

· 基础研究 ·

基于网络药理学的土鳖虫破血逐瘀作用机制研究[△]

王少平, 赵一幕, 李盼盼, 宋书祎, 韩菲, 张加余*, 代龙*

滨州医学院, 山东 烟台 264003

[摘要] 目的: 基于网络药理学分析土鳖虫对破血逐瘀相关疾病的作用机制。方法: 经文献查阅并结合 PubChem、SwissADME、SwissTargetPrediction 和 TCMSP 等数据库对土鳖虫已知成分及其对应靶点进行搜集, 并与经 GeneCards、OMIM、TTD、HPO 数据库搜索得到的“破血逐瘀”相关靶点进行交互分析得到共同靶点; 通过蛋白-蛋白质相互作用(PPI)分析、基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析, 构建土鳖虫“成分-靶点-疾病”网络, 探讨土鳖虫破血逐瘀功效的作用机制。同时采用体外纤溶实验评价土鳖虫水溶性蛋白质与其他成分的活性差异。结果: 筛选得到土鳖虫活性化合物 54 个, 共对应靶点 653 个; 与血瘀相关的 17 种疾病的 16 141 个作用靶点经交互分析得出两者共有靶点 26 个。GO 和 KEGG 分析结果表明, 土鳖虫已知成分主要涉及嘌呤代谢通路、细胞能量代谢通路、环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路、Toll 样受体信号通路、醛固酮合成代谢通路、三酰甘油合成通路等 13 条信号通路, 通过干预 DNA 转录、细胞能量代谢等生物功能发挥药效。同时体外纤溶实验得出土鳖虫水溶性蛋白质较其他成分表现出更强的纤溶活性。结论: 土鳖虫已知活性成分并不能很好的证明其对破血逐瘀相关疾病的治疗有显著的效果。结合土鳖虫水溶性蛋白质促纤溶作用, 为下一步土鳖虫纤溶物质基础的研究提供参考。

[关键词] 土鳖虫; 网络药理学; 破血逐瘀; 心血管疾病; 靶点; 纤溶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)03-0457-08

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200219001

Soudy on Mechanism of Blood-breaking and Stasis-removing Effects of Eupolyphaga Steleophaga

Based on Network Pharmacology

WANG Shao-ping, ZHAO Yi-mu, LI Pan-pan, SONG Shu-yi, HAN Fei, ZHANG Jia-yu*, DAI Long*

Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of Eupolyphaga Steleophaga in the treatment of blood stasis related diseases based on network pharmacology. **Methods:** The known components and corresponding targets of Eupolyphaga Steleophaga were collected by the related database (PubChem, SwissADME, SwissTargetPrediction and TCMSP). The relevant targets of "breaking blood and stasis" were searched by professional database (GeneCards, OMIM, TTD and HPO), and the final targets also were obtained compare with the first two parts. Protein-protein interaction (PPI) analysis, gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analysis were used to predict effects. The difference in fibrinolytic activity between the water-soluble protein and other components was measured using an *in vitro* model. **Results:** 54 active compounds which correspond to 653 related targets were screened out based on the oral bioavailability (OB) > 30% and drug likeness (DL) > 0.18 toward the literature databases, and finally 26 targets are obtained through interaction analysis. The results of GO and KEGG analysis showed that the known components of Eupolyphaga Steleophaga were mainly related to 13 signal pathways interfere with biological functions such as DNA transcription and cell energy metabolism. Such as purine metabolism pathway, cell energy metabolism pathway, cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signal pathway, Toll-like receptor signal pathway, aldosterone anabolic pathway, triacylglycerol pathway and so on. Simultaneously, the result of fibrinolysis experiments *in vitro* showed that the water-soluble protein of Eupolyphaga Steleophaga had strong activity. **Conclusion:**

[△] **[基金项目]** 滨州医学院科研启动项目(BY2018KYQD11); 中央本级重大增减支项目(2060302-1907-08); 山东省中药资源普查项目(2019-1020)

* **[通信作者]** 张加余, 博士, 教授, 研究方向: 中药复杂物质体系解析及中药新产品开发; E-mail: zhangjiayu0615@163.com
代龙, 硕士, 教授, 研究方向: 中药新制剂、新剂型及中药炮制理论; E-mail: druglab@sina.com

The present study found that the known active ingredients of Eupolyphaga Steleophaga can not prove that it has a significant effect on the treatment of blood stasis related diseases. However, the composition of woodlouse insect protein was not considered in the analysis, which provided a direction for the next research on the effective components of Eupolyphaga Steleophaga.

