DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.030

基于三维定量构效关系、分子对接与实验验证对细辛中抗气道炎症成分的虚拟筛选

李佳颖[1,2],黄慧学[1],李君[3],邓芳[1,2],窦潞娜[1],梁晓[1,2]
(1.桂林医科大学药学院,广西 桂林 541199;2.广西药物分子发现与成药性优化重点实验室,广西 桂林 541199;
3. 长沙医学院药学院,湖南 长沙 410219)

摘要:目的 基于三维定量构效关系(three-dimensional quantitative structure-activity relationships,3D-QSAR)、分子对接和细胞实验,研究细辛中潜在抑制核转录因子κB(nuclear factor-kappaB,NF-κB)的抗炎活性成分。方法 使用Discovery Studio软件构建基于NF-κB的最佳3D-QSAR模型,虚拟筛选细辛中潜在活性成分,并预测其药动学性质;随后采用AutoDock Vina软件进行分子对接评判潜在活性成分与NF-κB通路靶点的结合能力;建立BEAS-2B细胞模型,采用体外酶联免疫吸附试验验证所选活性成分的抗炎效果。结果 3D-QSAR模型与ADMET预测共筛选出细辛中细辛脂素、芝麻脂素等5种活性成分;分子对接结果显示所得活性成分与NF-κB蛋白均具有较好的亲和力。体外细胞实验表明所选成分细辛脂素、芝麻脂素具有显著抗炎效果。结论 基于3D-QSAR模型、分子对接和体外实验技术可有效挖掘细辛中NF-κB抑制成分,揭示其药效物质基础。

关键词:3D-QSAR;分子对接;细辛;核转录因子κB;支气管哮喘
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0160-10

Virtual Screening of Anti-Airway Inflammatory Components in Xixin(Asari Radix et Rhizoma) Based on 3D-QSAR, Molecular Docking and Experimental Validation

LI Jiaying[1,2], HUANG Huixue[1], LI Jun[3], DENG Fang[1,2], DOU Luna[1], LIANG Xiao[1,2]
(1. Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi, China;
2. Guangxi Key Laboratory of Drug Discovery and Optimization, Guilin 541199, Guangxi, China;
3. Changsha Medical University, Changsha 410219, Hunan, China)

Abstract: *Objective* To identify the potential anti-inflammatory active components in Xixin(Asari Radix et Rhizoma) that inhibit nuclear factor-kappa B(NF-κB) using three-dimensional quantitative structure-activity relationship(3D-QSAR), molecular docking and cell experiments. *Method* Discovery Studio software was employed to construct an optimal 3D-QSAR model based on NF-κB for virtual screening of potential active ingredients in Xixin(Asari Radix et Rhizoma) and to predict their pharmacokinetic(ADMET) properties. Subsequently, AutoDock Vina software was utilized for molecular docking to evaluate the binding affinity of the potential active ingredients with NF-κB pathway targets. A BEAS-2B cell model was established, and in vitro enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was performed to verify the anti-inflammatory effects of the selected components. *Results* The 3D-QSAR model and ADMET prediction collectively identified five active compounds, including asarinin and sesamin from Xixin(Asari Radix et Rhizoma). Molecular docking results demonstrated that these active compounds exhibited good binding affinity with the NF-κB protein. In vitro cell experiments confirmed that asarinin and sesamin possessed significant anti-inflammatory effects. *Conclusion* The integration of 3D-QSAR modeling, molecular docking and in vitro experimental techniques effectively facilitates the discovery of NF-κB inhibitory components in Xixin(Asari Radix et Rhizoma) and elucidates their pharmacodynamic material basis.

Keywords: 3D-QSAR; molecular docking; Xixin(Asari Radix et Rhizoma); nuclear factor-kappa B; bronchial asthma

基金项目:国家自然科学基金项目(82160778);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2021KY0513)
作者简介:李佳颖(1997-),女,广西桂林人,硕士在读,研究方向:中药方剂物质基础与配伍。
通讯作者:梁晓(1981-),男,河南南阳人,讲师,博士,研究方向:中医经典名方物质基础与方剂配伍。E-mail:liangxiao5680@163.com。

支气管哮喘(Bronchial asthma,BA)简称哮喘,是由多种因素引起的慢性气道炎性疾病。其发病机制包括气道炎症、气道高反应性和气道重塑等,其中气道炎症是基础,气道高反应性是特征[1]。BA治疗困难的主要原因在于炎症细胞浸润以及气道管壁结构的改变[2]。细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropordes* Fr. Schmidt var. *Mandshuricum*(Maxim)Kitag、汉城细辛 *Asarum sreboldii* Miq. var. Seoulense Nakai 或 *Asarum sreboldii* Miq. 的干燥根和根茎,有祛风散寒,通窍止痛,温肺化饮之功效[3]。细辛常配伍用于治疗哮喘的中药方剂,如《伤寒论》中的麻黄附子细辛汤[4]。研究发现,麻黄附子细辛汤用于过敏性支气管炎、支气管哮喘,有助于降低气道高反应,减轻气道的慢性炎症[5]。细辛单用能松弛气管平滑肌,止咳平喘、镇痛抗炎[6-7],但是细辛具有一定毒性[8],常配伍使用。目前,细辛的物质基础和作用机制研究尚未完全明确。

核转录因子 κB(nuclear factor - kappaB,NF - κB)是应对炎症过程与应对损伤或感染免疫过程的主要调节因子,NF - κB 信号通路是炎症、免疫反应过程较为重要的信号通路[9]。NF - κB 信号通路根据激活方式分为经典途径与非经典途径[10]。研究表明,通过调节 NF - κB 信号通路经典途径,能够特异性调控炎症反应、减少炎症因子的产生、降低氧化应激水平从而阻止细胞凋亡与自噬、进行气道重塑进而减缓哮喘的发病进程[11]。因此,筛选靶向调控 NF - κB 信号通路的活性成分,可为 BA 治疗药物的开发提供理论依据。

定量构效关系研究化合物活性与其分子结构、理化性质间的相关关系,是计算机辅助药物设计的重要组成部分[12]。三维定量构效关系(three - dimensional quantitative structure - activity relationships,3D - QSAR)通过引入分子三维结构信息,研究药物与受体间的相互作用、建立药效活性与其分子结构之间的定量构效关系,其通过分析已知活性化合物的结构和活性数据,生成可以预测未知化合物活性的药效团模型,虚拟筛选未知化合物,从而快速高效地挖掘活性化合物[13-14]。分子对接是通过在受体(生物大分子)和配体(药物)间建模,预测二者之间对接位点、计算其结合模式及亲和力的一种理论模拟方法,广泛应用于筛选药物有效成分、发现药物的作用靶点以及探索药物的作用机制[15]。

本研究以 NF - κB 信号通路为切入点,综合运用 3D - QSAR 模型、分子对接与实验验证的方法,系统性地挖掘细辛中具备 NF - κB 抑制活性的化合物成分。基于分子层面的深入研究,揭示细辛治疗 BA 的物质作用基础与潜在机制,旨在为中药现代化开发及临床合理用药提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

倒置生物显微镜(重庆重光实业有限公司 COIC,DSZ2000X);三气培养箱(Esco Lifesciences,CCL - 170T - 8);生物安全柜(西班泰克净化设备苏州有限公司,BSC - 13000 Ⅱ A2);酶标仪(Thermo Multiskan FC,1410101)。

