



基于网络药理学及分子对接探讨六味地黄汤 治疗原发性干燥综合征的作用机制

孙文婷¹, 王琬茹², 陈璐², 孔维萍³, 阎小萍³

(1. 中国中医科学院, 北京 100091; 2. 航空总医院, 北京 100012;

3. 中日友好医院, 北京 100029)

摘要:目的 探讨六味地黄汤治疗原发性干燥综合征(primary sjogren's syndrome, pSS)的作用机制。方法 使用公共数据库平台 TCMSP、GeneCards、DrugBank、PHARMGKB、OMIM 和 TTD 对六味地黄汤组成药物的活性成分、作用靶点及 PSS 的疾病靶点进行检索,将药物成分靶点与疾病靶点取交集得到六味地黄汤治疗 pSS 的潜在靶点;使用 STRING 11.5 数据库获得六味地黄汤治疗 PSS 的蛋白互作网络(PPI),并通过 Cytoscape 3.7.2 软件分析得到核心靶点;通过基因本体(GO)富集分析、基因组百科全书(KEGG)通路富集分析筛选差异生物过程及靶点通路;使用 Auto Dock 1.5.6 及 Pymol 2.2.0 软件进行分子对接,验证核心靶点与活性成分之间的亲和力。结果 筛选得到六味地黄汤的药物活性成分 74 个,作用靶点 184 个,PSS 疾病相关靶点 1161 个,药物-疾病交集靶点 69 个。数据分析显示,六味地黄汤的主要活性成分包括槲皮素、山柰酚、豆甾醇、海风藤酮和薯蓣皂苷元,六味地黄汤治疗 pSS 的 8 个核心靶点包括 AKT1、CASP3、JUN、MMP9、NFKBIA、TP53、VEGFA。GO 富集主要涉及脂多糖、氧化应激、活性氧化代谢等生物过程。KEGG 富集主要涉及抗炎、氧化应激等相关通路。分子对接结果显示,8 个核心靶点与相应的活性成分的结合能均 ≤ -5 kcal/mol,其中槲皮素与 8 个核心靶点均能较好地结合,可能是六味地黄汤干预 pSS 的主要有效成分。结论 六味地黄汤可能通过作用于 AKT1、CASP3、JUN、MMP9、NFKBIA、TP53、VEGFA、IL-1 β 等关键靶点,通过“IL-17 信号通路”“Th17 细胞分化”“HIF-1 信号通路”等发挥抗炎、免疫调节、抗氧化应激的作用,其中槲皮素可能是其发挥作用的主要有效成分。

关键词:原发性干燥综合征;六味地黄汤;网络药理学;分子对接

中图分类号:R289

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)05-0093-09

Uncovering the Mechanism of Liuwei Dihuang Decoction(六味地黄汤) for Treating Primary Sjogren's Syndrome Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Verification

SUN Wenting¹, WANG Wanru², CHEN Lu², KONG Weiping³, YAN Xiaoping³

基金项目:北京中医药管理局“薪火传承 3+3 工程”项目(2015-SZ-C-57)