[**Keywords**] Eupolyphaga Steleophaga; network pharmacology; breaking blood to expelling stasis; cardiovascular disease; targets; fibrinolysis

土鳖虫,首载于《神农本草经》,具有破血逐瘀、续筋接骨的功效,主治血积癥瘕、破坚、下血闭等证^[1]。现代临床其多用于高血脂、非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化等心血管疾病的治疗。对土鳖虫化学成分进行系统研究,发现其含有氨基酸、蛋白质、挥发油、脂肪酸及微量元素等成分^[2-4]。

心脑血管疾病泛指由高脂血症、动脉粥样硬化、高血压等疾病所导致的心脏、大脑及全身组织发生的缺血性或出血性病变^[5]。据统计,每年全世界死于心脑血管疾病的人数高达 1300 万人,死亡率居各种疾病首位。中医认为心脑血管疾病的主要病机是痰阻血凝、机体气血失调、血运受阻所致。土鳖虫具有破血逐瘀的疗效,是治疗此类疾病的有效药物^[6-9],但其药效物质基础和分子机制至今尚不明确。因此,分析土鳖虫的有效活性成分和作用靶点、揭示其可能的作用机制具有现实意义。

网络药理学作为近年出现的一门新兴技术,融合了系统生物学、多向药理学、计算生物学、网络分析等多学科的技术和内容,从多成分、多靶点的研究策略出发,实现药物作用机制的综合网络分析^[10]。网络药理学的整体性、系统性的特点与中医药理论具有高度一致性,目前网络药理学已被广泛用于中药潜在活性成分和作用靶点的预测及中药作用机制的阐述。因此,本研究基于网络药理学的整体性角度预测土鳖虫破血逐瘀的作用机制,为土鳖虫临床使用提供参考。

1 材料

1.1 药材与试剂

土鳖虫,购自安徽亳州药材市场,经滨州医学院林莺教授鉴定为鳖蠊科中华冀土鳖 *Steleophaga plancyi* (Boleny) 的雌虫;磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、硫酸铵、石油醚、正丁醇(分析纯,天津富宇化工厂);去离子水(杭州娃哈哈纯净水有限公司);1000 Da 纳滤膜(美国 GE 公司)。

1.2 仪器

HH-601 型超级恒温水浴锅(镇江瑞祥仪器有限

公司); HT52 型台式高速离心机(上海安亭精密仪器有限公司); TGH21 型旋转蒸发器(东京理化精密仪器有限公司); M22 型冷冻干燥机(北京四环仪器设备有限公司)。

2 方法

2.1 土鳖虫活性成分及靶点的筛选

通过检索中国知网(CNKI)、维普、万方、Web of Science (<http://www.wokinfo.com/>)、PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)等相关国内外文献数据库查阅与土鳖虫相关文献,并结合 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)和 SwissADME (<http://www.swissadme.ch>)等数据库,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 为阈值得到土鳖虫的活性成分。采用 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swiss.ch>)和 TCMSP 数据库(<http://tcmsp.w.com/tcmsp.php>)对所得成分的对应该靶点进行筛选。

2.2 “成分-靶点”网络构建

将上述获得的活性成分及靶点关系导入网络图像化软件 Cytoscape 3.2.1 进行构建和分析,完成“成分-靶点”网络的构建。以“节点”(node)表示分子和靶蛋白,“边”(edge)表示成分与靶点之间的关系,表述网络中的拓扑属性。

2.3 相关疾病靶点检索及土鳖虫破血逐瘀靶点的预测

基于中医对心脑血管疾病的认识,结合西医临床心脑血管疾病的表现,共筛选出高血压、高血脂、弥漫性血栓等与中医“破血逐瘀”有关的 17 种疾病,采用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)、TTD 数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)、HPO 数据库(<https://hpo.jax.org/>)检索每个疾病的相关靶点,整合重复靶点后得到“破血逐瘀”的作用靶点。

采用 Draw Venn Diagram 数据库(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)对已知土鳖虫活性成分的靶点和“破血逐瘀”的作用靶点进行交互分析,得出交互靶点,作为土鳖虫发挥破

血逐瘀作用的关键靶点。

2.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

借助 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 将集合靶点映射到 PPI 网络中。基于数据库中的数据 Dgreement (D 值)、Betweenment (B 值) 和 Clossment (C 值) 等参数, 结合相关系数 $P < 0.05$ 筛选 PPI 网络中的关键靶点。

2.5 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

将交互靶点采用 Cytoscape 3.7.1 软件的 ClueGO 分析插件和 FUNRich 3.6.3 软件、DAVID 数据库进行 GO、KEGG 分析, 并以 $P < 0.01$ 为阈值, 筛选出土鳖虫破血逐瘀功效所涉及的生物功能。

2.6 土鳖虫不同组分体外药效实验

2.6.1 土鳖虫总蛋白制备 取土鳖虫药材 2 kg, 粉碎过 100 目筛, 加 3 倍量 pH 7.2 的磷酸盐缓冲液(PBS)混匀, 在 37 °C 下温浸提取 1.0 h, 4500 r·min⁻¹ 离心 10 min (离心半径为 10 cm) 得上清液。4 °C 冷藏处理 12 h 后 5000 r·min⁻¹ 离心 10 min (离心半径为 10 cm) 除去沉淀, 上清液加硫酸铵至浓度为 20%, 继续放置于 4 °C 冷藏处理 12 h, 4500 r·min⁻¹ 离心 10 min (离心半径 10 cm), 留取沉淀; 沉淀加 10 倍量去离子水溶解后过 1000 Da 纳滤膜除去硫酸铵。大分子溶液冷藏于 -80 °C 冰箱 12 h, 采用冷冻干燥机干燥既得土鳖虫总蛋白。

