

基于网络药理学和分子对接研究半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡的作用机制

何金涛, 俞琦*

贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年1月18日; 录用日期: 2022年3月24日; 发布日期: 2022年3月31日

摘要

目的: 基于网络药理学和分子对接研究半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡的有效活性成分及分子机制。方法: 利用中药系统药理学数据库(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)检索半夏泻心汤组成药物有效成分及靶点; 利用Genecard数据库获取复发性口腔溃疡疾病靶点; 半夏泻心汤和复发性口腔溃疡靶点分别导入Venny2.1.0获得交集基因靶点, 将交集靶点导入STRING数据库构建半夏泻心汤-复发性口腔溃疡蛋白相互作用(PPI)网络; 利用Cytoscape3.9.2软件绘制前8核心靶点图, 分析半夏泻心汤-组成-有效成分-交集靶点-复发性口腔溃疡相互关系并进行可视化; 利用DAVID数据库分析基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集情况, 采用微生信绘制GO富集柱状图, 采用OmicShare Tools云工具绘制KEGG富集高级气泡图。利用分子对接技术对化合物和关键靶点的结合潜力进行验证。结果: 共筛选半夏泻心汤有效成分211个及组成药物共靶点230个, 复发性口腔溃疡疾病靶点4773个, 交集基因靶点196个; 交集靶点GO富集分析, 共获得899条GO注释($P < 0.01$), 其中693条与生物过程有关、67条与细胞组分有关, 139条与分子功能有关; KEGG通路分析, 共获得127条KEGG信号通路($P < 0.01$); 根据P值大小筛选GO前10、KEGG前20分别进行可视化。结论: 半夏泻心汤可能是通过有效成分11,13-Eicosadienoic acid、methyl ester、gadelaic acid、Chrysanthemaxanthin等作用于STAT3、AKT1、TP53等关键基因靶点, 参与细胞对药物的反应、RNA聚合酶II启动子转录的正调控、对乙醇的反应等生物过程, 经TNF信号通路、Toll样受体信号通路、HIF-1信号通路等主要通路发挥作用治疗复发性口腔溃疡疾病。

关键词

半夏泻心汤, 复发性口腔溃疡, 网络药理学, 分子对接

Study on the Mechanism of Banxia Xiexin Decoction in Treatment of Recurrent Oral Ulcers Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Jintao He, Qi Yu*

*通讯作者。

Abstract

Objective: To study the effective active ingredients and molecular mechanism of Banxia Xiexin Decoction in the treatment of recurrent oral ulcers based on network pharmacology and molecular docking. **Methods:** Use the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) to retrieve the active ingredients and targets of the constituent medicines of Banxia Xiexin Decoction; Use Genecard database to obtain disease targets for recurrent oral ulcers; Banxia Xiexin Decoction and recurrent oral ulcer targets were imported into Venny 2.1.0 to obtain the intersection gene targets, and the intersection targets were imported into the STRING database to construct the Banxia Xiexin Decoction-recurrent oral ulcer protein interaction (PPI) network; Use Cytoscape 3.9.2 software to draw the top 8 core target maps, analyze and visualize the relationship between Banxia Xiexin Decoction-composition-active ingredients-intersection target-recurrent oral ulcer; Use DAVID database to analyze gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Gene and Genome (KEGG) pathway enrichment, use Weishengxin to draw GO enrichment histogram and use OmicShare Tools cloud tool to draw KEGG enrichment high-level bubble charts. Molecular docking technology was used to verify the binding potential of compounds to key targets. **Results:** A total of 211 active ingredients of Banxia Xiexin Decoction and 230 drug targets, 4773 targets for recurrent oral ulcer disease, and 196 intersecting gene targets were screened; A total of 899 GO annotations were obtained by GO enrichment analysis of intersection targets ($P < 0.01$), among which 693 were related to biological processes, 67 were related to cellular components, and 139 were related to molecular functions; By KEGG pathway analysis, a total of 127 KEGG signaling pathways were obtained ($P < 0.01$); According to the size of the P value, the top 10 GO and the top 20 KEGG were screened for visualization. **Conclusion:** Banxia Xiexin Decoction may act on key gene targets such as STAT3, AKT1 and TP53 through the active ingredients 11,13-Eicosadienoic acid, methyl ester, gadelaidic acid, chrysanthemaxanthin etc., participate in cell reaction to drugs, positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription, reaction to ethanol and other biological processes, and treat recurrent oral ulcer disease through TNF signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, and other major pathways.

