

· 方药研究 ·

基于网络药理学探讨补肺汤治疗慢性阻塞性肺疾病的作用[※]

李剑庆¹ 王 慧¹ 刘 雨² 谭光波^{2▲}

摘要 目的:运用网络药理学及生物信息学探讨补肺汤治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的作用机制。方法:利用TCMSP、TCMBAT数据库获取补肺汤活性成分及潜在靶点,通过Genecards、DisGeNET、GEO数据库收集COPD疾病靶点,将补肺汤潜在靶点与COPD疾病靶点取交集,获得补肺汤治疗COPD核心靶点,利用STRING对核心靶点构建PPI网络、Cytoscape构建可视化网络、cytohubba筛选关键靶点。用DAVID对核心靶点GO功能注释,对关键靶点KEGG通路富集。结果:筛选得到补肺汤核心靶点143个,涉及调控组织缺氧、凋亡负调控、细胞衰老、对脂多糖的反应等生物过程。筛选得到关键靶点30个,包括TNF、JUN、IL6、MMP9、NFKBIA、MAPK1等,参与TNF、MAPK、Toll样受体、NOD样受体等信号通路。结论:补肺汤可通过多成分、多靶点、多通路治疗COPD,并可为后续深入研究其作用机制提供参考。

关键词 补肺汤;网络药理学;慢性阻塞性肺疾病;作用机制

慢性阻塞性肺疾病(COPD)具有较高发病率及死亡率,是世界范围内导致死亡的主要原因之一,世界卫生组织为此耗费大量的医疗资源^[1]。COPD以持续的呼吸困难、咳嗽、咳痰等呼吸道症状和进行性气流阻塞为主要临床特征,是可预防和治疗的疾病。目前公认吸烟是导致COPD的主要原因,但不是唯一的原因^[2]。COPD具有多种致病机制,如弹性蛋白酶活性过高、氧化应激、细胞凋亡和自身免疫等^[3]。当前,COPD的诊断主要仍依赖于检测气流受限程度,治疗手段主要包括使用支气管扩张剂、吸入糖皮质激素等以改善气流受限和减轻症状,但对延缓疾病恶化的效果并不十分理想^[4],且副作用较多。以支气管扩张剂对症治疗并不能从根本上减轻持续气道炎症引起的肺气肿进展^[5]。目前西药对COPD稳定期患者的治疗效果和安全性欠佳,长期吸入支气管扩张剂和糖皮质激素的维持疗效有限^[6,7]。相比之下,中医药在COPD的治疗中显示出一定的优势,能明显改善COPD患者的临床症状,且安全性可观,患者较易接受。寻找具有多靶点、多层次的中药配合治疗COPD具有重要意义。

补肺汤出自《永类铃方》,方由桑白皮、熟地黄、人参、紫菀、黄芪、五味子组成,主治劳嗽,其组方特点在于肺肾双补、金水相生,无论是肺虚在先,引起肾虚,还

是肾虚在先,继而肺虚,均可收效。其对于慢性肺系疾病迁延不愈、肺肾两虚者疗效甚佳。临床上,补肺汤能有效缓解COPD患者的症状,改善肺功能,提高患者的运动耐量和生活质量。但其确切作用机制迄今尚不清楚。中药组方是由多种中草药共同构成的,其化学成分多样而复杂,寻找特定有效的疗效靶点是一项亟待解决的任务。网络药理学是系统研究中药配方的关键技术手段之一,其可以揭示草药和配方的药理作用,以及基于多学科整合的分子机制,如高通量组学、计算机技术、药理学和网络数据库检索^[8,9]。本研究应用网络药理学及生物信息学技术预测补肺汤治疗COPD的药效物质基础和分子机制,从中药组方多靶点、多通路入手,探讨补肺汤治疗COPD潜在的作用机制,为开展关于补肺汤的基础实验和临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 筛选补肺汤的活性成分及相关靶点 以“黄芪、桑白皮、熟地、人参、紫菀、五味子”为检索词,使用ADME参数筛选,以类药性(DL)≥0.18及口服生物利用度(OB)≥30%为筛选条件,检索时间为2021年9月,在TCMSP数据库^[10](<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.ph>)中检索补肺汤的中药及其活性成分,并基于TCMSP数据库平台,找到有效成分所对应的相关靶点。因桑白皮在TCMSP数据库中未查及,选用TCMBAT数据库^[11](<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>),以Score cutoff≥30, Adjusted P-value<0.05筛选,获得有效成分及相应的靶点。

