

# 小柴胡颗粒生物靶标网络及潜在作用机制解析\*

毕聪<sup>1</sup>, 郑如文<sup>1</sup>, 杜海泳<sup>1</sup>, 张俊华<sup>1</sup>, 江志强<sup>1</sup>,  
何逸禧<sup>1</sup>, 廖彦<sup>2</sup>, 陈秀丽<sup>2</sup>, 彭维<sup>2</sup>, 姚宏亮<sup>3</sup>, 刘宏<sup>1</sup>

1. 广州白云山光华制药股份有限公司, 广东 广州 510285
2. 中山大学生命科学学院/广东省中药上市后质量与药效再评价工程技术研究中心, 广东 广州 510275
3. 广东省生物资源应用研究所, 广东 广州 510260

**摘要:** 小柴胡颗粒系广州白云山光华制药股份有限公司生产的名优中药品种, 具有解表散热、舒肝和胃的功效。本研究基于网络药理学技术解析小柴胡颗粒生物靶标网络及潜在作用机制。通过 TCMSp、Pubmed、UniProt 等数据库筛选小柴胡颗粒的活性成分与作用靶点, 采用 String、Cytoscape 分析作用靶点蛋白质相互作用 PPI 网络并进行 GO 功能、KEGG 通路富集, 构建小柴胡颗粒活性成分—靶点—通路网络。结果表明, 小柴胡颗粒中共筛选得到了 82 个活性成分与 242 个潜在作用靶点。其中, 黄酮类成分槲皮素、山奈酚、木犀草素、汉黄芩素、柚皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、黄芩素、黄芩苷以及甾醇类成分豆甾醇、 $\beta$ -谷甾醇为主要活性成分; VEGFA、JUN、MAPK3、AKT1、MMP9、IL6、ALB、PTGS2、CXCL8、CASP3 为关键作用靶点; 共富集得到 20 条关键作用通路, 其中 50% 与抗病毒密切相关, 包括 Human cytomegalovirus infection、Influenza A、Epstein-Barr virus infection 等, 其他作用通路主要包括免疫及炎症相关通路 PI3K-Akt pathway、MAPK pathway、TNF pathway 等及凋亡相关通路 Apoptosis 等。本研究明确了小柴胡颗粒在抑制病毒复制与入侵方面的作用优势, 并解析了其调控机体炎症反应、免疫应答、细胞凋亡的关键靶点及通路, 为其药理学机制解析及临床合理用药提供了依据。

**关键词:** 小柴胡颗粒; 生物靶标网络; 抗病毒; 炎症反应; 免疫应答; 作用机制

中图分类号: R28

文献标识码: A

文章编号: 0529-6579 (2021) 03-0045-13

## The biological target network and underlying mechanisms analysis of Xiaochaihu Granule (XCHG)

BI Cong<sup>1</sup>, ZHENG Ruwen<sup>1</sup>, DU Haiyong<sup>1</sup>, ZHANG Junhua<sup>1</sup>, JIANG Zhiqiang<sup>1</sup>,  
HE Yixi<sup>1</sup>, LIAO Yan<sup>2</sup>, CHEN Xiuli<sup>2</sup>, PENG Wei<sup>2</sup>, YAO Hongliang<sup>3</sup>, LIU Hong<sup>1</sup>

1. Guangzhou Baiyunshan Guanghua Pharmaceutical Co., Ltd, Guangzhou 510285, China
2. School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangdong Engineering and Technology Research Center for Quality and Efficacy Re-evaluation of Post-marketed TCM, Guangzhou 510275, China
3. Guangdong Institute of Applied Biological Resources, Guangzhou 510260, China

**Abstract:** Xiaochaihu Granule (XCHG) is a famous traditional Chinese medicine (TCM) firstly studied and developed by the Guangzhou Baiyunshan Guanghua Pharmaceutical Co., LTD. The study aimed to investigate the biological target network and potential mechanisms of XCHG through network pharmacology techniques. The compounds and targets of XCHG were screened using TCMSp, PubMed, and UniProt databases. The protein-protein interaction network was analyzed by String and Cytoscape. The GO

\* 收稿日期: 2020-04-07 录用日期: 2020-05-16 网络首发日期: 2020-07-07  
作者简介: 毕聪 (1994年生), 女; 研究方向: 中药网络药理学; E-mail: bicong812@126.com  
通信作者: 刘宏 (1988年生), 男; 研究方向: 中药上市后再评价; E-mail: js@bysgh.com

functions and KEGG pathways were enriched. The active component-target-pathway network of XCHG was established. The results showed that 82 active compounds and 242 potential targets were obtained in XCHG. Wherein, Quercetin, Kaempferol, Luteolin, Wogonin, Naringenin, 7-Methoxy-2-methyl isoflavone, Baicalein, Formononetin, Stigmasterol, and  $\beta$ -sitosterol were the main active compounds; VEGFA, JUN, MAPK3, AKT1, MMP9, IL6, ALB, PTGS2, CXCL8, and CASP3 were the key targets; Twenty key pathways were enriched, and 50% of them were closely related to antiviral effects, such as Human cytomegalovirus infection, Influenza A, Epstein-Barr virus infection, etc. Other major pathways include immune- and inflammation-related pathways such as PI3K-Akt pathway, MAPK pathway, TNF pathway, etc., and apoptosis-related pathways such as Apoptosis pathway, etc. This study showed the advantages of XCHG in suppressing virus replication and viral infection, revealed the key targets and pathways in regulating immune and inflammatory response, and cell apoptosis. The results provided helpful references for XCHG's mechanism explanation and clinical administration.

**Key words:** Xiaochaihu Granule (XCHG); biological target network; antiviral effect; inflammatory reaction; immune response; mechanism

小柴胡颗粒系广州白云山光华制药股份有限公司生产的名优中药品种,由柴胡、黄芩、半夏(姜制)、党参、生姜、甘草、大枣等七味药材组成,具有解表散热、疏肝和胃功效,用于外感病、邪犯少阳证<sup>[1]</sup>。小柴胡颗粒在治疗病毒性传染病方面具有显著疗效:2003年被列入广东省抗击“非典”专用药物<sup>[2-3]</sup>;2009年用于抗击全球“甲型流感”<sup>[4]</sup>;2013年被广东省卫健委列入“登革热诊疗指引”;2020年被列入《广东省新型冠状病毒肺炎中医药治疗方案(试行第二版)》<sup>[5]</sup>。然而,小柴胡颗粒作用靶点有哪些?其作用机制尚有待系统挖掘。

网络药理学技术以系统生物学和生物信息学为基础,融合多向药理学、计算生物学、网络分析、分子对接<sup>[6]</sup>等多学科内容,通过计算机模拟构建“药物-靶点-通路-疾病”多层次网络,整体探寻药物与疾病间的关联<sup>[7]</sup>。这与中药整体作用的特点相契合,有利于解决中药活性成分快速筛选、药效靶点预测、配伍内涵解析等关键问题<sup>[8-10]</sup>,加速了中药现代化、国际化进程。

本文基于网络药理学技术,通过筛选小柴胡颗粒的活性成分与作用靶点,分析作用靶点PPI网络并进行GO功能、KEGG通路富集,构建小柴胡颗粒活性成分-靶点-通路网络,解析小柴胡颗粒的潜在作用机制。

