

本文引用:欧晨,宋厚盼,李洁,陈向东,彭清华.基于网络药理学和分子对接探讨密蒙花颗粒剂治疗干眼的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2020,40(7):797-804.

# 基于网络药理学和分子对接探讨密蒙花颗粒剂 治疗干眼的作用机制

欧晨<sup>1</sup>,宋厚盼<sup>1</sup>,李洁<sup>1</sup>,陈向东<sup>2</sup>,彭清华<sup>1,2\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

**[摘要]** **目的** 运用网络药理学方法和分子对接技术探究密蒙花颗粒剂治疗干眼可能的作用机制。**方法** 通过运用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选出密蒙花颗粒剂口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 $\geq 0.18$ 的化合物作为候选药效成分,根据TCMSP的“Related Targets”对密蒙花颗粒剂的活性成分的作用靶点进行预测,采用Cytoscape 3.6.0软件构建化合物-靶点网络。通过OMIM、DisGeNET数据库查找干眼相关基因,通过STRING数据库进行蛋白质相互作用分析。通过Venny图将密蒙花颗粒剂活性成分靶点与干眼疾病靶点取交集,得到密蒙花颗粒剂有效活性成分治疗干眼的关键靶点,构建药物-活性成分-关键靶点-疾病网络。使用DAVID数据库对关键靶点进行GO功能注释和KEGG通路富集。运用AutoDock vina 1.1.2软件对选取的密蒙花颗粒剂主要活性成分与关键靶点进行分子对接。**结果** 得到密蒙花颗粒剂对应靶点的活性成分46个,预测作用靶点248个,干眼相关基因237个,密蒙花颗粒剂治疗干眼的关键靶点18个,靶点参与的功能主要有细胞增殖调控、基因表达的调控、细胞凋亡、蛋白磷酸化、免疫反应、衰老、调控细胞炎症相关因子等,作用的主要通路为糖尿病、NOD样受体、Toll样受体、MAPK信号通路等。分子对接的结果显示主要活性成分与获得的有效靶点具有较好结合活性。**结论** 密蒙花颗粒剂可能主要通过抑制炎症相关因子和通路,减轻泪腺组织的炎症,从而达到治疗干眼的目的。

**[关键词]** 密蒙花颗粒剂;干眼;网络药理学;分子对接;作用机制

**[中图分类号]** R276.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.07.005

## Discussion on Action Mechanism of Mimenghua Granule in the Treatment of Dry Eye Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

OU Chen<sup>1</sup>, SONG Houpan<sup>1</sup>, LI Jie<sup>1</sup>, CHEN Xiangdong<sup>2</sup>, PENG Qinghua<sup>1,2\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the possible action mechanism of Mimenghua Granule in the treatment of dry eye by using network pharmacology and molecular docking. **Methods** Compounds with oral bioavailability of 30% or more and drug-like ratio of 0.18 or higher in Mimenghua Granule were screened as candidate drug-effect ingredients by TCMSP database, and then predict the target of active ingredients of Mimenghua Granule according to "Related Targets" of TCMSP. The compounds-target interaction network was constructed by Cytoscape 3.6.0. The genes for dry eye was searched by OMIM and DisGeNET, and protein interaction analysis was performed through STRING database. The target of active ingredients of Mimenghua Granule intersects with the target of dry eye through the Venny diagram. The key targets of effective active ingredients of Mimenghua Granule to treat dry

**[收稿日期]** 2020-04-17

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30772824,81804150);中医药防治五官科疾病湖南省重点实验室建设项目(2017TP1018);湖南省中医药防治眼病与视功能保护工程技术研究中心建设项目(2018TP2008);2019年湖南省研究生科研创新项目(CX20190586);湖南中医药大学研究生创新课题(2018CX40)。

**[作者简介]** 欧晨,男,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治眼科疾病。

**[通讯作者]** \*彭清华,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:pqh410007@126.com。

eye were obtained, and the drug-active component-key target-disease network was constructed. DAVID was used to perform GO function annotation and KEGG pathway enrichment on key targets. The main active components of Mimenghua Granule and the main target were performed molecular docking by AutoDock vina 1.1.2. **Results** Totally 46 active ingredients, 248 predicted targets, and 237 genes related to dry eye were identified. 18 key targets of Mimenghua Granule to treat dry eye were obtained. The targets were involved in regulation of cell proliferation, gene expression, cell apoptosis, protein phosphorylation, immune response, aging, regulation of cell inflammation-related factors, etc. The main pathways of action were diabetes mellitus, NOD-like receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, MAPK signaling pathway. The results of molecular docking showed that the main active components had good binding with the effective target. **Conclusion** Mimenghua Granule may reduce inflammation of lacrimal tissue through inhibiting inflammatory related factors and pathways to treat dry eye.