※基金项目 国家自然科学基金资助面上项目(No.81473564)

▲通讯作者 谭光波,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:中医呼吸系统疾病。E-mail:tgb989@126.com

•作者单位 1.湖南中医药大学(湖南长沙410208);2.湖南省中医药研究院附属医院(湖南长沙410013)

1.2 利用 Uniprot 数据库对潜在靶点进行标准化 TCMSp 数据库获得的蛋白靶点名称多样且冗长,为了将所获得的目标靶点名称规范化,将检索的每味中药的靶点取合集,整合出补肺汤的潜在靶点,并利用 UniProt 数据库^[12] (<http://www.uniprot.org/>) 中的 UniProtKB 功能,按照“Reviewed”“Human”筛选,将以上获得的补肺汤潜在蛋白靶点名称与数据库一一配对,一并转换为 Gene symbol,即相应基因名称。

1.3 筛选 COPD 的疾病相关预测靶点 以“COPD”及“chronic obstructive pulmonary disease”作为关键词进行检索,利用 DisGeNET 数据库^[13] (www.disgenet.org/),以阈值 score>0.9 为筛选条件获取疾病靶点;利用 Genecards 数据库^[14] (www.genecards.org/),设置阈值 Relevance score>20 为筛选条件获取疾病靶点;基于 GEO 数据库^[15] 筛选 COPD 差异基因,以“Homo sapiens”为组织来源,筛选正常人作为对照组,同时临床样本为肺泡灌洗液、血清、肺组织的数据集,最终选用 GSE 76925 和 GSE 106986 两组数据集,并以 adj. P. Val<0.05、差异倍数≥4 为筛选条件,获得表达差异基因靶点。最后将差异表达基因与另外两个数据库收集的疾病靶点合并,删除结果中重复的靶基因后,作为 COPD 疾病预测靶点。

1.4 构建“药物靶点-疾病靶点”交集,获取核心靶点 采用 Venny 2.1 绘图工具 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 将上述获得的药物治疗 COPD 潜在靶点与疾病预测靶点取交集,生成韦恩图,获得补肺汤治疗 COPD 的核心靶点。

1.5 构建“药物-有效成分-核心靶点-疾病”网络图,获取关键靶点 为了进一步明确补肺汤治疗 COPD 的核心靶点间相互作用关系,将获得的核心靶点上传到 String 数据库^[16] (cn.string-db.org/),选择“Homo sapiens”,以 score≥0.7 为筛选条件,获得核心靶点互作关系数据图,并将获得的互作数据集和上述筛选的中药成分及靶点数据导入 Cytoscape 3.8.2。利用 Cytoscape 3.8.2 的 Network Analysis 进行网络拓扑分析,构建可视化互作图。针对核心靶点,按照 Degree 值,筛选出≥2 倍中位数的核心靶点,再用 cytohubba 程序按从大到小选取该排名前 30 的结果作为关键靶点。

1.6 核心靶点的 GO 功能注释和关键靶点的 KEGG 通路富集 为了进一步了解生物学功能,将核心靶点和关键靶点分别导入 DAVID 6.8 数据库^[17] (david.ncifcrf.gov)。对核心靶点进行 GO 功能注释,对关键靶点进行 KEGG 通路分析,均以 FDR<0.05 (即校正 P 值)

为筛选条件,获得 GO 和 KEGG 富集分析数据,并将结果绘制成柱状图或气泡图。

2 结果

2.1 补肺汤的活性成分和潜在靶点 通过对 TCMSp 和 TCMBAT 数据库检索,筛选符合检索标准的有效成分,得到黄芪 20 个成分、熟地黄 2 个成分、五味子 8 个成分、人参 22 个成分、紫菀 19 个成分、桑白皮 17 个成分。收集有效成分相应的预测靶点,合并去重后,共获得补肺汤潜在靶点 354 个。

