

◆网络药理学◆

基于网络药理学及分子对接方法分析川贝母治疗肺炎的分子机制

张伟, 刘闪闪, 魏冉, 潘梦瑾, 赵敏, 郎婧, 郭劲松, 张胜安

开封市儿童医院, 河南 开封 475000

[摘要] 目的: 运用网络药理学分析方法和分子对接分析方法, 分析川贝母治疗肺炎的分子机制, 为后续研究提供理论依据。方法: 根据已发表的文献和数据库及 ADEM 参数筛选川贝母的有效成分, 在 SwissTargetPrediction, Similarity ensemble approach 等数据库上查找川贝母所有有效成分的靶点, 在 DisgeNet、GeneCards 等数据库中查找肺炎的治疗靶点, 通过韦恩图求靶点的交集即为川贝母治疗肺炎的治疗靶点, 通过 String 数据库构建治疗靶点 PPI 网络图, 运用 Cytoscape3.8.0 自带应用程序 CytoNCA 筛选出综合集中性前五的靶点即为川贝母治疗肺炎的核心靶点, 在 Metascape 网站上进行靶点基因 GO 富集和 KEGG 通路富集, 应用 Cytoscape3.8.0 构建有效成分和治疗肺炎靶点网络图, 应用 Discovery studio 2019 中的 Cdocker 对选定有效成分和核心靶点进行分子对接。结果: 共筛选出 59 种有效成分, 包括生物碱类物质 22 种, 有机酸类物质 20 种, 核苷类物质 8 种, 其他类物质 9 种, 韦恩图筛选出 100 个川贝母治疗肺炎的靶点, 经过集中性筛选出川贝母治疗肺炎的 5 个核心靶点, 分别为 STAT3、AKT1、SRC、MAPK3 和 EGFR。GO 富集和 KEGG 通路富集分析发现川贝母治疗肺炎的靶点分子功能富集于丝氨酸型肽酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、激酶绑定等, 生物过程富集于白细胞游走、细胞与细胞黏附调节、防御反应调节等, 细胞组分富集于膜筏区域、质膜外侧部、囊腔等部位, KEGG 通路富集于癌症通路、糖尿病并发症的 AGE-RAGE 信号通路、乙肝通路等, 其中核心靶点均参与的生物过程包括细胞因子信号通路和蛋白质的正调节过程, KEGG 通路包括 AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、乙型肝炎、趋化因子信号通路等; 分子对接显示川贝母的生物碱成分能与 STAT3、AKT1 进行分子对接, 有机酸成分能与 EGFR 进行分子对接。结论: 川贝母通过多种靶点、多通路和多途径治疗肺炎, 活性成分具有良好的类药性。

[关键词] 肺炎; 川贝母; 分子机制; 网络药理学; 分子对接

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 03-0007-10

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.03.002

Analysis of Molecular Mechanism of Fritillariae Cirrhosae Bulbus in Treating Pneumonia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

ZHANG Wei, LIU Shanshan, WEI Ran, PAN Mengjin, ZHAO Min,
LANG Jing, GUO Jingsong, ZHANG Sheng'an

Abstract: **Objective:** To analyze the molecular mechanism of Fritillariae Cirrhosae Bulbus in treating pneumonia by applying methods of network pharmacology and molecular docking, so as to provide theoretical basis for subsequent research. **Methods:** The effective ingredients of Fritillariae Cirrhosae Bulbus were screened according to the published literature, database and ADEM parameters; the targets

[收稿日期] 2022-02-17

[修回日期] 2022-11-28

[作者简介] 张伟 (1982-), 女, 主管药师, E-mail: zhangweilankao1@163.com。

of all the effective ingredients of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* were found on the SwissTargetPrediction, Similarity ensemble approach and other databases; the therapeutic targets of pneumonia were searched in the DisgeNet, GeneCards and other databases; the intersections of the targets through the Venn diagram were the treatment targets of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* for pneumonia; the PPI network of the treatment targets was built through the String database; the top five targets of comprehensive concentration were screened out by using Cypnas in Cytoscape 3.8.0, serving as the core targets of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* for the treatment of pneumonia; the target gene GO enrichment and KEGG pathway enrichment were carried out on the Metascape website; the network diagram of targets of effective ingredients and treatment for pneumonia were constructed by using Cytoscape 3.8.0; the selected effective ingredients and core targets were given molecular docking by using Cdocker in Discovery Studio 2019. **Results:** A total of 59 effective ingredients were screened, including 22 alkaloids, 20 organic acids, 8 nucleosides and 9 other substances. A total of 100 targets of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* for the treatment of pneumonia were screened out by Venn diagram. After concentrated screening, 5 core targets of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* for the treatment of pneumonia were selected as STAT3, AKT1, SRC, MAPK3 and EGFR respectively. The analysis of GO enrichment and KEGG pathway enrichment found that the molecular functions of the targets of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* for pneumonia were enriched in serine-type peptidase activity, protein tyrosine kinase activity of transmembrane receptors, kinase binding, etc; the biological processes were enriched in leukocyte migration, regulation of cell-cell adhesion, regulation of defense response, etc; the cell constituents were enriched in the membrane raft, the lateral part of the plasma membrane and the cyst cavity, etc; the KEGG pathway was enriched in the AGE-RAGE signaling pathway and hepatitis B signaling pathway of cancer pathway and diabetes complications; the biological processes in which core targets were involved included cytokine signaling pathway and positive regulation process of protein, and KEGG pathway included the role of AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications, and hepatitis B, and chemokine signaling pathway, etc; molecular docking showed that the alkaloid components of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* could dock with STAT3 and AKT1, and the organic acid ingredients could dock with EGFR. **Conclusion:** *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* treats pneumonia through multiple targets, multiple pathways and multiple approaches, and the active ingredients have good drug-like properties.