1.2 细胞株

人支气管上皮细胞株 BEAS - 2B(大连美仑生物技术有限公司,PWE - HU120)。

1.3 材料

DMEM 培养基(Gibco,C11995500BT);胎牛血清(OriCell,FBSAD - 01011 - 500);胰蛋白酶 - EDTA 消化液(0.25%)不含酚红(Solarbio,T1300);10 × PBS 缓冲液(Solarbio,P1020);DMSO 二甲基亚砜(细胞培养级)(Solarbio,D8371);人白细胞介素 - 1β(IL - 1β)酶联免疫吸附测定试剂盒(Elabscience,E - EL - H0149);人肿瘤坏死因子 α(TNF - α)酶联免疫吸附测定试剂盒(Elabscience,E - EL - H0109);QuicKey Pro - 人白细胞介素 - 6(IL - 6)酶联免疫吸附测定试剂盒(Elabscience,E - OSEL - H0001);CCK - 8 细胞增殖检测试剂盒(UElandy,C6005M);脂多糖(Sigma,L2880);细辛脂素,≥98%(上海麦克林生化科技股份有限公司,A861225);芝麻脂素,98%(上海麦克林生化科技股份有限公司,S890228)。

1.4 数据库与软件

ChEMBL 数据库(https://www.ebi.ac.uk/chembl/visualise);中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine system pharmacology analysis platform,TCMSP,http://tcmspw.com/tcmsp.php);PDB 数据库(https://www.rcsb.org/);POCASA 1.1(https://g6altair.sci.hokudai.ac.jp/g6/service/pocasa);Discovery Studio 2019 client(BIOVIA,Franch);AutoDocktools v1.5.6(Scripps,USA);AutoDock Vina 1.1.2(Scripps,USA);PyMOL 3.2.0(Schrodinger,USA);GraphPad Prism 9.5(GraphPad Software,USA)。

2 实验方法

2.1 训练集与测试集的建立

从 ChEMBL 数据库收集已报道的 37 个 NF - κB 抑制剂作为训练集和测试集。抑制剂的生物活性以半抑制浓度(half inhibitory concentration,IC_{50})值表示,活性跨度至少为 3 个数量级且结构具有多样性。随机选取 25 个化合物组成训练集(图1),12 个化合物组成测试集(图2)。

2.2 3D - QSAR 模型的建立

将 25 个训练集分子三维结构导入 Discovery Studio(DS)中,采用 Hypogen 算法建立具有活性预测能力的 3D - QSAR 模型[16]。使用 Pharmacophore Generation Protocol 模块,根据训练集分子的结构特征,选择药效团元素,包括疏水中心(hydrophobic,HYD)、氢键受体(hydrogen - bond acceptor,HBA)、氢键供体(hydrogen - bond donor,HBD)、正电离子中心(pos_ionizable,PI)及芳香环中心(ring aromatic,RA)等,结果产生 10 个得分最高的 3D - QSAR 模型。通过 3D - QSAR 模型的相关系数(correlation coefficient)、均方根偏差(root mean squared deviation,RMSD)、零成本(null cost)、总成本(total cost)、成本差异(Δcost = null cost - total cost)值选择最佳模型。采用测试集和 Fisher 随机法来协同验证药效团的可靠性。使用验证过的 3D - QSAR 模型筛选具有活性的化学成分。

2.3 虚拟筛选和 ADMET 预测

在 TCMSP 数据库中以“细辛”为关键词进行检索,结合文献资料[17],共获得细辛中 177 个化学成分。使用 DS 软件中 Search,Screen and Profile 模块对 177 个化学成分进行筛选,得到潜在活性成分;再使用 ADMET descriptors 模块进行药动学

的吸收、分布、代谢、排泄和毒性(absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity, ADMET)预测,筛选出符合类药性规则的活性成分[18]。

2.4 分子对接

采用半柔性对接策略进行分子对接,剖析药物活性分子与受体靶蛋白间的结合能力和结合构象。依据文献资料[19],选取 PDB 数据库中收录的 NF-κB p65(RelA)蛋白(编号:3QXY,分辨率:2.09 Å)为靶蛋白。Pymol 软件进行靶蛋白预处理,AutoDocktools 软件对活性分子和靶蛋白进行加氢并计算电荷等。基于PDB数据库提供的蛋白-配体结构信息确定分