2.2 COPD 疾病预测靶点的筛选 通过对 3 个疾病靶点数据库的检索,筛选符合检索标准的疾病预测靶点,共获得 DisGeNET 预测靶点 900 个、Genecards 预测靶点 1169 个、GEO 差异表达基因 140 个。合并去重后,共获得与 COPD 相关的疾病预测靶点 1716 个。

2.3 “药物-有效成分-靶点-疾病”的数据整理与调控网络的构建 利用 Venny 2.1 作图工具,将上述获得的补肺汤潜在靶点与 COPD 疾病预测靶点取交集,共获得 143 个核心靶点 (见图 1)。将 143 个核心靶点导入 String 数据库,获得 PPI 数据图 (见图 2),结果共有 143 个节点,产生了 1017 条边。将蛋白互作数据与上述获得的中药、有效成分及预测靶点一并导入 Cytoscape 3.8.2,构建“药物-有效成分-核心靶点-疾病”网络图 (见图 3)。其中各节点的大小与度值大小呈正相关,节点连接度 (degree) 越大,节点越大,发生的反应越多,靶点可能越具有重要作用。通过网络拓扑结构分析发现, Degree 排名前 5 位的药物活性成分分别是:槲皮素 (MOL000098)、山奈酚 (MOL000422)、木犀草素 (MOL000006)、异鼠李素 (MOL000354)、β-谷甾醇 (MOL000358)。按 degree 大小取前 10 个活性成分作表展示 (见表 1)。

2.4 核心靶点 GO 功能分析 将核心靶点上传到 DAVID 6.8 数据库进行 GO 功能分析,其中包括分子功能 (Molecular Function, MF)、细胞组分 (Cellular

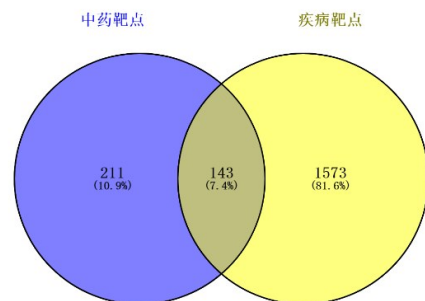


图 1 补肺汤-COPD 靶点韦恩图

表1 Degree值前10个活性成分

MOL ID	Molecule Name	Degree	来源
MOL000098	quercetin 槲皮素	192	紫菀
MOL000422	kaempferol 山柰酚	108	紫菀
MOL000006	luteolin 木犀草素	42	紫菀
MOL000354	isorhamnetin 异鼠李素	36	紫菀
MOL000358	beta-sitosterol β -谷甾醇	30	紫菀
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol 7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇	19	黄芪
MOL000787	Fumarine 富马碱	13	人参
MOL000449	Stigmasterol 豆甾醇	13	熟地黄
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	11	黄芪
MOL000417	Calycosin 毛蕊异黄酮	11	黄芪

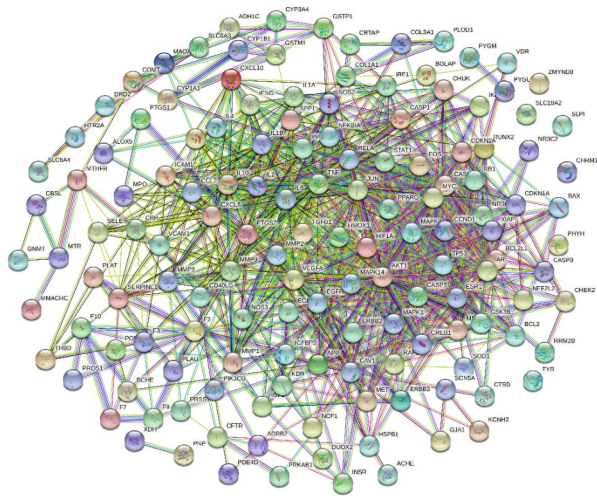
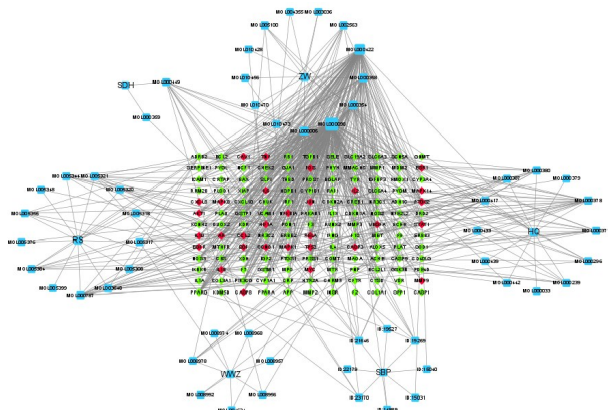