Keywords: Pneumonia; *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*; Molecular mechanism; Network pharmacology; Molecular docking

川贝母为我国传统名贵药材,药用历史悠久。其主要成分包含生物碱、有机酸及其酯、核苷、甾醇及其苷类、多糖、挥发油等多种。具有镇咳、祛痰、平喘、镇静镇痛、抗炎抗菌、抗氧化、抗肿瘤等作用。其入药成分鳞茎,具有“止咳圣药”之称,有清热润肺、化痰止咳之功效^[1]。目前川贝母的药理作用多为临床观察总结及古医书记载,深入的临床机制性研究有限,此外,川贝母治疗呼吸道疾病的生物标志物和信号通路细节

尚不清楚。基于网络药理学的方法已被证明能揭示生物信息学分析中的可治疗靶点和机制^[2]。笔者主要通过网络药理学分析方法和分子对接分析方法,研究川贝母治疗肺炎的作用靶点和治疗机制,以期这些预测靶点和治疗机制可以在体外和体内实验中得到验证。

1 资料与方法

1.1 试验流程图 见图 1。

1.2 主要成分的筛选 通过已发表的文献[3],

TCMSP 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)^[4]、BATMAN-TCM(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)^[5]等查找川贝母的有效成分,在 Pubchem 网站(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)上查找相应有效成分的 2D、3D 结构式和 SMILE 结构式。在 SwissADEM 数据库(<http://www.swissadme.ch/>)^[6]中对主要成分的胃肠道吸收(high)和类药性(yes)进行筛选。

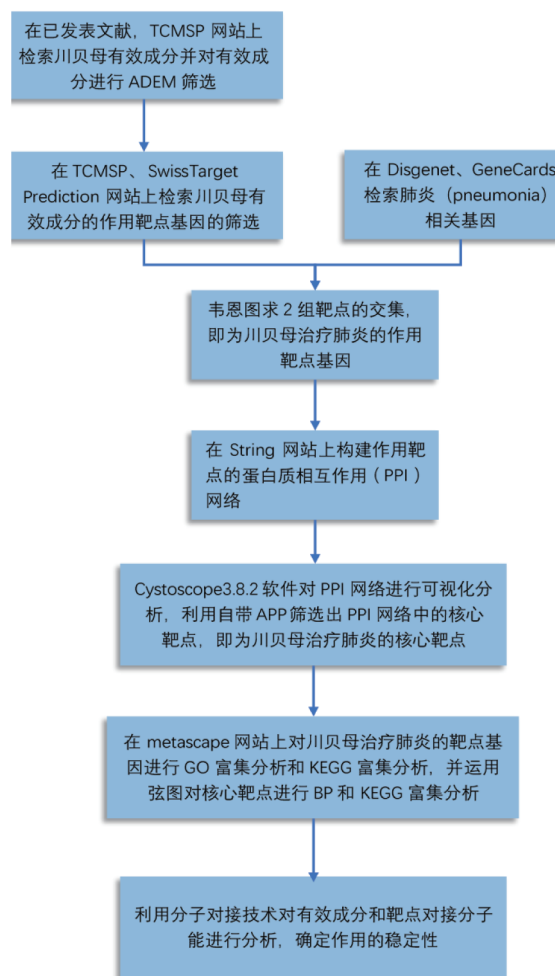


图 1 试验流程图

1.3 作用靶点及肺炎相关靶点收集, 靶点交集筛选 通过 TCMSP 数据库^[4], SwissTargetPrediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)^[7]、Similarity ensemble approach 数据库(<https://sea.bkslab.org/>)^[8]查找川贝母有效成分的靶点, 通过 DisgeNet 数据库(<https://www.disgenet.org/home/>)^[9]、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)^[10]查找肺炎(pneumonia)相关靶点, DisgeNet 数据库选取疾病基因相关系数 ≥ 0.1 , GeneCards 选取基因得分 ≥ 1 。利用韦恩图获得川贝母

作用靶点和肺炎相关靶点的交集, 即为川贝母治疗肺炎的作用靶点。

1.4 PPI 网络构建及核心靶点筛选 在 String 网站(<https://cn.string-db.org/>)^[11]上构建共同靶点的蛋白相互作用网络, 参数设为高置信度 0.700, 运用 Cytoscape3.8.2 软件构建 PPI 可视化网络, 运用 Cytoscape 软件自带应用程序 CytoNCA 对网络节点进行集中性筛选, 集中性前五的靶点即为川贝母治疗肺炎的核心靶点。

1.5 基因富集分析及核心基因参与的生物过程和通路分析 在 metascape 网站(<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)^[12]上对川贝母治疗肺炎的靶点进行 GO 富集分析和 KEGG Path 通路富集分析。GO 富集分析包括描述基因的分子功能(MF), 细胞组分(CC)和参与的生物过程(BP)。

1.6 有效成分-肺炎治疗靶点网络构建 应用 Cytoscape3.8.0^[13]构建川贝母有效成分化学成分-靶点的网络图, 筛选出度值最大的化合物用于和核心靶点进行分子对接验证。

1.7 分子对接 应用 Discovery studio 2019 软件对核心靶点蛋白和化合物进行分子对接验证(Cdocker)^[14]。

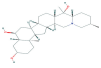
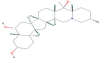
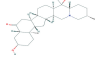
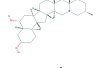
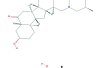
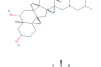
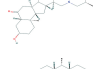
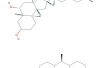
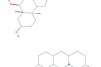
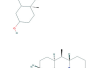
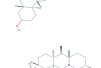
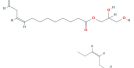
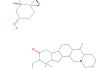
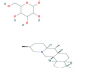
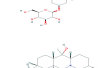
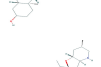
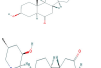
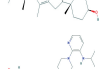
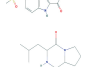
2 研究结果

2.1 有效成分 通过文献查阅及 ADEM 筛选, 共找到川贝母有效成分 59 种, 包括生物碱(alkaloid) 22 种(al1-al22), 有机酸(organic acid)及其化合物 20 种(oa1-oa20), 核酸类(nucleic acid)及其化合物 8 种(na1-na8), 其他类(others)化合物 9 种(o1-o9), 见表 1。

