

## 远志-天麻药对治疗癫痫的网络药理学分析

赵泽丰<sup>1</sup>, 陈旭飞<sup>1</sup>, 解景<sup>1</sup>, 李斌<sup>1</sup>, 何希瑞<sup>1,2</sup>, 郑晓晖<sup>1\*</sup>

(1. 西北大学 西部资源生物与现代生物技术重点实验室, 西安 710069;  
2. 西安交通大学 医学院 附属红会医院, 西安 710054)

**[摘要]** **目的:**对远志与天麻进行网络药理学研究,阐明其药效物质基础,进一步探索其药效成分的潜在靶标。**方法:**基于反向药效团匹配模型分析预测远志与天麻成分的潜在作用靶点,通过生物学信息注释数据库对靶点基因功能及代谢通路进行分析,采用 Cytoscape 3.2.1 软件构建远志与天麻治疗癫痫的“成分-靶点-通路”网络模型。**结果:**远志中的 14 种成分与 105 个靶点具有潜在的相互作用,天麻中的 12 种成分与 109 个靶点具有潜在的相互作用。涉及包括癌症通路,神经配体受体相互作用及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)在内的多个生物过程对癫痫起到治疗作用。**结论:**通过与癫痫疾病靶点的关联筛选,并采用分子对接的手段进行验证,得到远志与天麻中的成分可能与单胺氧化酶受体发生相互作用的结论,表明远志与天麻可能通过调控脑内单胺类物质的水平以发挥其抗癫痫功效。预测所得远志与天麻成分靶点与已有文献较接近,表明基于网络药理学技术手段探讨其抗癫痫作用具有一定的准确性。

**[关键词]** 远志; 天麻; 抗癫痫; 网络药理学

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)14-0207-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191306

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190319.1123.007.html>

**[网络出版时间]** 2019-03-19 14:14

## Network Pharmacology of Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma in Treating Epilepsy

ZHAO Ze-feng<sup>1</sup>, CHEN Xu-fei<sup>1</sup>, XIE Jing<sup>1</sup>, LI Bin<sup>1</sup>, HE Xi-rui<sup>1,2</sup>, ZHENG Xiao-hui<sup>1\*</sup>

(1. Key Laboratory of Resource Biology and Biotechnology in Western China Under Ministry of Education, Northwest University, Xi'an 710069, China; 2. Red Cross Hospital, Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China)

**[Abstract]** **Objective:** To construct a "drug-target-pathway" network of Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma in treating epilepsy, in order to explore the "multi-component, multi-target, multi-pathway" mechanism of the two kinds of traditional Chinese medicines. **Method:** According to the reverse pharmacophore matching method, potential targets of Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma were predicted. Biological information annotation databases were used to analyze the molecular function and biological process of the action targets. Cytoscape 3.2.1 software was used to construct the "ingredient-core, target-pathway" network of Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma for the treatment of epilepsy. **Result:** The 14 major constituents from Polygalae Radix exhibited interactions with 105 potential targets, and the 12 compounds from Gastrodiae Rhizoma showed interactions with 109 potential targets, involving several cancer signaling pathways, neuroactive ligand-receptor interaction and mitogen-activated protein kinase (MAPK) biological process played roles in the treatment of epilepsy. **Conclusion:** According to the screening for the potential targets relating to epilepsy and the evidences obtaining from docking study, we demonstrated that constituents from Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma

**[收稿日期]** 20181029(006)

**[基金项目]** 长江学者和创新团队发展基金滚动项目(IRT\_15R55);国家重大仪器设备开发专项(2013YQ17052509);陕西省教育厅科研计划项目(09JS086)

**[第一作者]** 赵泽丰,在读博士,从事中药药物化学研究,E-mail:zzf598155752@sina.com

**[通信作者]** \* 郑晓晖,博士生导师,从事中药药物化学研究,E-mail:zhengxh@nwu.edu.cn

could play an anticonvulsant role by mediating the levels of monoamine substances. The conclusion is close to literatures published online to a certain degree, suggesting the accuracy of the study on the effect of Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma in treating epilepsy according to the network pharmacology.