Keywords

Banxia Xiexin Decoction, Recurrent Oral Ulcers, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcer, ROU)是临床常见的口腔黏膜病,属于慢性炎症性口腔疾病,以反复发作、单发或多发溃疡伴疼痛为特征,发病机制尚未清楚[1]。ROU以10~30岁女性为主,呈自限性规律好转,但疼痛对饮食和言语的影响给患者生活带来了极大的痛苦,复发性也造成了严重的心理负担,

目前其治疗原则主要是减少疼痛和复发率, 药物包括抗生素、激素、镇痛药、贴片、漱口水、激光及中药等[2]。研究表明, 成纤维细胞增殖是促 ROU 的重要因素, 而运用部分中药有效成分则可以有效限制成纤维细胞增殖, 并通过抑制 NF- κ B、炎症及磷酸化 AKT 表达等促进口腔溃疡的愈合[3]。中医药在治疗 ROU 上采取辨证分型, 用经方、验方、外用方等治疗不仅获得了独特的效果, 而且耐药性小、复发率低、副作用少[4]。

经典方剂半夏泻心汤原方出自汉代张仲景的《伤寒论》, 原文组成为“半夏(洗)半升, 黄芩、干姜、人参、甘草(炙)各三两, 黄连一两, 大枣(擘)十二枚。”是辛开苦降的代表方剂, 主治脾胃寒热错杂之痞证, 半夏消痞散结, 黄连、黄芩苦寒泻热燥湿, 干姜散寒温中, 人参、大枣温中补气, 甘草为使调和诸药, 合理配伍发挥辛开苦降, 寒热并调之功[5]。雷雪莉认为本方病机主要为脾胃升降失司, 中焦寒热错杂, 临床辨证可应用于治疗慢性胃炎、消化性溃疡、消渴病、反流性食管炎、肝炎、胆囊炎、咳嗽、复发性口腔溃疡等多种疾病[6]。项凤梅认为 ROU 病机属于中焦脾胃功能失常, 火邪上炎, 契合半夏泻心汤病机, 故用于治疗 ROU 并取得满意效果[7]。

半夏泻心汤有效成分复杂, 目前对于其治疗 ROU 的作用机制尚未探明。因此, 本研究借助网络药理学技术对半夏泻心汤治疗 ROU 的有效化学成分、靶点、通路及分子机制进行分析验证, 以期在半夏泻心汤在临床上防治 ROU 提供一定的理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 筛选半夏泻心汤化学成分及靶点

半夏泻心汤组成药物的化学成分在中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)搜索获取, 筛选条件以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为标准[8], 获得半夏泻心汤的有效活性成分及靶点。

2.2. 复发性口腔溃疡疾病相关靶点的筛选

利用 Genecard (<https://www.genecards.org>)数据库以“口腔溃疡”和“口疮”疾病为检索关键词, 去掉重复值, 获取复发性口腔溃疡的相关靶点。

2.3. 构建半夏泻心汤 - 复发性口腔溃疡蛋白相互作用(PPI)网络

运用 Venny2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)导入半夏泻心汤和复发性口腔溃疡靶点交集信息绘制韦恩图。将药物与疾病交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>), 选择物种“Homo sapiens”, 设置 medium confidence ≥ 0.900 , 隐藏游离基因靶点, 获取 PPI 共靶点网络。利用 Cytoscape3.9.2 软件选择 degree 值前 8 为核心靶点, 选择 Tools 工具对半夏泻心汤 - 组成 - 有效成分 - 靶点 - 复发性口腔溃疡相互关系进行分析可视化。

2.4. GO 富集分析与 KEGG 通路预测

利用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库导入半夏泻心汤 - 复发性口腔溃疡交集靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 设置(Homo sapiens), $P < 0.01$ 。GO 数据导入微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)依照 P 值从小到大顺序筛选前 10 进行柱状图可视化分析, KEGG 数据导入 OmicShare Tools 云工具(<https://www.omicshare.com/tools/>)依照 P 值从小到大顺序筛选前 20 进行高级气泡图可视化分析。

2.5. 化合物与潜在靶点分子对接

基于半夏泻心汤-复发性口腔溃疡蛋白相互作用网络分析结果选取排名前几的蛋白与化合物进行分子对接。半夏泻心汤有效化合物通 TCMSP、PubChem 进行下载, 靶点 STAT3 (ID: 6NJS)、AKT1 (ID: 3CQU)、TP53 (ID: 1KZY)、MAPK3 (ID: 6GES) 的晶体结构下载于 RCSB PDB (<http://www.rcsb.org/>) 数据库。利用 SYBYL-X 2.0 软件将化合物能量最小化, 使用“Dock Ligand”将 STAT3、AKT1、TP53 和 MAPK3 的晶体结构进行对接, 通过加氢、修复侧链、选择自动处理寻找活性位点等操作取得化合物和潜在靶点之间的分子对接, 并进行可视化。

3. 结果

3.1. 半夏泻心汤主要有效成分及半夏泻心汤-复发性口腔溃疡相关靶点分析

通过 TCMSP 数据库检索半夏泻心汤组成(半夏、黄芩、干姜、人参、甘草、黄连、大枣), 设定 OB 与 DL 值分别获得有效成分 13、36、5、22、92、14、29 个, 获得各自对应基因靶点 127、338、37、190、1247、229、344 个, 去除重复项, 共获取 190 个有效成分、靶点 230 个。检索 GeneCards 数据库获得复发性口腔溃疡疾病相关靶点 4773 个, 将疾病靶点与 230 个中药靶点取交集得到 196 个共靶点。见图 1。

