

· 数据挖掘 ·

散结镇痛胶囊入血成分治疗子宫内膜异位症、 子宫腺肌症及继发性痛经的作用机制探讨

苏真真, 柯志鹏, 张新庄, 曹亮, 王振中, 肖伟*

(江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222000)

[摘要] **目的:** 分析散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经的活性成分群和分子作用机制。**方法:** 将散结镇痛胶囊的入血成分与子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经相关的靶点进行分子对接, 选取对接得分较高的分子与靶蛋白构建药物-靶点网络图, 分析网络特征。**结果:** 网络分析结果表明散结镇痛胶囊中的6个成分可与子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经的87个靶点有较强的相互作用, 进一步的分析阐明了散结镇痛胶囊的5个主要活性成分及23个潜在作用靶点。**结论:** 散结镇痛胶囊的主要活性成分通过作用于炎症反应、细胞侵袭、凝血系统、平滑肌收缩、神经激素调节等靶点, 来抑制子宫内膜的血管形成和血液循环、子宫平滑肌收缩、免疫炎症反应以及雌激素分泌, 达到治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经等病证的目的。

[关键词] 散结镇痛胶囊; 网络药理学; 子宫内膜异位症; 子宫腺肌症; 继发性痛经

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0165-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191604

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190430.1055.004.html>

[网络出版时间] 2019-05-07 17:29

Molecular Mechanism of Sanjie Zhentong Capsule in Treatment of Endometriosis, Adenomyosis, Secondary Dysmenorrhea

SU Zhen-zhen, KE Zhi-peng, ZHANG Xin-zhuang, CAO Liang,
WANG Zhen-zhong, XIAO Wei*

(Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine
Pharmaceutical Process, Lianyungang 222000, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the pharmacological basis and molecular mechanism of Sanjie Zhentong capsule in the treatment of endometriosis, adenomyosis, secondary dysmenorrhea. **Method:** The 6 compounds of Sanjie Zhentong capsule showed stronger interactions with 87 proteins relating to endometriosis, adenomyosis, and secondary dysmenorrhea in molecular docking. Then the drug-target network was selected, and the network features were analyzed. **Result:** The molecular docking and network characteristics revealed 5 main active molecules and 23 potential targets of Sanjie Zhentong capsule. **Conclusion:** The main active ingredients of Sanjie Zhentong capsule have a strong inhibition effect on endometrial angiogenesis and blood circulation, uterine smooth muscle contraction, immune inflammatory reaction and estrogen secretion by acting on the targets of inflammation, cell invasion, metastasis, coagulation system, smooth muscle contraction and neurohormone regulation, so as to treat endometriosis, adenomyosis and secondary dysmenorrhea.

[收稿日期] 20190107(013)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402203)

[第一作者] 苏真真, 硕士, 助理研究员, 从事药物筛选与药理学机制研究, Tel:025-87181857, E-mail:suzz0631@163.com

[通信作者] * 肖伟, 博士, 研究员, 从事中药新药的研究与开发, Tel:025-87181851, E-mail:kanionlunwen@163.com

[**Key words**] Sanjie Zhentong capsule; network pharmacology; endometriosis; adenomyosis; secondary dysmenorrheal

网络药理学是近些年来的一门新兴学科,以高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索为基础,运用网络建模和网络分析等手段来预测不同节点与属性间的相关性^[1]。网络药理学中对节点与网络模块的研究与中药多的整体调控的理念相吻合,被逐渐用于中药主要活性成分、潜在靶点群预测和中药作用机制的阐述中^[2-7]。

