

## · 方药研究 ·

基于网络药理学与分子对接探讨中药干预肺泡蛋白沉积症的用药规律<sup>※</sup>王韧朋<sup>1</sup> 李平<sup>2▲</sup>

**摘要** **目的:** 阐述中药干预肺泡蛋白沉积症(PAP)的分子基础及用药规律。**方法:** 通过 DisGeNET、OMIM 等疾病数据库,检索 PAP 相关靶点,利用 TCMSP 等数据库收集可作用于 PAP 相关靶点的化合物及中药,构建靶点-化合物-中药等网络,分析干预 PAP 的核心化合物及关键中药。通过分子对接评价网络中靶点与化合物的结合度。**结果:** 共获得 65 个可以匹配到化合物的 PAP 相关靶点,所得核心靶点为 PPAR $\gamma$ 、CSF2RA、TNF 等。共检索到 247 种化合物,核心化合物包括槲皮素、山柰酚等。分子对接结果显示网络中靶点与化合物的结合较好。共获取干预 PAP 的中药 447 味,主要以辛寒、苦寒清热类中药为主,多归肝、肺经。关键中药有银杏叶、半枝莲等。**结论:** 本研究以网络药理学方法探索中药干预 PAP 的分子基础和用药规律,推测 PAP 的中医病机、治法,拓展了罕见病的中医病机、治法的探索思路。

**关键词** 肺泡蛋白沉积症;用药规律;网络药理学;新药研发

肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是一种以肺泡腔内异常沉积大量肺泡表面活性物质为特点的罕见疾病。其临床症状缺乏特异性,以呼吸困难、咳嗽、咳痰为主要表现<sup>[1-2]</sup>。其发病率为 3.7~8.7/百万<sup>[2]</sup>。PAP 的主要病因是肺泡巨噬细胞功能受损导致的肺表面活性物质蓄积<sup>[3-4]</sup>。西医治疗方法包括全肺灌洗(whole-lung lavage, WLL)、吸入/皮下应用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等<sup>[5-6]</sup>,但尚无统一标准,且多数治疗方法仅能改善症状,无法根治疾病,故 PAP 的治疗措施亟待更多的研究。

中药复方治疗该病安全性高,可达到治愈的目的<sup>[7-12]</sup>。由于 PAP 的发病率低,既往研究较少,各中医家对本病的认识各有侧重,中药干预 PAP 的用药规律尚待明确。本研究通过探索 PAP 相关靶点、化合物和中草药的复杂联系,从网络药理学角度阐述中药干预 PAP 的分子基础和用药规律,并通过分子对接技术加以验证,为后期中医药干预 PAP 的相关理论探讨及中西医结合治疗 PAP 的新药开发提供一定的理论

依据。

## 1 资料及方法

**1.1 PAP 相关靶点的获取** 借助 DisGeNET (<https://www.disgenet.org/home/>)<sup>[13]</sup>、GeneCards (<https://www.genecards.org/>)<sup>[14]</sup>、OMIM (<https://www.omim.org/>)<sup>[15]</sup>、MalaCards (<https://www.malacards.org/>)<sup>[16]</sup> 疾病数据库,以“pulmonary alveolar proteinosis”为关键词进行检索,全面收集 PAP 相关靶点,同时根据文献<sup>[5-6]</sup>加以补充。登录 UniProt 蛋白数据库 (<https://www.uniprot.org/>)<sup>[17]</sup> 规范各靶点的标准名称、匹配对应的蛋白质。

**1.2 筛选相关化合物并构建靶点-化合物网络** 运用 TCMSP 数据库 (<https://tcmsp-e.com/>)<sup>[18]</sup> 及本草组鉴数据库 (<http://herb.ac.cn/>)<sup>[19]</sup> 检索可作用于 PAP 相关靶点的化合物,记录其毒物动力学(absorption、distribution、metabolism、excretion, ADME)参数。参考 Lipinski 规则<sup>[20]</sup>以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ , 半衰期(half-life, HL)  $> 4$ , 类药性(drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$ <sup>[21]</sup>, 拓扑极性表面积(tomahawk planning system afloat, TPSA)  $< 140$ <sup>[22]</sup>, 可旋转键数(number of rotatable bonds, RBN)  $\leq 10$ <sup>[23]</sup>, 分子量(molecular weight, MW)  $\leq 500$  Da 作为筛选标准,初步筛选相关化合物。对未入选的化合物逐一查看,选取其中重要的化合物进行补充。以最终入选的化合物