2.6.2 土鳖虫脂肪油制备 取土鳖虫药材 500 g, 粉碎过 100 目筛, 加 5 倍量沸程为 60 ~ 90 °C 的石油醚, 回流提取 4.0 h。3500 r·min⁻¹ 离心 10 min (离心半径为 10 cm) 获得石油醚提取液, 40 °C 下减压回收石油醚, 即得土鳖虫脂肪油。

2.6.3 土鳖虫总核苷和总多糖提取 依据文献方法^[11] 对土鳖虫总核苷和总多糖进行提取, 得到土鳖虫总核苷溶液和总多糖溶液。

2.6.4 体外纤溶实验 取磷酸二氢钠、磷酸氢二钠适量, 配制成 pH = 7.25 的 PBS, PBS 和 0.9% 氯化钠溶液按照 1:17 混合制成工作液, 再取纤维蛋白原适量, 采用工作液溶解配制成 0.03 g·L⁻¹ 溶液, 取工作液加热至沸腾后加入预先称好的琼脂糖, 配制成 0.5% 琼脂糖溶液。在此期间采用 0.9% 氯化钠溶液配制 10 U·mL⁻¹ 的凝血酶溶液, 完全溶解后的琼脂糖溶液冷却至 50 °C, 迅速加入纤维蛋白原溶液和凝血酶溶液, 导入培养皿内。打孔, 放入冰箱凝

固后备用。以不同活力尿激酶溶液作为对照品, 以活力对数为横坐标, 以溶圈面积为纵坐标绘制曲线。

采用以上实验方法对土鳖虫药材、土鳖虫总蛋白、脂肪油和总核苷进行体外纤溶活性测定。实验重复 5 次, 所得数据采用 GraphPad Prism 8.0 进行处理, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 土鳖虫活性成分筛选及作用靶点的预测

通过对现有文献中已报道的土鳖虫成分进行系统整理^[12-14], 结合数据库共搜集到成分 108 个。经 SwissADME 数据库的 “GI absorption” 功能对其进行筛选共获得入血成分 54 个, 多为小分子脂肪酸、核苷和氨基酸类成分, 结果见表 1。利用 SwissTargetPrediction 等数据库对 54 种入血成分进行作用靶点预测, 合并重复靶点共获得相关靶点 653 个。

表 1 土鳖虫活性成分筛选

编号	化合物	编号	化合物
T01	2, 6-二丁基-4-甲基酚	T28	肉豆蔻酸
T02	2-庚酮	T29	软脂酸
T03	3-乙基-6, 8-二羟基-7-甲基-3, 4-二氢异苯并吡喃-1-酮	T30	十六酸
T04	维生素 A	T31	十二酸
T05	苯丙氨酸	T32	十六碳二烯酸
T06	苯酚	T33	十四酸
T07	苯甲醛	T34	十四烯酸
T08	苯乙醇	T35	十五酸
T09	苯乙酮	T36	苏氨酸
T10	丙氨酸	T37	酞酸二丁酯
T11	次黄嘌呤	T38	天门冬氨酸
T12	甘氨酸	T39	缬氨酸
T13	谷氨酸	T40	胸腺嘧啶
T14	花生烯酸	T41	亚油酸
T15	黄曲霉素 B ₂	T42	乙基丁基醚
T16	黄曲霉素 G ₁	T43	乙酸乙酯
T17	黄曲霉素 G ₂	T44	乙缩醛
T18	己醛	T45	异亮氨酸
T19	甲酚	T46	硬脂酸
T20	间乙基苯酚	T47	油酸
T21	赖氨酸	T48	月桂酸
T22	酪氨酸	T49	樟脑
T23	亮氨酸	T50	棕榈酸
T24	黄曲霉素 B ₁	T51	棕榈油酸
T25	尿嘧啶	T52	组氨酸
T26	尿囊素	T53	5, 4'-二羟基-7-甲氧基黄酮
T27	脯氨酸	T54	异黄酮