[**Keywords**] Mimenghua Granule; dry eye; network pharmacology; molecular docking; action mechanism

干眼是以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病,泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症与损伤以及神经感觉异常是其主要的病理生理机制<sup>[1]</sup>。临床表现为眼干燥感、异物感、烧灼感、畏光、视物模糊,严重者视力明显下降,自觉症状重,影响工作和生活<sup>[2]</sup>。目前治疗干眼的主要药物有人工泪液、局部抗炎及免疫抑制剂、自体血清。但从药物相关的治疗效果来看,仅局限于改善临床症状、延缓病情进展,且上述药物的靶向性均较单一,因此亟需寻找新的思路解决这一问题。而中药治疗干眼以滋阴润肺、清肝解郁、益气养阴、滋补肝肾为主,在临床上取得了较好的疗效。现代药理学研究发现,中药在防治干眼方面具有独特的优势和广阔的发展前景<sup>[3]</sup>。

彭清华教授根据多年临床经验,结合干眼的发病机制,创制了密蒙花颗粒剂。密蒙花为传统中药中重要的眼科用药,具有疏风清热、养肝明目、退翳的功效,用于目赤肿痛、多泪羞明、眼生翳膜、肝虚目暗、视物昏花等症状。其主要含黄酮类、苯乙醇苷类和萜类等成分,具有抗炎、抗菌、免疫调节、抗氧化等生理活性。本团队前期临床和实验研究证实密蒙花对干眼有良好的治疗作用<sup>[4-6]</sup>。枸杞子能滋补肝肾、益精明目,菊花有疏风散热、平肝明目之功。前期实验研究证明密蒙花颗粒剂可以通过抑制泪腺组织中炎症因子 IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的表达减轻泪腺组织的炎症,达到治疗干眼症的目的<sup>[7-8]</sup>。

中药网络药理学是在传统经验、科学假说的基础上,从实验数据或文献、数据库中提取中药成分、靶点、基因、通路、疾病等为关键要素,并以此关键要素为节点,通过计算节点间相互关系,模拟构建机体分子关联网络模型,探究生命活动的本质、药物与机

体相互作用机制<sup>[9]</sup>。其优势在于可从蛋白、分子和基因等多层面揭示药物对机体的作用及其机制,使研究具有靶向性。中药具有多成分、多靶点的特征,而网络药理学这种多靶点、多途径和多层次的评价系统方法在中药的研究中有较好的预测作用,更加切合中医药的学术特点和实际情况,为解决现代中药研究的热点问题发挥了巨大的作用<sup>[10]</sup>。分子对接技术是一种能快速准确地预测蛋白-配体复合物结合构象和亲和力的重要研究技术,可对药物活性成分作用于疾病靶点进行预测分析。本研究采用网络药理学方法和分子对接技术深入挖掘密蒙花颗粒剂的主要活性成分及治疗干眼可能的作用靶点,阐述其作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 药物活性成分及靶蛋白的筛选

本研究通过检索中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>)对密蒙花颗粒剂所有成分数据库进行了筛选。根据药代动力学参数确定口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq$  30%、药物相似性(drug-likeness, DL)  $\geq$  0.18 作为化合物分子的筛选条件<sup>[11]</sup>。同时根据TCMSP的“Related Targets”对密蒙花、枸杞子、菊花的活性成分的作用靶点进行预测,对部分 TCMSP 没有预测靶点的化合物检索 ETCM 数据库(<http://www.nrc.ac.cn:9090/ETCM/>)对其靶点进行补充,最后将所有得到的靶点利用 STRING 进行格式转换。使用 Cytoscape 3.6.0 软件对密蒙花颗粒剂活性成分与预测靶点绘制化合物-靶点网络图。

### 1.2 干眼相关基因查询

运用 OMIM(<https://omim.org/>)、DisGeNET (

www.disgenet.org)数据库检索“dry eye”,获取干眼的相关基因。将这些基因靶点导入 STRING 11.0 (<http://string-db.org/>),获得蛋白质相互作用(PPI)网络。

### 1.3 获取密蒙花颗粒剂治疗干眼的关键靶点

将密蒙花颗粒剂活性成分靶点与干眼疾病靶点取交集,得到密蒙花颗粒剂有效活性成分治疗干眼的关键靶点。

### 1.4 构建药物-活性成分-关键靶点-疾病网络

使用 Cytoscape 3.6.0 软件构建药物-活性成分-关键靶点-疾病网络图,其中节点的类型有中药、成分、靶点、疾病。

### 1.5 GO 功能富集分析

GO 是注释基因及其表达产物的常用方法,由生物过程(BP)、细胞组成(CC)和分子功能(MF)3部分组成<sup>[1]</sup>。运用 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)对得到的密蒙花颗粒剂治疗干眼的关键靶点进行 GO 功能分析,说明其在基因功能中的作用。

### 1.6 KEGG 通路富集分析

运用 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)对得到的密蒙花颗粒剂治疗干眼的关键靶点进行 KEGG 通路富集分析,从而了解密蒙花颗粒剂治疗干眼可能发生变化的关键信号通路。

### 1.7 密蒙花颗粒剂主要活性成分与干眼主要靶点分子对接

通过 pubchem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索获取密蒙花颗粒剂主要活性成分的 3D 结构,从 Protein Data Bank(<http://www.rcsb.org/pdb/>)中检索获得关键靶点的受体蛋白,利用 PYMOL 2.3.4 软件对受体蛋白进行去水、去配体等操作,采用 AutoDock 4.2.6 软件对受体蛋白进行加氢以及计算电荷处理,设置受体蛋白对接格点参数将小分子配体可能结合的活性口袋位点包含,利用 AutoDock Vina 1.1.2 对受体蛋白与配体小分子分别进行分子对接,对接获取构象并进行结合能打分,取结合能最好的进行作图分析,采用 PyMOL 作三维图显示受体蛋白与配体小分子之间的相互作用。