[Key words] Polygalae Radix; Gastrodiae Rhizoma; antiepilepsy; network pharmacology

癫痫是一种以大脑异常放电为特征的慢性疾病,目前我国对于癫痫的治疗手段仍以药物治疗为主,而化药治疗存在着致患者共济失调及头痛等副作用,故寻找更为安全有效的治疗癫痫的药物仍刻不容缓。中药治疗癫痫有着悠久的历史,远志与天麻均为中医治疗癫痫的常用药<sup>[1-2]</sup>,根据中医七情理论,远志与天麻的配伍遵循其中的“相须”关系,二者相配可增强各自原有的功效。包括《医学心悟》中的定痫丸及《医方大成》中的千金保命方等治疗癫痫的经典方剂均对二味药进行了记载<sup>[3]</sup>,方中以远志安神化痰,以天麻祛风止痉。2015 年版《中国药典》收载远志或卵叶远志的干燥根为正品,药理研究表明远志具有包括抗癫痫及镇静催眠在内的多种生物活性<sup>[4-5]</sup>。2015 年版《中国药典》收载天麻的干燥块茎为正品,天麻的生物活性包括抗癫痫及脑保护等也被广泛报道<sup>[6-7]</sup>。

与西药相比,中药本身具有多成分,多靶点的特点<sup>[8-9]</sup>。而远志与天麻对于癫痫的治疗作用也存在着众多潜在的靶点<sup>[10-12]</sup>。目前对于远志与天麻治疗癫痫的有效成分及潜在作用机制仍不明确,因而本文运用网络药理学方法,基于“分子-靶点-通路”的网络模式,预测远志与天麻治疗癫痫的有效成分及潜在作用机制,为该对药开展进一步的实验研究及临床应用提供理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 主要化学成分收集** 以拉丁名“*Polygala tenuifolia*”及“*Gastrodia elata*”为关键词,通过对在线数据库的检索,对远志与天麻中所包含的化学成分进行收集。检索的在线数据库主要包括 TCM-Database@Taiwan 数据库(<http://tcm.cmu.edu.tw>)<sup>[13]</sup>,TCMID 数据库(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)<sup>[14]</sup>,TCMSP 数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcm-sp.php>)<sup>[15]</sup>以及 PubChem 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)。收集的化合物信息主要包括化合物的结构名称及 SMILE 结构式。

**1.2 单体潜在作用靶点反向预测** 在得到远志与天麻中化学成分的结构信息后,基于配体特征的反向药效团模型,对二味药所包含单体的潜在作用靶

点进行预测并收集。将远志与天麻所包含化学成分的 SMILE 结构式上传至 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)<sup>[16]</sup>,选择人源基因 *Homo sapiens* 作为研究对象,其余参数为系统默认设置。从结果中筛选出置信度(Probability) > 0.6 的药物靶点进行进一步研究。

**1.3 靶点通路注释分析** 将 1.2 项收集得到的潜在药效靶点的官方缩写上传到 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>),限定靶基因名称列表为人,进行 KEGG 代谢通路富集分析,查阅相关资料分析对所得到的涉及靶点较多的通路进行分析,并用 Origin 9 绘图。此外,将靶点资料上传至 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)分析靶点的相互作用。

**1.4 “成分-靶点-通路”网络模型构建** 根据先前得到的成分靶点结果,采用 Cytoscape 3.2.1 软件的 Merge 功能构建远志-天麻的“成分-靶点-通路”网络模型。以不同颜色的节点(node)表示药效成分、潜在核心作用靶点及作用通路,边(edge)用来连接某一药效成分和其潜在作用靶点以及作用靶点和其注释的相关通路,由此构建网络探讨远志-天麻中所含成分涉及的潜在作用靶点与通路。

**1.5 癫痫相关靶点分析** 为了探明与癫痫相关的靶点,检索文献后从 DiGSeE 数据库(<http://210.107.182.61/geneSearch/>)中寻找疾病相关靶点。以“Seizures”为关键词,检索该数据库,统计搜索得到的靶点。列出与远志及天麻中成分有潜在相互作用的靶点并统计。列出远志与天麻中可能的抗癫痫成分及其潜在作用靶点,并与已发表文献进行比对。通过 systemsDock 数据库(<http://systemsdock.unit.oist.jp/>)在线分子对接讨论活性分子与癫痫靶点的相互作用程度。

## 2 结果

**2.1 主要化学成分的收集** 经 1.1 项中列出的数据库搜索及筛选,共纳入远志中成分 14 种(MOL001-014),天麻中成分 12 种(MOL015-026),列表见表 1。其中远志中纳入的成分包含山酮类、皂苷类、生物碱类及有机酸类等,而天麻中所纳入的成分以酚苷及糖苷类为主,与文献报道相符。

表 1 远志与天麻所含成分列表

Table 1 Detail information of constituents from Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma

