

· 方药研究 ·

基于网络药理学探讨“杜仲-牛膝”治疗
腰椎间盘突出症的分子机制邓 梦¹ 马斌祥² 关永林²▲ 张 洋¹ 常 斌¹ 姚鹏程¹ 刘静怡¹

摘要 目的:探讨“杜仲-牛膝”治疗腰椎间盘突出症(LDH)的潜在有效成分和分子作用机制。方法:利用TCMSP和PharmMapper完成对“杜仲-牛膝”有效成分和有效成分靶点的筛选预测;通过相关疾病数据库获取LDH相关的作用靶点;利用Venny分析获取此药对治疗LDH的潜在靶点,将获得的潜在治疗靶点基因上传至STRING数据库进行分析,并通过可视化软件分析蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI),获得药物治疗疾病的核心靶点;利用DAVID数据库对潜在靶点蛋白进行生物富集分析。结果:获得“杜仲-牛膝”的有效成分共45个,其中共同有效成分3个,有效成分作用靶点共287个;LDH疾病靶点基因506个,药物作用于疾病的可能潜在靶点62个;PPI网络分析表明IL6、TNF、IL1B、ALB、FN1、MMP9、AKT1、JUN、PTGS2、TP53等可能是“杜仲-牛膝”治疗LDH的核心靶点;主要通过RNA聚合酶II启动子转录正调控、调节炎症及免疫反应、调节细胞增殖和细胞凋亡、调节血管生成及对缺氧反应等生物学进程,参与TNF信号通路、Toll样受体信号通路、破骨细胞分化、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路。结论:“杜仲-牛膝”治疗LDH主要通过以TNF、Toll样受体、破骨细胞分化、PI3K-Akt、MAPK等为主的多条信号通路下的靶基因,对炎症反应、氧化应激、细胞增殖分化及细胞凋亡等生物学进程产生调控作用,进而达到治疗LDH的目的。

关键词 杜仲;牛膝;网络药理学;腰椎间盘突出症;信号通路;分子机制

腰椎间盘突出症(Lumbar disc herniation,LDH)是骨科临床的一种常见疾病,是由椎间盘退变、突出、压迫或刺激临近组织或相应平面的神经根、马尾神经后表现出来的一种综合征^[1],主要以下腰部疼痛及坐骨神经放射痛为临床表现,严重时可出现马尾神经损伤症状,是临床下腰痛的主要病因。腰椎间盘突出症归属于中医学“腰痛”“痹病”范畴,主要病位在肾、肝等,主要病性是血瘀、湿、寒、气滞等^[2],主要治疗方法是补益肝肾、强筋骨等。秦晓宽等^[3]研究表明,“杜仲-牛膝”在LDH的治疗中较为常见,杜仲、牛膝均可归肝、肾经,功效能补肝肾、强筋骨。骨伤科治疗LDH的常用方剂如独活寄生汤、杜仲腰痛丸等均含有“杜仲-牛膝”,且疗效显著。既往研究多从杜仲、牛膝单味中药或该药物组成的复方治疗LDH着手,目前药对联合治疗LDH的研究较少。

网络药理学是近年来新兴的基于系统生物学,利用计算机进行生物网络分析,构建“药材-成分-靶标”网络,分析通路机制的一门学科,其为药物治疗疾病从靶点分子层面提供了导向。本文利用网络药理学的相关原理和方法,探讨“杜仲-牛膝”治疗LDH的分子机制,为进一步实验研究及临床应用提供思路^[4-5]。

1 资料和方法

1.1 “杜仲-牛膝”有效成分及靶点预测 通过检索中药系统药理学数据库TCMSP^[6](<https://tcmsp-e.com>)挖掘“杜仲-牛膝”的有效成分,根据成分毒药物动力学(absorption and distribution and metabolism and excretion, ADME)参数对药物潜在活血成分进行筛选,将药物口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%、药物相似度(drug likeness,DL)≥0.18定义为筛选条件^[7]。

1.2 “杜仲-牛膝”有效成分作用靶点预测及网络构建 通过TCMSP及PharmMapper数据库(<http://lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)^[8-10]预测“杜仲-牛膝”有效成分的作用靶点,利用Uniprot数据库^[11](<https://www>

▲通讯作者 关永林,男,医学博士,主任医师。研究方向:中医骨伤科学。E-mail:gggyylll651176@163.com

•作者单位 1.甘肃中医药大学(甘肃兰州730000);2.甘肃省中医院(甘肃兰州730000)

uniprot.org)完成靶点基因名称(Gene name)的标准转换。使用网络可视化软件Cytoscape 3.7.1对筛选出的“杜仲-牛膝”有效成分及作用靶点进行网络构建,用节点(node)表示药物、有效成分及靶蛋白,用边(edge)表示作用关系,利用软件中network analyzer插件进行网络特征分析,以明确“杜仲-牛膝”中有效成分与靶点之间的相互作用关系。