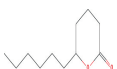
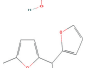
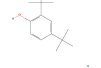
2.2 共同靶点选取和 PPI 网络构建及核心靶点筛选 通过韦恩图进行共同靶点筛选, 共筛选出 100 个川贝母治疗肺炎的作用靶点, String 网站上构建靶点相互作用网络图, Cytoscape3.8.2 软件自带应用程序 CytoNCA 对 PPI 网络节点的集中性进行筛选, 集中性前五的节点即为川贝母治疗肺炎的核心靶点, 见图 2。包括信号传导和激活转化因子 3(STAT3)、丝氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、有丝分裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、非受体酪氨酸激酶(SRC)、表皮生长因子受体(EGFR)。

2.3 富集分析 在 metascape 网站上对川贝母治疗肺炎的靶点进行富集分析, 气泡图表示作用靶点的 GO 富集分析结果(P 值排序最小的 10 个通路)和

表1 主要有效成分及其2D结构

编号	名字	Name	2D structure	编号	名字	Name	2D structure
alkaloid(al)				organic acid(oa)			
al1	贝母素甲	Peimine		oa1	反式-肉桂酸	E-cinnamic acid	
al2	贝母素乙	peiminine		oa2	反式-3,4,5-三甲氧基肉桂酸	E-3,4,5-trimethoxycinnamic acid	
al3	异浙贝甲素	isovericine		oa3	反式-对-甲氧基肉桂酸	E-p-methoxycinnamic acid	
al4	西贝素	imperialine		oa4	反式-对-羟基肉桂酸	E-p-hydroxycinnamic acid	
al5	鄂贝定碱	ebeiedine		oa5	阿魏酸	ferulic acid	
al6	去氢鄂贝定碱	ebeiedinor		oa6	咖啡酸	caffeic acid	
al7	棱砂贝母芬碱	delafrine		oa7	单棕榈酸甘油酯	2-monopalmitin	
al8	蒲贝酮碱	puqiedinone		oa8	1-O-阿魏酰甘油	1-O-feruloylglycerol	
al9	贝母新碱	forticine		oa9	硬脂酸/十八烷酸	octadecanoic acid	
al10	展瓣贝母定	petilidine		oa10	硬脂酸甘油酯	glycerylmonostearate	
al11	川贝酮碱	chuanbeinone		oa11	DL-泛酰内酯	DL-pantolactone	
al12	棱砂贝母碱	delavine		oa12	1-亚油酸甘油酯	1-monolinolein	
al13	棱砂贝母碱酮	delavinone		oa13	亚麻酸	linolenic acid	
al14	伊贝母碱苷 A	yibeinosideA		oa14	衣康酸酐	itaconic anhydride	
al15	伊贝母碱苷 B	yibeinosideB		oa15	邻苯二甲酸二异丁酯	phthalic acid	
al16	浙贝酮	zhebeinone		oa16	2-羟基-1-(羟甲基)乙基十六烷酸酯	2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethyl hexadecanoic acid ester	
al17	贝母辛	peimisine		oa17	对香豆酸	p-coumaric acid	
al18	蒲贝素 B	puqienineB		oa18	豆蔻酸	myristic	
al19	棱砂贝母啶碱	delavidine		oa19	丁酸	butyric acid	
al20	环-(脯氨酸-亮氨酸)	cyclo-(pro-leu)		oa20	软脂酸	hexadecenoic acid	
al21	咖啡碱	caffeine		nucleic acid(na)			
al22	2-甲基-2H-苯并三唑	2-methyl-2H-benzotriazole		na1	胞嘧啶	cytosine	

续表 1 主要有效成分及其 2D 结构

编号	名字	Name	2D structure	编号	名字	Name	2D structure
na2	尿嘧啶	uracil		o2	香草醛	delta-undecalactone	
na3	胸腺嘧啶	thymine		o3	对羟基苯甲醛	4-hydroxy benaldehyde	
na4	次黄嘌呤	hypoxanthine		o4	5-甲基-2-呋喃甲醇	(5-methyl-2-furyl)methanol-	
na5	腺嘌呤	adenine		o5	苯乙醛	Phenylacetaldehyde	
na6	鸟嘌呤	guanine		o6	2,3-二氢-5-羟基-6-甲基-4H-吡喃-4-酮	2,3-dihydro-5-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one	
na7	2-脱氧腺苷	2'-deoxyadenosine		o7	1,6-己内酰胺	caprolactam	
na8	胸苷	thymidine		o8	2,4-二叔丁基苯酚	2,4-di-tert-butylphenol	
other(o)				o9	薯蓣皂苷元	diosgenin	
o1	苍术内酯 III	atractylenolide III					