## 1 实验方法

### 1.1 活性成分及作用靶点筛选

采用中药系统药理数据库(TCMSP)([\[tcmspw.com/tcmsp.php\]\(http://tcmspw.com/tcmsp.php\)\)分析平台<sup>\[11\]</sup>,分别以“北柴胡”“黄芩”“甘草”“党参”“大枣”“生姜”“半夏”为关键词,以口服生物利用度\(oral bioavailability, OB\)  \$\geq 30\%\$ 、化合物类药性\(drug-like, DL\)  \$\geq 0.18\$ 为筛选条件<sup>\[11-12\]</sup>,获取各味药材化学成分及靶点。通过UniProt数据库\(<https://www.uniprot.org/>\)将筛选出的作用靶点蛋白翻译成相应基因,所有靶点设置为“Homo sapiens\(人类\)”。将所得化学成分与靶点相应基因导入Cytoscape 3.7.0\(<https://cytoscape.org/>\),结合“Network Analysis”选择度值\(degree\)  \$\geq 10\$ 的成分作为主要活性成分,各成分对应的靶点为潜在作用靶点。](http://</a></p></div><div data-bbox=)

### 1.2 靶蛋白相互作用(PPI)网络构建及hub基因筛选

利用STRING平台(<https://string-db.org/>)<sup>[13]</sup>构建小柴胡颗粒作用靶蛋白互作(PPI)网络模型,将蛋白种类设置为“Homo sapiens(人类)”进行操作,最低相互作用得分设为中等置信度“medium confidence(0.4)”,其余保持默认设置。下载PPI网络模型“TSV”数据,导入Cytoscape 3.7.0,进行PPI网络可视化分析。采用“cytoHubba”功能的“最大集团中心性(maximal clique centrality, MCC)”算法分析,选择得分前10的基因作为hub基因。

### 1.3 GO功能富集、KEGG通路分析

将靶点相应基因导入Cytoscape 3.7.0中“ClueGO”<sup>[14]</sup>及“CluePedia”插件,更新数据库,种类设置为“homo sapiens(人类)”,设置阈值 $P < 0.05$ ,其他参数保持默认,分别对潜在靶点进行GO(gene ontology)功能富集分析、KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)信号通路

分析, 并使用 GraphPad 可视化。

#### 1.4 活性成分—靶点—通路网络构建

将活性成分及靶点相应基因导入 Cytoscape3.7.0, 绘制活性成分—靶点—通路网络图<sup>[15]</sup>。每个节点 (node) 是基因、化合物或通路, 节点与节点之间的连接 (Edge) 代表这些生物分子之间的相互关系。选择度值和介数作为评价节点在网络中重要性的拓扑参数。度值 (degree) 表示网络图中节点之间的连接数目, 度值越大说明该化合物与多个靶点有关联; 介数 (edge betweenness) 是网络中所有最短路径中经过该节点的路径的数目与最短路径总数的比值。

## 2 实验结果

### 2.1 活性成分及作用靶点筛选

通过 TCMSP 数据库, 在  $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$

条件下共筛选出 165 个化学成分和 248 个作用靶点, 结合 Cytoscape 中 “Network Analysis” 所得各成分 degree 值, 最终筛选出 82 个主要活性成分以及 242 个潜在作用靶点, 结果见表 1 和表 2。

由表 1 可知, 小柴胡颗粒中关联靶点数量靠前的成分主要为槲皮素、山奈酚、木犀草素、汉黄芩素、柚皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、黄芩素和黄芩苷等黄酮类成分, 以及豆甾醇、 $\beta$ -谷甾醇等甾醇类成分, 提示这些成分可能是小柴胡颗粒发挥疗效的主要活性成分。由表 2 可知, 小柴胡颗粒中关联化合物数量靠前的靶点有 PTGS2、AR、NOS2、PRSS1、PPARG、ESR1 等, 这些靶点主要与细胞生长、免疫、炎症、细胞凋亡、氧化应激等生物过程相关。

表 1 小柴胡颗粒主要活性成分

Table 1 The main active compounds of XCHG

序号	化合物名称	药材归属	关联靶点数
C-1	Quercetin	柴胡/甘草/大枣	135
C-2	Kaempferol	柴胡/甘草	50
C-3	Luteolin	党参	50
C-4	Wogonin	黄芩	38
C-5	Naringenin	甘草	31
C-6	7-Methoxy-2-methyl isoflavone	甘草/党参	31
C-7	Baicalein	黄芩/半夏	29
C-8	Formononetin	甘草	27
C-9	Stigmasterol	柴胡/黄芩/党参/半夏/生姜/ 大枣	26
C-10	$\beta$ -sitosterol	黄芩/半夏/生姜/大枣	26
C-11	Licochalcone a	甘草	25
C-12	Nuciferin	大枣	24
C-13	2- [(3R) -8, 8-dimethyl-3, 4-dihydro-2H-pyrano [6, 5-f] chromen-3-yl] -5-methoxyphenol	甘草	24
C-14	Shinpterocarpin	甘草	24
C-15	Isorhamnetin	柴胡/甘草	24
C-16	Stepharine	大枣	23
C-17	Medicarpin	甘草	23
C-18	Licoagrocarpin	甘草	22
C-19	Vestitol	甘草	22
C-20	3'-methoxyglabridin	甘草	21

续表

序号	化合物名称	药材归属	关联靶点数
C-21	Glypallichalcone	甘草	21
C-22	$\beta$ -carotene	大枣	21
C-23	Cavidine	半夏	21
C-24	Stepholidine	大枣	21
C-25	3'-hydroxy-4'-o-methylglabridin	甘草	20
C-26	1-methoxyphaseollidin	甘草	20
C-27	Hmo	甘草	20
C-28	Glabridin	甘草	20
C-29	Fumarine	大枣	19
C-30	7-Acetoxy-2-methylisoflavone	甘草	18
C-31	Phaseolinisoflavan	甘草	18
C-32	Oroxylin a	黄芩	18
C-33	Acacetin	黄芩	18
C-34	Glycitein	党参	17
C-35	Glyasperins M	甘草	17
C-36	(S)-coclaurine	大枣	17
C-37	Moslosooflavone	黄芩	16
C-38	Kanzonols W	甘草	16
C-39	Glyasperin C	甘草	16
C-40	Odoratin	甘草	15
C-41	Glabrone	甘草	15
C-42	Gancaonin B	甘草	15
C-43	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin	甘草	15
C-44	Glepidotin A	甘草	15
C-45	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	甘草	15
C-46	Calycosin	甘草	15
C-47	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	黄芩	15
C-48	Glabrene	甘草	14
C-49	Licoisoflavanone	甘草	14
C-50	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	甘草	14
C-51	Neobaicalein	黄芩	14
C-52	Rivularin	黄芩	13
C-53	Dehydroglyasperins C	甘草	13
C-54	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chromone	甘草	13
C-55	Gancaonin A	甘草	13
C-56	Glyasperin B	甘草	13