1.3 LDH疾病相关靶点获取 通过OMIM(<https://omim.org>)、DrugBank^[12](<https://go.drugbank.com/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org>)等疾病数据库,以“Lumbar disc herniation”及“LDH”为关键词对已知LDH相关靶点进行检索,检索截止时间为2021年11月,删除重复值,得到已知的LDH疾病相关靶点。

1.4 “杜仲-牛膝”治疗LDH的网络构建及分析 通过Venny分析获得药物与疾病共同作用的靶点,绘制韦恩图,将获得的中药有效成分、药物与疾病作用靶点导入Cytoscape 3.7.1软件,构建“有效成分-靶点-疾病”的可视化网络图。

1.5 靶点蛋白与蛋白互作(PPI)网络分析 将初步得到的潜在作用靶点输入STRING数据库^[13](<https://string-db.org>),构建蛋白质-蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI);将STRING

数据库获得的数据文件导入Cytoscape 3.7.1,通过软件的数据分析功能分析PPI网络中各个节点的节点度值(Dgree),用节点颜色和大小代表节点度值,Dgree值越大代表其在相互作用网络中作用越重要。将Dgree值前10位定义为“杜仲-牛膝”治疗LDH的关键靶点。

1.6 生物富集分析 利用DAVID^[14](<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库对“杜仲-牛膝”有效成分作用靶点与LDH疾病靶点的交集进行靶点基因本体论(Gene Ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,设定($P < 0.05$)分析主要生物过程及涉及的主要信号通路。

2 结果

2.1 “杜仲-牛膝”药物有效成分及编码 通过TCMSP数据库挖掘杜仲及牛膝的药物有效成分,获得“杜仲-牛膝”潜在有效成分。根据ADME参数筛选标准,设置OB \geq 30%、DL \geq 0.18为筛选条件,结果:牛膝有效成分共176个,符合条件的有20个;杜仲有效成分共147个,符合条件的有28个;其中两药共同有效成分有3个。见表1。

表1 “杜仲-牛膝”药物有效成分及编码

编号	成分来源	成分编码	有效成分名称	OB(%)	DL
NX 1	牛膝	MOL001006	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol(7,22E-二烯-3倍他醇)	42.9793655	0.75555
NX 2	牛膝	MOL012461	28-norolean-17-en-3-ol(28-去甲油酸-17-烯-3-醇)	35.9310576	0.77805
NX 3	牛膝	MOL001454	Berberine(黄连素)	36.861245	0.77665
NX 4	牛膝	MOL001458	Coptisine(黄连碱)	30.671852	0.85647
NX 5	牛膝	MOL000173	Wogonin(沃格宁)	30.6845671	0.22942
NX 6	牛膝	MOL002643	delta 7-stigmastenol(δ -7-柱头甾醇)	37.4231207	0.75103
NX 7	牛膝	MOL002714	Baicalein(黄芩素)	33.5189187	0.20888
NX 8	牛膝	MOL002776	Baicalin(黄芩苷)	40.12361	0.75264
NX 9	牛膝	MOL002897	Epiberberine(表小檗碱)	43.0923323	0.7761
A 1	牛膝	MOL000358	beta-sitosterol(β -谷甾醇)	36.9139058	0.75123
NX 10	牛膝	MOL003847	Inophyllum E(叶绿素-E)	38.8096745	0.85408
A 2	牛膝	MOL000422	Kaempferol(山奈酚)	41.8822495	0.24066
NX 11	牛膝	MOL004355	Spinasterol(斯宾甾醇)	42.9793655	0.75534
NX 12	牛膝	MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	43.8298516	0.75665
NX 13	牛膝	MOL000785	Palmitine(棕榈碱)	64.6011129	0.64524
NX 14	牛膝	MOL000085	beta-daucosterol_qt(β -多库甾醇)	36.9139058	0.75382
A 3	牛膝	MOL000098	Quercetin(槲皮素)	46.4333481	0.27525
NX 15	牛膝	MOL012505	bidentatoside,ii_qt(双歧杆菌苷,ii_qt)	31.7599639	0.58629
NX 16	牛膝	MOL012537	Spinoside A(棘苷A)	41.7503384	0.40276
NX 17	牛膝	MOL012542	β -ecdysterone(β -蜕皮酮)	44.2303117	0.82405
DZ 1	杜仲	MOL002058	40957-99-1(介氧菌素醇)	57.2044745	0.61872