※基金项目 山东省泰安市科技创新智库项目(No.2020002)

▲通信作者 李平,女,硕士研究生导师。主要从事中西医结合肺系疾病研究。E-mail: lipinglp1992@163.com

•作者单位 1. 山东中医药大学第一临床医学院(山东 济南 250355); 2. 山东省泰安市中医医院(山东 泰安 271000)

作为候选化合物。将靶点与候选化合物整理后导入 Cytoscape 3.9.0<sup>[24]</sup>, 构建靶点-化合物网络, 分析网络的各项拓扑属性值, 评价靶点与化合物相关性。

**1.3 获取相关中药并构建靶点-化合物-中药网络** 在 TCMSP 数据库中获得含有化合物的中药, 并通过本草组鉴数据库进行补充, 将获得的数据整理后利用 Cytoscape 3.9.0 软件构建靶点-化合物-中药网络, 计算各节点的性质值。

**1.4 相关中药性、味、归经、功效分类统计分析** 根据《中华人民共和国药典(2020年版)》<sup>[25]</sup>及《中药学》<sup>[26]</sup>对“1.3”中获取的所有中药进行规范。对《中华人民共和国药典(2020年版)》及《中药学》中可查询到药性信息的中药, 统计相应的性、味、归经和药物功效, 归纳中药干预 PAP 的用药规律。

**1.5 靶点-化合物的分子对接** 选择靶点-化合物-中药网络中度值>8 的靶点与度值≥15 的化合物进行分子对接, 结合文献<sup>[5-6]</sup>将 CSF2RA 靶点也作为对接靶点。通过此过程进一步评价靶点与化合物的相关性, 同时探索靶点-化合物-中药网络外的靶点-化合物组合。

于 RCSB 蛋白质数据库 (<https://www.pdb.org/>)<sup>[27]</sup> 中获取靶点对应的蛋白质晶体结构, 通过 TCMSP 获取化合物的 3D 结构。利用 AutoDock Tools 1.5.6 软件将蛋白质晶体结构进行去除水分子, 添加氢原子等预处理。通过 AutoDock Vina 11.1.2 软件分别对 10 种蛋白质及 22 种化合物进行分子对接, 根据相关文献以 Affinity 值评价靶点与化合物配体的结合活性, 对接得分>5.0 表明结合活性较佳, 对接得分>7.0 表明两者之间有强烈的对接活性<sup>[28]</sup>。

## 2 结果

**2.1 PAP 相关靶点** 分别从 DisGeNET、GeneCards、OMIM、MalaCards 数据库中获得 PAP 相关靶点 51、125 (根据中位数纳入 32 个)、175、21 个, 经文献补充靶点 NKX2-1。去除重复值并经 UniProt 蛋白数据库规范后共获得靶点 120 个。其中 65 个靶点可关联到化合物。

**2.2 候选化合物及靶点-化合物网络** 通过 TCMSP 及本草组鉴数据库获取靶点的相关成分, 进行筛选后共纳入成分 236 种, 经文献补充后共纳入相关候选化合物 247 种。靶点与候选化合物建立的网络见图 1, 该网络共 312 个节点, 472 条边。图中节点所连接的边越多, 度值越高; 节点面积越大, 在网络中的调控作

用越强。度值排序前五的化合物为 17-β-雌二醇、(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯、槲皮素、辣椒素、白藜芦醇, 分别与 42、23、22、14、14 个靶点相关。度值排序前五的靶点为 PPARG、TNF、IL6、MMP9、IL1B, 分别与 175、29、22、18、14 种化合物相关。