续表

序号	化合物名称	药材归属	关联靶点数
C-57	Lupiwighteone	甘草	13
C-58	Licoagroisoflavone	甘草	12
C-59	Gancaonin G	甘草	12
C-60	Quercetin der.	甘草	12
C-61	Eurycarpin A	甘草	12
C-62	Glyzaglabrin	甘草	12
C-63	Licochalcone B	甘草	12
C-64	Glyasperin F	甘草	12
C-65	5, 7, 4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone	黄芩	12
C-66	Skullcapflavone II	黄芩	12
C-67	Inermine	甘草	12
C-68	Berberine	大枣	12
C-69	5, 2'-Dihydroxy-6, 7, 8-trimethoxyflavone	黄芩	12
C-70	Licoisoflavone B	甘草	11
C-71	Licoisoflavone	甘草	11
C-72	Glycyrin	甘草	11
C-73	3-(3, 4-dihydroxyphenyl)-5, 7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	甘草	11
C-74	Licochalcone G	甘草	11
C-75	Semilicoisoflavone B	甘草	11
C-76	Salvigenin	黄芩	11
C-77	3- $\beta$ -Hydroxymethylenetanshiquinone	党参	10
C-78	Glycyrrhiza flavonol A	甘草	10
C-79	7, 2', 4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	甘草	10
C-80	Licopyranocoumarin	甘草	10
C-81	Licoricone	甘草	10
C-82	Coniferin	半夏	10

## 2.2 靶蛋白相互作用(PPI)网络及hub基因

将242个潜在作用靶点导入String数据库构建PPI网络, 隐藏独立无连接的蛋白。应用Cytoscape可视化PPI网络(图1)并计算Hub基因(图2)。PPI网络中节点的颜色和大小代表度值的大小, 边的颜色和粗细代表蛋白之间作用关系的紧密性。图3所示为排名前10的Hub基因, 分别是VEGFA、JUN、MAPK3、AKT1、MMP9、IL6、ALB、PTGS2、CXCL8、CASP3, 结果提示这些靶点可能为小柴胡颗粒发挥作用的关键靶点。

## 2.3 GO功能富集分析

按照生物过程(biological process, BP)、细胞

组分(cellular components, CC)和分子功能(molecular function, MF)的分类对小柴胡颗粒的242个潜在作用靶点进行功能富集分析, 列出显著性最高的10条作用靶点(图3~5)。结果表明, 潜在作用靶点在生物过程上, 主要富集于response to organic substance(有机物反应)、response to oxygen-containing compound(含氧化合物反应)等, 涉及对有机物、含氧化合物、化学刺激的应答; 在细胞组分上, 主要富集于membrane raft(膜筏)、membrane microdomain(膜微区)、membrane region(膜区)等, 涉及调控细胞膜筏、膜微区、质膜区、突触膜等; 在分子功能上, 主要富集于G protein-coupled amine receptor activity(G蛋白偶联胺

表2 小柴胡颗粒主要作用靶点(关联化合物数量 $\geq 10$ )  
Table 2 The main targets of XCHG (Number of related compounds $\geq 10$ )

序号	靶点	靶点名称	关联化合物数
1	PTGS2	Prostaglandin G/H synthase 2	82
2	AR	Androgen receptor	68
3	NOS2	Nitric oxide synthase, inducible	65
4	PRSS1	Trypsin-1	64
5	PPARG	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	60
6	ESR1	Estrogen receptor	60
7	PTGS1	Prostaglandin G/H synthase 1	55
8	SCN5A	Sodium channel protein type 5 subunit $\alpha$	53
9	GSK3B	Glycogen synthase kinase-3 $\beta$	51
10	ESR2	Estrogen receptor $\beta$	50
11	NCOA2	Nuclear receptor coactivator 2	47
12	CHEK1	Serine/threonine-protein kinase Chk 1	45
13	CCNA2	Cyclin-A2	45
14	MAPK14	Mitogen-activated protein kinase 14	44
15	ADRB2	$\beta$ -2 adrenergic receptor	40
16	RXRA	Retinoic acid receptor RXR- $\alpha$	38
17	ADRA1B	$\alpha$ -1B adrenergic receptor	31
18	CHRM1	Muscarinic acetylcholine receptor M1	25
19	ACHE	Acetylcholinesterase	25
20	NCOA1	Nuclear receptor coactivator 1	24
21	KCNH2	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	22
22	F7	Coagulation factor VII	22
23	KDR	Vascular endothelial growth factor receptor 2	18
24	CHRM3	Muscarinic acetylcholine receptor M3	16
25	SLC6A3	Sodium-dependent dopamine transporter	15
26	SLC6A4	Sodium-dependent serotonin transporter	14
27	OPRM1	Mu-type opioid receptor	12
28	GABRA1	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit $\alpha$ -1	12
29	ADRA1D	$\alpha$ -1D adrenergic receptor	12
30	CASP3	Caspase-3	10
31	BCL2	Apoptosis regulator Bcl-2	10
32	ADRA1A	$\alpha$ -1A adrenergic receptor	10

受体活性)、ligand-activated transcription factor activity (配体激活转录因子活性)等,涉及G蛋白偶联胺受体活性、转录因子活性、核受体活性、肾上腺素受体活性等。对富集结果进行功能分组(图6)发现,小柴胡颗粒潜在作用靶点的GO功能主要涉及调控种群增殖、有机物反应、药物作用、细胞转运、稳态等。

#### 2.4 KEGG通路注释分析

采用Cytoscape对小柴胡颗粒的242个作用靶点进行KEGG通路分析,列出前20条通路(图7)。结果表明,20条关键作用通路中50%与抗病毒密切相关,包括human cytomegalovirus infection (人巨细胞病毒感染)、influenza A (甲型流感)、Epstein-Barr virus infection (EB病毒感染)等;其

