

基于网络药理学与分子对接技术探究冬虫夏草治疗 支气管哮喘和慢性肾衰竭“异病同治”作用机制

连文静^{1,2}, 胡骏¹, 傅梦薇^{1,2}, 刘金垒¹, 刘咏梅¹, 王阶^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;

2. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的:以中医“异病同治”理论为依据,采用网络药理学与分子对接方法探究冬虫夏草对支气管哮喘和慢性肾衰竭的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)及SwissTargetPrediction数据库检索获取冬虫夏草活性成分及潜在靶点,利用TTD、DrugBank、GeneCards等多数据库获取疾病靶点,将两者取交集获取共有靶点,通过STRING 11.5数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,使用Cytoscape 3.9.0构建冬虫夏草“成分-靶点-疾病”网络,利用Metascape平台工具对共有靶点进行富集分析,运用Autodock 4.2软件进行分子对接。结果:筛得疾病与药物共有靶点60个,核心靶点主要涉及蛋白激酶B1(Akt1)、非受体酪氨酸激酶肉瘤病毒蛋白(Src)、TP53、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、前列腺素G/H合酶2(PTGS2)等,潜在靶点主要富集在肾素-血管紧张素系统(RAS),Rap1,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt),丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等多条信号通路中。结论:冬虫夏草中多种活性成分通过多靶点、多途径发挥抑制炎症反应、降低纤维化和细胞凋亡作用,初步揭示了冬虫夏草“异病同治”支气管哮喘与慢性肾衰竭的潜在靶点与现代生物学机制,为深入研究开展实验及临床应用提供参考。

[关键词] 冬虫夏草; 网络药理学; 分子对接; 支气管哮喘; 慢性肾衰竭; 异病同治

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0184-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220715

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220328.1718.008.html>

[网络出版日期] 2022-03-29 10:14

Mechanism of Cordyceps in Treating Bronchial Asthma and Chronic Renal Failure with Concept of “Same Treatment for Different Diseases” Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

LIAN Wen-jing^{1,2}, HU Jun¹, FU Meng-wei^{1,2}, LIU Jin-lei¹, LIU Yong-mei¹, WANG Jie^{1*}

(1. Guang'anmen Hospital China Academy Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of Cordyceps in treating bronchial asthma and chronic renal failure with the concept of "same treatment for different diseases" in traditional Chinese medicine (TCM) by network pharmacology and molecular docking technology. **Method:** The active components and potential targets of Cordyceps were collected from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and SwissTargetPrediction. The disease targets were obtained from Therapeutic Target Database (TTD), DrugBank, GeneCards and other databases. The common targets were obtained from the intersection of potential targets and disease targets. The protein-protein interaction (PPI) network was

[收稿日期] 2022-01-20

[基金项目] 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)(0201000401)

[第一作者] 连文静,在读硕士,从事中西医结合防治心血管病研究,E-mail:17736908510@126.com

[通信作者] *王阶,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治心血管病研究,E-mail:wangjie0103@126.com

constructed by STRING11.5, and the "component-target-diseases" network of Cordyceps was established by Cytoscape 3.9.0. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were carried out by Metascape, and molecular docking was performed by Autodock 4.2. **Result:** Sixty common targets of disease and drug were screened out. The core targets mainly involved protein kinase B1 (Akt1), non-receptor tyrosine kinase, sarcoma virus protein (SRC), TP53, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and prostaglandin endoperoxide synthase 2 (PTGS2). The potential targets were mainly enriched in the signaling pathways of renin-angiotensin system (RAS), RAP1, phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), mitogen-activated protein kinase (MAPK), etc. **Conclusion:** The active components of Cordyceps inhibited inflammatory response and reduced fibrosis and cell apoptosis in a multi-target and multi-pathway manner. The findings of this study preliminarily revealed the potential targets and modern biological mechanism of Cordyceps in treating bronchial asthma and chronic renal failure with the concept of "same treatment for different diseases", and provided references for in-depth experimental verification and clinical application.

[Keywords] Cordyceps; network pharmacology; molecular docking technology; bronchial asthma; chronic renal failure; same treatment for different diseases

支气管哮喘、慢性肾衰竭是临床常见的呼吸系统和泌尿系统慢性疾病,均呈进行性进展与加重,发病率较高且治愈难度较大,严重影响患者的生活质量。2012年6月到2015年5月进行的大规模人群研究“中国成人肺部健康研究”显示,我国支气管哮喘患病人数约4 570万,总体发病率达4.2%^[1]。支气管哮喘基本病理改变是多种炎性细胞浸润的慢性气道炎症^[2],以气道重塑为典型的病理特征^[3]。慢性肾衰竭是各种肾脏疾患发展的终末结局,是指由于肾小球滤过率减退,残余肾单位自动调节能力逐渐丧失,出现代谢产物潴留,机体生理功能紊乱的一种临床代谢综合征^[4],与肾小管间质和肾小球纤维化有关,涉及肾组织内多种因素和途径的改变,如炎症或非炎症性损伤、上皮间充质转分化等^[5]。慢性肾衰竭在世界范围内的发病率呈上升趋势,我国成年人人群中慢性肾脏病的患病率为10.8%^[6]。目前在临床中肺部疾病的发生发展常波及肾脏,影响肾脏尿液生成功能;慢性肾衰竭患者,也常存在上呼吸道的感染病史^[7]。

