

# 银黄口服液抗呼吸道感染的化合物空间分布分析

许小良

普宁市妇幼保健计划生育服务中心药库 广东 普宁 515300

**【摘要】目的：**从网络药理学的角度探究银黄口服液的抗呼吸道感染产生的作用机制。**方法：**利用分子对接和网络分析的方式，研究银黄口服液当中所包含不同化合物的化学空间分布情况以及相关靶标间相互作用情况。**结果：**不同化合物的化学空间分布结果显示，银黄口服液当中的大部分化合物均具有较强的类药性；生物网络分析结果显示，银黄口服液产生的抗呼吸道感染机制可能与靶向炎症反应当中的相关酶存在相关性。**结论：**银黄口服液的化合物成分具有多样化的特点，其可以作用于呼吸道感染疾病中的多个靶点，其产生的抗感染机制可能是通过作用于去整合素-金属蛋白酶8从而参与机体的炎症免疫应答。

**【关键词】**网络药理学；银黄口服液；抗呼吸道感染；作用机制；类药五原则；炎症免疫应答

**【中图分类号】**R183.3

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**2096-1685(2021)42-62-02

呼吸道感染作为临床中常见的感染类型疾病，根据其发病位置的不同，主要包括上呼吸道感染和下呼吸道感染<sup>[1-2]</sup>。临床中，针对呼吸道感染的治疗主要以药物治疗为主，常见的药物包括布地纳德、阿奇霉素、左氧氟沙星以及利巴韦林等，但患者治疗后的不良反应发生率也相对较高，且存在耐药性问题<sup>[3-4]</sup>。近年来，大量研究学者针对中药复方制剂在呼吸道感染疾病治疗中应用效果进行了研究，并发挥出较好的治疗效果<sup>[5]</sup>。银黄口服液作为一种用于治疗上呼吸道感染的现代化中药，可以有效改善上呼吸道感染患者的临床症状，但其作用机制却尚不明确。基于此，本研究针对银黄口服液在呼吸道感染疾病中所发挥出的抗呼吸道感染作用机制进行了分析，现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

银黄口服液中的主要成分为金银花和黄芩，因此本研究于北京大学化学与工程学院内的中药数据信息库 CHDD 以及 Beilstein 数据库当中对两种药材进行检索，同时得出了共计 222 种结构不同的化合物，并从 SciFinder 数据库当中获得了化合物的主要分子结构，使用 Discovery Studio 3.5 软件对分子进行加氢和构象优化<sup>[6]</sup>。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 化学空间分布及主成分分析方法

使用 Discovery Studio 3.5 软件当中的 General propose 模块针对银黄口服液当中所含每个分子的分子描述符进行计算，本研究所选取化合物的分子描述符包括分子结构信息描述符和空间结构信息描述符，见表 1。

Table1 molecular descriptors of compounds

Category	Molecular descriptor
Molecular structure information descriptor	Molecular weight
	Number of Hbond Acceptors
	Number of Rings
	Number of Aromatic Rings
Spatial structure information descriptor	Spatial structure information descriptor
	ALog P
Fat water distribution coefficient	ALog P

使用软件中的模块将所有分子描述符均在工作站 IBM IntellistationZ pro 上进行计算，并根据 Lipinski<sup>[7]</sup> 提出的“类药五原则”针对所选取化合物的类药性进行分析，于数据库内收集不同的炎症以及病毒感染类疾病治疗药物作为对照，分别选取 8 个

描述符进行主成分分析，包括 ALog P、FPSA 和分子结构信息描述符中的 6 个描述符。

#### 1.2.2 银黄口服液的作用靶点筛选方法

本研究共计选取了 20 个与炎症以及病毒感染相关的药物作用靶点，并从数据库中下载出其对应的复合物晶体结构，将相关数据导入 Discovery Studio 3.5 软件内，针对所有的靶蛋白结构进行配体、水、金属离子等清除，同时进行加氢加力场等修饰。将化合物以及修饰过的靶蛋白分别导入 Autodock4.0 软件，采取分子对接的方式进行计算，并将蛋白晶体结构当中原配体的中心坐标作为活性位点的中心坐标，活性位点是一个由边长均为 40 格点而组成的正立方体，各维度中的两相邻格点之间的距离均为 0.375，利用 Lamarckian genetic algorithm 算法实现小分子在蛋白质配体当中活性位点的优化。其中，化合物与靶点之间的对接得分超过 5 分且高于原配体得分则判断该靶点可以对化合物产生作用，以此来判断银黄口服液的抗呼吸道感染作用机制，并使用 Cytoscape 软件对靶向网络图进行绘制。