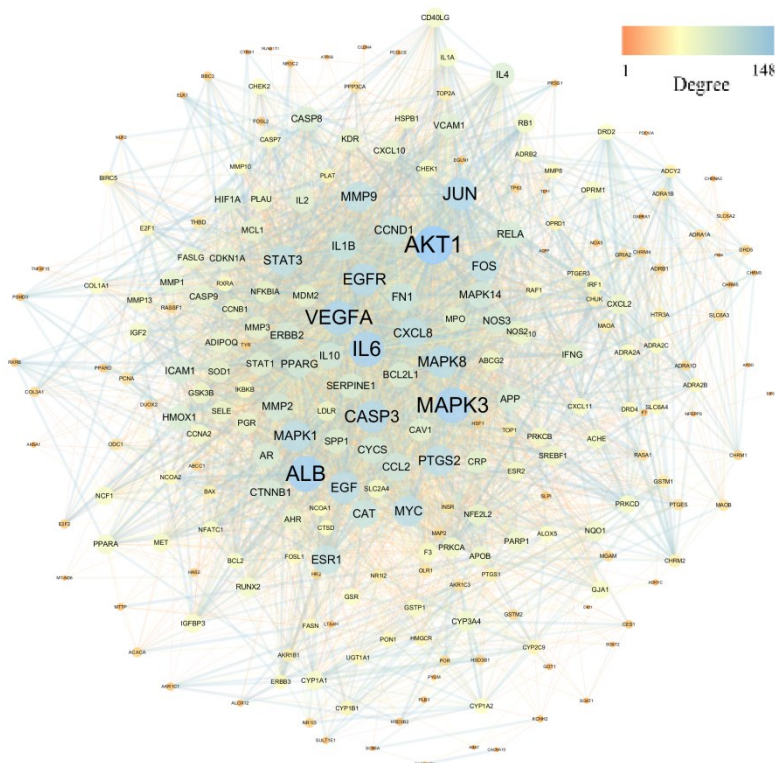


图 1 小柴胡颗粒潜在作用靶点相互作用网络 (PPI) 图

Fig. 1 The protein-protein interaction network of XCHG

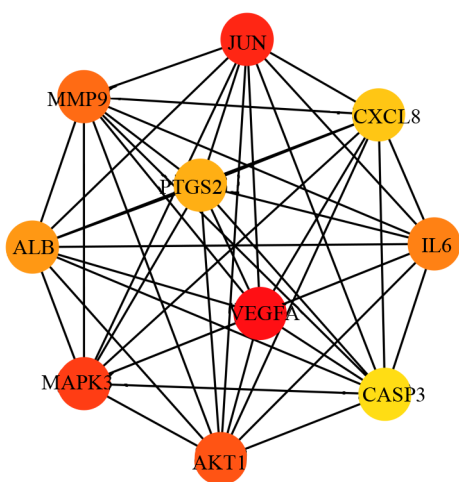


图 2 靶点相互作用网络中 Hub 基因

Fig. 2 The Hub genes in the protein-protein interaction network

他作用通路主要包括免疫及炎症相关通路, 例如 PI3K-Akt pathway (磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 信号通路)、MAPK pathway (丝裂原活化蛋白激酶信号通路)、TNF pathway (肿瘤坏死因子信号通路) 等, 凋亡相关通路 apoptosis (细胞凋亡) 等, 抗肿瘤相关通路 pathways in cancer (癌症通路) 等, 提示小柴胡颗粒具有广泛的抗病毒功能, 其机制可能与调控免疫炎症反应、细胞凋亡、抗肿瘤等方面有关。

### 2.5 小柴胡颗粒活性成分—靶点—通路网络图

将 82 个活性成分、242 个潜在作用靶点基因、前 10 条 KEGG 通路导入 Cytoscape 3.7.0, 构建小柴胡颗粒活性成分—靶点—通路网络 (见图 8)。其中, 粉色代表活性成分, 蓝色代表作用靶点, 绿色代表通路。节点的大小代表度值 (degree) 大小, 边的粗细与深浅代表介数 (edge betweenness) 大小。

## 3 讨论

前期药理研究表明, 小柴胡颗粒能在解热抗炎<sup>[16-17]</sup>、调节免疫<sup>[18-20]</sup>、抗过敏、镇痛<sup>[21-22]</sup>等方面发挥作用, 具有显著的抗病毒功效, 同时能改善肝炎和肝纤维化、保护胃黏膜、促进肠蠕动。本研究基于网络药理学技术, 发现小柴胡颗粒主要活性成分有槲皮素、山奈酚、木犀草素、柚皮素、汉黄芩素、黄芩素、黄芩苷等黄酮类成分以及豆甾醇等甾醇类化合物, 参与种群增殖、有机物反应、药物作用、细胞转运和稳态等生物过程; 小柴胡颗粒关键靶点包括 VEGFA、JUN、MAPK3、AKT1、MMP9、IL6、ALB、PTGS2、CXCL8、CASP3, 主要通过调控 human cytomegalovirus infection、influenza A、Epstein-Barr virus infection 等抗

