

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.201910048



# 三七-白及药对作用机制的 网络药理学分析

朱亚玲, 杨紫薇, 高佳慧, 陈建美, 陈璐, 孔雅珍, 刁勇

(华侨大学 医学院, 福建 泉州 362021)

**摘要:** 通过网络药理学的方法,研究三七-白及药对在疾病治疗过程中潜在的药理作用机制.采用 TCMSPP 数据库筛选三七-白及药对的活性成分和作用靶点,并用 Uniprot 数据库校正靶点信息得到靶点基因,利用 CTD 数据库获得靶点基因相关的疾病类型,通过 STRING 数据库构建靶点蛋白相互作用网络,分析得到核心蛋白,运用 DAVID 数据库富集分析靶点基因参与的基因本体论(GO)生物学过程及京都基因与基因百科全书(KEGG)通路.共筛选得到 17 个活性成分,涉及 193 个作用靶点.结果表明:槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇的作用靶点数目最多;靶点基因与 35 类疾病相关,主要包括癌症、神经系统疾病、心血管疾病等;蛋白相互作用网络分析得到核心蛋白 AKT1,MAPK1,c-Jun,P53,TNF 等;靶点基因主要涉及药物反应,RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等 91 条 GO 生物学过程,KEGG 通路显著富集到癌症通路、乙型肝炎等 66 条通路,与前述疾病分析结果相符.

**关键词:** 三七;白及;网络药理学;活性成分;作用机制

**中图分类号:** R 285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1000-5013(2020)04-0501-09

## Network Pharmacology Analysis of Action Mechanism of *PanaxNotoginseng-Bletillastrata*

ZHU Yaling, YANG Ziwei, GAO Jiahui, CHEN Jianmei,  
CHEN Lu, KONG Yazhen, DIAO Yong

(School of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

**Abstract:** The potential pharmacological mechanism of *PanaxNotoginseng-Bletillastrata* in the course of disease treatment was studied by means of network pharmacology. TCMSPP database was used to screen active ingredients and targets of *PanaxNotoginseng-Bletillastrata*, and Uniprot database was used to correct target information to obtain target genes. CTD database was used to obtain the disease types related to target genes. Target protein interaction network was constructed by STRING database, and core protein was obtained by analysis. DAVID database was used to enrich and analyze Gene Ontology (GO) biological processes and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathways involved in target genes. A total of 17 active ingredients were screened, involving 193 targets. The results showed that, quercetin, beta-sitosterol and stigmasterol were the most active targets. Target genes were associated with 35 diseases, mainly including cancer, nervous

**收稿日期:** 2019-10-28

**通信作者:** 刁勇(1967-),男,教授,博士,博士生导师,主要从事基因药物的研究. E-mail: diaoyong@hqu.edu.cn.

**基金项目:** 福建省科技计划高校产学研合作项目(2018Y4009);福建省泉州市桐江学者特聘教授奖励计划资助项目(Z17X0232);福建省泉州市科技计划高层次人才项目(2018C042R);华侨大学科研基金资助项目(17BS501)

system diseases and cardiovascular diseases. Core proteins such as AKT1, MAPK1, c-Jun, P53 and TNF were obtained by network analysis. Target genes mainly involved 91 GO biological processes such as drug reaction and positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription. KEGG pathway was most significantly enriched in 66 pathways, such as cancer pathway and hepatitis B pathway, which is consistent with the analysis of the aforementioned diseases.

**Keywords:** *PanaxNotoginseng*; *Bletillastrata*; network pharmacology; active ingredients; action mechanism

三七为五加科植物三七 *PanaxNotoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎, 具有散瘀止血、消肿定痛的作用, 用于治疗咯血、吐血、衄血、便血、崩漏、外伤出血、胸腹刺痛、跌扑肿痛等疾病<sup>[1]</sup>。《本草纲目》记载三七“止血散血定痛, 金刃箭伤、跌扑杖疮、血出不止者, 嚼烂涂, 或为末掺之, 其血即止”<sup>[2]</sup>, 临床应用发现, 三七对冠心病、高血压、动脉硬化、肿瘤等多种疾病具有改善和治疗作用<sup>[3-4]</sup>。白及为兰科植物白及 *Bletillastrata* (Thunb.) Reichb. f. 的干燥块茎, 具有收敛止血、消肿生肌的功效, 用于治疗咯血、吐血、外伤出血、疮疡肿毒、皮肤皲裂等疾病<sup>[1]</sup>。《本草纲目》中记载“白及主痈肿恶疮, 败疽, 伤阴死肌, 胃中邪气贼风鬼击, 痲缓不收”<sup>[2]</sup>。现代研究表明, 白及具有促进伤口愈合、抗溃疡、止血、抗肿瘤和抗炎活性<sup>[5-6]</sup>的作用。此外, 白及的活性成分还被广泛应用于食品、化妆品等行业<sup>[7]</sup>。三七和白及同为止血药, 二药相合, 一散一收, 去瘀生新, 有止血而不留瘀的效果。白及多糖可增加三七总皂苷作用于胃肠道的药效<sup>[8]</sup>。三七-白及药对在临床实践中应用广泛, 但目前对于二者配伍的药理作用机制尚不明确。

网络药理学从整体角度描述生物系统、药物和疾病之间复杂的相互作用<sup>[9-11]</sup>, 已被广泛应用于中药的潜在活性成分及其作用靶点预测、机制研究、药物开发、药效研究等过程, 是开发创新药物的重要方法<sup>[12-14]</sup>。本文利用网络药理学方法, 筛选三七-白及药对的活性成分, 并综合分析三七-白及药对作用靶点、相关的疾病和信号通路等, 探索三七-白及药对的药理作用机制, 进一步扩大药物使用范围, 为“老药新用”提供依据。

