

基于网络药理学和分子对接探讨宣白承气汤治疗重症肺炎的作用机制

叶远航¹ 柯佳^{2,3,4,5} 罗成^{6,7,8}

(1. 彭州市第三人民医院, 四川 成都, 611931; 2. 湖北省中医院, 湖北 武汉, 430061; 3. 中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室, 湖北中医药大学附属医院, 湖北 武汉, 430061; 4. 湖北时珍实验室, 湖北 武汉, 430060; 5. 湖北中医药研究院, 湖北 武汉, 430074; 6. 成都中医药大学, 四川 成都, 610032; 7. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都, 610075; 8. 中国中医药联合研究生院, 江苏 苏州, 215105)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 宣白承气汤是治疗重症肺炎的有效药物, 但其作用机制尚不清楚。本研究通过网络药理学和分子对接揭示宣白承气汤治疗重症肺炎的作用机制。**方法:** 从中药系统药理学数据库分析平台 (TCMSP) 数据库中选取宣白承气汤的有效成分和靶点, 根据其吸收代谢特性进行筛选。重症肺炎相关治疗靶点收集自 GeneCards 数据库、TTD 数据库、DisGeNet 数据库、DrugBank 数据库和 OMIM 数据库。利用 Cytoscape 软件构建中药 - 成分 - 靶点网络图。蛋白质 - 蛋白质相互作用网络由 STRING 数据库生成。基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路的富集分析由 DAVID 数据库进行。利用分子对接技术鉴定活性化合物与靶点之间的亲和力和活性。**结果:** 在组件目标网络中有 137 个节点和 371 条边。degree 值较高的化合物是 Beta-sitosterol、l-SPD 和 Stigmasterol。在蛋白相互作用 (PPI) 网络中 degree 值较高的蛋白是 CASP3、TP53 和 PTGS2。GO 和 KEGG 结果显示, 宣白承气汤治疗重症肺炎主要涉及药物应答、外源性刺激应答、RNA 聚合酶 II 启动子转录、信号转导、缺氧应答、凋亡过程等生物学过程。信号通路主要包括 p53 信号通路、PI3K/AKT 信号通路等。分子对接结果显示, Beta-sitosterol、l-SPD 和 Stigmasterol 对 CASP3、TP53 和 PTGS2 具有较高的亲和力。**结论:** 宣白承气汤可能通过多个成分、

作者简介: 叶远航, 硕士, 主治医师, 研究方向: 从事中医药防治呼吸病的基础和临床研究。E-mail: yyh421492693@outlook.com; 罗成, 博士研究生, 医师, 从事中医药防治呼吸病与老年病的临床研究, E-mail: 1121174213@qq.com。

基金项目: 中国科协青年科技人才培育工程博士生专项计划项目; 湖北省自然科学基金 (联合基金) 资助项目 (2023AFD173); 湖北省中医药管理局中医药科研项目 (ZY2025M026); 湖北省“公共卫生青年拔尖人才培养计划”项目 (鄂卫通 [2021]74 号); 成都市卫生健康委员会 - 成都中医药大学委校院联合创新基金 (2024120973)。

多个靶点、多条信号通路发挥治疗重症肺炎的作用机制。本研究不仅为开发预防和治疗重症肺炎的天然疗法提供新的见解，还为从中药中开发潜在的活性化合物提供了一种可行的方法。

关键词：网络药理学；分子对接；宣白承气汤；重症肺炎

DOI：<https://doi.org/10.62177/fcdt.v1i6.989>

重症肺炎是一种由病原体感染的呼吸道疾病，包括重症社区获得性肺炎和重症医院获得性肺炎。临床常以高热、咳嗽、咳痰、低氧血症、呼吸衰竭等为特征，具有起病急、进展快、并发症多、病死率高的特点^[1-3]。在欧洲国家，重症肺炎的住院死亡率为 30.6%–60%。一项在中国 10 个不同地区 17 家医院进行的前瞻性多中心观察研究发现，重症肺炎患者的住院死亡率大于 21%^[4]。目前重症肺炎的西医治疗主要以抗感染、机械通气等对症治疗为主，但部分患者耐药性高，疗效差。有研究表明，在常规对症治疗的基础上加入中药治疗，可大大提高重症肺炎的临床疗效^[1,2]。

在中医古籍中并未记载重症肺炎这一病名，根据其病机和临床特点，可将其归属于中医“肺炎喘嗽”、“风温”、“肺热”等范畴。宣白承气汤首载于《温病条辨》，该方由生石膏、苦杏仁、生大黄、瓜蒌皮四种中药组成，具有清肺平喘、泻热通便的功效，是上下同治、脏腑同治、肺肠同治的经方。故本研究通过网络药理学和分子对接，构建宣白承气汤中药–有效成分–靶点网络图，探讨宣白承气汤治疗重症肺炎的潜在靶点和作用机制，为宣白承气汤的基础和临床研究提供科学依据。

一、材料与方法

（一）宣白承气汤中药活性成分和作用靶点的筛选

通过中药系统药理学（TCMSP）数据库（<https://tcmsp.com>）中检索宣白承气汤中生石膏、苦杏仁、大黄、瓜蒌皮的活性成分。石膏是一种硫酸盐矿物，含有 95% 以上的水合硫酸钙和各种无机元素，不能检索。口服生物利用度（OB）和药物相似性（DL）是药物参与人体吸收、分配、代谢和排泄过程的重要评价指标^[5,6]。故以 $OB \geq 30\%$ ， $DL \geq 0.18$ 为条件进行苦杏仁、大黄、瓜蒌皮有效成分的筛选并记录。筛选记录后通过 Uniprot 数据库（<https://www.uniprot.org/>）^[7] 获得靶蛋白对应的靶基因名称并标准化。