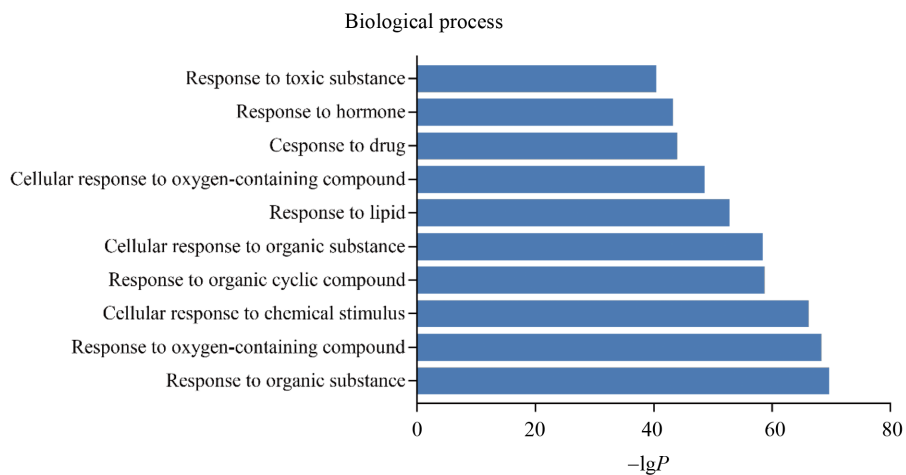


图3 小柴胡颗粒潜在作用靶点的生物过程富集分析

Fig. 3 Biological process analysis of potential targets of XCHG

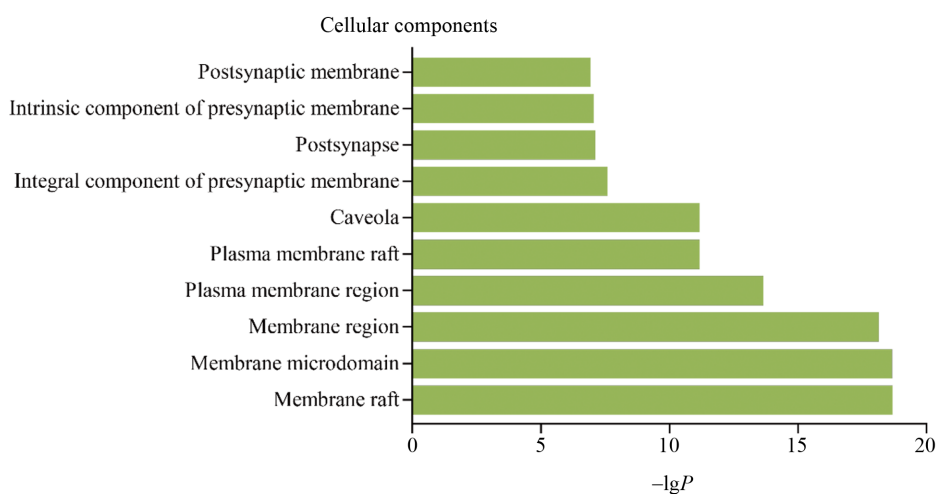


图4 小柴胡颗粒潜在作用靶点的细胞组分富集分析

Fig. 4 Cellular components analysis of potential targets of XCHG

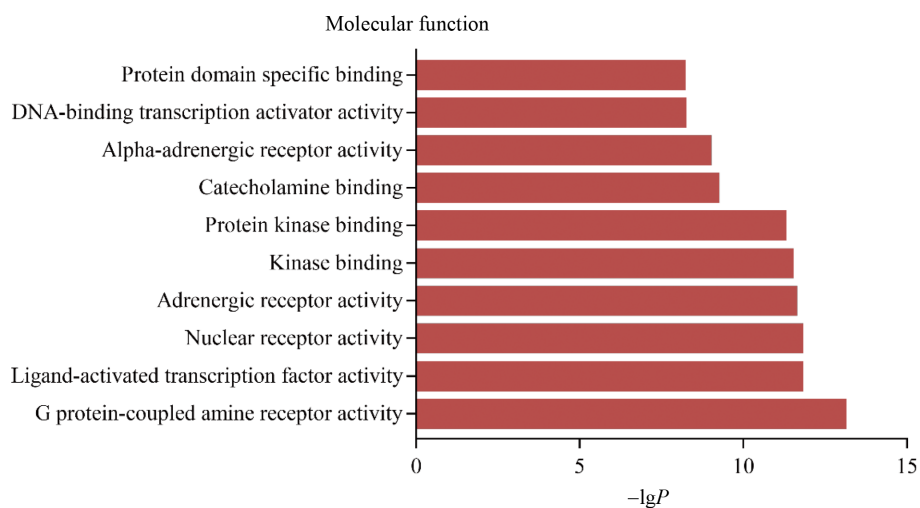


图5 小柴胡颗粒潜在作用靶点的分子功能富集分析

Fig. 5 Molecular function analysis of potential targets of XCHG

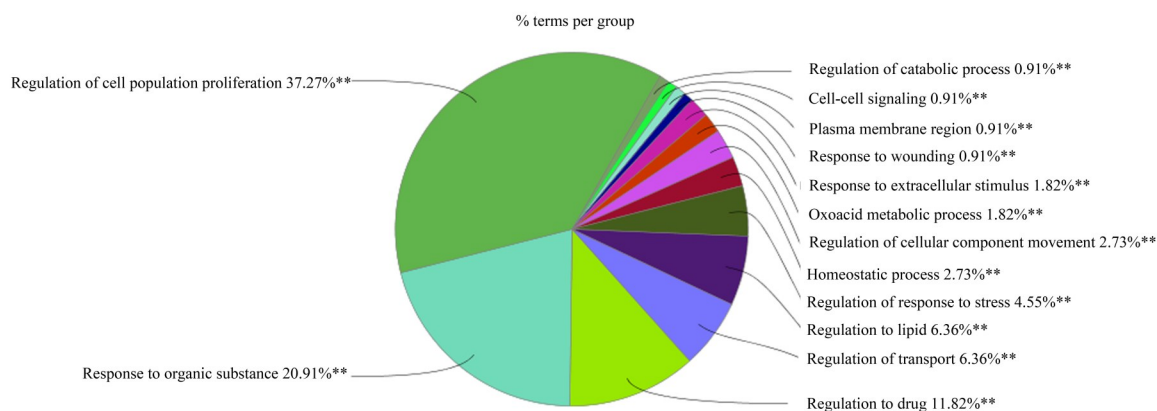


图6 小柴胡颗粒GO功能富集分类图

Fig. 6 Classification map of GO enrichment of XCHG

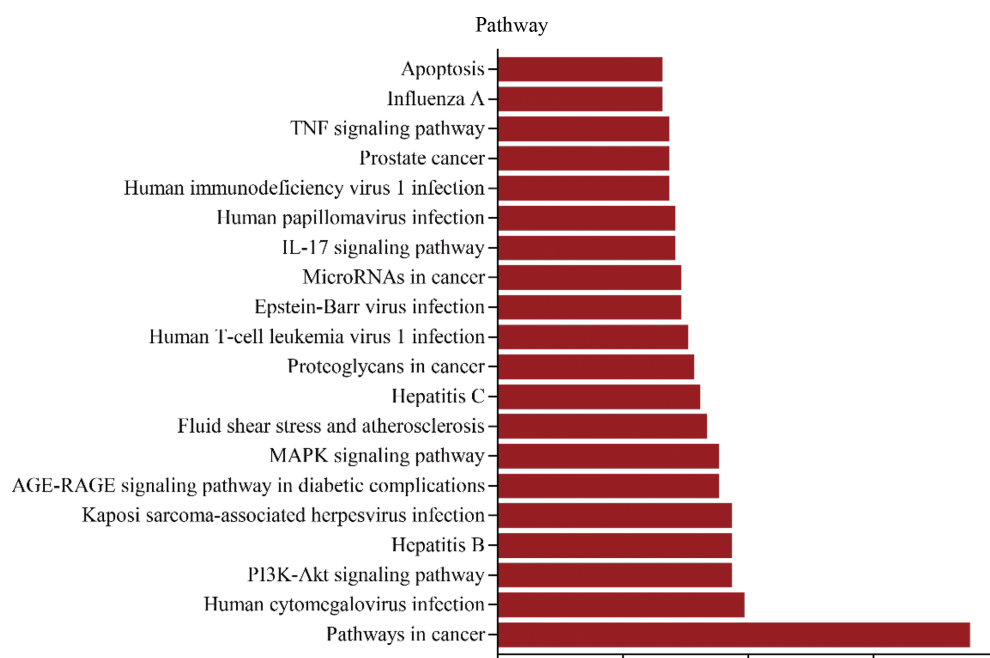


图7小柴胡颗粒潜在靶点的KEGG通路结果图

Fig. 7 The KEGG pathways of potential targets of XCHG

病毒相关通路, PI3K-Akt signaling pathway、MAPK signaling pathway、TNF signaling pathway 等炎症、免疫相关通路, apoptosis 等凋亡相关通路, 以及 Pathway in cancer 等抗肿瘤通路, 发挥解热抗炎、调节免疫、抗病毒等作用。

抑制病毒感染方面, PI3K-Akt 信号通路与病毒内吞作用、病毒复制过程密切相关<sup>[23]</sup>。Liu 等<sup>[24]</sup> 研究发现阻断 PI3K-Akt 信号通路可以抑制病毒 RNA 的合成与蛋白表达。Mizutani 等<sup>[25]</sup> 发现 JNK 和 PI3K-Akt 信号通路对 SARS (非典型性肺炎) 病毒在 Vero E6 细胞中建立持久性感染具有重要作用。本研究发现, 小柴胡颗粒可能通过调控

PTEN、AKT 等关键基因的表达, 调控 PI3K-Akt 信号通路 (图 9), 从而进一步调控病毒入侵宿主细胞及自我复制等一系列生物活动。调节炎症与免疫方面, SARS-CoV-2 (新型冠状病毒) 可过度激活免疫系统, 引发炎症级联反应。本研究发现, 小柴胡颗粒可能通过调控 PI3K-Akt、MAPK、IL-17、TNF 等信号通路中的 AKT、ERK、p38、NF- $\kappa$ B、IKK 等关键基因以及抑制 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6、MMP-9 等细胞因子, 有效抑制炎症反应、调控免疫应答 (图 9~11)。其中, IL-6、IL-1 可抑制病毒感染所致高热, IL-8、MCP-1 与单核细胞和巨噬细胞的趋化作用相关, IKK $\alpha$  可影响 T 细胞的免