中医学认为,支气管哮喘可归属于“哮病”“喘证”的范畴,慢性肾衰竭可归于“关格”“癃闭”“虚劳”“肾劳”等范畴。肺与肾在生理上互相依赖,病理上相互影响。肺属金,肾属水,肺为肾之母,子母相济,互资互助,金水相生。两者经脉相连,肺以降为顺,肾以纳为和,共同维持人体正常生命活动。临床研究证实,支气管哮喘患者可通过补益肺肾改善咳喘的症状^[8]。冬虫夏草为麦角菌科植物冬虫夏草菌。性平味甘,归肺肾经。具有补肾益肺,止

血化痰的功效。用治肾阳不足,久咳虚喘,劳嗽痰血。为平补肺肾之佳品。近来研究表明,冬虫夏草制剂可提高患者T细胞亚群,降低气道炎症反应且提升了机体免疫功能^[9],还能显著降低基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平而起到改善气道重构的作用^[10]。同时,研究发现冬虫夏草能够抑制炎症反应与肾系膜细胞的增殖,改善肾脏缺血和足细胞损伤与凋亡,减轻蛋白尿和肾纤维化,治疗慢性肾功能衰竭^[11]。本研究从中药成分、靶点与疾病间相互作用的整体性和系统性进行研究,在以往研究基础上,利用网络药理学方法,从“异病同治”角度初步探究冬虫夏草治疗疾病的作用机制,为临床应用提供参考。

1 冬虫夏草活性成分及靶点筛选

本研究在中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)检索冬虫夏草活性成分,并依据口服生物利用度(OB)≥30%、类药性指数(DL)≥0.18对活性成分进行筛选。将筛选获得的冬虫夏草活性成分通过PubChem数据库,获取活性成分的Smiles号并导入SwissTargetPrediction数据库,物种限定为人“homo sapiens”,以probability≥0.08为介值进行筛选,由此获得与活性成分最相关的靶点信息。

2 疾病靶点获取与分析

2.1 疾病靶点的获取与筛选 以“支气管哮喘(asthma、bronchial asthma)”“慢性肾衰竭(renal failure、chronic renal failure)”为关键词通过TTD、DrugBank及GeneCards疾病数据库检索靶点,其中通过GeneCards数据库,分别筛选出慢性肾衰竭

relevance score ≥ 10 的靶点及支气管哮喘 relevance score ≥ 1 的靶点,去除不符合条件的靶点,分别得到冬虫夏草与支气管哮喘和慢性肾衰竭相关的疾病靶点。

2.2 成分-靶点-疾病网络构建 以冬虫夏草活性成分靶点与支气管哮喘、慢性肾衰竭疾病共有靶点建立成分-靶点-疾病 Excel 文件,并导入 Cytoscape 3.9.0 构建成分-靶点-疾病网络图,以展示其交互作用关系。

2.3 共有关键靶点筛选及蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)构建 将关键共有靶点导入 STRING 11.5 数据库,物种限定为人“homo sapiens”,保留蛋白相互作用 ≥ 0.4 的数据,得出其 PPI 网络,利用 Cytoscape 3.9.0 软件中 Network Analyzer 与 CytoNCA 插件,根据靶点的度中心性、中介中心性、接近中心性值进行筛选。

2.4 核心靶点筛选基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 将冬虫夏草治疗支气管哮喘和慢性肾衰竭的关键共有靶点上传至 Metascape^[12]平台,参数设置为 H species、 $P < 0.01$,即可进行 GO 富集分析及 KEGG 通路分析,并使用 OmicShare Tools(<https://www.omicshare.com/tools>)对 GO 和 KEGG 信号通路富集分析结果进行可视化处理。

2.5 分子对接核心靶点验证 将 PPI 网络中节点度值最高的 5 个核心蛋白与其活性成分进行分子对接,展示核心靶点与活性成分之间的相互作用强度大小,分别通过 PubChem 和 PDB 数据库获取冬虫夏草活性成分结构及核心蛋白质结构,运用 Autodock 4.2 软件进行分子对接,PyMOL 软件可视化显示。

3 结果

3.1 冬虫夏草活性成分与预测靶点 TCMSP 中共收录 38 个冬虫夏草成分,通过 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 筛选获得 7 个活性成分见表 1,经 SwissTargetPrediction 数据库以 probability ≥ 0.08 为介值进行筛选,去重后最终得到活性成分对应靶点 233 个。

