

# 基于网络药理学与分子对接法预测银杏叶提取物的抗炎机制

张立虎<sup>1,2</sup>, 李冬冬<sup>1</sup>, 萧伟<sup>3\*</sup>, 王振中<sup>3</sup>, 丁岗<sup>3</sup>, 赵林果<sup>1\*</sup>

(1. 南京林业大学, 南京 210037; 2. 江苏医药职业学院, 江苏 盐城 224000;  
3. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001)

**[摘要]** 目的: 基于分子对接及网络药理学方法研究银杏叶提取物(EGB)抗炎的潜在作用机制。方法: 收集文献报道中的抗炎活性靶点, 构建 EGB 的化合物分子数据集。EGB 成分的口服利用度及类药性性质通过 Canvas 2.3 软件进行预测, 运用 Glide 6.6 软件进行分子对接实验, 虚拟筛选出 EGB 抗炎活性成分。以 EGB 的 193 种活性成分和 34 种抗炎靶点蛋白为网络节点构建网络, 并基于 ClueGO 插件对 34 种抗炎靶点的分子生物学功能和代谢通路进行分析。结果: 研究显示筛选的 EGB 活性分子具有较好的口服吸收利用度和类药性特征。34 种抗炎靶点蛋白参与了 56 种代谢信号通路, 其中与炎症最为密切为五类分子生物学功能和 5 条代谢通路。结论: 综合网络分析结果显示 EGB 抗炎活性呈现多分子、多靶点和多通路特点, 可为阐述 EGB 的抗炎作用机制研究提供科学依据。

**[关键词]** 分子对接; 银杏叶提取物; 靶点; 抗炎机制; 网络药理学

**[中图分类号]** R22; R285; R96; C8; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)07-0192-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180708

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180111.0849.001.html>

**[网络出版时间]** 2018-01-12 11:22

## Prediction of Anti-inflammatory Mechanism of Ginkgo Folium Extract Based on Molecular Docking and Network Pharmacology

ZHANG Li-hu<sup>1,2</sup>, LI Dong-dong<sup>1</sup>, XIAO Wei<sup>3\*</sup>, WANG Zhen-zhong<sup>3</sup>, DING Gang<sup>3</sup>, ZHAO Lin-guo<sup>1\*</sup>

(1. Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China;

2. Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224000, China;

3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China)

**[Abstract]** **Objective:** The potential anti-inflammatory mechanism of Ginkgo Folium extract (EGB) was investigated by network pharmacology and molecular docking. **Method:** The ingredients of EGB were collected from databases. The anti-inflammatory target searching and identification was performed from literatures. Canvas 2.3 software was used to predict the oral bioavailability and drug-like properties of EGB. The ligands were docked into these anti-inflammatory target proteins using Glide 6.6 implemented in Maestro 10.1 software, and the active components of EGB with anti-inflammatory activity were obtained. The network was constructed based on the 193 active components of EGB and 34 anti-inflammatory target proteins as network nodes. The molecular biological function and metabolic pathway of 34 anti-inflammatory targets were analyzed by ClueGO plug-in. **Result:** These screened active molecules of EGB exhibited good oral absorption and drug-like properties. The active components

**[收稿日期]** 20170814(005)

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2016YFD0600805);江苏省“六大人才高峰”项目(2014-JY-011);江苏省青蓝工程项目(2017);江苏省高职院校青年教师企业实践项目(2017QYSJ035)。

**[第一作者]** 张立虎, 在读博士, 从事中药资源加工与利用研究, E-mail: zlh800927@163.com

**[通信作者]** \* 赵林果, 教授, 博士生导师, 从事天然药物生物催化与转化研究, Tel: 025-85428300, E-mail: lgzhao@njfu.edu.cn;

\* 萧伟, 教授, 博士生导师, 从事中药新药开发与研究, Tel: 0518-81152227, E-mail: xw@kanion.com

have a good effect on the major target proteins, and the molecular mechanisms of the top 10 target proteins were analyzed. Virtual experiments revealed that 34 potential targets were involved in 56 metabolic signaling pathways, in which five types of molecular biological functions and 5 key pathways were closely associated with inflammation. **Conclusion:** The anti-inflammatory activity of EGB reflects the features of multi-components, multi-targets and multi-pathways, this research can provide a scientific basis for study on anti-inflammatory mechanism of EGB.