图2 核心靶点PPI数据图



注:RS为人参;WWZ为五味子,SBP为桑白皮,HQ为黄芪,ZW为紫菀,SDH为熟地黄;绿色为核心靶点,红色为关键靶点,蓝色为中药及活性成分

图3 “药物-有效成分-核心靶点-疾病”网络图

Component, CC)、生物学过程(Biological Process, BP)。结果显示,显著富集到生物过程的共计289个,主要涉及对缺氧的反应、对凋亡过程的负调控、RNA聚合酶II

启动子转录的正向调控、基因表达的正向调控、外源性凋亡信号通路、对脂多糖的反应、衰老等;显著富集到细胞组分的共计31个,主要涉及细胞质、膜筏、受体复合体、质膜、内质网腔、血小板 α 颗粒管腔、胞外区等;显著富集到分子功能的共计46个,主要涉及酶结合、蛋白结合、蛋白同源二聚体活性、药物结合、转录因子结合、泛素蛋白连接酶结合、细胞因子活性等。选取各类GO富集前十位结果进行图表展示,见图4~6。

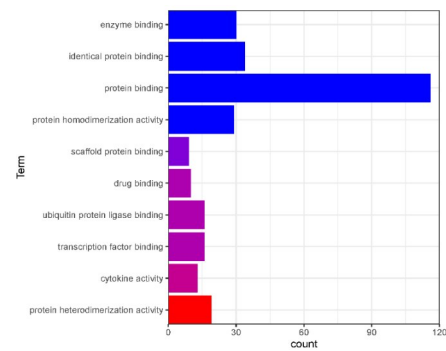


图4 分子功能(MF)

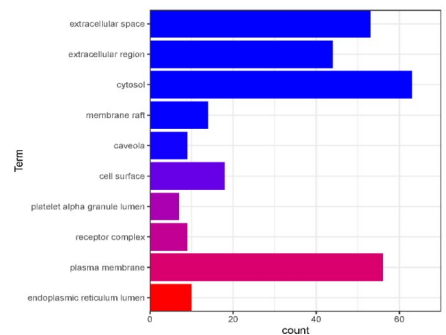


图5 细胞组分(CC)

2.5 关键靶点 KEGG 信号通路分析 应用 Cytoscape 3.8.2 中 cytohubba 进行关键靶点筛选,按照 Degree 值 ≥ 2 倍中位数(即 Degree ≥ 44),得到核心靶点共37个,再从中选取排名前30的靶点作为关键靶点,

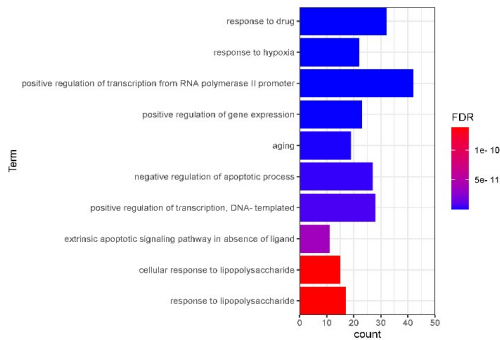


图6 生物学过程(BP)

分别为 TNF、AKT1、TP53、JUN、IL6、EGFR、IL1B、RELA、VEGFA、CASP3、MAPK1、MMP9、MYC、IL10、CXCL8、STAT1、ESR1、MAPK14、EGF、HIF1A、CCL2、MAPK8、NFKBIA、CCND1、FOS、AR、IL2、CAV1、CASP8、PTGS2。为了进一步明确关键靶点所起的重要作用,将关键靶点上传到 DAVID 6.8 数据库进行 KEGG 信号通路富集分析。结果显示,显著富集的通路主要涉及 TNF 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路、NOD 样受体信号通路、单纯疱疹病毒感染、癌症信号通路等共计 110 个。据 FDR 列出排名前 15 的信号通路作图,见图 7。