## 2 结果

### 2.1 密蒙花颗粒剂活性成分及相应的靶蛋白

初步筛选出密蒙花化学成分 46 种,枸杞子化学成分 188 种,菊花化学成分 359 种。其中 OB $\geq$ 30%

的成分共有 270 种,DL $\geq$ 0.18 的成分共有 288 种。通过 OB、DL 条件共筛选,删除重复的 5 个化学成分,共有 46 个活性成分有良好的口服利用度和类药性。其中 OB 值最大的为柚皮素,有 59.29%;DL 值最大的为环桉烯醇、(24r)-马尾藻甾醇,为 0.79。运用 Cytoscape 3.6.0 软件对密蒙花颗粒剂活性成分与预测靶点绘制化合物-靶点网络图,见图 1。删除重复靶点后剩余靶点 248 个,密蒙花颗粒剂活性成分与靶点间存在 867 条相互作用关系。分析得出密蒙花颗粒剂中主要的化学成分为柚皮素、山奈酚、木犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、柚皮素等。见表 1。

### 2.2 干眼基因蛋白相互作用网络构建

分别通过 OMIM、DisGeNET 数据库检索到 RP 相关基因 182 个和 61 个。使用 STRING 11.0 绘制干眼蛋白相互作用关系图(见图 2)。该网络图中包含 237 个表示靶蛋白的节点和 853 条表示相互作用关系的线,平均每个蛋白节点有 7.2 条相互作用的关系线。

### 2.3 密蒙花颗粒剂治疗干眼的关键靶点

将密蒙花颗粒剂活性成分对应的 248 个有效靶点与通过 STRING 11.0 得出的 237 个疾病有效靶点取交集。得出了 18 个密蒙花颗粒剂治疗干眼的关键靶点,分别是 TGFB1、IL1A、AR、IL1B、CASPS8、EGFR、CXCL8、IL6、CCL2、IFNG、PTGS2、ICAM1、MMP9、SELE、ESR1、CHRM3、SOD1、SOAT1。

### 2.4 药物-活性成分-关键靶点-疾病网络构建

图 3 中红色代表中药密蒙花、枸杞子、菊花,黄色代表干眼,蓝色代表密蒙花颗粒剂的活性成分,紫色代表中药-疾病共同作用靶点。中药密蒙花颗粒剂主要通过 19 种活性成分作用于 18 个靶点来治疗干眼疾病,其中与活性成分连接较多的靶点为 PTGS2、AR。

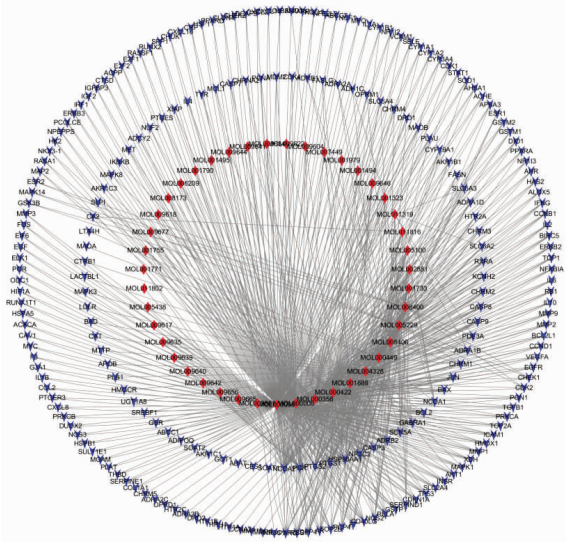
### 2.5 GO 功能富集分析

运用 DAVID 数据库对密蒙花颗粒剂治疗干眼的 18 个关键靶点进行 GO 功能富集分析,共收集到 44 条。其中包括生物过程 34 条,分子功能 6 条,细胞组成 4 条。主要涉及细胞增殖调控、基因表达的调控、细胞凋亡、蛋白磷酸化、免疫反应、衰老、调控细胞因子(NF- $\kappa$ B、白介素 6、白介素 1、蛋白激酶 B)等生物学过程,主要富集于细胞外、细胞质、细胞核等区域,分子功能包括细胞因子活性、酶结合、相同蛋白结合、锌离子结合等。通过 Omicshare 平台对结