作者简介:孙文婷(1996-),女,山东济宁人,博士在读,研究方向:中医风湿病的临床与基础。

通讯作者:阎小萍(1945-),女,北京人,教授、主任医师,学士,研究方向:中医药防治风湿病。E-mail:yanxiaoping678@163.com。

- [18] ZHAO Z, LI F, NING J, et al. Novel compound FLZ alleviates rotenone-induced PD mouse model by suppressing TLR4/MyD88/NF- κ B pathway through microbiota-gut-brain axis[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(9): 2859-2879.
- [19] 张妮, 周娟, 赵凤容. 加味桂枝茯苓丸对子宫肌瘤气滞血瘀型患者 VEGF、IL-6、D-D 及性激素水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(2): 342-348.
- [20] 李楠, 陈璐, 冯晓玲. 核转录因子(NF- κ B)信号通路与子宫内膜异位症发病关系的研究及针对性治疗[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(4): 509-514.
- [21] 胡甜甜, 沈丽华, 朱红燕. 温经汤联合针灸治疗原发性痛经对患者中医证候及血清 β -EP、OT、TNF- α 表达的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(6): 23-26.
- [22] BURNETT M, LEMYRE M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline[J]. Obstet Gynaecol Can, 2017, 39(7): 585-595.
- [23] 李玉香, 康丽兰, 王满英. 维生素 K3 联合硝苯地平治疗原发性痛经的临床分析[J]. 基层医学论坛, 2015, 19(15): 2086-2086.
- [24] 孔璞, 张长杰. 干扰电疗法和经皮电刺激神经疗法对局部缺血性疼痛止痛效果的研究[J]. 国外医学(物理医学与康复学分册), 2005(3): 113-114, 131.
- [25] 吴亚楠. 加减当归芍药散治疗肝郁脾虚型痛经的临床研究[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2016, 3(19): 35-36.
- [26] 王明闯, 张菲菲, 王忠民. 痛经灵胶囊治疗青春期原发性痛经的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(3): 375-377.
- [27] 杨露, 张鹏, 尤璐, 等. 针刺组穴治疗原发性痛经临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(2): 294-296.
- [28] 金红岩. 中药穴位贴敷治疗原发性痛经临床分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(4): 182-183.
- [29] 毕颖, 邵晓梅, 宣丽华. 分期穴位埋线治疗原发性痛经: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2014, 34(2): 115-119.
- [30] 王桂芳, 元媛, 崔海. 电针结合隔姜灸治疗原发性痛经 30 例[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(1): 30-31.



(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
2. Aviation General Hospital, Beijing 100012, China; 3. China – Japan Friendship Hospital, 100029, Beijing, China)

Abstract: *Objective* To investigate the therapeutic mechanism of Liuwei Dihuang Decoction(六味地黄汤, LWDHD) on primary Sjogren's Syndrome (PSS). *Methods* Public database platform (TCMSP, GeneCards, DrugBank, PHARMGKB, OMIM and TTD) were used to search the active ingredients and action targets of LWDHD, and disease targets of pSS were achieved. We intersected the drug ingredient targets and disease targets to obtain the potential targets of LWDHD for the treatment of pSS. The protein interaction network (PPI) of LWDHD for pSS treatment was obtained using STRING 11.5 database, and the core targets were obtained by Cytoscape 3.7.2 software. Differential biological processes and target pathways were screened by GO and KEGG analysis. Molecular docking was performed using Auto Dock 1.5.6 and PyMOL 2.2.0 software to verify the affinity between core target and active ingredient. *Result* The screening resulted in 74 pharmaceutically active components, 184 action targets, 1161 pSS disease – related targets, and 69 drug disease intersection targets of LWDHD. Data analysis revealed that main effective component of LWDHD included quercetin, kaempferol, stigmasterol, kaempferone and diosgenin, and the eight core targets of LWDHD in the treatment of pSS included AKT1, CASP3, Jun, MMP9, NFKBIA, TP53, VEGFA. Go analyses mainly involved the biological processes such as lipopolysaccharide, oxidative stress, and reactive oxygen species metabolism. KEGG analyses mainly involved in anti – inflammatory, oxidative stress and other related pathways. The molecular docking results showed that the binding energies of the eight core targets and the corresponding active ingredients were all ≤ -5 kcal / mol, among which quercetin bound better to all eight core targets, and might be the main effective ingredients of LWDHD in the treatment of pSS. *Conclusion* LWDHD may treat pSS by acting on core targets AKT1, CASP3, JUN, MMP9, NFKBIA, TP53, VEGFA and IL – 1 β . It can exert anti – inflammatory, immunoregulatory, antioxidant stress effects through " IL – 17 signaling pathway " " Th17 cell differentiation " " HIF – 1 signaling pathway" and so on. Quercetin may be the main effective component of LWDHD in the treatment of pSS.