分子编号	结构名称	CAS 编号	来源植物
MOL001	1,2,3,6,7-五甲氧基咕吨酮(1,2,3,6,7-pentamethoxyxanthone)	64756-86-1	远志
MOL002	1,3-二羟基-4,5-二甲氧基咕吨酮(1,3-dihydroxy-4,5-dimethoxyxanthone)	22804-53-1	远志
MOL003	1,6-二羟基-3,5,7-三甲氧基山酮(1,6-dihydroxy-3,5,7-trimethoxyxanthone)	65008-17-5	远志
MOL004	1-乙酯基-β-咔啉(1-carboethoxy-β-carboline)	72755-19-2	远志
MOL005	1-peroxyferolide	61228-73-7	远志
MOL006	3,4,5-三甲氧基肉桂酸(3,4,5-trimethoxycinnamic acid)	90-50-6	远志
MOL007	3β,19α-dihydroxyursan-28-oic acid	307314-20-1	远志
MOL008	5,6,7-三甲氧基香豆素(5,6,7-trimethoxycoumarin)	55085-47-7	远志
MOL009	哈尔明碱(harmine)	442-51-3	远志
MOL010	sibiricaphenone	241125-82-6	远志
MOL011	细叶远志皂苷 A(tenuifolioside A)	139726-35-5	远志
MOL012	α-波菜甾醇苷(α-spinasterol)	481-18-5	远志
MOL013	去甲哈尔满(norharman)	244-63-3	远志
MOL014	西伯利亚远志糖 A <sub>5</sub> (sibiricose A <sub>5</sub> )	107912-97-0	远志
MOL015	4-(4'-hydroxybenzyloxy)benzyl methyl ether	210969-95-2	天麻
MOL016	4-乙氧基甲基苯基-4'-羟基苯基醚(4-ethoxymethylphenyl-4'-hydroxybenzylether)	77160-41-9	天麻
MOL017	4-甲氧基苯酚(4-hydroxybenzyl methyl ether)	5355-17-9	天麻
MOL018	双(4-羟基苯基)醚-B-D-葡萄糖(bis(4-hydroxybenzyl)ether mono-β-d-glucopyranoside)	77162-64-2	天麻
MOL019	天麻素(gastrodin)	62499-27-8	天麻
MOL020	对羟基苄醇(p-hydroxybenzyl alcohol)	623-05-2	天麻
MOL021	3,4-二羟基苯甲醛(protocatechuicaldehyde)	139-85-5	天麻
MOL022	suffruticoside A	145898-94-8	天麻
MOL023	香兰素(vanillin)	121-33-5	天麻
MOL024	香兰醇(vanillyl alcohol)	498-00-0	天麻
MOL025	β-谷甾醇(β-sitosterol)	83-46-5	天麻
MOL026	腺苷(adenosine)	58-61-7	天麻

2.2 单体潜在作用靶点的反向预测 经 SwissTargetPrediction 数据库的预测,共得到远志的潜在作用靶点 105 个,天麻的潜在作用靶点 109 个。

2.3 靶点通路注释分析 表 2 为远志与天麻所含成分的 KEGG 富集分析,结果显示,预测得到的靶点在生物过程中排列靠前的有癌症通路、神经受体配体相互作用,MAPK 信号通路,钙信号通路、酪氨酸代谢及甾体激素生物合成等,反映了体内多个生物学过程,同时表明远志与天麻可能通过改善这些生物过程发挥其抗癫痫作用。

结果表明,远志与天麻中的成分可能通过多种通路的作用对机体产生影响。癌症通路涉及多种生物过程,其中包括 p53 通路<sup>[17]</sup>,基质金属蛋白酶(MMP)族蛋白<sup>[18]</sup>及血管内皮生长因子(VEGF)通路<sup>[19]</sup>在内的诸多靶点均被证明与癫痫有关。神经

受体配体相互作用中包括离子通道<sup>[20]</sup>及 5-羟色胺<sup>[21]</sup>等靶点均与癫痫有着密不可分的关系。而离子通道也被认为是筛选抗癫痫药物有效性的金标准之一,包括苯妥英钠,拉莫三嗪及卡马西平在内的诸多抗癫痫药物均以其为靶点,I 型钠离子通道 α 亚基基因(SCN1A),SCN2A 及 SCN1B 等基因在细胞膜兴奋性及谷氨酸与 GABA 等神经递质的传递中起着重要的作用。MAPK 信号通路被认为与炎症及凋亡发挥重要作用,而近年来神经炎症被认为与癫痫发作具有一定的联系,MAPK 信号通路也被认为与癫痫有关<sup>[22]</sup>。钙信号通路作为最为普遍的生物过程之一,细胞内钙稳态调节的过程,即从内质网及线粒体等钙库转运钙的过程有诸多能量代谢过程参与,其中烟碱型乙酰胆碱受体 α4(CHRNA4)基因被认为与癫痫有关,其突变可导致受体异常释放钙离

表 2 远志与天麻成分与对应靶点与通路

Table 2 Information of potential targets and signaling pathways for constituents from Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma

通路名称	靶点数	靶点名称	P
癌症通路 (pathways in cancer)	9	AR, PTGS2, RELA, MMP9, PRKCG, IKKBK, MMP2, CHUK, PRKCB	0.017 107
神经受体配体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)	8	GABRG2, ADORA3, ADORA2B, ADORA2A, ADRA2A, ADORA1, HTR2C, HTR2A	0.014 49
信号通路 (MAPK signaling pathway)	7	RELA, MAPT, PRKCG, HSPA1A, IKKBK, CHUK, PRKCB	0.053 232
钙信号通路 (calcium signaling pathway)	6	ADORA2B, ADORA2A, PRKCG, HTR2C, PRKCB, HTR2A	0.032 823
酪氨酸代谢 (tyrosine metabolism)	5	DCT, TYR, MAOA, MAOB, COMT	0.000 976
甾体激素生物合成 (steroid hormone biosynthesis)	5	HSD11B1, SRD5A1, COMT, CYP19A1	0.011 237
VEGF 信号通路 (VEGF signaling pathway)	4	PTGS2, PRKCG, SRC, PRKCB	0.040 674
B 细胞受体信号通路 (B cell receptor signaling pathway)	4	RELA, IKKBK, CHUK, PRKCB	0.040 674
细胞间连接 (adherens junction)	4	FYN, PTPN1, YES1, SRC	0.043 445
黑色素生成 (melanogenesis)	4	DCT, TYR, PRKCG, PRKCB	0.079 813
氮代谢 (nitrogen metabolism)	3	CA9, CA13, CA6	0.022 626

子,突触前释放的 GABA 减少<sup>[23]</sup>。酪氨酸代谢主要包括儿茶酚胺类物质的生物合成,由络氨酸到多巴胺,再到去甲肾上腺素,再到肾上腺素的转换,其过程也被认为与癫痫有关<sup>[24]</sup>。甾体激素生物合成的过程主要在性器官中进行,其涉及的部分基因被认为与癫痫有关<sup>[25]</sup>。其他远志与天麻调控成分所调控的生物过程如氮代谢等据研究表明也与癫痫具有

一定关联<sup>[26]</sup>。将得到的潜在靶点在 STRING 数据库进行分析,结果见图 1,可以看到,远志与天麻调控靶点中的前列素内环氧化物合成酶 2 (PTGS2),腺苷高半胱氨酸酶 1 (AHCYL1) 及 5 羟色胺受体 2A (HTR2A) 基因所编码的蛋白与其他蛋白作用最多,是整个网络结构的节点蛋白。