3.2 疾病靶点的预测 通过 TTD、DrugBank 及 GeneCards 疾病数据库搜集支气管哮喘及慢性肾衰竭相关疾病靶点以 relevance score 为筛选条件,去除不符合条件的靶点,共筛选出与支气管哮喘、慢性肾衰竭相关的疾病靶点分别为 1 504、1 632 个。将 2 种疾病的靶点分别与冬虫夏草成分靶标进行匹配,最终得到冬虫夏草与支气管哮喘交集靶点 109 个,

表 1 冬虫夏草主要化学成分

Table 1 Main chemical components of Cordyceps

MOL 编码	化合物名称	OB/%	DL
MOL001439	花生四烯酸(arachidonic acid)	45.57	0.20
MOL001645	乙酸亚油酸酯(linoleyl acetate)	42.10	0.20
MOL008998	谷维甾醇(cerevisterol)	39.52	0.77
MOL000358	β -谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75
MOL008999	胆甾醇棕榈酸酯(cholesteryl palmitate)	31.05	0.45
MOL011169	过氧麦角甾醇(peroxyergosterol)	44.39	0.82
MOL000953	胆甾醇(CLR)	37.87	0.68

冬虫夏与慢性肾衰竭交集靶点 89 个,三者共有靶点 60 个,通过 Venn 图可视化展示,见图 1。

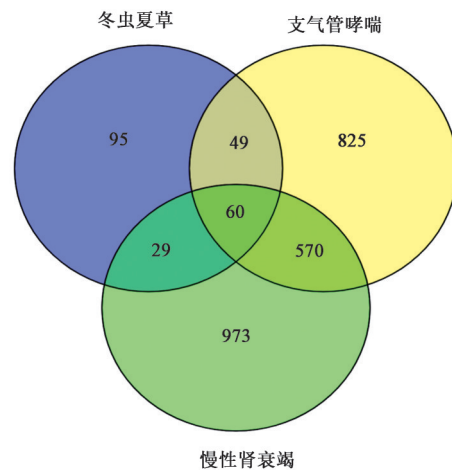


图 1 冬虫夏草治疗支气管哮喘、慢性肾衰竭的靶点交集韦恩

Fig. 1 Venn diagram of target intersection of Cordyceps in treatment of bronchial asthma and chronic renal failure

3.3 “成分-靶点-疾病”网络构建 将冬虫夏草成分、靶点、疾病信息导入 Cytoscape 3.9.0 软件构建“成分-靶点-疾病”网络。分析可知,网络图有 249 个节点数、495 条边数、平均节点度值为 3.98。结果显示,冬虫夏草发挥作用可通过多个成分作用于多个靶点。从冬虫夏草成分分析,花生四烯酸、谷维甾醇、乙酸亚油酸酯结合靶点较多,可能是冬虫夏草发挥作用的主要活性成分。见增强出版附加材料。

3.4 PPI 网络构建 分别将冬虫夏草治疗支气管哮喘、慢性肾衰竭潜在作用靶点导入 STRING 11.5 数据库,得到靶点蛋白 PPI 网络,通过 Cytoscape 3.9.0 软件进行可视化操作。分析可得,网络图有 60 个节点、435 条边,平均节点度值为 14.5。通过 Cytoscape 3.9.0 中的 CytoNCA 插件抽提出 PPI 网络的关键靶点,以平均值不小于 PPI 中靶点的度中心性 22.545、中介中心性 10.400、接近中心性 0.536 为条件,筛选出关键靶点 11 个,蛋白激酶 B1(Akt1)、

非受体酪氨酸激酶肉瘤病毒蛋白(Src)、TP53、MMP-9、前列腺素G/H合酶2(PTGS2)、坝巴酸和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、G₁/S-特异性周期蛋白D₁(CCND1)、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、雌激素受体(ESR1)、细胞间黏附分子1(ICAM1)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)。根据度值排名前5的靶点是Akt1、SRC、TP53、MMP-9、PTGS2,表明这5个靶点可能是冬虫夏草治疗支气管哮喘和慢性肾衰竭“异病同治”的核心靶点。见增强出版附加材料。

3.5 靶点富集生物分析 将上述获得的疾病交集靶点通过Metascape平台进行GO富集分析与KEGG通路分析,见增强出版附加材料。结果显示,

表2 冬虫夏草“异病同治”靶点GO富集分析

Table 2 GO enrichment analysis of "same treatment for different diseases" targets in Cordyceps

