

本文引用:吴梦瑶,张鹏,凌勇根,郑元青,白璐,赵毅,章泽恒. 基于网络药理学研究妇科千金片/胶囊治疗盆腔炎性疾病后遗症的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(2): 213-222.

基于网络药理学研究妇科千金片/胶囊治疗盆腔炎性疾病后遗症的作用机制

吴梦瑶¹, 张鹏¹, 凌勇根¹, 郑元青¹, 白璐¹, 赵毅¹, 章泽恒^{2*}

(1. 株洲千金药业股份有限公司, 湖南 株洲 412000; 2. 湖南省药品审评认证与不良反应监测中心, 湖南 长沙 410013)

[摘要] **目的** 通过网络药理学结合文献验证的方法, 探讨妇科千金片/胶囊治疗盆腔炎性疾病后遗症(sequelae of pelvic inflammatory disease, SPID)的作用机制。**方法** 基于 TCMSp、TCMID 等数据库及文献收集妇科千金片/胶囊的化学成分, 筛选后获得活性成分及对应靶点; 采用 GeneCards 数据库获得 SPID 相关靶点; 采用 STRING 数据库对两者交集靶点进行蛋白互作分析; 采用 DAVID 数据库进行基因功能和通路富集分析; 采用 Cytoscape 软件构建“活性成分-靶点-通路”网络, 结合文献进行评价。**结果** 从妇科千金片/胶囊中筛选得到活性成分 88 个, 对应靶点 597 个, 与 SPID 交集靶点 169 个; 黄芩素、小檗碱、木犀草素等 77 个化学成分可能为妇科千金片/胶囊的主要活性成分; 雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2)、一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2, NOS2)等 80 个靶点可能为妇科千金片/胶囊治疗 SPID 的关键靶点; 磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/serine-threonine kinase, PI3K-Akt)、缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等 9 条信号通路可能为妇科千金片/胶囊发挥治疗作用的主要途径。**结论** 妇科千金片/胶囊可通过多成分、多靶点协同治疗 SPID, 其作用机制可能与调控 PI3K-Akt 通路、改善血液循环及调节炎症、免疫反应和凋亡有关。

[关键词] 妇科千金片; 妇科千金胶囊; 盆腔炎性疾病后遗症; 靶点; 网络药理学

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.02.008

The mechanism of Fuke Qianjin Tablet/Capsule in treating sequelae of pelvic inflammatory disease based on network pharmacology

WU Mengyao¹, ZHANG Peng¹, LING Yonggen¹, ZHENG Yuanqing¹, BAI Lu¹, Zhao Yi¹, ZHANG Zeheng^{2*}

(1. Zhuzhou Qianjin Pharmaceutical Co., Ltd., Zhuzhou, Hunan 412000, China; 2. Hunan Provincial Center for Drug Evaluation, Certification and Adverse Reaction Monitoring, Changsha, Hunan 410013, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Fuke Qianjin Tablet/Capsule on sequelae of pelvic inflammatory disease (SPID) by network pharmacology combined with literature validation. **Methods** The chemical constituents of Fuke Qianjin Tablet/Capsule were collected based on TCMSp, TCMID and other databases and literatures, and the active constituents and corresponding targets were obtained after screening. GeneCards database was used to obtain SPID related targets. STRING database was used to analyze the protein interactions of the intersection targets. DAVID database was used for gene function and pathway enrichment analysis. Cytoscape software was used to construct an “active component-target-pathway” network, which was evaluated in conjunction with the literature. **Results** 88 active components were screened from Fuke Qianjin Tablet/Capsule, with 597 corresponding targets and 169 intersection targets with SPID. Wogonin, berberine, luteolin and other 77 chemical components may be the main active

[收稿日期] 2021-10-19

[基金项目] 湖南省科药联合基金项目(S2021JKYLH0081); 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-HUN-21)。

[第一作者] 吴梦瑶, 女, 硕士, 研究方向: 中药药理。

[通信作者] * 章泽恒, 男, 副主任中药师, E-mail: 719563428@qq.com。

components of Fuke Qianjin Tablet/Capsule; the 80 targets such as estrogen receptor 1, prostaglandin endoperoxide synthase 2 and nitric oxide synthase 2 may be the key targets for the treatment of SPID by Fuke Qianjin Tablet/Capsule. Nine signaling pathways, including phosphatidylinositol 3 kinase/serine-threoninekinase, hypoxia inducible factor-1 and tumor necrosis factor may be the main pathways for the therapeutic effect of Fuke Qianjin Tablet/Capsule. **Conclusion** Fuke Qianjin Tablet/Capsule can treat SPID through multi-component and multi-target synergistic therapy, and its mechanism may be related to regulating PI3K-Akt pathway, improving blood circulation, regulating inflammation, immune response and apoptosis.

[**Keywords**] Fuke Qianjin Tablet; Fuke Qianjin Capsule; sequelae of pelvic inflammatory disease; target; network pharmacology

盆腔炎性疾病(pelvic inflammatory disease, PID)是指女性上生殖道及周围组织常见的一种感染性疾病,若未接受规范、及时有效的治疗,可导致一系列后遗症的发生,即盆腔炎性疾病后遗症(sequelae of pelvic inflammatory disease, SPID),主要包括慢性盆腔痛、PID 反复发作、不孕症和异位妊娠等,曾称为慢性盆腔炎(chronic pelvic inflammatory disease, CPID)^[1]。血瘀湿热被认为是 SPID 的主要病机^[2],其核心为血瘀^[3]。

妇科千金片/胶囊为株洲千金药业股份有限公司的独家品种,由千斤拔、金樱根、鸡血藤、单面针、功劳木、穿心莲、当归、党参 8 味中药组成,具有清热除湿、益气化瘀的功效,用于治疗 SPID^[4-6]、CPID^[7-9]等疗效显著。《中成药治疗盆腔炎性疾病后遗症临床应用指南(2020 年)》^[10]推荐妇科千金片/胶囊治疗 SPID 湿热瘀结证,可缓解 SPID 慢性盆腔疼痛,改善阴道分泌物量多、色黄、有异味及神疲乏力等。