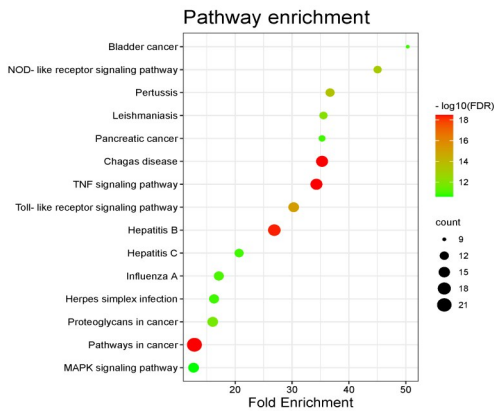


图7 KEGG通路富集

3 讨论

COPD 的主要特征为进行性气流受限,主要表现为进行性的胸闷、喘息或伴咳嗽、咳痰,临床多以虚证为主,虚实夹杂。补肺汤是临床上常用来治疗 COPD 肺肾两虚证患者的有效方剂,由桑白皮、熟地黄、人参、紫菀、黄芪、五味子组成。其中人参归脾、肺、心经,可大补元气、益肺生津;熟地黄归肝、肾经,可滋肾水,补真阴,俾金水相生;黄芪补气固表以御外邪;紫菀、桑白皮下气消痰以祛邪;再合五味子酸敛肺气。全方肺肾双补,攻补兼施,散中有收,故对 COPD 肺肾两虚证患

者有稳定的疗效。目前关于补肺汤治疗 COPD 的作用机理尚不甚明确,中药组方存在多种化学成分相互作用、相互调节,其中成分多而复杂,深入研究其发挥作用的具体成分和靶点具有重要意义。

通过对“药物-有效成分-靶点-疾病”的网络构建与分析,发现度值排名前 5 的有效成分为槲皮素、山奈酚、木犀草素、异鼠李素和 β-谷甾醇。目前关于槲皮素的研究较多,已知槲皮素属于植物类黄酮化合物,其广泛分布于植物中,包括苹果、葡萄、洋葱、茶、西红柿和银杏等,是一种有效的抗氧化和抗炎剂^[18]。基质金属蛋白酶(MMPs)在 COPD 患者中表达增加,在肺气肿的发生、发展中起重要作用。有研究显示,在弹性蛋白酶或脂多糖处理的肺气肿小鼠中,槲皮素能明显抑制 MMP9 和 MMP12 的水平,并降低 MUC5AC mRNA 表达,改善肺部氧化应激和炎症,防止肺气肿的进展^[19]。急性加重是 COPD 患者发病和死亡的主要原因,鼻病毒感染可能加速 COPD 患者肺部疾病的进展。在一项对鼻病毒感染小鼠模型的研究中,与对照组相比,槲皮素处理的小鼠能减轻鼻病毒感染引起的肺弹性回缩、肺部炎症、杯状细胞化生,同时能抑制巨噬细胞和 CD8⁺ T 细胞在肺部的聚集,提示槲皮素能有效地减缓鼻病毒诱导的 COPD 小鼠模型肺部疾病的进展^[20]。另外,目前糖皮质激素抵抗也是 COPD 治疗过程中亟待解决的问题,香烟烟雾(CS)造成的慢性炎症和氧化应激很可能导致这种皮质类固醇的耐药。有研究发现,烟草烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)暴露下的 u937 细胞(人类单核细胞)会降低对皮质类固醇的敏感性,而槲皮素处理后则显著逆转了这种效果,恢复到非刺激细胞对皮质类固醇反应性的相同水平^[21],提示槲皮素在治疗 COPD 耐药等方面有可能成为一种新的治疗药物。山奈酚也具有显著的抗炎作用,有研究显示,山奈酚对 NF-κB 与氧化应激的激活有明显的抑制作用^[22]。有研究者还发现,山奈酚能通过阻断 Tyk-STAT 信号通路,明显抑制 LPS 诱导的气道上皮细胞炎症反应^[23]。促炎细胞因子和趋化因子(TNF-α、IL-1、IL-6 和 IL-8)广泛参与 COPD 的发病^[24],木犀草素和异鼠李素则能通过降低肺损伤小鼠血清及 BALF 中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平以减轻肺损伤程度^[25,26]。补肺汤可能通过减轻气道炎症、氧化应激及调节免疫和对皮质醇的敏感性在 COPD 联合治疗中发挥疗效。