续表

编号	成分来源	成分编码	有效成分名称	OB(%)	DL
DZ 2	杜仲	MOL000211	Mairin(迈林)	55.3770734	0.7761
A 1	杜仲	MOL000358	beta-sitosterol(β -谷甾醇)	36.9139058	0.75123
A 2	杜仲	MOL000422	kaempferol(山奈酚)	41.8822495	0.24066
DZ 3	杜仲	MOL004367	Olivil(奥利维尔)	62.2285956	0.40642
DZ 4	杜仲	MOL000443	Erythraline(赤藓碱)	49.17677	0.55031
DZ 5	杜仲	MOL005922	Acanthoside B(棘皮苷B)	43.3530843	0.76689
DZ 6	杜仲	MOL006709	AIDS214634(8-羟基菠萝苷醇)	92.4272433	0.54906
DZ 7	杜仲	MOL000073	ent-Epicatechin(耳鼻喉儿茶素)	48.9598411	0.24162
DZ 8	杜仲	MOL007563	Yangambin(扬甘宾)	57.5254467	0.80801
DZ 9	杜仲	MOL009009	(+)-medioresinol[(+)-介氧杂环丁醇]	87.1886594	0.61875
DZ 10	杜仲	MOL009015	(-)-Tabernemontanine[(-)-塔伯奈明宁]	58.6691775	0.60719
DZ 11	杜仲	MOL009027	Cyclopamine(环帕明)	55.42172	0.82136
DZ 12	杜仲	MOL009029	Dehydrodiconiferyl alcohol 4, gamma'-di-O-beta-D-glucopyanoside_qt(脱氢二二硝基醇 4, γ -二-O- β -D-吡喃杨苷_qt)	51.4422553	0.39505
DZ 13	杜仲	MOL009031	Cinchonan-9-al, 6'-methoxy-(9R)-(表皮啞啉)	68.2150183	0.40098
DZ 14	杜仲	MOL009042	Helenalin(海伦那林)	77.0105101	0.19049
DZ 15	杜仲	MOL009053	4-[(2S,3R)-5-[(E)-3-hydroxyprop-1-enyl]-7-methoxy-3-methylol-2,3-dihydrobenzo-furan-2-yl]-2-methoxy-phenol(4-羟甲基-5-3-羟基丙烯基-7-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-甲氧基苯并呋喃-2-甲氧基苯酚)	50.7551365	0.3948
DZ 16	杜仲	MOL009055	hirsutin_qt(多糖苷)	49.8149846	0.37152
DZ 17	杜仲	MOL009057	liriodendrin_qt(丁香脂素二葡萄糖苷)	53.1373632	0.79961
A 3	杜仲	MOL000098	quercetin(槲皮素)	46.4333481	0.27525
DZ 18	杜仲	MOL002773	beta-carotene(β -胡萝卜素)	37.1843334	0.58358
DZ 19	杜仲	MOL008240	(E)-3-[4-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-methylol-ethoxy]-3-methoxy-phenyl]acrolein (3-4-2-羟基-2-4-羟基-3-甲氧基苯基-3-甲氧基-3-甲氧基苯基-3-甲氧基苯基-丙烯醛)	56.3170633	0.36095
DZ 20	杜仲	MOL011604	Syringetin(丁香精)	36.8222227	0.37414
DZ 21	杜仲	MOL009007	3-beta-Hydroxymethylenetanshinone(3- β -羟甲基萘醌)	32.1610338	0.40894
DZ 22	杜仲	MOL007059	Eucommin A(尤康明 A)	30.5133577	0.84815
DZ 23	杜仲	MOL009047	(+)-Eudesmin[(+)-尤德斯明]	33.2866431	0.62037
DZ 24	杜仲	MOL009038	GBGB(京尼平-龙胆苷)	45.5774476	0.82668
DZ 25	杜仲	MOL009030	Dehydrodieugenol(脱氢二丁香酚)	30.1030154	0.23906

2.2 “杜仲-牛膝”有效成分作用靶点预测及网络构建 通过TCMSP及PharmMapper数据库预测所筛选出的“杜仲-牛膝”有效成分的作用靶点,利用Uniprot数据库进行靶点基因名称(Gene name)的标准转换,得到杜仲有效成分作用靶点共260个,牛膝作用靶点共238个,其中两种药物的共同作用靶点211个。利用网络可视化软件Cytoscape 3.7.1进行“杜仲-牛膝”有效成分及作用靶点的网络构建,利用软件中的network analyzer插件进行网络特征分析,以明确“杜仲-牛膝”中有效成分与作用靶点的相互作用关系,用节点(node)表示药物、有效成分及靶蛋白,用边(edge)表示其中的作用关系,节点(node)共334个,作用关系边(edge)共1164条,见图1。

2.3 “杜仲-牛膝”治疗LDH疾病作用靶点预测 通过对OMIM、DrugBank、GeneCards等疾病数据库进行筛选,合并去重后通过Uniprot数据库完成靶点基因名称(Gene name)的标准转换,得到目前已知LDH疾病靶点506个。利用Venny分析绘制Venny图获得药物与疾病共同作用的靶点,得到药物与疾病交集62个,代表“杜仲-牛膝”治疗LDH的潜在靶点数量62个,同时通过Cytoscape 3.7.1进行药物-疾病-靶点的可视化分析,见图2、图3。