散结镇痛胶囊由三七粉、龙血竭、浙贝母、薏苡仁 4 味药材组成,具有活血化瘀、软坚散结的功效^[8]。方中龙血竭活血化瘀、消肿止痛、三七粉散瘀止血、消肿定痛,为君药;薏苡仁、浙贝母化痰燥湿、消癥散结。临床上用于治疗子宫内位症、子宫腺肌症及继发性痛经等病证^[9-12]。该产品上市十几年以来,临床疗效确切,但药效物质基础尚不明确。前期研究结果表明散结镇痛胶囊主要含有黄酮类、皂苷类、生物碱类和油脂类等成分^[13]。对正常大鼠灌胃散结镇痛胶囊后制备含药血浆,采用 UPLC/Q-TOF-MS 技术分析比较散结镇痛胶囊、大鼠灌胃散结镇痛胶囊后的含药血浆和空白血浆中成分差异,分析鉴定了 16 个原型成分,1 个可能的代谢成分及 3 个未知成分^[14]。本研究选取其中结构较为明确的 15 个入血成分与子宫内位症、子宫腺肌症及继发性痛经相关的靶点进行分子对接,通过网络药理学的研究方法阐明散结镇痛胶囊治疗子宫内位症、子宫腺肌症及继发性痛经的物质作用基础,揭示潜在的作用靶点及发挥药效的机制,为后续的实验研究提供参考和依据。

1 材料与方法

1.1 分子与靶蛋白数据信息处理 将散结镇痛胶囊 15 个入血成分(表 1)导入 Cerius2(4.10 版)软件加氢后,选用 CHARMM 力场进行构象优化,优化时能量阈值设定为 $1 \times 10^{-3} \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ ^[15]。散结镇痛胶囊在临床上主要用于治疗治疗子宫内位症、子宫腺肌症及继发性痛经等病症,在新加坡国立大学治疗靶点数据库(TTD, <http://bidd.nus.edu.sg/group/ttd/TTD.asp>), DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>) 数据库里,以 endometriosis, adenomyosis, secondary dysmenorrhea 为检索词,并结合文献分析,筛选获得 152 个与上述疾病密切相关的作用靶点^[16](表 2)。

表 1 散结镇痛胶囊入血成分

Table 1 Absorbed components of Sanjie Zhentong capsule

ID	化合物
UNPD164445	7,4'-dihydroxyflavone
UNPD48910	apigenin
UNPD172140	cinnabarone
UNPD108672	ginsenoside Rb ₁
UNPD103239	ginsenoside Rd
UNPD227117	ginsenoside Re
UNPD101856	ginsenoside Rg ₁
UNPD33226	isovericine
UNPD178068	loureirin A
UNPD169031	loureirin B
UNPD173122	notoginsenoside R ₁
UNPD227059	pterostilbene
UNPD211822	resveratrol
UNPD192712	verticine/peimine
UNPD9638	verticinone/peiminine

1.2 分子对接 根据上述确定的分子的常用天然产物数据库(UNPD, <http://pkuxxj.pku.edu.cn/UNPD/>)和靶蛋白的 Uniport,从江苏康缘药业股份有限公司创建的中医药网络药理学智能信息平台(TCMN)数据库中抽提出分子与靶蛋白对接结果^[17]。通过 DOVIS 2.0 平台中 AutoDock 4.0 内核来完成分子与靶蛋白对接^[18],具体对接参数如下,以靶蛋白原配体坐标为活性中心,盒子大小为 4 nm × 4 nm × 4 nm,格点间隔为 0.037 5 nm,采用拉马克遗传算法采集分子构象,初始种群为 150,旋转步长为 50°,平移步长为 0.2 nm,交叉率为 0.8,突变为 0.02,局部搜索频率为 0.06,其余均为默认设置^[19]。

1.3 网络构建 分子对接计算中,分子与靶蛋白对接的得分越高,分子与靶蛋白之间作用可能性更大。根据分子与靶蛋白的对接结果,以原配体对接打分为阈值,抽提对接打分为较高(score ≥ 5)的 164 组分子靶蛋白数据,导入 Cytoscape 3.2.1^[20] 网络分析软件,构建散结镇痛胶囊中入血成分与靶蛋白的相互作用网络,即“药物-靶点网络”图。

2 结果

2.1 网络特征分析 构建药物-靶点网络见图 1。对整体网络特征进行分析,网络中包含 6 个

表 2 与子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经相关的靶蛋白

Table 2 Target proteins related with endometriosis, adenomyosis and secondary dysmenorrhea