表1 密蒙花颗粒剂化合物

ID	化合物名称	OB/%	DL	靶点数
MOL000098	槲皮素(querctin)	46.43	0.28	142
MOL000422	山奈酚(kaempferol)	41.88	0.24	55
MOL000006	木犀草素(luteolin)	36.16	0.25	54
MOL000358	$\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	35
MOL004328	柚皮素(naringenin)	59.29	0.21	35
MOL000354	异鼠李素(isorhamnetin)	49.60	0.31	30
MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76	27
MOL001689	刺槐素(acacetin)	34.97	0.24	24
MOL005406	消旋莨菪碱(atropine)	45.97	0.19	24
MOL005229	艾黄素(artemetin)	49.55	0.48	21
MOL008400	大豆黄素(glycitein)	50.48	0.24	21
MOL009650	颠茄碱(atropine)	42.16	0.19	16
MOL001733	半齿泽兰素(eupatorin)	30.23	0.37	12
MOL009653	环桉烯醇(cycloeucalenol)	39.73	0.79	11
MOL002881	香叶木素(diosmetin)	31.14	0.27	9
MOL005100	5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)苯并二氢吡喃-4-酮[5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one]	47.74	0.27	8
MOL011319	邻苯二甲酸丁正异辛酯(Triflex OBP)	43.74	0.24	7
MOL011816	[(1S,5S,7S)-7-乙酰氧基-5-异丙烯基-2,8-二亚甲基-环癸基]醋酸盐[(1S,5S,7S)-7-acetoxy-5-isopropenyl-2,8-dimethylene-cyclodecyl] acetate	37.02	0.19	7
MOL001323	谷甾醇 $\alpha$ 1(sitosterol alpha1)	43.28	0.78	5
MOL009646	7-O-甲基木犀草素-6-C- $\beta$ -葡萄糖苷(7-O-methyl-luteolin-6-C-beta-glucoside_qt)	40.77	0.3	5
MOL001494	十八碳二烯(mandenol)	42	0.19	3
MOL001979	4,4,14 $\alpha$ -三甲基-5 $\alpha$ -胆甾醇-9(11),24-二亚乙基三胺-3 $\beta$ -醇(LAN)	42.12	0.75	3
MOL007449	24-亚甲基苯酚(24-methylidenelophenol)	44.19	0.75	3
MOL009604	14b-孕烯(14b-pregnane)	34.78	0.34	3
MOL009622	岩藻甾醇(fucosterol)	43.78	0.76	3
MOL009634	31-去甲甾醇(31-norlanosterol)	42.2	0.73	3
MOL009641	4 $\alpha$ ,24-二甲基胆甾醇-7,24-二烯醇(4alpha,24-dimethylcholesta-7,24-dienol)	42.65	0.75	3
MOL009644	6-氟吲哚-7-脱氢胆固醇(6-fluoroindole-7-Dehydrocholesterol)	43.73	0.72	3
MOL001495	亚麻酸乙酯(ethyl linolenate)	46.1	0.2	2
MOL001755	24-乙基胆甾-4-烯酮(24-ethylcholest-4-en-3-one)	36.08	0.76	2
MOL001771	poriferast-5-烯-3 $\beta$ -醇(poriferast-5-en-3beta-ol)	36.91	0.75	2
MOL006209	花色素苷(cyanin)	47.42	0.76	2
MOL008173	胡萝卜甾(daucosterol_qt)	36.91	0.75	2
MOL009618	24-乙基胆甾 5,22-二烯醇(24-ethylcholesta-5,22-dienol)	43.83	0.76	2
MOL009677	anost-8-烯-3 $\beta$ -醇(anost-8-en-3beta-ol)	34.23	0.74	2
MOL001790	蒙花甙(linarin)	39.84	0.71	1
MOL005438	菜油甾醇(campesterol)	37.58	0.71	1
MOL009617	24-乙基胆甾-22-烯醇(24-ethylcholest-22-enol)	37.09	0.75	1
MOL009635	4,24-甲基苯酚(4,24-methyllophenol)	37.83	0.75	1
MOL009639	茶酚(lophenol)	38.13	0.71	1
MOL009640	4 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,24-三甲基胆甾醇-8,24-二烯醇(4alpha,14alpha,24-trimethylcholesta-8,24-dienol)	38.91	0.76	1
MOL009642	4 $\alpha$ -甲基-24-乙基胆甾醇-7,24-二烯醇(4alpha-methyl-24-ethylcholesta-7,24-dienol)	42.3	0.78	1
MOL009656	(E,E)-1-乙基十八烷基-3,13-二烯酸酯[(E,E)-1-ethyl octadeca-3,13-dienoate]	42	0.19	1
MOL009665	大黄素甲醚-8-O- $\beta$ -D-龙胆苷(phycion-8-O-beta-D-gentiobioside)	43.9	0.62	1
MOL009681	钝叶醇(obtusifoliol)	42.55	0.76	1
MOL011802	(24r)-马尾藻甾醇[(24r)-saringosterol]	39.36	0.79	1





注:红色代表活性成分,蓝色代表靶点  
图 1 密蒙花颗粒剂活性成分-靶点网络

果进行可视化处理,气泡图见图 4。

### 2.6 KEGG 通路富集分析

运用 DAVID 数据库对密蒙花颗粒剂治疗干眼的 18 个关键靶点进行 KEGG 通路富集分析,得到了 23 条信号通路。包括类 NOD 样受体、Toll 样受体、糖尿病、MAPK 信号通路。气泡图见图 5。