1 材料与方法

1.1 三七和白及化学成分的检索与收集

采用中药系统药理学 TCMSP 数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/index.php>)<sup>[15]</sup>, 分别以“三七”、“白及”作为关键词, 检索 2 味中药已知的所有化学成分, 以口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$ , 化合物类药性 (DL)  $\geq 0.18$  作为筛选标准, 获得三七和白及中符合筛选标准的化学成分信息, 将其作为活性成分。

1.2 三七和白及活性成分靶点信息的收集

通过 TCMSP 数据库查找与活性成分相关的作用靶点, 收集靶点蛋白信息。利用 Uniprot 数据库 (<http://www.uniprot.org/>)<sup>[16]</sup>, 将检索物种限定为“*Homo sapiens*”, 对收集的靶点蛋白名称进行统一校正, 并获取靶点蛋白相对应的靶点基因。采用 Cytoscape 3.6.1 (<https://cytoscape.org>) 软件<sup>[17]</sup>, 以三七、白及、活性成分及靶点信息为基础, 构建“药物-活性成分-靶点”网络图。

1.3 靶点基因相关疾病的获取

将靶点基因导入毒性与基因比较 CTD 数据库 (<http://ctdbase.org>)<sup>[18]</sup>, 富集分析这些基因相关的疾病, 以校正  $P < 0.01$  作为显著性标准, 得到三七-白及药对靶点基因相关的疾病信息。

1.4 靶点蛋白相互作用网络构建和分析

利用蛋白相互作用网络 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 构建靶点蛋白之间相互作用网络<sup>[19]</sup>。将三七、白及相关的靶点蛋白导入 STRING 数据库, 将研究物种设置为“*Homo sapiens*”, 最低互作分值设置成最高可信 (HC)  $\geq 0.9$ , 删除与其他蛋白无相互作用的节点, 获得蛋白相互作用关系网络图, 将互作网络数据导入 Cytoscape 软件, 并用 cytoHubba 插件对网络进行分析, 计算节点的度 (degree), 筛选 degree 排名前 5 的节点蛋白, 并将其作为核心蛋白。

1.5 靶点基因 GO 生物学过程与 KEGG 通路富集分析

将靶点基因导入生物学信息注释及可视化 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home>).

jsp)<sup>[20]</sup> 进行基因本体论(GO)富集分析及京都基因与基因百科全书(KEGG)通路富集分析,以基因在某条通路富集结果的可信度(Q)<0.05 作为显著性标准,分析靶点基因参与的生物学过程及信号通路。

## 2 研究结果

### 2.1 三七-白及药对的活性成分

通过 TCMSP 数据库共收集到 119 个三七化学成分,36 个白及化学成分,依据口服生物利用度(OB)≥30%,化合物类药性(DL)≥0.18 进行筛选,共得到 17 个活性成分,其中,三七有 8 个,白及有 9 个。三七和白及活性成分,如表 1 所示。

表 1 三七和白及活性成分  
Tab.1 Active ingredients in *PanaxNotoginseng* and *Bletillastrinata*

分子 ID	名称	OB/%	DL	药物
MOL001494	Mandenol	42.00	0.19	三七
MOL001792	DFV	32.76	0.18	三七
MOL002879	Diop	43.59	0.39	三七
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	三七
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	三七
MOL005344	ginsenoside rh2	36.32	0.56	三七
MOL007475	ginsenoside f2	36.43	0.25	三七
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	三七
MOL005755	1-(4-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-2,7-diol	54.18	0.55	白及
MOL005756	2,3,4,7-tetramethoxyphenanthrene	39.09	0.29	白及
MOL005759	2,7-dihydroxy-4-methoxyphenanthrene-2,7-O-diglucoside	30.22	0.74	白及
MOL005761	3-(p-hydroxybenzyl)-4-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	37.98	0.55	白及
MOL005766	3,7-dihydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrene-3-O-glucoside	31.46	0.78	白及
MOL005768	4,7-dihydroxy-1-p-hydroxybenzyl-2-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	30.54	0.55	白及
MOL005770	bletlol A	54.43	0.55	白及
MOL005773	blespirol	43.74	0.86	白及
MOL005776	1-(2,7-dihydroxy-4-methoxy-1-phenanthryl)-4-methoxyphenanthrene-2,7-diol	35.22	0.67	白及

### 2.2 作用靶点信息及药物-活性成分-靶点网络图

筛选得到的 17 个活性成分中,三七活性成分 MOL007475 和白及活性成分 MOL005776 未检索到相关作用靶点;15 个活性成分共获得 193 个靶点蛋白,三七活性成分靶点有 184 个,白及活性成分靶点有 27 个;2 味药物共同作用靶点有 18 个,分别为 AR,DPP4,EGFR,ESR1,PRKACA,PPARG,KC-NH2,PTGS1,PTGS2,RXRA,SCN5A,F2,PRSS1,NOS3,NCOA2, TOP2A,F7,PPARD. 三七-白及药对既有不同作用靶点,又有共同作用靶点,提示三七和白及在用药过程中存在一定的协同或拮抗作用。

将三七、白及 2 味药物和 15 个活性成分及 193 个靶点蛋白导入 Cytoscape 软件,得到药物-活性成分-靶点网络关系图,如图 1 所示. 图 1 中:网路共包含 210 个节点和 336 条边;红色六边形分别代表三七和白及;粉色圆形代表三七的活性成分;橙色圆形代表白及的活性成分;绿色菱形代表作用靶点;连接线代表相互关系. 经 Cytoscape 软件分析,槲皮素(quercetin)作用靶点有 150 个,数量最多,其次为β-谷甾醇(beta-sitosteroll)37 个和豆甾醇(stigmasterol)31 个. 从作用靶点角度分析,PTGS2 相互作用活性成分数目最多,有 12 个,PTGS1 相互作用活性成份有 9 个,SCN5A 有 8 个. 结果表明:前述活性成分和靶点蛋白在三七-白及药对疾病治疗过程中发挥重要作用,活性成分与靶点蛋白间复杂的相互作用关系体现了中药在应用中“多组分-多靶点”综合调节的特点。