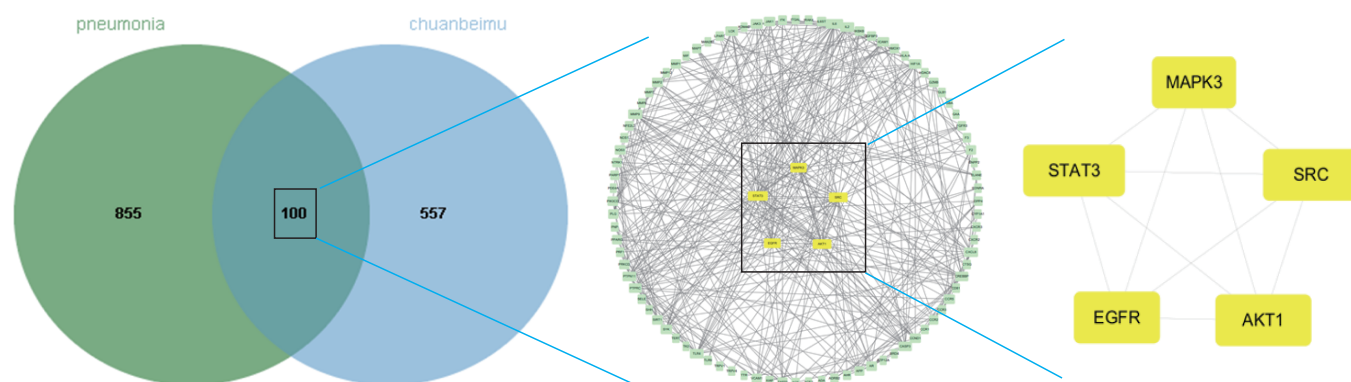


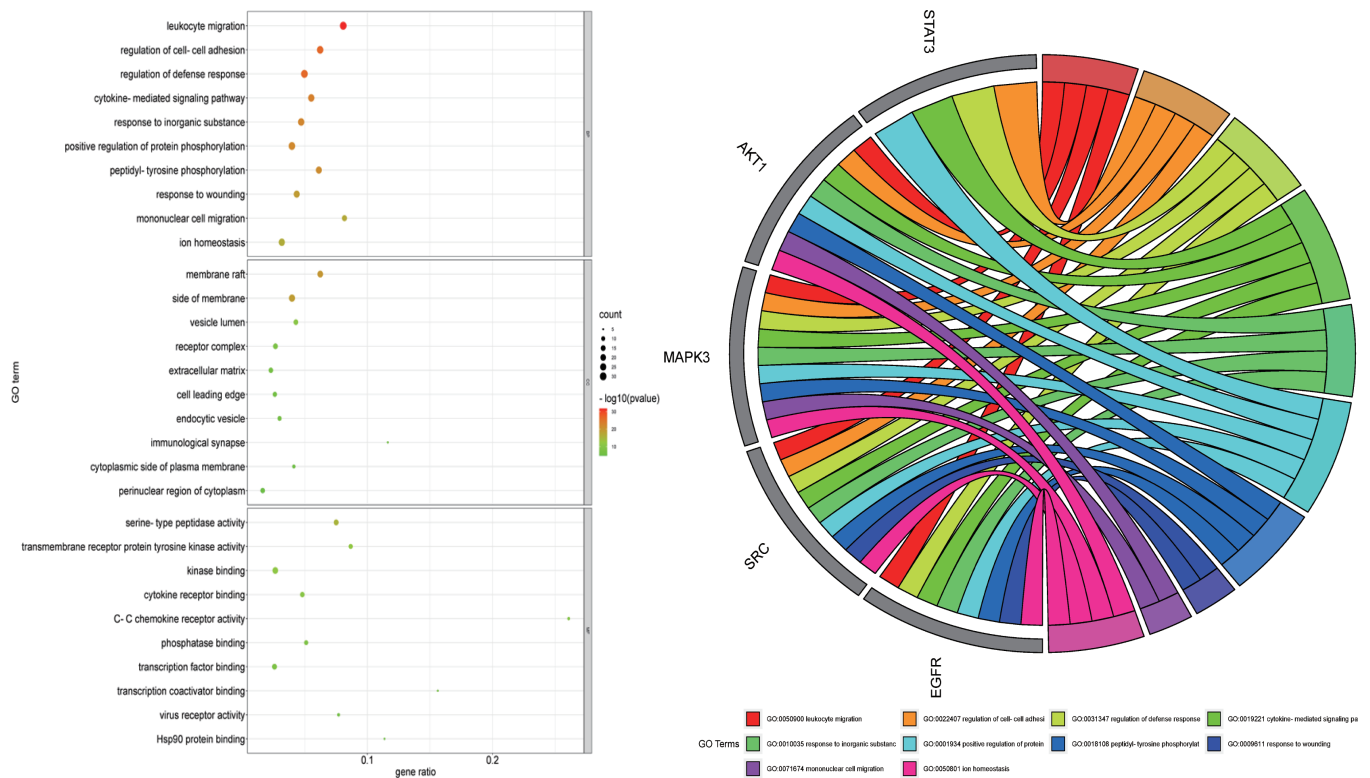
图 2 川贝母治疗肺炎靶点筛选、PPI 网络及核心靶点图

KEGG 富集分析结果(P 值排序最小的 20 个通路), 见图 3、图 4。弦图表示核心作用靶点参与的 BP 和 KEGG 通路(P 值排序最小的 10 个通路), 从气泡图可以看出川贝母治疗肺炎靶点的分子功能包括: 丝氨酸型肽酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、激酶绑定、细胞因子受体结合、C-C 趋化因子受体活性、磷酸酶绑定、转录因子结合、转录辅激活绑定、病毒受体活性和 Hsp90 蛋白结合。作用的细胞部位包括: 膜筏区域、细胞膜、囊腔、受体复合物、细胞外基质、细胞前缘等。BP 主要包括: 白细胞游走、细胞黏附调节、防御反应调节、细胞因子信号通路、对无机物质的反应、蛋白质磷酸化正调控、肽基-酪氨酸磷酸化、应对受伤、单核细胞迁移

