

◆网络药理学◆

基于网络药理学和分子对接探讨半夏-陈皮药对治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征作用机制

杨美玲¹, 曾林生², 莫之准², 刘禹翔²

1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033

[摘要] **目的:** 本研究利用网络药理学和分子对接方法探讨半夏-陈皮药对在治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 中的作用机制。**方法:** 通过中医药系统药理学平台 (TCMSP) 和 GeneCards 等数据库筛选半夏-陈皮的活性成分及其靶点, 确定与 OSAHS 相关的共有靶点。构建韦恩图和蛋白-蛋白相互作用网络 (PPI), 并进行 GO 和 KEGG 富集分析, 最后可视化分子对接结果。**结果:** 共鉴定出 17 种活性成分, 135 个靶点, 其中药物与疾病的共有交集靶点 32 个。GO 分析显示生物过程涉及 872 项, 细胞成分 47 项, 分子功能 46 项。KEGG 通路分析主要涉及放松素信号通路、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、内分泌抗性以及脂质与动脉粥样硬化等。分子对接结果表明主要活性成分与核心靶点之间具有较好结合力。**结论:** 半夏-陈皮药对中的 β -谷甾醇、柚皮素和黄芩苷等活性成分可能通过作用于基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARG) 和转化生长因子 β_1 (TGF β_1) 等靶点, 调节放松素和 HIF-1 信号通路, 从而发挥治疗 OSAHS 的潜在作用。

[关键词] 半夏; 陈皮; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 14-0171-07

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.14.033

Exploration on Mechanism of Pinelliae Rhizoma-Citri Reticulatae Pericarpium Herbal Pair in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

YANG Meiling¹, ZENG Linsheng², MO Zhizhun², LIU Yuxiang²

1. The Fourth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518033, China; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Guangdong 518033, China

Abstract: **Objective:** To explore the mechanism of the Pinelliae Rhizoma-Citri Reticulatae Pericarpium herbal pair in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) using network pharmacology and molecular docking. **Methods:** Active components and the targets of Pinelliae Rhizoma-Citri Reticulatae Pericarpium were screened through databases such as the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and GeneCards, and common targets related to OSAHS were then determined. Venn diagrams and protein-protein interaction (PPI) networks were constructed, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed. Molecular docking results were then visualized.

[收稿日期] 2024-11-07

[修回日期] 2025-04-21

[基金项目] 广东省自然科学基金面上项目 (2023A1515011576)

[作者简介] 杨美玲 (2000-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 2926640868@qq.com。

Results: A total of 17 active components were identified, and 135 targets were identified, of which 32 were common targets between the herb and OSAHS. GO analysis revealed 872 biological processes, 47 cellular components, and 46 molecular functions. KEGG pathway analysis highlighted involvement in the relaxin signaling pathway, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway, and endocrine resistance, and lipid metabolism with atherosclerosis. Molecular docking yielded strong binding affinity between the primary active components and core targets. **Conclusion:** Active components such as β -sitosterol, naringenin, and baicalin in the Pinelliae Rhizoma-Citri Reticulatae Pericarpium herbal pair may exert potential therapeutic effects on OSAHS by targeting matrix metalloproteinase 9 (MMP9), peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARG), and transforming growth factor β_1 (TGF β_1), thereby modulating the relaxin and HIF-1 signaling pathways.

Keywords: Pinelliae Rhizoma; Citri Reticulatae Pericarpium; Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种以睡眠中反复出现的上呼吸道塌陷为特征的疾病,导致夜间呼吸暂停和(或)低通气,伴随夜间频繁唤醒、睡眠结构紊乱以及低氧血症,进而引发白天嗜睡和疲劳等症^[1]。中国是OSAHS患者数量最多的国家,其次是美国、巴西和印度^[2]。目前,我国主要采用手术、口腔矫正器和持续气道正压等方法治疗OSAHS,但这些手段常存在依从性差、不良反应明显和费用高昂等问题。