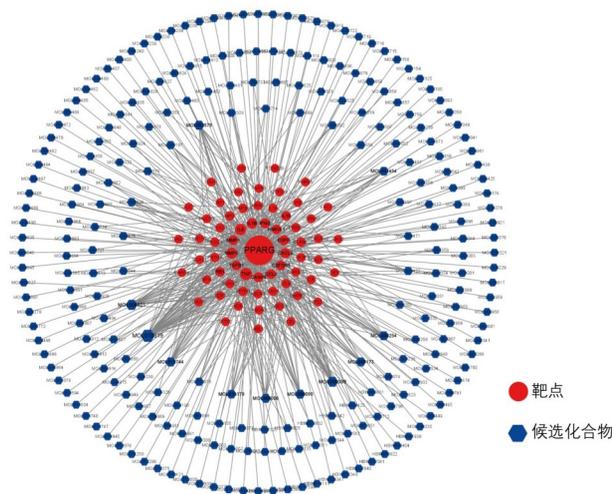
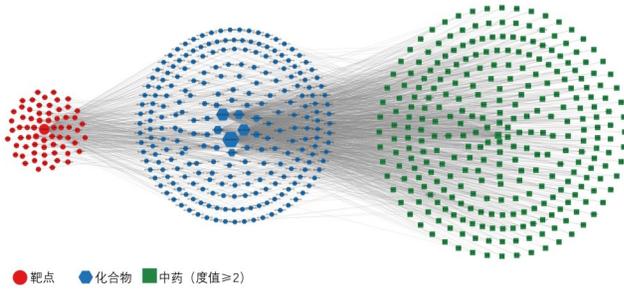


图1 肺泡蛋白沉积症靶点-化合物网络

**2.3 相关中药及靶点-化合物-中药网络** 247 种候选化合物中 5 种化合物未匹配到中药, 其他 242 种化合物共匹配到相关中药 447 味。根据化合物及中药的联系构建候选化合物-中药网络, 网络中包含 689 个节点, 2042 条边, 其中度值排序前 10 的中药为甘草、钩藤、银杏叶、葛花、菊花、半枝莲、黄芩、桑叶、白果、高良姜分别与 53、20、17、16、14、13、13、13、12、12 种化合物相互联系。

选取化合物-中药网络中度值>2 的中药, 构建靶点-化合物-中药网络, 见图 2。该网络由 602 个节点和 2284 条边组成, 据靶点度值的中位数选择度值>8 的靶点作为核心靶点, 该网络中共 9 个核心靶点, 分别为: PPARG、TNF、IL6、MMP9、IL1B、CASP8、CXCL8、EGFR、IFNG, 此外查阅文献发现 CSF2RA 靶点与 PAP 高度相关, 故尽管 CSF2RA 的度值为 3, 但仍选定 CSF2RA 为核心靶点, 核心靶点相关信息见表 1。

网络中化合物度值取 3 次中位数分别为 2、5、14, 因此依照经验根据中位数选取度值>14 的化合物为核心化合物, 共 22 种, 核心化合物相关信息见表 2。在靶点-化合物-中药网络中通过化合物的桥接作用探索中药的相关靶点, 如图 3 所示, 结果发现银杏叶、半枝莲、柴胡、黄芩、金银花、菊花、麻黄、木蝴蝶、人参、土茯苓关联靶点均高于 6 个, 可能是干预 PAP 的关键中药。



● 靶点 ● 化合物 ● 中药 (度值 ≥ 2)