2.4 PPI网络结果分析 将所得到的“杜仲-牛膝”治疗LDH潜在靶点通过STRING数据库进行PPI分析(DDX6与其他靶点蛋白均未关联,故将其移除),见图4。将获得的结果利用Cytoscape 3.7.1中network

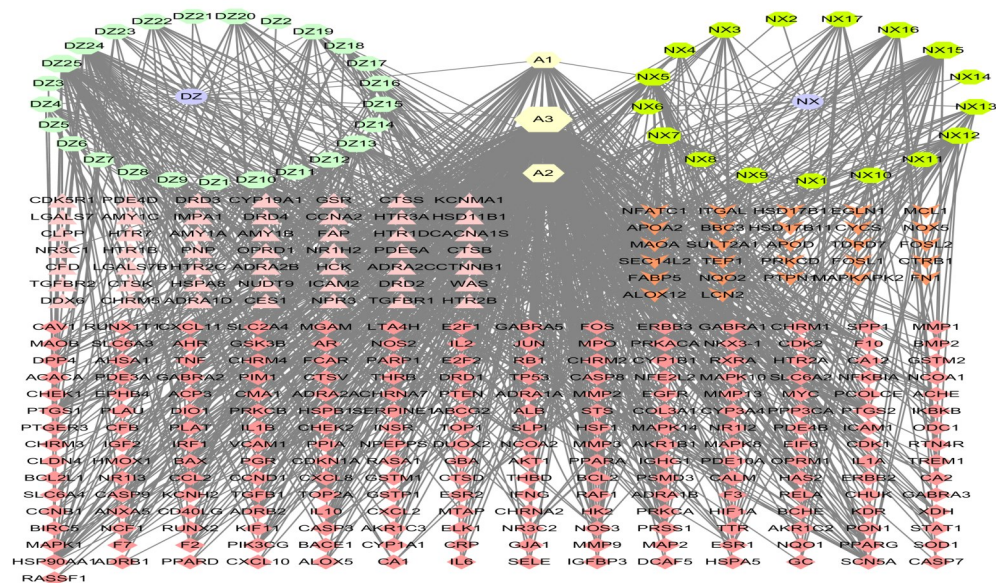


图1 “杜仲-牛滕”有效成分-作用靶点网络图

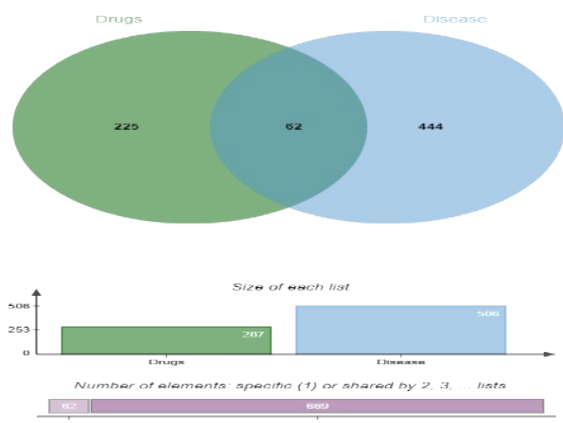


图2 药物-疾病-靶点韦恩图

analyzer插件对潜在靶点PPI进行网络特征分析,共有61个靶点,1034个作用关系。其中关联度最高的前10种靶蛋白为IL6、TNF、IL1B、ALB、FN1、MMP9、AKT1、JUN、PTGS2、TP53,认为这是治疗疾病的核心靶点,见图5。

2.5 生物富集分析 将药物治疗疾病的潜在靶点导入DAVID数据库,进行GO富集分析,得到生物学进程(Biological Process, BP)366条,细胞组分(Cellular Component, CC)36条,分子功能(Molecular Function, MF)71条。靶点主要参与RNA聚合酶II启动子转录正调控、参与炎症反应、调节细胞增殖和细胞凋亡、免疫应答、脂多糖应答反应、调节血管生成及对缺氧反应等生物学进程,主要在胞外空间、细胞核线粒体等区域发挥作用,主要参与蛋白质、酶和转录因子的结

合、细胞因子及蛋白质二聚化活性等MF。见图6。

潜在靶点KEGG富集分析得到100条相关信号通路,药物-疾病共同靶点主要参与:类风湿性关节炎、结直肠癌、癌症中的蛋白多糖、癌症中的途径、HTLV-I感染、甲型流感、乙型肝炎、结核、阿米巴病、弓形虫、恰加斯病(美国锥虫病)、利什曼病、百日咳、沙门氏菌感染、TNF信号通路、Toll样受体信号通路、破骨细胞分化、PI3K Akt信号通路、细胞因子-细胞因子-受体相互作用、MAPK信号通路。见图7。

