

## 基于网络药理学研究当归挥发油治疗失眠的作用机制

朱丽云<sup>1</sup>, 钟 钰<sup>1</sup>, 柳小莉<sup>2</sup>, 郑 琴<sup>1\*</sup>, 李文静<sup>1</sup>, 任桂林<sup>3</sup>, 肖 帅<sup>1</sup>

(1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137; 3. 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学方法探讨当归挥发油治疗失眠的作用机制。**方法** 通过 GC-MS 测定当归挥发油的化合物, 利用 TCSP、PubChem 以及 SwissTargetPrediction 数据库获取相关成分靶点, TTD、DrugBank、DisGeNET 以及 OMIM 数据库筛选失眠相关靶点, STRING 在线平台将当归挥发油的成分靶点和失眠的疾病靶点进行映射, 筛选出交集靶点, 并对交集靶点进行蛋白-蛋白相互作用网络 (PPI) 分析、GO 功能富集、KEGG 信号通路富集分析, Cytoscape 3.7.1 软件进行可视化分析。**结果** 筛选出 14 个当归挥发油化学成分, 预测出 41 个共同靶点。GO 富集分析结果显示当归挥发油治疗失眠的活性主要涉及 G-蛋白偶联受体信号通路、氯离子跨膜转运、 $\gamma$ -氨基丁酸信号通路等生物过程。KEGG 富集共 18 条信号通路 ( $P < 0.01$ ), 其中神经活动配体-受体相互作用、钙信号通路、 $\gamma$ -氨基丁酸能突触等通路对治疗失眠有显著作用。**结论** 本研究预测了当归挥发油治疗失眠的潜在活性成分和作用靶点及可能的作用机制, 为进一步研究当归挥发油防治失眠的作用机制提供理论依据。

**关键词:** 当归挥发油; 失眠; 网络药理学; 作用机制

**中图分类号:** R966

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2022)03-1000-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.03.059

失眠, 又称为“不寐症”, 是指患者对睡眠时间和(或)质量不满足并影响其日间社会功能的一种主观体验<sup>[1]</sup>。据统计, 我国目前有 3 亿的失眠患者, 这个数字正逐年增加并趋于年轻化。长期的慢性失眠会导致肥胖<sup>[2]</sup>、糖尿病、高血压<sup>[3-4]</sup>、心脑血管<sup>[5]</sup>等疾病, 还会导致焦虑症、抑郁症等精神疾病<sup>[6]</sup>。目前临床治疗失眠常见的药物有苯二氮卓类和非苯二氮卓类受体激动剂、褪黑素受体激动剂、食欲素受体拮抗剂、抗组胺受体药以及镇静类抗抑郁药<sup>[7-8]</sup>, 长期使用会产生依赖性、宿醉、嗜睡、体质量增加以及第 2 天眩晕等副作用<sup>[9]</sup>。尽管失眠现象普遍存在, 但发病机制仍未有清晰的定义, 因此, 寻找新疗法、新方法仍是当下研究的主要方向。

当归始载于《神农本草经》, 又名云归、西归、秦归, 为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 性温、辛、甘, 入肝、心、脾经, 具有补血活血、调经止痛、润肠通便的功能<sup>[10]</sup>。现代药理研究发现, 当归挥发油中的藁本内酯通过缓解氯胺酮兴奋中枢的作用, 缓解实验动物的躁动不安, 具有较强的镇静作用<sup>[11]</sup>。通过腹腔注射藁本内酯, 可显著降低戊巴比妥钠诱导的睡眠潜伏期, 延长睡眠持续时间<sup>[12]</sup>。然而当归挥发油治疗失眠的机制尚未明确, 本研究主要是通过 GC-MS 分析当归挥发油的主要化

学成分, 采用网络药理学分析预测当归挥发油治疗失眠的作用机制及物质基础, 为当归挥发油防治失眠的机制研究提供理论依据。

### 1 材料

1.1 药材 当归(产地甘肃岷县, 批号 20201210)经江西中医药大学药学院刘荣华教授鉴定为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 质量符合 2020 年版《中国药典》第一部的要求。

1.2 试剂与仪器 无水乙醇(批号 2011039)、无水硫酸钠(批号 2009032)购自西陇科学股份有限公司, 均为分析纯。DZTW 控温电热套(北京市永光明医疗仪器有限公司); HLD-30002 型电子天平(杭州友恒称重设备有限公司); Agilent 7890 A/5975C 型 GC-MS 仪器(美国安捷伦公司)。