为了探讨妇科千金片/胶囊治疗 SPID 的作用机制,本研究拟通过网络药理学找到妇科千金片/胶囊作用的关键蛋白靶点及相关信号通路,构建其网络结构,筛选可能与靶点有关的药效组分,探索妇科千金片/胶囊药物组成治疗 SPID 的作用机制,为后续实验研究的开展提供方向,为其临床应用提供理论基础和数据支撑。

1 材料和方法

1.1 活性成分获取

本研究采用中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform,TCMSP,<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)和中医药研究综合数据库(Traditional Chinese Medicines Integrated Database,

TCMID, <https://www.megabionet.org/tcmid/>)检索妇科千金片/胶囊中 8 味中药的化学成分,通过 2020 年版《中华人民共和国药典》^[11]和文献对检索结果进行补充。将化合物的口服生物利用度(oral bioavailability, OB)筛选阈值均设为 $\geq 30\%$,类药性阈值设为 ≥ 0.18 ,选取同时满足这两个条件的化学成分作为候选活性成分。

1.2 潜在靶点筛选

采用 TCMSP、中医药百科全书数据库(The Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine, ETCM, <http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/>)和中医药症候关联数据库(Symptom Mapping, SymMAP, <http://www.symmap.org>)获得活性成分对应的靶点,应用蛋白质序列数据库(Universal Protein, UniProt, <https://www.uniprot.org/>)将靶点名称转换成对应的基因简称,物种限定为“Human”。以“Sequelae of Pelvic Inflammatory Disease”为检索词,采用人类基因数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org/>)获得 SPID 的疾病靶点。将妇科千金片/胶囊活性成分的靶点与 SPID 相关靶点取交集,即为妇科千金片/胶囊治疗 SPID 的潜在作用靶点,采用 VENN 2.1.0 绘制交集图。

1.3 蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络构建

将上述潜在作用靶点上传到 STRING 数据库(<https://string-db.org>),搜索靶点间相互作用关系,限定物种为“Homo sapiens”,设置置信度为最高 0.9,隐藏游离的点,获得靶点相互作用关系,筛选出核心靶点。

1.4 基因本体(gene ontology, GO)分析

采用 DAVID 6.8 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)对靶点进行 GO 分析,将靶点导入到基因列表

中,对应的基因标示符选择“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”,将基因物种和背景设定为人,设定阈值 $P \leq 0.01$ 进行筛选,对靶点进行生物过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)及分子功能(molecular function, MF)3个方面基因功能的详细注释,采用 Hplot平台 (<https://hplot.com.cn/>)对靶点的GO分析结果进行可视化处理。

1.5 京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析

采用 DAVID 6.8 数据库对靶点进行 KEGG 代谢通路富集分析。将基因物种和背景限定为人,选择 Pathways 下的 KEGG_PATHWAY,并设定 $P \leq 0.01$, 获得 KEGG 代谢通路富集结果。筛选出与 SPID 相关的信号通路,并采用 Hplot 平台对筛选后的通路可视化。

1.6 “活性成分-靶点-通路”网络构建

根据筛选后的信号通路,采用可视化软件 Cytoscape 3.9.0 构建中药调控网络(“活性成分-靶点-通路”),以探索妇科千金片/胶囊治疗 SPID 的潜在作用机制。

2 结果

2.1 妇科千金片/胶囊活性成分获取

基于 TCMSp、TCMID 等中药数据库收集妇科千金片中 8 味中药的化学成分,再结合文献检索进行补充,共收集化学成分 1071 个,其中:千斤拔 142 个^[12-14],金樱根 42 个^[15-18],穿心莲 105 个,功劳木 73 个,单面针 24 个^[19-27],当归 261 个,鸡血藤 156 个,党参 268 个。

经过筛选后共获得 88 个潜在活性成分,其中:千斤拔 3 个,金樱根 5 个,单面针 5 个,功劳木 6 个,鸡血藤 27 个,穿心莲 26 个,当归 7 个,党参 20 个。基本信息见表 1。

2.2 潜在作用靶点筛选

采用 TCMSp、SymMAP、ETCM 和 UniProt 进行妇科千金片/胶囊活性化合物潜在靶点的筛选,共获得 597 个靶蛋白基因;采用 GeneCards 数据库查询 SPID 相关疾病靶点,共获得 738 个靶蛋白基因;将两者取交集,得到 169 个潜在作用靶点(见图 1)。

2.3 PPI 网络构建

将上述得到的 169 个潜在作用靶点导入到 STRING 数据库中,即可得到 PPI 网络,结果见图 2。该网络中共包含 294 个节点,792 条边,平均局部聚类系数为 0.472,平均节点度为 9.37, P 值 $< 1.0e^{-16}$ 。从图中可以看出,该网络线条相互交错、多而复杂,即各个靶点间关联性较强,表示妇科千金片/胶囊在治疗 SPID 的过程中各靶点间相互联系密切,可能通过作用于多个靶点协同发挥药效。图 3 为度值排名前 10 的靶点,提示这些靶点可能在妇科千金片/胶囊治疗 SPID 中起到关键调控作用。

2.4 GO 功能分析

采用 DAVID 6.8 数据库对妇科千金片/胶囊 169 个潜在作用靶点进行 GO 分析,根据 $P \leq 0.01$ 共确定了 522 个 GO 条目,其中, BP 相关条目 405 个,占比 77.59%,这些靶点主要涉及了药物反应、RNA 聚合酶 II 启动子的转录正调控、凋亡过程的负调控、基因表达的正调控、对缺氧的反应、一氧化氮生物合成过程的正调控、ERK1 和 ERK2 级联正调控、DNA 模板转录正调控、细胞增殖的正调控、对乙醇的反应等。

CC 相关条目 44 个,占比 8.43%,这些靶点主要存在于细胞外空间、细胞外区域、胞质、细胞质、核浆、细胞核、细胞表面、膜筏、受体复合体、胞浆核周区、等离子体膜等。