将筛选得到的“杜仲-牛滕”有效成分及药物与LDH的共同作用靶点和靶点参与数量前20的信号通路导入Cytoscape 3.7.1进行可视化分析,同时利用软件内数据分析插件进行网络特征分析,节点颜色及大小反映重要程度,得到节点共119个,相互作用关系623条。见图8。

3 讨论

腰椎间盘突出症归属于中医学“腰痛”“痹病”的范畴,西医对症治疗的不良反应较多,而疾病早期及时的中医药干预能有效改善症状,减轻患者心理及身体负担,改善生活质量。其中杜仲-牛滕作为治疗LDH的常用药对,临床使用频率高且疗效显著。本文基于网络药理学的相关理论及技术,研究了“杜仲-牛滕”联合治疗LDH的分子作用机制。

通过筛选得到“杜仲-牛滕”有效成分共45种,有效成分作用靶点共287个,其中治疗LDH的潜在靶点62个。根据构建的“药物-疾病-靶点-信号通路”网

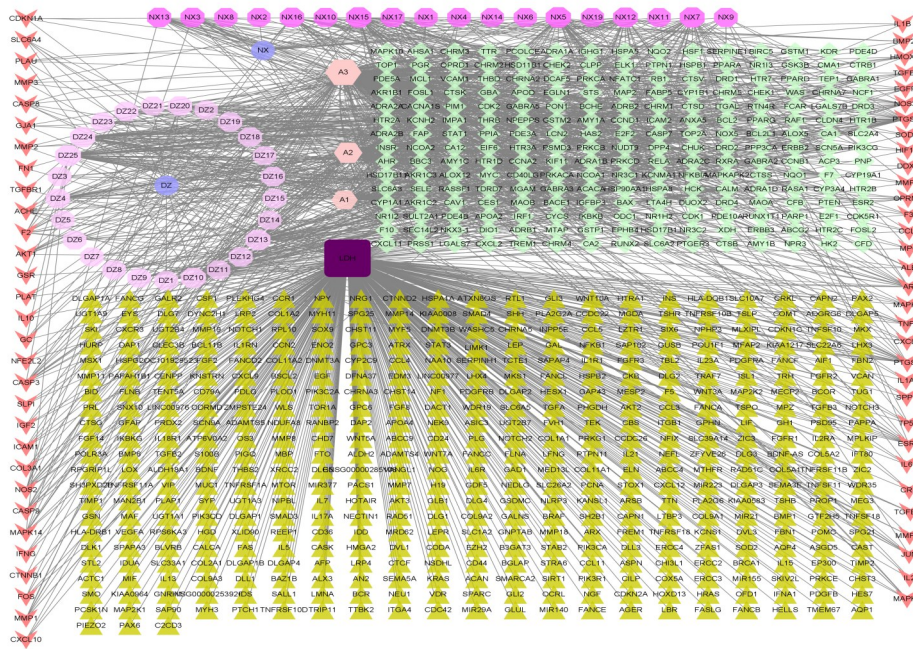


图3 药物-有效成分-疾病-靶点网络图

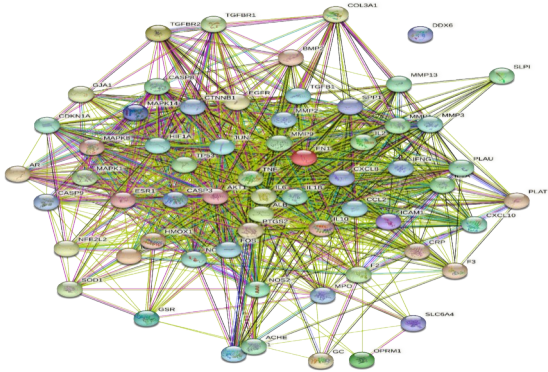


图4 “杜仲-牛膝”治疗LDH的PPI网络图

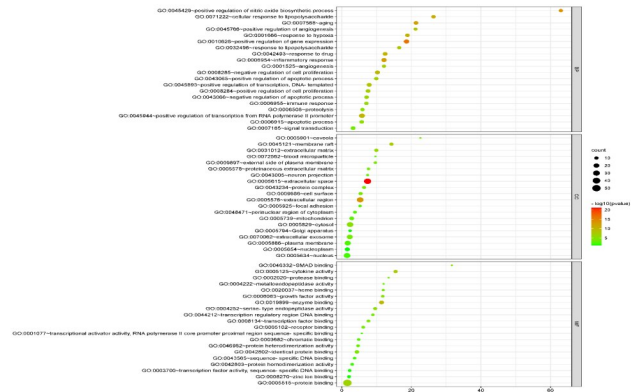


图6 GO富集分析气泡图

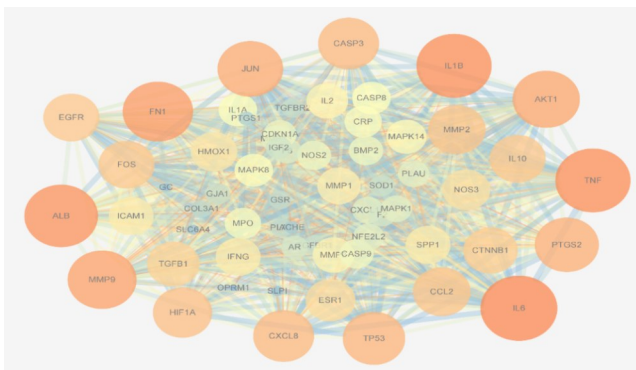


图5 药物治疗疾病的PPI网络图

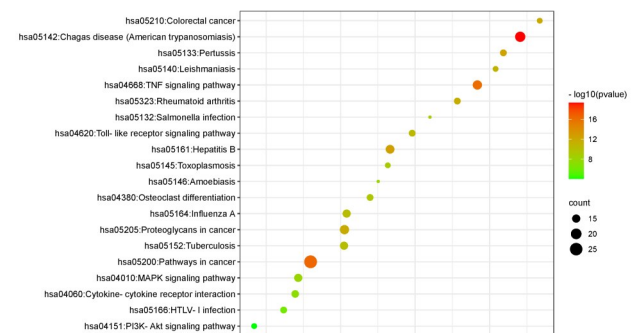


图7 KEGG富集分析

络图,杜仲-牛膝治疗LDH的主要作用成分有槲皮素(querctetin)、山奈酚(aempferol)、汉黄芩素、β-胡萝卜素、去氢双丁香酚等。现代药理学研究表明,槲皮素

具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、免疫调节等药理活性,能促进小鼠脾淋巴细胞的增殖,增强小鼠免疫功能,又

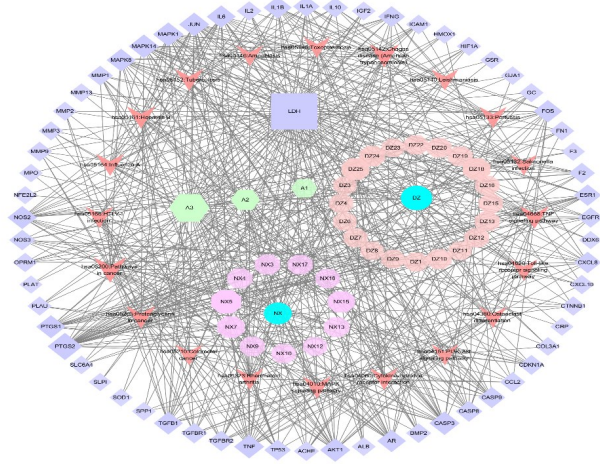