GO ID	条目	基因数 /个	基因
1901699	cellular response to nitrogen compound (细胞对氮化合物的反应)	23	ABL1、血管紧张素II(AT1)型受体(AGTR1)、Akt1、醛糖还原酶(AKR1B1)、细胞周期蛋白依赖激酶2(CDK2)、多巴胺受体D2(DRD2)、mTOR、ICAM1、MDM2、MMP-2、MMP-3、NTRK1、 μ 阿片受体基因(OPRM1)、血小板源性生长因子受体a(PDGFA)、PPARG、MAPK1、PSEN1、PTGS2、蛋白酪氨酸磷酸酶11(PTPN11)、SLC6A4、SRC、TP53、TRPV1
0043408	regulation of MAPK cascade(MAPK信号通路的调控)	21	ABL1、Akt1、CCR1、CSF1R、DRD2、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)1、FLT1、羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMGCR)、ICAM1、KDR、KIT、MMP-8、NTRK1、OPRM1、PDGFRA、PPARG、PRKCA、MAPK1、PSEN1、PTPN11、SRC
0001934	positive regulation of protein phosphorylation (蛋白质磷酸化的正调控)	22	ABL1、ADORA1、Akt1、CCND1、CSF1R、ACE、DRD2、FGFR1、FLT1、mTOR、ICAM1、KDR、KIT、MMP-9、NTRK1、PPARG、MAPK1、PSEN1、PTGS2、PTPN11、SRC、TP53
0009991	response to extracellular stimulus (对细胞外刺激的反应)	20	Akt1、BCHE、CCND1、mTOR、6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PD)、HMGCR、HSD11B2、ICAM1、MDM2、NTRK1、OPRM1、PPARG、MAPK1、MAPK8、PTGS2、SLC6A4、SRC、TP53、VDR、TRPV1
0030335	positive regulation of cell migration (细胞转运的正调控)	19	ABL1、Akt1、CCR1、MAPK14、CSF1R、FGFR1、FLT1、mTOR、ICAM1、KDR、KIT、MDM2、MMP-9、PDGFRA、PRKCA、MAPK1、PTGS2、SRC、端粒酶逆转录酶(TERT)
0008015	blood circulation (调节血液循环)	19	ADORA1、AGTR1、Akt1、CTSG、ACE、DRD2、mTOR、HMGCR、HSD11B2、ICAM1、MDM2、一氧化氮合酶2(NOS2)、磷酸二酯酶4D(PDE4D)、PPARG、PTGS1、PTGS2、SLC6A4、SRC、TRPV1

3.6 靶点富集通路分析 通过Metascape平台对异病同治核心靶点进行KEGG通路分析,获得240条信号通路,根据P值排序靠前的通路有癌症途径,PI3K/Akt通路,MAPK通路,RAS及Rap1等信号通路,主要与炎症及免疫调控、细胞调控、氧化应激反应相关。同时分别研究冬虫夏草治疗支气管哮喘与慢性肾衰竭的单独作用通路,各通路富集到的基因结果见表3、表4。可见,冬虫夏草对疾病单独发生与共同发生均具有作用,既有相似性,又有差异性。各类排名靠前的条目见图2。

3.7 利用分子对接进行核心靶点验证 选取PPI网络中Akt1、PTGS2、TP53、MMP9、SRC5个关键靶

点,冬虫夏草治疗支气管哮喘的靶点主要富集在调节血液循环、腺苷酸环化酶调节G蛋白偶联、调节循环系统、细胞对氮化合物的反应、离子稳态等生物过程;冬虫夏草治疗慢性肾衰竭的靶点主要富集在蛋白质磷酸化的正调控、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、细胞对氧化应激的反应、转移酶活性的正调控、细胞运动的正调控等生物过程;冬虫夏草治疗支气管哮喘与慢性肾衰竭的共同作用靶点主要富集在MAPK信号调控、蛋白质磷酸化的正调控、细胞对氮化合物的反应、血液循环、细胞增殖、对营养水平的反应、细胞外刺激反应等生物过程。其中“异病同治”的关键通路富集到的基因,见表2。

点,获取PDB ID和靶点结构,将5个靶点分别与活性成分进行对接,见表5。小分子与大分子蛋白能否结合主要通过结合能数值进行评价,结合能<0,说明配体与受体能够自发结合,数值越小表示结合能力越强,活性成分越容易与受体结合。其中Akt1与谷维甾醇的结合能远低于-5 kcal·mol⁻¹(1 cal≈4.186 J),具有较高活性;PTGS2与花生四烯酸结合效果次之,SRC与乙酸亚油酸酯的结合效果较好。表明这些关键活性成分与对应的靶点具有较强亲和力,进一步验证了上述结果。关键化合物与核心靶蛋白分子对接模式图见图3。

表3 冬虫夏草治疗支气管哮喘、慢性肾衰竭靶点的KEGG分析

Table 3 KEGG analysis of targets of Cordyceps Sinensis in treatment of bronchial asthma and chronic renal failure

药物-疾病组合	KEGG富集通路
冬虫夏草-支气管哮喘	神经活性配体-受体相互作用、PI3K/Akt信号通路、Trp通道的炎症介质调节、癌症中的蛋白多糖、Rap1信号通路、花生四烯酸代谢、内分泌抵抗、Ras信号通路、cAMP信号通路、MAPK信号通路
冬虫夏草-慢性肾衰竭	癌症途径、Rap1信号通路、前列腺癌、PI3K/Akt信号通路、Ras信号通路、MAPK信号通路、糖尿病并发症中的AGE/RAGE信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性
冬虫夏草-支气管哮喘-慢性肾衰竭	与癌症的途径、Rap1信号通路、PI3K/Akt信号通路、Ras信号通路、MAPK信号通路、癌症的中枢碳代谢、神经营养信号通路、动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的AGE/RAGE信号通路