### 2.7 密蒙花颗粒剂主要活性成分与干眼主要靶点分子对接

选取密蒙花颗粒剂中 5 个最主要的化学成分 quercetin、kaempferol、luteolin、beta-sitosterol、naringenin,与“2.4”中得出的密蒙花颗粒剂治疗干眼的关键靶点 PTGS2(PDB ID: 5F1A)、AR(PDB ID: 5V8Q)进行分子对接。PTGS2 与主要化学成分的结合能分

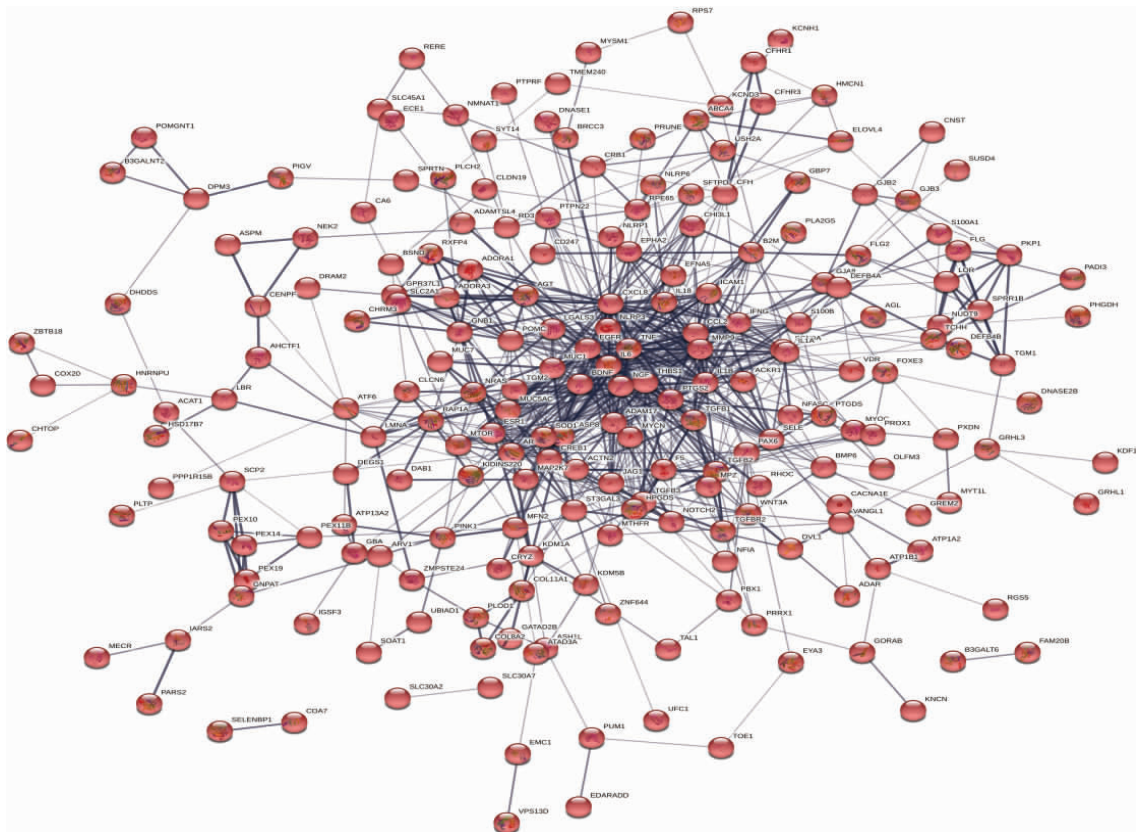


图 2 干眼疾病靶点蛋白质相互作用网络

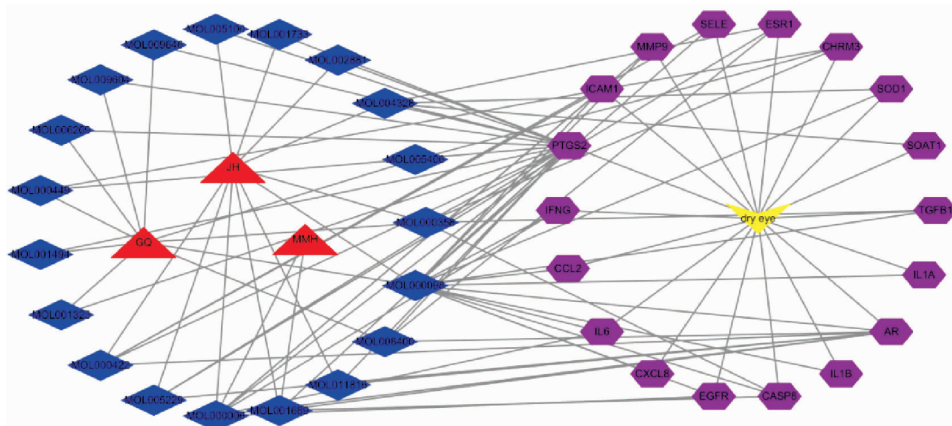


图 3 药物-活性成分-关键靶点-疾病网络图

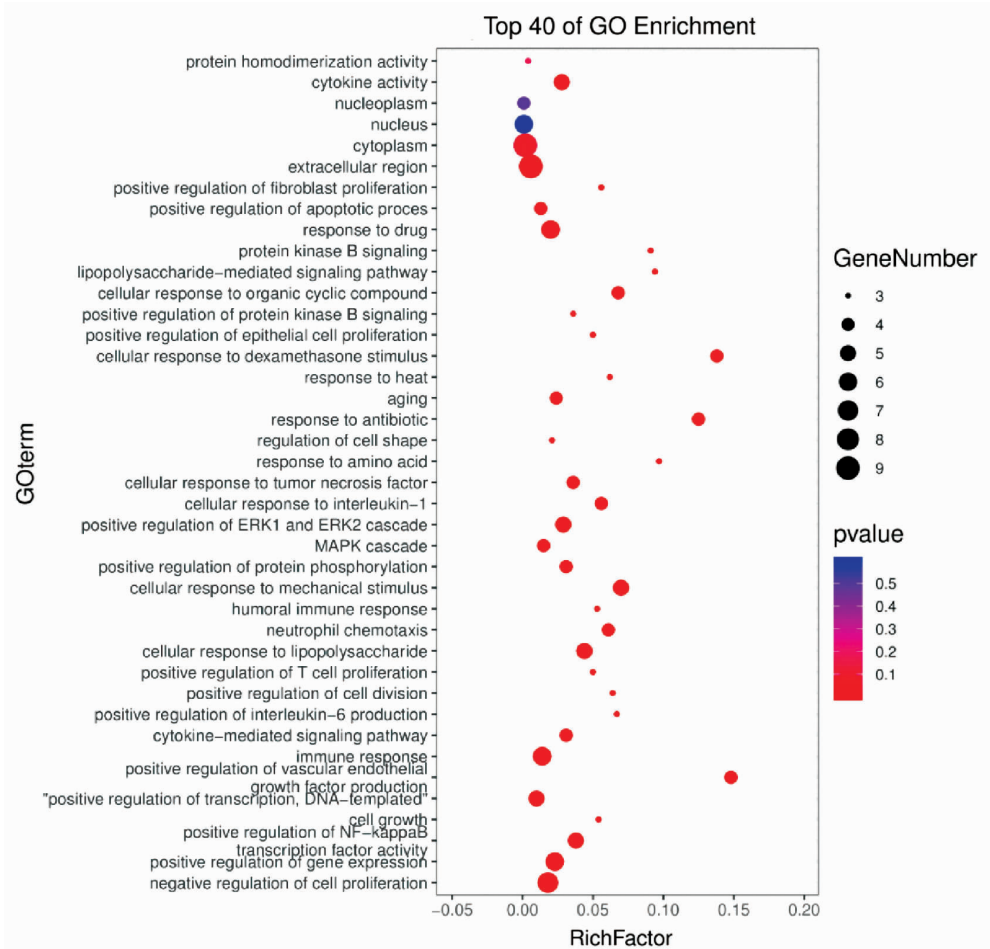


图 4 密蒙花颗粒剂治疗干眼的 GO 功能富集分析

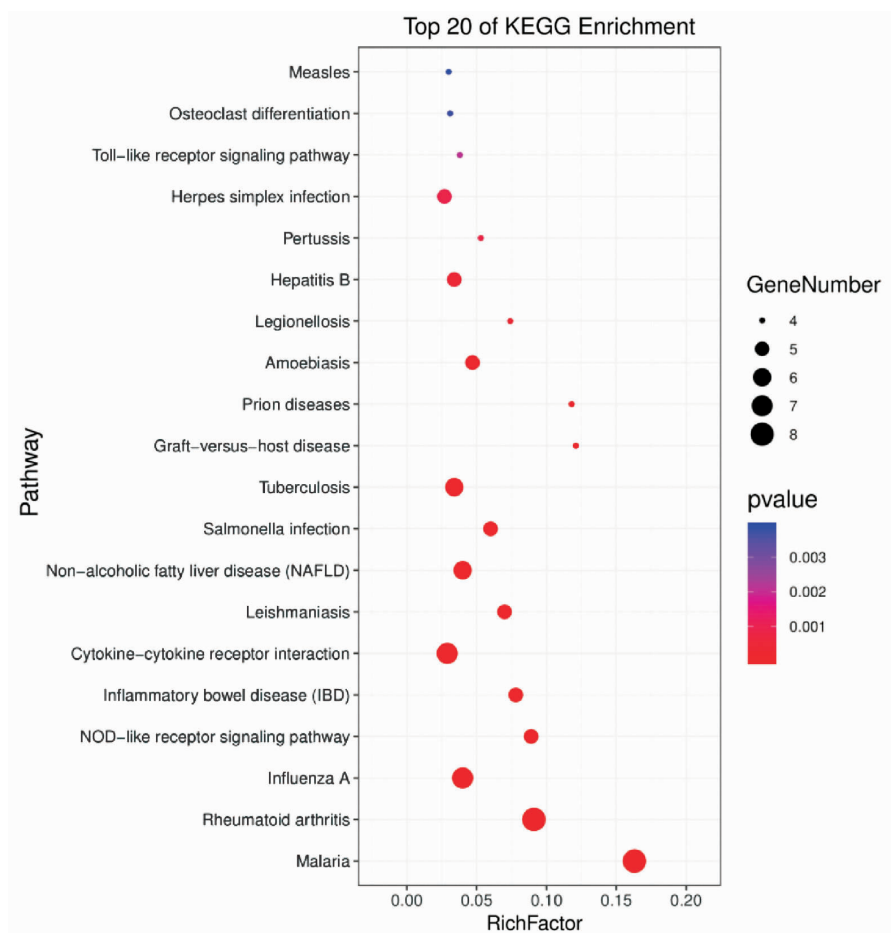


图 5 密蒙花颗粒剂治疗干眼的 KEGG 富集分析



别为-9.7、-9.5、-9.8、-8.5、-9.5 kcal/mol,AR 与主要化学成分的结合能分别为-8.3、-8.7、-9.8、-8.9、-7.9 kcal/mol。luteolin 与两个受体蛋白的结合能最好,均为-9.8 kcal/mol。