图2 肺泡蛋白沉积症靶点-化合物-中药网络

表1 肺泡蛋白沉积症核心靶点相关信息

靶点	UniProt 编号	蛋白质名称	蛋白质 晶体编号
PPARG	P37231	过氧化物酶体增生激活受体γ(Peroxisome proliferator-activated receptor gamma)	1fm9
TNF	P01375	肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor)	2az5
IL6	P05231	白介素-6(Interleukin-6)	1alu
MMP9	P14780	基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9)	1gkc
IL1B	P01584	白介素-1β(Interleukin-1 beta)	6y8m
CASP8	Q14790	半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase-8)	2c2z
CXCL8	P10145	白介素-8(Interleukin-8)	6n2u
EGFR	P00533	表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor)	2rgp
IFNG	P01579	干扰素γ(Interferon gamma 干扰素γ)	3bes
CSF2RA	P15509	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子受体α (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor subunit alpha)	4rs1

**2.4 相关中药药性统计分析** 447味中药中,共有74味中药无法查询到相关信息,未纳入相关统计。纳入统计的373味中药四气以温、寒为主,见表3。五味以辛、苦、甘为主,见表4。归经以肝、肺、胃、脾经为主,见表5。功效分类以清热、补虚、化痰止咳平喘为主,见表6。

**2.5 核心靶点与核心化合物的分子对接结果** 将10个核心靶点分别与22种核心化合物进行分子对接,共产生了220组对接结果,见图4。其中,Affinity值<-7 kcal/mol共81组(36.82%),Affinity值<-5 kcal/mol共214组(97.27%)。共68组对接组合存在于靶点-化合物网络内,Affinity值最小为-8.8 kcal/mol,最大为-4.7 kcal/mol,平均值为-6.78 kcal/mol,表明网络内的组合对接活性较好;共152组对接组合存在于靶点-化合物网络外,Affinity值最小为-9.6 kcal/mol,最大为-4.8 kcal/mol,平均值为-6.90 kcal/mol,表明网络外的新组合的对接活性同样较好。

表2 肺泡蛋白沉积症核心化合物相关信息

TCMSP 编号	核心化合物名称	度值	OB	DL
MOL000098	槲皮素(Quercetin)	398	46.43	0.28
MOL000422	山柰酚(kaempferol)	271	41.88	0.24
MOL000358	β-谷甾醇(beta-sitosterol)	247	36.91	0.75
MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	162	36.91	0.75
MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	134	43.83	0.76
MOL000006	毛地黄黄酮(luteolin)	105	36.16	0.25
MOL000354	异鼠李素(isorhamnetin)	82	49.6	0.31
MOL000254	丁香酚(eugenol)	70	56.24	0.04
MOL010919	17-β-雌二醇(17-beta-estradiol)	43	12.41	0.32
MOL000173	汉黄芩素(wogonin)	32	30.68	0.23
MOL002850	丁基羟基甲苯(butylated hydroxytoluene)	32	40.02	0.07
MOL006821	(-)-表没食子儿茶素没食子酸酯 [(-)-epigallocatechin-3-gallate]	26	55.09	0.77
MOL001689	金合欢素(acacetin)	23	34.97	0.24
MOL004328	柚皮素(naringenin)	23	59.29	0.21
MOL001454	小檗碱(berberine)	21	36.86	0.78
MOL005828	川陈皮素(nobiletin)	20	61.67	0.52
MOL002579	辣椒素(capsaicin)	20	10.31	0.2
MOL000392	芒柄花黄素(formononetin)	19	69.67	0.21
MOL012744	白藜芦醇(resveratrol)	17	19.07	0.11
MOL000417	毛蕊异黄酮(Calycosin)	16	47.75	0.24
MOL002881	洋芫荽黄素(Diosmetin)	16	31.14	0.27
MOL003044	金圣草黄素(Chryseriol)	15	35.85	0.27

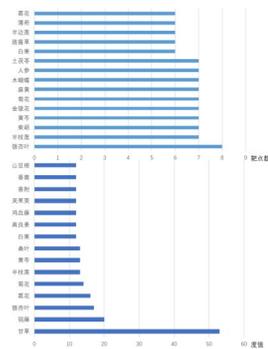


图3 肺泡蛋白沉积症相关中药度值及靶点统计分析

表3 肺泡蛋白沉积症相关中药四气统计分析

四气	频数	频率	四气	频数	频率
温	98	26.27%	凉	32	8.58%
寒	93	24.93%	微温	23	6.17%
平	68	18.23%	热	12	3.22%
微寒	47	12.60%			