3.2 土鳖虫“成分-靶点”网络构建和分析

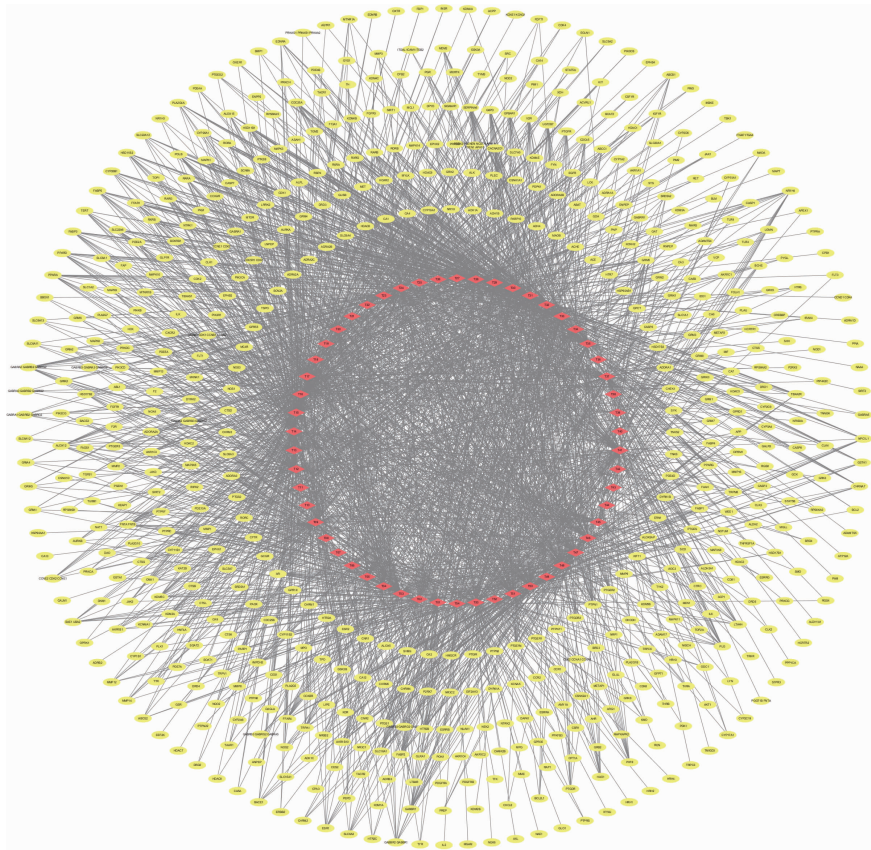
将上述活性成分及预测靶点导入网络图像化软

件 Cytoscape 3.2.1 进行关系网络的绘制和分析, 见图 1。通过网络构建共获得 693 个节点和 3240 个边。

3.3 土鳖虫治疗破血逐瘀相关疾病靶点

经数据库查询与破血逐瘀相关的 18 种疾病, 采

用 GeneCards 数据库获取与破血逐瘀相关作用靶点共 16 141 个, 建立疾病靶点库。并将疾病靶点与土鳖虫活性成分靶点进行交互分析, 得到土鳖虫治疗破血逐瘀相关疾病的靶点共 26 个, 结果见表 2 和图 2。



注: 红色菱形为土鳖虫活性成分; 黄色椭圆形为成分作用靶点。

图 1 土鳖虫活性成分-靶点网络

表 2 土鳖虫治疗破血逐瘀相关疾病靶点

蛋白	靶点	蛋白	靶点
犬尿氨酸酶(kynureninase)	KYNU	磷酸二酯酶 5A(phosphodiesterase 5A)	PDE5A
早老蛋白-1(presenilin 1)	PSEN1	尼沙林(nischarin)	NISCH
酪氨酸酶(tyrosinase)	TYR	组织蛋白酶 S(cathepsin S)	CTSS
磷酸二酯酶 10A(phosphodiesterase 10A)	PDE10A	组织蛋白酶 D(cathepsin D)	CTSD
转甲状腺素蛋白(transferrin)	TTR	组织蛋白酶 K(cathepsin K)	CTSK
组织蛋白酶 G(cathepsin G)	CTSG	磷酸二酯酶 4B(phosphodiesterase 4B)	PDE4B
雄激素受体(androgen receptor)	AR	磷酸二酯酶 2A(phosphodiesterase 2A)	PDE2A
羧基酯酶(carboxylesterase 2)	CES2	磷酸二酯酶 7A(phosphodiesterase 7A)	PDE7A
髓过氧化物酶(myeloperoxidase)	MPO	磷酸二酯酶 4A(phosphodiesterase 4A)	PDE4A
胰凝乳蛋白酶(chymotrypsin C)	CTRC	网蛋白(plectin)	PLEC
乙二醛酶 I(glyoxalase I)	GLO1	磷酸二酯酶 4D(phosphodiesterase 4D)	PDE4D
肾素(renin)	REN	血纤维蛋白溶酶原(plasminogen)	PLG
丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase)	BCHE	组织蛋白酶 L(cathepsin L)	CTSL

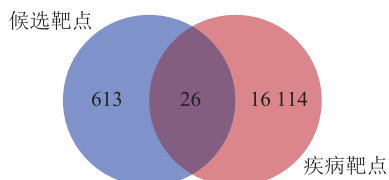


图2 土鳖虫治疗破血逐瘀相关靶点

3.4 PPI 网络构建与分析

经 STRING 数据库对交互靶点进行 PPI 分析, 结果表明, 26 个靶点之间联系性并不紧密, 共获得 26 个节点和 26 条边。而机体的内在调控往往不是单一信号通路支配, 而是复杂的调控网络。而 PPI 数据为寻找靶点的直接、间接调控作用关系提供了可能。PPI 的结果表明, 目前已知的土鳖虫入血成分所对应靶点并不能完全反映土鳖虫的功效(图 3)。