中医学对OSAHS的研究有着悠久的历史,但古籍中并没有相应的病名,根据其临床特征一般可归属于鼾症、鼾眠等范畴。早在《素问·逆调论》^[3]中就有对“鼾”的相关记载:“不得卧而息有音者,是阳明之逆也。”又如《诸病源候论》^[4]提到:“鼾眠者,眠里咽喉间有声也,其有肥人眠作声者,但肥人气血沉厚,迫隘喉间,涩而不利,亦作声。”首次定义了“鼾眠”,并指出肥胖者因气血沉厚而易致鼾声。中医学认为鼾症多由痰湿壅滞咽喉而致,痰湿内生是其重要的病机,治疗上多以祛湿化痰为主。作为治痰名方二陈汤,半夏和陈皮长期以来被视为治疗痰湿壅滞的重要药物组合,半夏具有化痰止咳、和胃降逆的作用,陈皮长于理气健脾化痰。本研究采用网络药理学和分子对接的方法,旨在探讨半夏-陈皮药对治疗OSAHS的潜在机制,为该病的中医药治疗提供理论依据。

1 方法

1.1 半夏-陈皮成分及作用靶点筛选 在中医药系

统药理学平台TCMSP(https://test.tcmssp-e.com/load_intro.php?id=43)以口服生物利用度 $\geq 30\%$ 及类比性 ≥ 0.18 作为筛选标准筛选半夏、陈皮活性成分及作用靶点。筛选结束后,在Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org>)对靶点名称进行规范,统一为基因名称。

1.2 OSAHS潜在作用靶点预测及筛选 以“OSA”作为检索词,分别在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org>)、OMIM数据库(<https://www.omim.org>)、TTD数据库(<https://db.idrblab.net/ttd>)、CTD数据库(<https://ctdbase.org/>)4个数据库搜索OSAHS相关的靶点,对初步搜索获取的靶点信息去除重复值及规范靶点名称后,最终获得OSAHS潜在作用靶点。

1.3 “药物-成分-靶点”网络构建 将半夏、陈皮以及两者活性成分、作用靶点信息录入在Excel表格中并建立network和type文件,以建立三者之间的网络关系;再将文件导入Cytoscape_v3.10.2软件进行作图,构建“药物-成分-靶点”网络,并获取度(Degree)值。度值越大,代表该节点与其相关的节点越多,即该活性成分能够作用的靶点越多。

1.4 半夏-陈皮与OSAHS交集靶点的获取、蛋白互作网络(PPI)构建及拓扑分析 利用R语言对半夏-陈皮成分作用靶点和OSAHS潜在作用靶点进行分析,获得交集靶点,并以韦恩图的方式将交集靶点进行可视化呈现。然后将交集靶点导入String平台(<https://cn.string-db.org>),将生物物种限定为“Homo sapiens”,置信度 > 0.4 ,从而得到PPI。将PPI网络的结果导入Cytoscape软件后,利用Centiscape

2.2 插件计算 Degree 值、紧密中心性(Closeness)值,中介中心性(Betweenness)值等拓扑参数,然后根据设定的阈值筛选出符合条件的节点(潜在核心靶点),最后形成了潜在核心靶点图。

1.5 基因本体(GO)功能富集分析及京都基因与基因组的百科全书(KEGG)通路富集分析 利用R语言对半夏-陈皮成分和OSAHS疾病的交集靶点进行GO功能富集分析,包括生物过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF)分析,并以柱状图方式对P值排名前10的结果作可视化;利用R语言对交集靶点进行KEGG通路富集分析,将富集分析结果以气泡图方式呈现。

1.6 分子对接 对1.3项下获得Degree值进行排名,选取Degree值排名前3的活性成分;对1.4项下PPI拓扑分析所得核心靶点蛋白进行排名,选取排名前3的核心靶点蛋白。使用AutoDock-Vina软件对选取的活性成分和核心靶点蛋白进行分子对接,并使用PyMol软件对分子对接的结果作可视化处理。