### 2 方法

2.1 当归挥发油提取 参考文献[13]方法, 精密称取当归中药材粗粉 100.00 g, 装入 2 L 圆底烧瓶中, 加入 1 000 mL 水, 浸泡 2 h, 提取 8 h, 收集提取器中的当归挥发油, 加入适量的无水硫酸钠, 静置、脱水, 即得当归挥发油。

**收稿日期:** 2021-03-13

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82074026); 江西省教育厅科学技术研究重点项目(GJJ170699); 江西省大学生创新创业训练计划项目(S202010412052)

**作者简介:** 朱丽云(1994—), 女, 硕士生, 研究方向为中药新制剂与新技术。Tel: 18270858550, E-mail: 577979083@qq.com

**\*通信作者:** 郑 琴(1973—), 女, 博士生导师, 研究方向为中药新制剂与新技术。Tel: (0791) 87118658, E-mail: zhengqin912006@163.com

2.2 当归挥发油 GC-MS 分析 气相色谱条件<sup>[14]</sup>, HP-5MS 毛细管柱 (0.25 mm×30 m, 0.25 μm); 进样口温度 230 ℃ 采用程序升温 (80 ℃ 以 3 ℃/min 升温至 167 ℃, 保持 2.5 min; 以 2 ℃/min 升至 202 ℃; 以 4 ℃/min 升至 280 ℃, 保持 15 min); 载气为高纯氦气; 体积流量 1 mL/min; 进样量 1 μL。质谱条件, 离子源温度 230 ℃; 电子轰击电离源, 电子能量 70 eV; 传输线温度 250 ℃; 四级杆温度 150 ℃; 扫描范围 35~550 *m/z*。

2.3 当归挥发油化学成分鉴定 数据处理采用 Data Analysis 软件完成。将其阈值调整为 16, 对当归挥发油化学成分进行筛选。所分辨的质谱在 NIST 17. L 标准谱库中检索, 根据匹配度、保留指数和文献已报道物质进行核对, 确定当归挥发油主要活性成分。

2.4 当归挥发油主要活性成分靶点的筛选 通过 TCMS (https://tcmsp.com/tcmsp.php)、PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) 以及 SwissTargetPrediction (http://www.swisstargetprediction.ch/) 数据库筛选当归挥发油主要活性成分作用靶点。所获得的靶点导入 UniProt 数据库 (http://www.uniprot.org/) 中, 靶点名称限定物种为人, 规范靶点名称, 获得 UniProt 号。

2.5 失眠潜在作用靶点的筛选 通过 Therapeutic Target Database 数据库 (TTD, https://db.idrblab.org/ttd/)、DrugBank 数据库 (https://www.drugbank.ca/)、DisGeNET 数据库 (http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/) 以及 OMIM 数据库 (https://omim.org/) 以 “insomnia” 作为关键词进行检索失眠相关靶点。删除重复靶点, 通过 UniProt 数据库校正为官方名称。

2.6 当归挥发油成分-失眠靶点网络构建 通过 venny2.1.0 (https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html) 在线数据库将获得的当归挥发油成分靶点与失眠疾病靶点取交集, 将交集靶点作为潜在靶点, 潜在靶点对应的化学成分视为潜在活性成分。将当归挥发油的活性成分和靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件中, 构建当归挥发油活性成分作用靶点的网络图, 预测当归挥发油治疗失眠的主要靶点和活性成分。

2.7 蛋白-蛋白互作 (PPI) 网络的构建 将潜在靶点导入 STRING 11.0 数据库<sup>[15]</sup> 中, 设置 Organism 为人类 “*Homo sapiens*”, 以置信度 (combined score) ≥0.40 为筛选标准, PPI 结果以 tsv 格式下载, 导入 Cytoscape 3.7.1 软件, 运用 Network Analyzer 插件对靶点进行运算分析, 以拓扑参数度值 (degree) 大于各节点度值平均数的靶点为关键靶点, 绘制 PPI 网络。

2.8 信号通路与生物过程分析 将潜在靶点导入生物学信息注释数据库<sup>[16-17]</sup> (DAVID, https://david.ncicf.gov/), Select Identifier 选择 “official gene symbol”, List Type 设置为 “gene list”, 物种选择为 “*Homo sapiens*”, 设定阈值  $P < 0.01$ 。对当归挥发油防治失眠的靶点进行 gene

ontology 选项下 (GO, 功能富集分析) 生物过程 (biology process) 和 Pathways 选项下 (KEGG, 基因组百科全书) 信号通路富集分析, 获得当归挥发油与疾病之间的生物过程和信号通路富集分析。利用在线绘图平台 ImageGP (http://www.ehbio.com/ImageGP/) 将其结果进行可视化。