3.5 土鳖虫破血逐瘀可能的机制分析

对交互靶点进行 GO 和 KEGG 分析。细胞组分 (cell component, CC) 分析得出土鳖虫入血成分可影响细胞膜内外通透性、细胞核 DNA 表达、内质网、线粒体、细胞颗粒状因子释放、细胞质内环境变化等 40 种组分, 其中对内质网和线粒体影响为主。表

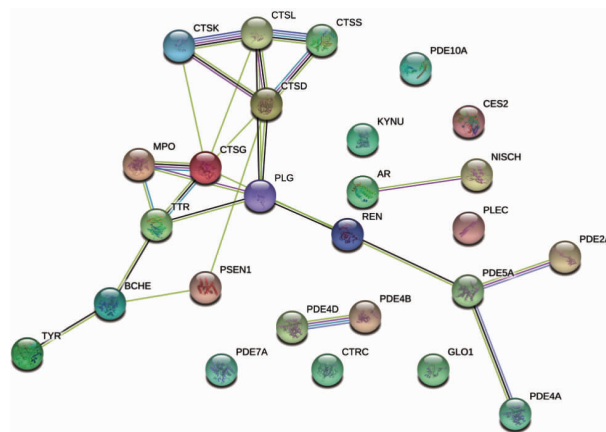
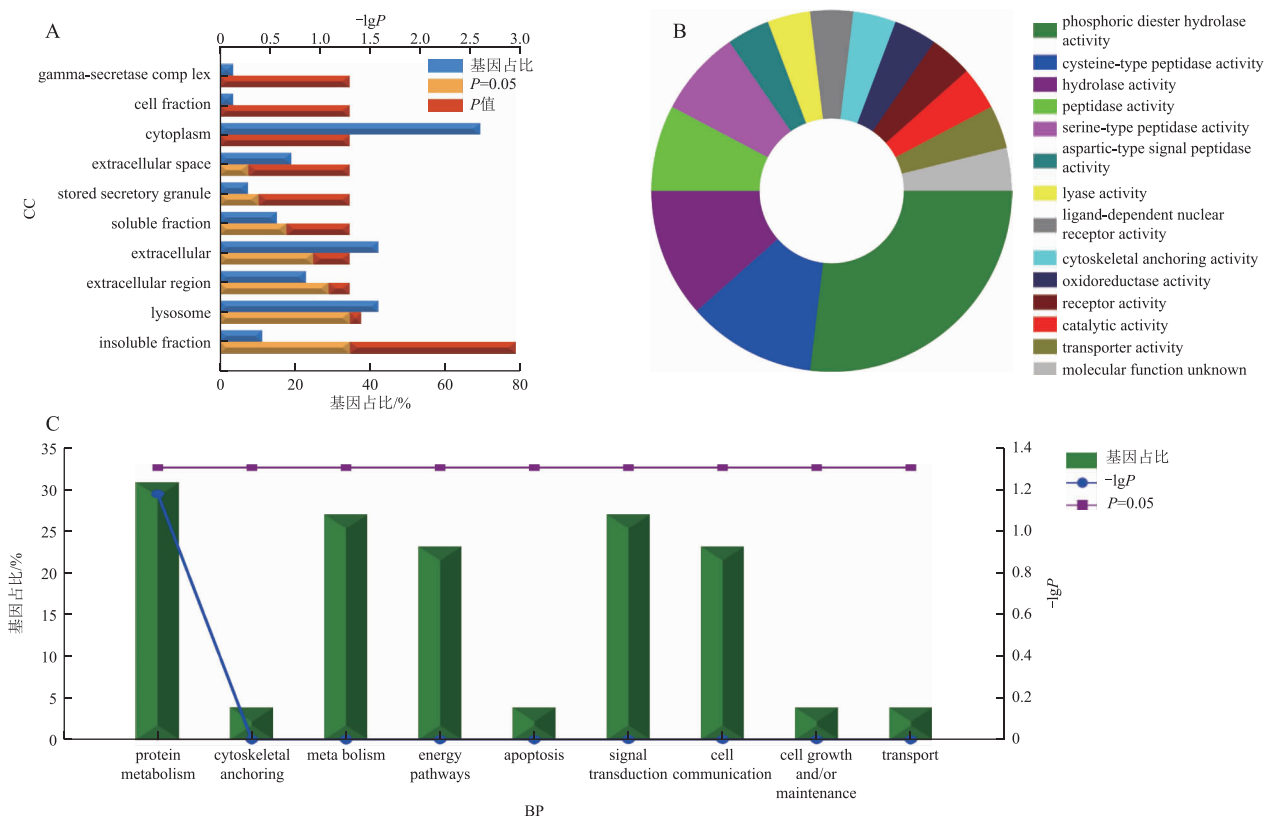