Keywords: primary sjogren's syndrome; Liuwei Dihuang Decoction(六味地黄汤); network pharmacology; molecular docking

原发性干燥综合征(primary sjogren's syndrome, pSS)是一种主要累及外分泌腺的慢性炎症性自身免疫病,以淋巴细胞增殖和外分泌腺损伤为主要特征。该病发病隐匿,临床表现复杂,除口眼干、皮肤干燥等腺体表现外,还会引起多系统损害,严重影响患者的生活质量^[1]。然而,该病的病因和发病机制仍不清楚,现代医学尚缺乏循证医学论证的有效药物,目前多以经验性治疗为主。中医经典处方六味地黄汤治疗 pSS 疗效显著^[2-8]。多项临床研究发现,六味地黄汤或其类方能够有效缓解干燥相关症状,并改善唾液流速、泪膜破裂时间,降低红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平等疾病活动指标^[4-7]。动物实验证实,六味地黄汤能够增加 PSS 模型小鼠的唾液流量和颌下腺指数,并显著降低血清干扰素 γ (IFN – γ)和白细胞介素 – 6(IL – 6)水平^[8]。然而,六味地黄汤治疗 pSS 的现代药理机制尚不清楚。本研究通过网络药理学初步探索六味地黄汤治疗 pSS 的潜在作用机制,并通过分子对接技术对其靶点进行验证,为其深入研究及临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 六味地黄汤活性成分的筛选及活性成分靶点预测

以六味地黄汤的组成药物为关键词,在中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)中搜索药物的有效活性成分,检索条件为口服生物利用度(OB) > 30% 和药物相似(DL) > 0.18 的化合物^[9]。从 TCMSP 数据库中获得六味地黄汤中生物活性成分的靶点,使用蛋白质数据库(UniProt)筛选出靶点匹配的基因名称。

1.2 pSS 相关靶点获取

使用关键词“primary Sjogren's syndrome”在 GeneCards 数据

库、PHARMGKB 数据库、DrugBank 数据库、TTD 数据库和 OMIM 数据库检索与 pSS 相关的基因,以获得 pSS 的疾病相关靶点。

1.3 “药物 – 成分 – 靶点”网络构建

将六味地黄汤的有效成分作用靶点与 pSS 的疾病靶点取交集,获得交集基因,使用 Venn 图的形式将结果可视化。使用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物 – 成分 – 靶点”网络,并根据分析出的靶点度值(Degree)明确六味地黄汤中有效活性成分和靶标之间的关系。

1.4 基因本体论(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

使用 DAVID 数据库对有效成分作用靶点与 pSS 的疾病靶点的交集靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析,并使用 R 语言制作条形图和气泡图,阐释六味地黄汤活性成分的靶点蛋白在基因功能及通路功能中的作用。

1.5 PPI 网络构建

使用 STRING11.5 数据库作为检索蛋白相互作用的搜索工具,将有效成分作用靶点与 pSS 的疾病靶点的交集基因输入到数据库中进行搜索,参数设置将评分条件设定为 > 0.40,最终获得六味地黄汤的 PPI 网络。使用 Cytoscape 3.9.0 软件可视化并进行拓扑属性分析,筛选 Degree ≥ 2 倍中位数的节点以获得核心网络,筛选出核心靶点。

1.6 分子对接验证

从蛋白质数据库(RCSB PDB)中下载 PPI 网络筛选出的核心靶点的蛋白质结构,从有机小分子数据库(Pubchem)下载六味地黄汤有效成分的化合物结构,使用 Auto Dock 1.5.6 软件