综合分子对接结果及靶点-化合物-中药网络,选取6种对接结果较好的组合展示对接情况,见图5~图10,从图中可以看出,各配体均位于蛋白质的活性口袋中,并与蛋白质形成氢键。

表4 肺泡蛋白沉积症相关中药五味统计分析

五味	频数	频率	五味	频数	频率
苦	184	31.56%	咸	16	2.74%
辛	153	26.24%	淡	9	1.54%
甘	135	23.16%	微辛	4	0.69%
微苦	28	4.80%	微甘	3	0.51%
涩	25	4.29%	微酸	2	0.34%
酸	24	4.12%			

表5 肺泡蛋白沉积症相关中药归经统计分析

归经	频数	频率	归经	频数	频率
肝	187	21.49%	膀胱	36	4.14%
肺	147	16.90%	胆	20	2.30%
胃	122	14.02%	小肠	15	1.72%
脾	105	12.07%	心包	6	0.69%
肾	94	10.80%	无	4	0.46%
心	69	7.93%	三焦	3	0.34%
大肠	62	7.13%			

表6 肺泡蛋白沉积症相关中药功效分类统计分析

功效分类	频数	频率	功效分类	频数	频率
清热药	76	20.38%	泻下药	11	2.95%
补虚药	43	11.53%	化湿药	7	1.88%
化痰止咳平喘药	35	9.38%	驱虫药	6	1.61%
活血化瘀药	31	8.31%	平肝息风药	3	0.80%
解表药	31	8.31%	消食药	3	0.80%
理气药	29	7.77%	安神药	2	0.54%
祛风湿药	26	6.97%	攻毒杀虫止痒药	2	0.54%
利水渗湿药	22	5.90%	开窍药	2	0.54%
收涩药	15	4.02%	涌吐药	1	0.27%
温里药	14	3.75%	拔毒化腐生肌药	0	0.00%
止血药	14	3.75%			