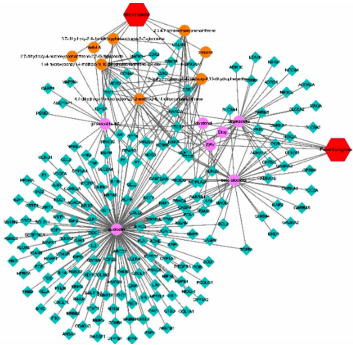


图 1 药物-活性成分-靶点网络关系图  
Fig.1 Drug-active ingredient-target network

2.3 靶点基因与相关疾病分析

将 193 个靶点基因导入 CTD 数据库,富集相关疾病,得到与靶点基因相关的疾病共有 35 类,前 10 类靶点基因相关疾病的富集,如表 2 所示.由表 2 可知:与癌症相关的疾病有 124 种,涉及 139 个靶点基因;其次为神经系统疾病,有 83 种,涉及 116 个靶点基因;心血管疾病有 70 种,涉及 120 个靶点基因,说明三七-白及药对可用于癌症、神经系统疾病、心血管疾病等的治疗.

表 2 前 10 类靶点基因相关疾病的富集

Tab. 2 Enrichment of target gene related diseases (top 10)

序号	疾病类型	疾病种类	基因数	基因
1	Cancer	124	139	ABCG2, ACACA, ACHE, ADCYAP1, ADH1C, ADRA1A, ADRB1, ADRB2, AHR, AKR1B1, AKT1, ALOX5, AR, BAX, BCL2, BCL2L1, BIRC5, CASP8, CASP9, CAV1
2	Nervous system disease	83	116	ABCG2, ACHE, ADCYAP1, ADH1C, ADRA1B, ADRA2A, ADRB2, AHR, AKT1, ALOX5, AR, BAX, BCL2, BCL2L1, CALM1, CASP1, CASP3, CASP8, CASP9, CAV1
3	Cardiovascular disease	70	120	ACACA, ADCYAP1, ADRA1B, ADRA2A, ADRB1, ADRB2, AHR, AKT1, ALOX5, AR, BAX, BCL2, BCL2L1, CALM1, CASP1, CASP3, CASP8, CASP9, CAV1, CCL2
4	Digestive system disease	59	128	ABCG2, ACACA, ACHE, ADCYAP1, ADRA1A, ADRA1B, ADRB1, ADRB2, AHR, AKR1B1, AKT1, ALOX5, AR, BAX, BCL2, BCL2L1, BIRC5, CASP1, CASP3, CASP8
5	Urogenital disease (female)	50	119	ACHE, ADCYAP1, ADRA1B, AHR, AKR1B1, AKT1, ALOX5, AR, BAX, BCL2, BIRC5, CASP1, CASP8, CAV1, CCL2, CCNB1, CCND1, CDKN1A, CDKN2A, CHRM2
6	Pathology (process)	43	116	ABCG2, ACHE, ADH1C, ADRA1B, ADRA2A, ADRB1, ADRB2, AHR, AKT1, ALOX5, AR, BAX, BCL2, BCL2L1, CALM1, CASP1, CASP3, CASP8, CASP9, CAV1
7	Urogenital disease (male)	41	111	ACHE, ADCYAP1, ADRA1B, ADRB2, AHR, AKT1, ALOX5, AR, BAX, BCL2, BCL2L1, BIRC5, CASP1, CASP3, CASP8, CASP9, CAV1, CCL2, CCND1, CDKN1A
8	Immune system disease	40	91	ABCG2, ACPP, ADRB2, AHR, AKT1, ALOX5, BAX, BCL2, BCL2L1, BIRC5, CASP1, CASP8, CAV1, CCL2, CCND1, CD40LG, CDKN1A, CDKN2A, CHEK2, CHRM2
9	Signs and symptoms	38	96	ACHE, ADCYAP1, ADRA1B, ADRB1, ADRB2, AHR, AKT1, ALOX5, BCL2, BCL2L1, CALM1, CASP1, CASP3, CASP8, CASP9, CAV1, CCL2, CCNA2, CHRM1, CHRM2
10	Metabolic disease	35	93	ABCG2, ACACA, ACHE, ADRA1A, ADRB1, ADRB2, AHR, AKT1, AR, BAX, BCL2, BCL2L1, CASP1, CASP3, CASP8, CAV1, CCL2, CD40LG, CHEK2, CHRM2

注:每个疾病分类仅列出前 20 位的基因.

2.4 蛋白相互作用网络构建与核心蛋白获取

通过 STRING 数据库及 Cytoscape 软件分析,得到靶点蛋白相互作用网络,如图 2 所示.图 2 中:网络共包括 167 个节点和 677 条边;节点的大小表示 degree 值的大小,节点越大,对应的 degree 值越大,degree 排名前 5 位的节点蛋白为 AKT1(35),MAPK1(34),c-Jun(34),P53(33),TNF(31),说明这些节点蛋白在相互作用网络中发挥关键作用,将其作为核心蛋白.