Uniprot 编号	靶蛋白	靶蛋白中文名称
O00141	serine/threonine-protein kinase Sgk1	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Sgk1
O00206	Toll-like receptor 4	Toll 样受体 4
O00408	cGMP-dependent 3',5'-cyclic phosphodiesterase	cGMP 依赖性 3',5'-环磷酸二酯酶
O14684	prostaglandin E synthase	前列腺素 E 合成酶
O15389	sialic acid-binding Ig-like lectin 5	唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素 5
O15530	3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1	3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1
O15540	fatty acid-binding protein, brain	脑型脂肪酸结合蛋白
O43148	mRNA cap guanine-N7 methyltransferase	mRNA cap 鸟嘌呤-N7 甲基转移酶
O43157	plexin-B ₁	丛蛋白 B ₁
O43159	ribosomal RNA-processing protein 8	核糖体 RNA 加工蛋白 8
O43252	bifunctional 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase 1	双功能 3'-磷酸腺苷 5'-磷酸硫酸盐合酶 1
O43293	death-associated protein kinase 3	死亡相关蛋白激酶 3
O43318	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7	有丝分裂原活化蛋白激酶激酶 7
O60658	high affinity cAMP-specific and IBMX-insensitive 3',5'-cyclic phosphodiesterase 8 _A	高亲和力 cAMP 特异性和 IBMX 不敏感 3',5'-环磷酸二酯酶 8 _A
O60882	matrix metalloproteinase-20	基质金属蛋白酶-20
O75051	plexin-A ₂	丛蛋白 A ₂
O75469	nuclear receptor subfamily 1 group 1 member 2	核受体亚家族 1I 组成员 2
O76083	high affinity cGMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 9A	高亲和力 cGMP 特异性 3',5'-环磷酸二酯酶 9A
P00374	dihydrofolate reductase	二氢叶酸还原酶
P00451	coagulation factor VIII	凝血因子 VIII
P00533	epidermal growth factor receptor	表皮生长因子受体
P00740	coagulation factor IX	凝血因子 IX
P00742	coagulation factor X	凝血因子 X
P00746	complement factor D	补体因子 D
P01008	antithrombin-III	抗凝血酶 III
P01033	metalloproteinase inhibitor 1	金属蛋白酶抑制剂 1
P01375	tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子
P01584	interleukin-1 beta	白细胞介素-1β
P02751	fibronectin	纤维连接蛋白
P03372	estrogen receptor	雌激素受体
P03951	coagulation factor XI	凝血因子 XI
P04054	phospholipase A ₂	磷脂酶 A ₂
P04150	glucocorticoid receptor	糖皮质激素受体
P04626	receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-2
P04629	high affinity nerve growth factor receptor	高亲和力神经生长因子受体
P05230	fibroblast growth factor 1	成纤维细胞生长因子 1
P05231	interleukin-6	白细胞介素-6
P05362	intercellular adhesion molecule 1	胞间黏附分子 1
P05771	protein kinase C beta type	蛋白激酶 Cβ 型