图3 土鳖虫活性成分破血逐瘀靶点 PPI 网络

明土鳖虫可干预细胞因子释放以及 DNA 转录来实现对疾病的治疗作用。分子功能 (molecular function, MF) 分析得出土鳖虫已知成分主要涉及氧化还原酶、丝氨酸肽酶、半胱氨酸型肽酶、磷酸二酯水解酶、天冬氨酸型信号肽酶和裂解酶等 10 个分子活化与裂解功能。生物过程 (biological process, BP) 分析得出土鳖虫已知成分主要涉及机体的蛋白质代谢、能量代谢、细胞生长运输、细胞信号转导、细胞凋亡等 9 个生物功能(图 4)。



注: A. CC 分析; B. MF 分析; C. BP 分析。

图4 土鳖虫破血逐瘀机制的 GO 富集分析

CC、MF 和 BP 结果充分揭示了土鳖虫已知成分可以通过影响细胞膜外环境使细胞膜表面相应受体得到感知, 激活相关分子的活动来干预相关基因的表达; 细胞核内 DNA 连同内质网、线粒体和高尔基体等众多细胞器通过产生相关因子、吞噬细胞或细胞微粒等来改变细胞质的组成, 进而影响机体的代谢过程。但以上结果不能完全表示土鳖虫直接作用的途径, 因此需联合 KEGG 信号通路分析结果来具体阐释。

采用 KEGG 数据库、DAVID 数据库、Cytoscape 3.7.1 软件和 FUNRich 软件对交互靶点进行通路富集分析(图 5)。通过 KEGG 富集分析得出土鳖虫已知成分通过 50 条通路途径治疗心血管疾病, 主要涉及嘌呤代谢通路、细胞能量代谢通路、环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路、Toll 样受体信号通路、醛固酮合成代谢通路、三酰甘油合成通路等。以 $P < 0.05$ 位阈值进行分析, 得出主要生物信号通路 13 条, 将 13 条主要信号通路的对应靶点与土鳖虫已知成分的相应靶点进行交互分析, 结果表明, 土鳖虫中的 54 个成分中只有 39 个成分对心血管疾病具有潜在作用, 而 39 个成分所对应的靶点未全部反映在 13 条主要通路上。结合 PPI 分析

和 GO 分析结果, 说明目前土鳖虫已知成分并不能很好地治疗心血管疾病。

3.6 体外纤溶活性实验结果

以不同活力尿激酶为对照溶液, 以活力对数为横坐标, 以溶圈面积为纵坐标绘制曲线(图 6)。标准曲线为 $Y = 1.5774X - 1.8736$, $r = 0.9984$, 线性关系良好。

体外纤溶活性实验结果(图 6)表明, 土鳖虫水溶性蛋白纤溶活性较其他成分强, 差异有统计学意义。结果说明土鳖虫蛋白可能是其活血化瘀功效的物质基础。

4 讨论

本实验对土鳖虫主要活性成分、生物功能以及作用信号通路进行网络药理学研究分析, 结合 OB 和 DL, 筛选出土鳖虫与破血逐瘀相关的活性成分共 54 个。利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建土鳖虫“成分-靶点”网络, 揭示土鳖虫具有多成分-多靶点的作用特点。54 个成分对应 653 个靶点, 而 GeneCard 数据库仅识别出 613 个靶点信息, 最终得出 54 个成分对应与破血逐瘀功效相关的靶点为 26 个。但主要活性