2.4 “成分-核心靶点-通路”网络模型构建 采用

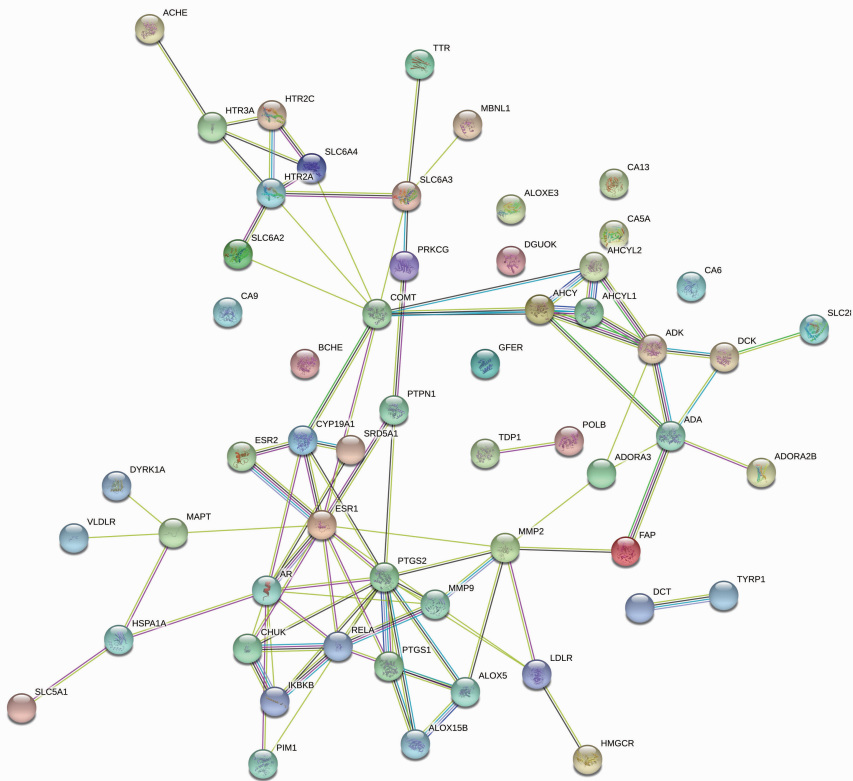


图 1 STRING 数据库分析蛋白的相互作用结果

Fig.1 Analysis of target-target interaction by STRING

Cytoscape 3.2.1 软件构建远志-天麻的“成分·核心靶点·通路”网络模型(图 2)。远志与天麻共 26 种

成分的核心作用靶点分布于不同的代谢通路,相互协调,从涉及的多种机制体现了其抗癫痫作用。

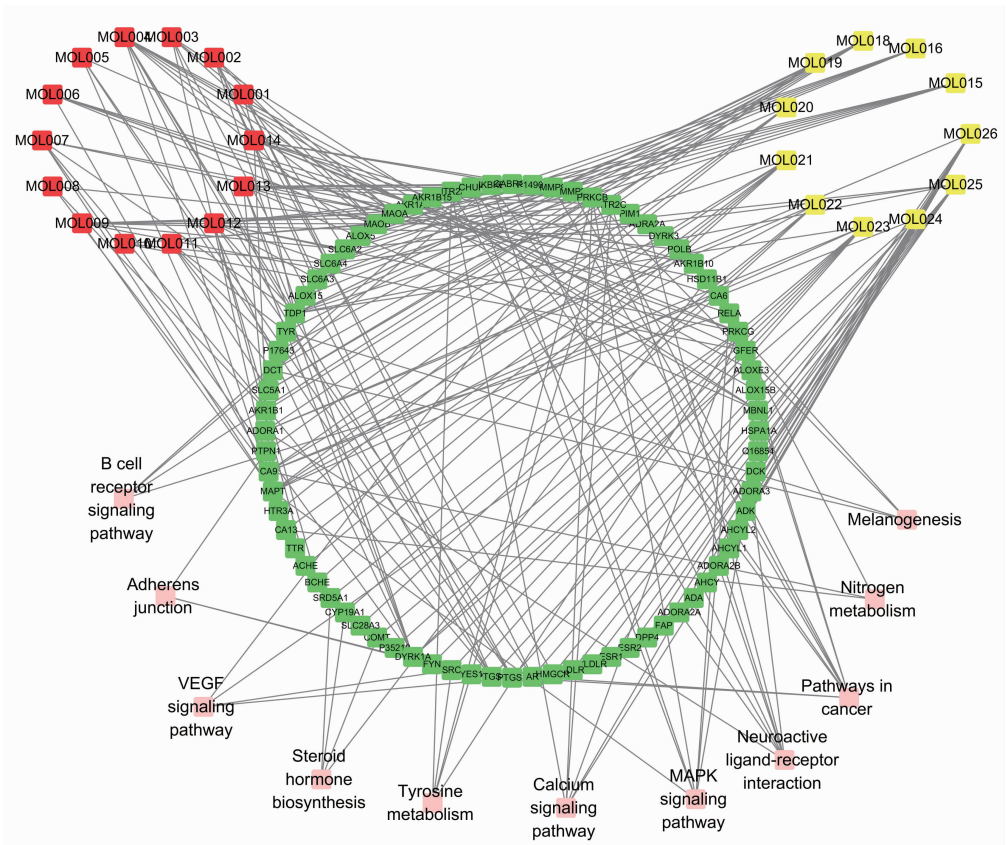


图 2 远志-天麻的“成分-核心靶点-通路”网络模型

Fig. 2 Ingredients-core targets-pathways network of constituents from Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma

**2.5 癫痫相关靶点分析** 根据 DiGSeE 数据库的检索结果,列出与远志与天麻中化学成分有相互作用的靶点。结果表明,远志与天麻中的多种成分与癫痫发病的相关靶点有相互作用。见表 3。

可以看出,疾病靶点中与远志和天麻成分作用较多的为 MAOA, MAOB, CA9 及 SLC6A3;与已

有文献报道的远志中 TMCA 与 GABA 的作用及天麻中天麻素与香兰醇等成分与 GABA 的作用有所差异,提示天麻素及香兰醇等成分可能需要进一步的结构修饰以更好地作为治疗癫痫的小分子与靶标发生作用,这可能为远志与天麻治疗癫痫提供新的理论依据。

表 3 远志与天麻成分的潜在作用靶点与癫痫靶点的关联

Table 3 Promising anticonvulsant constituents from Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma with their potential targets

靶点缩写	靶点全名	作用单体总数	远志	天麻	靶点类型	参考文献
MAOA	单胺氧化酶 A (Monoamine oxidase A)	7	6	1	酶	[27]
MAOB	单胺氧化酶 B (Monoamine oxidase B)	7	6	1	酶	[27]
CA9	碳酸酐酶 9 (Carbonic anhydrase 9)	6	2	4	酶	[26]
SLC6A3	多巴胺转运蛋白 (Solute carrier family 6 member 3)	5	3	2	膜蛋白	[28]
MMP9	基质金属蛋白酶-9 (Matrix metalloproteinase-9)	3	3	0	酶	[18]
BCHE	丁酰胆碱酯酶 (Butyrylcholinesterase)	2	1	1	酶	[29]
GABRG2	γ-氨基丁酸受体亚基-2 (Gamma-aminobutyric acid type A receptor gamma2 subunit)	1	1	0	膜蛋白	[20]
HTR2C	5-羟色胺受体 2C (5-hydroxytryptamine receptor 2C)	1	1	0	膜蛋白	[21]