续表 2

Uniprot 编号	靶蛋白	靶蛋白中文名称
P06401	progesterone receptor	孕酮受体
P07333	macrophage colony-stimulating factor 1 receptor	巨噬细胞集落刺激因子 1 受体
P07550	beta-2 adrenergic receptor	β -2 肾上腺素能受体
P08069	insulin-like growth factor 1 receptor	胰岛素样生长因子 1 受体
P08253	72 kDa type IV collagenase	72 kDa IV 型胶原酶
P08709	coagulation factor VII	凝血因子 VII
P08842	steryl-sulfatase	甾醇硫酸酯酶
P08912	acetylcholine receptor	乙酰胆碱受体
P09038	fibroblast growth factor 2	成纤维细胞生长因子 2
P09237	matrilysin	基质溶解因子
P09917	5-lipoxygenase	5-脂氧合酶
P09960	leukotriene A-4 hydrolase	白三烯 A-4 水解酶
P10145	interleukin-8	白细胞介素-8
P10275	androgen receptor	雄激素受体
P10415	apoptosis regulator Bcl-2	凋亡调节因子 Bcl-2
P11362	fibroblast growth factor receptor 1	成纤维细胞生长因子受体 1
P11474	steroid hormone receptor ERR1	类固醇激素受体 ERR1
P11511	cytochrome P450 19	细胞色素 P450 19
P11511	cytochrome P450 19A1	细胞色素 P450 19A1
P12259	coagulation factor V	凝血因子 V
P13501	C-C motif chemokine 5	C-C 基序趋化因子 5
P14061	estradiol 17-beta-dehydrogenase 1	雌二醇 17 β 脱氢酶 1
P14174	macrophage migration inhibitory factor	巨噬细胞迁移抑制因子
P14555	phospholipase A ₂ , membrane associated	膜相关磷脂酶 A ₂
P14780	matrix metalloproteinase-9	基质金属蛋白酶 9
P16885	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-2	1-磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸磷酸二酯酶 γ -2
P17948	vascular endothelial growth factor receptor 1	血管内皮生长因子受体 1
P21731	thromboxane A ₂ receptor	血栓素 A ₂ 受体
P22301	interleukin-10	白细胞介素-10
P22303	acetylcholinesterase	乙酰胆碱酯酶
P22680	cholesterol 7-alpha-monooxygenase	胆固醇 7- α -单加氧酶
P23219	prostaglandin G/H synthase 1	前列腺素 G/H 合成酶 1
P23458	tyrosine-protein kinase JAK1	酪氨酸蛋白激酶 JAK1
P23677	inositol-trisphosphate 3-kinase A	肌醇三磷酸 3 激酶 A
P23921	ribonucleoside-diphosphate reductase large subunit	核苷二磷酸还原酶大亚单位
P24557	thromboxane-A synthase	血栓素 A 合成酶
P27361	mitogen-activated protein kinase 3	丝裂原活化蛋白激酶 3
P27815	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4 _A	cAMP 特异性 3',5'-环磷酸二酯酶 4 _A
P27986	phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha	磷脂酰肌醇 3 激酶调节亚单位 α
P28482	mitogen-activated protein kinase 1	丝裂原活化蛋白激酶 1
P29474	nitric oxide synthase, endothelial	内皮型一氧化氮合酶
P30518	vasopressin V ₂ receptor	加压素 V ₂ 受体
P30559	oxytocin receptor	催产素受体
P30968	gonadotropin-releasing hormone receptor	促性腺激素释放激素受体
P35228	nitric oxide synthase, inducible	诱导型一氧化氮合酶
P35354	prostaglandin G/H synthase 2	前列腺素 G/H 合成酶 2
P35372	mu-type opioid receptor	μ 型阿片受体