（二）重症肺炎相关靶基因的获取与筛选

以“重症肺炎”、“重症社区获得性肺炎”、“重症医院获得性肺炎”为搜索关键词，检索 GeneCards 数据库（<https://www.genecards.org/>）^[8]、TTD 数据库（<http://db.idrblab.net/ttd/>）^[9]、OMIM 数据库（<https://www.omim.org/>）^[10]、DisGeNet 数据库（<https://www.disgenet.org/home/>）^[11]、DrugBank 数据库（<https://www.drugbank.ca/>）^[12]，获得与重症肺炎相关的基因靶点。在 GeneCards 数据库中，得分越高，表明该靶点与该疾病的相关性越强。选取相关性评分大于中位数的靶点作为重症肺炎的潜在靶点。将 5 个疾病数据库靶标合并后，删除重复值，构建重症肺炎的靶点数据库。通过韦恩图生成软件 Venny 2.1.0 获得宣白承气汤与重症肺炎交叉的关键靶点。

（三）中药–活性成分–靶点网络图的构建与拓扑分析。

利用 Cytoscape 软件（版本 3.9.1，<https://cytoscape.org/>）构建中药–活性成分–靶点网络图并进行可视化^[13]。然后，利用该软件的“拓扑分析”功能对宣白承气汤的网络图进行分析。网络中的节点代表中药、有效成分和关键靶点；这些边表示它们之间的相互作用。在网络图中，每条边的个数被定义为“degree”，连接数越多，degree 值越大，作用效果越强。

（四）蛋白相互作用（PPI）网络图的构建。

将宣白承气汤与重症肺炎交叉的关键靶点导入 STRING 数据库（<https://cn.string-db.org/>），构建 PPI 网

络模型^[14]。最小交互要求得分设置为“中等置信度 >0.4”，隐藏与网络断开的节点，其他参数保持默认值。在网络中，节点的大小代表度大小。

(五) 基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

通过 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>)^[15] 对宣白承气汤与重症肺炎交叉的关键靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析，并利用在线微生信网址 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行可视化，形成富集气泡图。GO 富集分析包括生化过程 (BP)、细胞组成 (CC 和分子功能 (MF)。以 P<0.05 为筛选标准，按照富集基因数从大到小排序，分别纳入 GO 和 KEGG 通路分析中排名前 20 位的目标。

(六) 活性成分与关键靶点的分子对接。

选择 PPI 网络图中 degree 值排名前 3 位的靶点作为受体，并选择相应的活性成分作为配体进行分子对接的相关验证。下载 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中 Beta-sitosterol、1-SPD 和 Stigmasterol 结构的 SDF 格式，导入到 ChemDraw 3D 软件 (版本 14.0) 中。使用 mm2 模块将能量最小化，得到能量最低的三维结构图，保存为 mol 2 文件。从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中检索 CASP3、TP53 和 PTGS2，获得蛋白结构，它们的 PDB id 分别为 5f19、6x8i 和 6v4f。然后，使用 PyMOL 软件 (版本 2.5) 进行可视化。MGTools 软件 (版本 1.5.7) 用于除水、加氢、电荷计算和非极性氢结合。最后，利用 PyMOL 软件和 Auto Dock Vina 软件 (版本 1.1.2) 进行分子对接工作，并对结果进行分析。

二、结果

(一) 获取宣白承气汤中药活性成分和靶点

初步从 TCMSPP 数据库中检索出符合 DL 和 OB 标准的宣白承气汤中药活性成分共 46 种，其中大黄 16 种、苦杏仁 19 种、瓜蒌皮 11 种。通过删除重复值和没有相应目标蛋白成分后，最终共获得 36 种活性成分，包括 10 种大黄、16 种苦杏仁、9 种瓜蒌皮以及 1 种瓜蒌皮和苦杏仁的重复成分 (Spinasterol)，详见表 1。

表 1 宣白承气汤中活性成分

中药	Mol ID	活性成分	OB%	DL	ID
苦杏仁	MOL005030	gondoic acid	30.7	0.2	XR1
苦杏仁	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	XR2
苦杏仁	MOL000953	CLR	37.87	0.68	XR3
苦杏仁	MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.2	XR4
苦杏仁	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	XR5
苦杏仁	MOL004908	Glabridin	53.25	0.47	XR6
苦杏仁	MOL010921	estrone	53.56	0.32	XR7
苦杏仁	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	XR8
苦杏仁	MOL000211	Mairin	55.38	0.78	XR9
苦杏仁	MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	XR10
苦杏仁	MOL003410	Ziziphin_qt	66.95	0.62	XR11
苦杏仁	MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19	XR12
苦杏仁	MOL005017	Phaseol	78.77	0.58	XR13
苦杏仁	MOL007207	Machiline	79.64	0.24	XR14
苦杏仁	MOL012922	1-SPD	87.35	0.54	XR15

中药	Mol ID	活性成分	OB%	DL	ID
苦杏仁	MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67	XR16
瓜蒌皮	MOL007165	10 α -cucurbita-5,24-diene-3 β -ol	44.02	0.74	GL1
瓜蒌皮	MOL007171	5-dehydrokarounidiol	30.23	0.77	GL2
瓜蒌皮	MOL007172	7-oxo-dihydrokaro-unidiol	36.85	0.75	GL3
瓜蒌皮	MOL002881	Diosmetin	31.14	0.27	GL4
瓜蒌皮	MOL005530	Hydroxygenkwanin	36.47	0.27	GL5
瓜蒌皮	MOL007179	Linolenic acid ethyl ester	46.1	0.2	GL6
瓜蒌皮	MOL001494	Mandenol	42	0.19	GL7
瓜蒌皮	MOL006756	Schottenol	37.42	0.75	GL8
瓜蒌皮	MOL007180	vitamin-e	32.29	0.7	GL9
大黄	MOL002235	EUPATIN	50.8	0.41	DH1
大黄	MOL002259	Physciondiglucoside	41.65	0.63	DH2
大黄	MOL002268	rhein	47.07	0.28	DH3
大黄	MOL002280	Torachrysone-8-O-beta-D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	DH4
大黄	MOL002281	Toralactone	46.46	0.24	DH5
大黄	MOL002288	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.8	DH6
大黄	MOL002297	Daucosterol_qt	35.89	0.7	DH7
大黄	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	DH8
大黄	MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24	DH9
大黄	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24	DH10
苦杏仁、 瓜蒌皮	MOL004355	Spinasterol	42.98	0.76	A1