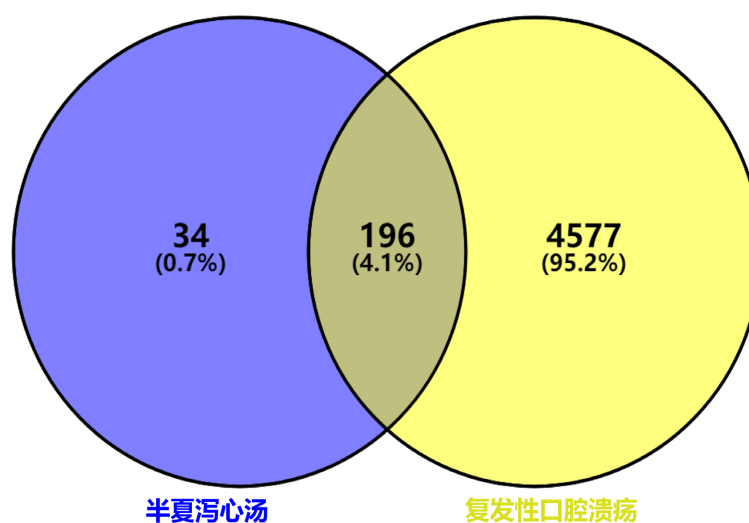


Figure 1. Target Venn diagram of Banxia Xiexin Decoction-ROU
图 1. 半夏泻心汤-复发性口腔溃疡靶点韦恩图

3.2. 构建 PPI 网络

将 196 个交集靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 构建, 网络拓扑分析获得 196 个节点, 776 条边。见图 2。采用 Cytoscape 软件 Tools 工具根据 degree 数值大小排列, 筛选前 8 个 (JUN, STAT3, AKT1, TP53, MAPK3, RELA, MAPK1, TNF) 为关键核心靶点, 经拓扑分析获得 8 个节点, 28 条边, 依据 degree 从大到小次序, 颜色由深逐渐变浅, 图形由大逐渐变小。见图 3。

3.3. 构建半夏泻心汤-组成-活性成分-靶点-复发性口腔溃疡关系网络

将半夏泻心汤、7 味组方中药、211 个中药活性成分、196 个交集靶点、复发性口腔溃疡导入 Cytoscape 进行关系分析并可视化。见图 4。构建半夏泻心汤-组成-主要活性成分-前 8 关键核心靶点-复发性口腔溃疡网络分析。见图 5。关键靶点 degree 值及与中药成分关系见表 1。