**[Key words]** molecular docking; Ginkgo Folium extract; target; anti-inflammatory mechanism; network pharmacology

银杏叶提取物(EGB)是用低体积分数乙醇从银杏绿叶中提取,主要药效成分为银杏黄酮类和银杏萜内酯。EGB的药理活性主要是扩张血管、改善血管痉挛、抗血小板激活因子、清除自由基、促进心脑血管循环和代谢、提高耐低氧功能和改善脑记忆等<sup>[1]</sup>。银杏叶黄酮类在体内和体外具有抗炎和调节免疫力作用,银杏黄酮苷对大鼠血小板分泌的Ⅱ型磷脂酶A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)具有强抑制作用,同时抑制由二萜甾醇酯或Ca<sup>2+</sup>载体诱发的大鼠腹膜巨噬细胞中花生四烯酸代谢物,抑制T细胞或B细胞分裂诱发的淋巴细胞增殖<sup>[2-3]</sup>。Kim等<sup>[4]</sup>研究表明银杏黄酮类是潜在抗关节炎作用药物,在体外对慢性炎症具有止痛和抑制关节炎活性。但对于EGB分子抗炎活性的多靶点、多通路和多疾病的调控作用机制研究很少。

目前中药复方物质作用基础和机制的研究主要集中在药物分子作用于单一靶点或信号通路的调控,大量细胞和动物的药理学研究表明单一组分的研究很难揭示中药复方成分-靶点-通路之间的协同作用,网络药理学基于系统生物学和多向药理学提出了药物研发的新方法,从多靶点的角度将药物靶点网络与生物系统网络相结合,为探索中药复方的作用机制和药物研发提供新策略<sup>[5-6]</sup>。通过生物信息学方法构建药物-靶点-通路间整体生物网络关系,可预测疾病发生的关键靶点和对应的中药活性分子。目前,分子对接技术已被广泛用于预测受体配体复合物,是药物设计中比较成熟的技术,并且分子对接结合网络药理学方法常用来预测新的靶点和重要活性成分集,并解释其作用机制<sup>[7-10]</sup>。本实验借助Glide的分子对接和网络药理学方法对EGB活性成分进行研究,综合探讨分子-靶点网络和靶点-代谢通路网络来分析EGB抗炎作用的分子机制。

## 1 材料与方法

**1.1 EGB分子数据集的采集与处理** 从中药信息数据库TCMSP(<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)及美国国家生物技术信息中心(NCBI)

数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)中检索“银杏叶 & 化学结构”,优化分析后收集到193种不同结构的化合物。同时,在PubChem数据库下载相应化合物,并以SDF格式保存。将这些分子导入Maestro 10.1,使用ligand preparation模块进行小分子处理,选用OPLS2005力场默认设置进行构象优化,随后,将准备好的配体分子导入Schrodinger 2015软件中Canvas 2.3模块进行相关分子描述符(相对分子质量、可旋转键数、氢键受体数目、氢键给体数目、分子环数、分子芳香环数、分子体积、分子表面面积、分子极性表面积、脂水分配系数)的计算。所有分子描述符均按照Lipinski的“类药五原则”对其类药性进一步分析<sup>[11]</sup>。其主要参数应满足的条件为相对分子质量<500,氢键给体数目<5个,氢键受体数目<10个,脂水分配系数<5,可旋转键的数量不超过≤10个。

**1.2 抗炎相关靶点** 从DrugBank数据库<sup>[12]</sup>和TTD数据库<sup>[13]</sup>中筛选美国食品药品监督管理局(FDA)批准抗炎药的相关靶点蛋白,结合报道炎症发病机制相关文献的挖掘,最终锁定34个较为重要的抗炎靶蛋白,并从RSCB的PDB蛋白数据库中筛选对应的人源受体靶蛋白,结果见表1。

**1.3 分子对接流程** 采用Glide 6.6软件进行分子对接,确定EGB的活性成分与抗炎靶点的作用关系。

**1.3.1 小分子及靶蛋白处理** 将EGB中报道的193种分子和抗炎靶蛋白晶体中已有抑制剂分子导入Maestro 10.1,使用ligand preparation模块进行准备。抗炎靶蛋白晶体中已有抑制剂分子不进行能量最小化操作,只进行加氢、分配元素及键的类型等处理。从RSCB蛋白数据库下载人源受体蛋白结构并导入Maestro 10.1中的protein preparation模块,见表1。在默认参数下对这些靶蛋白进行修饰、去水、加氢等操作,尤其将蛋白晶体中配体分子周围( $<5 \times 10^{-10}$  m)的共结晶的水分子和配体分子本身从对接的晶格里去除,互变结构和离子态的残基在