和离子平衡。从弦图中可以看出川贝母治疗肺炎的核心靶点均参与了细胞因子信号通路和蛋白质的正调节过程。

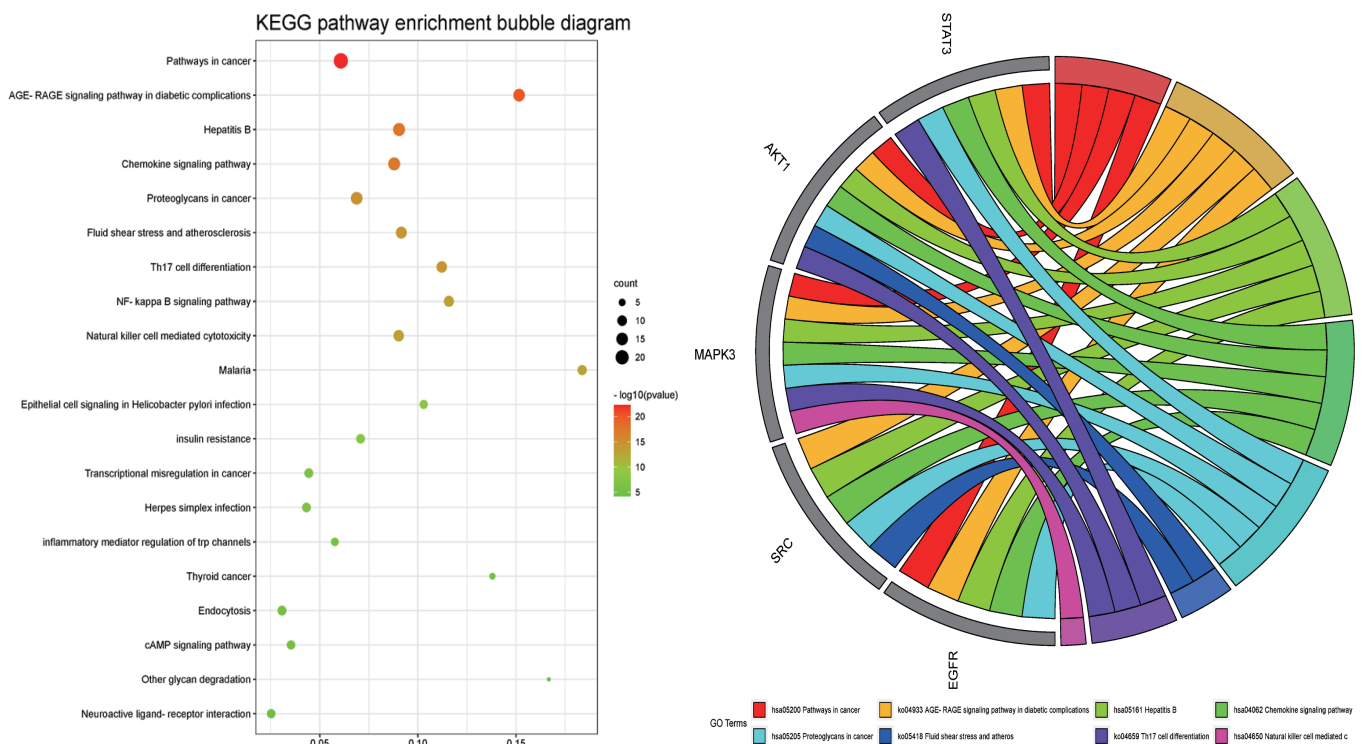
从 KEGG pathway 气泡图上可以看出川贝母治疗肺炎的靶点参与的 KEGG 通路主要包括癌症通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、乙型肝炎、趋化因子通路、癌症中的蛋白聚糖、Th17 细胞分化、NF- κ B 信号通路、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、疟疾等通路信号。核心靶点共同参与的通路为 AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、乙型肝炎、趋化因子信号通路和癌症蛋白聚糖通路。

2.4 川贝母主要成分与肺炎靶点的网络作用图 见图 5。可以看出川贝母主要成分中大部分生物碱和有



注：从上到下，依次为 BP 富集分析、CC 富集分析和 MF 富集分析结果，X 轴为 gene ratio，Y 轴 term 按照显著性大小排列，气泡大小代表所包含的基因数