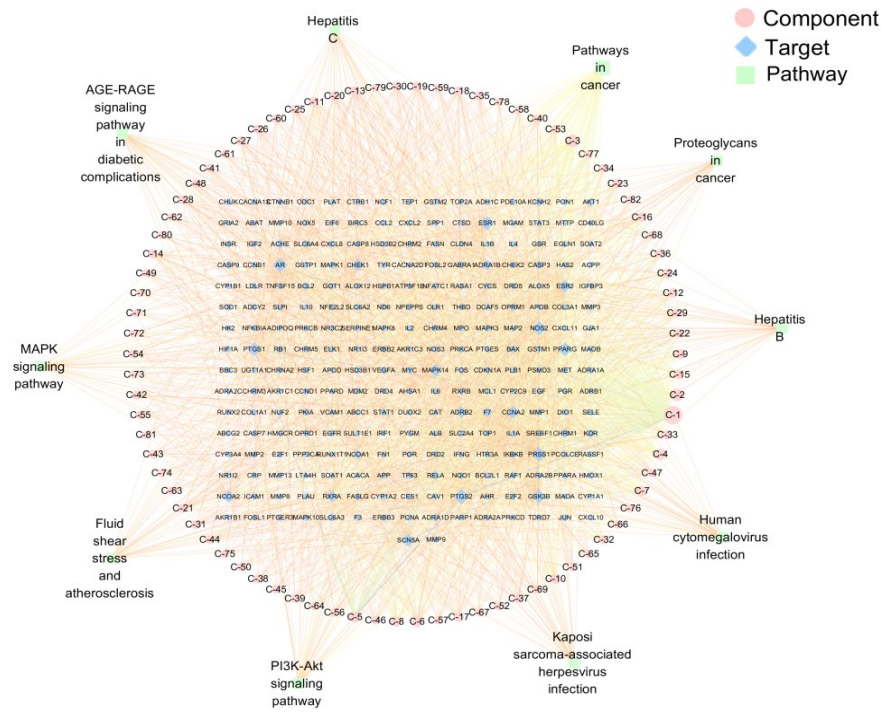


图 8 小柴胡颗粒活性成分—靶点—通路网络图

Fig. 8 The active compound-target-pathway network of XCHG

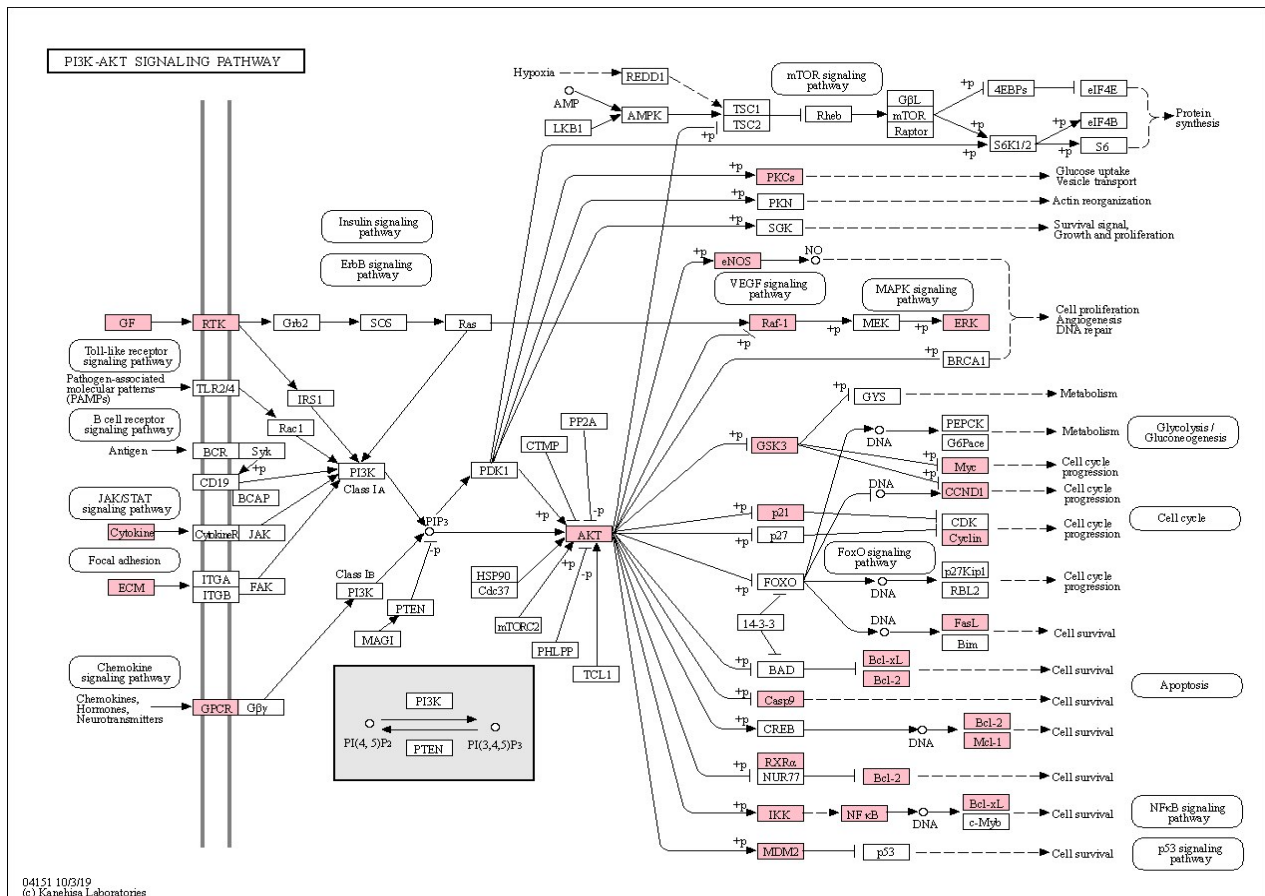


图 9 小柴胡颗粒在 PI3K-AKT 信号通路中的作用靶点

Fig. 9 The targets of XCHG in PI3K-Akt signaling pathway

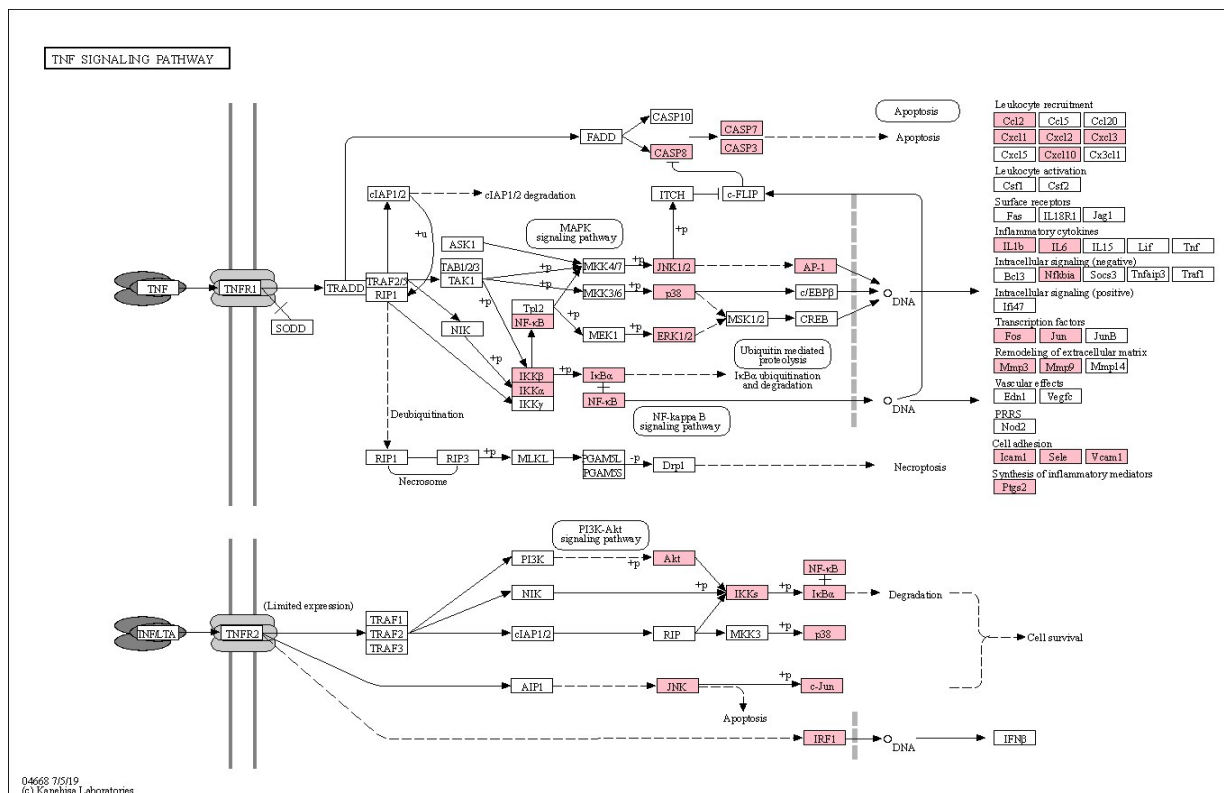


图 10 小柴胡颗粒在 TNF 信号通路中的作用靶点  
 Fig. 10 The targets of XCHG in TNF signaling pathway