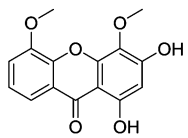
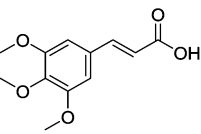
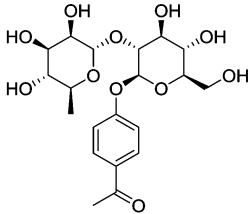
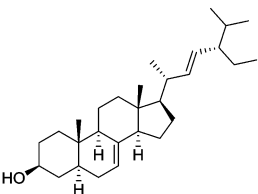
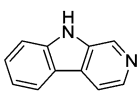
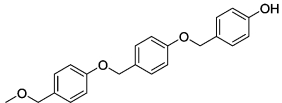
单胺氧化酶为抗抑郁药物的常见靶点,有研究表明癫痫状态下大鼠的脑内的内源性物质 Tribulin 对于 MAOA 及 MAOB 的抑制性均会增强<sup>[27]</sup>。碳酸酐酶是一类含锌金属酶,可催化二氧化碳与水反应,采用乙酰脞胺(碳酸酐酶抑制剂)抑制脑内 CA9 等碳酸酐酶的水平可以显著提升大鼠癫痫的潜伏时间<sup>[26]</sup>。SLC6A3 的表达影响多巴转运体的状态,而此前的研

究表明多巴转运体与癫痫也有一定的联系<sup>[28]</sup>。其他靶点据文献研究也与癫痫具有一定关联。

从表 4 可以看出,远志与天麻中多种成分与癫痫靶点有相互作用,其中与超过 3 个靶点作用的成分有 6 种,远志中有 5 种而天麻中有 1 种。本文工作将结合分子模拟对接的研究手段,进一步探讨远志与天麻成分与癫痫靶点的关联性。

表 4 筛选得到的远志与天麻与癫痫相关靶点作用的成分

Table 4 Typical examples of multi-target constituents from Polygalae Radix and Gastrodiae Rhizoma

分子编号	CAS 号	结构式	预测靶点	活性
MOL002	22804-53-1		SLC6A3, MAOA, MAOB	镇静 <sup>[30]</sup> , 抑制成骨细胞分化 <sup>[31]</sup>
MOL006	90-50-6		CA9, MAOA, MAOB	镇静催眠 <sup>[32]</sup> , 抗焦虑 <sup>[33]</sup> 及抗癫痫 <sup>[34]</sup>
MOL010	241125-82-6		SLC6A3, HTR2C, MAOB	无
MOL012	481-18-5		MMP9, SLC6A3, BCHE	抗炎 <sup>[35]</sup> , 抗菌 <sup>[36]</sup> , 抗癫痫 <sup>[37]</sup> 及抗抑郁 <sup>[38]</sup>
MOL013	244-63-3		GABARG2, HTR2C, MAOA, MAOB	抗菌 <sup>[39]</sup> , MAO 抑制活性 <sup>[40]</sup>
MOL015	210969-95-2		SLC6A3, MAOA, MAOB	无

将筛选得到的活性成分发生相互作用最多的单胺氧化酶 A (MAOA, Protein Data Bank, PDB, 编码 2Z5X) 与单胺氧化酶 B (MAOB, PDB, 编码 3PO7) 在 SystemDock 数据库进行分子模拟对接, 评估其相互作用的强弱, 结果见表 5。从评分结果可以看出, 分子 MOL012 即菠菜甾醇与 2 种单胺氧化酶受体的作用最强。

### 3 讨论

本研究通过挖掘远志与天麻中 26 种成分及其所调控的不同靶点, 推测其可能作用的通路, 阐明其协同配伍而产生抗癫痫作用, 从而体现中药治疗癫痫的整体性。结果表明远志与天麻可能通过如下方面发挥抗癫痫作用, ①参与神经受体配体相互作用信号通路, 对 GABRG2 等跨膜受体产生影响, 调控

表 5 活性成分与两种单胺氧化酶受体模拟对接评分

Table 5 Docking scores of active compounds interactions with MAOA and MAOB

分子编号	2Z5X	3P07
MOL002	6.229	6.565
MOL006	5.234	4.685
MOL010	7.331	6.950
MOL012	8.420	8.434
MOL013	5.707	5.770
MOL015	4.773	5.168