图3 川贝母治疗肺炎靶点的 GO 富集分析气泡图及核心靶点参与 BP 的弦图

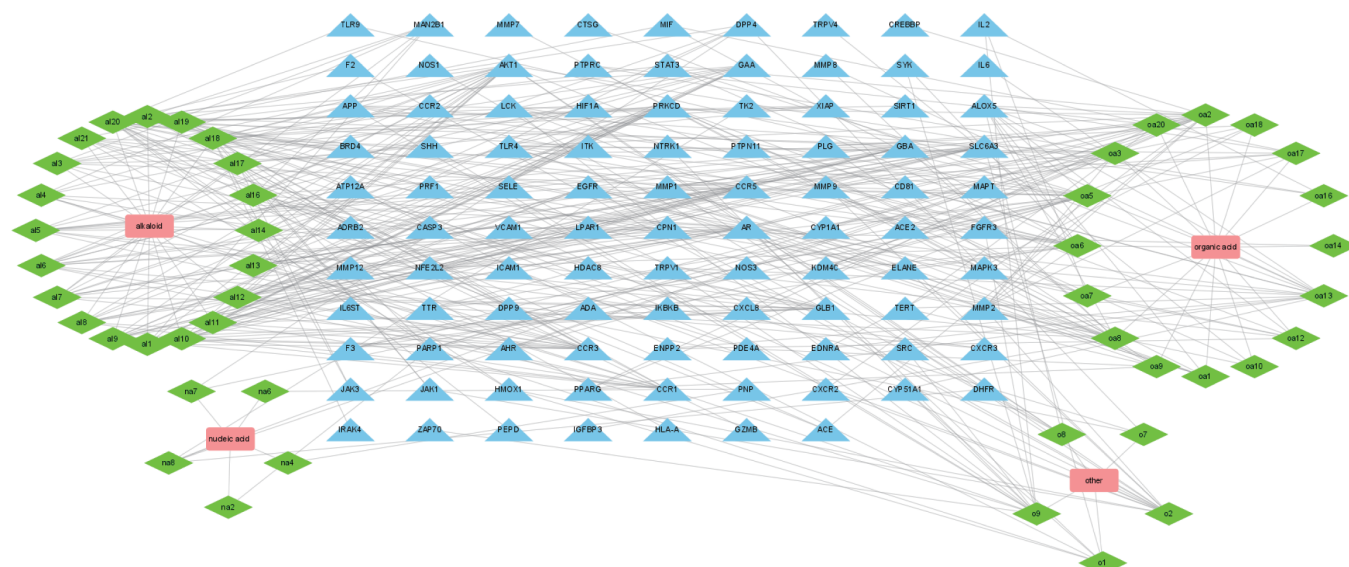


注：X 轴为 gene ratio，Y 轴 term 按照显著性大小排列，气泡大小代表所包含的基因数

图4 川贝母治疗肺炎靶点的 KEGG 通路富集分析及核心靶点参与的 KEGG pathway 的弦图

机酸均可以作用于肺炎相关靶点。核心靶点 AKT1 和 STAT3 的配体主要为生物碱物质, EGFR 的配体主要

为有机酸类物质。



注:中间的三角形矩阵为肺炎相关治疗靶点,周围绿色菱形构成的圆图为川贝母有效成分,图中红色矩形为有效成分的化学属性

图5 川贝母有效成分作用于肺炎治疗靶点的网络图

2.5 分子对接结果 通过已发表文献发现川贝母生物碱成分西贝素、川贝酮碱、浙贝乙素和贝母碱可以通过抑制小鼠咳嗽频率和延长咳嗽潜伏期产生止咳作用^[15];西贝素、浙贝乙素、平贝碱甲,贝母碱能使小鼠呼吸道中酚红排泄,有祛痰作用^[16];因此根据其主对抗肺炎症状中的咳嗽、有痰等症状,选择生物碱类物质西贝素(Imperialine)、川贝酮碱(Chuanbeinone)、贝母素甲(Peimine)、贝母素乙(Peiminine)和有机酸反式-肉桂酸(E-cinnamic acid)^[17]与核心靶点进行分子对接验证。从2.4项结果中可以看出核心靶点中SRC和MAPK3的配体小分子较少,分子对接验证的核心靶点为STAT3、AKT1和EGFR。用Discovery studio 2019软件进行精准对接Cdocker预测,受体结构式来源于PDB蛋白质数据库,配体结构来源于Pubchem数据库。计算Cdocker-Energy,值越高,构象越稳定^[18],用Discovery studio 2019软件对靶点蛋白与活性成分对接的最佳构象进行可视化分析,直观展示其构象关系。与核心靶点结合的结合能见表2,直观构象图见图6、7、8,以贝母素甲和反式-肉桂酸为例。

STAT3、AKT1主要的配体为生物碱类物质,EGFR主要配体为有机酸类物质。川贝母有效成分能

与核心靶点蛋白进行分子对接,分子间的作用力主要有氢键、范德华力等。说明川贝母有效成分具有治疗肺炎的良好药物特性。

表2 主要成分与核心靶点分子对接结合能 kcal/mol

有效成分	STAT3	AKT1	EGFR
西贝素	-55.48	-55.11	-
川贝酮碱	-47.73	-45.48	-
贝母素甲	-46.89	-45.67	-
贝母素乙	-48.40	-44.08	-
反式-肉桂酸	-	-	-23.00

3 讨论

贝母是临床上常用的中药材,品种有川贝母、浙贝母、平贝母等,川贝母是应用于止咳化痰最常用的中药材。川贝母是资源严重减少的主要常用野生药材物种。虽然目前有用平贝母、浙贝母代替川贝母用于治疗呼吸道疾病,但在清热润肺、凉心散郁方面川贝母效果更为显著,且川贝母更适用于虚证咳嗽^[19]。因此本研究单一研究了川贝母的成分和其作用分子机制。

川贝母性微寒,味苦、甘,归肺、心经。具有清热润肺、化痰止咳、散结消痛的功效^[20],从川贝母

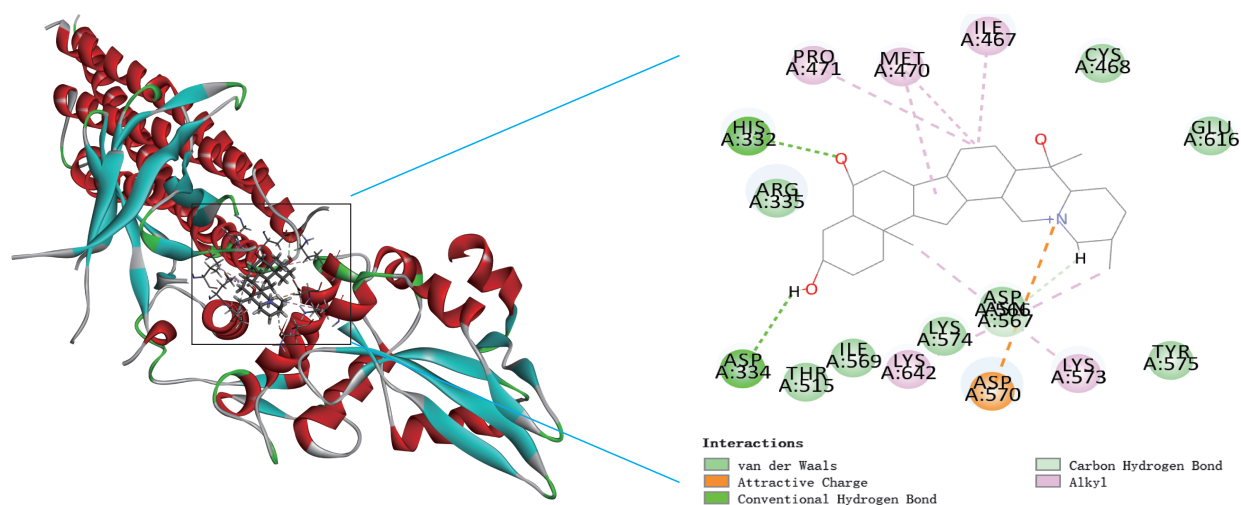


图6 STAT3-贝母素甲分子对接作用关系 (3d-2d)