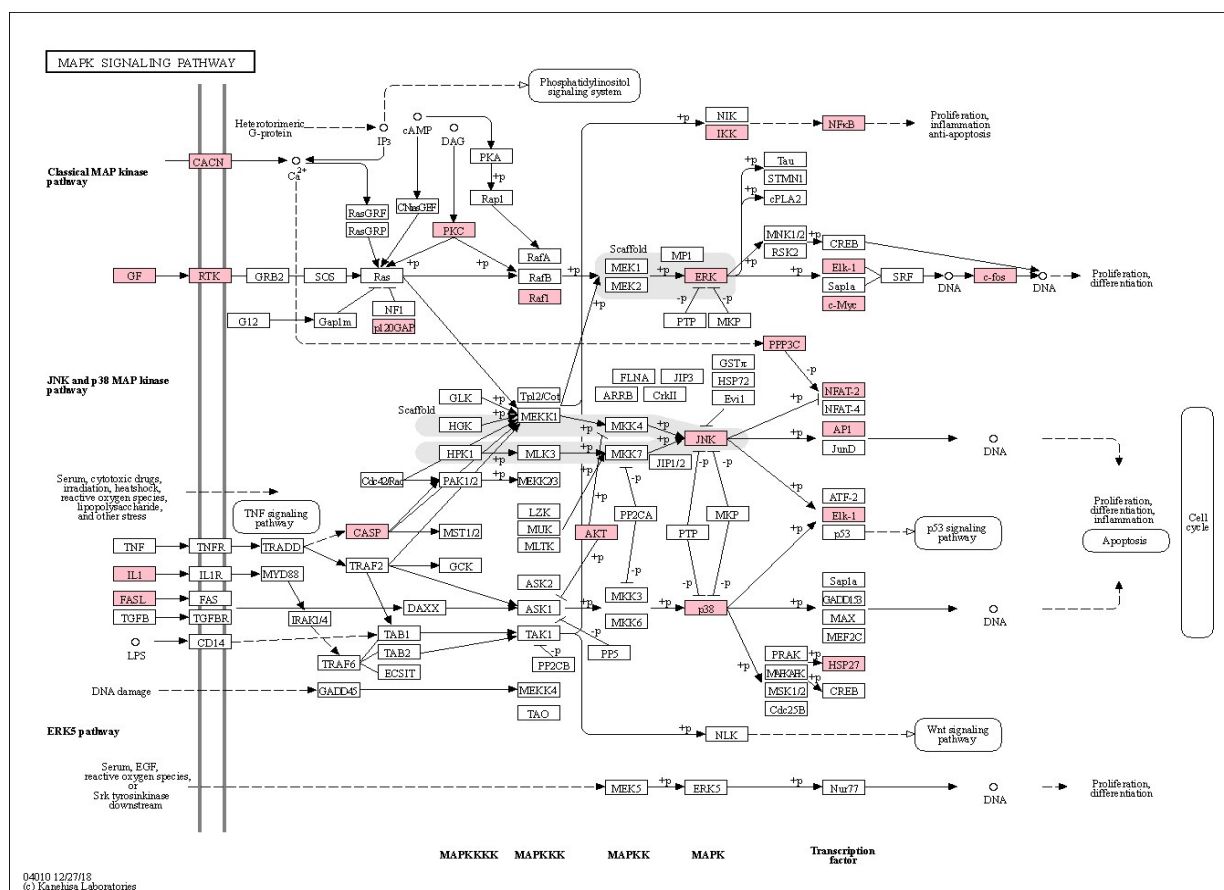


图 11 小柴胡颗粒在 MAPK 信号通路中的作用靶点  
 Fig. 11 The targets of XCHG in MAPK signaling pathway

疫应答, p38 与树突状细胞产生炎性细胞因子相关。此外, IL-6、IL-8、MCP-1 急剧上升被认为是 SARS 感染出现重症的征兆, 小柴胡颗粒对这些靶点的潜在作用可能会降低患者的重症率 [26]。调控细胞凋亡方面, 病毒在入侵的不同阶段可抑制

或促进细胞凋亡, 以实现病毒的大量增殖或侵袭传播。本研究发现, 小柴胡颗粒可能通过调控 PI3K-Akt、Apoptosis 等信号通路的 CASP-3-7-8-9、Bcl-2、BAX、Fas-L 等关键基因来调节细胞凋亡过程 (图 12)。

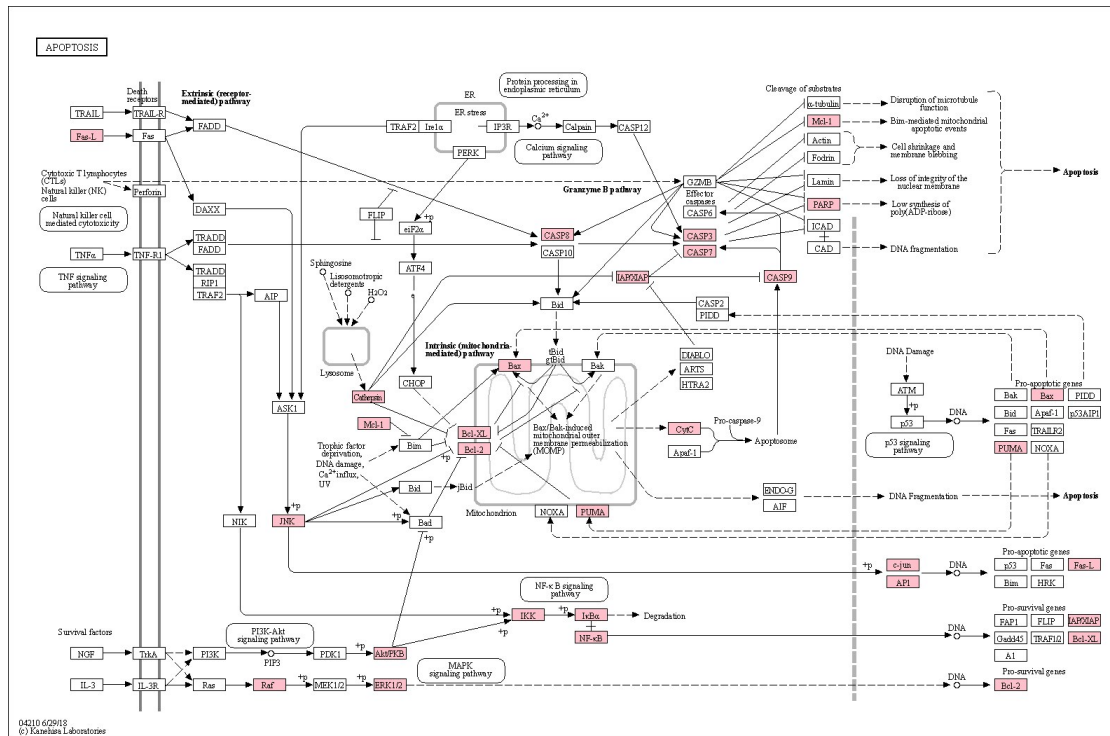


图 12 小柴胡颗粒在 Apoptosis 通路中的作用靶点

Fig. 12 The targets of XCHG in apoptosis

综上所述, 本研究明确了小柴胡颗粒在抑制病毒复制与入侵方面的作用优势, 并解析了其调控机体炎症反应、免疫应答、细胞凋亡、抗肿瘤

的关键靶点及通路, 这与小柴胡颗粒解表散热、舒肝和胃的功效相契合, 为其药理机制解析及临床合理用药提供了依据。

参考文献:

[1] 马蓉, 汪宗仁. 汉方传统制法与现代工艺结合研制小柴胡颗粒 [J]. 中国药师, 2009(12): 153-155.  
 MA R, WANG Z R. The preparation of Xiaochaihu granules by the combination of traditional and modern techniques [J]. China Pharmacist, 2009(12): 153-155.