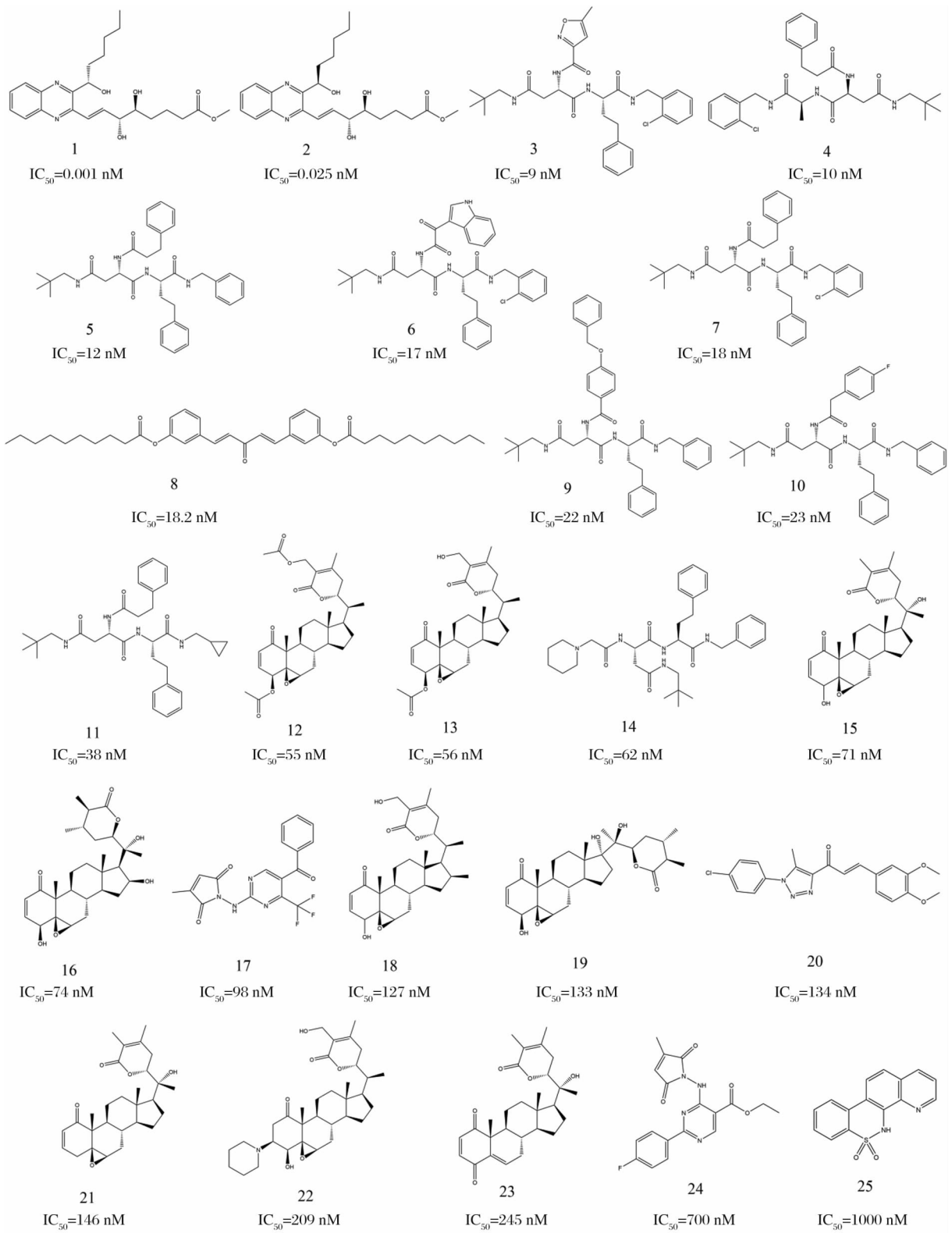


图 1 25 个训练集化合物结构及其 IC_{50} 值

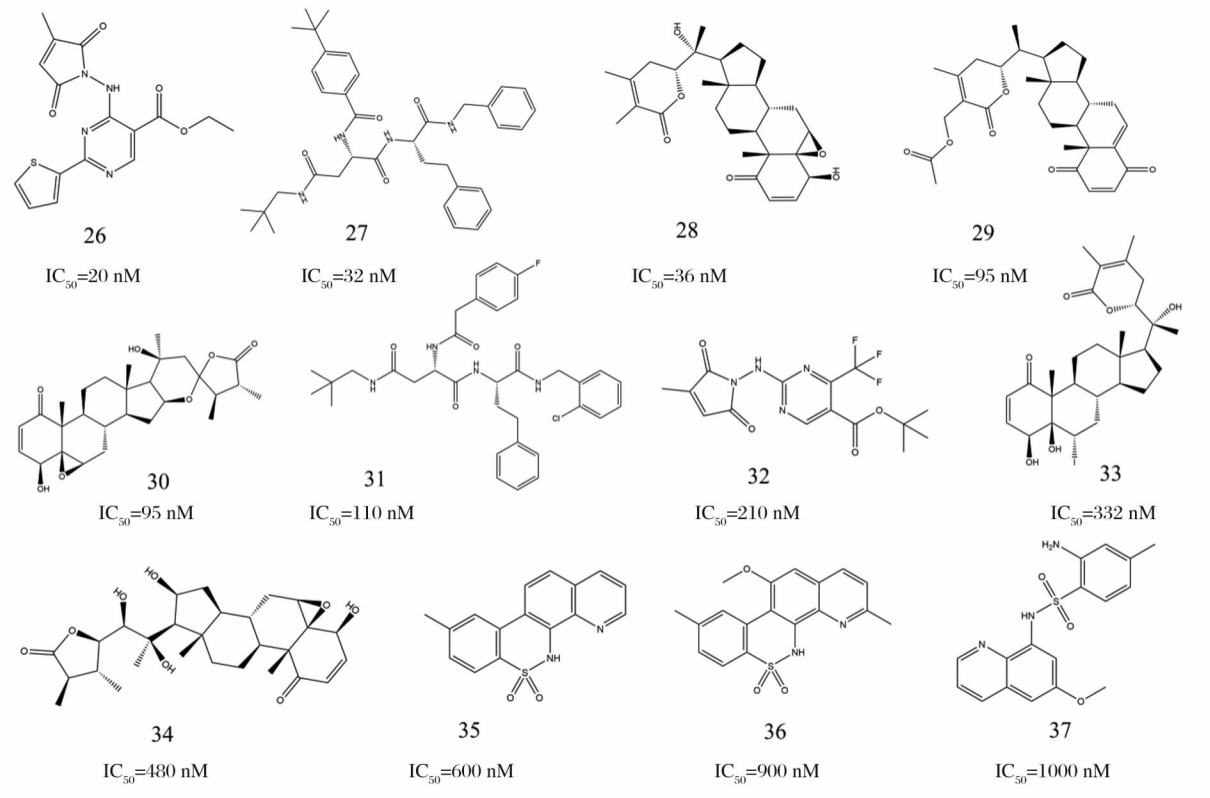


图 2 12 个测试集化合物结构及其 IC_{50} 值

子活性位点。AutoDock Vina 软件进行分子对接,以结合能大小评估结合活性。DS 软件进行可视化分析,探究结合模式。

2.5 体外抗炎活性验证

2.5.1 CCK－8 法筛选最佳作用浓度 将 BEAS－2B 细胞置 DMEM 的培养基中,于 37 ℃,5% CO_2 培养箱内进行培养。待 BEAS－2B 细胞融合度达到 80% 以上时,参考文献[20－22],分别用不同浓度的细辛脂素(5、10、20、30、40 μM)、芝麻脂素(5、10、20、30、40 μM)处理 BEAS－2B 细胞 24、48 h,以未处理的细胞作为对照组,CCK8 检测细胞活力,评估药物对 BEAS－2B 细胞的毒性。

将 BEAS－2B 细胞暴露于 1 μg/mL 脂多糖(Lipopolysaccharide,LPS)中培养 24 h 诱导炎症模型,分别加入相应浓度的不同药物处理 24 h,CCK8 检测细胞活力,筛选最佳作用剂量。

2.5.2 ELISA 检测各组细胞 IL－1β、TNF－α、IL－6、IFN－γ 浓度 将 BEAS－2B 细胞分为空白对照组、LPS 模型组、LPS＋细辛脂素组、LPS＋芝麻脂素组。各组细胞于 1 μg/mL LPS 培养 24 h 后,加入各组药物继续培养 24 h。收集各组细胞上清培养液,ELISA 法检测上清液中 IL－1β、TNF－α、IL－6 的含量。

2.5.3 统计分析 采用 GraphPad Prism 9.5 软件进行统计分析,实验结果以平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 事后检验,$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 3D－QSAR 模型的建立

本研究采用 DS 软件通过 Hypogen 算法构建了具有活性预测能力的药效团模型,得到 10 个具有预测 NF－κB 抑制活性药效团模型(表 1)。这些药效团模型的特征包括疏水中心、氢键受体、氢键供体,Δcost 均大于 60,表明 10 个药效团模型具有较高的可信度。在这些药效团模型当中,由 3 个氢键受体、1 个疏水中心特征元素组成的 1 号药效团模型,Δcost 值最大,为 601.57;相关系数值最大,为 0.902 763;均方根(root mean square,RMS)值最小,为最优药效团模型(插页XXXI图 3)。为评估药效团的预测精度,25 个训练集化合物根据药效活性划分为 3 个等级,分别为高活性(0 ~ 100 nmol · L^{-1},＋ ＋ ＋)、中活性(100 ~ 500 nmol · L^{-1},＋ ＋)和低活性(500 ~ 1000 nmol · L^{-1},＋)。由训练集 25 个化合物的药效活性实际值和基于 1 号药效团模型的药效活性预测值可知(表 2),16 个高活性化合物和 2 个低活性化合物均被准确预测,表明该药效团模型具有较好的预测能力,预测结果可信。