MF 相关条目 73 个,占比 13.98%,这些靶点主要参与了相同蛋白结合、蛋白结合、蛋白质同源二聚体活动、酶结合、蛋白质异源二聚体活动、转录因子结合、丝氨酸型内肽酶活性、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、配体激活的序列特异性 DNA 结合、类固醇激素受体活性、序列特异性 DNA 结合等。见图 4。

2.5 KEGG 分析

采用 DAVID 6.8 数据库对筛选出的 169 个潜在作用靶点进行 KEGG 信号通路富集分析,根据 $P \leq 0.01$, 共获得 114 条富集通路,筛选出基因数 ≥ 20 的 9 条可能与 SPID 相关的信号通路,包括磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/serine-threoninekinase, PI3K-Akt)、缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、黏着斑(fo-

表 1 妇科千金片/胶囊活性成分基本信息

Mol	化学成分名称	OB/%	DL	来源
M1	flemiphilippinin C	47.66	0.73	千斤拔
M2	3'-O-methylorobol	57.41	0.27	千斤拔
M3	4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-4b,8-dimethyl-2-Isopropylphenanthrene	38.16	0.19	功劳木
M4	coptisine	30.67	0.86	功劳木
M5	mandenol	42.00	0.19	功劳木
M6	beta-sitosterol	36.91	0.75	单面针、金樱根、功劳木、 鸡血藤、穿心莲、当归
M7	palmatine	64.60	0.65	功劳木
M8	berberine	36.86	0.78	功劳木
M9	hederagenin	36.91	0.75	鸡血藤
M10	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]- 2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	鸡血藤
M11	formononetin	69.67	0.21	鸡血藤
M12	calycosin	47.75	0.24	鸡血藤
M13	stigmaterol	43.83	0.76	鸡血藤、当归、党参
M14	3,7-dihydroxy-6-methoxy-dihydroflavonol	43.80	0.26	鸡血藤
M15	8-O-methylreyusi	70.32	0.27	鸡血藤
M16	3-hydroxystigmast-5-en-7-one	40.93	0.78	鸡血藤
M17	8-C- α -L-arabinosylluteolin	35.54	0.66	鸡血藤
M18	aloe-emodin	83.38	0.24	鸡血藤
M19	(Z)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acrylamide	118.35	0.26	鸡血藤
M20	petunidin	30.05	0.31	鸡血藤
M21	augelicin	37.50	0.66	鸡血藤
M22	(+)-catechin	54.83	0.24	鸡血藤、金樱根
M23	campesterol	37.58	0.71	鸡血藤
M24	licochalcone a	40.79	0.29	鸡血藤
M25	vestitol	74.66	0.21	鸡血藤
M26	consume close grain	68.12	0.27	鸡血藤
M27	cajinin	68.80	0.27	鸡血藤
M28	medicagol	57.49	0.60	鸡血藤、千斤拔
M29	lupinidine	61.89	0.21	鸡血藤
M30	psi-baptigenin	70.12	0.31	鸡血藤
M31	luteolin	36.16	0.25	鸡血藤、穿心莲、党参
M32	butin	69.94	0.21	鸡血藤
M33	eriodictyol	71.79	0.24	鸡血藤
M34	glycyroside	37.25	0.79	鸡血藤
M35	ellagic acid	43.06	0.43	金樱根
M36	betulinic acid	55.38	0.78	金樱根
M37	(-)-catechin	49.68	0.24	金樱根
M38	wogonin	30.68	0.23	穿心莲
M39	oroxylin a	41.37	0.23	穿心莲
M40	panicolin	76.26	0.29	穿心莲
M41	14-deoxy-11-oxo-andrographolide	57.06	0.34	穿心莲
M42	mono-O-methylwightin	103.11	0.40	穿心莲
M43	moslosooflavone	44.09	0.25	穿心莲
M44	deoxycampthothecine	50.01	0.77	穿心莲
M45	deoxyelephantopin	105.32	0.40	穿心莲
M46	14-deoxy-12-methoxyandrographolide	70.29	0.36	穿心莲
M47	paniculide b	52.27	0.21	穿心莲

表 1 妇科千金片/胶囊活性成分基本信息(续)

Mol	化学成分名称	OB/%	DL	来源
M48	paniculide c	79.73	0.21	穿心莲
M49	paniculogenin	47.66	0.75	穿心莲
M50	1-monoolein	34.13	0.30	穿心莲
M51	3-[2-[(1R,4aS,5R,8aS)-5,8a-dimethyl-2-methylene-5-methylol-decalin-1-yl]ethyl]-5H-furan-2-one	51.78	0.28	穿心莲
M52	andrographidine B_qt	72.72	0.33	穿心莲
M53	andrographidine C	56.85	0.77	穿心莲
M54	14-deoxyandrographolide	56.30	0.31	穿心莲
M55	andrographin	37.57	0.33	穿心莲
M56	andrographin F	33.34	0.85	穿心莲
M57	andrographidine F_qt	77.13	0.45	穿心莲
M58	(3Z,4S)-3-[2-[(1R,4aS,5R,6R,8aS)-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-methylene-5-methylol-decalin-1-yl]ethylidene]-4-hydroxy-tetrahydrofuran-2-one	46.96	0.36	穿心莲
M59	andrographolide-19-β-D-glucoside_qt	53.44	0.35	穿心莲
M60	3-[2-[(1S,4aR,5S,8aR)-5,8a-dimethyl-2-methylene-5-methylol-decalin-1-yl]ethyl]-5H-furan-2-one	63.54	0.28	穿心莲
M61	quercetin tetramethyl(3',4',5,7) ether	31.57	0.41	穿心莲
M62	chrysanthemaxanthin	38.72	0.58	当归、党参
M63	cnidilin	32.69	0.28	当归
M64	isoimperatorin	45.46	0.23	当归
M65	phyllanthin	33.31	0.42	当归
M66	suchilactone	57.52	0.56	当归
M67	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol	42.98	0.76	党参
M68	perlolirine	65.95	0.27	党参
M69	diop	43.59	0.39	党参
M70	ZINC03978781	43.83	0.76	党参
M71	7-methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.20	党参
M72	spinasterol	42.98	0.76	党参
M73	frutinone a	65.90	0.34	党参
M74	taraxerol	38.40	0.77	党参
M75	stigmast-7-enol	37.42	0.75	党参
M76	3-beta-hydroxymethylenetanshiquinone	32.16	0.41	党参
M77	methyl icoso-11,14-dienoate	39.67	0.23	党参
M78	5alpha-stigmastan-3,6-dione	33.12	0.79	党参
M79	7-(beta-Xylosyl)cephalomannine_qt	38.33	0.29	党参
M80	daturilin	50.37	0.77	党参
M81	glycitein	50.48	0.24	党参
M82	spinoside a	39.97	0.40	党参
M83	(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl]-10,13-dimethyl-1,2,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one	45.40	0.76	党参
M84	11-hydroxyrankinidine	40.00	0.66	党参
M85	skimmianine	40.14	0.20	单面针
M86	chelerythrine	34.18	0.78	单面针
M87	tetrahydroberberine	53.83	0.77	单面针
M88	dihydrosanguinarine	59.31	0.86	单面针