表4 冬虫夏草“异病同治”靶点KEGG通路富集分析信息

Table 4 KEGG pathway analysis of "same treatment for different diseases" targets in Cordyceps

ID	条目	基因数/个	基因
hsa05200	pathways in cancer(癌症通路)	25	ABL1、AGTR1、Akt1、AKR1B1、CCND1、CSF1R、ESR1、FGFR1、mTOR、IKBKB、KIT、MDM2、MMP2、MMP9、NOS2、NTRK1、PDGFRA、PPARG、PRKCA、MAPK1、MAPK8、PTGS2、SHH、TERT、TP53
hsa04151	PI3K/Akt signaling pathway(PI3K/Akt信号通路)	15	Akt1、CCND1、CSF1R、FGFR1、FLT1、MTOR、IKBKB、KDR、KIT、MDM2、NTRK1、PDGFRA、PRKCA、MAPK1、TP53
hsa04014	Ras signaling pathway(Ras信号通路)	14	ABL1、Akt1、CSF1R、FGFR1、FLT1、IKBKB、KDR、KIT、NTRK1、PDGFRA、PRKCA、MAPK1、MAPK8、PTPN11
hsa04015	Rap1 signaling pathway(Rap1信号通路)	14	Akt1、MAPK14、CSF1R、DRD2、FGFR1、FLT1、ITGAL、ITGB2、KDR、KIT、PDGFRA、PRKCA、MAPK1、SRC
hsa04010	MAPK signaling pathway(MAPK信号通路)	14	Akt1、MAPK14、CSF1R、FGFR1、FLT1、IKBKB、KDR、KIT、NTRK1、PDGFRA、PRKCA、MAPK1、MAPK8、TP53
hsa05418	fluid shear stress and atherosclerosis(流体剪切应力与动脉粥样硬化)	10	Akt1、MAPK14、ICAM1、IKBKB、KDR、MMP2、MMP9、MAPK8、SRC、TP53
hsa04933	AGE/RAGE signaling pathway in diabetic complications(糖尿病并发症中的AGE/RAGE信号通路)	9	AGTR1、Akt1、CCND1、MAPK14、ICAM1、MMP2、PRKCA、MAPK1、MAPK8

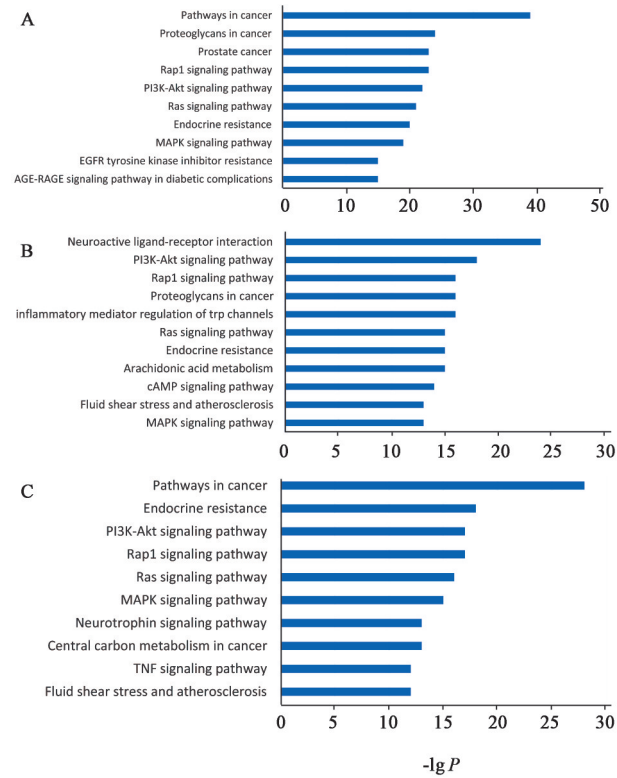
4 讨论

冬虫夏草是我国药食两用的传统中草药,被历代医家称为“治诸虚百损之为上品”,属于中药补益药的范畴^[13]。冬虫夏草及其替代品临床主要用于肿瘤、肺系疾病、肾系疾病、心血管疾病等领域。冬虫夏草善益精气,补肺肾之虚损,通过补肺肾、益精气增加人体的御邪能力。既往研究从单一疾病入手,认为冬虫夏草具有调节免疫、抗炎、抗细胞凋亡、抗纤维化等作用^[14]。本文从异病同治角度,以传统中医理论肺肾相连,金水相生为出发点,结合网络药理学,探究其对肺肾两脏疾病的共同作用机制,为进一步临床应用提供基础依据。