续表 2

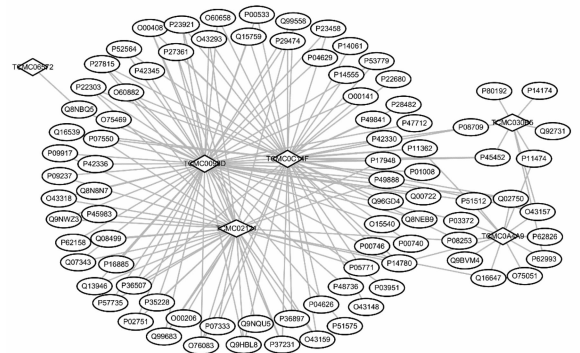
Uniprot 编号	靶蛋白	靶蛋白中文名称
P36507	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 2	双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 2
P36897	TGF- β receptor type-1	TGF- β 受体 1 型
P37231	peroxisome proliferator activated receptor gamma	过氧化物酶体增植物激活受体 γ
P37288	vasopressin V _{1a} receptor	加压素 V _{1a} 受体
P41181	aquaporin-2	水通道蛋白-2
P41222	prostaglandin-H ₂ D-isomerase	前列腺素-H ₂ D-异构酶
P42330	aldo-keto reductase family 1 member C ₃	醛酮还原酶家族 1 成员 C ₃
P42336	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚单位 α 亚型
P42345	serine/threonine-protein kinase mTOR	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR
P42574	Caspase-3	半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3
P43088	prostaglandin F _{2-alpha} receptor	前列腺素 F _{2α} 受体
P43116	prostaglandin E ₂ receptor, EP ₂ subtype	前列腺素 E ₂ 受体, EP ₂ 亚型
P43119	prostacyclin receptor	前列环素受体
P45452	collagenase 3	胶原酶 3
P45983	mitogen-activated protein kinase 8	丝裂原活化蛋白激酶 8
P45984	mitogen-activated protein kinase 9	丝裂原活化蛋白激酶 9
P46663	B ₁ bradykinin receptor	B ₁ 缓激肽受体
P47712	cytosolic phospholipase A ₂	细胞溶质磷脂酶 A ₂
P48061	stromal cell-derived factor 1	基质细胞衍生因子 1
P48551	interferon-alpha/beta receptor	干扰素 α/β 受体
P48736	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma isoform	磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚单位 γ 亚型
P49137	MAP kinase-activated protein kinase 2	MAP 激酶激活蛋白激酶 2
P49841	glycogen synthase kinase-3 beta	糖原合酶激酶-3 β
P49888	estrogen sulfotransferase	雌激素硫转移酶
P51512	matrix metalloproteinase-16	基质金属蛋白酶-16
P51575	P2 _x purinoceptor 1	P2 _x 嘌呤受体 1
P52564	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 6	双特异性丝裂原活化蛋白激酶激酶 6
P53778	mitogen-activated protein kinase 12	丝裂原活化蛋白激酶 12
P53779	mitogen-activated protein kinase 10	丝裂原活化蛋白激酶 10
P57735	Ras-related protein Rab-25	Ras 相关蛋白 Rab-25
P62158	calmodulin	钙调蛋白
P62826	GTP-binding nuclear protein Ran	GTP-结合核蛋白 Ran
P62993	growth factor receptor-bound protein 2	生长因子受体结合蛋白 2
P80192	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 9	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 9
Q00722	1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-2	1-磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸磷酸二酯酶 β -2
Q02750	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	双特异性丝裂原活化蛋白激酶 1
Q07343	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4B	cAMP 特异性 3',5'-环磷酸二酯酶 4B
Q08499	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4D	cAMP 特异性 3',5'-环磷酸二酯酶 4D
Q13164	mitogen-activated protein kinase 7	丝裂原活化蛋白激酶 7
Q13946	high affinity cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 7A	高亲和力 cAMP 特异性 3',5'-环磷酸二酯酶 7A

续表 2

Uniprot 编号	靶蛋白	靶蛋白中文名称
Q14116	interleukin-18	白细胞介素-18
Q14643	inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1	肌醇 1,4,5-三磷酸受体 1 型
Q14914	prostaglandin reductase 1	前列腺素还原酶 1
Q15185	prostaglandin E synthase 3	前列腺素 E 合成酶 3
Q15759	mitogen-activated protein kinase 11	丝裂原活化蛋白激酶 11
Q16539	mitogen-activated protein kinase 14	丝裂原活化蛋白激酶 14
Q16647	prostacyclin synthase	前列环素合成酶
Q30154	MHC class II antigen DR	MHC II 类抗原 DR
Q8N8N7	prostaglandin reductase 2	前列腺素还原酶 2
Q8NBQ5	estradiol 17-beta-dehydrogenase 11	雌二醇 17β 脱氢酶 11
Q8NDX3	voltage-gated sodium channel	电压门控钠离子通道
Q8NEB9	phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit type 3	磷脂酰肌醇 3 激酶催化亚单位 3 型
Q92731	estrogen receptor beta	雌激素受体 β
Q96DU7	inositol-trisphosphate 3-kinase C	肌醇三磷酸 3 激酶 C
Q96GD4	aurora kinase B	极光激酶 B
Q99527	G-protein coupled estrogen receptor 1	G 蛋白偶联雌激素受体 1
Q99558	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 14
Q99683	mitogen activated protein kinase kinase 5	丝裂原活化蛋白激酶激酶 5
Q99683	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5	丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 5
Q9BVM4	gamma-glutamylaminocyclotransferase	γ-谷氨酰环转移酶
Q9BY41	histone deacetylase 8	组蛋白脱乙酰基酶 8
Q9H7Z7	prostaglandin E synthase 2	前列腺素 E 合成酶 2
Q9HBL8	nmrA-like family domain-containing protein 1	含蛋白 1 的 NMRA 样家族结构域
Q9NQU5	serine/threonine-protein kinase PAK 6	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 PAK 6
Q9NWZ3	interleukin-1 receptor-associated kinase 4	白细胞介素-1 受体相关激酶 4
Q9UII7	E-cadherin	钙黏附蛋白 E