cal adhesion, FA)、甲状腺激素(thyroid hormone, TH)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、趋化因子(chemokine)、toll样受体

(toll-like receptor, TLR)、雌激素(estrogen)等信号通路。采用 Hiplot 对以上信号通路进行可视化处理, 见图 5。

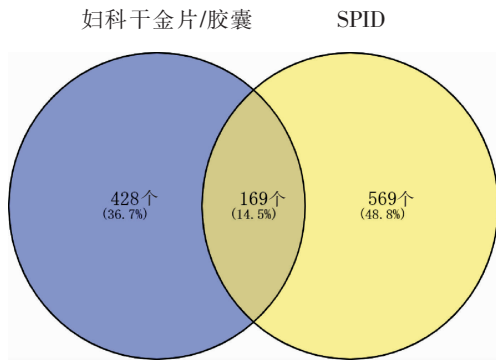
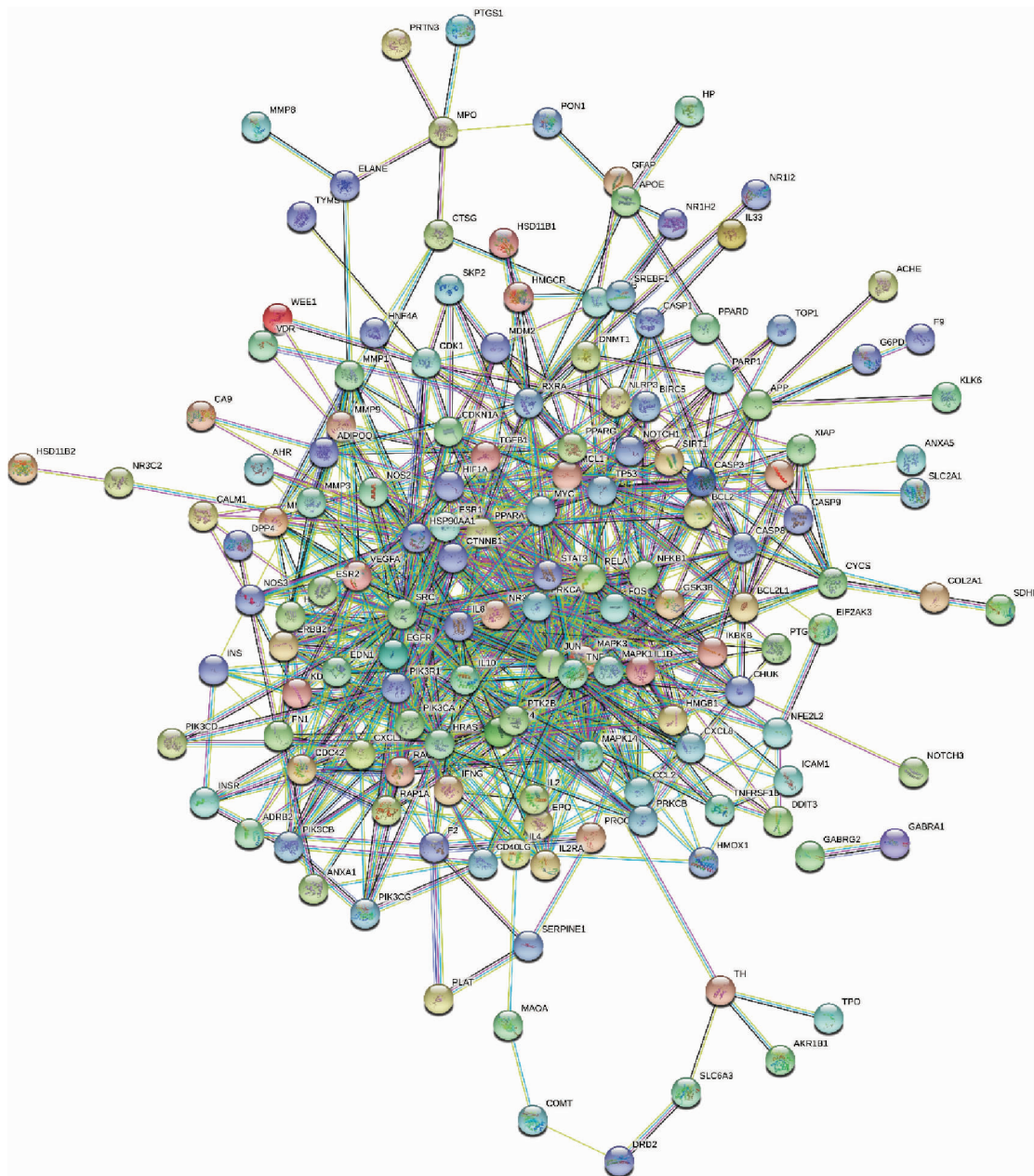


