) Kinase AKT1 Negatively Controls Neutrophil Recruitment and Function in Mice. *The Journal of Immunology*, **191**, 2680-2690. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300736>
- [18] 刘凯, 贾玲玲, 刘倩, 等. miR-155-5P 在脓毒症急性肺损伤时调控肺泡巨噬细胞 IL-6、MIP-2 的表达对中性粒细胞迁移的影响[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2020, 6(2): 198-205.
- [19] 周雅琴. miR-590-5p 通过靶向可溶性白介素 6 受体抑制宿主抗病毒应答[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [20] Chen, Q., Chen, T., Xu, Y., Zhu, J., Jiang, Y., Zhao, Y., et al. (2010) Steroid Receptor Coactivator 3 Is Required for Clearing Bacteria and Repressing Inflammatory Response in *Escherichia coli*-Induced Septic Peritonitis. *The Journal of Immunology*, **185**, 5444-5452. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903802>
- [21] Mu, M., Gao, P., Yang, Q., He, J., Wu, F., Han, X., et al. (2020) Alveolar Epithelial Cells Promote IGF-1 Production by Alveolar Macrophages through TGF- β to Suppress Endogenous Inflammatory Signals. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1585. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01585>
- [22] Meng, C., Wang, S., Wang, X., Lv, J., Zeng, W., Chang, R., et al. (2020) Amphiregulin Inhibits TNF- α -Induced Alveolar Epithelial Cell Death through EGFR Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **125**, Article ID: 109995. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109995>
- [23] Zhang, Z., Chen, Z., Liu, R., Liang, Q., Peng, Z., Yin, S., et al. (2020) Bcl-2 Proteins Regulate Mitophagy in Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via PINK1/Parkin Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 6579696. <https://doi.org/10.1155/2020/6579696>
- [24] Yu, Y., Zhang, Y., Zhang, J., Guan, C., Liu, L. and Ren, L. (2020) Cantharidin-Induced Acute Hepatotoxicity: The Role of TNF- α , IKK- α , Bcl-2, Bax and Caspase3. *Journal of Applied Toxicology*, **40**, 1526-1533. <https://doi.org/10.1002/jat.4003>
- [25] Messer, M.P., Kellermann, P., Weber, S.J., Hohmann, C., Denk, S., Klohs, B., et al. (2013) Silencing of FAS, FAS-Associated via Death Domain, or Caspase3 Differentially Affects Lung Inflammation, Apoptosis, and Development of Trauma-Induced Septic Acute Lung Injury. *Shock*, **39**, 19-27. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318277d856>
- [26] Rahman, A., Henry, K.M., Herman, K.D., Thompson, A.A., Isles, H.M., Tulotta, C., et al. (2019) Inhibition of ErbB Kinase Signalling Promotes Resolution of Neutrophilic Inflammation. *eLife*, **8**, e50990. <https://doi.org/10.7554/elife.50990>
- [27] Betsuyaku, T., Ito, Y., Peake, N., Al-Bari, A.A., El-Akabawy, G. and Eid, N. (2024) Enhanced Autophagy and Phagocytosis of Apoptotic Lymphocytes in Splenic Macrophages of Acute Ethanol-Treated Rats: Light and Electron Microscopic Studies. *Histology and Histopathology*, **39**, 853-866.
- [28] Kumar, V. (2020) Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation during Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01722>
- [29] Li, X., Huang, Y., Xu, Z., Zhang, R., Liu, X., Li, Y., et al. (2018) Cytomegalovirus Infection and Outcome in

- Immunocompetent Patients in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 289. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3195-5>
- [30] 钟建, 唐志强, 罗林. 人巨细胞病毒再激活在 ICU 非免疫抑制脓毒症患者中的发生及预后分析[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(1): 121-125.
- [31] 傅强, 杜超, 巩传勇, 王娜. 性激素对严重腹腔感染患者人白细胞-DR 抗原和可溶性髓系细胞触发受体-1 以及预后的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(8): 461-464.
- [32] Majewski, K., Agier, J., Kozłowska, E. and Brzezińska-Błaszczyk, E. (2017) Serum Level of Cathelicidin LL-37 in Patients with Active Tuberculosis and Other Infectious Diseases. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **31**, 731-736.
- [33] 朱思哲, 叶成林. 基于生物信息学分析构建免疫相关基因脓毒症预后模型[J]. 医学信息, 2022, 35(15): 1-6+13.