(二) 宣白承气汤治疗重症肺炎的潜在靶点

分别从 GeneCards、OMIN、TTD、DisGeNet、DRUGBANK 数据库中筛选出与重症肺炎相关的靶基因，以相关评分大于中位数为筛选标准，并剔除重复条目后，共检索到 2912 个重症肺炎相关靶基因。将宣白承气汤活性成分的 36 个作用靶点和重症肺炎疾病靶点相交，取交集后获得 59 个关键靶点，见图 1。

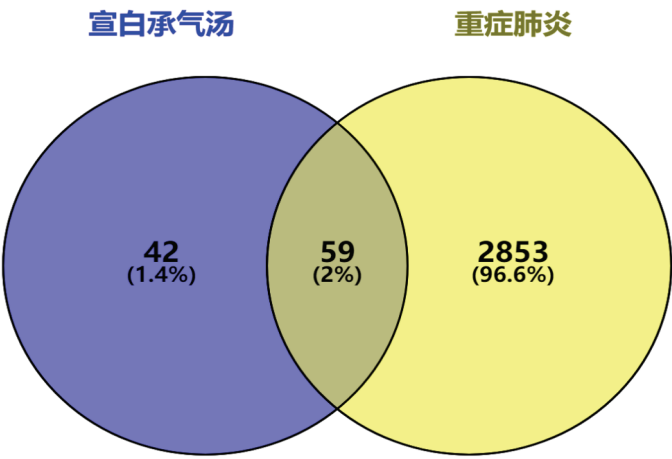


图 1 宣白承气汤中活性成分的作用靶点与疾病相关靶点的韦恩图。

（三）构建中药－活性成分－靶点网络图

中药－活性成分－靶点网络图由 46 个有效成分和 59 个关键靶点组成，见图 2。在图 2 中，三角形代表中药，圆圈代表中药活性成分，菱形代表中药活性成分对应的疾病靶点。中药－活性成分－靶点网络图有 138 个节点和 371 条边，并进行拓扑分析。degree 值排名最高的 3 种活性成分为 Beta-sitosterol、Stigmasterol 和 l-SPD，这 3 种成分被认为是宣白承气汤发挥作用的关键活性成分，见表 3。