2.9 靶点-组织分布网络构建 通过 The Human Protein Atlas 数据库<sup>[18]</sup>, 查找潜在靶点组织分布, 下载 tsv 的格式文件, 对数据表达量 (NX) 大于 10 的组织或器官 (tissue) 进行分析, 应用 Cytoscape 3.7.1 软件构建靶点-组织网络。

### 3 结果

3.1 当归挥发油的 GC-MS 分析结果 通过 GC-MS 分析鉴定出了 14 个化学成分, 如图 1 所示, 相对含量为当归挥发油的 99.57%, 其中最高的是 Ligustilide (81.70%)、*trans*-beta-Ocimene (7.96%), 见表 1。

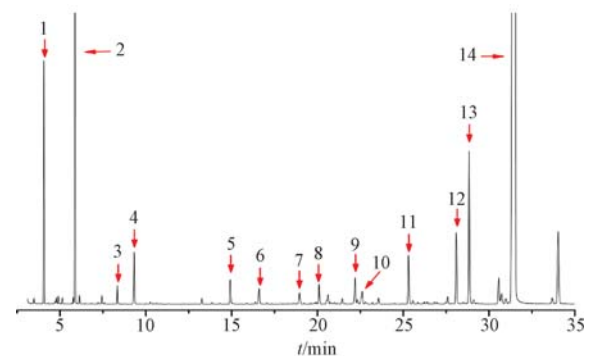


图 1 当归挥发油 GC-MS 总离子流图

3.2 潜在靶点的筛选 采用 TCMS、Pubchem、SwissTargetPrediction 数据库获得的成分靶点, TTD、DrugBank、DisGeNET、OMIM 数据库获得的疾病靶点, 分别剔除重复靶点, 得到 144 个成分靶点和 172 个疾病靶点, 两者取交集得到 41 个交集靶点, 作为潜在靶点。

3.3 PPI 网络分析 如图 2 所示, 包含了 38 个节点, 161 条边。运用 Cytoscape 3.7.1 中 Network Analyzer 插件对靶点进行运算分析, degree 平均值为 8.47, degree 值表示靶点之间的相互作用, 其值越大, 节点也越大, 表明当归挥发油可能通过作用于这些关键靶点得以在失眠症中发挥作用。根据靶点运算分析结果, SLC6A4 的 degree 值最大, 其次是 CHRNA4、DRD2、HTR2A 等, 见表 2。

3.4 当归挥发油成分-靶点网络分析结果 如图 3 所示, 有 54 个节点, 其中化合物节点 12 个, 靶点节点 41 个, 126 条边, 每条边代表当归挥发油成分-疾病靶点之间的相互作用, 用 degree 值表示, 节点大小代表 degree 值大小 (红色三角形节点代表当归, 绿色 V 形节点代表化学成分, 蓝色圆形节点代表潜在靶点), degree 值越大与节点连接的靶点越多。在网络中, 有 16 个节点的 degree 值 ≥ 4.67 (平均值), 有效成分节点有 9 个, 见表 3。

表 1 当归挥发油主要化学成分

| 序号 | 保留时间/min | 化合物                                                                                                                         | 相对含量/% |
|----|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1  | 4.063 2  | (+)-alpha-Pinene                                                                                                            | 2.40   |
| 2  | 5.874 9  | trans-beta-Ocimene                                                                                                          | 7.96   |
| 3  | 8.345 3  | (E,Z)-2,6-Dimethylocta-2,4,6-triene                                                                                         | 0.20   |
| 4  | 9.321 7  | 5-Pentylcyclohexa-1,3-diene                                                                                                 | 0.70   |
| 5  | 14.915 4 | 2-Methoxy-4-vinylphenol                                                                                                     | 0.37   |
| 6  | 16.609 4 | 2,4,5-trimethyl-Benzaldehyde                                                                                                | 0.31   |
| 7  | 18.962 2 | beta-Cedrene                                                                                                                | 0.23   |
| 8  | 20.097 4 | (3aR,4R,8R,8aS)-3a,4,8a-Trimethyl-7-methylenedecahydro-4,8-methanoazulene-rel-                                              | 0.32   |
| 9  | 22.191 4 | (1S,2E,6E,10R)-3,7,11,11-Tetramethylbicyclo[8.1.0]undeca-2,6-diene                                                          | 0.45   |
| 10 | 22.614 9 | beta-Bisabolene                                                                                                             | 0.28   |
| 11 | 25.308 9 | 1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]- | 0.78   |
| 12 | 28.091 0 | 3-Butylisobenzofuran-1(3H)-one                                                                                              | 1.24   |
| 13 | 28.838 1 | Z-Butyldenephthalide                                                                                                        | 2.63   |
| 14 | 31.514 4 | Ligustilide                                                                                                                 | 81.70  |