[2] 朱敏, 叶志中, 林新峰, 等. 中西医结合治疗传染性非典型肺炎(SARS)45例临床分析 [J]. 中华中医药杂志, 2003, 18(6): 328-330.  
 ZHU M, YE Z Z, LIN X F, et al. Clinical analysis of 45 cases of SARS treated with integrated traditional Chinese and Western Medicine [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2003(6): 328-330.

[3] 中华中医药学会. 传染性非典型肺炎(SARS)中医诊疗指南 [J]. 中医临床杂志, 2004, 16(1): 附页.  
 China Association of Chinese Medicine. Guidelines for diagnosis and treatment of SARS in traditional Chinese medicine [J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2004, 16(1): Appendix.

[4] 区海钧, 黎桂嫦. 小柴胡汤治疗甲型 H1N1 流感 25 例的效果观察 [J]. 中外健康文摘, 2011, 8(30): 56-57.  
 OU H J, LI G C. Observation on the effect of Xiaochaihu Decoction on 25 cases of influenza A (H1N1) [J]. The Chinese and foreign health abstract, 2011, 8 (30): 56-57.

[5] 林琳, 陈远彬, 谈馨媛, 等. 广东省新型冠状病毒肺炎中医药治疗方案(试行第二版) [J/OL]. 中医杂志, 2020: 1-3. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200302.0930.004.html>.  
 LIN L, CHEN Y B, TAN X Y, et al. Guangdong COVID-19 treatment plan of Chinese medicine (trial version second) [J/OL]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020: 1-3. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200302.0930.004.html>.

[6] MENG X Y, ZHANG H X, MEZEI M, et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based

- drug discovery [J]. *Current Computer Aided Drug Design*, 2011, 7(2):146-157.
- [7] MUHAMMAD J, KHAN A, ALI A, et al. Network pharmacology: exploring the resources and methodologies [J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2018, 18(12):949-964.
- [8] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2013, 11(2):110-120.
- [9] 李泮霖,刘宏,廖弈秋,等.基于网络药理学探讨丹红注射液成分-抗血栓靶点的相互作用[J].*中山大学学报(自然科学版)*,2018,57(4):121-127.  
LI P L, LIU H, LIAO Y Q, et al. Interactions between Danhong Injection components and anti-thrombotic targets based on network pharmacology [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2018, 57(4):121-127.
- [10] SHENG S, WANG J, WANG L, et al. Network pharmacology analyses of the antithrombotic pharmacological mechanism of Fufang Xueshuantong Capsule with experimental support using disseminated intravascular coagulation rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 154(3):735-744.
- [11] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用[D]. 杨凌:西北农林科技大学,2015.  
RU J L. Construction and utilization of traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform [D]. Yangling: Northwest A&F University, 2015.
- [12] 周珊珊,李伟男,艾中柱,等.基于网络药理学和分子对接探讨清肺达原颗粒治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)作用机制[J].*中草药*,2020,51(7):1804-1813.  
ZHOU S S, LI W N, AI Z Z, et al. Investigating mechanism of Qingfei-Dayuan Granules for treatment of COVID-19 based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2020, 51(7):1804-1813.
- [13] SZKLARCZYK D, MORRIS J H, COOK H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible [J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(D1):D362-D368.
- [14] GABRIELA B, BERNHARD M, HUBERT H, et al. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(8):1091-1093.
- [15] SU G, MORRIS J H, DEMCHAK B, et al. Biological network exploration with Cytoscape 3 [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2014, 47(1):1-31.
- [16] 王宽,刘艳红,杨惠卫,等.小柴胡颗粒联合盐酸氨溴索雾化对慢性支气管炎急性发作期患者临床疗效的影响[J].*现代生物医学进展*,2017,17(15):2865-2868.  
WANG K, LIU Y H, YANG H W, et al. Clinical effect of Xiaochaihu Particles plus nebulization by ambroxol hydrochloride on the acute exacerbation of chronic bronchitis [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17(15):2865-2868.
- [17] 张志军,李钟英.日本对小柴胡汤的研究[J].*中医杂志*,1993,10:626-628.  
ZHANG Z J, LI Z Y. Study on Xiaochaihu Decoction in Japan [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1993, 10:626-628.
- [18] 赵艳玲.小柴胡颗粒对感染性心肌炎患者T淋巴细胞亚群和心肌酶学影响[J].*中医药学报*,2018,46(2):81-85.  
ZHAO Y L. Effects of Xiaochaihu Granule on T lymphocyte subsets and myocardial enzymes in patients with hospital-acquired infectious myocarditis [J]. *Acta Chinese Medicine & Pharmacology*, 2018, 46(2):81-85.
- [19] 钟建平.小柴胡汤联合静脉化疗对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J].*海南医学院学报*,2017,23(5):669-672.  
ZHONG J P. Effect of Xiao Chaihu Tang combined with intravenous chemotherapy on tumor markers and immune function in patients with advanced breast cancer [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2017, 23(5):103-107.
- [20] 王雪峰,魏克伦.小柴胡汤及其分解剂对柯萨奇B<sub>3</sub>病毒感染乳鼠心肌保护及细胞免疫调节作用的研究[J].*中国中西医结合杂志*,2000,20(8):599-602.  
WANG X F, WEI K L. Myocardial protection and immunoregulation of minor bupleurum decoction and its decomposed preparations on coxsackie B<sub>3</sub>m viral myocarditis in mice [J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2000, 20(8):599-602.
- [21] 柴小梅,李英,秦雪梅.小柴胡汤临床应用与药理作用研究进展[J].*山西中医学院学报*,2007(3):59-60.  
QI X M, LI Y, QIN X M. Research progress of clinical application and pharmacological action of Xiaochaihu Decoction [J]. *Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine*, 2007(3):59-60.
- [22] 谢乐.小柴胡汤的药理研究及该方在发热性疾病中的应用[J].*现代医药卫生*,2007(19):2930-2931.  
XIE L. Pharmacological study of Xiaochaihu Decoction and its application in febrile diseases [J]. *Modern Medicine and Health*, 2007(19):2930-2931.
- [23] 刘荣雕,阮灵伟.PI3K-Akt信号通路与病毒感染[J].*生物技术通报*,2013(6):53-62.  
LIU R D, RUAN L W. PI3K Akt signaling pathway and virus infection [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2013(6):53-62.
- [24] LIU Y N, WAN R Z, LIU Z P. Recent developments of small molecule PI3K/mTOR dual inhibitors [J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2013, 13(14):2047-2059.
- [25] MIZUTANI T, FUKUSHI S, SAIJO M, et al. JNK and PI3k/Akt signaling pathways are required for establishing persistent SARS-CoV infection in Vero E6 cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1741(1/2):4-10.
- [26] JIANG Y, XU J, ZHOU C, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8):850-857.