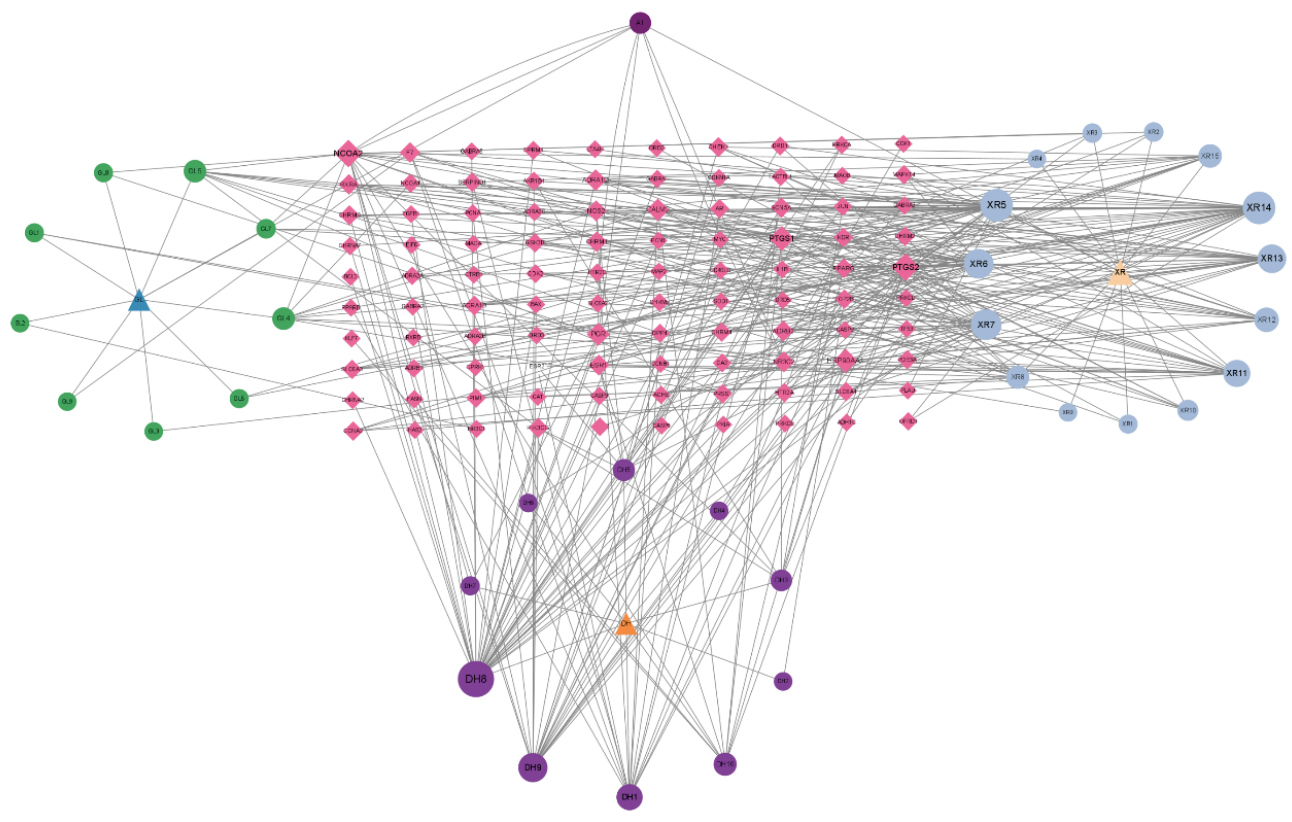


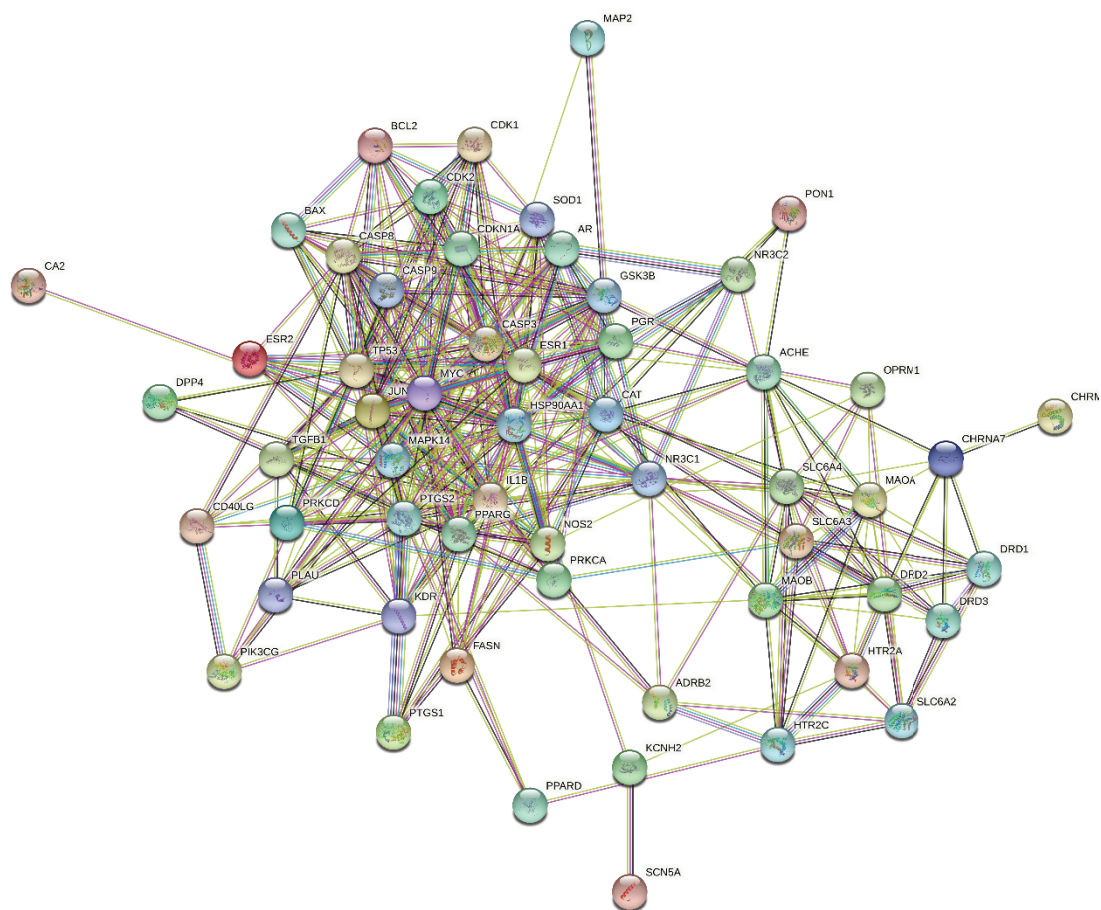
图 2 宣白承气汤治疗重症肺炎的中药－活性成分－靶点网络图

表 3 宣白承气汤主要活性成分基本信息

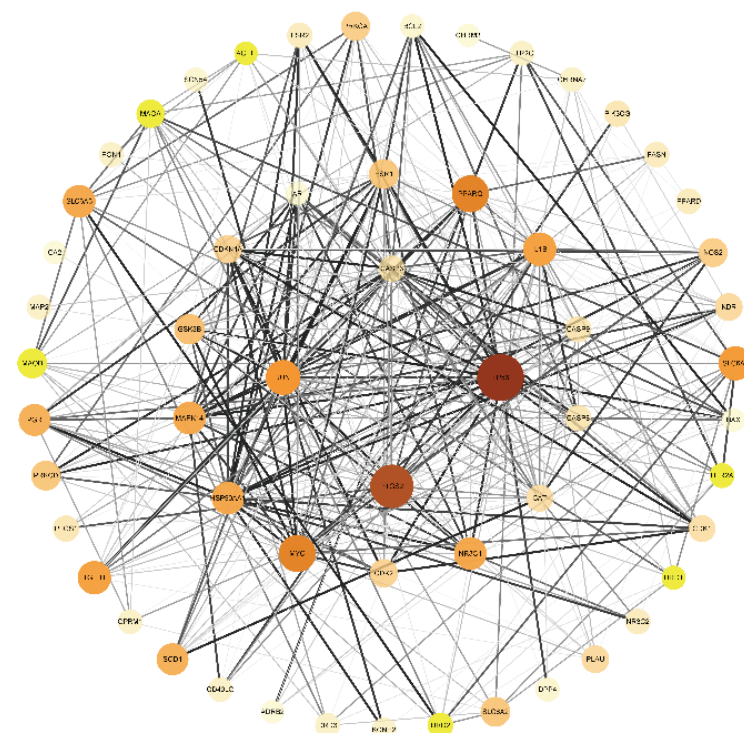
中药	Mol ID	活性成分	Degree	OB	DL
RERR	MOL000358	Beta-sitosterol	37	36.91	0.75
ASA	MOL000449	Stigmasterol	30	43.83	0.76
ASA	MOL012922	l-SPD	30	87.35	0.76

（四）构建 PPI 网络图

将 59 个关键靶点导入至 STRING 数据库，构建 PPI 网络图。在图 3(a) 中，PPI 网络共有 59 个节点和 396 条边。将 PPI 数据导入 Cytascope 3.9.1 软件中，绘制蛋白质互网络图（如图 3(b) 所示），并进行拓扑分析，根据 degree 值的中心性、中间度的中心性和接近度大于节点中位数的中心性进行筛选，PPI 网络中 degree 值排名前 10 的靶基因包括 CASP3、TP53、PTGS2，这些靶基因被认为是宣白承气汤治疗重症肺炎的核心靶点，见表 4。