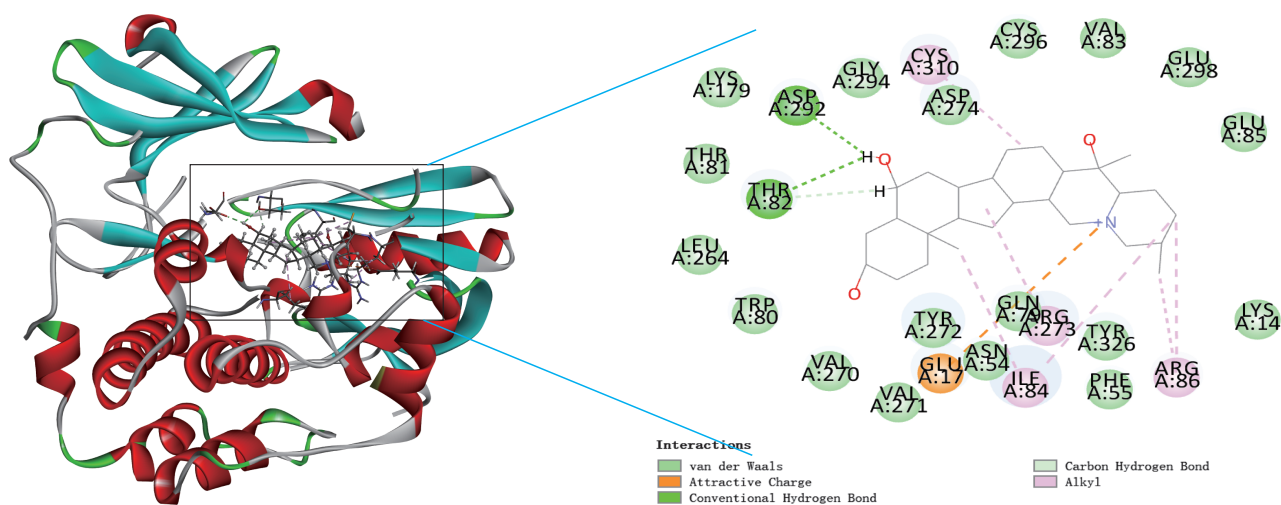
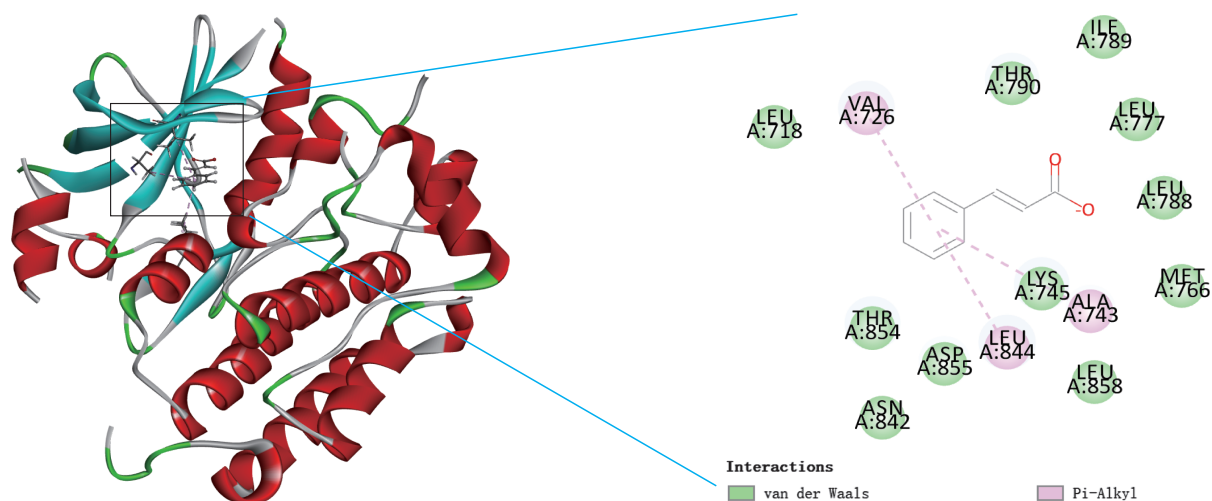


图7 AKT1-贝母素甲分子对接作用关系 (3d-2d)



注：小分子以球棒形式表示，与之相互作用的氨基酸残基以棒状表示，2d图反映了大分子氨基酸残基与活性小分子的作用形式

图8 EGFR与反式-肉桂酸分子对接作用关系 (3d-2d)

全部的作用靶点看,川贝母作用靶点参与的疾病靶点包括神经系统疾病、肺部疾病和心肌梗死等。肺炎常见症状包括咳嗽、咳痰。临床研究发现川贝母的止咳作用是作用于咳嗽中枢而非呼吸中枢镇咳^[21],对于治疗慢性支气管炎并发肺气肿咳嗽者疗效更优。临床上祛痰一般与平滑肌松弛有关^[22],川贝母提取物能修复动物损伤的支气管黏膜上皮细胞,增加黏膜内杯状细胞密度,增多气管腺体组织分泌量,降低气管黏膜血管的通透性及痰液浓度,从而排出痰液。

5个核心靶点是重要的炎症靶点,在炎症的产生和发展过程中起重要作用。转录调节因子STAT3作为白细胞介素-6(IL-6)激活的急性期反应因子(APRF)复合物的一个组成部分^[23],在人体发育和成熟组织功能中起关键作用,包括控制炎症和免疫。动物实验表明STAT3通过介导肺和巨噬细胞的炎症反应,在肺急性损伤中起到重要作用^[24]。AKT1是重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族之一,在生长因子刺激下通过磷酸化一系列下游底物,调节包括代谢、增殖、细胞存活、生长和血管生成在内的许多过程^[25]。有研究表明肺内巨噬细胞通过AKT1信号通路影响自噬作用,与肺纤维化密切相关^[26]。MAPK3主要在有丝分裂原激活的信号转导途径中起重要作用,可以被上游激酶激活,转位到细胞核,磷酸化核靶标,从而调节各种细胞过程,包括细胞增殖、分化和细胞周期进程,以响应各种细胞外信号^[27]。SRC属于一个非受体蛋白酪氨酸激酶家族,在细胞形态、运动、增殖和存活中发挥重要作用^[28]。SRC与特异性肺纤维化的发生有密切关系^[29]。EGFR是一种跨膜糖蛋白,具有细胞外表皮生长因子结合域和细胞内酪氨酸激酶域,调节信号通路以控制细胞增殖^[30]。EGFR通过二聚化后刺激Ras蛋白,导致磷酸化级联反应激活PI3K/Akt信号通路,可引起包括肺癌在内的多种肿瘤的发生和发展^[31]。