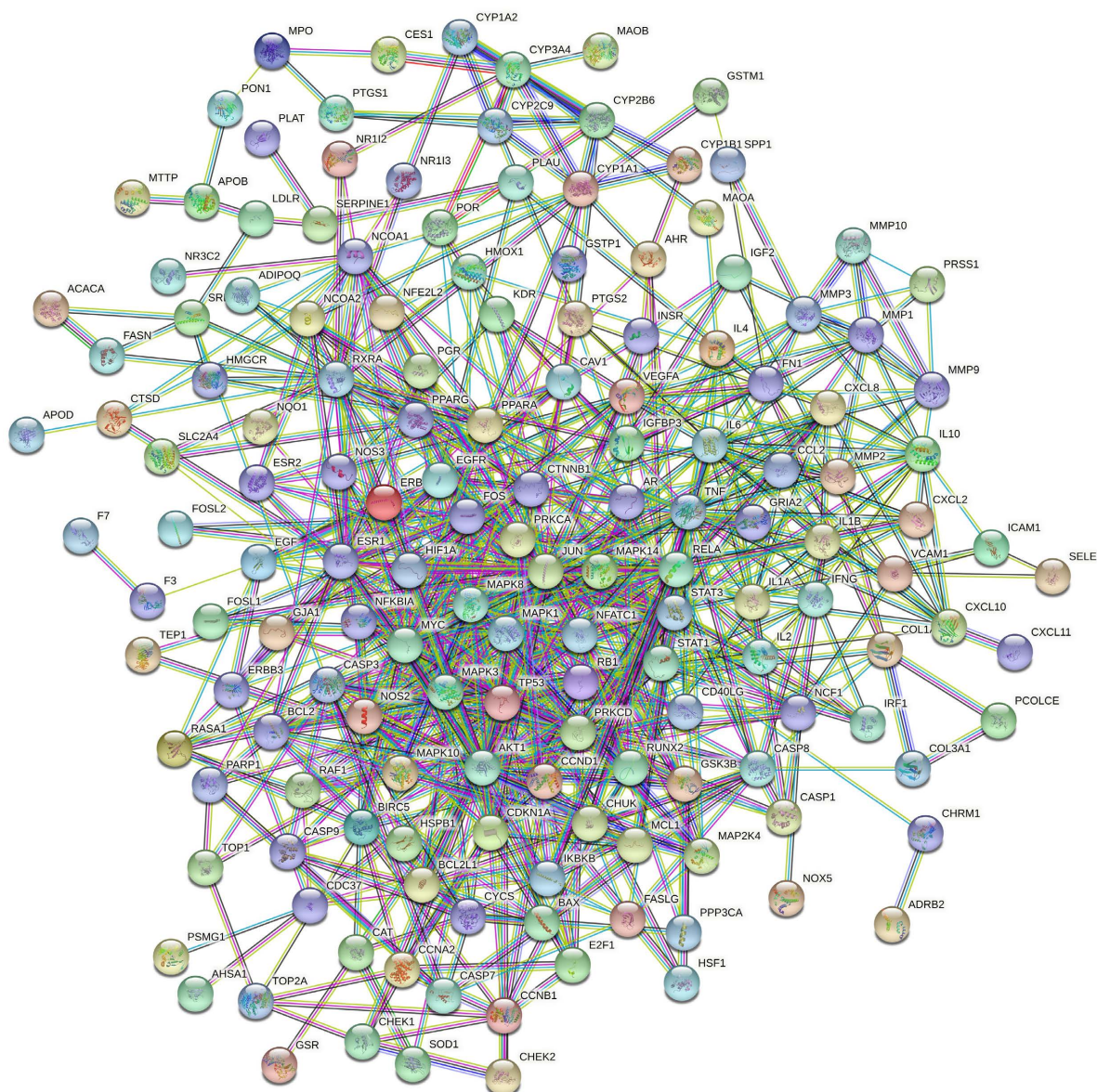


Figure 2. Banxia Xiexin Decoction-ROU PPI Network
图 2. 半夏泻心汤 - 复发性口腔溃疡 PPI 网络

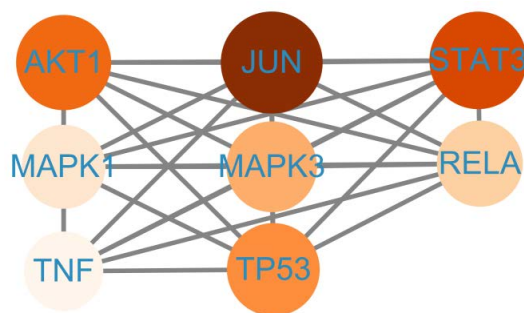


Figure 3. Top 8 key gene targets
图 3. 前 8 关键基因靶点

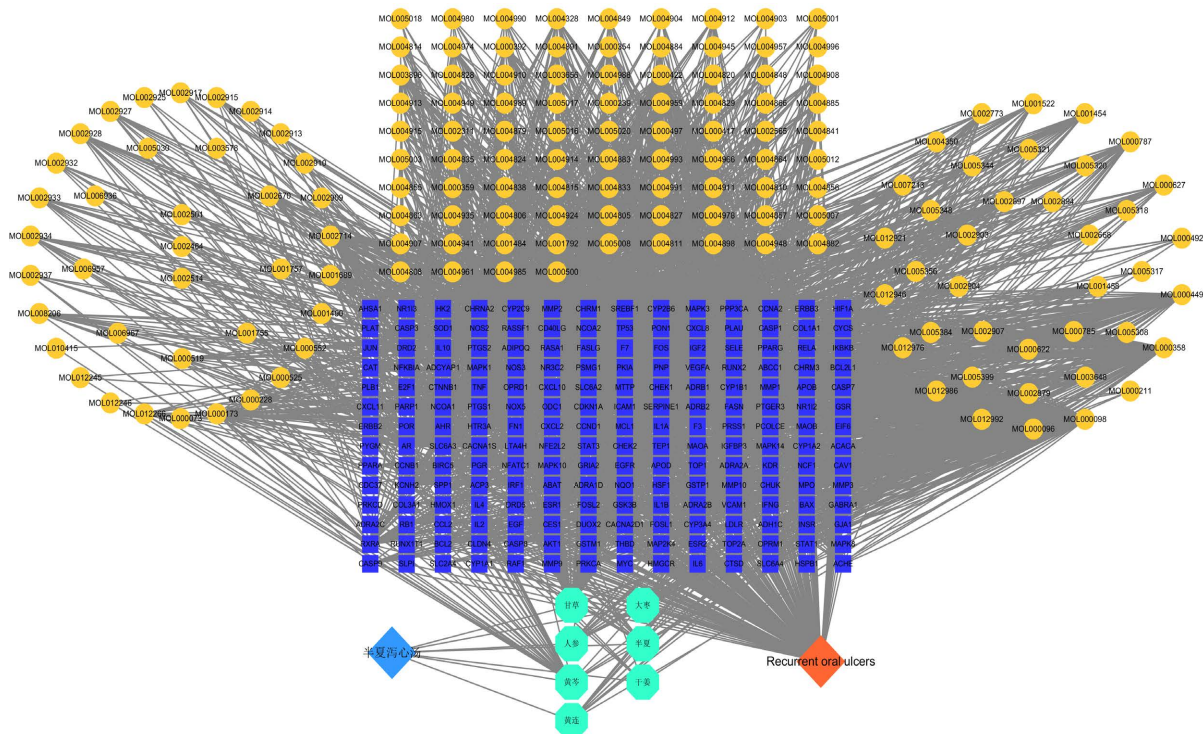


Figure 4. Banxia Xiexin Decoction-composition-active ingredients-target-ROU relationship network
图 4. 半夏泻心汤 - 组成-活性成分 - 靶点 - 复发性口腔溃疡关系网络