确定蛋白受体上的活性口袋,根据参数使用 Auto Dock vina1.1.2 软件进行分子对接,获得结合能,使用 Pymol 2.2.0 进行作图分析。

2 结果

2.1 六味地黄汤中的有效活性成分

在 TCMSPP 数据库中检索六味地黄汤的有效活性成分,按照筛选条件筛选后,有 74 种被确定为有效活性成分,其中茯苓含 15 种,牡丹皮含 11 种,山药含 16 种,山茱萸含 20 种,熟地黄含 2 种,泽泻含 10 种。将 74 种有效活性成分逐一检索后共得出 399 个作用靶点,其中茯苓 23 个作用靶点,牡丹皮 211 个作用靶点,山药 119 个作用靶点,山茱萸 7 个作用靶点,熟地黄 30 个作用靶点,泽泻 9 个作用靶点。删除重复项后,总共获得 184 个潜在作用靶点。

2.2 pSS 疾病相关靶点获取

从 GeneCards 数据库, Drugbank 数据库, TTD 数据库, PharmGKB 数据库和 OMIM 数据库中共获得 1379 个基因作为 pSS 相关靶点。除去重复项后,总共获得 1161 个基因。使用 Venny 2.1.0 绘制韦恩图,得到不同数据库的作用靶点交集。见插页 V 图 1a。

2.3 六味地黄汤治疗 pSS 的潜在作用靶点

取六味地黄汤作用靶点和 pSS 疾病相关靶点的交集并制作韦恩图,69 个靶点交集被认为是 LWDHD 治疗 pSS 的潜在作用靶点。见插页 V 图 1b。

2.4 “药物-成分-靶点”网络的构建

根据六味地黄汤的活性成分和作用疾病的相关靶点,去除 48 种没有潜在靶标的化合物后,利用 Cytoscape 3.7.2 绘制“药物-成分-靶点”网络互作图,得到共包含 101 个节点(包括 6 种药物、26 个化合物、69 个基因)和 159 个边的网络互作图。见插页 V 图 2。其中关联度较强的前五种成分分别是 MOL000098(槲皮素)、MOL000422(山柰酚)、MOL000449(豆甾醇)、MOL1000322(海风藤酮)和 MOL000546(薯蓣皂苷元)。见表 1。

2.5 GO 和 KEGG 分析

将六味地黄汤治疗 pSS 的 69 个潜在靶点进行 GO 富集分析,以 $P < 0.05$ 为筛选条件,获得 GO 生物学过程共 2000 条。应用 R 语言选取 BP、CC、MF 的前 10 个条目绘制条形图和气泡图,潜在靶点在生物过程组中主要富集的条目包括“脂多糖”“细菌来源分子”“氧化应激”“活性氧代谢”等;在分子功能中主要富集的条目包括“细胞因子受体结合”“细胞因子活性”“DNA 转录因子结合”等;在细胞成分组中主要富集在“膜筏”“膜微区”“质膜外侧”“囊腔”等。见插页 VI 图 3a、插页 VI 图 3b。

KEGG 富集分析产生了 152 条相关通路,应用 R 语言富集出前 30 个 KEGG 信号传导途径,潜在靶点可富集在“白细胞介素-17(IL-17)信号通路”“肿瘤坏死因子(TNF)信号通路”“Th17 细胞分化”“Toll 样受体(TLR)信号通路”“HIF-1 信号通路”等多条信号通路上,提示六味地黄汤可能通过多种信号通路的相互协调、共同调节而发挥治疗作用。见插页 VI 图 3c、插页 VI 图 3d。

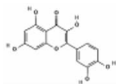
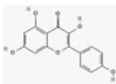
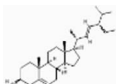
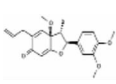
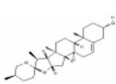
2.6 PPI 网络可视化 and 核心基因研究

利用 STRING11.5 数据库构建六味地黄汤治疗 pSS 的 PPI 网络,见插页 VII 图 4a。在 PPI 网络可见 68 个节点和 838 个相互作用,节点的大小和颜色深浅根据度值来设定,节点越大,颜色越深,表示度值越大,见插页 VII 图 4b。选取度值的 2 倍中位数作为筛选依据,使用 Cytoscape 3.7.2 筛选核心靶点,筛选得到 8 个核心基因,依次为 AKT1、CASP3、JUN、MMP9、NFKBIA、TP53、VEGFA 和白细胞介素-1 β (IL-1 β)。