表 1 与炎症发病机制相关的靶蛋白

Table 1 Target proteins related to mechanism of inflammation

靶点蛋白	英文全称	PDB 登录号
3 羟基 3 甲基戊二酸辅酶 A 还原酶 (HMGCR)	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase	3CCT
醛糖还原酶 (AKR1B1)	aldose reductase	4PRR
花生四烯酸脂氧合酶 15 (ALOX15)	arachidonate 15-lipoxygenase	3V99
花生四烯酸脂氧合酶 5 (ALOX5)	arachidonate 5-lipoxygenase	2Q7R
含杆状病毒 IAP 重复蛋白 5 (BIRC5)	baculoviral IAP repeat-containing protein 5	3UEC
C-C 趋化因子 2 (CCL2)	C-C motif chemokine 2	5DNF
CD40 配体 (CD40LG)	CD40 ligand	3LKJ
细胞分裂蛋白激酶-2 (CDK2)	cell division protein kinase 2	5JQ5
丁酰胆碱酯酶 (BchE)	butyrylcholinesterase	5DYT
CXC 趋化因子 3 (CXCL3)	C-X-C motif chemokine 3	5D65
细胞色素 P450 酶 1A2 (CYP1A2)	cytochrome P450 1A2	2HI4
表皮生长因子受体 (EGFR)	epidermal growth factor receptor	5J9Y
E 选择素 (SELE)	E-selectin	1G1Q
糖原合酶激酶-3 $\beta$ (GSK3B)	glycogen synthase kinase-3 $\beta$	5K5N
血红素氧化酶-1 (HO-1)	heme oxygenase-1	3K4F
核转录因子- $\kappa$ B 激酶亚基 $\alpha$ 抑制剂 (IKBKA)	inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B kinase subunit $\alpha$	5EBZ
核转录因子- $\kappa$ B 激酶亚基 $\beta$ 抑制剂 (IKBKB)	inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B kinase subunit $\beta$	4KIK
细胞间黏附分子 1 (ICAM1)	intercellular adhesion molecule 1	2OZ4
白细胞介素-2 (IL-2)	interleukin-2	3V5L
白细胞介素-23 (IL-23)	interleukin-23	5MJ3
白细胞介素-17 $\alpha$ (IL-17A)	interleukin-17 $\alpha$	5HI3
裂原激活蛋白激酶 14 (MAPK14)	mitogen-activated protein kinase 14	4ZTH
裂原激活蛋白激酶 8 (MAPK8)	mitogen-activated protein kinase 8	5IU2
蕈毒碱型乙酰胆碱受体 M <sub>1</sub> (CHRM <sub>1</sub> )	muscarinic acetylcholine receptor M <sub>1</sub>	5DSG
一氧化氮合酶 3 (NOS3)	nitric-oxide synthase 3	3EAH
鸟氨酸脱羧酶 1 (ODC1)	ornithine decarboxylase 1	4ZGY
过氧化物酶体增殖物活化受体 $\alpha$ (PPARA)	peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$	5HYK
过氧化物酶体增殖物活化受体 $\delta$ (PPARD)	peroxisome proliferator-activated receptor $\delta$	3PEQ
过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma$ (PPARG)	peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$	5F9B
磷脂酶 A <sub>2</sub> (PLA <sub>2</sub> G1B)	phospholipase A <sub>2</sub> group 1B	5LYY
聚 (ADP-核糖) 聚合酶 1 (PARP1)	poly (ADP-ribose) polymerase 1	5KPN
前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2)	prostaglandin G/H synthase 2	5JVY
基质金属蛋白酶 (MMPs)	matrix metalloproteinases	4NW7
肿瘤坏死因子 (TNF)	tumor necrosis factor	4KGG

pH 中性状态下进行标准化优化。最后,将软件优化过的 34 种受体靶蛋白和 193 种配体化合物结构分别导入 Glide 6.6 软件进行分子对接模拟。

**1.3.2 对接过程** EGB 来源的 193 种分子使用标准精度 (standard precision, SP) 对接,而蛋白晶体结构中已有抑制剂不进行构象搜寻,采样选择设置为“None (score in place only)”,只进行打分操作。活性位点以蛋白晶体中已有抑制剂的位置进行定义,活性位点的晶格盒子设定 2 nm  $\times$  2 nm  $\times$  2 nm,其他均为默认设置。对接的化合物采用蒙特卡罗算法 (Monte Carlo, MC) 在活性位点区域搜寻合理构象,

并筛选对接结果。将靶蛋白与该蛋白晶体中已有配体分子进行对接,并以其对接分数为参考值;其次筛选对接分数优于该参考值的对接结果,并对筛选出的结果进行排序。

**1.4 分子靶蛋白作用网络的构建** 选取排序靠前的 1 000 对分子与靶蛋白,并将其信息导入 Cytoscape 2.8.1 软件中,构建 EGB 配体分子与抗炎受体靶蛋白相互作用的分子-靶标网络。其中,EGB 配体分子、抗炎受体靶蛋白均采用节点 (node) 表示,EGB 配体分子与受体靶蛋白间存在作用关系用边 (edge) 表示。经软件中自带插件 Network