3.2 3D－QSAR 模型的验证

3.2.1 测试集方法验证 测试集中 12 个化合物的实际值和基于最优药效团模型的预测值数据中 5 个高活性化合物与 3 个低活性化合物均被准确预测,4 个中等活性化合物中仅 1 个化合物未被准确预测,准确率 91.67%(表 3)。训练集化合物预测值与实际值的 R^2 为 0.908 39,测试集化合物的预测值与实际值的 R^2 为 0.835 4,这表明了最优药效团模型的可信度和可靠性(插页XXXI图 4)。

3.2.2 Fisher 随机验证 使用 Fisher 随机法协同验证药效团模型的可靠性[23]。该方法基于训练集化合物的结构和活性之间随机相关性,生成 19 个随机假设,这些随机假设使用与训练集药效团相同的特征和参数。如果所有随机假设的成本均高

于训练集药效团模型的成本，则具有统计学意义。结果显示（插页XXX图5），在95%的置信区间水平下，通过Hypogen算法构建的3D-QSAR模型相较于Fisher随机法生成的药效团，具有更低的药效团总成本值（Pharmacophore Cost Values）。这进一步表明3D-QSAR模型在统计学上是可靠的。

表1 10个药效团模型参数

模型编号	总成本	成本差异	均方根值	相关系数	特征元素
1	265.341	601.570	2.600 7	0.902 763	HBA、HBA、HBA、HYD
2	300.074	566.837	2.899 4	0.877 515	HBA、HBA、HBD、HYD
3	301.979	564.932	2.927 1	0.874 975	HBA、HBD、HYD、HYD、HYD
4	319.301	547.613	3.069 3	0.861 539	HBA、HBA、HBD、HYD
5	330.664	536.247	3.150 4	0.853 497	HBA、HBA、HBA、HYD
6	332.751	534.161	3.167 5	0.851 762	HBA、HBD、HBD、HYD
7	335.664	531.247	3.183 7	0.850 119	HBA、HBA、HBA、HYD
8	340.614	526.297	3.206 1	0.847 843	HBA、HBA、HYD、HYD
9	342.974	523.937	3.249 8	0.843 224	HBA、HBD、HYD、HYD、HYD
10	345.784	521.127	3.195 8	0.849 086	HBA、HBA、HBA、HYD

表2 基于1号药效团模型的训练集化合物的实际值与预测值

化合物编号	匹配值	实际值 IC_{50}/（nmol·L^{-1}）	预测值 IC_{50}/（nmol·L^{-1}）	实际值（活性）	预测值（活性）
1	10.254 63	0.001	0.007	+++	+++
2	9.859 74	0.025	0.035	+++	+++
3	6.933 37	9	15.074	+++	+++
4	7.053 65	10	11.427	+++	+++
5	7.027 66	12	12.132	+++	+++
6	6.810 18	17	20.018	+++	+++
7	6.943 87	18	14.714	+++	+++
8	6.946 14	18.2	14.637	+++	+++
9	7.158 08	22	8.985	+++	+++
10	7.108 96	23	10.061	+++	+++
11	6.450 34	38	45.842	+++	+++
12	6.409 82	55	50.325	+++	+++
13	6.321 47	56	61.679	+++	+++
14	7.102 51	62	10.211	+++	+++
15	6.236 83	71	74.949	+++	+++
16	6.287 58	74	66.683	+++	+++
17	5.513 59	98	396.284	+++	++
18	6.384 36	127	53.364	++	+++
19	6.543 23	133	37.015	++	+++
20	5.550 54	134	363.968	++	++
21	5.205 68	146	805.239	++	+
22	5.843 25	209	185.502	++	++
23	5.203 67	245	808.974	++	+
24	5.240 68	700	742.885	+	+
25	5.203 94	1000	808.471	+	+

注：“+++”表示高活性（0~100 nmol·L^{-1}）；“++”表示中活性（100~500 nmol·L^{-1}）；“+”表示低活性（500~1000 nmol·L^{-1}）。

3.3 虚拟筛选与ADMET预测

使用构建的最优药效团模型筛选177个细辛化学成分并预测其对NF-κB抑制活性，筛选得到9个具有潜在NF-κB抑制活性的化学成分并预测出其IC_{50}值（表4）。

表3 基于1药效团模型的测试集化合物的实际值与预测值

化合物编号	匹配值	IC_{50}/（nmol·L^{-1}）		I活性	
		实际值	预测值	实际值	预测值
1	6.997 22	20	13.013	+++	+++
2	6.811 79	32	19.944	+++	+++
3	6.236 83	36	74.949	+++	+++
4	6.200 12	95	81.561	+++	+++
5	6.504 98	95	40.422	+++	+++
6	6.756 66	110	22.643	++	+++
7	6.065 03	210	111.319	++	++
8	5.774 39	332	217.378	++	++
9	5.794 55	480	207.513	++	++
10	5.207 90	600	801.129	+	+
11	5.225 49	900	769.321	+	+
12	5.244 18	1000	1 739.926	+	+

表4 细辛中具有潜在NF-κB抑制活性小分子及其预测活性值

化合物（编号）	匹配值	IC_{50}预测值/（nmol·L^{-1}）
山柰酚3-龙胆二糖苷（1）	7.560 24	3.559
山柰酚-3-O-芸香糖苷（2）	7.110 06	10.035
SCHEMBL119969（3）	4.078 87	10 783
（-）-细辛脂素（4）	3.577 43	34 211
紫云英苷（5）	3.167 47	87 929
细辛脂素（6）	2.938 51	148 968
正丁基-O-β-D-吡喃果糖苷（7）	2.887 53	167 522
芝麻脂素（8）	1.552 83	3 620 520
3′-O-甲基紫黄檀素（9）	0.888 62	16 710 000

对9个活性成分进行ADMET预测（插页XXX图6），得到5个药动学参数均落在可用区域，ADMET特征符合候选药物的性质，具有较好类药性的活性成分，分别是芝麻脂素（8）、（-）-细辛脂素（4）、细辛脂素（6）、SCHEMBL119969（3）、3′-O-甲基紫黄檀素（9）。

3.4 分子对接

分子对接结果显示（插页XXX图7），筛选出的5个潜在活性成分与NF-κB具有亲和力，结合自由能均小于-7.0 kcal/mol，其中芝麻脂素（-9.5 kcal/mol）、细辛脂素（-9.5 kcal/mol）、（-）-细辛脂素（-8.8 kcal/mol）结合自由能较高。分析结合模式，ALA 73，PHE 299，TYR 285，ASN 75是多个活性化合物与NF-κB蛋白发生互相作用的关键残基。筛选出的活性化合物均具有芳香环，多个活性化合物中的苯环不仅可以与NF-κB中TYR 285等形成氢键作用，还与PHE 299产生了Pi-Alkyl与Alkyl等多个Pi键相互作用。

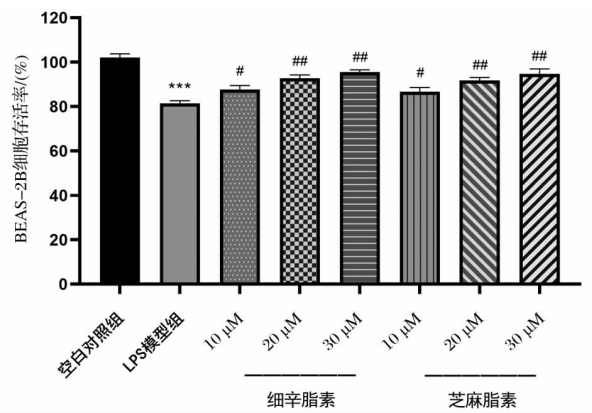
将5种活性成分的最优药效团模型匹配图与分子对接结合示意图相比较，发现与NF-κB活性中心关键残基发生氢键作用的氢键受体与最优药效团模型中的3个氢键受体特征基本相对应，说明本研究构建的3D-QSAR模型可靠性高。