图8 成分-疾病-靶点-信号通路网络图

能抑制其T、B细胞的增殖,抑制TNF- α 、IL-6、INF- γ 等促炎因子的分泌^[15],主要通过调控PI3K/AKT、NF- κ B等信号通路抑制细胞炎症过程^[16]。山奈酚具有抗炎、抗氧化、抗癌、免疫调节等药理作用。蔡美云等^[17]研究表明,山奈酚能通过已知p38 MAPK小号通路的激活进而发挥抗炎和神经保护作用。邹雪莲等^[18]研究表明,山奈酚作为Nrf2激活剂参与氧化应激反应,提高细胞对氧化损伤的保护作用。基础研究发现,汉黄芩素可通过调节MLCK/MLC、NF- κ B、Nrf2、Hif-1 α 、ERK和STAT3等相关信号通路途径,进而发挥抗炎、抗氧化、免疫调节等作用^[19]。 β -胡萝卜素是维生素A的前体,具有抗氧化、增强机体免疫、调节炎症反应、预防癌症等功能^[20],其主要通过调节NF- κ B、JAK-STAT等信号通路发挥作用。去氢双丁香酚具有抗炎、抗氧化作用,能影响MAPK-JNK/MAPK、VachT和STAT3等信号通路,降低IL-6、IL-1 β 等炎症因子,以及具有DPPH自由基清除活性,并减少LPS刺激细胞释放的NO,进而发挥抗氧化作用^[21-22]。

药物-疾病共同靶点PPI网络图结果中, Degree值前10分别为IL6、TNF、IL1B、ALB、FN1、MMP9、AKT1、JUN、PTGS2、TP53。白细胞介素(interleukin, IL)能通过影响基质金属蛋白酶(MMPs)及抑制MMPs中的蛋白多糖合成而作用于椎间盘^[23]。其中IL-6是反映炎症程度的重要指标,促进巨噬细胞和淋巴细胞分泌炎症性因子,通过干预基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)的活性影响椎间盘生物功能;IL-1 β 能通过干预NF- κ B/p65信号通路,调节人体髓核细胞中聚集蛋白聚糖和II型胶原蛋白的表达^[24]。TNF- α 通过促进炎症因子的释放,同时增加血管通透性,促进破骨细胞