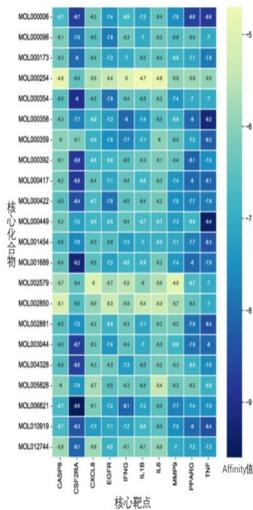


图4 肺泡蛋白沉积症核心靶点与核心化合物分子对接结果

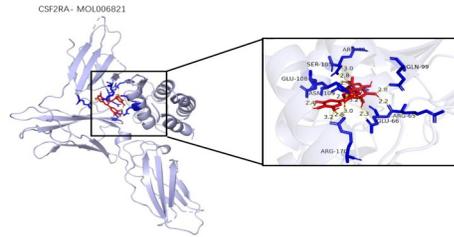


图5 CSF2RA与(-)-epigallocatechin-3-gallate分子对接结果

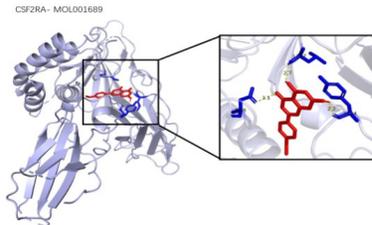


图6 CSF2RA与acetaminophen分子对接结果

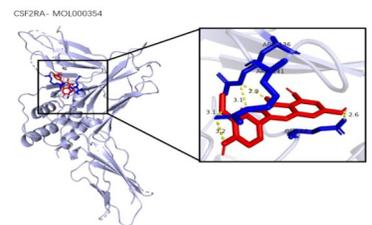


图7 CSF2RA与isorhamnetin分子对接结果

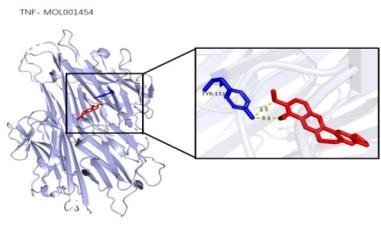


图8 TNF与berberine分子对接结果

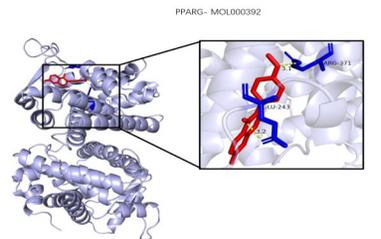


图9 PPARG与ormonetin分子对接结果

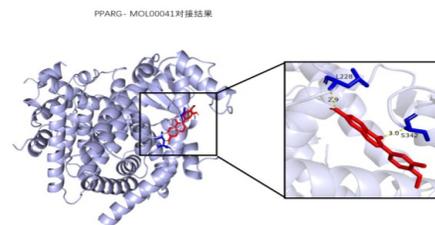


图10 PPARG与Calycosin分子对接结果

### 3 讨论

相比肺泡灌洗或吸入/皮下应用 GM-CSF 等治疗方法,采用中医药治疗肺泡蛋白沉积症疗效明显,安全性高,可达到治愈的目的<sup>[11]</sup>,但中医药治疗本病的报道较少,显效方剂的具体分子基础尚不明确,故本研究从 PAP 相关靶点入手,构建靶点-化合物-中药网络,据此寻找与 PAP 高度相关的化合物及中药,进一步分析中药干预 PAP 的可能分子基础和用药规律。

研究者构建的靶点-化合物-中药网络中包含大量靶标,为提高实验结果的特异性,参考相关指南<sup>[29-30]</sup>,根据网络中不同节点的拓扑学属性值对基因、化合物及中药靶标进行了筛选,并通过分子对接技术对筛选结果及靶点-化合物-中药网络的可靠性加以验证。

研究发现了与中药治疗 PAP 高度相关的 PPARG、TNF、CSF2RA、CASP8 等 10 个核心靶点。其中 PPARG 靶点可以编码过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 转录因子,相关动物试验证实具有 PAP 表现的小鼠 PPARG 表达下降,导致了肺泡巨噬细胞内酯化胆固醇大量聚积,降低肺泡巨噬细胞清除表面活性物质的效率<sup>[6]</sup>。而 CSF2RA 靶点突变可以导致肺内 GM-CSF 无法与受体结合,GM-CSF 信号传导中断,引发肺泡表面活性物质无法被肺泡巨噬细胞正常清除而蓄积。同时研究表明在 PAP 患者肺泡灌洗液中 TNF、IL-6、MMP-9 含量明显高于对照组<sup>[31-33]</sup>,说明 TNF、IL-6、MMP-9 靶点与 PAP 可能有一定关联。其他靶点与 PAP 的关系尚待进一步研究阐释。

靶点-化合物-中药网络中,度值较高的化合物有槲皮素、山柰酚、毛蕊异黄酮、芒柄花黄素等。槲皮素和山柰酚具有抗肿瘤、抗氧化等多种生物活性<sup>[34-35]</sup>,Sanghamitra Bandyopadhyay 等通过体外实验证实槲皮素及山柰酚以浓度依赖性的方式通过磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase/extracellular-signal-regulated protein kinase, MEK/ERK) 途径增加 GM-CSF 产生<sup>[36]</sup>。GM-CSF 通过结合肺巨噬细胞表面的 GM-CSFR 受体蛋白,激活蛋白酪氨酸激酶 (Janus kinase 2, JAK2) 并通过多条途径启动信号传导,维持肺巨噬细胞胆固醇外流,调节肺巨噬细胞对表面活性物质的清除速率,避免肺表面活性物质的异常积累,与 PAP 发病密切相关<sup>[6]</sup>。毛蕊异黄酮和芒柄花黄素在人体中能够与雌激素受体相结合,产生雌激素样效应,具有抗癌