3.5 体外抗炎活性验证

3.5.1 药物作用时间与浓度筛选 CCK8细胞活力检测显示，细辛脂素、芝麻脂素处理细胞24 h和48 h后，BEAS-2B细胞活性随药物浓度增加而降低。其中药物处理48 h后细胞活力变化差异明显（插页XXX图8）。综合考量，后续实验选择

24 h 作为药物干预时间。

CCK8 法筛选药物浓度结果显示(图 9),经 LPS 处理 BEAS－2B 细胞诱导炎症反应后细胞活力显著降低($P<0.001$)。使用不同浓度的细辛脂素、芝麻脂素干预 24 h 后,细胞活力显著增加($P<0.05$),其中 30 μM 细辛脂素、30 μM 芝麻脂素干预 24 h 时细胞活力增加最显著。因此,将 30 μM 作为药物最佳作用浓度。



注:＊＊＊与空白对照组比较,$P<0.001$;##与 LPS 模型组比较,$P<0.05$;#与 LPS 模型组比较,$P<0.01$。

图 9 药物对炎症细胞模型活力的影响

3.5.2 药物对细胞模型炎症因子的影响 基于 ELISA 检测结果(图 10),研究发现,与空白对照组相比,LPS 模型组中 IL－1β、IL－6、TNF－α 的表达水平显著上调($P<0.001$),提示 LPS 成功诱导了炎症反应模型的构建。相较于 LPS 模型组,细辛脂素组与芝麻脂素组的 IL－1β、IL－6、TNF－α 水平均显著降低($P<0.01$),表明细辛脂素和芝麻脂素有效抑制了上述炎症因子的过度分泌,具有显著抗炎效果。

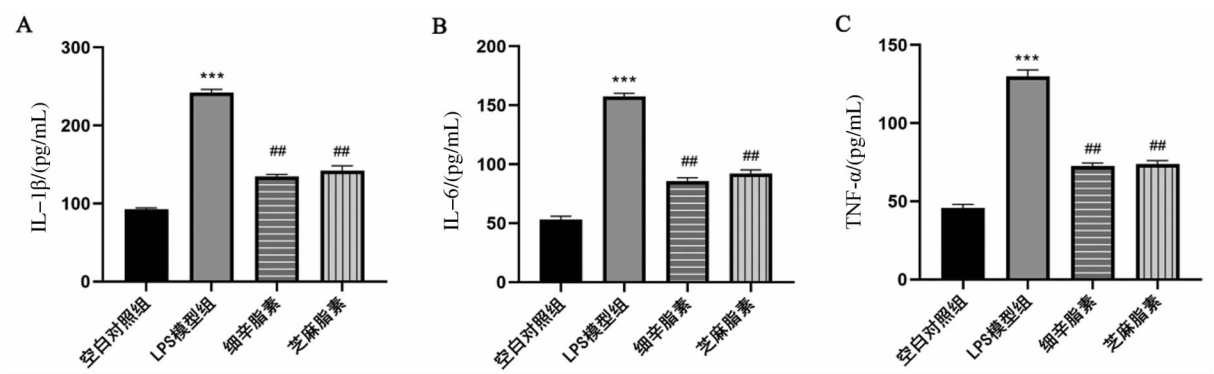
4 讨论

BA 的治疗通常以减少气道炎症、解决气道阻塞为主,西医常使用糖皮质激素类、白三烯受体拮抗剂、β2 受体激动剂等药物,虽能迅速缓解气道炎症,控制临床症状,但不易于根治,需长期使用,存在一定的不良反应[24]。中医药治疗 BA,辨证论治,扶正固本,从肺脾肾论治,兼顾理气、清肺、化痰、活血,针对患者的病因病机,改善患者体质,降低 BA 的复发率,疗效确切,预后作用明显[25]。因此,从中药中寻找针对BA关键靶点的治疗新药,可以开发更有效治疗措施。

本研究利用 3D－QSAR 技术构建并验证了 NF－κB 药效团模型,并使用该药效团模型对细辛所含有的 177 种化学成分进行初步筛选,最终得到 9 种满足要求的活性成分。随后,通过 ADMET 预测得到芝麻脂素、(－)－细辛脂素、细辛脂素、SCHEMBL119969、3′－O－甲基紫黄檀素等 5 个符合类药性的活性成分。分子对接显示芝麻脂素、(－)－细辛脂素、细辛脂素 3 个木脂素类化合物均与 NF－κB 有较高的亲和力。细辛中的木脂素化合物与 NF－κB 对接的评分较高,可能是由于木脂素类化合物具有的多个芳香环与药效团模型有较好匹配作用,较多的羟基更易与 NF－κB 活性口袋中关键残基的供电子基团形成氢键作用,且能形成多种 Pi 键相互作用,并且(－)－细辛脂素与细辛脂素两者互为光学异构,(－)－细辛脂素为外内式构型;细辛脂素为双外式构型,在形成稳定氢键的同时还与 PHE 239 和 ARG 236 形成 Pi 键相互作用,二者在空间结构上的不同之处造成了对接结果的差异。

体外细胞抗炎活性实验表明,芝麻脂素、细辛脂素可以降低 IL－1β、IL－6、TNF－α 等炎症因子的水平,具有显著抗炎功效。以往研究也发现细辛脂素能抑制 IL－6 和 IL－12 的分泌,通过 Toll 样受体信号通路延长同种异体移植物的存活并抑制移植后免疫排斥反应[26]。芝麻脂素还可以调节炎症、细胞和体液适应性免疫反应以及 Th1/Th2 型免疫反应[27]。这些研究证明了 3D－QSAR 模型在筛选细辛中抑制气管炎症活性成分的可靠性。

宋代陈承的《本草别说》中记载:“细辛若单用末,不可过半钱匕,多即气闷塞不通者死”,说明细辛具有毒性[28]。研究发现,细辛挥发油中黄樟醚可影响细胞色素 P450 中的 CYP1A1、CYP1A2 和 CYP3A4,增加细胞毒性,产生致癌效应[29]。此外,由黄樟素、甲基丁香酚和 3,5－二甲氧基甲苯组成的细辛精油,具有良好的抗炎镇痛药理活性,但高浓度的细辛精油会导致细胞核异常、凋亡细胞数量增加、ROS 形成增加以及 SOD 水平降低,其毒性与给药剂量成正比[30],因此,确定细辛中活性成分的安全窗对于其临床应用至关重要。现阶段,由于计算模型并非绝对精确,还无法准确呈现生物系统,可能会导致预测结果与实际效果间存在偏差[31]。因此,针对细辛中芝麻脂素、细辛脂素等活性成分与黄樟醚、甲基丁香酚等毒



注:＊＊＊与空白对照组比较,$P<0.001$;##与 LPS 模型组比较,$P<0.05$;#与 LPS 模型组比较,$P<0.01$。

图 10 细辛脂素、芝麻脂素对 LPS 诱导 BEAS－2B 细胞模型的抗炎作用

性物质的协同作用机制，亟待通过体内外系统性实验研究予以阐明，为指导临床安全用药及剂量优化提供科学依据。

本研究基于药效团模型与分子对接技术，筛选出细辛中可以抑制NF－κB活性的抗BA气道炎症的活性成分。体外细胞模型实验证实筛选出的活性成分可以显著下调炎症因子表达水平，从而阐明了细辛抗气道炎症的物质基础和作用机制，为中药多靶点抗炎药物开发提供了理论参考。

参考文献

[1] PAPI A, BLASI F, CANONICA G W, et al. Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2020, 16: 75.