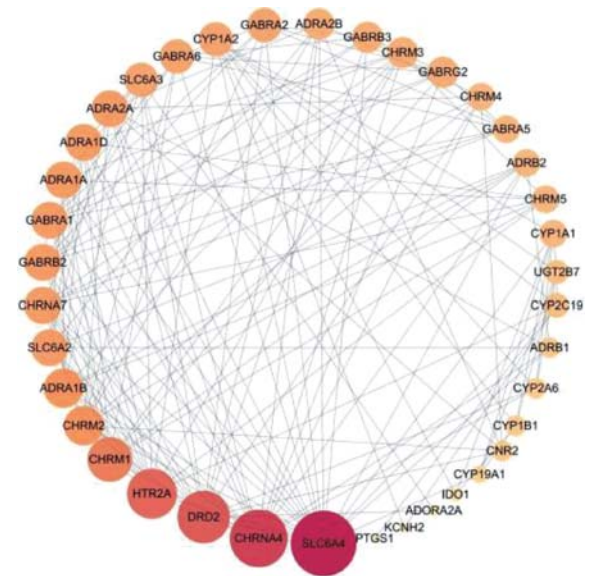


图 2 核心靶点相互作用网络图

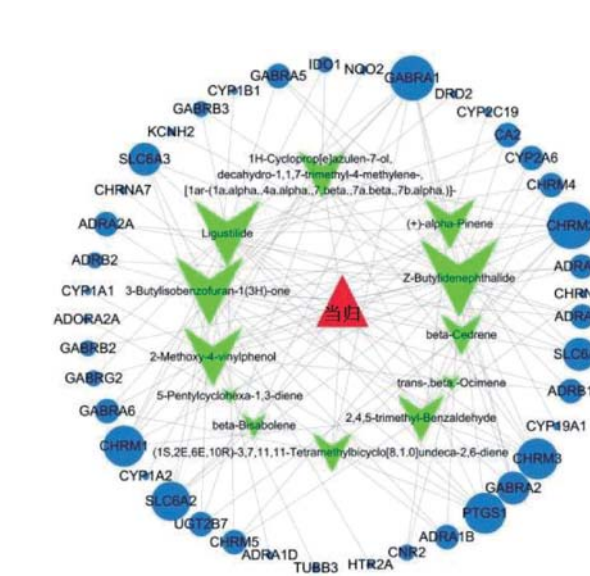


图 3 当归挥发油成分-靶点网络图

表 2 关键靶点信息

| 序号 | 关键靶点   | 度值 | 中介中心度        | 序号 | 关键靶点   | 度值 | 中介中心度        |
|----|--------|----|--------------|----|--------|----|--------------|
| 1  | SLC6A4 | 21 | 0.303 902 84 | 9  | SLC6A2 | 10 | 0.011 979 30 |
| 2  | CHRNA4 | 18 | 0.091 616 71 | 10 | ADRA1D | 10 | 0.007 214 45 |
| 3  | DRD2   | 16 | 0.107 740 60 | 11 | ADRA2A | 10 | 0.016 730 42 |
| 4  | HTR2A  | 15 | 0.111 730 48 | 12 | GABRB2 | 10 | 0.014 945 77 |
| 5  | CHRM1  | 13 | 0.034 389 56 | 13 | GABRA1 | 10 | 0.014 945 77 |
| 6  | ADRA1B | 11 | 0.010 451 02 | 14 | CHRNA7 | 10 | 0.035 547 78 |
| 7  | CHRM2  | 11 | 0.029 820 69 | 15 | SLC6A3 | 9  | 0.021 353 06 |
| 8  | ADRA1A | 10 | 0.007 214 45 | 16 | GABRA6 | 9  | 0.009 118 54 |

表 3 成分-靶点网络图中关键节点成分信息

| 序号 | 化合物                                                                                                                         | 度值 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1  | Z-Butyldenephthalide                                                                                                        | 25 |
| 2  | 3-Butylisobenzofuran-1(3H)-one                                                                                              | 20 |
| 3  | Ligustilide                                                                                                                 | 19 |
| 4  | 2-Methoxy-4-vinylphenol                                                                                                     | 15 |
| 5  | (+)-alpha-Pinene                                                                                                            | 11 |
| 6  | 1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]- | 9  |
| 7  | 2,4,5-trimethyl-Benzaldehyde                                                                                                | 9  |
| 8  | beta-Cedrene                                                                                                                | 6  |
| 9  | (1S,2E,6E,10R)-3,7,11,11-Tetramethylbicyclo[8.1.0]undeca-2,6-diene                                                          | 5  |