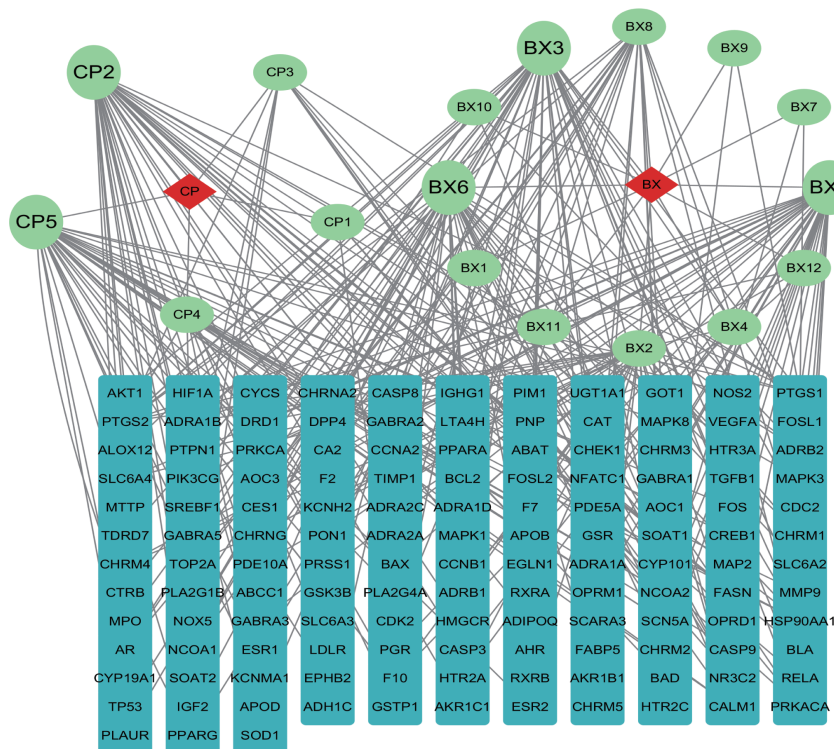
2 结果

2.1 半夏-陈皮活性成分及作用靶点 经搜索获得

半夏、陈皮活性成分17种,其中法半夏12种、陈皮5种,成分涉及作用靶点267个。去除重复项及利用Uniprot平台靶点规范化后,获得核心处方药物作用靶点共135个,包括基质金属蛋白酶9(MMP9)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARG)和转化生长因子 β_1 (TGF β_1)等。

2.2 OSAHS潜在作用疾病靶点 去除重复值及规范靶点名称后,获得最终的OSAHS潜在作用靶点共571个。

2.3 “药物-成分-靶点”网络图的构建 将药物、活性成分、作用靶点处理后,将其导入Cytoscape3.10.2中获得“药物-成分-靶点”网络图,见图1。图中共154个节点,284条边。圆形面积越大,代表Degree值越大。根据Degree值高低排序,排名前5的成分分别是BX5- β -谷甾醇(Beta-sitosterol)、CP2-柚皮素(naringenin)、BX3-黄芩苷(baicalin)、CP5-川陈皮素(nobiletin)、BX6-豆甾醇(Stigmasterol),这代表着它们可能是半夏-陈皮药对治疗OSAHS的核心成分,在治疗机制中起着重要作用。



注:红色菱形BX代表半夏;红色菱形CP代表陈皮;绿色圆形代表半夏-陈皮的活性成分;蓝色方形代表活性成分相关靶点;黑色线条代表两个节点之间有关联。

图1 “药物-成分-靶点”网络图

2.4 半夏-陈皮与 OSAHS 交集靶点 利用 R 语言将半夏-陈皮的成分作用靶点和 OSHA 潜在作用靶点取交集,并绘制成韦恩图,共获得交集靶点 32 个,见图 2。再将交集靶点导入 String 平台,得到 PPI 网络图,图中 32 个节点,162 条边,见图 3。

2.5 PPI 网络构建及拓扑分析 将 PPI 结果导入 Cytoscape 软件,利用 Centiscape2.2 插件计算 Degree 值、Closeness 值、Betweenness 值,然后根据设定的阈值(Degree 值 > 16.0, Closeness 值 > 0.02, Betweenness 值 > 29.30)筛选潜在核心靶点(见表 1),获得潜在核心靶点图(见图 4),这些靶点极可能是治疗成人 OSAHS 的潜在核心靶点。

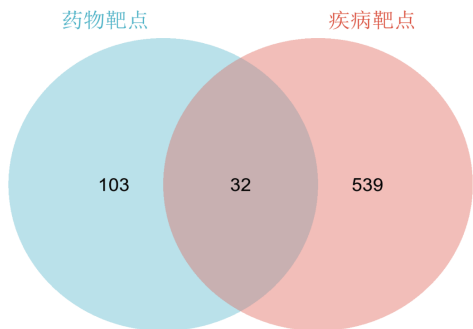


图2 半夏-陈皮与 OSAHS 交集靶点图(韦恩图)