图6为 luteolin 配体小分子和受体蛋白 AR 之间的结合模式,氨基酸残基 Asn705、Arg752 与 luteolin 配体小分子形成氢键相互作用,氨基酸残基 Met787、Leu873、Met780、Thr877、Leu880、Leu701、Leu704、Leu707、Gln711、Phe764、Val746、Met749 与 luteolin 配体小分子形成疏水相互作用,图7为 luteolin 配体小分子和受体蛋白 PTGS2 之间的结合模式,氨基酸残基 Arg125、Arg44、Glu465、His39 与 luteolin 配体小分子形成氢键相互作用,氨基酸残基 Thr130、Val46、Pro153、Cys41、Gln461、Leu152、Arg469 与 luteolin 配体小分子形成疏水相互作用。

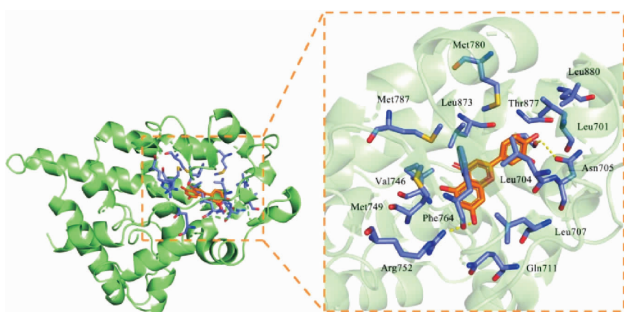


图6 luteolin 与 AR 分子对接图

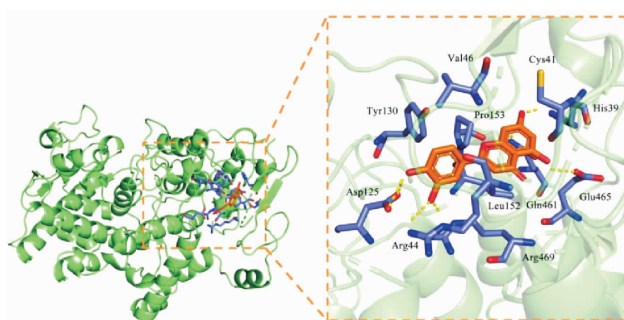


图7 luteolin 与 PTGS2 分子对接图