分子,87 个靶蛋白,平均每个分子靶向 14.5 个靶蛋白。然后利用 Cytoscape 3.2.1 中的插件 Network Analyzer 进一步分析网络特征,对反映网络中各节点重要性的 2 个重要参数为度和介数^[21]进行分析,以确定散结镇痛胶囊的主要活性化合物和潜在的靶蛋白。

2.2 主要活性化合物分析 从 D-T 网络中分子节点的网络度和介数来看(表 3),15 个人血成分中有 5 个分子(verticinone, verticine, isovericine, 7, 4'-dihydroxyflavone, apigenin)均可与 8 个以上的靶蛋白相互作用,并且具有较高的介数,表明这 5 个成分可能是散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经的主要活性成分。在这 5 个活性分子中,3 个生物碱 verticinone(贝母素乙), verticine



椭圆形代表靶点,菱形代表药物化合物分子,两者间的实线表示分子和靶点具有较好的相互作用

图 1 药物-靶点(D-T)网络

Fig.1 Drug-Target(D-T) network

(贝母素甲)和 isovericine(异贝母甲素)均与 30 个

表 3 D-T 网络中部分节点(化合物)的网络特征

Table 3 Network features of nodes (compounds) with high degree in D-T network

TCMN 编号	化合物	度	介数
TCMC0098D	verticinone	58	0.528 0
TCMC0C14F	verticine	47	0.380 9
TCMC02121	isovericine	37	0.180 2
TCMC0A4A9	7,4'-dihydroxyflavone	13	0.105 9
TCMC030B5	apigenin	8	0.076 5

以上的蛋白有相互作用,是里面活性最高的成分。文献研究显示 Verticinone^[22-23]和 Verticine^[24-25]均具有显著的镇痛抗炎活性,Apigenin(芹菜素)对实验动物具有雌激素样作用,抑制卵巢分泌雌激素和孕激素,与预测的数据一致。以上分析表明这 5 个的化合物是散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症、痛经、盆腔炎以及子宫肌瘤的主要活性成分。

表 4 D-T 网络中部分节点(靶蛋白)的网络特征

Table 4 Network features of nodes (target proteins) with high degree in D-T network