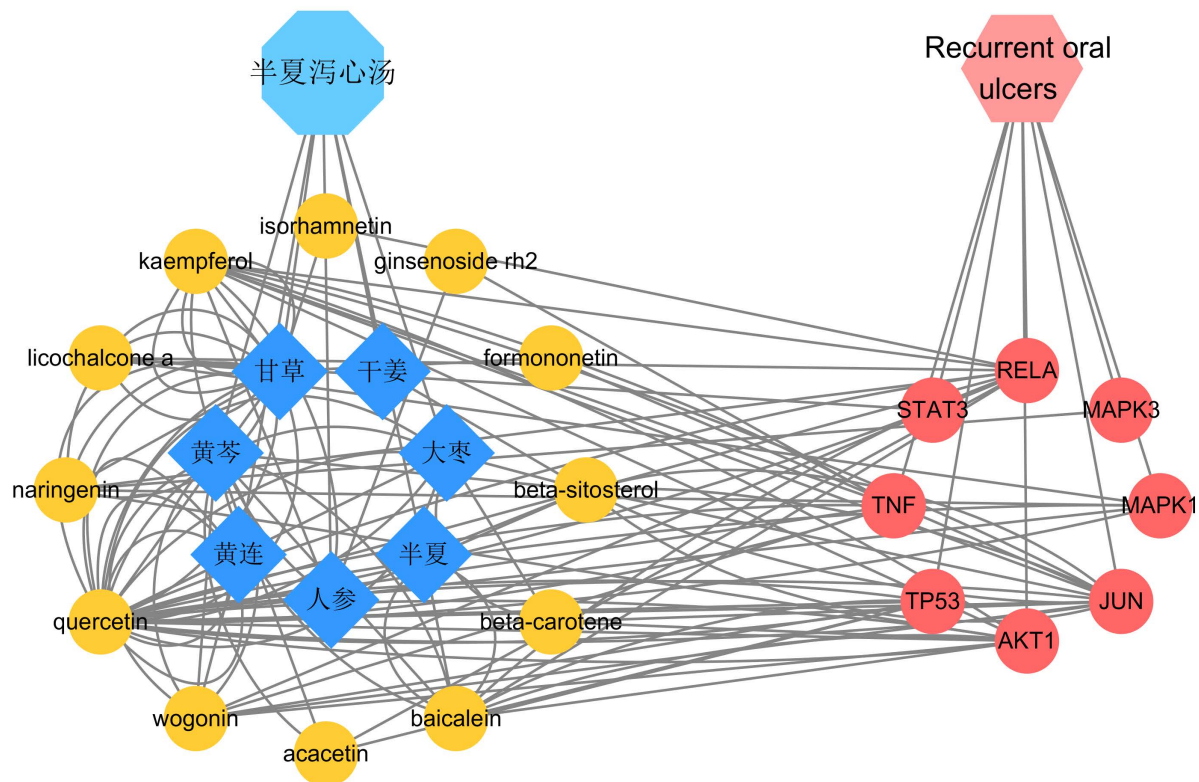


Figure 5. Banxia Xiexin Decoction-composition-main components-top 8 key targets-ROU relationship network
图 5. 半夏泻心汤 - 组成 - 主要成分 - 前 8 关键靶点 - 复发性口腔溃疡关系网络

Table 1. Correlation analysis between the composition and active components of Banxia Xiexin Decoction and the top 8 key gene targets of Degree**表 1.** 半夏泻心汤组成及活性成分与 Degree 前 8 关键基因靶点的相关分析

靶点	Degree	活性成分	ID	中药
JUN	46	beta-sitosterol	MOL000358	半夏、黄芩、干姜、人参、大枣
JUN	46	wogonin	MOL000173	黄连
JUN	46	kaempferol	MOL000422	人参、甘草
JUN	46	formononetin	MOL000392	甘草
JUN	46	quercetin	MOL000098	甘草、黄连、大枣
JUN	46	beta-carotene	MOL002773	大枣
STAT3	40	licochalcone a	MOL000497	甘草
AKT1	39	baicalein	MOL002714	半夏、黄芩
AKT1	39	wogonin	MOL000173	黄芩
AKT1	39	kaempferol	MOL000422	人参、甘草
AKT1	39	naringenin	MOL004328	甘草
AKT1	39	quercetin	MOL000098	甘草、黄连、大枣
AKT1	39	beta-carotene	MOL002773	大枣
TP53	38	baicalein	MOL002714	半夏、黄芩
TP53	38	acacetin	MOL001689	黄芩
TP53	38	wogonin	MOL000173	黄芩
TP53	38	quercetin	MOL000098	甘草、黄连、大枣
MAPK3	37	naringenin	MOL004328	甘草
RELA	35	baicalein	MOL002714	半夏、黄芩
RELA	35	acacetin	MOL001689	黄芩
RELA	35	wogonin	MOL000173	黄芩
RELA	35	kaempferol	MOL000422	甘草
RELA	35	isorhamnetin	MOL000354	甘草
RELA	35	naringenin	MOL004328	甘草
RELA	35	licochalcone a	MOL000497	甘草
RELA	35	quercetin	MOL000098	甘草、黄连、大枣
MAPK1	34	naringenin	MOL004328	甘草
MAPK1	34	licochalcone a	MOL000497	甘草
MAPK1	34	quercetin	MOL000098	甘草、黄连、大枣
TNF	32	wogonin	MOL000173	黄芩
TNF	32	kaempferol	MOL000422	人参、甘草
TNF	32	ginsenoside rh2	MOL005344	人参
TNF	32	quercetin	MOL000098	甘草、黄连、大枣