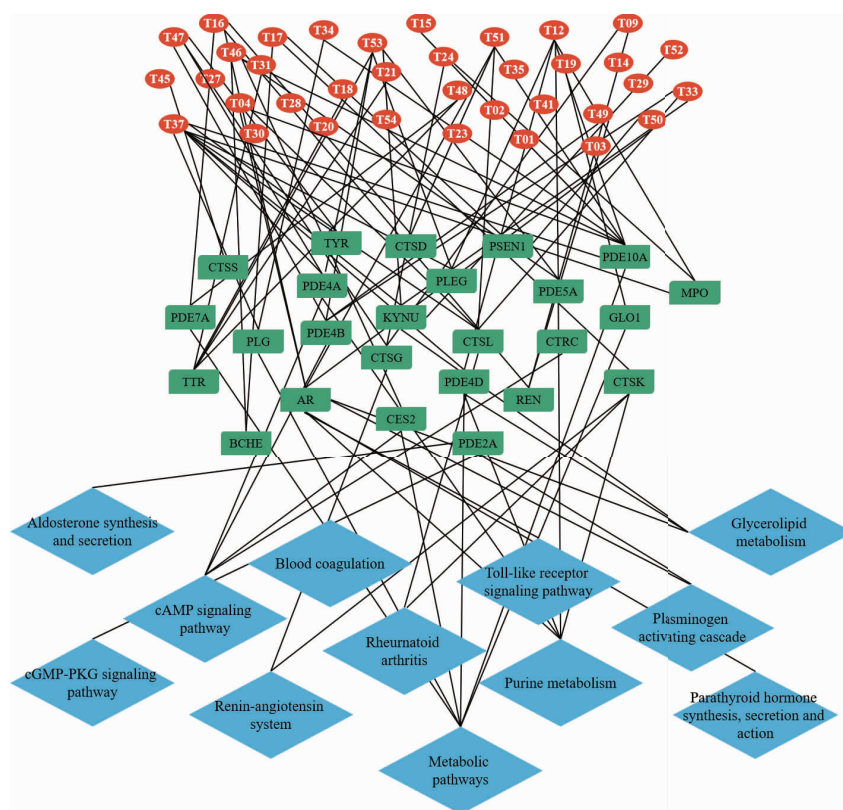
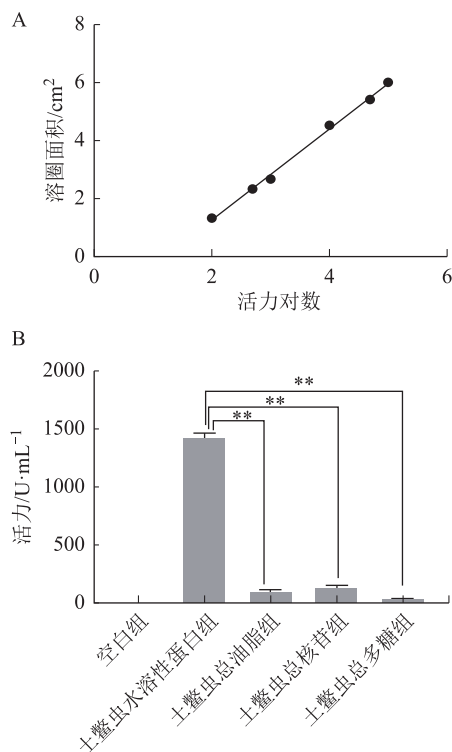


图 5 土鳖虫破血逐瘀的通路-成分-靶点富集分析



注: A. 体外纤溶标准曲线; B. 体外纤溶活性; ** $P < 0.01$ 。

图6 土鳖虫不同组分体外纤溶标准曲线及活性测定结果($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

成分与重要靶蛋白之间无较好的结合性,靶蛋白之间相互作用构成了较为简单的网络,说明这些靶蛋白之间无很强的相互作用关系,不能很好地揭示土鳖虫破血逐瘀的机制。

土鳖虫入血的54种成分主要为有机酸类、核苷类和游离氨基酸类物质,结合实验结果可知,小分子直接跨膜进入细胞,影响相关受体进而影响相关通路,发挥相应的生物活性,达到治疗疾病的目的。但土鳖虫中主要成分为蛋白质,而大分子蛋白质无法直接跨膜,需经胃肠道消化后方可进入人体发挥药效作用^[15-17],因此网络药理学实验中根据OB和DL等参数作为筛选成分的依据时会直接将土鳖虫蛋白质完全剔除。而体外纤溶实验结果表明,土鳖虫水溶性蛋白质较其他成分具有更强的降解纤维蛋白能力。综上所述,动物药采用网络药理学等分子靶点预测功能具有一定片面性。因此实验后期会针对土鳖虫各物质,特别注重蛋白质等大分子物质开展活血化瘀相关实验研究,探究土鳖虫作用于心血管疾病的物质基础和作用机制。

参考文献

- [1] GARCÍA-SUABITA W, PINZÓN J, SPENCE J R, et al. Epiedaphic ground beetle (Carabidae) diversity in ecosystems transformed by plantations of *Eucalyptus pellita* in the Orinoco region of Colombia[J]. Neotrop Entomol, 2019, 48 (6): 1014-1029.
- [2] 张震. 土鳖虫抗高胆固醇血症模型内参基因筛选及分子机制研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2019.
- [3] 金鑫. 土鳖虫对血瘀型腰痛患者疼痛及血流动力学的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2019, 30(1): 70-72.
- [4] 吴福林, 周柏松, 董庆海, 等. 土鳖虫的药理、药化及其临床的研究进展[J]. 特产研究, 2018, 40(3): 67-74.
- [5] ROCKENSCHAUB P, NGUYEN V, ALDRIDGE R W, et al. Data-driven discovery of changes in clinical code usage over time: A case-study on changes in cardiovascular disease recording in two english electronic health records databases (2001—2015) [J]. BMJ Open, 2020, 10(2): e034396.
- [6] CAI S F, RAO X M, YE J H, et al. Relationship between urinary bisphenol a levels and cardiovascular diseases in the US adult population, 2003—2014 [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 192: 110300.
- [7] VENTURA-CLAPIER R, PIQUEREAU J, GARNIER A, et al. Gender issues in cardiovascular diseases. Focus on energy metabolism [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(6): 165722.
- [8] XUE Y L, LIU G H, GENG Q S. Associations of cardiovascular disease and depression with memory related disease: A Chinese national prospective cohort study [J]. J Affect Disord, 2020, 266: 187-193.
- [9] ZIEGLER A, MANN M, BRANDEWIEDE B, et al. Statistical analysis plan for the randomized controlled trial CardioCare MV investigating a novel integrated care concept (NICC) for patients suffering from chronic cardiovascular disease [J]. Trials, 2020, 21(1): 131-243.
- [10] LAGUNIN A A, LVANOV S M, GLORIOZOVA T A, et al. Combined network pharmacology and virtual reverse pharmacology approaches for identification of potential targets to treat vascular dementia [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 257-266.
- [11] 乔歌. 基于灰色关联度模型的动物药材质量评价模式研究(II)——全蝎、蜈蚣、土鳖虫、僵蚕四种药材的质量评价[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [12] 卢颖, 江佩芬. 土鳖虫化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(8): 487-489.
- [13] 杨红莲, 刘梅. 土鳖虫的化学成分及药理研究[J]. 陕西中医学院学报, 2005, 28(2): 48-50.