增殖,导致软骨细胞凋亡,从而引起椎间盘退变^[25-26]。ALB作为维持机体营养和渗透压的重要蛋白质,既可以用于评估营养状态,也能用于区分炎症反应程度^[27]。FN1能干预VEGF、PI-3K/Akt2等信号通路,参与细胞黏附、细胞骨架蛋白的调节^[28]。AKT1主要调节细胞凋亡、血管损伤。MMP9主要通过调节细胞外基质降解,参与椎间盘退变进程。“杜仲-牛膝”药物治疗LDH疾病的关键靶点蛋白主要参与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、调节血管通透性等生物过程。

生物富集分析结果显示,“杜仲-牛膝”治疗LDH主要涉及的信号通路包括TNF信号通路、Toll样受体信号通路、破骨细胞分化、PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路等,主要涉及细胞分化和凋亡、炎症反应相关及代谢(如内分泌、氧化应激等)等相关生物学进程。TNF(肿瘤坏死因子)主要引起细胞凋亡,目前主要研究的有TNF- α 和TNF- β 两大类,TNF相关信号通路主要参与细胞凋亡、调节机体免疫及炎症反应等进程,椎间盘髓核细胞产生的TNF- α 是引起椎间盘退变的主要炎性物质之一,其作用主要表现在可增加椎间盘细胞中基质金属蛋白酶(MMPs)的有效表达,并使基质中的蛋白多糖、弹性蛋白及胶原等大量减少^[5]。Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)相关信号通路主要与免疫应答相关,调节炎症反应。TLRs的激活既可诱导先天性炎症反应,也可激活抗原适应性免疫应答反应。目前研究已证明,活化TLRs信号传导途径主要有两条:一种是由MyD88衔接蛋白介导的MyD88依赖性信号转导通路,最终诱导炎症细胞因子如IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 和趋化因子的基因表达和释放;另外一种是非MyD88非依赖性信号转导通路,最终促进抗炎因子如IFN- α 、IFN- β 、IL-10和TGF- β 等的释放^[29-30]。破骨细胞分化主要与OPG/RANKL/RANK、NF κ B、c-src-PI3K-Akt、MAPK、CN/NFAT、IDO/Tryptophan等相关信号通路相关^[31]。PI3K-Akt信号通路一直以来作为研究热点,主要参与细胞凋亡、调节炎症及氧化应激反应^[32]。MAPK信号通路主要包含细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun N末端激酶(JNK)和p38 MAPK等,参与调节机体炎症、细胞增殖分化及细胞凋亡等生物过程^[33]。

本文通过网络药理学分析,发现“杜仲-牛膝”通过多成分、多靶点、多通路发挥抗炎、抗氧化、调节细胞增殖分化及细胞凋亡的药理作用治疗LDH,从靶点分子层面为药物作用于疾病提供了参考。此次研究既分析了“杜仲-牛膝”的主要成分及作用靶点,为进

一步研究药物治疗不同疾病做基础;同时分析了LDH疾病的相关靶点基因,可进一步研究疾病的相关信号通路,基于信号通路挖掘相关治疗药物,同时两者结合,为杜仲-牛膝治疗LDH进一步的实验研究及临床应用提供参考思路。