2.5 靶点基因 GO 生物学过程及 KEGG 通路富集结果

采用 DAVID 数据库对靶点基因进行富集分析,GO 富集结果显示,靶点基因显著富集到 91 条生物学过程中,主要涉及药物反应(response to drug)、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、转录的正调控(positive regulation of transcription)、衰老(aging)、细胞增殖的正调控(positive regulation of cell proliferation)等.前 10 条靶点基因生物学过程,如图 3 所示.图 3 中:以  $Q<0.05$  作为显著性标准, $Q$  越小越显著,气泡颜色越偏向红色,反之越偏向绿色;各条目相关基因数越多,气泡越大,反之越小.KEGG 通路

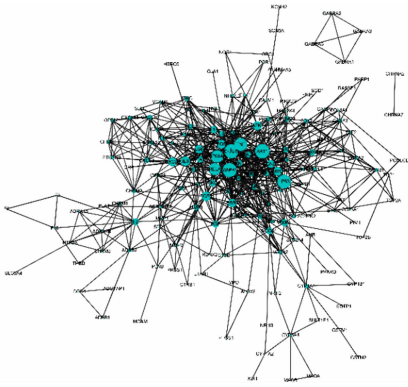


图 2 蛋白相互作用网络  
Fig.2 Protein interaction network

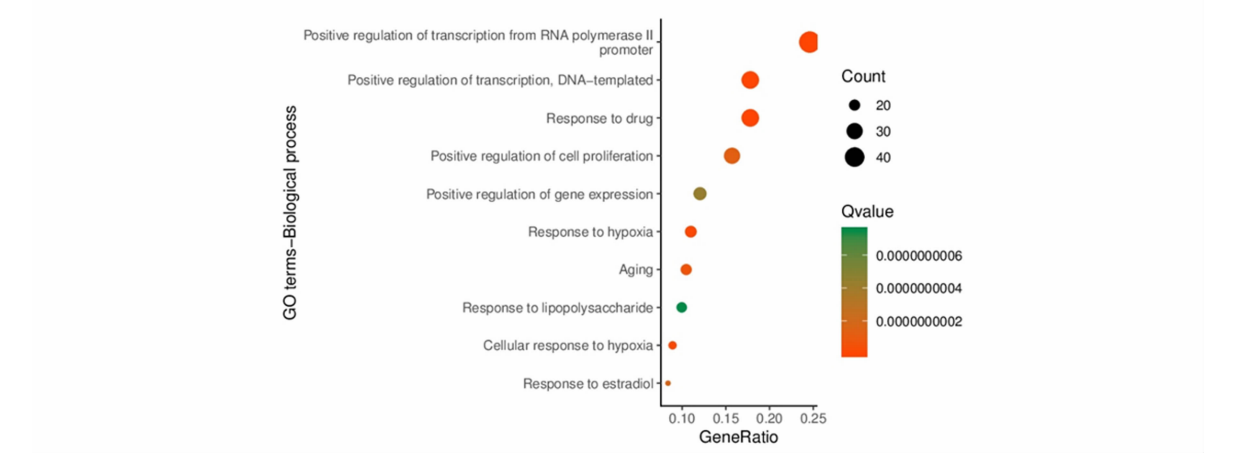


图 3 前 10 条靶点基因生物学过程富集

Fig. 3 Biological process enrichment results of top 10 target genes

富集结果显示,靶点基因在 66 条通路显著性富集,主要包括癌症通路(pathways in cancer)、乙型肝炎(hepatitis B)、膀胱癌(bladder cancer)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)等,前 10 条靶点基因 KEGG 通路富集,如表 3 所示。

表 3 前 10 条靶点基因 KEGG 通路富集

Tab. 3 KEGG pathway analysis of (top 10) target genes

条目	数量	基因	Q
hsa05200:Pathways in cancer	53	<i>E2F1, E2F2, PPARG, PTGS2, MMP9, PPARG, PTEN, MMP2, TGFB1, MMP1, AKT1, FOS, CASP3, CDKN2A, CASP9, CASP8, PRKACA, NOS2, MYC, CHUK</i>	$1.71 \times 10^{22}$
hsa05161:Hepatitis B	34	<i>E2F1, E2F2, TNF, MMP9, CXCL8, NFKBIA, ELK1, PTEN, TGFB1, AKT1, FOS, CASP3, CASP9, BCL2, CASP8, CCNA2, MYC, CHUK, PRKCA, PIK3CG</i>	$1.20 \times 10^{20}$
hsa05219:Bladder cancer	18	<i>E2F1, EGFR, E2F2, ERBB2, MMP9, TP53, CXCL8, RAF1, MMP2, MMP1, MAPK1, CDKN1A, CCND1, CDKN2A, RASSF1, VEGFA, EGF, MYC</i>	$1.76 \times 10^{14}$
hsa05215:Prostate cancer	23	<i>E2F1, PIK3CG, EGFR, E2F2, AR, HSP90AA1, ERBB2, RELA, TP53, RAF1, NFKBIA, PTEN, CDK2, AKT1, MAPK1, CCND1, CDKN1A, CASP9, BCL2, GSK3B</i>	$6.76 \times 10^{14}$
hsa04668:TNF signaling pathway	24	<i>PIK3CG, ICAM1, IL6, TNF, CCL2, PTGS2, MMP9, RELA, CXCL2, MAP2K4, NFKBIA, MMP3, CXCL10, AKT1, VCAM1, MAPK1, FOS, CASP3, JUN, MAPK14</i>	$4.22 \times 10^{13}$
hsa05212:Pancreatic cancer	19	<i>E2F1, PIK3CG, EGFR, E2F2, ERBB2, RELA, TP53, RAF1, BCL2L1, STAT1, TGFB1, AKT1, MAPK1, CCND1, CDKN2A, CASP9, VEGFA, EGF, CHUK</i>	$8.03 \times 10^{12}$
hsa05142:Chagas disease(American trypanosomiasis)	22	<i>PIK3CG, IL6, TNF, CCL2, RELA, MAP2K4, CXCL8, NFKBIA, IL10, TGFB1, AKT1, MAPK1, FOS, JUN, MAPK14, CASP8, IFNG, SERPINE1, IL1B, NOS2</i>	$3.99 \times 10^{11}$
hsa04066:HIF-1 signaling pathway	21	<i>PRKCA, EGFR, PIK3CG, IL6, ERBB2, RELA, HK2, PRKCB, AKT1, MAPK1, CDKN1A, HIF1A, BCL2, HMOX1, IFNG, SERPINE1, VEGFA, NOS3, NOS2, EGF</i>	$9.05 \times 10^{11}$
hsa05223:Non-small cell lung cancer	17	<i>PRKCA, PIK3CG, EGFR, E2F1, E2F2, ERBB2, RXRA, TP53, RAF1, PRKCB, AKT1, MAPK1, CCND1, CDKN2A, CASP9, RASSF1, EGF</i>	$1.61 \times 10^{10}$
hsa05205:Proteoglycans in cancer	27	<i>CAV1, TNF, ERBB3, ERBB2, MMP9, ELK1, MMP2, TGFB1, AKT1, CASP3, PRKACA, MYC, PIK3CG, EGFR, PRKCA, TP53, ESR1, RAF1, IGF2, PRKCB</i>	$1.6 \times 10^9$