2.7 分子对接验证

为了验证六味地黄汤的 8 个核心靶点与关键有效成分之间的关系,使用 AutoDock1.5.6 软件进行分子对接。核心靶点 AKT1、CASP3、JUN、MMP9、NFKBIA、TP53、VEGFA 和 IL-1 β 与有效活性成分之间的分子对接,见表 2。从结果可以看出,核心靶点与其相应的有效成分之间的结合能均 ≤ -5.0 kcal/mol,具有良好的结合活性。其中,槲皮素与 8 个核心靶点均有良好的结合活性,可能是六味地黄汤发挥作用的主要有效成

表 1 六味地黄汤的主要有效活性成分

活性成分名称	MW	AlogP	Hdon	Hacc	OB/(%)	Caco-2	BBB	DL	FASA-	HL	分子式
槲皮素	302.25	1.50	5	7	46.43	0.05	-0.77	0.28	0.38	14.40	
山柰酚	286.25	1.77	4	6	41.88	0.26	-0.55	0.24	0	14.74	
豆甾醇	412.77	7.64	1	1	43.83	1.44	1	0.76	0.22	5.57	
海风藤酮	356.45	2.80	0	5	54.72	0.82	0.52	0.38	0.24	9.16	
薯蓣皂苷元	414.69	4.63	1	3	80.88	0.82	0.27	0.81	0.19	4.14	

注:MW:分子量;Alogp:油水分配系数;Hdon:氢键供体;OB:口服生物利用度;Caco-2:肠上皮渗透性;BBB:血脑屏障;DL:类药效;FASA-:负表面积;HL:药物半衰期。

分。将槲皮素与 8 个核心基因的结合进行可视化处理,显示了槲皮素与核心靶点的对接模式图。见插图Ⅷ图 5。

表 2 核心基因与活性成分的结合能

核心基因	活性成分	结合能/(kcal/mol)
AKT1	山柰酚	-6.1
	槲皮素	-6.1
	薯蓣皂苷元	-8.2
CASP3	山柰酚	-8.1
	槲皮素	-7.9
JUN	山柰酚	-8.4
	槲皮素	-9.5
MMP9	槲皮素	-9.7
NFBIA	槲皮素	-7.3
TP53	槲皮素	-8.3
VEGFA	薯蓣皂苷元	-9.7
	槲皮素	-6.8
	薯蓣皂苷元	-8.3
IL-1B	槲皮素	-7.4

3 讨论

pSS 是一种以外分泌腺单核细胞浸润为特征的自身免疫性疾病,该病常表现为口干、眼干和腮腺肥大,严重者可出现多系统损害^[10]。全国名中医阎小萍教授认为,该病属中医“燥痹”范畴^[11]。“肾主五液”“肾之液,复入心而为血,入肝为泪,入肺为涕,入脾为涎,自入为唾”,肾阴亏虚则五官九窍失于濡养,发为燥痹。因此,燥痹的治疗当以补益肝肾、滋阴润燥为大法^[11]。经典处方六味地黄汤为阎小萍教授治疗 pSS 的常用方,该方由熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮组成,熟地黄补肾阴、填肾精、固其本;山药补益脾胃之气,山茱萸滋补肝肾涩精,三者协同以滋肾阴、养肝血、益脾气。泽泻利水渗湿,茯苓既助山药健脾益气,又助泽泻渗湿以泻肾浊;牡丹皮凉血活血,以泻阴中之伏火。诸药合用,补中有泻,相辅相成,共奏补肾养阴、活血通络、滋阴润燥之效。临床及动物实验研究显示该方治疗 pSS 疗效显著^[2-8]。药理学研究^[12]证实,六味地黄汤能够调节免疫细胞功能、调节机体免疫平衡,在多种自身免疫疾病中发挥了重要作用。