(a)



(b)

图3 PPI网络。

表 4 10 PPI 网络中的核心靶点。

靶点	Degree unDir	Betweenness unDir	Closeness unDir
CASP3	33	262.2880189	0.012345679
TP53	33	126.88901	0.011494253
PTGS2	31	138.176142	0.011627907
JUN	31	200.7117153	0.011363636
IL1B	30	204.3631648	0.011904762
MYC	30	83.17030707	0.011111111
HSP90AA1	29	235.9915542	0.011111111
ESR1	29	180.2776758	0.011627907
PPARG	25	121.8912396	0.010752688
CAT	23	162.3052128	0.010989011

(五) GO 功能和 KEGG 通路富集分析

将这 59 个关键靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析，分别进行生物过程、分子功能和细胞组成前 20 项 (图 4、5、6)。GO 生物过程富集分析结果，主要涉及药物应答、外源刺激应答、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、信号转导、凋亡过程、基因表达的正调控、凋亡过程的负调控、转录的正调控、DNA 模板化、RNA 聚合酶 II 启动子转录的负调控、RNA 聚合酶 II 启动子的转录调控等。GO 分子功能富集分析结果，主要涉及蛋白结合、同蛋白结合、金属离子结合、酶结合、蛋白同二聚化活性、锌离子结合、转录因子活性、序列特异性 DNA 结合、RNA 聚合酶 II 核心启动子近端区序列特异性 DNA 结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、序列特异性 DNA 结合、序列特异性 DNA 结合等。GO 细胞成分富集分析结果，主要涉及质膜、胞质溶胶、核质、膜整体成分、线粒体、膜、质膜整体成分等。KEGG 通路分析显示，这些靶点主要与肿瘤通路、病毒感染通路、p53 信号通路、PI3K/AKT 信号通路相关，前 20 条通路如图 7 所示。