注: 每条通路富集条目仅列出前 20 位的基因。

由富集到癌症通路的靶点基因数目最多,有 53 个。靶点基因与癌症通路,如图 4 所示。图 4 中:红色节点表示富集于癌症通路上的靶点基因。由图 4 可知:该结果与前述靶点基因相关疾病中癌症数目最多的结果相符,提示三七-白及药对在癌症相关疾病的治疗中具有潜在优势,可作为今后实验研究和临床实践的重要方向。



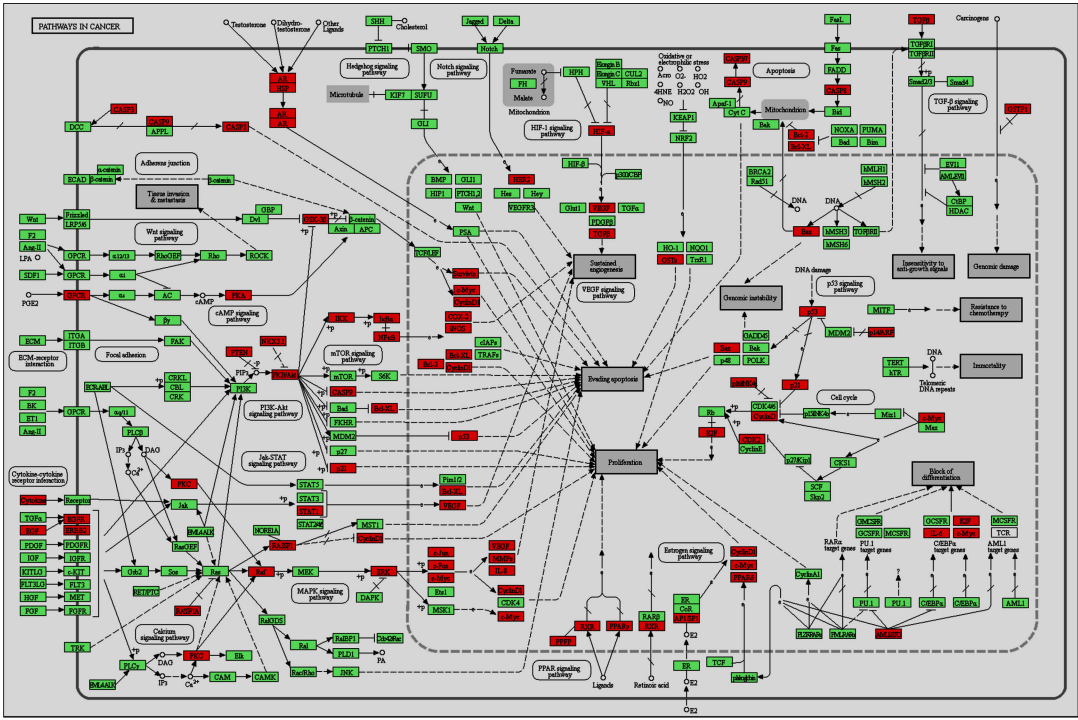


图 4 靶点基因与癌症通路  
Fig. 4 Target genes and pathways in cancer

3 讨论

中药在复杂疾病的治疗中考虑了疾病治疗的整体性,具有多组分、多靶点、多通路联合作用的特点<sup>[21]</sup>.采用网络药理学方法对三七-白及药对进行研究,共得到 17 个活性成分与 193 个作用靶点.通过药物-活性成分-靶点网络分析显示:槲皮素、β-谷甾醇和豆甾醇等为网络的重要节点.槲皮素具有抗氧化、清除自由基、抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节的作用<sup>[22-24]</sup>,可用于治疗肥胖、心血管疾病、糖尿病和癌症等疾病<sup>[25-27]</sup>.槲皮素通过上调 Bax 蛋白表达,调控 MAPK 信号通路,下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,从而诱导 A375SM 细胞凋亡,发挥抗黑色素瘤的作用<sup>[28]</sup>.β-谷甾醇具有广泛的抗癌药理活性,可下调 P13K/AKT/mTOR 信号通路蛋白的表达,诱导 SGC-7901 细胞发生自噬,从而抑制胃癌细胞的增殖并促进其凋亡,发挥抗胃癌作用<sup>[29]</sup>.实验研究发现,β-谷甾醇还能促进肝癌移植瘤 IFN-γ 表达并抑制 IL-6 表达,降低血清 VEGF 水平,发挥抗癌作用<sup>[30]</sup>.豆甾醇能够显著降低 COX-2 和 CSF-1 蛋白的表达,抑制 NF-κB 通路激活,改善硫酸右旋糖酐所致结肠炎,发挥抗炎活性<sup>[31]</sup>.豆甾醇可通过上调促凋亡蛋白 Bax 和 P53 表达,并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,诱导肝癌细胞凋亡<sup>[32]</sup>.网络中靶点蛋白 PTGS2, PTGS1,SCN5A 等可与多个活性成分相互作用,体现了三七-白及药对多组分、多靶点协调作用的特点.靶点基因-疾病网络分析发现,与 193 个靶点基因相关的疾病共有 35 类,主要涉及癌症、神经系统疾病、心血管疾病等,说明三七-白及药对在癌症、神经系统疾病、心血管疾病等的治疗中具有潜在药效作用.