**3.5 GO 生物过程分析** 使用 DAVID 数据库进行 GO 生物富集分析得到 104 个条目, 以条形图展示排名前 20 的通路, 其中包含 63 个生物过程 (BP) 条目, 25 个分子功能 (MF) 条目和 16 个细胞组成 (CC) 条目, 见图 4。生物过程主要涉及 G-蛋白偶联受体信号通路 (G-protein coupled receptor signaling pathway)、氯离子跨膜转运 (chloride transmembrane transport)、 $\gamma$ -氨基丁酸信号通路 (gamma-aminobutyric acid signaling pathway)、腺苷酸环化酶激活肾上腺素能受体信号通路 (adenylate cyclase-activating adrenergic receptor signaling pathway)、细胞增殖 (cell proliferation) 等; 分子功能主要涉及质膜 (plasma membrane)、突触后膜 (postsynaptic membrane)、神经元细胞体 (neuronal cell body)、GABA-A 受体复合物 (GABA-A receptor complex)、氯离子通道复合体 (chloride channel complex) 等; 细胞组成主要涉及细胞外配体门控离子通道活性 (extracellular ligand-gated ion channel activity)、GABA-A 受体活性 (GABA-A receptor activity)、G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性 (G-protein coupled acetylcholine receptor activity)、肾上腺素结合 (epinephrine binding)、苯二氮卓受体活性 (benzodiazepine receptor activity) 等。

**3.6 KEGG 信号通路分析** 使用 DAVID 数据库进行 KEGG 信号通路分析得到 18 条信号通路 ( $P < 0.01$ ), 如图 5 所

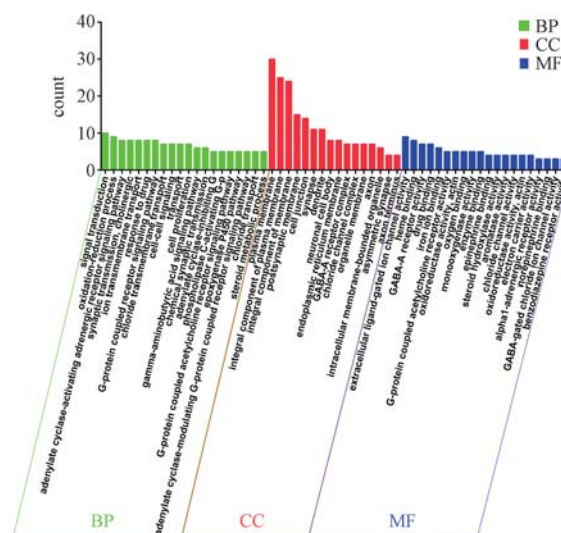


图 4 GO 富集分析

示, 主要涉及神经活动配体-受体相互作用 (Neuroactive ligand-receptor interaction)、钙离子信号通路 (Calcium signaling pathway)、 $\gamma$ -氨基丁酸能突触 (GABAergic synapse)、胆碱能突触 (Cholinergic synapse)、cGMP-PKG 信号通路 (cGMP-PKG signaling pathway)、5-羟色胺能突触 (Serotonergic synapse) 等。