图 1 妇科千金片/胶囊与 SPID 交集靶点韦恩图

2.6 “活性成分-靶点-通路”网络构建

采用 Cytoscape 3.9.0 构建“活性成分-靶点-信号通路”网络,见图 6。该网络共包含 166 个节点(77

个活性成分,80 个靶点,9 条信号通路)和 766 条边。由网络可知,妇科千金片/胶囊 88 个潜在活性成分中,有 77 个参与网络构建,M38 黄芩素(wogonin)度值最大,与 43 个靶点相连;M8 小檗碱(berberine)与 36 个靶点相连;M31 木犀草素(luteolin)与 31 个靶点相连。80 个靶点中,雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1)度值最大,与 71 个化合物相连;其次是前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2),与 56 个化合物相连;然后是一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2),与 44 个化合物相连。提示这些度值比较高的活性成分和靶点可能在妇科千金片/胶囊治疗 SPID 中发挥着相对重要的作用。



注:节点为靶点,边表示靶点间的相互作用关系,线条越粗表示靶点间的关联度越大

图 2 靶点相互作用网络

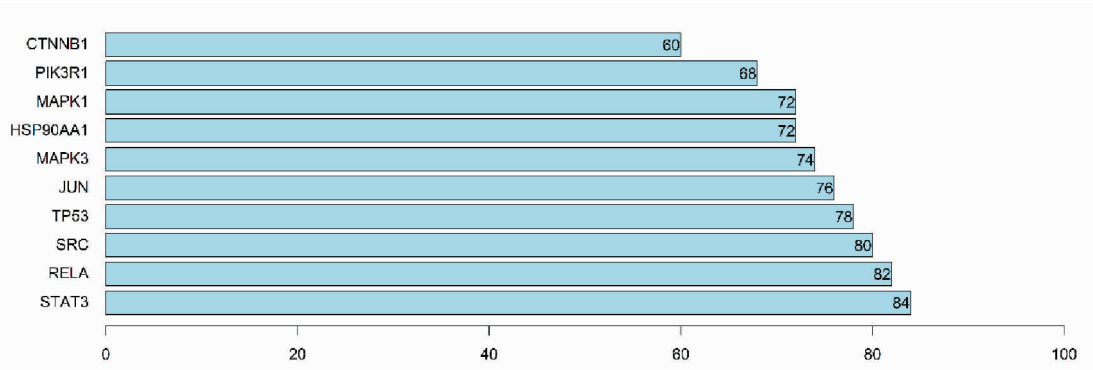


图 3 度值排名前 10 的靶点

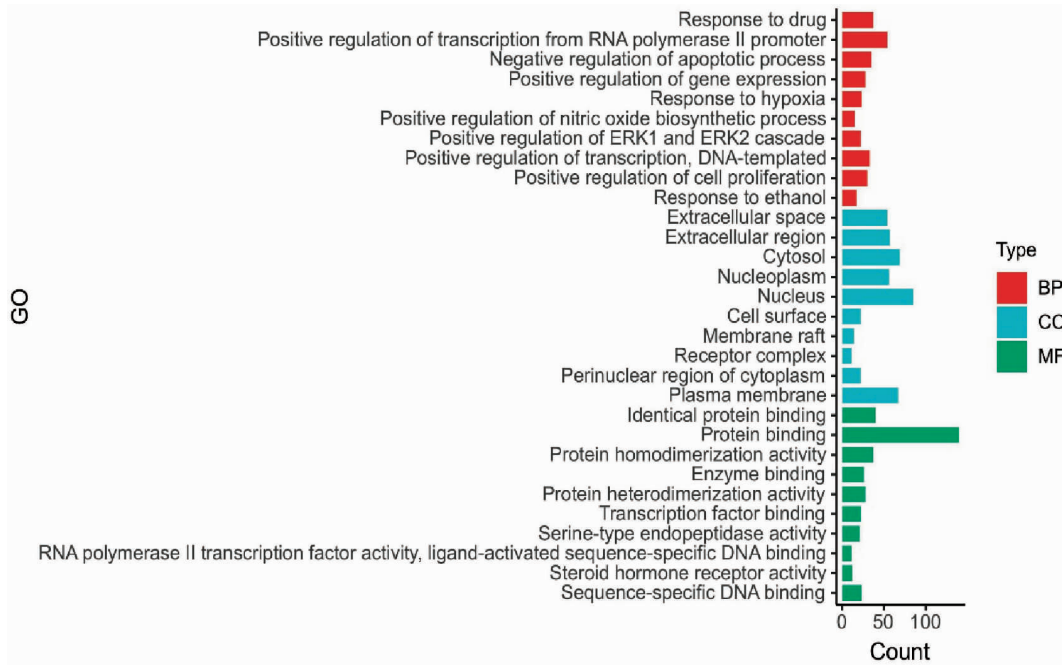


图 4 GO 功能富集分析

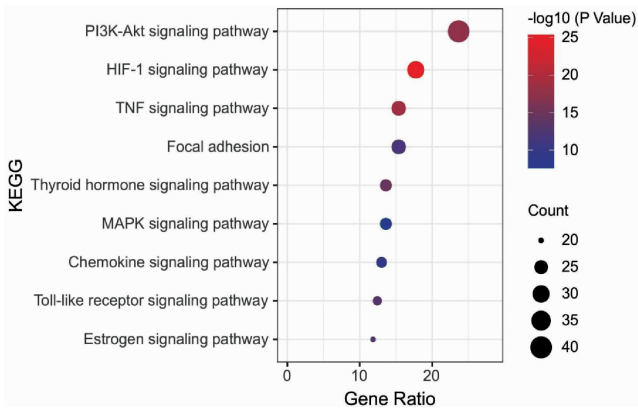


图 5 KEGG 信号通路富集分析

3 讨论

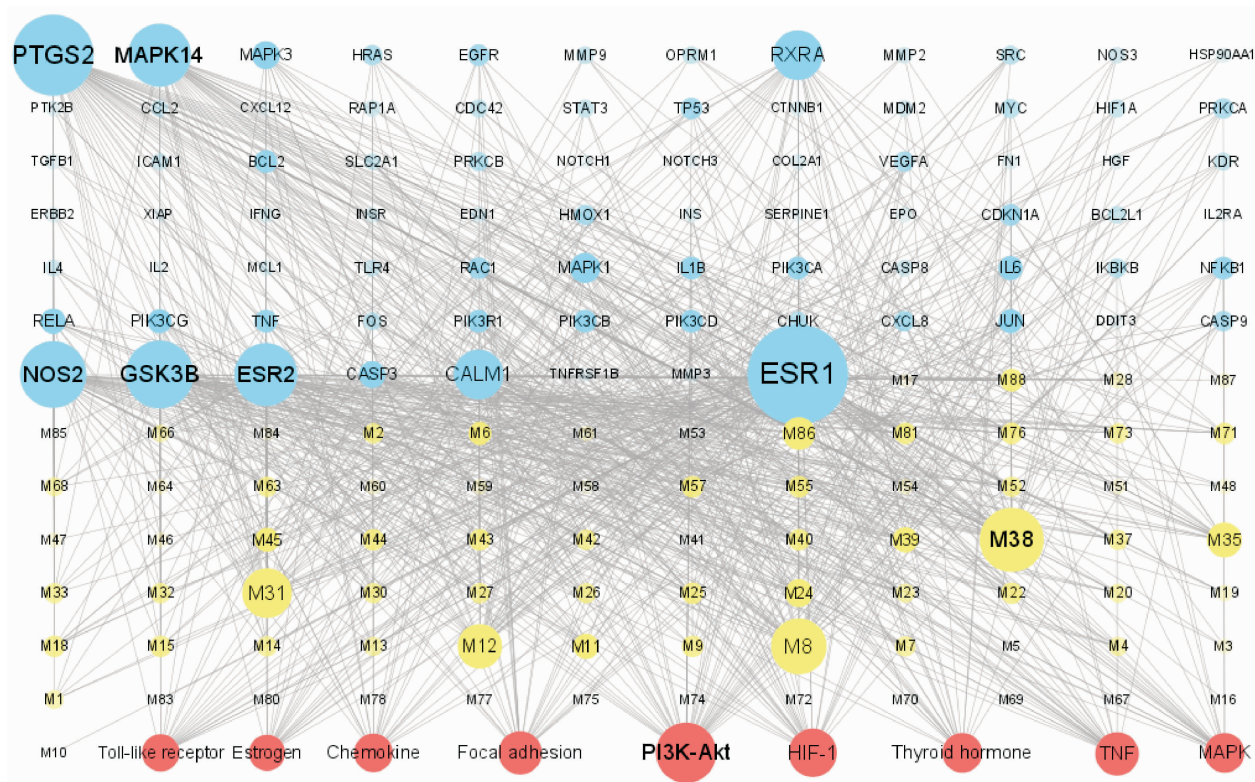
SPID 多由急性盆腔炎转变而来,具有病程长、复发率高的特点,且西药治疗疗效不确切。妇科千金片/胶囊中千斤拔可祛风除湿、活血解毒,金樱根可清热利湿、活血化痰,单面针可活血散瘀、理气止痛,功劳木可清热燥湿,鸡血藤可行血补血、舒筋活

络,穿心莲可清热解毒、消炎止痛,当归可补血调经、活血止痛,党参可生津止渴、补中益气,诸药合用可达到清热除湿、益气化痰、抗炎增免的功效。