在对核心靶点的 GO 功能分析中发现,补肺汤治疗 COPD 可能通过调控组织缺氧、负调控细胞凋亡、对脂多糖的反应以及细胞衰老等生物过程改善 COPD 的发

生、发展。其中关键靶点包括 TNF、AKT1、TP53、JUN、IL6、EGFR、MMP9、NFKBIA、MAPK1 等,大多已经被证实在 COPD 的发病机制中具有重要作用。进一步的 KEGG 信号通路分析发现,补肺汤还可能通过调控 TNF 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路、NOD 样受体信号通路、单纯疱疹病毒感染等途径在 COPD 的治疗上起作用。得益于广大科研人员的探索,这些关键靶点与信号通路在 COPD 发病中的作用也逐步被人们了解。

众所周知,NF- κ B 在促进炎症产生的过程中至关重要,是最重要的炎症信号通路之一。长期暴露于 CS 会使肺组织内的 NF- κ B 过度激活,从而进一步诱导下游炎症级联反应的产生,导致气道重塑加重和 COPD 临床症状反复^[27,28]。补肺汤可能通过调控 NF- κ B 的活化以减轻肺部炎症。TNF- α 是一种多效性细胞因子,可启动许多下游信号通路,包括 NF- κ B 激活、MAP 激酶激活以及诱导凋亡、坏死和活性氧的产生^[29]。有研究利用 TNF- α 转基因小鼠在肺部过度表达 TNF- α ,进而促使小鼠出现 COPD 类似的肺气肿改变,提示 TNF- α 在 COPD 的发生、发展中起着重要作用^[30]。弹性蛋白酶与抗弹性蛋白酶失衡是 COPD 的公认机制之一,肺组织弹性蛋白裂解失控会使肺泡失去弹性,加重结构破坏,进而导致肺气肿的产生。基质金属蛋白酶(MMPs)是一组能够降解多种细胞外基质的内切蛋白水解酶,其中 MMP-9 是该家族中主要的促弹性组织解离的酶,能直接诱导肺内弹性蛋白的降解,导致胶原蛋白的减少而出现肺气肿^[31]。补肺汤可能通过下调 MMP-9、TNF- α 的表达而进一步抑制肺组织弹性蛋白的降解以延缓 COPD 肺气肿的进展。

Toll 样受体(TLRs)是一组细胞表面和亚细胞跨膜蛋白,属于宿主先天免疫系统的模式识别受体(PRRs)类,在识别细菌、病毒等微生物病原体时起到传导的作用。病原体相关分子模式(PAMPs)可以通过与 TLR 结合,诱导下游特定的信号级联反应(包括激活 NF- κ B、MAP 激酶和 IRF 信号通路等),以调节先天和获得性免疫、组织修复和再生过程^[32]。近来的研究表明,TLRs 在 COPD 发生、发展中扮演着重要角色,其中 TLR-4 在维持 COPD 炎症反应中显得更为重要^[33]。CS 与 TLRs 作用后,促发跨膜信号转导,再通过激活 NF- κ B 通路诱导释放 IL-6、IL-8、COX-2、PGE2 等大量炎症因子。这些炎症因子一方面可引起局部细胞直接损伤,另一方面还可作为内源性配体募集炎症细胞,形成炎症正反馈循环,从而放大和维持肺部炎症^[34]。NOD 样受体,与

Toll 样受体类似,也是机体固有免疫应答的重要组成部分,能够识别 PAMPs 或内源性损伤相关分子模式(DAMPs),进而通过活化 PRR 来调控炎症反应。在关于 NOD 样受体的研究中,又以对 NLRP3 炎性小体的认识较为深入。NLRP3 炎性小体主要由三部分组成,即 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(CARD)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶前体蛋白(pro-caspase-1)。在经过一系列上游信号传导与 pro-caspase-1 招募后,被激活的 caspase-1 将促炎因子(主要为 IL-1 β 和 IL-18)前体剪切加工成为成熟体,再释放至细胞外,进而引起炎症反应^[35]。然而若 caspase-1 活化过多,引起炎症细胞因子过度分泌,可发生细胞炎症性死亡,进而产生细胞因子风暴,加重炎症损伤,导致细胞焦亡^[36]。有研究发现,同样暴露于 CS 下,与对照组相比,NLRP3 基因敲除组小鼠肺组织中 caspase-1 活化、IL-18 表达水平及炎症损伤均较野生型正常小鼠明显降低,表明炎症小体在 CS 诱导的气道炎症中具有关键作用^[36]。同时也有研究^[37]报道,COPD 患者痰液和血清中 IL-18、IL-1 β 及肺组织中 NLRP3 mRNA 的表达均显著高于对照组,并且与 COPD 稳定期相比,急性加重期患者血清 IL-1 β 水平明显升高。补肺汤可能通过调控 NOD 样受体、Toll 样受体及细胞焦亡途径以改善 COPD 患者的肺部持续的炎症损伤,对戒烟后的 COPD 持续状态可能有益。