### 3 讨论

本研究以密蒙花颗粒剂作为药物,研究其治疗干眼的作用机制。运用网络药理学方法分析密蒙花颗粒剂包含的药物密蒙花、枸杞子、菊花的有效成分,构建密蒙花颗粒剂活性成分-靶点网络,分析密蒙花颗粒剂活性成分与靶点之间的相互关系。其中密蒙花颗粒剂活性成分-靶点网络中的关键成分是槲皮素、山奈酚、木犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、柚皮素。槲

皮素是一种黄酮类化合物,具有显著的细胞保护、抗氧化作用。柚皮素是柚皮甙的甙元,具有抗菌、抗炎、抗氧化、解痉和利胆等作用。有研究表明,槲皮素和柚皮素均可通过降低炎症反应来减轻神经病理学疼痛<sup>[12-13]</sup>。木犀草素、柚皮素等在眼科领域中进行了大量的研究,均取得了较好的疗效<sup>[14-15]</sup>。本研究得出密蒙花颗粒剂治疗干眼的18个关键靶点,其中PTGS2被发现与干眼有关,有研究使用PTGS2抑制剂作用于干眼小鼠模型,显示其通过参与免疫炎症反应治疗干眼<sup>[16]</sup>。大量研究报道AR影响眼组织的组织结构和功能活动,可治疗干眼,人泪腺、睑板腺、角膜、球结膜、晶状体上皮细胞、视网膜色素上皮细胞等多种眼组织可能是AR作用的靶部位<sup>[7]</sup>。本研究团队证实L1B、IL6、ICAM1、CASP8、MMP9在密蒙花颗粒剂治疗干眼的过程中发挥着重要作用<sup>[4-7,18]</sup>。