Analyzer 分析特征参数(网络度、网络密度、介数和最短路径等)<sup>[9-14]</sup>, 预测 EGB 组分中潜在的活性分子群、潜在靶蛋白群等, 列出排名前 10 的受体靶蛋白和 EGB 活性分子信息。

**1.5 基因通路与功能分析** 使用 Cytoscape 2.8.1 软件的插件 ClueGO<sup>[15]</sup> 中分子生物学功能分析抗炎活性靶点的基因功能, 抗炎活性靶点的代谢通路经京都基因与基因组百科全书(KEGG) 富集后进行分析。其中种属选择为人(homo sapiens)属, 选取本体参考集(ontologies reference set), kappa 评分阈值设为 0.4, 假定值(*P*-value) ≤ 0.05, 其余均设置为默认参数。在生成的网络中, 节点代表靶点、代谢通路, 边代表靶点-通路之间的相互作用。

## 2 结果

**2.1 分子描述符的分析** 对 EGB 组分的分子描述符进行统计分析, 其最大值、最小值、平均值和中位值结果详见表 2。结果发现 193 种化合物中有 123 种满足类药性, EGB 分子具有良好的口服吸收性质。分子极性表面积比值的平均值 64.97, 可旋转键数平均值 4.56 个(中位数 2.00), 表明 EGB 中的分子大多具有较好的生物利用度(≥20%)。

**2.2 分子-靶蛋白网络特征分析** EGB 药物分子与抗炎活性靶蛋白作用网络关系见图 1, 分析可获得生物网络和节点拓扑学特征, 挖掘潜在的生物学信息。对 EGB 的分子-靶蛋白网络的总体特征分析

表 2 银杏叶提取物的分子描述符分析

Table 2 Molecular descriptors of compounds in Ginkgo Folium extract

分子描述符	最小值	最大值	平均值	中位值
脂水分配系数	-2.74	12.95	3.26	2.77
相对分子质量	84.12	668.60	424.40	212.29
氢键受体数目/个	0	17.00	3.54	1.00
氢键给体数目/个	0	10.00	1.88	1.00
可旋转键数/个	0	28.00	4.56	2.00
摩尔折射率	23.15	193.62	73.15	68.01
分子芳香环数/个	0	1.00	6.00	1.96
分子极性表面积比	0	269.43	64.97	29.46
重原子数目/个	6.00	47.00	19.27	16.00
手性中心数目/个	0	14.00	1.90	0

表明节点数为 148 个, 平均相邻节点数 12.892 个, 最短路径为 21 756(100%), 特征路径长度 2.515, 网络密度 0.088, 网络中心度 0.463, 网络异质性 1.189。EGB 中存在单分子与多靶蛋白作用、多分子与单靶蛋白作用的现象, 符合中药多组分、多靶点协同作用的特征。评估生物网络中的分子与靶点蛋白之间关系常由节点的网络度和介数来分析, 通过选取和分析靶点蛋白和药物分子节点网络度排名前 10 的靶点和化合物来了解生物网络中协作情况, 其网络特征值见表 3。