脑内神经递质的释放从而抑制癫痫发作;②与单胺氧化酶受体相互作用,调控脑内单胺类物质的水平。预测所得远志与天麻成分靶点与已有文献较接近,表明基于网络药理学的手段探讨其抗癫痫作用具有一定的准确性。同时也揭示了远志与天麻多成分,多靶点的特点,为后续的相关研究提供参考。而同时网络药理学的方法是以对数据的挖掘为基础,也存在着一定的局限性;数据的全面性,成分筛选的标准与靶标预测的方法等都会对研究结果的准确性产生影响<sup>[38]</sup>。本研究尚未进一步对远志与天麻中有效成分的含量以及 2 味药配伍的剂量进行考量,因此本研究的分析结果尚需进一步的实验进行验证。

[参考文献]

[ 1 ] 田茸,何乐,陈浩方,等.基于 Canopy 算法层次聚类对癫痫古方用药规律的研究分析[J].时珍国医国药,2016,27(11):2782-2785.

[ 2 ] 向阳.抗癫痫方药研究的回顾与展望[J].中成药,1994,17(5):41-42.

[ 3 ] 程记伟,陶杰,张淑芬,等.定痫丸对难治性癫痫大鼠抗癫痫作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(24):108-115.

[ 4 ] 张陶珍,荣巍巍,李清,等.远志的研究进展[J].中草药,2016,47(13):2381-2389.

[ 5 ] Júnior L K, Filho V C. A Pharmacognostic approach to the polygala genus: phytochemical and pharmacological aspects [ J ]. Chem Biodivers, 2012, 43 ( 17 ): 181-209.

[ 6 ] Matias M, Silvestre S, Falcão A, et al. Gastrodiae rhizoma and epilepsy: rationale and therapeutic potential [ J ]. Phytomedicine, 2016, 23 ( 12 ): 1511-1526.

[ 7 ] ZHAN H D, ZHOU H Y, SUI Y P, et al. The rhizome of Gastrodiae Rhizoma Blume-an ethnopharmacological review [ J ]. J Ethnopharmacol, 2016, 189: 361.

[ 8 ] 师帅,胡元会,吴华芹,等.“丹参-三七”药对作用机制的网络药理学探讨[J].中国实验方剂学杂志,

2018,24(18):192-197.

[ 9 ] 陈凯,刘馨,管怡晴,等.基于网络药理学构建新型中药复方降压抗纤方抗高血压心肌纤维化的作用[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(20):115-122.

[ 10 ] 翟园园,刘其南,徐佳,等.基于网络药理学的二至丸保肝作用机制研究[J].药学报,2018,53(4):567-573.

[ 11 ] 张雨,李恒,李克宁,等.复方中药网络药理学研究进展[J].中成药,2018,40(7):1584-1588.

[ 12 ] 刘志强,王博龙.基于网络药理学探讨白花蛇舌草主要成分的抗癌机制[J].中成药,2018,40(8):1827-1832.

[ 13 ] CHEN C Y. TCM Database@ Taiwan: the world's largest traditional Chinese medicine database for drug screening in silico [ J ]. PLoS One, 2011, 6 ( 1 ): e15939.

[ 14 ] XUE R, FANG Z, ZHANG M, et al. TCMID: traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [ J ]. Nucleic Acids Res, 2013, 41: D1089-D1095.

[ 15 ] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSp: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [ J ]. J Cheminform, 2014, 6 ( 1 ): 13.

[ 16 ] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, et al. Swiss Target Prediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules [ J ]. Nucleic Acids Res, 2014, 42: 32-38.

[ 17 ] Cheung C C, YANG C, Berger T, et al. Identification of BERP (brain-expressed RING finger protein) as a p53 target gene that modulates seizure susceptibility through interacting with GABA ( A ) receptors [ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(26): 11883-11888.

[ 18 ] Mizoguchi H, Nakade J, Tachibana M, et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to kindled seizure development in pentylenetetrazole-treated mice by converting pro-BDNF to mature BDNF in the hippocampus [ J ]. J Neurosci, 2011, 31 ( 36 ): 12963-12971.

[ 19 ] Segi-Nishida E, Warner-Schmidt J L, Duman R S. Electroconvulsive seizure and VEGF increase the proliferation of neural stem-like cells in rat hippocampus [ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 ( 32 ): 11352-11357.

[ 20 ] Haerian B S, Baum L, Kwan P, et al. Contribution of GABRG2 polymorphisms to risk of epilepsy and febrile seizure: a multicenter cohort study and Meta-analysis [ J ]. Mol Neurobiol, 2015, 53 ( 8 ): 1-11.