分子对接方法根据不同的简化程度可以大致分为刚性对接、半柔性对接和柔性对接三类^[32]。半柔性对接在对接过程中,小分子的构象一般是可以变化的,大分子则是刚性的。在药物设计尤其在基于分子数据库的虚拟筛选过程中,一般采用半柔性的分子对接方法。CDOCKER是一个强大的基于CHARMM的对接方法,将原子细节的侧链柔性基于网格的对接方法结合起来,在保持效率的同时允许蛋白质和

配体配置同时探索它们的构象空间^[33]。本研究通过分子对接方法预测了川贝母有效成分和核心靶点的相互作用,发现川贝母有效成分能与肺炎核心治疗靶点很好的对接,可为今后新药开发提供思路。

[参考文献]

- [1] 徐顺连,曾中兰,林青,等. 贝母化学成分及药理作用的研究[J]. 青海草业, 2021, 30(1): 4.
- [2] 庄延双,蔡宝昌,张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 156-160.
- [3] 崔治家,马艳珠,张小荣,等. 川贝母化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2768-2784.
- [4] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6(1): 13.
- [5] LIU Z, GUO F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine[J]. Sci Rep, 2016, 16(6): 21146.
- [6] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules[J]. Sci Rep, 2017, 3(7): 42717.
- [7] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(1): 357-364.
- [8] KEISER M J, ROTH B L, ARMBRUSTER B N, et al. Relating protein pharmacology by ligand chemistry[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(2): 197-206.
- [9] PIÑERO J, QUERALT-ROSA N, BRAVO À, et al. DisGenET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes[J]. Database(Oxford), 2015, 15: 28.
- [10] REBHAN M, CHALIFA-CASPI V, PRILUSKY J, et al. GeneCards: a novel functional genomics compendium with automated data mining and query reformulation support[J]. Bioinformatics, 1998, 14(8): 56-64.
- [11] CHRISTIAN V M, MARTIJN H, DANIEL J, et al. STRING: a database of predicted functional associations between proteins[J]. Nucleic Acids Research, 2003, 1(31): 258-261.
- [12] ZHOU Y, ZHOU B, PACHE L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1523.
- [13] SHANNON P. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks[J]. Genome Research, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [14] WU G, ROBERTSON D H, BROOKS C L, et al. Detailed analysis

- of grid-based molecular docking: A case study of CDOCKER-A CHARMm-based MD docking algorithm[J]. J Comput Chem, 2003, 24(13): 49-62.
- [15] 黄雅彬, 刘红梅, 方成鑫, 等. 不同品种川贝母生物碱镇咳、抗炎作用比较[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(1): 4.
- [16] 赵倩, 李波, 关瑜, 等. 贝母属药材化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2020, 29(5): 57-60.
- [17] 王海璐, 魏宇, 金银萍. 平贝母与川贝母的异同点及平贝母发展优势研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(6): 1119-1125.
- [18] DING X, HAYES R L, VILSECK J Z, et al. CDOCKER and λ -dynamics for prospective prediction in D3R Grand Challenge 2[J]. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 2017: 1-14.
- [19] 邱玢. 川贝母、浙贝母功效沿革考辨[J]. 安徽中医药大学报, 2018, 37(6): 1-3.
- [20] 陈谢华. 贝母类药材研究进展[J]. 甘肃医药, 2021, 40(9): 3.
- [21] 周宜, 丁红, 阎博华, 等. 不同基源川贝母镇咳、祛痰功效差异性实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(6): 612-616.
- [22] 李媛, 王玉娥, 白关亚, 等. 基于主成分与止咳祛痰功效比较研究平贝母、伊贝母和川贝母[J]. 中医药导报, 2018, 24(13): 46-49, 56.
- [23] HILLMER E J, ZHANG H, LI H S, et al. STAT3 signaling in immunity[J]. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2016, 31: 1-15.
- [24] TANG H, YAN C, CAO J, et al. An essential role for Stat3 in regulating IgG immune complex-induced pulmonary inflammation[J]. FASEB J, 2011, 25(12): 4292-4300.
- [25] FURIO P, SILVIA C. Chapter 10 - Molecular Diagnosis of Thyroid Cancer, Editor(s): Roy E. Weiss, Samuel Refetoff, Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders (Second Edition) [J]. Academic Press, 2016(6): 153-162.
- [26] JENNIFER L, LARSON C, JESSY S, et al. Macrophage Akt1 Kinase-Mediated Mitophagy Modulates Apoptosis Resistance and Pulmonary Fibrosis[J]. Immunity, 2016, 44(3): 582-596.
- [27] ROSKOSKI R J. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation[J]. Pharmacol Res, 2012, 66(2): 105-143.
- [28] ROSKOSKI R J. Src protein-tyrosine kinase structure and regulation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 324(4): 1155-1164.
- [29] LI H, ZHAO C, TIAN Y, et al. Src family kinases and pulmonary fibrosis: A review[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 127: 110183.
- [30] BETHUNE G, BETHUNE D, RIDGWAY N, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update[J]. J Thorac Dis, 2010, 2(1): 48-51.
- [31] 孙栋勋, 蔡志毅. EGFR/PI3K/Akt 细胞信号传导通路与肿瘤[J]. 检验医学, 2014, 7(29): 768-773.
- [32] SILAKARI O, SINIGH P K. QSAR: Descriptor calculations, model generation, validation and their application[J]. Concepts and Experimental Protocols of Modelling and Informatics in Drug Design, 2021(4): 131-155.
- [33] GAGNON J K, LAW S M, BROOKS C L. Flexible CDOCKER: Development and application of a pseudo-explicit structure-based docking method within CHARMM[J]. J Comput Chem, 2016, 37(8): 753-762.

(责任编辑: 吴凌, 郭雨驰)