研究通过网络药理学方法筛选得到冬虫夏草有效活性成分7种,其中作用靶点较多的活性成分是花生四烯酸、谷维甾醇等。花生四烯酸是人体中含量丰富的不饱和脂肪酸,其代谢产物具有多种生物活性并参与调节多种病理生理过程。相关实验研究证实,花生四烯酸的代谢产物半胱氨酸白三烯和脂氧素在支气管哮喘发病机制中发挥作用^[15];花

生四烯酸也是慢性肾脏病患者体内重要的中间代谢产物,其在体内水平的变化会影响肾脏局部血液循环^[16]。谷维甾醇是冬虫夏草中主要的抗缺氧活性化合物^[17],并具有抗炎的活性,可通过靶向MAPK,核转录因子(NF)- κ B, AP-1和核因子E₂相关因子2(Nrf2)介导的HO-1信号级联反应作为治疗炎症性疾病的天然药物^[18]。

共有靶点Akt1、PTGS2、TP53、MMP-9、SRC与化合物分子谷维甾醇、花生四烯酸、乙酸亚油酸酯分子对接结果提示这5个靶点可能是异病同治的核心靶点。根据文献检索结果,上述靶点主要涉及炎症反应、细胞调控等相关机制。Akt1是Akt亚型之一,可通过调节细胞分化、凋亡、代谢等功能,激活与细胞生长、生存、增殖、和形态有关的信号级联,介导突触可塑性、细胞增殖、血管新生等相关通路,影响血管内各种因子的表达和活性^[19]。Akt1在影响肺部炎症反应、肺损伤和肺纤维化等方面发挥重要作用^[20];Akt1的异常表达和激活,可使肾小管上皮细胞发生间充质表型转换,影响慢性肾纤维化进



注: A. 冬虫夏草-支气管哮喘; B. 冬虫夏草-慢性肾衰竭; C. 冬虫夏草-支气管哮喘-慢性肾衰竭

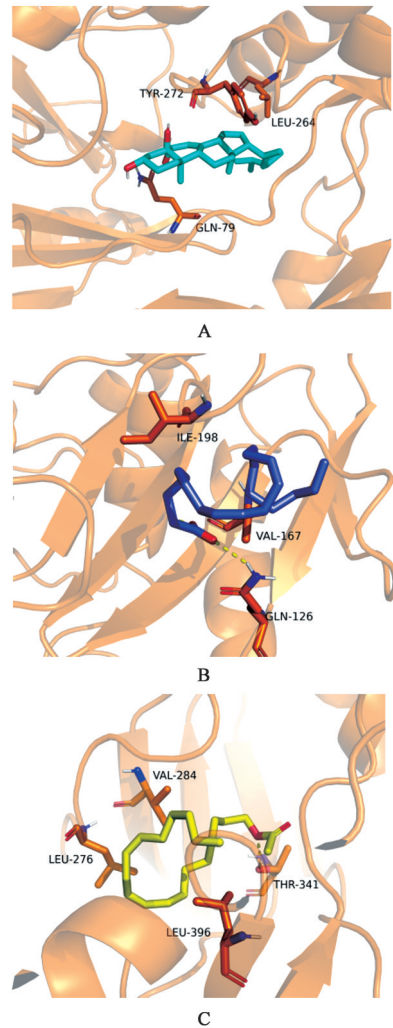
图 2 冬虫夏草治疗支气管哮喘、慢性肾衰竭 KEGG 通路分析
Fig. 2 KEGG pathway analysis of Cordyceps in treatment of bronchial asthma and chronic renal failure

表 5 冬虫夏草关键化合物与核心靶蛋白分子对接结果

Table 5 Docking results of key compounds and core target protein molecules of Cordyceps

靶点	PDB ID	化合物	结合能 /kcal·mol ⁻¹
Akt1	6s9w	谷维甾醇	-11.0
PTGS2	5K1R	花生四烯酸	-7.8
TP53	7dhz	花生四烯酸	-4.6
MMP9	5ue3	花生四烯酸	-3.7
SRC	6E6E	乙酸亚油酸酯	-6.2

程的发展^[21]。SRC 是一种存在于酪氨酸的专一性蛋白激酶,研究表明, SRC 可通过参与 PI3K、MAPK、STAT3 等多条信号通路,参与细胞的发育、分化、增殖、凋亡等过程,调控多种免疫因子的转录和表达^[22];通过多种途径介导巨噬细胞调控炎症反应^[23],能够改善气道平滑肌的增生与肥大,控制支气管哮喘疾病的发展^[24]。SRC 可作为多条信号通路的一个枢纽点,参与调控病变进程中多种肾脏细胞的信号转导,对慢性肾脏疾病的病理生理改变的影响是多方面的^[25]。TP53 是一种抑癌基因,其产物具有调节细胞生长、衰老和癌症的作用,可以使细