Uniport 编号	靶蛋白	缩写	度	介数
P14780	matrix metalloproteinase-9	MMP-9	4	0.028 9
O00408	cGMP-dependent 3',5'-cyclic phosphodiesterase	DE2A	3	0.006 2
O43157	plexin-B1	Plexin-B1	3	0.022 4
O43159	ribosomal RNA-processing protein 8	RRP8	3	0.006 2
O43293	death-associated protein kinase 3	DAPK3	3	0.006 2
O76083	high affinity cGMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 9A	PDE9A	3	0.006 2
P07550	beta-2 adrenergic receptor	ADRB2	3	0.006 2
P08253	matrix metalloproteinase-2	MMP-2	3	0.015 2
P08709	coagulation factor VII	F VII	3	0.037 9
P11362	fibroblast growth factor receptor 1	FGFR1	3	0.019 4
P17948	vascular endothelial growth factor receptor 1	VEGFR1	3	0.006 2
P22303	acetylcholinesterase	Ache	3	0.006 2
P23921	ribonucleoside-diphosphate reductase large subunit	RRM1	3	0.006 2
P27361	mitogen-activated protein kinase 3	MAPK3	3	0.006 2
P27815	cAMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase 4A	PDE4A	3	0.006 2
P29474	nitric oxide synthase, endothelial	ENOS	3	0.006 2
P36507	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 2	MAP2K2	3	0.006 2
P37231	peroxisome proliferator activated receptor gamma	PPAR γ	3	0.006 2
P45452	matrix metalloproteinase-13	MMP-13	3	0.037 9
P49888	estrogen sulfotransferase	EST-1	3	0.006 2
Q02750	dual specificity mitogen-activated protein kinase kinase 1	MAP2K1	3	0.019 4
Q99683	mitogen activated protein kinase kinase 5	MAPK5	3	0.006 2
Q9HBL8	NMRA-like family domain-containing protein 1	NMRAL1	3	0.006 2

3 讨论

本研究通过网络药理学研究方法构建了药物-靶点网络,经过分析药物-靶点网络的特征,明确了散结镇痛胶囊的活性成分与子宫内膜异位症、子

2.3 潜在作用靶点分析 从靶点蛋白的网络特征来看(表 4),有 23 个靶蛋白与 3 个以上的活性分子发生相互作用,这些靶点涉及炎症反应(MAP2K2, MAP2K1, MAPK5, MAPK3, PPAR γ),血管生成(VEGFR1,FGFR1,PPAR γ ,ENOS),细胞侵袭、转移(MMP-9, MMP-2, MMP-13, RRP8, RRM1, NMRAL1),凝血系统(coagulation factor VII),平滑肌收缩(DE2A, PDE9A, PDE4A, beta-2 adrenergic receptor),神经激素调节(estrogen sulfotransferase, acetylcholinesterase)等^[26-32]。散结镇痛胶囊中的活性化合物与这些靶蛋白相互作用来调控 PKA,PKG, PI3K,MAPKs 等多条信号通路和钙离子通道,来改善子宫内膜的血管形成和血液循环、抑制平滑肌收缩、调节免疫炎症反应、降低雌激素的分泌等,治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌病以及继发性痛经等疾病的。

宫腺肌症及继发性痛经相关靶点的相互作用情况。结果表明散结镇痛胶囊的 5 个活性成分具有显著的抗炎、镇痛和激素样作用等生物活性,可以作用于炎症反应、细胞侵袭、转移、凝血系统、平滑肌收缩、

神经激素调节等 87 个靶点,涉及到子宫内膜的血管形成和血液循环、子宫平滑肌收缩、免疫炎症反应以及雌激素孕酮分泌等过程,这可能是散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经的分子作用机制。本研究从分子水平上揭示了散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症、子宫腺肌症及继发性痛经的主要活性成分和作用机制,为品种的后续的物质基础研究和分子作用机制实验研究等提供了理论基础。

[参考文献]

[1] 韩彦琪,许浚,张喜民,等. 基于网络药理学的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制研究[J]. 药学报,2016,51(3):380-387.

[2] SHAO L, FAN T P, WEI J, et al. Network pharmacology in traditional Chinese medicine[J]. Evid-Based Compl Alt Ecam, 2014, 2014(1):138460.

[3] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2):110.

[4] 张润桐,吴海宁,于桂红,等. 基于网络药理学的淫羊藿防治疾病的优效组分及信号通路研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(23):4709-4717.

[5] 张立虎,李冬冬,萧伟,等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7):192-198.

[6] 蒋海霞. MT1-MMP 与 RECK 蛋白在子宫腺肌病中的表达及其与血管生成的关系[D]. 泸州:泸州医学院, 2013.

[7] 卢文丹,李莉,申艳佳,等. 基于血管舒缩相关 GPCR 靶点的小续命汤网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(23):4698-4708.