本研究通过构建“药物-成分-靶点”网络互作图,发现六味地黄汤与 pSS 关联度较强的前五种有效成分分别是槲皮素、山柰酚、豆甾醇、青风藤酮和薯蓣皂苷元,这些成分均具有抗炎、免疫调节、抗氧化等治疗作用。槲皮素是一种类黄酮类植物的多酚,它能抑制编码环氧化酶 2(COX-2)的基因启动子的转录活性,防止氧化应激诱导的细胞损伤^[13];槲皮素也能通过抑制 Toll 样受体 4 信号通路降低炎症细胞因子和 IL-17 的产生,减少 Th17 的极化,起到抗炎及免疫调节的作用^[14]。山柰酚作为一类常见的黄酮类化合物,与环孢素 A 具有相同的作用靶点,也被称为“天然的免疫抑制剂”,能够作用于 T 淋巴细胞起到免疫抑制作用^[15];在抗炎方面,山柰酚能够抑制 NF-κB 通路减轻 IL-1β 诱导的炎症,并抑制 MAPK 相关的 ERK 和 p38 信号通路及 IL-1β 刺激的基质金属蛋白酶的产生^[16]。豆甾醇能够减少脂多糖刺激产生的致炎因子环氧化酶-2 和一氧化氮合酶,同时减少 PGE2 和 NO 的释放发挥抗炎

作用^[17]。海风藤酮可降低白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)等炎性因子的水平,保护由过氧化氢诱导的氧化应激损伤^[18]。薯蓣皂苷元可通过抑制酪氨酸激酶 2 激活 JNK、NF-κB 和转录激活因子(AP-1),活性氧减少(ROS)、白细胞介素-1(IL-1)和 IL-6 等炎性介质的产生^[19]。因此,六味地黄汤中的这些主要成分可能在 pSS 的治疗中可能发挥了重要的抗炎、免疫调节及抗氧化等作用。

为了揭示潜在的复杂分子关系,构建了 PPI 网络,筛选出 AKT1、CASP3、JUN、MMP9、NFKBIA、TP53、VEGFA 和 IL-1β 作为六味地黄汤治疗 pSS 的 8 个核心靶点。这些核心靶点与 pSS 的发生发展密切相关。已有研究证实,pSS 患者血清中 AKT1 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高,AKT1 能够上调 pSS 患者 IL-17 的表达,并引起 pSS 的进展^[20]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)可以降解基底层成分,导致细胞和基底层之间的锚定丧失,从而抑制上皮细胞的增殖、分化和再生,激活细胞凋亡并导致 pSS 患者腺体损伤^[21-22]。IL-1β 可激活细胞内 NF-κB 转录因子,增加促炎因子前列腺素和一氧化氮的表达,并促进免疫细胞向炎症部位募集,pSS 患者唾液腺中 IL-1β 相比健康人高表达,加重了 pSS 患者唾液腺的破坏^[23-24]。

富集分析的结果表明,大量基因与炎性、免疫调节、氧化应激相关信号通路有关,如“IL-17 信号通路”“TNF 信号通路”“Th17 细胞分化”“TLR 信号通路”“HIF-1 信号通路”。既往多项研究报道,这些信号通路 pSS 的发展密切相关^[25-31]。在炎性及免疫调节方面,Th17 细胞可通过分泌炎性因子,如 IL-17 促进 B 细胞活化,从而导致自身抗体水平升高,参与 pSS 的病理生理过程^[26]。在动物模型中,IL-17 的敲除可以抵抗唾液腺症状及唾液腺的组织病理学改变,但当 Th17 细胞转移到 IL-17 敲除小鼠中可以快速诱导唾液腺病变,进一步说明了 Th17 细胞免疫应答在 pSS 的发生发展中起到重要作用^[27]。有研究发现,pSS 小鼠脾脏和唾液组织中 TLR 相关蛋白表达上调,尤其是 TLR2 和 TLR4,TLR 通路的激活进一步增加了 pSS 炎症,抑制该通路能够起到治疗作用^[28]。在氧化应激方面,pSS 患者唾液腺活检中检测到氧化应激标记物水平升高,眼表面脂质过氧化物酶、髓过氧化物酶和黄嘌呤氧化酶水平升高,结膜上皮中抗氧化酶表达降低,并已证实氧化应激参与了腺体组织的破坏^[29-30]。HIF-1 作为缺氧信号传导中心,广泛参与许多与氧感知和反应相关的信号通路^[31]。HIF-1α 可通过介导 Th17/Treg 细胞的表达影响 Th17/Treg 细胞的免疫失衡,影响包括多种自身免疫性疾病的发生^[31]。因此,六味地黄汤可能通过靶向多信号通路治疗 pSS,其中抗炎、免疫调节及抗氧化应激相关通路在治疗中发挥了重要作用。