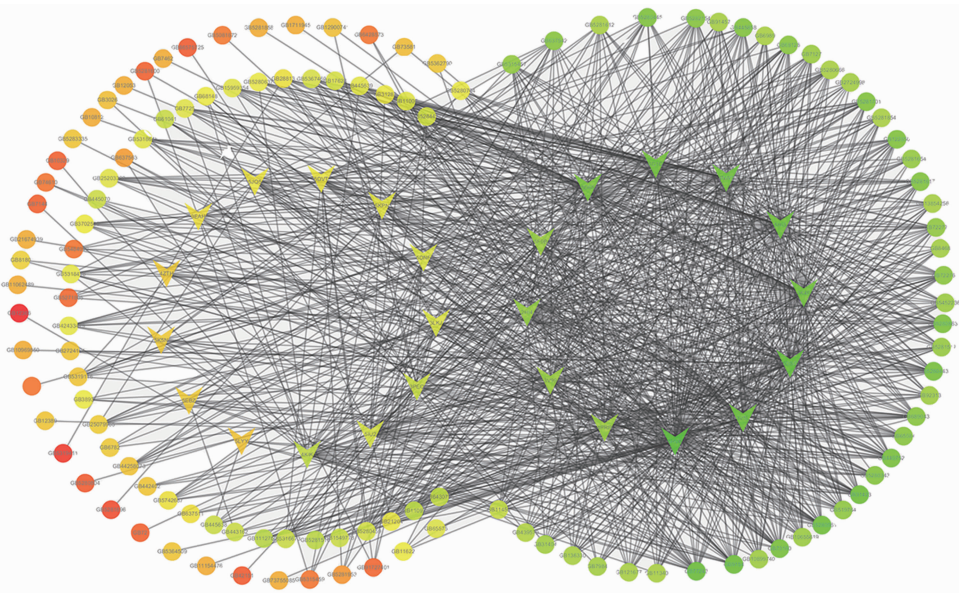


图 1 银杏叶提取物分子-靶点蛋白之间的作用网络

Fig.1 Network of target protein-molecule of Ginkgo Folium extract

分子-靶点网络特征分析结果表明, 111 个 EGB

分子与 PPARA 靶点蛋白有作用, 初步认为 PPARA

表 3 银杏叶提取物分子-靶蛋白网络部分节点网络特征分析

Table 3 Network features of partial nodes in target protein-molecule network of Ginkgo Folium extract

节点	介数	网络度	节点	介数	网络度
PPARA	0.160 502	111	二甲基萘	0.031 038	24
IL-2	0.046 467	76	蒺藜	0.028 800	24
CHRM1	0.231 727	69	染料木素	0.020 341	23
HO-1	0.044 396	66	儿茶素	0.013 916	23
MMPs	0.044 396	63	芪	0.025 020	22
IL-17A	0.044 396	63	羟基犬尿喹啉酸	0.015 352	21
SELE	0.039 954	60	咖啡酸	0.009 826	20
CXCL3	0.037 008	58	芹菜素	0.017 825	19
PPARG	0.035 395	47	山柰酚	0.013 415	18
CYP1A2	0.054 341	46	表儿茶素	0.006 875	18

靶蛋白为 EGB 分子-抗炎靶蛋白网络中网络度最好的靶蛋白,其他靶蛋白排序为 IL-2, CHRM1, HO-1, MMPs, IL-17A, SELE, CXCL3, PPARG 和 CYP1A2。

2.3 靶蛋白-通路网络特征分析 代谢通路富集分析可以将相似生物学功能靶点会聚集形成功能模块,形成生物学功能模块。通过 ClueGO 插件分析 EGB 抗炎靶点的生物学功能和代谢通路,见图 2。

EGB 作用于抗炎活性靶点的生物学功能主要富集在 5 个方面,单羧酸结合 (monocarboxylic acid binding), RNA 聚合酶 II 转录因子活性 (RNA polymerase II transcription factor activity), 染色体支架蛋白结合活性 (scaffold protein binding), 类固醇激素受体活性 (steroid hormone receptor activity) 和转录因子活性 (transcription factor activity) 等。EGB 作用于抗炎活性靶点的信号通路主要富集 5 个方面,过氧化物酶体增殖物活化受体信号通路 (PPAR signaling pathway), IL-17 信号通路 (IL-17 signaling pathway), 流体剪切应力和动脉粥样硬化信号通路 (fluid shear stress and atherosclerosis signaling pathway), T 细胞受体信号通路 (T cell receptor