本研究通过网络药理学的方法分析了妇科千金片/胶囊治疗 SPID 的主要活性成分,预测了其作用靶点,构建了“活性成分-靶点-通路”网络。从网络中可以推测,妇科千金片/胶囊中黄芩素、小檗碱、木犀草素等 77 个主要活性成分可能通过调控 ESR1、PTGS2、NOS2 等 80 个靶点,介导 PI3K-Akt、HIF-1、TNF 等信号通路,从而发挥治疗 SPID 的作用。

3.1 活性成分

网络分析结果显示,黄芩素、小檗碱、木犀草素度值较高,与较多靶点相连。黄芩素已被证明具有广泛的抗炎和抗肿瘤活性^[28],其可通过激活人骨关节炎软骨细胞中的 ROS/ERK/Nrf2 信号通路发挥强大的抗炎和软骨保护作用,完全抑制 IL-6、COX-2、PGE2、



注:黄色节点表示活性成分,蓝色节点表示靶点,红色节点表示信号通路;度值越大节点越大

图6 妇科千金片/胶囊“活性成分-靶点-通路”网络

iNOS 和 NO 等炎症介质的表达和产生^[29];可调节PI3K-Akt、p53、NF- κ B、MAPK 等多种细胞信号通路^[30]。小檗碱是一种异喹啉类生物碱,具有抗炎、抗过敏、抗血管生成和抗肿瘤等药理特性。有研究表明小檗碱能显著抑制脂多糖诱导的异位子宫内膜基质细胞增殖,抑制子宫内膜基质细胞中IL-6、IL-8、TGF- β 、EGF、VEGF 和 MMP2 的表达^[31];还有临床证据表明小檗碱能减少内皮细胞炎症^[32]。现代药理学研究表明,木犀草素是一种天然的类黄酮化合物,具有强大的抗炎活性^[33],包括抑制促炎介质(如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、IL-22、TNF- α 、COX-2),调节多种信号通路(如NF- κ B、JAK-STAT、TLR 信号通路)^[34-35]。以上研究提示黄芩素、小檗碱和木犀草素可能是妇科千金片/胶囊的主要活性成分。

3.2 关键靶点

网络分析结果显示,ESR1、PTGS2、NOS2 等靶点与妇科千金片/胶囊中较多化合物相连。ESR1 是一种雌激素受体,可能与 ESR2 形成二聚体,并影响靶组织中的细胞增殖和分化,对性发育和生殖功能至关重要,同时也负责骨骼的生长和维持心血管和神经系统的正常,也参与包括乳腺癌、子宫内膜癌和