及促血管生成等作用<sup>[37-38]</sup>,Zhang Wei 等通过实验发现毛蕊异黄酮、芒柄花黄素也能够提高血清中 GM-CSF 含量<sup>[39]</sup>。而谷甾醇、豆甾醇、毛地黄黄酮等化合物干预 PAP 的具体机制仍待进一步通过实验进行研究证实。

根据靶点-化合物-中药网络中节点的拓扑属性值,选取了较重要的 10 个核心靶点及 22 种核心化合物进行了分子对接验证,结果证实网络中靶点与化合物的结合活性较好,网络具有较高的可信度。此外在分子对接过程中发现了诸多靶点-化合物网络外的靶点-化合物组合,并证实多数网络外组合也具有良好的对接活性,这表明中药干预 PAP 的相关靶点组合数可能远多于 TCMSP 及本草组鉴数据库中收录的药物-靶点组合数,中药干预 PAP 的分子基础仍有进一步探索的空间。

根据相关中药在靶点-化合物-中药网络中的度值及相关联的靶点数,比较重要的中药有:甘草、银杏叶、半枝莲、黄芩、菊花、人参。试验发现银杏叶提取物能够提高核细胞的上清培养液中 GM-CSF 浓度<sup>[40]</sup>,这可能是银杏叶干预 PAP 的作用原理。张静研究发现人参的重要成分人参倍半萜可以明显提高小鼠血清中 GM-CSF 的浓度<sup>[41]</sup>,有益于 PAP 的治疗。其他药物干预 PAP 的效果仍待实验验证。

本研究对相关中药的药性、药味、归经、功效分类进行统计分析,结果发现,PAP 相关的中药药性具有以温为主,以寒为辅的特点。但进一步分析发现,温热类中药(四气属性为温、微温、热)频数为 133,而寒凉类中药(四气属性为寒、微寒、凉)频数为 172,因此可知 PAP 相关的中药以寒凉类药物为主。五味以辛、苦、甘为主,归经以肝、肺、胃、脾为主。功效分类以清热类、补虚类、化痰止咳平喘类中药为主,其中清热类中药频率为 20.38%,远高于化痰止咳平喘药及补虚药。

综合 PAP 相关中药的药性统计结果推断 PAP 相关中药以辛寒、苦寒等清热之品为主。结合前期中医相关研究<sup>[9-11,42-45]</sup>,推测 PAP 以“痰浊”或“火热”为主要中医病机,因此用药以化痰、清热之品为主。这在 PAP 的中医病机认识上有所创新,现代中医医家根据 PAP 患者的主要临床症状及病理机制认为“痰浊”是本病的关键,多采用化痰止咳平喘药进行治疗<sup>[11]</sup>,较少使用清热类中药。为了探索这种差异的原因,研究者回顾了既往中医药治疗 PAP 的相关文献<sup>[9-11,42-45]</sup>,结合 PAP 的流行病学,推断这种差异的主要原因是 PAP 发病率低、病例罕见的特点导致过往相关中医研究纳

入病例数极少,因此PAP相关中医病因病机未得到全面地探索,部分以“火热”为中医病机特点的患者未被纳入研究。

在罕见疾病的诊疗中,中医药辨证论治的方法具有“简、便、廉、验”的特色,但部分发病率低、病例较少的疾病,无法全面研究其中医病因病机,不利于建立完善的辨证论治体系。而网络药理学采用“疾病靶点-化合物-相关中药”的分析方法,通过全面收集罕见病靶点,精准筛选相关化合物,预测相关中药并统计分析药性、功效后,可根据相关中药的主要功效,依据辨证论治过程具有理-法-方-药一致性的特点,推断罕见疾病的主要中医病因病机。这种方法不受纳入研究的病例数所限,能较全面地阐述罕见疾病的中医病因病机,对临床研究可以起到一定的补充作用,且突破了过往采用“药物-化合物-靶点”研究网络药理学的思路<sup>[46]</sup>,拓展了网络药理学的应用范围。

本研究尚存在一些不足:尽管采用了多个数据库,但仍存在因数据库的更新延迟而导致靶点、成分收集不全的可能;文章主要基于构建多种网络,根据网络节点的度值结合经验定义核心靶点、核心化合物,略欠缺严谨性;研究采取网络药理学方法,通过分析靶点-核心化合物-中药网络中各节点的拓扑属性得出的研究结果,无法定量分析各成分对PAP的干预强度,有待进一步通过体内外试验加以验证。

### 参考文献

[1]INOUE Y, TRAPNELL B C, TAZAWA R, et al. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(7): 752-762.