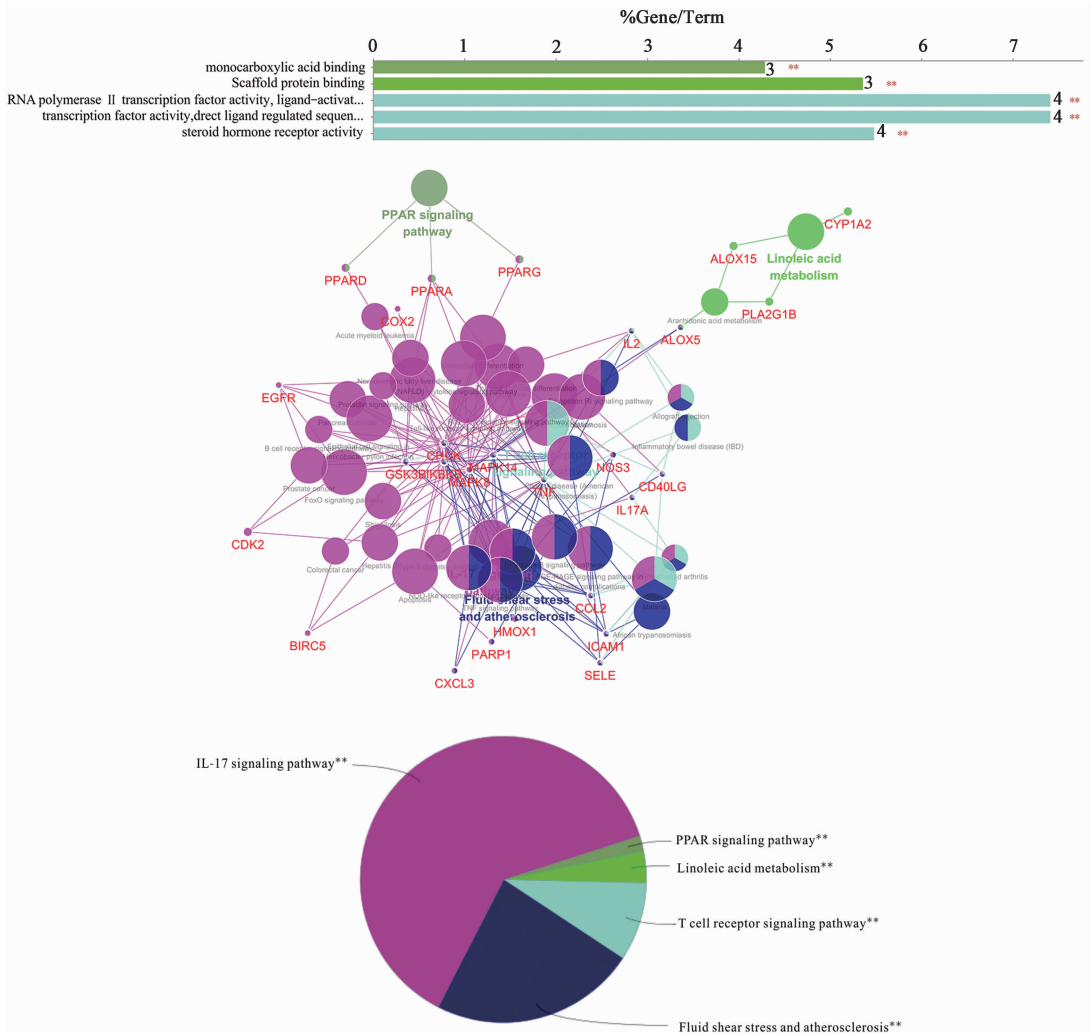


图 2 银杏叶提取物分子抗炎靶蛋白的基因功能和代谢通路分析

Fig.2 Gene function and metabolic pathway analysis of molecular anti-inflammatory target protein of Ginkgo Folium extract

signaling pathway) 和亚油酸代谢信号通路 (linoleic acid metabolism) 等通路上。

### 3 讨论

基于分子对接打分结果构建分子-靶蛋白网络, 通过对其网络特征分析后发现, EGB 分子具有多靶点作用特征, 预测出主要抗炎作用的前 10 种靶点蛋白, 通过文献报道解释其抗炎作用分子机制。II 型核受体超家族成员 PPAR 存在 3 种亚型, PPAR 由激活剂活化后可调控多种核内靶基因的表达, 基因表达通过过氧化物酶体增殖物应答元件 (PPRE) 相互作用<sup>[16]</sup>。如激活 PPAR $\alpha$  能够降低参与炎症发生的相关基因的转录水平, 从而抑制炎症反应发生。核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 是真核细胞基因转录中重要的调控因子, 是多种细胞因子表达的中心。PPAR $\alpha$  可以在细胞水平与 NF- $\kappa$ B 相互作用, 抑制 NF- $\kappa$ B 的转录活性、信号转导及调控炎症因子的表达, 从而控制局部炎症的发生。Delerive 等<sup>[17]</sup> 研究证明 PPAR $\alpha$  与激活蛋白 1 (AP1) 和核因子 NF- $\kappa$ B 的双向拮抗作用, 对炎症反应呈负调控, PPAR $\alpha$  的配体可以诱导 I $\kappa$ B $\alpha$  的表达, 降低了 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合能力, 从而抑制其活性。另有研究<sup>[18-19]</sup> 阐述了 PPAR $\gamma$  的抗炎机制, 在静态细胞中能发现一种 NF- $\kappa$ B 的抑制蛋白 (I $\kappa$ B) 和 NF- $\kappa$ B, 在炎症发生时, I $\kappa$ B 被其激酶 (IKK) 结合后下调或失活, 同时 NF- $\kappa$ B 迁移到细胞核中, 刺激基因表达, 诱发炎症因子的产生。PPAR $\gamma$  与配体激动剂通过抑制 IKK 活性中止 I $\kappa$ B 的磷酸化和泛素化后降解, 另外也可通过减少亚基 P50-P65 异源二聚体的水平, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 的合成与表达。