3.4. GO 富集分析

将 196 个交集靶点导入 DAVID 数据库, 设置 $P < 0.01$ 共获得 195 个靶点的 899 条 GO 注释, 其中 693 条与生物过程(Biological process, BP)有关、67 条与细胞组分(Cellular component, CC)有关, 139 条与分子功能(Molecular function, MF)有关。结果显示, 半夏泻心汤对复发性口腔溃疡的作用主要富集在对药物的反应(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)、对乙醇的反应(response to ethanol)、老化(aging)、转录的正调控, DNA 模板化(positive regulation of transcription, DNA-templated)、对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、对雌二醇的反应(response to estradiol)、对缺氧的反应(response to hypoxia)、基因表达的正调控(positive regulation of gene expression)、对有毒物质的反应(response to toxic substance)等生物过程方面并与细胞外间隙(extracellular space)、胞质溶胶(cytosol)、膜筏(membrane raft)等细胞组分以及酶结合(enzyme binding)、蛋白质结合(protein binding)、药物结合(drug binding)等分子功能密切相关。按 P 值大小顺序筛选前 10 个 GO 富集靶点。见图 6。

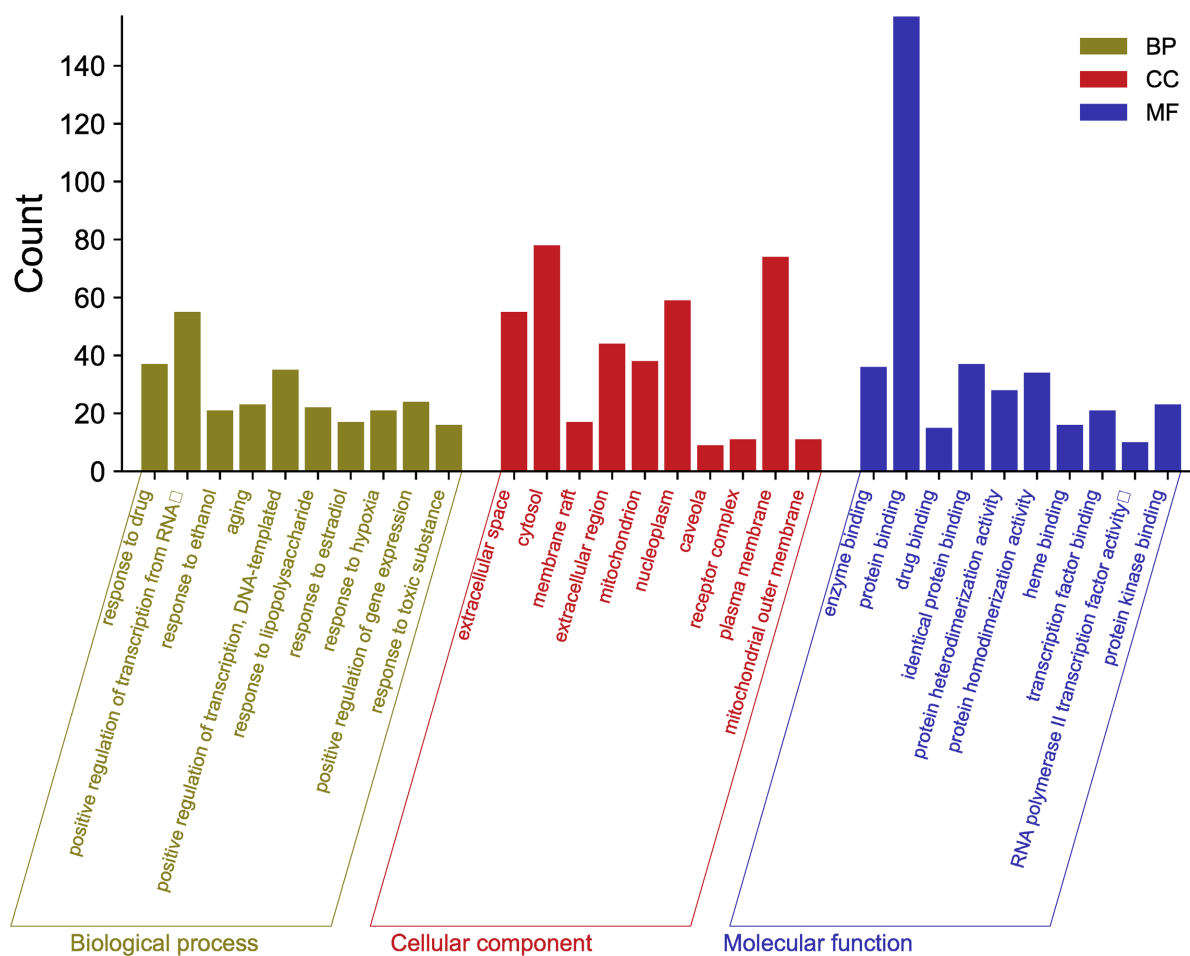


Figure 6. Histogram of GO enrichment analysis of Banxia Xiexin decoction in the treatment of ROU