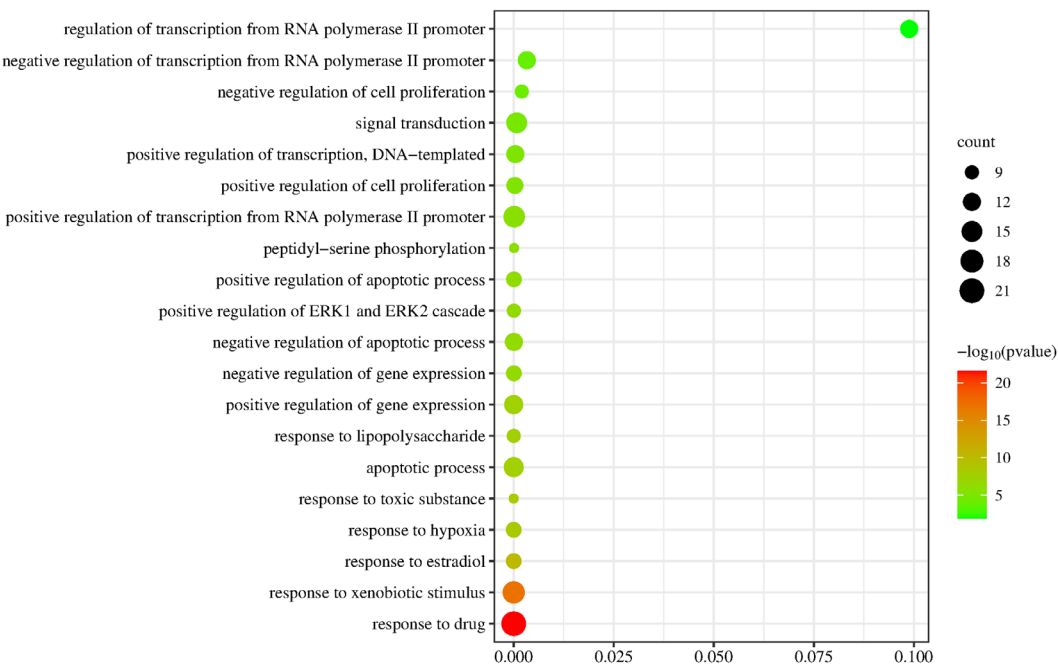


图 4 GO 生物过程排名前 20

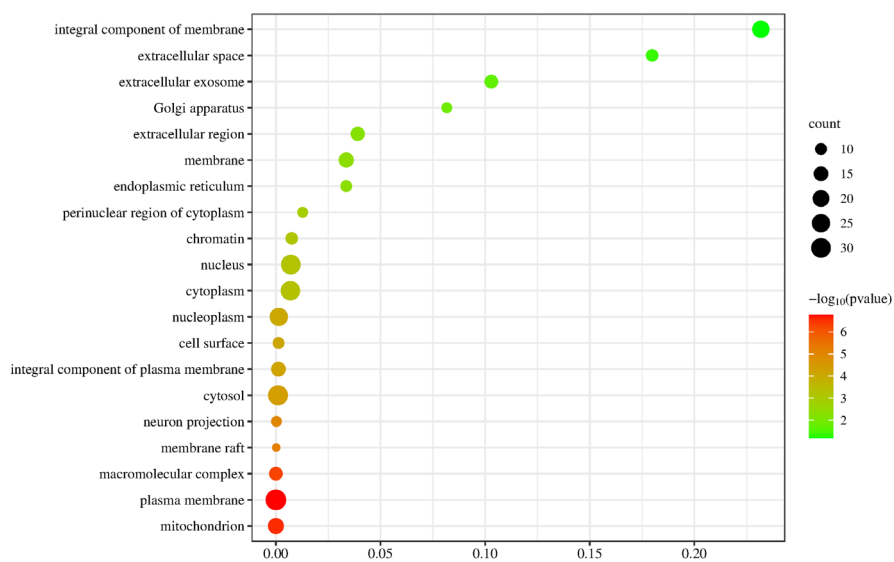


图5 GO 细胞组成排名前20



图6 分子功能排名前20

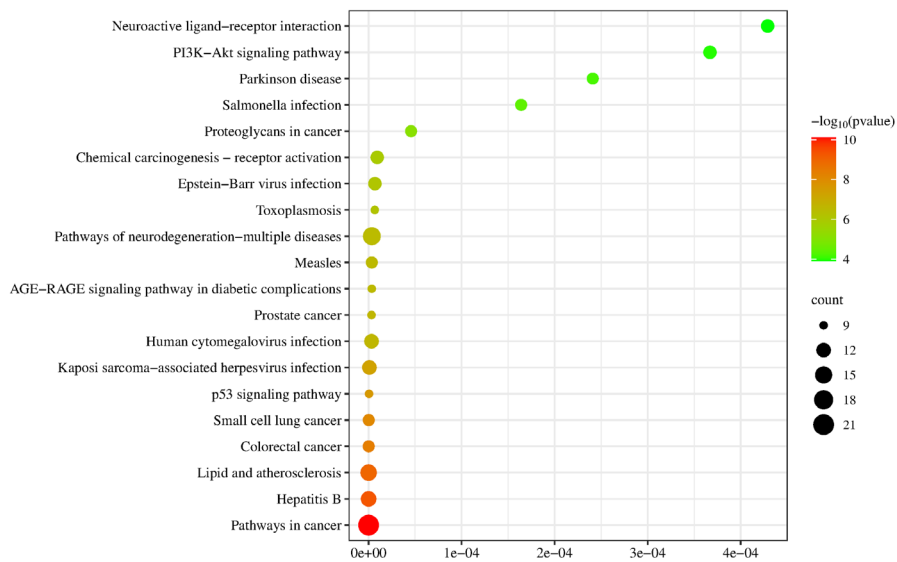


图7 KEGG 富集分析排名前20

（六）核心成分与关键靶点的分子对接

选择 PPI 网络中排名前三的靶点（CASP3、TP53、PTGS2）和中药 – 活性成分 – 靶点网络图中排名前三的活性成分（Beta-sitosterol、Stigmasterol、1-SPD）进行分子对接。分子对接表明，Beta-sitosterol、Stigmasterol 和 1-SPD 可以紧密结合 CASP3、TP53 和 PTGS2 三个靶点，分子对接得分如表 4 所示。小分子配体与蛋白质受体之间的结合能越低，它们之间的亲和力越好，结构越稳定。一般认为，当结合能小于 - 4.25 kcal/mol、- 5.0 kcal/mol、- 7.0 kcal/mol 时，表明配体与受体具有一定的、良好的或较强的结合活性。采用 PyMOL 软件进行分子对接可视化分析。CASP3、TP53、PTGS2 的三维结构如图 8(1)–8(3) 所示。我们选择了能量值最低的前三种受体蛋白和与这些受体蛋白结合的配体进行可视化（见图 9(1)–9(3)）。结果表明，CASP3 与 1-SPD、CASP3 与 Stigmasterol、TP53 与 1-SPD 的最佳对接组合，结合能分别为 - 7.9、- 7.6 和 - 7.7 kcal/mol，说明受体与配体之间具有较强的结合活性。

表 4 宣白承气汤治疗重症肺炎核心靶点分子对接结果

	Beta-sitosterol	1-SPD	Stigmasterol
PTGS2	-6.9	-7.2	-6.8
TP53	-5.8	-7.7	-6.1
CASP3	-6.4	-7.9	-7.6