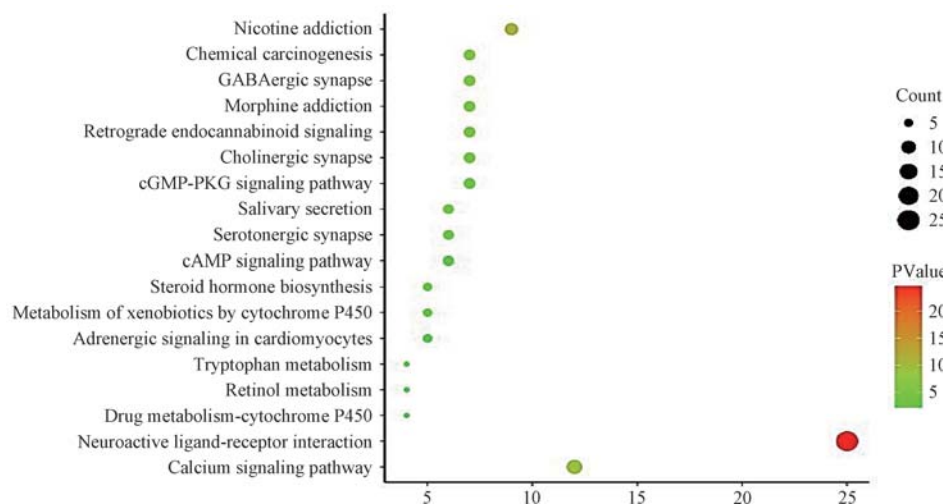


图 5 KEGG 富集通路

**3.7 组织-靶点分布图** 通过整理分析, 共获得 2 483 条组织数据, 对数据表达量 NX 大于 10 的组织进行分析, 筛选出 280 条组织 (tissue) 数据, 见图 6 (绿色圆形节点代表交集靶点, 红色菱形节点代表组织或器官靶点, 度值越大, 节点越大)。结果表明 41 个潜在靶点分别在基底神经节、大脑皮层、嗅觉、脑桥和髓质、海马等组织中表达。

#### 4 结论

网络药理学是以系统生物学为基础, 通过多学科的交叉应用和整体生物网络的整合与分析, 构建药物与疾病作用靶点间的相互作用, 阐述中药活性成分间的协同作用, 通过“中药-成分-疾病靶点”网络图, 探讨药物与疾病间

的相互作用, 为药物开发与应用提供理论依据<sup>[19]</sup>。

研究表明, 当归挥发油主要是由苯酚类化合物、苯酚类二聚体、萜类、酚类及烷烃化合物为主, 其藁本内酯 (Ligustilide) 含量最高, 其次是丁烯基酞内酯 [3-Butylisobenzofuran-1 (3H)-one]<sup>[20]</sup>。现代药理研究发现<sup>[21]</sup>, 当归挥发油对中枢神经系统具有抑制作用, 通过腹腔注射藁本内酯 98、196 mg/kg, 均能抑制小鼠的自发活动, 延长戊巴比妥钠诱导的睡眠持续时间, 降低体温, 抑制电刺激诱发的激怒反应 ( $P < 0.01$ )。王宇等<sup>[22]</sup>研究发现, 藁本内酯能结合和激动 GABA<sub>A</sub> 受体的苯二氮卓类位点, 达到镇静、抗焦虑、抗癫痫的作用。丁烯基酞内酯是

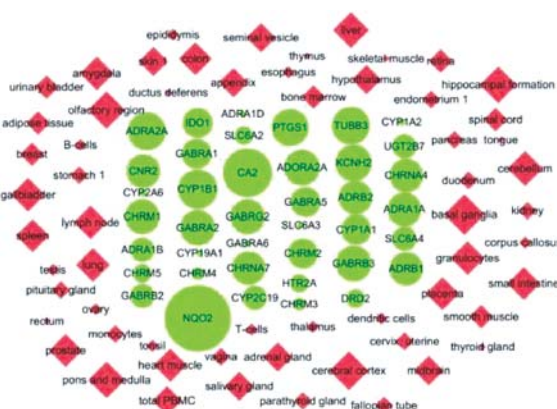


图 6 组织-靶点网络图

当归挥发油中苯酐类活性成分，研究发现其不仅是有效的 5-HT 和去甲肾上腺素再摄取的抑制剂，而且对单氨氧化酶具有一定的抑制作用<sup>[23]</sup>。Deng 等<sup>[24]</sup>发现苯酐类二聚体化合物 Riligustilide、Gelispilolide 与 GABA 受体具有较号的结合能力，这表明苯酐类化合物具有防治失眠的潜力。

通过 GC-MS 结果分析显示，当归挥发油主要包含 Ligustilide、trans-beta-Ocimene、Z-Butyridenephthalide 等 14 种活性成分，对当归挥发油进行检索和筛选，获得 14 种成分对应 144 个靶点。通过 PPI 网络分析表明，当归挥发油中 SLC6A4、CHRNA4、DRD2、HTR2A、CHRM1 等靶点治疗失眠的可能性较大。SLC6A4、HTR2A 是色氨酸途径中的关键调控基因，维持 5-HT 的稳态<sup>[25]</sup>。CHRNA4 是神经元 nAChR 的主要基因，其突变可能与神经系统疾病有关<sup>[26]</sup>。DRD2 广泛存在于中枢神经系统中，是最重要的多巴胺自身受体<sup>[27]</sup>。综上所述，当归挥发油中的关键靶点可能是通过调节神经系统内稳态，从而防治失眠，间接证明网络药理学是预测成分靶点的有力工具。