图 6. 半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡 GO 富集分析柱状图

3.5. KEGG 信号通路预测

交集靶点导入 DAVID 数据库, 设置 $P < 0.01$ 共获得 177 个靶点的 127 条 KEGG 通路, 将 KEGG 分

析数据导入 OmicShare Tools 云工具。结果显示,半夏泻心汤对复发性口腔溃疡的作用主要集中在乙型肝炎(Hepatitis B)、癌症途径(Pathways in cancer)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、膀胱癌(Bladder cancer)、恰加斯病(美洲锥虫病) (Chagas disease (American trypanosomiasis))、胰腺癌(Pancreatic cancer)、甲型流感(Influenza A)、弓形体病(Toxoplasmosis)、大肠癌(Colorectal cancer)、丙型肝炎(Hepatitis C)、前列腺癌(Prostate cancer)、Toll 样受体信号通路(Toll-like receptor signaling pathway)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)、百日咳(Pertussis)、NOD 样受体信号通路(NOD-like receptor signaling pathway)、癌症中的蛋白多糖(Proteoglycans in cancer)、破骨细胞分化(Osteoclast differentiation)、T 细胞受体信号通路(T cell receptor signaling pathway)、利什曼病(Leishmaniasis)、非酒精性脂肪肝(NAFLD) (Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD))等信号通路。按 P 值顺序选取前 20 个通路绘制高级气泡图。见图 7。

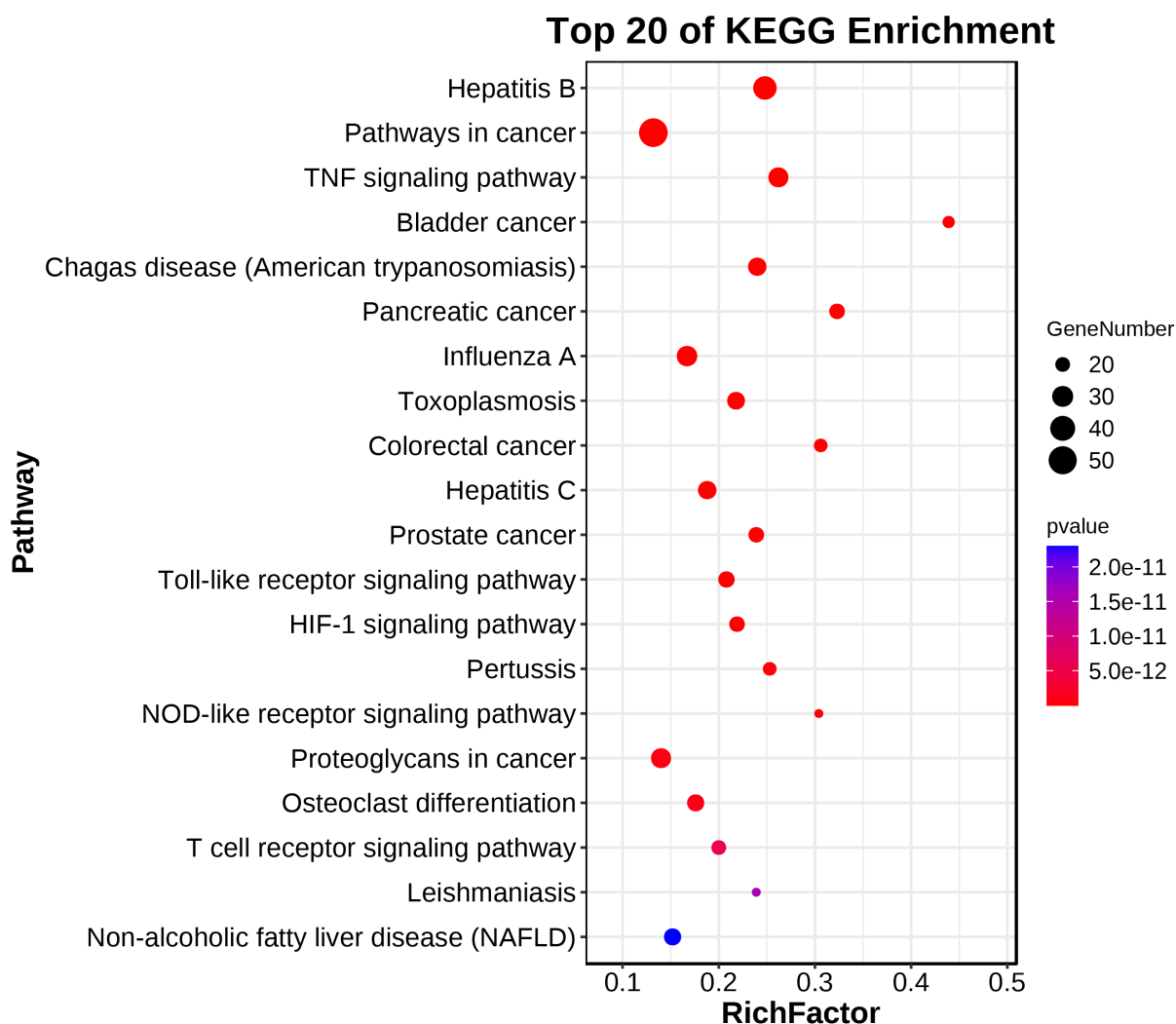


Figure 7. Bubble diagram of KEGG pathway for Banxia Xiexin decoction in the treatment of ROU