骨质疏松症在内的病理过程。PTGS2 又叫环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2),是一种参与前列腺素生成的酶在各种细胞中可被促炎细胞因子、肿瘤促进剂、有丝分裂原和生长因子等高度诱导,从而参与炎症反应、细胞增殖、细胞凋亡等多种病理过程^[36];有研究表明,雌激素在子宫中可反向调节 COX-2 的表达^[37];子宫内膜异位患者慢性、非月经相关的盆腔疼痛与 COX-2 的表达增加具有相关性^[38],使用COX-2 特异性抑制剂可有效治疗子宫内膜异位引起的盆腔疼痛^[39]。NOS2 是一种同工酶,在细胞受到刺激被激活后发挥作用,所生成的 NO 数量较多^[40]。以上均提示 PTGS2、NOS2、ESR1 等靶点可能是妇科千金片/胶囊发挥药效的关键作用靶点。

前期研究表明,妇科千金胶囊可抑制 NF- κ B 激活和通路的活化,下调下游因子转录来抑制 iNOS 表达和 NO 产生,阻断 COX-2/PEG2 与 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子间的分子信号传递,改善炎症细胞浸润及子宫组织水肿程度,阻止炎症反应的级联扩大及对生殖系统的损伤^[41]。本课题组基于妇科千金胶囊对 COX-2 的抑制活性建立了抗炎生物效价测定方法,以确保其临床疗效稳定可控^[42]。

3.3 信号通路

网络分析结果显示,PI3K-Akt、HIF-1、TNF、甲状腺激素、MAPK、toll样受体等可能为妇科千金片/胶囊治疗SPID的主要信号通路。PI3K-Akt信号通路是一种细胞内信号转导途径,响应细胞外信号,促进代谢、增殖、细胞存活、生长和血管生成,在炎症反应的调节以及慢性疼痛中也发挥着重要作用^[43];在细胞中,HIF-1主要调控对氧气的感知和反应,还可诱导控制葡萄糖代谢、细胞增殖和血管形成的蛋白质表达^[44];甲状腺激素是重要的生长发育和代谢调节剂^[45],甲状腺激素转运体和受体在卵巢、早期胚胎、子宫内膜、子宫和胎盘中表达^[46],甲状腺功能减退或亢进都与卵巢功能改变、月经不规律等有关^[47]。TNF可参与全身炎症反应,是组成急性期反应的细胞因子之一,可触发许多途径的激活,包括NF- κ B和MAPK途径。前期研究表明,妇科千金片可通过降低TLR4-PI3K/Akt信号表达从而抑制盆腔炎大鼠的炎症反应^[48],妇科千金胶囊可通过调节TGF- β 1-PI3K/Akt信号通路发挥抗子宫内膜纤维化功效,达到治疗宫腔粘连大鼠的作用^[49]。

综上,本研究从生物信息学的角度初步分析了妇科千金片/胶囊活性成分可通过多靶点、多途径协同治疗SPID,其作用机制可能与调控PI3K-Akt通路、改善血液循环及调节炎症、免疫反应和凋亡有关,本研究为后续更精准地研究其药效物质基础和作用机制提供了理论基础和研究方向。

参考文献

- [1] BU X L, LIU Y X, LU Q D, et al. Effects of "Danzhi decoction" on chronic pelvic pain, hemodynamics, and proinflammatory factors in the murine model of sequelae of pelvic inflammatory disease [J]. Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, 2015, 2015: 547251.
- [2] 王小娟,蒋燕.蒋燕教授活血清热法治疗盆腔炎性疾病后遗症经典验案[J].中国社区医师,2021,37(7):91-92.
- [3] 王妍,史昭,尹小兰,等.中药调控盆腔炎性疾病后遗症免疫机制研究进展[J].实用中医药杂志,2020,36(9):1237-1238.
- [4] 颜利玲,石玲,王秋凤,等.妇科千金胶囊治疗盆腔炎性疾病后遗症216例临床研究[J].中医临床研究,2017,9(9):84-85.
- [5] 王吉菊,王小云,龚云,等.妇科千金胶囊治疗盆腔炎性疾病后遗症疼痛临床研究[J].新中医,2019,51(6):199-201.
- [6] 李进喜,杨云云,孙秀兰.妇科千金胶囊治疗盆腔炎性疾病后遗症疼痛的临床研究[J].中外医疗,2020,39(19):91-93.
- [7] 余建霞,柯玉霞.观察妇科千金胶囊治疗慢性盆腔炎合并卵巢囊肿的临床疗效[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(1):177,180.
- [8] 陈文丽.妇科千金胶囊治疗慢性盆腔炎的临床疗效观察[J].现代诊断与治疗,2015,26(3):523-524.
- [9] 刘佩琦.妇科千金胶囊治疗慢性盆腔炎44例临床观察[J].中国民族民间医药,2014,23(22):52.
- [10] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组.中成药治疗盆腔炎性疾病后遗症临床应用指南(2020年)[J].中国中西医结合杂志,2021,41(3):286-299.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [12] 陈敏,罗思齐,陈钧鸿.蔓性千斤拔化学成分的研究[J].药学学报,1991,26(1):42-48.
- [13] 年晓莉,徐海波,王明煜,等.蔓性千斤拔总黄酮提取工艺的研究[J].时珍国医国药,2008,19(2):433-434.
- [14] 刘建华,高丽欣,高玉琼,等.千斤拔挥发性成分的研究[J].中成药,2003,25(6):485-487.
- [15] 韦嘉苑,邓琦,卢小玲,等.广西不同产地金樱根及炮制品中没食子酸和儿茶素的含量差异分析[J/OL].广植物志:1-14[2021-10-25]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/45.1134.Q.20210324.1428.006.html>.
- [16] 丁阳,黄永林,刘金磊,等.金樱根化学成分的研究[J].广西植物,2017,37(2):255-259.
- [17] 汪玉梅,苏贤君,符崖,等.金樱根化学成分研究(I)[J].中山大学学报(自然科学版),2016,55(2):76-80,84.
- [18] FAN X R, BAI L, LIN L M, et al. Studies on the chemical constituents and quality evaluation of Rosa cymosa Tratt. root[J]. Journal of Separation Science, 2020, 43(24): 4379-4389.
- [19] 刘倩倩,雷思敏,胡玉珍,等.单面针 HPLC 指纹图谱及质量标准研究[J].中国中医药信息杂志,2020,27(10):73-79.
- [20] 吴润菁.单面针质量标准研究[D].广州:广州中医药大学,2014.
- [21] 韦嘉苑,裴刚,袁园.单面针茎中氯化两面针碱和橙皮苷含量测定[J].中国现代药物应用,2014,8(3):24-25.
- [22] 吴润菁,王欢,祝晨蓁,等.高效液相色谱法测定单面针中木兰花碱的含量[J].广州中医药大学学报,2014,31(3):443-447.
- [23] 宋玉霞.单面针根茎的化学成分研究[J].中国现代应用药学,2018,35(11):1694-1697.
- [24] 杨鹏,卿志星,向锋,等.HPLC-Q-TOF/MS法鉴定两面针和单面针中的生物碱[J].中成药,2017,39(8):1646-1650.
- [25] 宛玉祥,李家宇,秦优,等.液质联用鉴定单面针中的化学成分[J].中国现代中药,2017,19(4):496-499,508.
- [26] 肖灿,袁园,丁扬洲,等.单面针茎中生物碱类成分研究[J].中药材,2011,34(4):551-553.
- [27] 刘韶,章伟,何桂霞,等.单面针茎化学成分的研究[J].中国中药杂志,2009,34(5):571-573.