核心靶点与组织分布结果表明，41 个潜在靶点在神经递质中高表达。KEGG 结果显示，当归挥发油治疗失眠潜在作用靶点主要涉及 G-蛋白偶联受体信号通路、氯离子跨膜转运、 $\gamma$ -氨基丁酸信号通路等生物过程，主要涉及细胞外配体门控离子通道活性、GABA-A 受体活性、G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性等分子功能，主要涉及质膜、神经元细胞体、GABAA 受体复合物等细胞组成。主要与神经活动配体-受体相互作用、钙信号通路、 $\gamma$ -氨基丁酸能突触、胆碱能突触、cGMP-PKG 信号通路、5-羟色胺能突触等通路有关。当归挥发油的活性成分主要与以上生物过程、分子功能、细胞组成以及信号通路达到治疗失眠症的目的。

综上所述，当归挥发油治疗失眠的作用靶点，分布于不同的代谢通路，多成分、多靶点以及多通路的相互作用是治疗失眠症的特点。研究结果初步验证了当归挥发油的作用机制和基础药理学作用，为进一步研究探讨作用机制提供了理论依据及研究方向。

#### 参考文献:

[1] 张 鹏, 赵忠新.《中国成人失眠诊断与治疗指南》解读  
1004

[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(5): 363-367.  
[2] Crönlein T. Insomnia and obesity[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2016, 29(6): 409-412.  
[3] Vgontzas A N, Liao D, Bixler E O, *et al.* Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension[J]. *Sleep*, 2009, 32(4): 491-497.  
[4] 刘艳桥. 常见慢性疾病中的睡眠问题[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(1): 2-5.  
[5] Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease[J]. *Chest*, 2017, 152(2): 435-444.  
[6] 黄晓琴. 精神疾病与睡眠障碍[J]. 中国社区医师, 2009, 25(8): 8.  
[7] 叶增杰, 梁木子, 胡 菓, 等. 失眠障碍的国内外研究进展[J]. 医学与哲学 (B), 2017, 38(5): 60-63.  
[8] 陈贵海. 失眠的研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(8): 1-6.  
[9] Zhong Y, Zheng Q, Hu P Y, *et al.* Sedative and hypnotic effects of compound Anshen essential oil inhalation for insomnia [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 306.  
[10] 李 曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028.  
[11] 刘琳娜, 梅其炳, 程建峰. 当归挥发油研究的进展[J]. 中成药, 2002, 24(8): 621-623.  
[12] 杜俊蓉, 白 波, 余 彦, 等. 当归挥发油研究新进展[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(18): 1400-1406.  
[13] 杨荣平, 严倩茹, 王云红, 等. 当归挥发油提取工艺的研究[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2012, 14(6): 2235-2238.  
[14] 张小飞, 詹娟娟, 吴司琪, 等. 当归挥发油提取工艺优化及其乳化芳香水成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 27-31.  
[15] Liang B, Li C N, Zhao J Y. Identification of key pathways and genes in colorectal cancer using bioinformatics analysis[J]. *Med Oncol*, 2016, 33(10): 111.  
[16] Dennis G Jr, Sherman B T, Hosack D A, *et al.* DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery [J]. *Genome Biology*, 2003, 4(5): P3.  
[17] 章 亮, 陈泽慧, 陈韩英, 等. 基于网络药理学的白屈菜抗肿瘤分子机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(3): 646-657.  
[18] Digre A, Lindskog C. The human protein atlas-spatial localization of the human proteome in health and disease [J]. *Protein Sci*, 2021, 30(1): 218-233.  
[19] 解 静, 高 杉, 李 琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.  
[20] 王 华, 孙 娜. 当归的有效化学成分及药理作用研究进展分析[J]. 山东化工, 2017, 46(18): 59-60.  
[21] 谢发祥, 陶静仪. 当归成分藁本内酯的中枢抑制作用[J]. 陕西新医药, 1985, 14(8): 59-62.  
[22] 王 宇, 赖 鹏, 李永杰, 等. 藁本内酯对 GABA<sub>A</sub> 受体的激动作用[J]. 华西药理学杂志, 2014, 29(2): 152-154.  
[23] 宫文霞. 当归及其活性成分的抗抑郁作用及机制研究[D].

- 太原: 山西大学, 2019.
- [24] Deng S X, Chen S N, Lu J, *et al.* GABAergic phthalide dimers from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels [J]. *Phytochem Anal*, 2006, 17(6): 398-405.
- [25] Xiang B, Yang Z X, Lin Y, *et al.* Genes in the serotonin pathway are associated with bipolar affective disorder in a Han Chinese population [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(1): 33-42.
- [26] 杨璇, 王玉波, 张云, 等. 中脑多巴胺能神经元自身受体 DRD2 的功能与调控 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(3): 16-19; 24.
- [27] 耿劲松. 胆碱能神经元及其受体与阿尔茨海默病的关系 [J]. 医学研究杂志, 2006, 35(5): 70-73.