根据蛋白相互作用网络分析,得到核心蛋白 AKT1,MAPK1,c-Jun,P53,TNF 等,在三七-白及药对药理作用过程中发挥关键作用.AKT1 为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与调节包括代谢、增殖、细胞存活、生长和血管生成等生物过程<sup>[33-34]</sup>,在胰岛素信号传导、血管生成和肿瘤形成等方面起着重要作用<sup>[35-36]</sup>.MAPK1 参与细胞增殖、分化、转录调控和发育等过程,与多种癌症的治疗密切相关,miR-329-3p 可直接抑制 MAPK1 表达,从而抑制宫颈癌发展<sup>[37]</sup>.研究发现,下调 lncRNA TDRG1 可促进 miR-326 的表达,从而降低 MAPK1 的表达水平,抑制宫颈癌细胞的增殖和侵袭<sup>[38]</sup>.c-Jun 是由原癌基因 JUN 编码的一种转录因子相关蛋白,研究表明,c-Jun 与肝癌、乳腺癌、结直肠癌等疾病的发生、发展和转移密切相关<sup>[39-40]</sup>.P53 是一种肿瘤抑制蛋白,可调节靶基因的表达,诱导细胞周期阻滞、凋亡、衰老、DNA 修复或代谢等过程,TP53 基因的突变普遍存在于各种癌症类型中<sup>[41-42]</sup>.TNF 是一种主要由巨噬

细胞分泌的多功能促炎细胞因子,参与调控多种生物学过程,包括细胞增殖、分化、凋亡、脂质代谢和凝血等,并与自身免疫性疾病、胰岛素抵抗和癌症等疾病密切相关<sup>[43-44]</sup>。

GO 富集分析结果显示,靶点基因显著富集在药物反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录正调控、转录正调控、衰老、细胞增殖正调控等生物学过程。三七总皂苷能一定程度透过血脑屏障进入脑内,调节帕金森患者脑中氨基酸质量浓度,发挥神经保护作用<sup>[45]</sup>。三七乙醇提取物可通过介导胰岛素/IGF-1 信号通路,增强应激抵抗,发挥抗衰老作用<sup>[46]</sup>。白及多糖能有效抑制 NADPH 氧化酶 4(NOX4)的上调,降低 Ang II 诱导的 toll 样受体 2(TLR2)过表达,发挥抗氧化应激和抗炎作用<sup>[47]</sup>。此外,三七总皂苷通过启动 PI3K/AKT/mTOR 通路和 PI3K/AKT/Bad 通路促进肝再生期肝细胞增殖,保护肝细胞免受肝部分切除术后诱导的凋亡,可作为一种促进肝脏再生能力和肝脏功能恢复的新途径<sup>[48]</sup>。KEGG 的通路富集主要涉及癌症通路、乙型肝炎、膀胱癌、TNF 信号通路、HIF-1 信号通路等,其中,显著富集到癌症通路上的靶点基因有 53 个,与前述结果靶点基因与癌症相关的疾病数目最多结果相符,另外,癌症通路 with mTOR 信号通路、PI3K/AKT 信号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 信号通路等多个信号通路的调控密切相关,说明癌症通路在三七-白及药对疾病治疗过程中的重要性。研究发现,三七总皂苷可显著降低 Hgf, Met, Notch3 等一系列促进肿瘤发生发展相关基因的表达,提高肿瘤抑制基因 Rxrg 的表达,调控 Met/miR-222 水平,发挥抗肺癌和其他类型癌症的作用<sup>[49]</sup>。白及提取物可通过调控 PI3K/AKT 信号通路、RIG-1-like 信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样信号通路以及 NF- $\kappa$ B 信号通路中的差异基因表达,进而发挥抗流感病毒作用<sup>[50]</sup>。体外实验发现,白及多糖可通过抑制肝细胞癌增殖,发挥抗肿瘤活性<sup>[51]</sup>。目前研究已证实的三七和白及有效成分所涉及的生物学过程和信号通路,与文中研究预测结果存在一致性,说明预测结果的可靠性,表明三七-白及药对在疾病治疗,尤其是癌症的治疗过程中具有潜在的优势,可以作为未来进一步研究的方向。

综上所述,利用网络药理学方法综合分析三七和白及的活性成分、作用靶点、相关疾病和信号通路等,为深入研究三七-白及药对的药理作用机制提供理论依据,但具体结果仍需进一步的基础实验及临床研究验证。