[ 21 ] Séjourné J, Llanea D, Kuti O J, et al. Social behavioral deficits coincide with the onset of seizure susceptibility

- in mice lacking serotonin receptor 2c [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e136494.
- [22] De A H B, Vandresen-Filho S, Martins W C, et al. NMDA preconditioning protects against quinolinic acid-induced seizures via PKA, PI3K and MAPK/ERK signaling pathways [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 219 (1): 92-97.
- [23] Gargus J J. Genetic calcium signaling abnormalities in the central nervous system; seizures, migraine, and autism [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1151: 133-156.
- [24] Horton R W, Anlezark G M, Sawaya M C B, et al. Monoamine and GABA metabolism and the anticonvulsant action of DI-n-propylacetate and ethanolamine-O-sulphate [J]. *Eur J Pharmacol*, 1977, 41 (4): 387-397.
- [25] Watson M A, Milbrandt J. The NGFI-B gene, a transcriptionally inducible member of the steroid receptor gene superfamily: genomic structure and expression in rat brain after seizure induction [J]. *Mol Cell Biol*, 1989, 9 (10): 4213.
- [26] Mihály A, Bencsik K, Nógrádi A. Pharmacological inhibition of brain carbonic anhydrase protects against 4-aminopyridine seizures [J]. *Acta Physiol Hung*, 1994, 82 (2): 99-108.
- [27] Medvedev A E, Gorkin V Z, Fedotova I B, et al. Increase of brain endogenous monoamine oxidase inhibitory activity (tribulin) in experimental audiogenic seizures in rats: evidence for a monoamine oxidase a inhibiting component of tribulin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1992, 44 (6): 1209-1210.
- [28] Limosin F, Loze J Y, Boni C, et al. The A9 allele of the dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 362 (2): 91-94.
- [29] Pahuja M, Mehla J, Reeta K H, et al. Root extract of *Anacyclus pyrethrum* ameliorates seizures, seizure-induced oxidative stress and cognitive impairment in experimental animals [J]. *Epilepsy Res*, 2012, 98 (2/3): 157-165.
- [30] WEN L, TAN W. Application of xanthenes in preparation of sedative. Application: CN2006-10166544 [P]. 2008-07-02 [2008-07-02].
- [31] ZHANG J, AHN M J, SUN Q S, et al. Inhibitors of bone resorption from *Halenia corniculata* [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31 (7): 850-855.
- [32] Lee C I, HAN J Y, HONG J T, et al. 3, 4, 5-Trimethoxycinnamic acid (TMCA), one of the constituents of *Polygalae Radix* enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via GABAergic systems in mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36 (10): 1244-1251.
- [33] Kawashima K, Miyako D, Ishino Y, et al. Anti-stress effects of 3, 4, 5-trimethoxycinnamic acid, an active constituent of roots of *Polygalae tenuifolice* (Onji) [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27 (8): 1317-1319.
- [34] CHEN C Y, WEI X D, CHEN C R. 3, 4, 5-Trimethoxycinnamic acid, one of the constituents of *Polygala tenuifolice* exerts anti-seizure effects by modulating GABAergic systems in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131 (1): 1-5.
- [35] Brusco I, Camponogara C, Carvalho F B, et al.  $\alpha$ -Spinasterol: a COX inhibitor and a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist presents an antinociceptive effect in clinically relevant models of pain in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174 (23): 4247-4262.
- [36] YANG X M, ZHOU J Y, WANG T, et al. A novel method for synthesis of  $\beta$ -spinasterol and its antibacterial activities in combination with ceftiofur [J]. *Fitoterapia*, 2017, 119: 12-19.
- [37] Socala K, Nieoczym D, Pierog M, et al.  $\alpha$ -spinasterol, a TRPV1 receptor antagonist, elevates the seizure threshold in three acute seizure tests in mice [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122 (9): 1239-1247.
- [38] Socala K, Wlaz P. Evaluation of the antidepressant and anxiolytic-like activity of  $\alpha$ -spinasterol, a plant derivative with TRPV1 antagonistic effects, in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 303: 19-25.
- [39] Quintana V M, Piccini L E, Panozzo Zéner J D, et al. Antiviral activity of natural and synthetic  $\beta$ -carbolines against dengue virus [J]. *Antiviral Res*, 2016, 134: 26-33.
- [40] Truman P, Grounds P, Brennan K A. Monoamine oxidase inhibitory activity in tobacco particulate matter: are harman and norharman the only physiologically relevant inhibitors? [J]. *Neurotoxicology*, 2017, 59: 22-26.
- [41] 张昌林, 吴荣焕, 盛泓沁, 等. 基于网络药理学的葛根苓连汤治疗 2 型糖尿病的效应机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (19): 179-188.

[责任编辑 周冰冰]