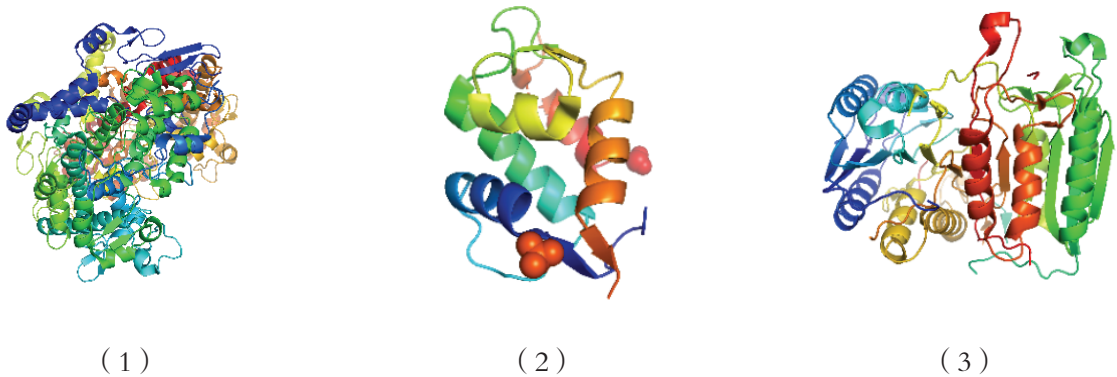


图 8 （1）PTGS2 的三维结构；（2）TP53 的三维结构；（3）CASP3 的三维结构

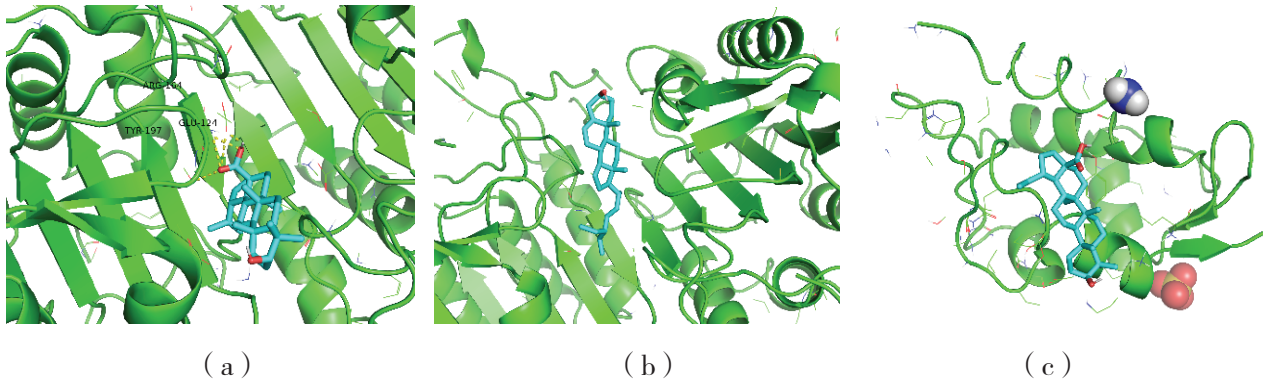


图 9 （a）CASP3 与 1-SPD 对接示意图；（b）CASP3 与 Stigmasterol 对接示意图；（c）TP53 与 1-SPD 对接示意图。

三、讨论

重症肺炎是一种常见的呼吸道危重疾病，其作用机制与多种因素有关，如基因表型、细胞凋亡、免疫失衡、炎症因子及炎症信号通路、肠道菌群紊乱等^[16, 17]。有研究报道，宣白承气汤对重症肺炎有一定疗效，但作用机制尚不明确^[18-20]。因此，本研究采用网络药理学和分子对接的方法，探讨宣白承气汤治

疗重症肺炎的作用机制。

通过 Cytoscape 软件构建中药 – 活性成分 – 靶点网络图, 筛选出 degree 值最高的前 3 个活性成分为 Beta-sitosterol、Stigmasterol 和 1-SPD, 提示这些成分可能在宣白承气汤治疗重症肺炎中发挥重要作用。Beta-sitosterol 是一种植物源性营养素, 其对结直肠癌和肺癌的抗癌作用已被广泛研究, 还能干扰多种细胞信号通路, 包括凋亡、增殖、抗炎、抗氧化等, 无明显毒性^[21]。1-SPD 是四氢原小檗碱同源物中的化合物, 对精神疾病具有改善作用, 已被证明可抑制乳腺癌肺转移^[22]。Stigmasterol 是一种不饱和植物甾醇, 属于四环三萜类化合物。研究表明, 它可触发多种肿瘤细胞内信号通路, 具有抗癌、抗炎、调节免疫、抗菌、抗氧化、神经保护等药理作用^[23]。据报道, Stigmasterol 通过调控 PI3K/Akt 信号通路和线粒体活性氧的产生触发肿瘤细胞凋亡, 其抗增殖活性主要依赖于对细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶的调控^[24]。

PPI 网络分析结果显示, 宣白承气汤对重症肺炎的治疗主要通过 CASP3、TP53、PTGS2 等关键靶点。PTGS2 被炎症细胞 (如巨噬细胞、单核细胞和前列腺素) 激活和表达, 受多种促炎因子调节, 是一种参与炎症介质或前列腺素生成的结构酶。PTGS2 在感染性疾病中可评价炎症细胞, 抑制炎症反应^[25]。研究表明, 激活 PI3K/AKT 信号通路会增加 PTGS2 mRNA 的表达, PTGS2 转录的增加会抑制铁死亡的发生, 从而减轻肺损伤。由此推测, 宣白承气汤可通过激活 PI3K/AKT 信号通路, 提高 PTGS2 的表达水平, 达到抗炎、减轻肺损伤的目的。Caspase 3 是半胱氨酸 – 天冬氨酸蛋白酶家族的一员, 在细胞凋亡过程中发挥激活蛋白水解的作用^[26]。越来越多的证据表明, Caspase-3 在正常和恶性细胞和组织的生长和稳态中也起着关键作用^[27, 28]。研究表明, 抑制 Caspase-3 表达可预防肺巨噬细胞死亡和肺部炎症损伤^[29]。TP53 是一种基因毒性应激后稳定的转录因子, 可诱导与细胞周期阻滞、细胞凋亡和代谢相关的基因转录, 从而发挥肿瘤抑制作用。p53 是一种转录因子, 是 TP53 基因中研究最多的分子之一。它控制着许多受调控的基因, 外源性 TP53 基因的引入将波及到各种细胞通路, 一旦外源性 p53 表达, 预计将恢复感染细胞的凋亡, 并驱动 IFN-1 和其他一些参与入侵病原体的先天和适应性免疫反应的基因的产生^[30-32]。因此推测宣白承气汤可能通过作用于 TP53 靶点, 调控 p53 信号通路, 上调 p53 表达水平, 抑制细胞凋亡, 提高机体免疫力来治疗重症肺炎。

通过分析 GO 功能及 KEGG 通路富集情况, 探讨宣白承气汤治疗重症肺炎的作用机制。KEGG 分析结果涉及癌症相关信号通路, 如癌症、小细胞肺癌、结直肠癌的信号通路, 以及病毒感染相关信号通路, 如卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染和 EB 病毒感染。推测 CASP3、TP53、PTGS2 等靶点分别共同参与癌症、病毒感染和重症肺炎的相关信号通路, 在发病机制上有一定的相似性, 如抑制细胞增殖和迁移, 抑制细胞凋亡, 抑制炎症反应, 抗病毒等。由于肿瘤信号通路包括小细胞肺癌和结直肠癌, 结合基础实验, 宣白承气汤具有同时治疗肺和肠的作用^[33], 推测 CASP3、TP53 和 PTGS2 具有双向调节“肺 – 肠”轴的功能。通过调节肺部菌群和肠道菌群来治疗重症肺炎还需要进一步的实验验证。在剔除外不相关信号通路后, 我们发现宣白承气汤治疗重症肺炎也与 p53 信号通路和 PI3K/AKT 信号通路有关。此外, GO 功能分析表明, 宣白承气汤治疗重症肺炎主要涉及药物应答、外源刺激应答、RNA 聚合酶 II 启动子转录正调控、信号转导、凋亡过程、基因表达正调控、凋亡过程负调控、转录正调控、DNA 模板化、RNA 聚合酶 II 启动子转录的负调控和 RNA 聚合酶 II 启动子转录的调控, 提示宣白承气汤可能在重症肺炎的炎症反应、细胞凋亡、免疫反应等病理过程中发挥重要作用。