为了说明筛选出的关键靶点在基因功能和信号通路中的作用,本研究进行了GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。分析得出密蒙花颗粒剂主要通过细胞增殖调控、基因表达的调控、细胞凋亡、蛋白磷酸化、免疫反应、衰老、调控细胞炎症相关因子等生物学过程治疗干眼疾病。大多数基因可富集到糖尿病、NOD样受体、Toll样受体、MAPK信号通路。糖尿病与干眼关系密切,糖尿病干眼症是糖尿病的慢性并发症之一,与单纯的干眼相比临床表现更为严重。NOD样受体、Toll样受体分别作为胞外和胞内模式识别受体在炎症反应中起到重要作用。MAPK信号通路可参与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等多种病理生理过程,密蒙花颗粒剂已证实可通过干预MAPK信号通路来阻断相关炎症反应,从而改善眼表症状<sup>[9]</sup>。从分子对接结果可知,密蒙花颗粒剂中的5个最主要的活性化合物与关键靶点PTGS2、AR的结合能均小于-7 kJ/mol,表明这些化合物可能直接作用于PTGS2、AR,从而治疗干眼。

综上所述,本研究运用网络药理学方法和分子对接技术,初步探究了密蒙花颗粒剂多成分、多靶点、多通路的复杂机制过程。发现密蒙花颗粒剂发挥作用的主要生物活性成分槲皮素、山奈酚、木犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、柚皮素,密蒙花颗粒剂治疗干眼的作用机制涉及细胞增殖调控、基因表达的调控、细胞凋亡、蛋白磷酸化、免疫反应、衰老、调控细胞炎症相关因子等,作用的主要通路为糖尿病、NOD样受体、

Toll 样受体、MAPK 信号通路等。分子对接的结果显示主要活性成分与获得的有效靶点具有较好结合活性。本研究可为密蒙花颗粒剂治疗干眼提供一定的依据,为进一步实验研究提供研究方向,也可为临床治疗干眼及新型药物的开发提供思路。

## 参考文献

- [1] 刘祖国.干眼[M].北京:人民卫生出版社,2017.
- [2] 彭清华.中医眼科学[M].北京:中国中医药出版社,2012,6:119-121.
- [3] 石璐,谢国勇,王飒,等.密蒙花的药学研究进展[J].中国野生植物资源,2016,35(3):34-40.
- [4] 曾志成,彭俊,姚小磊,等.密蒙花颗粒离子导入对干眼患者泪液质量及基质金属蛋白酶-9表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2020,40(3):364-368.
- [5] 彭晓芳,彭清华,彭俊,等.密蒙花滴眼液对去势雄兔干眼结膜炎性因子 IL-1 $\beta$  和黏蛋白 5AC 及 P38MAPK 表达的影响[J].国际眼科杂志,2020,20(3):426-431.
- [6] 覃艮艳,张又玮,彭晓芳,等.密蒙花滴眼液对去势兔干眼模型泪腺细胞凋亡相关因子 Caspase-3、Caspase-8 的干预作用[J].中国中西医结合杂志,2019,39(9):1072-1077.
- [7] 蒋鹏飞,彭俊,彭清华.密蒙花颗粒对去势诱导的干眼症兔泪腺细胞 IL-12 及 IL-6 的影响[J].北京中医药大学学报,2019,42(6):477-482.
- [8] 彭俊,欧阳云,谭涵宇,等.密蒙花颗粒剂对去势雄兔泪腺细胞 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  表达的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(3):874-877.
- [9] 王毅,高秀梅,张伯礼,等.论建立基于网络生物学的现代中药创制方法学[J].中国中药杂志,2011,36(2):228-231.
- [10] 徐靖婷,黄金昶.基于网络药理学的小半夏汤治疗化疗性恶心呕吐的成分与作用机制研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):59-64.
- [11] JAIN A, KIHARA D. NNTox: Gene Ontology-Based Protein Toxicity Prediction Using Neural Network[J]. Scientific Reports, 2019, 9: 17923.
- [12] 严进红,韩克跃,夏杰,等.槲皮素减轻紫杉醇致神经病理性大鼠疼痛的作用与机制[J].天然产物研究与开发,2019,31(12):2065-2070,2181.
- [13] 柯婷梅,谌琪,崔婷,等.柚皮素对紫杉醇诱导外周神经病理性疼痛的保护作用[J].湖北科技学院学报(医学版),2018,32(4):280-282.
- [14] 魏达亨,孙丽丽,何慧君,等.木犀草素对碘酸钠诱导的视网膜色素上皮细胞及视网膜损伤的保护作用[J].眼科新进展,2019,39(9):814-819.
- [15] 徐辉勇,陈金鹏,章剑.柚皮素对糖尿病视网膜病变大鼠氧化损伤、细胞凋亡及 Nrf2-ARE 的影响[J].临床和实验医学杂志,2020,19(2):128-132.
- [16] JI Y W, SEO Y, CHOI W, et al. Dry eye-induced CCR7+ CD11b+ cell lymph node homing is induced by COX-2 activities[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014, 55(10): 6829-6838.
- [17] ROCHA E M, WICKHAM L A, DA SILVEIRA L A, et al. Identification of androgen receptor protein and 5 $\alpha$ -reductase mRNA in human ocular tissues[J]. The British Journal of Ophthalmology, 2000, 84(1): 76-84.
- [18] 张又玮.密蒙花滴眼液对去势雄兔干眼泪腺组织中 ICAM-1、IL-6、IL-17 表达的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2018.

(本文编辑 苏维)