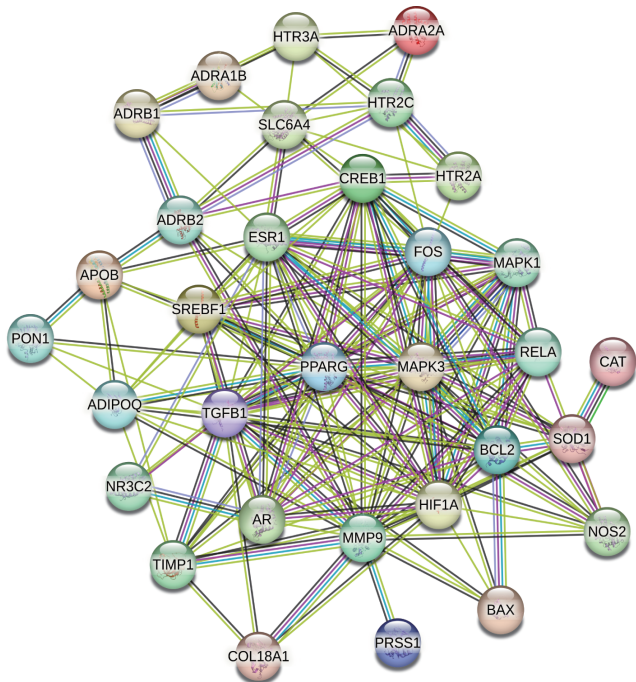
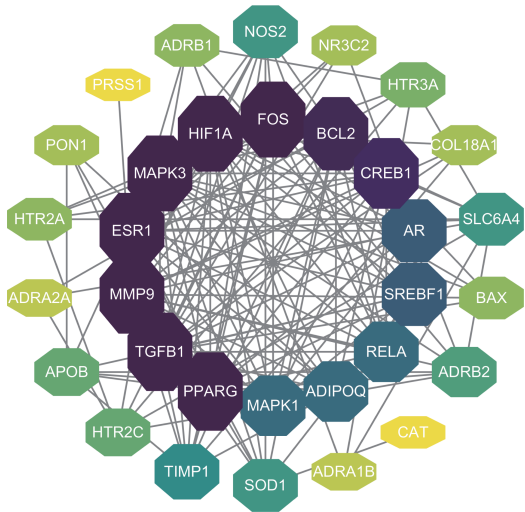


图3 PPI 网络图

表1 潜在核心靶点表			
潜在核心靶点	Degree 值	Betweenness 值	Closeness 值
TGFB1	19.00	0.06	0.66
PPARG	19.00	0.05	0.67
MMP9	19.00	0.11	0.67
MAPK3	18.00	0.03	0.66
HIF1A	18.00	0.04	0.66
ESR1	18.00	0.14	0.70
FOS	18.00	0.13	0.69
BCL2	17.00	0.02	0.65
CREB1	16.00	0.06	0.66



注:紫色八边形为潜在核心靶点。

图4 潜在核心靶点图

2.6 GO 功能及 KEGG 通路富集分析结果 使用 R 语言对 32 个交集靶点进行 GO 功能富集分析,结果涵盖 872 项 BP,如细胞外刺激的反应、脂质代谢过程的调节、脂肪细胞分化等;包含 47 个 CC 相关内容,如凹陷小泡、转录调节复合体、突触前膜等;涉及 46 个 MF,如 G 蛋白偶联胺受体活性、转录共调节因子结合等,见图 5。利用 R 语言进行 KEGG 通路分析,共得到 101 条信号通路,如放松素信号通路、HIF-1 信号通路、内分泌抗性脂质与动脉粥样硬化等,见图 6。结果提示半夏-陈皮药对可能通过调节这些通路发挥治疗 OSAHS 的作用。

2.7 分子对接结果 利用 Autodock-Vina 软件进行分子对接,结果表明分子结合能均 < -5.0 kcal/mol,表明分子主要活性成分与核心靶点之间具有较好结合力,见图 7;部分分子对接可视化结果,见图 8。