[2] BRADDING P, PORSBJERG C, CÔTÉ A, et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: The role of the epithelium[J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 153(5): 1181－1193.

[3] 刘美婷，王连峭，孟晶，等. 细辛的化学成分、药理及毒理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(10)：224－234.

[4] 张昺磊，张志明，宋忠阳，等. 麻黄附子细辛汤及其加减方的临床应用研究进展[J]. 世界中西医结合杂志，2022，17(12)：2525－2528，2534.

[5] YU H P, WEI X T, DING H, et al. Exploring the potential mechanisms of Mahuang Fuzi Xixin decoction in treating elderly bronchial asthma through network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulations[J]. Medicine, 2024, 103(41): e39921.

[6] 费可，胡瑕瑜，邹璐，等. 细辛临床应用与药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报，2010，24(6)：87－90.

[7] LI X, CHEN R Y, DUAN S N, et al. Research progress on the toxicity of asari radix et rhizoma[J]. Acupunct Herb Med, 2024, 4(2): 197－208.

[8] 张慧杰，黄娜娜，孙蓉. 细辛毒性辨析及安全风险评控策略的研究与思考[J]. 中草药，2024，55(24)：8589－8601.

[9] GUO Q, JIN Y Z, CHEN X Y, et al. NF－κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. Sig Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.

[10] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF－κB: At the borders of autoimmunity and inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 716469.

[11] CHENG W J, CUI C, LIU G, et al. NF－κB, a potential therapeutic target in cardiovascular diseases[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(3): 571－584.

[12] CHEN B, LIU S S, XIA H Y, et al. Computer－aided drug design in research on Chinese materia medica: methods, applications, advantages, and challenges[J]. Pharmaceutics, 2025, 17(3): 315.

[13] HU Y, WU Y F, JIANG C P, et al. Investigative on the molecular mechanism of licorice flavonoids anti－melanoma by network pharmacology, 3D/2D－QSAR, molecular docking, and molecular dynamics simulation[J]. Front Chem, 2022, 10: 843970.

[14] YADAV P K, SINGH S, SINGH A K. 3D－QSAR－based, pharmacophore modelling, virtual screening, and molecular docking studies for identification of hypoxia－inducible factor－1 inhibitor with potential bioactivity[J]. Comput Biol Med, 2023, 166: 107557.

[15] 王丹，张文艳，罗仁洁，等. 分子对接在筛选抗宫颈癌药物中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学，2024，29(8)：955－960.

[16] PUROHIT D, SAINI V, KUMAR S, et al. Three－dimensional quantitative structure－activity relationship (3DQSAR) and molecular docking study of 2－(pyridin－3－yloxy) methyl piperazines as α7 nicotinic acetylcholine receptor modulators for the treatment of inflammatory disorders[J]. Mini Rev Med Chem, 2020, 20(11): 1031－1041.

[17] 张瑜，张红，李宁，等. 细辛化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 天然产物研究与开发，2023，35(10)：1794－1807.

[18] SHINDE S S, GIRAM P S, WAKTE P S, et al. ADMET tools in the digital era: Applications and limitations[M]. Revolutionizing Drug Discovery: Cutting－Edge Computational Techniques. Amsterdam: Elsevier, 2025: 65－80.

[19] CHANG Y Q, LEVY D, HORTON J R, et al. Structural basis of SETD6－mediated regulation of the NF－kB network *via* methyl－lysine signaling[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(15): 6380－6389.

[20] ZHANG L L, SUN Y X, YANG Z, et al. Asarinin inhibits immunological rejection *via* the Toll－like receptor－myeloid differentiation factor 88 signaling pathway *in vitro*[J]. Transpl Immunol, 2023, 81: 101949.

[21] BAI Q Y, WANG Z G, PIAO Y H, et al. Sesamin alleviates asthma airway inflammation by regulating mitophagy and mitochondrial apoptosis[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(16): 4921－4933.

[22] LIANG X L, ZHANG T L, CHENG X Y, et al. Sesamin alleviates lipid accumulation induced by elaidic acid in L02 cells through TFEB regulated autophagy[J]. Front Nutr, 2024, 11: 1511682.

[23] GHAYAS S, ALI MASOOD M, PARVEEN R, et al. 3D QSAR pharmacophore－based virtual screening for the identification of potential inhibitors of tyrosinase[J]. J Biomol Struct Dyn, 2020, 38(10): 2916－2927.

[24] GANS M D, GAVRILOVA T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes[J]. Paediatr Respir Rev, 2020, 36: 118－127.

[25] 中国中西医结合学会呼吸病专业委员会. 支气管哮喘中西医结合诊疗中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志，2023，43(1)：12－20.

[26] 夏天，王欣，李洪. 麻黄附子细辛汤对哮喘患者Th1、Th2型细胞因子及淋巴细胞凋亡的影响[J]. 辽宁中医杂志，2023，50(10)：153－156，后插3.

[27] MAJDALAWIEH A F, YOUSEF S M, ABU－YOUSEF I A, et al. Immunomodulatory and anti－inflammatory effects of sesamin: mechanisms of action and future directions[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022, 62(18): 5081－5112.

[28] 聂安政，赵雪睿，朱春胜，等. 细辛用药沿革与合理用药思考[J]. 中草药，2018，49(23)：5719－5723.

[29] WANG Y K, YANG X N, ZHU X, et al. Role of metabolic activation in elemicin－induced cellular toxicity[J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(29): 8243－8252.

[30] LIU Y, WANG F, GUO H W, et al. Effect of molecular distillation on the anti－inflammatory activity and neurotoxicity of *Asarum* essential oil[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1196137.

[31] SUR S, NIMESH H. Challenges and limitations of computer－aided drug design[J]. Adv Pharmacol, 2025, 103: 415－428.