## 2 结果

### 2.1 银黄口服液的化学空间分布及主成分分析结果

根据“类药五原则”中的相关内容，针对口服药物的描述必须满足分子量低于 500，氢键给体数目小于 5，氢键受体数目小于 10 且 ALog P 小于 5，一旦不符合上述标准，则会导致药物的溶解性以及药物的肠道吸收能力受到限制。通过对银黄口服液所含成分的分子描述符统计分析，发现银黄口服液所含的成分当中，发现其分子量（Molecular weight）的平均值为 518.8，中位数为 453.8，氢键给体数目（Number of Hbond Donors）的平均值和中位数分别为 7.2 和 5.0，氢键受体数目（Number of Hbond Acceptors）的平均值和中位数分别为 11.0 和 5.0，脂水分配系数（ALog P）的平均值和中位数分别为 1.2 和 0.8，见表 2。其中，大部分分子描述符均未能满足“类药五原则”，可能是因为银黄口服液中大量的黄芩苷等苷类成分所导致。

从银黄口服液当中的分子化合物与所收集药物的主成分分析结果来看，3 个主成分分析的累计方差解释度为 0.861，表示 3 个主成分均对主体成分产生了较好的解释作用。

### 2.2 银黄口服液的作用靶点筛选结果

本研究选取了多个炎症以及感染类的靶点信息并将对接得分超过 5 分的对接数据，使用 Cytoscape 软件绘制了药物靶向网络图，并使用 Network Analyzer 插件针对网络的整体特征进行分析，结果发现其中共包括网络节点 92 个，网络边数、中心度和密度分别为 166、0.139 和 0.040，而最短路径数则为 8372。通过绘制银

黄口服液作用靶点的网络图,发现 31 个作用靶点当中,共计 29 个靶点可以与银黄口服液中的化合物产生作用,其中有效的作用化合物网络节点度超过 10 的靶点共计 4 个,分别为去整合素 - 金属蛋白酶 8、巨噬细胞游走抑制因子、腺苷激酶以及半胱氨酸蛋白酶 -1,其中以去整合素 - 金属蛋白酶 8 作用的化合物数量最多为 13 个。

Table 2 statistical analysis results of molecular descriptors

Molecular descriptor	maximum	minimum	average	The median
Molecular weight	1395.2	85.2	518.8	453.8
Number of Hbond Acceptors	48.2	1.2	7.5	5.0
Number of Rings	31.5	0.0	11.0	5.0
Number of Aromatic Rings	18.8	0.0	7.2	5.0
ALog P	11.5	0.0	3.9	3.1
	4.3	0.0	1.2	1.0
	915.4	60.4	335.2	281.6
	1281.6	105.3	492.7	422.4
	511.4	0.0	172.8	165.1
	0.9	0.0	0.5	0.5
	1652.8	0.0	720.4	633.9
	774.3	0.0	281.4	260.3
	0.9	0.0	0.5	0.5
	1358.6	220.3	628.3	570.4
ALog P	13.8	-3.5	1.2	0.8

### 3 讨论

呼吸道感染作为临床中发病率较高的感染性疾病,上呼吸道感染主要指鼻腔至喉部之间的急性炎症总称,临床中约有 90% 以上的上呼吸道感染是由病毒引发,可见于任何季节,任何年龄阶段均可发病,可通过含有病毒的飞沫、雾滴或长期使用而被污染的用具传播。龚宝先<sup>[6]</sup>在相关研究中指出,呼吸道感染是儿科常见的疾病类型,其不仅病情容易反复发作,影响了患儿的生活质量,同时也对患儿的健康发育以及智力成长等产生了巨大的影响,不利于患儿的身心健康全面发展。随着近年来临床治疗水平的不断提高,临床中针对呼吸感染的临床治疗研究也日益增多,鲍亮等人<sup>[7]</sup>表示,药物治疗是治疗呼吸道感染的主要途径,常见的药物包括炎琥宁、利巴韦林等,但上述药物均会导致患者在治疗后出现不良反应,不利于提高临床治疗效果。网络药理学作为一种有效的药物分析模式,主要是将药物作用网络和生物网络进行有效整合,以此来实现对药物在特定网络中与相关节点以及模块所产生的相互作用关系,为药物与机体作用的关系分析产生了积极的影响。近年来,部分研究学者发现由于中药的成分较为复杂,因此采取网络药理学分析的方式将为药物的复杂机制进行全面预