注: A. Akt1 与谷维甾醇; B. MMP-9 与花生四烯酸; C. SRC 与乙酸亚油酸酯

图 3 冬虫夏草关键化合物与核心靶蛋白分子对接模式

Fig. 3 Docking model diagram of key compounds and core target protein molecules in Cordyceps

胞出现周期阻滞、凋亡、衰老,有助于维持基因的稳定性和减少基因突变的概率^[26]。MMP-9 能激活生长因子,促进上皮成纤维细胞增殖和活化,引起胶原纤维大量增生,引起基底膜增厚,导致气道重塑^[27];MMP-9 在肾小球的表达或活性的变化可以直接影响细胞外间质的变化,可能导致肾小球硬化,进一步可发展为肾衰竭^[28]。PTGS2 可将主要活性成分花生四烯酸转化为前列腺素 H₂(PGH₂)^[29],在炎症初期到炎症形成的全过程中,PTGS2 作为炎症介质介导肾脏的炎症反应,影响肾脏水盐代谢及血流动力学进程^[30],其活性的增加也会引起气道炎症反应增加,支气管黏膜水肿,加重患者呼吸道气流阻塞^[31]。

冬虫夏草治疗支气管哮喘与慢性肾衰竭主要

涉及 MAPK 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、以及 Rap1 和 RAS 信号通路。MAPK 级联反应是调节多种细胞过程的关键信号通路,包括细胞生长、发育、增殖、分化、应激反应等多种生理、病理过程^[32],通过抑制 MAPK 信号通路可抑制炎症因子的表达,降低纤维化和细胞凋亡水平。MAPK 信号通路在肾纤维化及蛋白尿的产生过程中起着重要作用^[33],肾纤维化与肾脏慢性炎症关系密切,影响慢性肾衰竭疾病过程。有动物实验研究证实,与正常组大鼠比较,支气管哮喘模型大鼠 MAPK 通路活性显著增强^[34]。PI3K/Akt 通路主要通过磷脂酰肌醇环上的 3 位羟基磷酸化激活下游信号转导因子 Akt 来调控细胞的生长、增殖和凋亡^[35],能够促进肺泡上皮细胞发生转化,与肺纤维化有十分密切的关系^[36]。近年来,PI3K/Akt 信号通路参与支气管哮喘气道炎症反应也被许多实验证实^[37],该通路通过参与 T 细胞的活化及炎症细胞的浸润以调控气道炎症反应的发生,介导上皮纤维化与黏液化生,加速嗜酸粒细胞在气道的浸润,参与气道重塑^[38]。研究表明通过抑制 PI3K/Akt 信号通路及其参与多种生物学过程,可治疗支气管哮喘及改善气道炎症反应的潜在靶点^[39]。PI3K 还可与其下游分子 Akt 结合产生炎症反应,介导肾脏足细胞的凋亡,加速肾纤维化进程^[40]。此外,研究发现,Ras 和 Rap1 信号通路与 MAPK、VEGF、PI3K/Akt、neurotrophin 等通路均有关联,提示 Ras 和 Rap1 通路在冬虫夏草治疗疾病过程中发挥纽带作用,可抑制炎症因子活性进而有效抑制哮喘反应的加重^[41]。

综上所述,预测冬虫夏草中的有效成分可通过多途径、多靶点发挥抑制炎症反应、降低纤维化和细胞凋亡水平等作用,治疗支气管哮喘及慢性肾衰竭,实现对多系统多种类疾病“异病同治”的作用,为后续临床及动物实验提供了思路和依据。本研究的数据限于主要从数据库获取,可能存在相关数据库不全面的问题,还需要结合文献检索进行筛选与补充;靶点预测数据库尚不完善,具有一定的局限性,预测结果需要进一步进行实验加以证明。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 李为民,罗汶鑫.我国慢性呼吸系统疾病的防治现状[J].西部医学,2020,32(1):1-4.
[2] SCHOETTLER N, STREK M E. Recent advances in severe asthma: From phenotypes to personalized

medicine[J]. Chest, 2020, 157(3):516-528.