IL-2<sup>[20]</sup> 是由活化的 T 淋巴细胞产生的一种多功能免疫调节因子, 是一种重要的免疫应答介质。其能诱导细胞毒性 T 淋巴细胞增殖, 在 IL-2 存在下, 特异性杀伤感染的细胞和肿瘤细胞。HO-1<sup>[21]</sup> 可通过抑制内膜黏附分子表达来控制炎症细胞的趋化、黏附和渗透, 进而发挥抗炎作用; 也可上调激活丝裂原活化蛋白激酶 P38 亚单位, 增加 IL-10 释放和抑制 NF- $\kappa$ B 途径的肿瘤坏死因子释放, 发挥抗炎活性。IL-17A<sup>[22]</sup> 是由一种活化的辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 产生的促炎性细胞因子, 其同型二聚体由 155 个氨基酸组成。通过刺激受体靶细胞释放前炎症细胞因子及促进中性细胞的细胞因子发挥作用, 诱导 IL-6, NO 和前列腺素 E<sub>2</sub> 等产生, 可上调炎症细胞因子 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,  $\gamma$ -干扰素 (INF- $\gamma$ ) 和 CD40 配体等基因的表达, 促进区域炎症的发生。CXCL3<sup>[23-25]</sup> 可

控制单核细胞的迁移和黏附, 通过与趋化性细胞因子受体 (CXCR2) 相互作用调节来影响靶细胞。CYP1A2 属于细胞色素 P450 酶, 约占其总量的 13%, 其亚家族主要在肝脏中表达。炎症可使肝脏内的 CYP1A2 合成减少, 评估抗炎活性药物的药效可通过其基因多态性和表型差异来分析。

在网络中对靶点生物学功能和代谢通路进行分析, 具有相似生物学功能的靶点会形成生物功能模块, 炎症可看作是对抗炎功能模块的干扰和破坏。EGB 治疗炎症相关靶点的生物学功能主要集中在 5 个方面, 这些功能和炎症的发生关系密切。通过构建靶点蛋白-代谢通路相互作用网络分析得出 5 条 EGB 抗炎蛋白靶点的信号通路, 在脂质代谢、糖代谢、抑制炎症反应、细胞分化、抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡等方面发挥主要作用<sup>[26-27]</sup>。有研究表明中药复方中黄酮类成分抗血管粥样硬化作用机制主要通过干预 PPAR 信号通路来抑制胆固醇的聚集、抗氧化和抑制炎症发生<sup>[28-29]</sup>。粥样硬化信号通路和亚麻酸代谢信号通路均和 PPAR 代谢通路关系密切。IL-17 信号通路与 NF- $\kappa$ B 调控因子关系密切, 这两者同风湿性关节炎发病机制密切相关, 在炎症和免疫反应中发挥重要作用<sup>[30]</sup>。炎症的恶性发展能使 NF- $\kappa$ B 通路激活, 促进 IL-17 的表达, 引发肿瘤的形成<sup>[31]</sup>。IL-17 也参与调解急性脑出血后炎症反应, 调控 IL-17 通路可缓解脑损伤<sup>[32]</sup>。T 细胞受体信号通路与肿瘤发生、炎症、免疫应答等细胞活动关系十分密切<sup>[33-35]</sup>。

### [参考文献]

- [1] 冯保明, 戚南山, 宁康健. 银杏叶对小鼠抗炎镇痛作用的研究[J]. 中兽医医药杂志, 2008, 27(3): 9-12.
- [2] CHEN S. Natural products triggering biological targets—a review of the anti-inflammatory phytochemicals targeting the arachidonic acid pathway in allergy asthma and rheumatoid arthritis [J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(3): 288-301.
- [3] 杨银治, 夏时海, 胡春秀, 等. sPLA2 在重症急性胰腺炎的变化及银杏苦内酯 B 对其影响[J]. 天津医药, 2007, 35(2): 108-110.
- [4] Kim H P, Park H, Son K H, et al. Biochemical pharmacology of biflavonoids: implications for anti-inflammatory action[J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(3): 265-273.
- [5] 刘艾林, 杜冠华. 网络药理学: 药物发现的新思想[J]. 药学报, 2010, 45(12): 1472-1477.
- [6] 宋阔魁, 毕天, 展晓日, 等. 网络药理学指导下的中药有效成分发现策略[J]. 世界科学技术—中医药现代