MAPKs 信号通路主要由 P38MAPK、JNK 以及 ERK1/2 这 3 条信号通路组成。MAPKs 广泛参与细胞的生长繁殖、分裂死亡以及细胞内各种生化反应过程中。有文献^[38]证实,JNK 和 p38MAPK 的激活会促使细胞凋亡,而 ERK1/2 的激活会抑制细胞凋亡。进一步研究^[39]显示,CSE 诱导的 A549 细胞 ERK、JNK 和 p38MAPK 磷酸化水平显著升高,并且肺泡上皮细胞凋亡增加^[39],提示 MAPK 通路的激活与肺泡细胞凋亡有关。补肺汤可能通过抑制肺泡细胞凋亡阻止肺内气道破坏与重构,以改善患者气流受限。

综上所述,通过对补肺汤的网络药理学和生物信息学分析,发现其作用于 COPD 的主要有效成分包括槲皮素、山奈酚、木犀草素、异鼠李素和 β -谷甾醇等,关键靶点主要包括 TNF、AKT1、TP53、JUN、IL6、EGFR、MMP9、NFKBIA、MAPK1 等,参与的重要信号通路包括 TNF 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路、NOD 样受体信号通路等,涉及的生物过程主要为组织缺氧、细胞凋亡、衰老及对脂多糖的反应等。该网络药理学分析为补肺汤治疗 COPD 提供了一定的理论依据,但研究也存在一定缺陷,包括各类数据库收录的信