[8] 秦建平,吴建雄,李家春,等. 散结镇痛胶囊中酚酸类成分的指纹图谱研究和多指标成分定量测定[J]. 中草药, 2014, 45(1):59-63.

[9] 钱华. 散结镇痛胶囊治疗 100 例子宫内膜异位症的疗效及跟踪调查[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(52):10177-10178.

[10] 沙余丽. 用散结镇痛胶囊治疗子宫内膜异位症的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2016, 15(15):90-91.

[11] 曹芸. 散结镇痛胶囊对子宫内膜异位症及子宫腺肌病痛经治疗效果观察[J]. 首都食品与医药, 2017, 24(12):79-80.

[12] 彭秋菊,钟娘英. 散结镇痛胶囊治疗子宫腺肌症痛经疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(6):604-605.

[13] 颜月园,萧伟,吴云,等. 散结镇痛胶囊中皂苷类成分的指纹图谱研究[J]. 中草药, 2012, 43(3):496-500.

[14] 颜月园. 散结镇痛胶囊化学组分及入血成分研究[D]:南京:南京中医药大学, 2012.

[15] 柯志鹏,张新庄,丁玥,等. 利用网络药理学方法研究芪桂痛风片的药效物质基础与分子作用机制[J]. 中

国中药杂志, 2015, 40(14):2837-2842.

[16] 张新庄,萧伟,徐俊杰,等. 基于网络药理学的桂枝茯苓胶囊治疗痛经、子宫肌瘤和盆腔炎的分子作用机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(1):81-94.

[17] GU J, GUI Y, CHEN L, et al. Use of natural products as chemical library for drug discovery and network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e62839.

[18] JIANG X, Kumar K, XIN H, et al. DOVIS 2.0: an efficient and easy to use parallel virtual screening tool based on AutoDock 4.0[J]. Chem Cent J, 2008, 2(1):1-7.

[19] 张新庄,萧伟,徐俊杰,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.

[20] Smoot M E, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization[J]. Bioinformatics, 2011, 27(3):431-432.

[21] ZHANG X, GU J, CAO L, et al. Network pharmacology study on the mechanism of traditional Chinese medicine for upper respiratory tract infection[J]. Mol Biosyst, 2014, 10(10):2517-2525.

[22] 张明发,沈雅琴. 浙贝母药理研究进展[J]. 上海医药, 2007, 28(10):459-461.

[23] 徐仿周,陈昶,周学琴,等. 浙贝乙素的镇痛活性及身体依赖性的实验研究[J]. 今日药学, 2008, 18(6):4-6.

[24] XU J, ZHAO W, PAN L, et al. Peimine, a main active ingredient of Fritillaria, exhibits anti-inflammatory and pain suppression properties at the cellular level[J]. Fitoterapia, 2016, 111:1-6.

[25] YI P F, WU Y C, DONG H B, et al. Peimine impairs pro-inflammatory cytokine secretion through the inhibition of the activation of NF- κ B and MAPK in LPS-induced RAW264.7 macrophages[J]. Immunopharm Immunot, 2013, doi:10.3109/08923973.2013.822508.

[26] 程雯,陈励藻,俞超芹. MAPK 信号通路与子宫内膜异位症[J]. 生命的化学, 2011, 31(6):882-886.

[27] 徐丛剑,程明军,黄宇婷,等. 子宫内膜异位症病因学研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(9):712-714.

[28] 王晨泉. 磷酸二酯酶与疾病相关的药理学研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(18):2806-2808.

[29] 血管内皮生长因子及其受体在子宫内膜异位症中的表达和意义[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(6):605-609.

[30] 张爱群,孙富国,曾博文,等. MMP-13 在卵巢子宫内膜异位症中的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(1):61-63.

[31] 袁国平,陈俊杰,谢芳. MMP-2、MMP-9 及其组织抑制因子在子宫内膜异位症中的表达[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(9):1267-1268.

[32] 孙森,李妍,侯丽辉,等. 子宫内膜异位症与雌激素合成相关酶的研究[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5):401-402.

[责任编辑 周冰冰]