我们将六味地黄汤中的 8 个核心靶点与其对应的活性成分进行分子对接,活性成分与 8 个核心基因的结合能均≤-5.0 kcal/mol,验证了这些活性成分和核心基因都具有良好的结合活性。其中,槲皮素与 8 个核心靶点均表现出良好的结合活性,既往研究也证实了该成分能够作用于 AKT1、NFKBIA、IL-1 等关键靶点,并能干预“TLR 信号通路”“Th17 细胞分化”“IL-17 信号通路”等多个信号通路,发挥抗炎、抗氧化等



作用^[14,32]。因此,槲皮素可能是六味地黄汤发挥治疗作用的主要活性成分。

综上,六味地黄汤可能通过用于核心靶点 AKT1、CASP3、JUN、MMP9、NFKBIA、TP53、VEGFA 和 IL-1 β ,通过“IL-17 信号通路”“Th17 细胞分化”“HIF-1 信号通路”等发挥抗炎、免疫调节、抗氧化应激的作用,其中槲皮素可能是其发挥治疗作用的主要活性成分。本研究也存在一些局限性,基于现有公开数据库的分析结果可能在筛选过程中导致部分靶点信息遗失;此外,本研究尚未考虑药物成分之间的相互作用或药物配伍所产生的影响,研究结果尚需结合体内体外实验进一步验证。