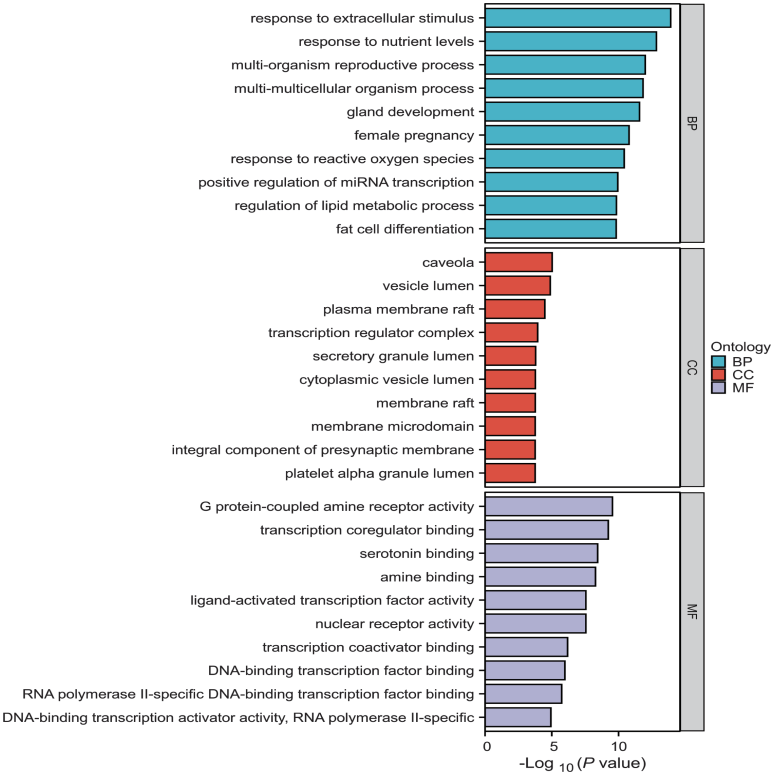


图5 GO功能富集分析结果(柱状图)

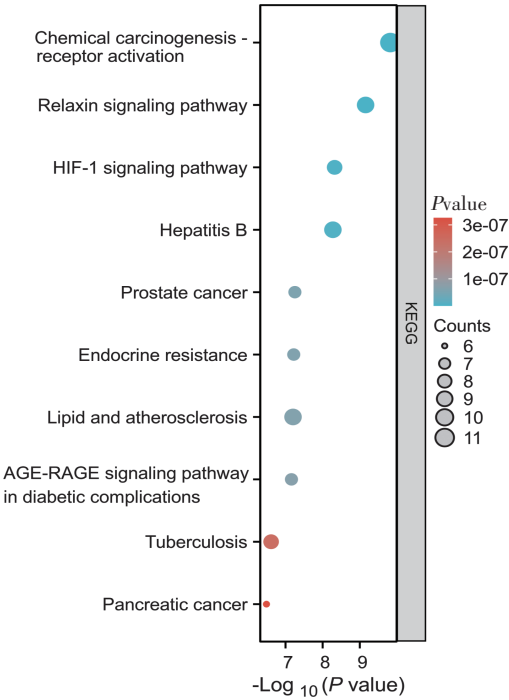


图6 KEGG通路富集分析结果(气泡图)