(下转第469页)

性与系统性。

本研究从网络药理学角度出发,初步阐述了甘草治疗 UC 的潜在活性成分、可能作用的靶点及发挥药效的生物学通路,初步揭示了甘草治疗 UC 的相关机制,为进一步深入研究其药理作用机制提供参考。本研究只是通过数据挖掘对甘草治疗 UC 的作用机制进行了预测,还需要通过药理和临床实验进一步验证。

参考文献

- [1] KIM Y S, HO S B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: Recent insights and progress[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010, 12(5): 319-330.
- [2] CONRAD K, ROGGENBUCK D, LAASS M W. Diagnosis and classification of ulcerative colitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5): 463-466.
- [3] 李静, 陈卫刚. 肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(24): 4189-4192.
- [4] 赵红伟, 和丽丽, 韩华, 等. 银杏叶提取物对肠炎小鼠肠黏膜屏障的保护作用研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(27): 3763-3766.
- [5] BAUMGART D C, SANDBORN W J. Crohn's disease[J]. *The Lancet*, 2012, 380(9853): 1590-1605.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 302-303.
- [7] 高鸿霞, 邵世和, 王国庆. 中药甘草研究进展[J]. *井冈山医学学报*, 2004, 11(5): 8-11.
- [8] 李鹤, 谢亚娟, 朱亚珍, 等. 中医药治疗溃疡性结肠炎的用药组方规律的文献研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(1): 176-181.
- [9] TAKHSHID M A, MEHRABANI D, AI J, et al. The healing effect of licorice extract in acetic acid-induced ulcerative colitis in rat model[J]. *Comp Clin Pathol*, 2012, 21(6): 1139-1144.
- [10] LIU D Y, GAO L, ZHANG J, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidant effects of licorice flavonoids on ulcerative colitis in mouse model[J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(4): 358-368.
- [11] 黄瑞雪. 姜黄素-槲皮素复方自微乳制备与药效学评价[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [12] CAO P. Formononetin ameliorates DSS-induced ulcerative colitis in mice through induction of Nrf2 in colons[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2016, 25(3): 178-188.
- [13] OGAWA A, ANDOH A, ARAKI Y, et al. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. *Clin Immunol*, 2004, 110(1): 55-62.
- [14] BAI J, LI Y, SHAO T, et al. Integrating analysis reveals microRNA-mediated pathway crosstalk among Crohn's disease, ulcerative colitis and colorectal cancer[J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(9): 2317-2328.
- [15] HEAD K A, JURENKA J S. Inflammatory bowel disease Part 1: Ulcerative colitis-Pathophysiology and conventional and alternative treatment options[J]. *Altern Med Rev*, 2003, 8(3): 247-283.

(收稿日期: 2020-03-07 编辑: 田苗)

(上接第 463 页)

- [14] 苏德民, 沈烈行, 徐瑞军. 土鳖虫的化学成分及药理作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 1997(2): 153.
- [15] 李春梅, 王若光, 尤昭玲, 等. 中药土鳖虫基于 SELDI-TOF 技术的蛋白质组分析[C]//中国中西医结合学会中药专业委员会. 2007 年中华中医药学会第八届中药鉴定学术研讨会、2007 年中国中西医结合学会中药专业委员会全国中药学术研讨会论文集. 长沙: 中国中西医结合学会, 2007: 288-291.
- [16] 万德光, 杨文宇. 基于“品种-质量-药效”相关性的中药动物药品质观[J]. *中国现代中药*, 2019, 21(9): 1127-1136.
- [17] 刘睿, 朱振华, 钱大玮, 等. 基于 nanoLC-LTQ/OrbitrapMS 分析山羊角中蛋白质多肽类物质[J]. *质谱学报*, 2017, 38(1): 109-115.

(收稿日期: 2020-02-19 编辑: 田苗)