测和分析,为药物的作用靶点寻找提供了有效的指导。

银黄口服液是一种中药制剂,其具有清热解毒、消炎的主要功效,主要被应用于上呼吸道感染疾病的治疗中,并发挥出了较好的治疗效果。银黄口服液的主要成分包括金银花、连翘、黄芩、丁香叶等。其中金银花和连翘具有疏风透表、清热解毒的功效,黄芩具有清泻肺热的功效,而丁香叶具有祛风湿、止头痛的功效,在药物的联合作用下,可以发挥出较好的疏风散热、清泻肺火效果。然而,由于银黄口服液属于中成药,因此其作用机制尚未明确,且针对银黄口服液的相关研究相对较少,阻碍了其在临床中的广泛应用和推广。本文主要以网络药理学分析法为基础,针对银黄口服液的作用机制进行了系统性的分析和研究。通过本研究对银黄口服液的抗呼吸道感染作用机制分析,发现不同化合物的化学空间分布结果显示,银黄口服液当中的大部分化合物均具有较强的类药性,31 个作用靶点当中,共计 29 个靶点可以与银黄口服液中的化合物产生作用,其中有效的作用化合物网络节点度超过 10 的靶点共计 4 个,分别为去整合素 - 金属蛋白酶 8、巨噬细胞游走抑制因子、腺苷激酶以及半胱氨酸蛋白酶 -1;生物网络分析结果显示,银黄口服液产生的抗呼吸道感染机制可能与靶向炎症反应当中的相关酶存在相关性。目前,国内外针对银黄口服液抗呼吸道感染机制的研究相对较少,且尚无研究从网络药理学的角度针对其进行了分析,而通过本研究的分析将进一步明确银黄口服液的作用机制,具有一定的创新性。综上所述,银黄口服液的化合物成分具有多样化的特点,可以作用于呼吸道感染疾病中的多个靶点,产生的抗感染机制可能是通过作用于去整合素 - 金属蛋白酶 8 从而参与机体的炎症免疫应答。

### 参考文献

- [1] 杨爱英,杨俊红,肖雪娜,等.阿奇霉素与头孢呋辛治疗儿童呼吸道感染疗效比较[J].中国药师,2016,19(1):112-114.
  - [2] 毛国庆.免疫调节方法治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效分析[J].中国药物与临床,2016,16(7):1062-1064.
  - [3] 尹丽明,陈红华,冯晓英.细菌溶解产物联合布地奈德治疗儿童反复呼吸道感染支气管炎的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(8):1273-1277.
  - [4] 黄汉琮,杨晓蕊,曾林祥,等.阿奇霉素与左氧氟沙星治疗社区获得性下呼吸道感染疗效对比观察[J].中华医院感染学杂志,2016,26(16):3685-3687.
  - [5] 朱雯雯,余洋,彭芝萍.柴黄颗粒治疗小儿反复呼吸道感染疗效及对免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(32):3587-3589.
  - [6] 龚宝先.维生素 D 在反复呼吸道感染患儿治疗中的应用效果及机制[J].实用临床医药杂志,2016,20(11):205-206.
  - [7] 鲍亮,吴南海,员菡子,等.炎琥宁与利巴韦林治疗小儿重症上呼吸道感染效果对比观察[J].人民军医,2016,18(6):587-588.
- (上接第 33 页)
- [J].实用心脑血管病杂志,2019,27(11):69-72.
  - [8] 王文斌,马俊蓉,郭子泉.硬通道术较开颅术对脑出血临床治疗效果及对炎症因子水平和应激指标的影响[J].中南医学科学杂志,2019,47(4):429-432.
  - [9] 崔健,王钢,温大平,等.神经导航引导下硬通道多靶点与开颅血肿清除术治疗基底节区高血压脑出血的临床疗效及预后分析[J].立体定向和功能性神经外科杂志,2019,32(3):163-167.
  - [10] 肖涛,万娟,蒋文武.幕上高血压脑出血患者神经内镜微创手术与开颅手术的疗效对比研究[J].中国脑血管病杂志,2019,16(9):456-460.