[3] 邹璐,孙祝美,郭春荣,等.中医药防治支气管哮喘气道重塑相关信号通路研究进展[J].中华中医药杂志,2018,33(11):5057-5060.
[4] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:1-944.
[5] ZHANG Z H, WEI F, VAZIRI N D, et al. Metabolomics insights into chronic kidney disease and modulatory effect of rhubarb against tubulointerstitial fibrosis[J]. Sci Rep, 2015, 5: 14472.
[6] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.
[7] 王菲,赵刚.从肠-肺-肾轴论治慢性肾功能衰竭撷萃[J].中医药临床杂志,2019,31(12):2200-2202.
[8] 宿英豪,苏奎国,马蕴蕾,等.补益肺肾、化饮通络法治疗支气管哮喘缓解期的临床效果[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(11):1323-1325.
[9] 张宏.为支气管哮喘患者使用冬虫夏草软胶囊进行辅助治疗的效果分析[J].当代医药论丛,2019,17(6):177-178.
[10] 王宁群,姜良铎,张晓梅,等.冬虫夏草软胶囊改善支气管哮喘患者气道炎症的临床研究[J].中国中药杂志,2007,32(15):1566-1568.
[11] 王敦.冬虫夏草活性成分研究进展[J].环境昆虫学报,2021,43(4):779-787.
[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] 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,2015:115.
[14] 李钰昕,张洪春,李云,等.基于网络药理学探讨冬虫夏草预防慢性支气管炎急性发作的可行性研究[J].中国中医急症,2022,31(2):189-192,212.
[15] SEEDS M C, PEACHMAN K K, BOWTON D L, et al. Regulation of arachidonate remodeling enzymes impacts eosinophil survival during allergic asthma[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 41(3):358-366.
[16] 潘阳彬,郑世祥,柯鸿婷,等.花生四烯酸在诱导人肾小球足细胞凋亡中的作用[J].中华高血压杂志,2017,25(11):1055-1060.
[17] LONG H, QIU X, CAO L, et al. Discovery of the signal pathways and major bioactive compounds responsible for the anti-hypoxia effect of Chinese cordyceps[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 277: 114215.
[18] ALAM M B, CHOWDHURY N S, SOHRAB M H, et al. Cerevisterol alleviates inflammation via suppression

- of MAPK/NF- κ B/AP-1 and activation of the Nrf2/HO-1 signaling cascade [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2):199.
- [19] SINGH A K, KASHYAP M P, TRIPATHI V K, et al. Neuroprotection through rapamycin-induced activation of autophagy and PI3K/Akt1/mTOR/CREB signaling against amyloid- β -induced oxidative stress, synaptic/neurotransmission dysfunction, and neurodegeneration in adult rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8):5815-5828.
- [20] LU X H, MA X, WANG J, et al. Research progress on chemical constituents of Paeoniae Rubra Radix and their pharmacological effects [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2015, 46(4):595-602.
- [21] HILLS C E, SQUIRES P E. The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22(3):131-139.
- [22] ROSKOSKI R JR. Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 94:9-25.
- [23] BYEON S E, YI Y S, OH J, et al. The role of Src kinase in macrophage-mediated inflammatory responses [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012:512926.
- [24] KRYMSKAYA V P, GONCHAROVA E A, AMMIT A J, et al. Src is necessary and sufficient for human airway smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *FASEB J*, 2005, 19(3):428-430.
- [25] 程茜, 王玉. 原癌基因 Src 与慢性肾脏病 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(4):313-317.
- [26] 湛子诺, 王阶, 陈恒文, 等. 基于文献的冠心病血瘀证相关蛋白互作模块及 miRNA-mRNA 调控网络构建 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(11):3872-3881.
- [27] ATKINSON J J, SENIOR R M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28(1):12-24.
- [28] 史应进, 董玉红, 王彩丽. 血浆明胶酶检测在慢性肾脏疾病中的临床意义 [J]. *放射免疫学杂志*, 2007, 20(6):570-572.
- [29] CHEN C. COX-2's new role in inflammation [J]. *Nat Chem Biol*, 2010, 6(6):401-402.
- [30] 孙晓波. 中药复方益糖康对 DN 大鼠肾脏 nephrin、VEGF 表达的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [31] 汤俊起, 文燕, 敖素华, 等. 益肺化痰定喘汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清 IL-1 β 、COX-2、PGE2 水平的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(10):2496-2499.
- [32] 陈建勇, 王聪, 王娟, 等. MAPK 信号通路研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2011, 1(8):32-34.
- [33] 陈好利, 万毅刚, 赵青, 等. 糖尿病肾病肾组织炎症信号通路 p38MAPK 的调节机制及中药的干预作用 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(14):2268-2272.
- [34] BAO A, YANG H, JI J, et al. Involvements of p38 MAPK and oxidative stress in the ozone-induced enhancement of AHR and pulmonary inflammation in an allergic asthma model [J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):216.
- [35] EZEANI M, ELOM S. Necessity to evaluate PI3K/Akt signalling pathway in proarrhythmia [J]. *Open Heart*, 2017, 4(2):e000596.
- [36] 宋桂芹, 赵铁军, 唐红悦, 等. 中和白介素-17 对博来霉素诱导的特发性肺纤维化及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2020, 40(11):1617-1622.
- [37] 李敏静, 陈晔, 蔡宛如, 等. 温肾益气颗粒对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道平滑肌细胞增殖及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4):1711-1714.
- [38] BOULET L P. Airway remodeling in asthma: Update on mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(1):56-62.
- [39] 庞亚蓉, 席建宏, 王志旺, 等. 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路参与哮喘气道炎症反应的研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(14):1897-1901.
- [40] ENGELMAN J A, LUO J, CANTLEY L C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(8):606-619.
- [41] LIANG J, YUAN S, WANG X, et al. Attenuation of pristimerin on TNF- α -induced endothelial inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 82:106326.

[责任编辑 顾雪竹]