四、结论

本研究通过网络药理学和分子对接发现, 宣白承气汤通过 CASP3、TP53、PTGS2 等关键靶基因调控炎症反应, 抑制细胞凋亡, 激活免疫应答, 从而治疗重症肺炎。本研究不仅为开发预防和治疗重症肺炎

的天然疗法提供了新的见解，还为从中药中发现潜在的活性化合物提供了一种可行的方法。但本研究存在一定的局限性，且受数据库的影响。此外，本研究确定的作用机制还需要通过实验研究进一步分析和验证。我们将进一步利用分子生物学方法研究宣白承气汤治疗重症肺炎的作用及分子机制，并开展随机临床试验，确定宣白承气汤治疗重症肺炎的有效性。

利益冲突

作者声明，在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 罗成, 叶远航, 盛国光, 等. 中医药治疗重症肺炎的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2023, 32(5): 929–932.
- [2] 罗成, 叶远航, 郑岚, 等. 中医药基于“肺 – 肠”轴调节肠道菌群治疗重症肺炎机制的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(6): 33–36.
- [3] Lenz H, Norby G O, Dahl V, et al. Five-year mortality in patients treated for severe community-acquired pneumonia – a retrospective study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(4): 418–426.
- [4] Qu J, Zhang J, Chen Y, et al. Aetiology of severe community acquired pneumonia in adults identified by combined detection methods: a multi-centre prospective study in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 556–566.
- [5] Yang R, Yang H, Wei J, et al. Mechanisms Underlying the Effects of Lianhua Qingwen on Sepsis-Induced Acute Lung Injury: A Network Pharmacology Approach[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 717652.
- [6] 罗成, 叶远航, 姜成, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨宣白承气汤治疗急性肺损伤的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4329–4337.
- [7] UniProt: a worldwide hub of protein knowledge[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D506–D515.
- [8] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54: 1–30.
- [9] Zhou Y, Zhang Y, Lian X, et al. Therapeutic target database update 2022: facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(D1): D1398–D1407.
- [10] Amberger J S, Bocchini C A, Scott A F, et al. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype–gene relationships[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D1038–D1043.
- [11] Pinero J, Ramirez-Anguita J M, Sauch-Pitarch J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(D1): D845–D855.
- [12] Wishart D S, Feunang Y D, Guo A C, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1): D1074–D1082.
- [13] Otasek D, Morris J H, Boucas J, et al. Cytoscape Automation: empowering workflow-based network analysis[J]. Genome Biol, 2019, 20(1): 185.
- [14] Szklarczyk D, Gable A L, Nastou K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1): D605–D612.
- [15] Sherman B T, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional

- annotation of gene lists (2021 update)[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W216–W221.
- [16] 罗成, 宁博, 张馨月, 等. 重症肺炎与信号通路的关系及中药调控进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(8): 294–302.
- [17] Zhang D, Li S, Wang N, et al. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 301.
- [18] 王知兵, 于克静, 刘倩倩, 等. 加味宣白承气汤辅助治疗重症创伤呼吸机相关性肺炎痰热壅肺证患者 30 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(03): 269–274.
- [19] 何金波, 毛峥嵘, 宋鹏阳. 加味宣白承气汤治疗重症肺炎合并急性胃肠损伤的临床研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(02): 103–108.
- [20] 俞荣明, 胡爱浩. 宣白承气汤治疗对重症肺炎患者 CRP、TNF- α 、IgG、IL-6 及中医证候积分的影响 [J]. *四川中医*, 2021, 39(11): 96–99.
- [21] Khan Z, Nath N, Rauf A, et al. Multifunctional roles and pharmacological potential of beta-sitosterol: Emerging evidence toward clinical applications[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110117.
- [22] Yang L, Yao Y, Yong L, et al. Dopamine D(1) receptor agonists inhibit lung metastasis of breast cancer reducing cancer stemness[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 172499.
- [23] Bakrim S, Benkhaira N, Bourais I, et al. Health Benefits and Pharmacological Properties of Stigmasterol[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10).
- [24] Zhang X, Wang J, Zhu L, et al. Advances in Stigmasterol on its anti-tumor effect and mechanism of action[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1101289.
- [25] Safdarpour S, Eftekhari Z, Eidi A, et al. Encapsulated saponin by ferritin nanoparticles attenuates the murine pneumococcal pneumonia[J]. *Microb Pathog*, 2022, 172: 105731.
- [26] Eskandari E, Eaves C J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis[J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(6).
- [27] Kuo W T, Shen L, Zuo L, et al. Inflammation-induced Occludin Downregulation Limits Epithelial Apoptosis by Suppressing Caspase-3 Expression[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1323–1337.
- [28] Komatsu R, Okazaki T, Ebihara S, et al. Aspiration pneumonia induces muscle atrophy in the respiratory, skeletal, and swallowing systems[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(4): 643–653.
- [29] Gou X, Xu W, Liu Y, et al. IL-6 Prevents Lung Macrophage Death and Lung Inflammation Injury by Inhibiting GSDME- and GSDMD-Mediated Pyroptosis during Pneumococcal Pneumosepsis[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(2): e204921.
- [30] Munoz-Fontela C, Mandinova A, Aaronson S A, et al. Emerging roles of p53 and other tumour-suppressor genes in immune regulation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(12): 741–750.
- [31] Levine A J. P53 and The Immune Response: 40 Years of Exploration—A Plan for the Future[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2).
- [32] Harford J B, Kim S S, Pirollo K F, et al. TP53 Gene Therapy as a Potential Treatment for Patients with COVID-19[J]. *Viruses*, 2022, 14(4).
- [33] Mu S, Zhang J, Du S, et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of Xuanbai Chengqi decoction in septic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113534.