## 参考文献:

- [1] 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,2015.
- [2] 王国强. 全国中草药汇编[M]. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [3] XU Peng, LI Shasha, TIAN Ruimin, *et al.* Metabonomic analysis of the therapeutic effects of Chinese medicine sanqi oral solution on rats with exhaustive exercise[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 704. DOI:10.3389/fphar.2019.00704.
- [4] DONG Yan, DUAN Lian, CHEN Hengwen, *et al.* Network pharmacology-based prediction and verification of the targets and mechanism for panax notoginseng saponins against coronary heart disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 6503752. DOI:10.1155/2019/6503752.
- [5] HE Xirui, WANG Xiaoxiao, FANG Jiacheng, *et al.* Bletilla striata: Medicinal uses, phytochemistry and pharmacological activities[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 20-38. DOI:10.1016/j.jep.2016.11.026.
- [6] CHEN Ziyang, CHENG Lizeng, HE Yichen, *et al.* Extraction, characterization, utilization as wound dressing and drug delivery of Bletilla striata polysaccharide: A review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt B): 2076-2085. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.028.
- [7] 马世宏, 金玲, 揭蓬, 等. 白芨-丹皮酚包合物在化妆品中的应用研究[J]. *日用化学品科学*, 2009, 32(6): 30-33. DOI: 10.13222/j.cnki.dc.2009.06.007.
- [8] 王灯节, 狄留庆, 康安, 等. 白及多糖配伍对三七总皂苷中 10 种成分药动学的影响[J]. *中草药*, 2017, 48(4): 737-746. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2017.04.020.
- [9] NUESCH E, HAUSER W, BERNARDY K, *et al.* Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: Network meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 955-962. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-201249.
- [10] HAO Dacheng, XIAO Peigen. Network pharmacology: A rosetta stone for traditional Chinese medicine[J]. *Drug Dev Res*, 2014, 75(5): 299-312. DOI:10.1002/ddr.21214.
- [11] HOPKINS A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11):

- 682-690. DOI:10.1038/nchembio.118.
- [12] LI Shao,ZHANG Bo. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med,2013,11(2):110-120. DOI:10.1016/S1875-5364(13)60037-0.
- [13] YUAN Haidan,MA Qianqian,CUI Heying,*et al.* How can synergism of traditional medicines benefit from network pharmacology? [J]. Molecules,2017,22(7):1135. DOI:10.3390/molecules22071135.
- [14] BOEZIO B,AUDOUZE K,DUCROT P,*et al.* Network-based approaches in pharmacology[J]. Molecular Informatics,2017,36(10):1700048. DOI:10.1002/minf.201700048.
- [15] RU Jinlong,LI Peng,WANG Jinan,*et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform,2014,6:13. DOI:10.1186/1758-2946-6-13.
- [16] PUNDIR S,MARTIN M J,ODONOVAN C. Uniprot tools[J]. Curr Protoc Bioinformatics,2016,53:1. 29. 1-1. 29. 15. DOI:10.1002/0471250953.bi0129s53.
- [17] SU Gang,MORRIS J H,DEMCHAK B,*et al.* Biological network exploration with Cytoscape 3[J]. Curr Protoc Bioinformatics,2014,47:8. 13. 1-8. 13. 24. DOI:10.1002/0471250953.bi0813s47.
- [18] DAVIS A P,GRONDIN C J,JOHNSON R J,*et al.* The Comparative toxicogenomics database: Update 2019[J]. Nucleic Acids Res,2019,47(D1):D948-D954. DOI:10.1093/nar/gky868.
- [19] SZKLARCZYK D,MORRIS J H,COOK H,*et al.* The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. Nucleic Acids Res,2017,45(D1):D362-D368. DOI:10.1093/nar/gkw937.
- [20] HUANG Dawei,SHERMAN B T,LEMPICKI R A. Bioinformatics enrichment tools: Paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists[J]. Nucleic Acids Res,2009,37(1):1-13. DOI:10.1093/nar/gkn923.
- [21] LIU Ailin,DU Guanhua. Network pharmacology: New guidelines for drug discovery[J]. Yao Xue Xue Bao,2010,45(12):1472-1477. DOI:10.16438/j.0513-4870.2010.12.010.
- [22] D'ANDREA G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? [J]. Fitoterapia,2015,106:256-271. DOI:10.1016/j.fitote.2015.09.018.
- [23] KHAN F,IAZ K,MAQBOOL F,*et al.* Molecular targets underlying the anticancer effects of quercetin: An update[J]. Nutrients,2016,8(9):529. DOI:10.3390/nu8090529.
- [24] GUPTA A,BIRHMAN K,RAHEJA I,*et al.* Quercetin: A wonder bioflavonoid with therapeutic potential in disease management[J]. Asian Pacific Journal of Tropical Disease,2016,6(3):248-252. DOI:10.1016/S2222-1808(15)61024-6.
- [25] MUKHOPADHYAY P,PRAJAPATI A K. Quercetin in anti-diabetic research and strategies for improved quercetin bioavailability using polymer-based carriers-a review[J]. Rsc Advances,2015,5(118):97547-97562. DOI:10.1039/c5ra18896b.
- [26] KASHYAP D,MITTAL S,SAK K,*et al.* Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: Recent advances [J]. Tumour Biol,2016,37(10):12927-12939. DOI:10.1007/s13277-016-5184-x.
- [27] MASSI A,BORTOLINI O,RAGNO D,*et al.* Research progress in the modification of quercetin leading to anticancer agents[J]. Molecules,2017,22(8):1270. DOI:10.3390/molecules22081270.
- [28] KIM S H,YOO E S,WOO J S,*et al.* Antitumor and apoptotic effects of quercetin on human melanoma cells involving JNK/P38 MAPK signaling activation[J]. Eur J Pharmacol,2019,860:172568. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.172568.
- [29] 孙玉成,刘晓巍,片光哲. $\beta$ -谷甾醇诱导人胃癌细胞自噬与凋亡的作用及机制研究[J]. 中国医师杂志,2019,21(6):866-871. DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.06.015.
- [30] 林明珠,赵岩,蔡恩博,等. $\beta$ -谷甾醇对  $H_{22}$  荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用[J]. 中国公共卫生,2017,33(12):1797-1800. DOI:10.11847/zgggws2017-33-12-31.
- [31] FENG Simin,DAI Zhuqing,LIU Anna,*et al.* Beta-sitosterol and stigmasterol ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis in mice fed a high fat western-style diet[J]. Food Funct,2017,8(11):4179-4186. DOI:10.1039/c7fo00375g.
- [32] KIM Y S,LI X F,KANG K H,*et al.* Stigmasterol isolated from marine microalgae navicula incerta induces apoptosis in human hepatoma HepG2 cells[J]. BMB Rep,2014,47(8):433-438. DOI:10.5483/bmbrep.2014.47.8.153.
- [33] CHEN Liang,KANG Qiaohui,CHEN Ying,*et al.* Distinct roles of Akt1 in regulating proliferation, migration and