息有限、数据更新不及时、有些尚未经过验证等,故这些结果需要在后续的临床和基础研究中进一步证实。

参考文献

- [1] FW K, KP C, DS H, et al. Acute exacerbation of COPD[J]. *Respirology* (Carlton, Vic.), 2016,21(7):1152-1165.
- [2] G H D M, J C G, Alberto P, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: The 2020 gold science committee report on COVID-19 & COPD[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020,203(1):24-36.
- [3] JO C, GM T. COPD pathogenesis: finding the common in the complex[J]. *Chest*, 2019,155(2):266-271.
- [4] A A, JC H. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019,381(13):1248-1256.
- [5] C B, N G. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine[J]. *The European Respiratory Journal*, 2019,54(2):1120.
- [6] WU J, YE Y, LI C, et al. Correlation of inhaled long-acting bronchodilators with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable COPD: a bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2019,74(2):52.
- [7] JING Z, ZHENG J, HUANG K, et al. Use of glucocorticoids in patients with COPD exacerbations in China: a retrospective observational study[J]. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2018,12(9):327050455.
- [8] BING Z, CHENG Z, SHI D, et al. Investigate the mechanisms of Chinese medicine fuzhengkangai towards EGFR mutation-positive lung adenocarcinomas by network pharmacology[J]. *Bmc Complementary & Alternative Medicine*, 2018,18(1):112-116.
- [9] XIAO-MING W U, CHUN-FU W U. Network pharmacology: A new approach to unveiling Traditional Chinese Medicine[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2015,13(1):1-2.
- [10] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *Journal of Cheminformatics*, 2014, 203(1):24-36.
- [11] Z L, F G, Y W, et al. BATMAN-TCM: a Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine[J]. *Scientific reports*, 2016,55(6):21146.
- [12] BATEMAN A, MARTIN M, ORCHARD S, et al. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021[J]. *Nucleic Acids Research*, 2021,49(D1): D480-D489.
- [13] J P, N Q, À B, et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes[J]. *The Journal Of Biological Databases And Curation*, 2015,20(15):v28.
- [14] G S, N R, I P, et al. The geneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. *Current Protocols In Bioinformatics*, 2016,54 (2):1-30.
- [15] T B, SE W, P L, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update[J]. *Nucleic Acids Research*, 2013,41:D991-D995.
- [16] D S, AL G, KC N, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Research*, 2021,49(7):D605-D612.
- [17] W H D, B T S, R A L. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nature Protocols*, 2009, 4(1): 44-57.
- [18] Y L, J Y, C H, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. *Nutrients*, 2016,8(3):167.
- [19] S G, AN F, AT C, et al. Quercetin prevents progression of disease in elastase/LPS-exposed mice by negatively regulating MMP expression[J]. *Respiratory Research*, 2010,11(2):131.
- [20] M F, R M, Y J, et al. Quercetin prevents rhinovirus-induced progression of lung disease in mice with COPD phenotype[J]. *Plos One*, 2018, 13(7): e199612.
- [21] A M, A A, C V, et al. Quercetin restores corticosteroid sensitivity in cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Experimental Lung Research*, 2017,43(5):417-425.
- [22] W A, H K, MA S, et al. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing[J]. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2020, 25 (18):441.
- [23] KP D, DS M, SF N, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine[J]. *Pharmacological Research*, 2015,99(4):1-10.
- [24] J W, Q W, L D, et al. Therapeutic effects and molecular mechanisms of bioactive compounds against respiratory diseases: traditional chinese medicine theory and high-frequency use[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12 (6):734450.
- [25] 鄧國濤, 王英娟, 曾毅文, 等. 基于TLR4/NF- κ B信号通路研究木犀草素对幼鼠急性肺损伤的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2021,32(5):661-666.
- [26] 滕丹, 栾新尧. 异鼠李素的药效学研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(4):593-596.
- [27] LIU Y, HUANG Z Z, MIN L, et al. The BRD4 inhibitor JQ1 protects against chronic obstructive pulmonary disease in mice by suppressing NF- κ B activation[J]. *Histology and Histopathology*, 2020,36(1):18283.
- [28] JIN Y, LIU R, MA Y, et al. Curcumin attenuates airway inflammation and airway remodeling by inhibiting NF- κ B signaling and COX-2 in cigarette smoke-induced COPD mice[J]. *Inflammation*, 2018,9(21):1-11.
- [29] MJ M, ZG L. Reactive oxygen species in TNF alpha-induced signaling and cell death[J]. *Molecules and Cells*, 2010,30(1):1-12.
- [30] M F, H O, S I, et al. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1 in the pathogenesis of pulmonary emphysema in mice[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2016,11(1):1705-1712.
- [31] 弋可, 黄玲. 基质蛋白酶9与慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2018,11(3):366-369.
- [32] SK P, J L, N T, et al. Interplay of the gastric pathogen helicobacter pylori with toll-like receptors[J]. *BioMed Research International*, 2015, 20(15): 192420.
- [33] L Z, K L, CA F, et al. Molecular regulation of toll-like receptors in asthma and COPD[J]. *Frontiers in Physiology*, 2015,45(6):312.
- [34] 张铭露, 吴彦霖, 张媛, 等. Toll样受体在慢性疾病中的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2021,30(3):215-219.
- [35] 潘徐彪, 李向玉, 王志鑫, 等. NLRP3-(Caspase-1)/IL-1 β 信号通路的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019,16(1):41-44.
- [36] S K, TD K. Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction[J]. *International Immunology*, 2017,29(5):201-210.
- [37] 蔡治祥, 王晓武, 李莉, 等. NOD样受体蛋白3炎性小体与肺部疾病的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2019,35(22):3553-3557.
- [38] 祝盼盼, 商亚珍. MAPK信号通路介导细胞凋亡的研究进展[J]. *承德医学院学报*, 2021,38(3):243-246.
- [39] R G, J W, D L, et al. Hydrogen sulfide inhibits cigarette smoke-induced inflammation and injury in alveolar epithelial cells by suppressing PHD2/HIF-1 α /MAPK signaling pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2020,81(5):105979.

(收稿日期: 2021-12-07)

(本文编辑: 蒋艺芬)