- 化,2014,16(1):27-31.
- [7] 袁文锋,涂铭扬,陈超,等.基于分子对接及生物网络功能模块识别的复方丹参滴丸的网络药理学研究[J].中国药理学杂志,2017,52(9):743-749.
- [8] 张新庄,萧伟,徐筱杰,等.利用网络药理学方法研究热毒宁注射液抗流感病毒的分子作用机制[J].物理化学学报,2013,29(7):1415-1420.
- [9] 周文霞,王同兴,程肖蕊,等.网络药理学研究中的网络分析技术[J].国际药学研究杂志,2016,43(3):399-409.
- [10] 庄静,刘丽娟,周超,等.网络药理学与分子对接技术指导下土大黄苷对慢性粒细胞白血病作用机制研究[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(22):1477-1482.
- [11] 陶晓倩,张新庄,李娜,等.网络药理学方法研究赤芍和黄柏干预阿尔茨海默病的作用机制[J].中草药,2015,46(11):1634-1639.
- [12] Knox C, Law V, Jewison T, et al. DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'Omics' research on drugs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39 ( Database issue ): D1035.
- [13] ZHU F, SHI Z, QIN C, et al. Therapeutic target database update 2012: a resource for facilitating target-oriented drug discovery [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40 ( Database issue ): D1128-D1136.
- [14] Subudhi A K, Boopathi P A, Pandey I, et al. Disease specific modules and hub genes for intervention strategies: a co-expression network based approach for *Plasmodium falciparum* clinical isolates [J]. *Infect Genet Evol*, 2015, 35: 96-108.
- [15] Bindea G, Mlecnik B, Hackl H, et al. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks [J]. *Bioinformatics*, 2009, 25(8): 1091-1093.
- [16] Neuschwander-Tetri B A, Caldwell S H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference [J]. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1202-1219.
- [17] Delerive P, Gervois P, Fruchart J C, et al. Induction of  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activators [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(47): 36703-36707.
- [18] 顾培青,沈洪,朱磊,等.清肠化湿方对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 PPAR- $\gamma$ , NF- $\kappa\text{B}$  及 MUC2, TFF3 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 79-85.
- [19] Straus D S, Pascual G, LI M, et al. 15-Deoxy- $\Delta$ 12, 14-prostaglandin J2 inhibits multiple steps in the NF- $\kappa\text{B}$  signaling pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(9): 4844-4849.
- [20] 汤玥,朱家璧,程度胜,等.白介素-2的抗炎作用和免疫调节作用 [J]. 药物生物技术, 2004, 11(3): 173-177.
- [21] Drechsler Y, Dolganiuc A, Norkina O, et al. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effects of acute alcohol on IL-10 induction involving p38 MAPK activation in monocytes [M]. *J Immunol*, 2006, 177(4): 2592-2600.
- [22] 戴小波,孙万邦. IL-17 免疫调节作用的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(6): 732-735.
- [23] Ahuja S K, Murphy P M. The CXC chemokines growth-regulated oncogene (GRO) $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , neutrophil-activating peptide-2, and epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide-78 are potent agonists for the type B, but not the type A, human interleukin-8 receptor [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(34): 20545-20550.
- [24] 程旭峰,张新峰,刘琦,等.蛇床子-补骨脂配伍引经药对乳腺癌骨转移裸鼠 CXCL12-CXCR4 轴的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 91-96.
- [25] Smith D F, Galkina E, Ley K, et al. GRO family chemokines are specialized for monocyte arrest from flow [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(5): H1976-H1984.
- [26] 陈永熙,王伟铭,周同,等. PPAR- $\gamma$  作用及其相关信号转导途径 [J]. 中国细胞生物学学报, 2006, 28(3): 382-386.
- [27] 汪美凤,平键. 肝星状细胞主要信号转导通路及肝纤维化的关系 [J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(6): 466-469.
- [28] 石忠峰,冯毅凡,韩亮,等.天然黄酮(醇)及异黄酮对 PPAR $\gamma$  受体的亲和力研究 [J]. 中国民族民间医药, 2008, 17(10): 15-17.
- [29] 何柳,何嘉莉,谢雯雯. 桃红四物汤对痰瘀互结型糖尿病合并动脉粥样硬化患者心率变异性、血脂及 CRP 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 169-173.
- [30] 郭江燕,高梓珊,姜姝姝,等. IL-17 和 NF- $\kappa\text{B}$  通路与类风湿性关节炎的相关性研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(1): 192-194.
- [31] 刘华,杨春娟,吴高松,等. NF- $\kappa\text{B}$  信号介导的慢性炎症与癌症形成的关系 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(2): 221-223.
- [32] 祁科乐,季新忠,蒯涛,等. IL-17/NF- $\kappa\text{B}$ p65 信号通路在老年急性脑出血发病及组织损伤中的机制研究 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2016, 45(5): 509-513.
- [33] 邓汉强,苏冰. MEKK3 信号通路在炎症和免疫应答中的研究 [J]. 现代免疫学, 2014, 34(1): 56-60.
- [34] 牛旭艳,李健,吕诚,等. 类风湿性关节炎热证“药-证对应”机制的网络药理学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 299-303.
- [35] 顾龙,蔡良良,刘国彦,等. 同一患者中甲状腺良性瘤与癌组织 DNA 甲基化差异基因的炎症相关信号通路分析 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(6): 901-904.

[责任编辑 刘德文]