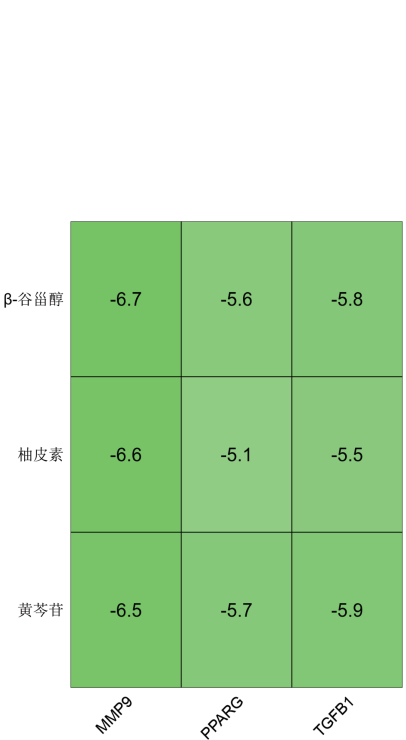


图7 主要活性成分与核心靶点的分子结合能热图

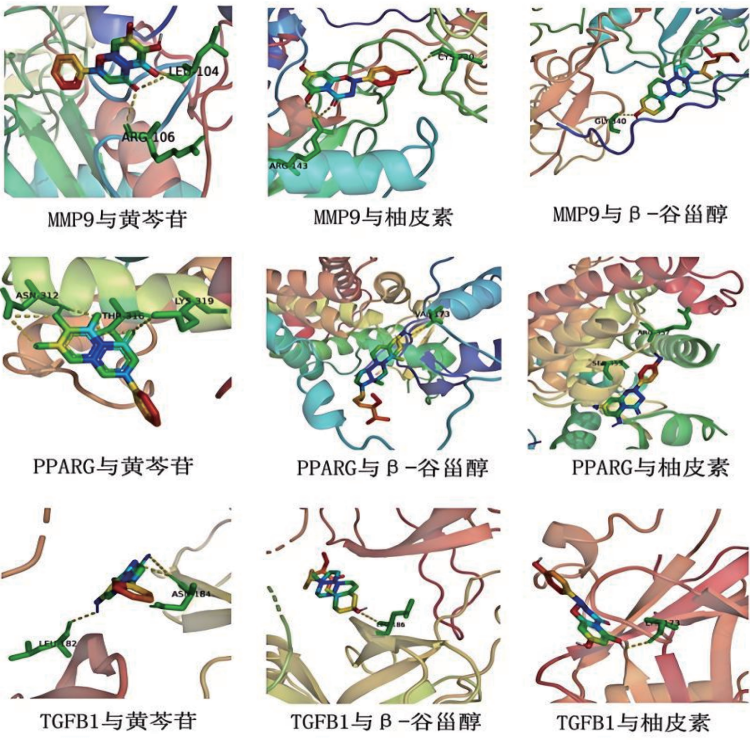


图8 部分分子对接结果图

3 讨论

本研究通过网络药理学和分子对接的方法,探讨了半夏-陈皮药对在治疗 OSAHS 中的潜在作用机制。通过筛选半夏和陈皮的活性成分及其靶点,获得半夏、陈皮活性成分 17 种,其中法半夏 12 种、陈皮 5 种,获得核心处方药物作用靶点共 135 个,获得最终的 OSAHS 潜在作用靶点共 571 个。得到有效成分前 3 名分别是 Beta-sitosterol、naringenin、baicalin。OSAHS 患者因为夜间反复发生缺氧-再复氧事件,机体促氧化和抗氧化平衡失调,从而使氧化应激和炎症反应增强。 β -谷甾醇具有抗炎、抗氧化、心脏保护和抗糖尿病等作用^[5]。另外还有研究发现,在小鼠戊巴比妥诱导睡眠模型中,给予 β -谷甾醇可以显著缩短入睡潜伏期,并延长睡眠时间,它通过增强 γ -氨基丁酸传递来发挥其镇静和促睡眠的作用,增加脑内褪黑素受体 MT1 和 MT2 的表达,从而调节生物钟基因的表达,进而影响睡眠-觉醒节奏^[6]。Aminu S 等^[7]研究发现,柚皮素可以通过激活 Sirt1 通路降低大脑皮质和纹状体中氧化应激和炎症标志物。Sowndhararajan K 等^[8]研究证明,黄芩苷能够抑制由谷氨酸、 β -淀粉样蛋白和氧化应激等因素引起的神经毒性,其可通过清除自由基、抑制脂质过氧化等方式发挥抗氧化作用,从而保护神经细胞免受损害;通过抑制 NF- κ B 的转位,减少 JNK 和 ERK 的活化,从而发挥抗炎作用,保护神经细胞。

根据 PPI 网络分析得知,半夏-陈皮药对治疗 OSAHS 可能通过作用于 MMP9、PPARG 和 TGF β_1 等靶点发挥疗效。MMP9 作为一种基质金属蛋白酶,参与多种炎症、感染、修复等生理过程,以及多种疾病的发生发展。Fang X 等^[9]研究发现, MMP9 水平的升高与 OSA 的发生和病情程度有关,并且可能成为诊断 OSA 及其心血管并发症的潜在生物标志物。但其基因多态性与 OSA 易感性的关系还需进一步研究。PPARG 是急性冠脉综合征相关基因中的一个关键基因。既往研究表明,PPARG 可能是心血管疾病(如代谢综合征、肥胖、糖尿病和高血压)的风险因素。此外,有研究发现 PPARG 可能在 OSA 的发病机制中起重要作用,OSA 患者 PPARG 的表达与正常人存在显著差异^[10]。Qin Y 等^[11]通过多元回归分析结果发现,PPARG 基因的 rs13073869 多态性与阻塞性睡眠呼吸