参考文献

- [1] 向 熙,司群超,成伟益,等.不同手术方式治疗腰椎间盘突出症的网状Meta分析[J].中国组织工程研究,2020,24(27):4398-4405.
- [2] 洪炳杰,王道明,张沈屹婷.腰椎间盘突出症中医证素分布与组合规律文献研究[J].中医药临床杂志,2020,32(11):2109-2113.
- [3] 秦晓宽,孙 凯,方圣杰,等.基于文献数据挖掘和网络药理学分析的腰椎间盘突出症用药规律及作用机制研究[J].中药新药与临床药理,2021,32(10):1490-1499.
- [4] 侯宇龙,王晶石,王旭凯.牛膝治疗腰椎间盘突出症潜在作用机制的网络药理学分析[J].中国组织工程研究,2021,25(17):2734-2739.
- [5] 王 猛,刘 刚,路聊东,等.基于网络药理学和分子对接探讨“杜仲-牛膝”药对治疗骨质疏松的分子机制[J].世界中医药,2021,16(20):2966-2974.
- [6] JINLONG RU, PENG LI, WANGJINAN, et al.TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1):13.
- [7] 温明韬,梁学振,许 波,等.基于网络药理学探讨杜仲-牛膝治疗股骨头坏死的分子机制[J].西部中医药,2021,34(8):76-83.
- [8] LIUXIAOFENG, OUYANGSISHENG, YUBIAO, et al. PharmMapper Server: a web server for potential drug target identification via pharmacophore mapping approach[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38 (Web Server issue):W609-W614.
- [9] WANG X,PAN C,GONG J,et al.Enhancing the enrichment of pharmacophore-based target prediction for the polypharmacological profiles of drugs[J].J Chem Inf Model, 2016, 56(6):1175-1183.
- [10] XIA WANG, SHENYIHANG, WANGSHIWEL, et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45 (W1):W356-W360.
- [11] CONSORTIUM UNIPROT. UniProt: the universal protein knowledge-base in 2021[J]. Nucleic Acids Res, 2021,49(D1):D480-D489.
- [12] WISHART DS, FEUNANG YD, GUO AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46 (D1):D1074-D1082.
- [13] SZKLARCZYK D, GABLE AL, NASTOU KC, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(D1):D605-D612.
- [14] HUANG DA W, SHERMAN BT, LEMPICKI RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1):44-57.
- [15] 司丽君,王 雪,王林林,等.槲皮素的抗炎免疫及部分机制研究[J].中国医药导报,2021,18(27):26-29, 34.
- [16] 郑泽陆,张瀚文,梁 栋,等.川芎-牛膝药对治疗膝骨关节炎的网络药理学探究[J].世界中西医结合杂志,2021,16(5):890-896.
- [17] 蔡美云,庄文欣,吕 娥,等.山奈酚通过抑制 p38 MAPK 通路减轻 6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的 PC12 细胞炎症[J].细胞与分子免疫学杂志,2020,36(7):583-589.
- [18] 邹雪莲,胡 雯,雷子贤,等.山奈酚减轻人角质形成细胞氧化应激损伤[J].基础医学与临床,2021,41(8):1103-1108.
- [19] 王甲任,顾留歌,秦 燕.基于网络药理学及分子对接研究穿心莲抗炎的分子机制[J].中国医药工业杂志,2021,52(4):519-533.
- [20] 李若楠,洪 盼,郎伍营,等. β -胡萝卜素对脂多糖刺激的 IPEC-J2 细胞紧密连接蛋白表达的影响[J].中国免疫学杂志,2017,33(11):1611-1615.
- [21] BITTENCOURT-MERNAK MI, PINHEIRO NM, DA SILVA RC, et al. Effects of eugenol and dehydrodieugenol B from *Nectandra leucantha* against lipopolysaccharide (LPS)-induced experimental acute lung inflammation[J]. J Nat Prod, 2021, 84(8):2282-2294.
- [22] SANTANA FPR, DA SILVA RC, PONCI V, et al. Dehydrodieugenol improved lung inflammation in an asthma model by inhibiting the STAT3/SOCS3 and MAPK pathways[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 180:114175.
- [23] 李洪涛,魏心然,孙晓伟,等.脊痛消胶囊对腰椎间盘突出症的疗效及对 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 因子的影响[J].中医药信息, 2020, 37(2):95-99.
- [24] 吕立江,毛凌宇,李景虎,等.杠杆定位手法结合脉冲电场对腰椎间盘突出症患者镇痛效应及 IL-1 β 、TNF- α 的影响[J].中国骨伤,2021,34(8):780-784.
- [25] 张潇潇,姜 宏,张志刚,等.肿瘤坏死因子与腰椎间盘突出退变的相关性研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(12):79-82.
- [26] WANG SJ, LIU C, SUN ZY, et al. IL-1 β increases asporin expression via the NF- κ B p65 pathway in nucleus pulposus cells during intervertebral disc degeneration[J]. SciRep, 2017, 7(1):4112.
- [27] 谢小好,王海疆.红细胞分布宽度及血清 ALT、AST、ALB 水平与慢性乙型肝炎肝细胞炎症的关系分析[J].检验医学与临床,2020,17(12):1684-1687.
- [28] 马 蓉,张新爱,杨 洋,等.腺苷酸环化酶相关蛋白 2、纤维连接蛋白 1 表达与胃癌病理类型及预后关系探讨[J].陕西医学杂志,2021,50(2):241-244.
- [29] 李玉华. Toll 样受体信号转导通路及急性肺损伤的研究进展[J].中国免疫学杂志,2021,37(1):115-118,123.
- [30] WANG P F, XIONG X Y, CHEN J, et al. Function and mechanism of toll-like receptors in cerebral ischemic tolerance: from preconditioning to treatment[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12(1):80.
- [31] 王链链,郭晓英.破骨细胞分化过程中的信号通路及信号因子的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(6):742-748.
- [32] 左 斌,夏晓枫,车 彪,等.虎杖苷对小鼠椎间盘退变髓核细胞凋亡及 SIRT1/mTOR 通路的影响[J].中国组织工程研究,2021,25(35):5619-5625.
- [33] 陈仁场,李念虎,管华鹏,等.椎间盘退变中的炎症反应与通路作用机制的研究进展[J].中华骨科杂志,2021,41(20):1509-1518.

(收稿日期:2022-01-10)

(本文编辑:金冠羽)