- invasion in HepG2 and HCT 116 cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2):737-744. DOI:10.3892/or.2013.2879.
- [34] BROLIH S, PARKS S K, VIAL V, *et al.* AKT1 restricts the invasive capacity of head and neck carcinoma cells harboring a constitutively active PI3 kinase activity[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):249. DOI:10.1186/s12885-018-4169-0.
- [35] LI Chiawei, XIA Weiya, LIM S O, *et al.* AKT1 Inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer through phosphorylation-dependent twist1 degradation[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6):1451-1462. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1941.
- [36] HUTCHINSON J N, JIN J, CARDIFF R D, *et al.* Activation of Akt-1 (PKB-alpha) can accelerate ErbB-2-mediated mammary tumorigenesis but suppresses tumor invasion[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(9):3171-3178. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-03-3465.
- [37] LI Wenfeng, LIANG Jingjing, ZHANG Zhechao, *et al.* MicroRNA-329-3p targets MAPK1 to suppress cell proliferation, migration and invasion in cervical cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5):2743-2750. DOI:10.3892/or.2017.5555.
- [38] JIANG Hui, LIANG Min, JIANG Yangqiong, *et al.* The lncRNA TDRG1 promotes cell proliferation, migration and invasion by targeting miR-326 to regulate MAPK1 expression in cervical cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:152. DOI:10.1186/s12935-019-0872-4.
- [39] CHEN Yan, ZHU Guoqing, LIU Ya, *et al.* O-GlcNAcylated c-Jun antagonizes ferroptosis via inhibiting GSH synthesis in liver cancer[J]. *Cellular signalling*, 2019, 63:1-11. DOI:10.1016/j.cellsig.2019.109384.
- [40] ZHANG Di, ZHOU Qian, HUANG Dandan, *et al.* ROS/JNK/c-Jun axis is involved in oridonin-induced caspase-dependent apoptosis in human colorectal cancer cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 513(3):594-601. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.04.011.
- [41] LEROY B, ANDERSON M, SOUSSI T. TP53 mutations in human cancer: Database reassessment and prospects for the next decade[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(6):672-688. DOI:10.1002/humu.22552.
- [42] BOUAOUN L, SONKIN D, ARDIN M, *et al.* TP53 variations in human cancers: New lessons from the IARC TP53 database and genomics data[J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(9):865-876. DOI:10.1002/humu.23035.
- [43] DEORA A, HEGDE S, LEE J, *et al.* Transmembrane TNF-dependent uptake of anti-TNF antibodies[J]. *MAbs*, 2017, 9(4):680-695. DOI:10.1080/19420862.2017.1304869.
- [44] VARFOLOMEEV E, VUCIC D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease[J]. *Cytokine*, 2018, 101:26-32. DOI:10.1016/j.cyt.2016.08.035.
- [45] 李新悦, 吴玉梅, 任静, 等. 基于 UPLC-MS/MS 联用微透析技术的三七总皂苷在帕金森病小鼠模型中的药动学和药效学研究[J]. *中草药*, 2019, 50(13):3119-3126. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2019.13.018.
- [46] JIN Siyi, LI Dangqing, LU Shan, *et al.* Ethanol extracts of *Panax notoginseng* increase lifespan and protect against oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* via the insulin/IGF-1 signaling pathway[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 58:218-226. DOI:10.1016/j.jff.2019.04.031.
- [47] YUE Long, WANG Wang, WANG Yan, *et al.* Bletilla striata polysaccharide inhibits angiotensin II-induced ROS and inflammation via NOX4 and TLR2 pathways[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 89:376-388. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2016.05.002.
- [48] ZHONG Hua, WU Hao, BAI He, *et al.* *Panax notoginseng* saponins promote liver regeneration through activation of the PI3K/AKT/mTOR cell proliferation pathway and upregulation of the AKT/Bad cell survival pathway in mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19:122. DOI:10.1186/s12906-019-2536-2.
- [49] DONG Yan, CHEN Hengwen, GAO Jialiang, *et al.* Bioactive ingredients in chinese herbal medicines that target non-coding rnas: Promising new choices for disease treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:515. DOI:10.3389/fphar.2019.00515.
- [50] 陈江, 张兵, 冯燕, 等. 白及提取物对流感病毒感染 MDCK 细胞基因表达的干预研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(5):481-492. DOI:10.16466/j.issn1005-5509.2019.05.022.
- [51] 陈思思, 吴蓓, 谭婷, 等. 白及多糖 BSP-1 的分离纯化、结构表征及抗肿瘤活性研究[J]. *中草药*, 2019, 50(8):1921-1926. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2019.08.022.