暂停指数(AHI)呈正相关关系。TGF β_1 在 OSA 的发病机制中起着重要作用,可能通过促进自噬、纤维化和炎症等过程,加重 OSA 患者的病情。因此,调节 TGF β_1 可能是治疗 OSA 及其并发症的一个潜在靶点^[12]。GO 分析和 KEGG 通路分析揭示了胰腺癌、放松素信号通路、HIF-1 信号通路、内分泌抗性脂质与动脉粥样硬化等多个重要通路的参与。这些通路与 OSAHS 的病理生理密切相关,提示半夏-陈皮可能通过调节上述信号通路,改善 OSAHS 患者的症状。例如,放松素信号通路在呼吸调节和心血管功能中起着重要作用,松弛素可以显著增加 MMP-9 的 mRNA 表达,而 MMP-9 可以降解细胞外基质蛋白,从而抑制气道重塑,同时抑制 TGF- β_1 诱导的心肌纤维化,从而改善呼吸功能和睡眠。而 HIF-1 信号通路则与缺氧反应密切相关,OSAHS 患者常常经历间歇性缺氧,这使得该通路的调节尤为重要,间歇性缺氧可以诱导 HIF-1 蛋白表达和 HIF-1 转录活性的增加,通过联合激活钙/CaMK 信号通路和 mTOR 信号通路,以及诱导活性氧自由基(ROS)生成,进而调节机体对间歇性缺氧的适应性反应^[13]。

分子对接结果显示,主要活性成分与核心靶点之间具有良好的结合力,这为理解其作用机制提供了分子层面的证据。 β -谷甾醇、柚皮素和黄芩苷等成分通过作用于 MMP9、PPARG 和 TGF β_1 等靶点,可能对 OSAHS 的病理过程产生调节作用。MMP9 在细胞外基质重塑中发挥重要作用,而 PPARG 和 TGF β_1 则与代谢和纤维化过程相关,这些靶点的调节可能有助于改善患者整体健康状态。

综上所述,本研究为半夏-陈皮药对治疗 OSAHS 的机制提供了新的视角,揭示了其通过多靶点、多通路的方式发挥治疗作用的可能性。未来的研究应进一步验证这些发现,尤其是半夏-陈皮药对在临床应用中的有效性和安全性,探索该药对在 OSAHS 管理中的实际应用价值。这将为传统中药的现代化研究提供重要理论依据和实践指导。

【参考文献】

- [1] DEWAN N A, NIETO F J, SOMERS V K. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities[J]. Chest, 2015, 147(1): 266-274.
- [2] BENJAFIELD A V, AYAS N T, EASTWOOD P R, et al.

- Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698.
- [3] 周鸿飞, 范涛. 黄帝内经素问[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017.
- [4] 巢无方. 诸病源候论[M]. 孙理军, 张登本, 点评. 北京: 中国医药科技出版社, 2018.
- [5] KHAN Z, NATH N, RAUF A, et al. Multifunctional roles and pharmacological potential of β -sitosterol: Emerging evidence toward clinical applications[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110117.
- [6] KIM R E, MABUNGA D F, KIM H J, et al. Novel Therapeutics for Treating Sleep Disorders: New Perspectives on Maydis stigma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022.23(23): 14612.
- [7] AMINU S, DANAZUMI A U, ALHAFIZ Z A, et al. β -Sitosterol could serve as a dual inhibitor of Trypanosoma congolense sialidase and phospholipase A2: in vitro kinetic analyses and molecular dynamic simulations[J]. *Mol Divers*, 2023, 27(4): 1645-1660.
- [8] SOWNDHARARAJAN K, DEEPA P, KIM M, et al. Baicalein as a potent neuroprotective agent: A review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1021-1032.
- [9] FANG X, CHEN J, WANG W, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) level and MMP9 -1562C>T in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of case-control studies[J]. *Sleep Med*, 2020, 67: 110-119.
- [10] SHI Y, JIANG Z, JIANG L, et al. Integrative analysis of key candidate genes and signaling pathways in acute coronary syndrome related to obstructive sleep apnea by bioinformatics[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 14153.
- [11] QIN Y, YANG S, LI K, et al. Association of ahdc1 and pparg gene polymorphism with obstructive sleep apnea in chinese han[J]. *Sleep*, 2018, 41(suppl-1): A9-A10.
- [12] RACANELLI A C, KIKKERS S A, CHOI A M K, et al. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 221-232.
- [13] SEMENZA G L, PRABHAKAR N R. HIF-1-dependent respiratory, cardiovascular, and redox responses to chronic intermittent hypoxia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(9): 1391-1396.
- (责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)