## 基于网络药理学研究白芍总苷治疗口腔扁平苔癣的作用机制

娄依婷<sup>1,2</sup>, 陶然<sup>3</sup>, 李勇正<sup>2</sup>, 翁笑燕<sup>1,2</sup>, 应彬彬<sup>1\*</sup>, 王慧明<sup>2\*</sup>

(1. 浙江大学附属宁波医院, 宁波市第一医院, 浙江 宁波 315000; 2. 浙江大学医学院附属口腔医院, 浙江省口腔生物医学研究重点实验室, 浙江 杭州 310006; 3. 福建医科大学基础医学院人体解剖学系, 福建医科大学临床应用解剖学研究室, 福建 福州 350122)

**摘要:** **目的** 评估白芍总苷治疗口腔扁平苔癣的临床有效率, 并通过网络药理学的方法探讨其中的潜在分子生物学机制。 **方法** 回顾性收集 2019 年 4 月~2020 年 10 月于浙江大学医学院附属口腔医院黏膜科就诊患者 103 例, 根据其用药情况分为白芍总苷治疗 (观察组, 53 例) 和常规用药 (对照组, 50 例) 两大类, 比较 2 组治疗有效率。通过数据库检索获取白芍总苷化学成分、作用靶点及口腔扁平苔癣疾病靶点。借助 DAVID 数据库对靶点进行基因本体论 (GO) 分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析, 同时构建白芍总苷-成分-靶点-疾病网络。 **结果** 观察组总有效率为 86.79%, 高于对照组的总有效率 62.00%, 差异显著 ( $P < 0.05$ )。筛选得到白芍总苷 5 个化学成分, 涉及 39 个作用靶点。GO 富集分析中生物进程主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、NF- $\kappa$ B 转录因子活性的正调控、炎症反应、凋亡过程等方面; 分子功能主要参与金属内肽酶活性、脂多糖结合、锌离子结合等方面; 细胞组分主要涉及核、胞外间隙和质膜。KEGG 通路富集分析靶点通过调节 TLR、TNF、Proteoglycans、PI3K-Akt、NOD 样受体等信号通路来发挥治疗口腔扁平苔癣的作用。 **结论** 白芍总苷治疗口腔扁平苔癣是多成分、多靶点、多途径相互作用的结果, 为白芍总苷的临床应用以及口腔扁平苔癣的基础或临床研究提供一定理论依据。

**关键词:** 白芍总苷; 口腔扁平苔癣; 网络药理学; 关键靶点; 分子机制; 信号通路

**中图分类号:** R966

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2022)03-1005-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.03.060

口腔扁平苔藓是常见的口腔黏膜慢性炎症疾病, 人群患病率为 0.1%~4%<sup>[1]</sup>, 恶变率约为 0~5.3%<sup>[2-3]</sup>, 被世界卫生组织 (WHO) 列为癌前状态<sup>[4]</sup>, 可以同时发生在口腔黏膜的多个位置, 最多见于颊黏膜, 表现为网状、条纹状、萎缩、糜烂充血等改变<sup>[5]</sup>。目前针对该病尚无根治方法, 主要使用如肾上腺皮质激素类药物、免疫抑制剂等减轻炎症、促进愈合, 尽管取得了一定的疗效, 但是病情容易反

复, 且激素长期治疗有明显的副作用。因此, 选择既有效, 又不出现严重不良反应的药物对于治疗口腔扁平苔藓具有重要意义。近年来, 中药注重对整体的调节, 毒副作用较小, 其合理开发应用对治疗该病具有重要临床意义。

白芍总苷提取自芍药干燥根, 是包括芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷、羟基芍药苷、芍药花苷在内的一组糖苷类物质的统称。它具有抗炎、止痛、免疫调节等功效,

**收稿日期:** 2020-11-19

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81873720)

**作者简介:** 娄依婷 (1995—), 女, 博士生, 从事牙颌面畸形及颞下颌关节疾病研究。E-mail: yiting\_lou@zju.edu.cn

**\*通信作者:** 应彬彬 (1978—), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事牙颌面畸形及颞下颌关节疾病研究。E-mail: yingbinbin@zju.edu.cn

王慧明 (1960—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事口腔颌面外科治疗研究。E-mail: whmwhm@zju.edu.cn

**网络出版日期:** 2021-03-10

**网络出版地址:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210310.1116.002.html>