- [28] FAN L, QIU D B, HUANG G, et al. Wogonin suppresses IL-10 production in B cells via STAT3 and ERK signaling pathway[J]. *Journal of Immunology Research*, 2020, 2020: 3032425.
- [29] KHAN N M, HASEEB A, ANSARI M Y, et al. Wogonin, a plant derived small molecule, exerts potent anti-inflammatory and chondroprotective effects through the activation of ROS/ERK/Nrf2 signaling pathways in human Osteoarthritis chondrocytes[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017, 106: 288-301.
- [30] CHU Y, LV X, ZHANG L F, et al. Wogonin inhibits in vitro Herpes simplex virus type 1 and 2 infection by modulating cellular NF- κ B and MAPK pathways [J]. *BMC Microbiology*, 2020, 20(1): 227.
- [31] LIU L, CHEN L, JIANG C X, et al. Berberine inhibits the LPS-induced proliferation and inflammatory response of stromal cells of adenomyosis tissues mediated by the LPS/TLR4 signaling pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(6): 6125-6130.
- [32] CICERO A F G, BAGGIONI A. Berberine and its role in chronic disease[M]//*Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham: Springer International Publishing, 2016: 27-45.
- [33] WANG S X, CAO M, XU S H, et al. Luteolin alters macrophage polarization to inhibit inflammation[J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 95-108.
- [34] GENDRISCH F, ESSER P R, SCHEMPP C M, et al. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation[J]. *BioFactors*, 2021, 47(2): 170-180.
- [35] YANG Y, TAN X, XU J G, et al. Luteolin alleviates neuroinflammation via downregulating the TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway after intracerebral hemorrhage[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 126: 110044.
- [36] 王训翠,储明星,陈宏权.前列腺素内过氧化物合酶2基因的研究进展[J].*生命科学*,2004,16(1): 31-34.
- [37] HERTRAMPF T, SCHMIDT S, LAUDENBACH-LESCHOWSKY U, et al. Tissue-specific modulation of cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression in the uterus and the v. cava by estrogens and phytoestrogens[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2005, 243(1/2): 51-57.
- [38] BUCHWEITZ O, STAEBLER A, WÜLFING P, et al. COX-2 overexpression in peritoneal lesions is correlated with nonmenstrual chronic pelvic pain[J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2006, 124(2): 216-221.
- [39] COBELLIS L, RAZZI S, DE SIMONE S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis[J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2004, 116(1): 100-102.
- [40] 秦艳丽.Nos2 在小鼠肝损伤中的作用研究[D].新乡:河南师范大学,2016.
- [41] 张桃伏,张凯强,李亚梅,等.妇科千金胶囊的抗炎作用与其调节 NF- κ B 信号通路的关系[J].*湖南中医药大学学报*,2020,40(7):834-840.
- [42] MA R R, YANG X J, HUANG Y, et al. Study on the bioassay of anti-inflammatory effects of fuke Qianjin capsule based on COX-2 inhibiting activity[J]. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 2021: 6620124.
- [43] CHEN S P, ZHOU Y Q, LIU D Q, et al. PI3K/Akt pathway: A potential therapeutic target for chronic pain[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23(12): 1860-1868.
- [44] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway[J]. *Science's STKE*, 2007, 2007(407): cm8.
- [45] MULLUR R, LIU Y Y, BRENT G A. Thyroid hormone regulation of metabolism[J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(2): 355-382.
- [46] VISSENBERG R, MANDERS V D, MASTENBROEK S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction[J]. *Human Reproduction Update*, 2015, 21(3): 378-387.
- [47] KRASSAS G E, POPPE K, GLINOER D. Thyroid function and human reproductive health[J]. *Endocrine Reviews*, 2010, 31(5): 702-755.
- [48] 易丽贞,刘欣,吴雪芬,等.妇科千金片对盆腔炎大鼠 TLR4、PI3K、AKT 表达的影响[J].*中国处方药*,2021,19(1):31-34.
- [49] 谭雅莉,徐佳,蒋冬,等.从 TGF- β 1-PI3K/Akt 信号通路研究妇科千金胶囊治疗宫腔粘连大鼠作用机制[J].*中国中药杂志*, 2020,45(19):4705-4711.

(本文编辑 苏维)