基于三维定量构效关系、分子对接与实验验证对细辛中抗气道炎症成分的虚拟筛选

（正文见 160 – 166 页）

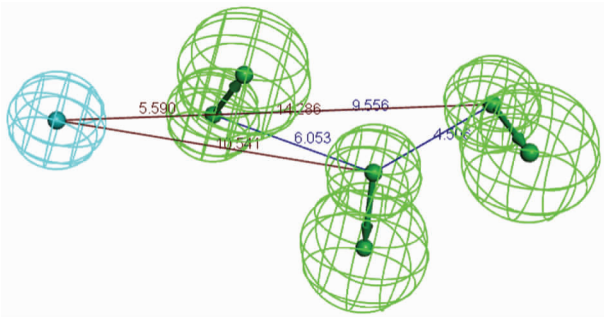


图 3　1 号药效团模型

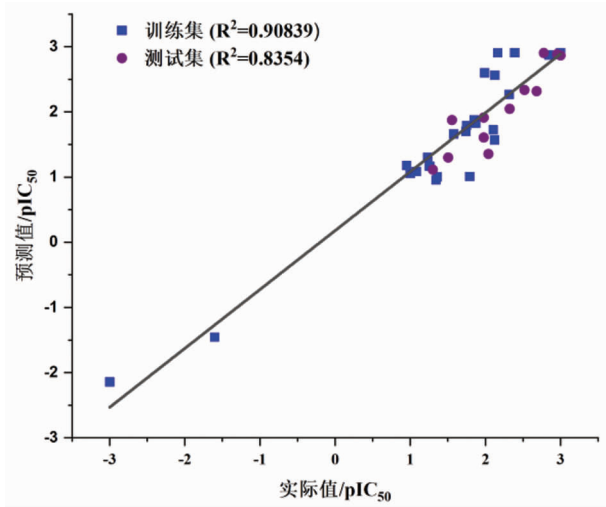


图 4　基于 1 号药效团模型的训练集与测试集化合物的实际值和预测值的 R^2

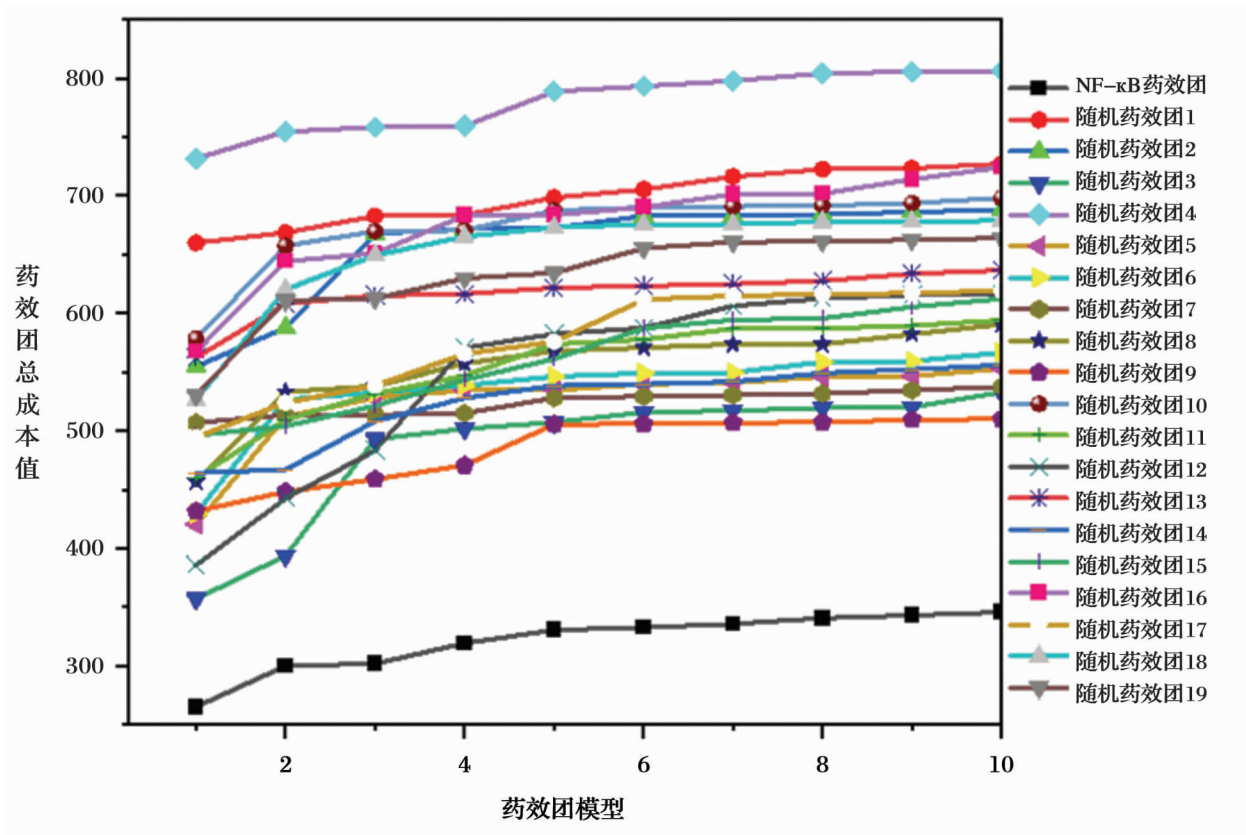