参考文献

- [1] FOX R I. Sjögren's syndrome[J]. Lancet, 2005, 366(9482): 321-331.
- [2] 李春,贾蕊菡,阎小萍运用六味地黄汤加减治疗干燥综合征经验[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5469-5471.
- [3] 王琬茹,陈璐,刘赛,等. 阎小萍运用六味地黄丸异病同治机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5096-5098.
- [4] 王琬茹,孔维萍,徐愿,等. 补肾清热育阴汤治疗干燥综合征气阴两虚证 40 例[J]. 环球中医药, 2016, 9(2): 227-230.
- [5] 赵大爽. 六味地黄丸治疗干燥综合征的疗效观察[J]. 光明中医, 2006, 21(4): 50-51.
- [6] 张青. 六味地黄丸及其类方治疗原发性干燥综合征 62 例[J]. 河南中医, 2015, 35(1): 196-197.
- [7] 杨伟涛. 六味地黄丸加减辅治干燥综合征疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(12): 2042-2043.
- [8] 王琼. 六味地黄丸对干燥综合征模型小鼠的实验研究[J]. 安徽医药, 2012, 16(2): 163-165.
- [9] JIANG Y, ZHAO X, YU J, et al. Deciphering potential pharmacological mechanism of Sha-Shen-Mai-Dong decoction on primary Sjögren's syndrome[J]. BMC Complement Med Ther, 2021, 21(1): 79.
- [10] FOX R I, FOX C M, GOTTENBERG J E, et al. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(5): 2066-2074.
- [11] 王琬茹,任志雄,陈璐,等. 阎小萍从肾论治干燥综合征经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2108-2111.
- [12] ZHOU W, CHENG X, ZHANG Y. Effect of Liuwei Dihuang decoction, a traditional Chinese medicinal prescription, on the neuroendocrine immunomodulation network[J]. Pharmacol Ther, 2016(162): 170-178.
- [13] LOKE W M, PROUDFOOT J M, STEWART S, et al. Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin; lack of association between antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(5): 1045-1053.
- [14] 蒋海旭,许杰,陆清怡. 槲皮素治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5): 243-250.
- [15] 陈育华,周克元,袁汉尧,等. 山奈酚药效的研究进展[J]. 广东医学, 2010, 31(8): 1064-1066.
- [16] 米倚林,易南星,许晓彤. 山奈酚抑制软骨凋亡延缓小鼠膝关节关节炎的实验研究[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(17): 1299-1306.
- [17] 周志远,卢群,刘洋,等. 豆甾醇的研究及开发进展[J]. 中国当代医药, 2015, 22(24): 15-17.
- [18] 胡昱月. 海风藤总黄酮抗氧化应激损伤作用研究[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(9): 1021-1022.
- [19] 何焱,王继双,张鹏,等. 薯蓣皂苷元药理作用及其机制研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(19): 2759-2765.
- [20] WANG J, WANG X, WANG L, et al. MiR-let-7d-3p regulates IL-17 expression through targeting AKT1/mTOR signaling in CD4(+) T cells[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2020, 56(1): 67-74.
- [21] RAM M, SHERER Y, SHOENFELD Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases[J]. J Clin Immunol, 2006, 26(4): 299-307.
- [22] KONTTINEN Y T, HALINEN S, HANEMAAIJER R, et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 type IV collagenase/gelatinase implicated in the pathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. Matrix Biol, 1998, 17(5): 335-347.
- [23] KHALAFLA M G, WOODS L T, CAMDEN J M, et al. P2X7 receptor antagonism prevents IL-1 β release from salivary epithelial cells and reduces inflammation in a mouse model of autoimmune exocrinopathy[J]. J Biol Chem, 2017, 292(40): 16626-16637.
- [24] DINARELLO C A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family[J]. Annu Rev Immunol, 2009(27): 519-550.
- [25] NORHEIM K B, JONSSON G, HARBOE E, et al. Oxidative stress, as measured by protein oxidation, is increased in primary Sjögren's syndrome[J]. Free Radic Res, 2012, 46(2): 141-146.
- [26] XIN X, WANG Q, QING J, et al. Th17 cells in primary Sjögren's syndrome negatively correlate with increased Roseburia and Coprococcus[J]. Front Immunol, 2022(13): 974648.
- [27] LUO D, CHEN Y, ZHOU N, et al. Blockade of Th17 response by IL-38 in primary Sjögren's syndrome[J]. Mol Immunol, 2020(127): 107-111.
- [28] KIRIPOLSKY J, ROMANO R A, KASPEREK E M, et al. Activation of Myd88-Dependent TLRs Mediates Local and Systemic Inflammation in a Mouse Model of Primary Sjögren's Syndrome[J]. Front Immunol, 2020(10): 2963.
- [29] RYO K, YAMADA H, NAKAGAWA Y, et al. Possible involvement of oxidative stress in salivary gland of patients with Sjögren's syndrome[J]. Pathobiology, 2006, 73(5): 252-260.
- [30] CEJKOVA J, ARDAN T, SIMONOVA Z, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes in the conjunctival epithelium of dry eye (Sjögren's syndrome) and its possible contribution to the development of ocular surface oxidative injuries[J]. Histol Histopathol, 2008, 23(12): 1477-1483.
- [31] ZENG P, LIU W, YANG X, et al. Qing Zao Fang (QZF) Alleviates the Inflammatory Microenvironment of the Submandibular Gland in Sjögren's Syndrome Based on the PI3K/Akt/HIF-1 α /VEGF Signaling Pathway[J]. Dis Markers, 2022(2022): 6153459.
- [32] 李聪,胡强,张燕翔,等. 槲皮素的药理学活性研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(6): 63-66.