[2]XU Z, JING J, WANG H, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in China: a systematic review of 241 cases [J]. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 2009, 14(5): 761-766.

[3]KUMAR A, ABDELMALAK B, INOUE Y, et al. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(7): 554-565.

[4]JOUNEAU S, MÉNARD C, LEDERLIN M. Pulmonary alveolar proteinosis[J]. *Respirology*, 2020, 25(8): 816-826.

[5]杨磊,王颖.肺泡蛋白沉着症诊治的研究进展[J].*山东医药*, 2019, 59(16): 103-106.

[6]TRAPNELL B C, NAKATA K, BONELLA F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 16.

[7]谭朝柱,韦南山,冯象武,等.肺泡蛋白沉着症一例之中医辨证施治[J].*西北国防医学杂志*, 1990, 11(1): 29-30.

[8]吴若茜,李国勤.李国勤治疗肺泡蛋白沉着症一例并文献分析[C]//第十一次全国中西医结合防治呼吸系统疾病学术研讨会论文集.中国中西医结合呼吸病专业委员会, 2010: 345-348.

[9]叶春梅,李登美.中医辨证施治愈肺泡蛋白沉着症1例[J].*中西医结合实用临床急救*, 1996, 3(3): 131.

[10]杨闯,张兵,戴思姣,等.胡学军用中医药治疗肺泡蛋白沉

积症1例[J].*中医药导报*, 2019, 25(22): 125-126.

[11]宋圆英,胡馨予,李露露,等.基于阴疽理论治愈肺泡蛋白沉着症1例[J].*中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(8): 1335-1337, 1341.

[12]王蕾,亢秀红,韩曼,等.从痰瘀阻络辨治特发性肺泡蛋白沉着症[J].*中医杂志*, 2015, 56(4): 344-346.

[13]PIÑERO J, RAMÍREZ-ANGUITA J M, SAÜCH-PITARCH J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D845-D855.

[14]SAFRAN M, DALAH I, ALEXANDER J, et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator [J]. *Database*, 2010, 2010: baq020.

[15]AMBERGER J S, BOCCHINI C A, SCHIETTECATTE F, et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(D1): D789-D798.

[16]NAVARRO G. A guided tour to approximate string matching [J]. *ACM Computing Surveys*, 2001, 33(1): 31-88.

[17]UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: the universal protein knowledge-base in 2021 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D480-D489.

[18]RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1): 13.

[19]FANG S, DONG L, LIU L, et al. HERB: a high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1197-D1206.

[20]LIPINSKI C A, LOMBARDO F, DOMINY B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46(1-3): 3-26.

[21]TAO W, XU X, WANG X, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal *Radix Curcumae* formula for application to cardiovascular disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 1-10.

[22]ERTL P, ROHDE B, SELZER P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties [J]. *J Med Chem*, 2000, 43(20): 3714-3717.

[23]VEBER D F, JOHNSON S R, CHENG H Y, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(12): 2615-2623.

[24]OTASEK D, MORRIS J H, BOUÇAS J, et al. Cytoscape Automation: empowering workflow-based network analysis [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 185.

[25]国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社, 2020:1-403.

[26]周祯祥,唐德才. 中药学[M].北京:中国中医药出版社, 2016: 54-459.

[27]BURLEY S K, BHIKADIYA C, BI C, et al. RCSB Protein Data Bank: powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D437-D451.

[28]HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.

(下转第67页)