图 5　10 个药效团模型与 19 个随机产生的药效团的总成本值

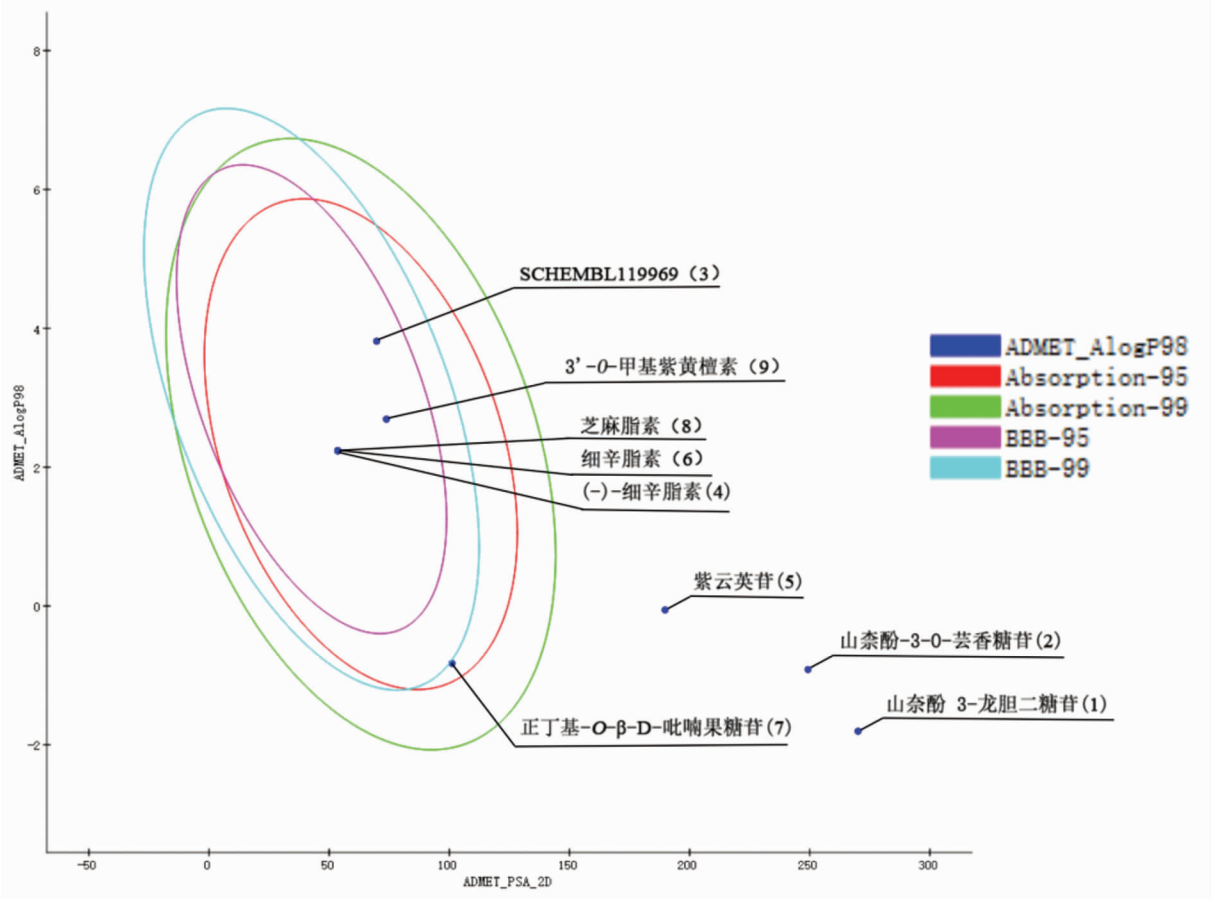


图 6　候选小分子化合物 ADMET 性质预测

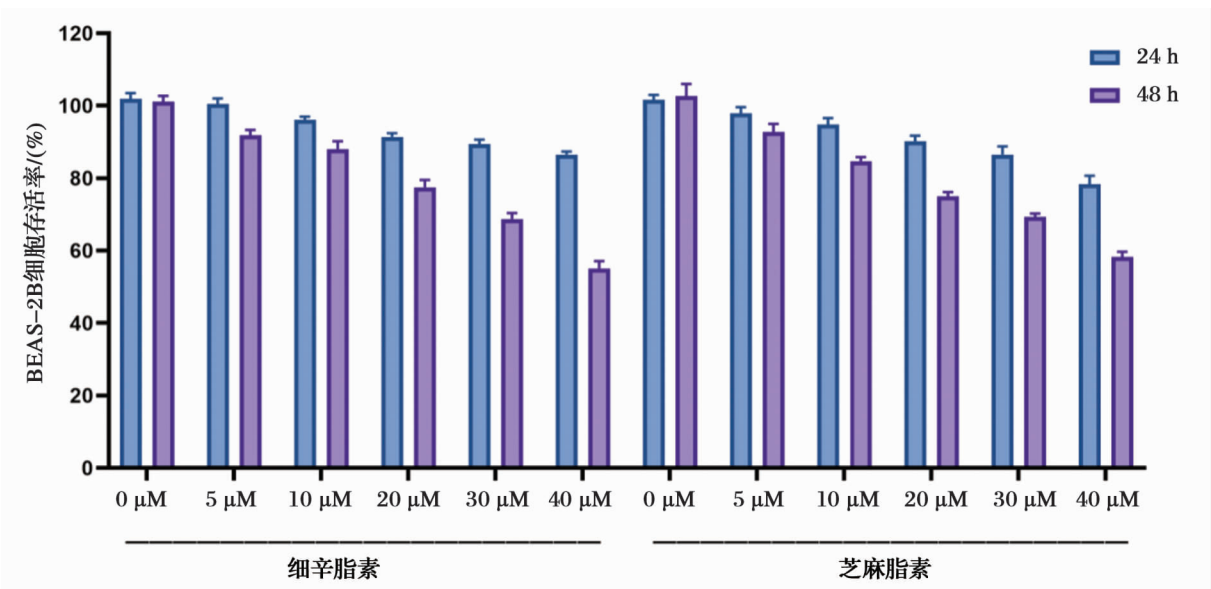


图 8　药物对细胞活力的影响

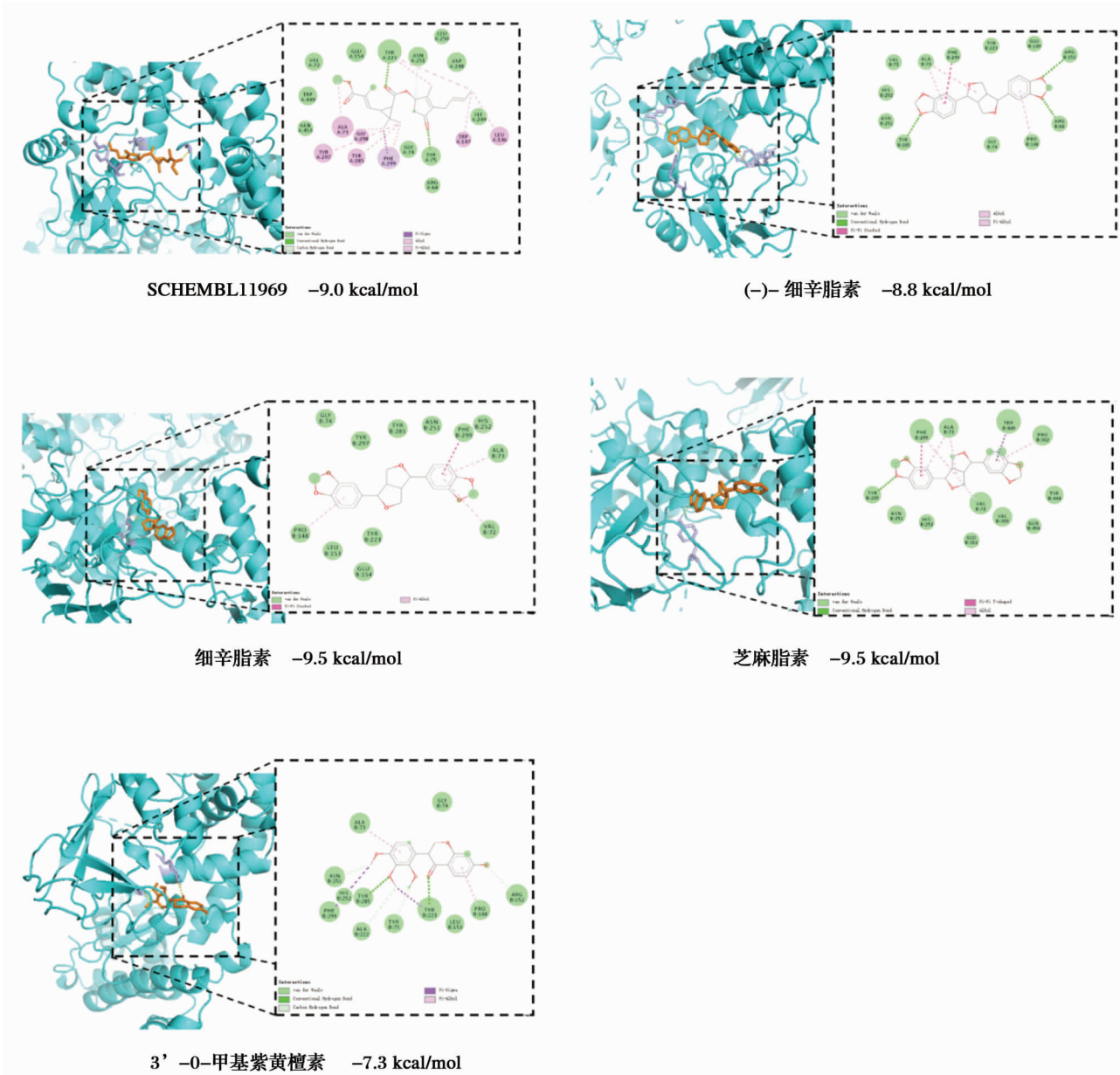


图 7　细辛中 5 种潜在活性成分与靶蛋白对接示意图