图 7. 半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡 KEGG 途径气泡图

3.6. 分子对接结果

基于半夏泻心汤 - 组成 - 活性成分 - 靶点 - 复发性口腔溃疡关系网络分析,选择相对靠前的 STAT3、AKT1、TP53 和 MAPK3 关键靶点与半夏泻心汤化合物进行分子对接验证,以评估半夏泻心汤治疗 ROU

的主要化合物与潜在关键靶点之间的结合潜力。结果显示 Total Score > 7.8 的化合物有 11,13-Eicosadienoic acid, methyl ester (MOL010415)、1-Monolinolein (1-Monolinolein) (MOL002464)、(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (MOL004898)、gadelaidic acid (MOL004996)、Chrysanthemaxanthin (MOL004492)和 Protoporphyrin (MOL000783), 将其与 STAT3、AKT1、TP53 和 MAPK3 的对接进行可视化, 结果见图 8。分子对接评分 docking score > 5 表示结合能力较好, docking score > 7 时表示结合能力极好[9], 分子对接结果总评分见图 9。结果显示, 半夏泻心汤的主要有效成分 MOL010415、MOL002464、MOL004898、MOL004996、MOL004492 和 MOL000783 与以上靶点结合较为紧密, 可能在治疗 ROU 的过程中发挥着重要作用。

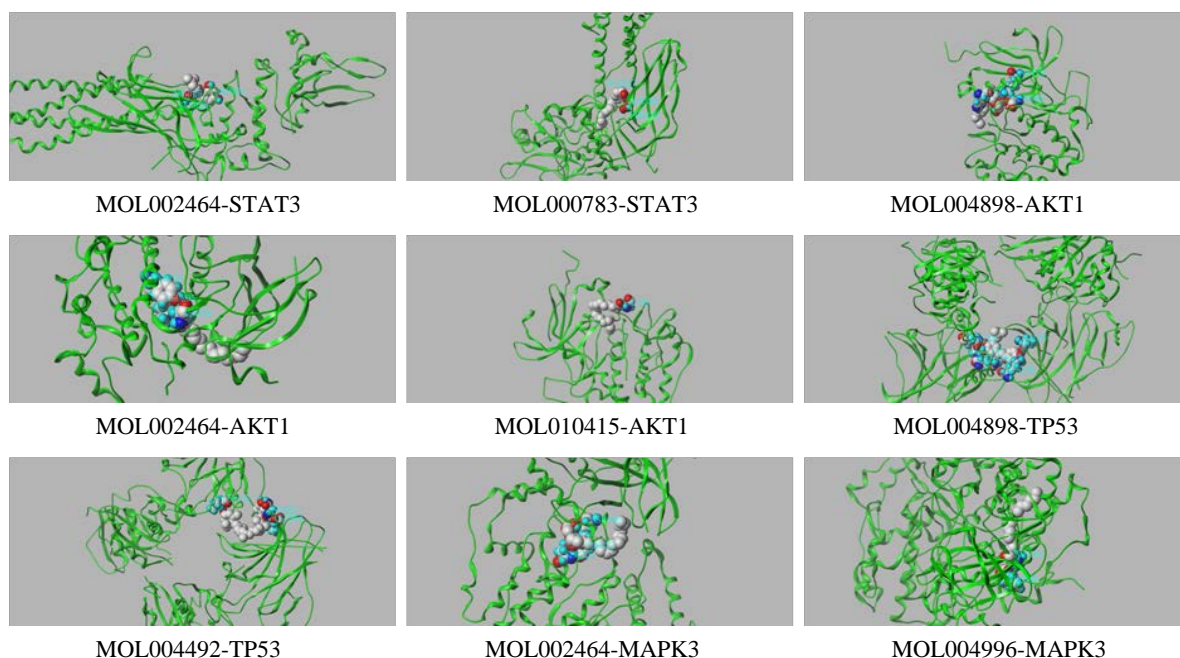


Figure 8. Molecular docking visualization

图 8. 分子对接可视化

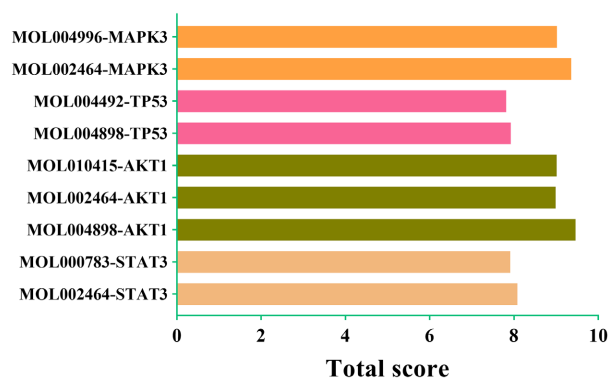


Figure 9. Molecular docking binding degree

图 9. 分子对接结合度

4. 讨论

ROU 在中医属“口疮”范畴, 最早见于《黄帝内经》, 从中医整体观念角度认为官窍发病虽在表,

实则属内在脏腑功能失调的体现, 历代著名医家对其病因病机也多有阐释[9]。清·齐秉慧《齐氏医案·口疮》记载: “口疮, 上焦实热, 中焦虚寒, 下焦阴火, 各经传变所致, 当分辨阴阳虚实寒热而治之。”齐文升运用三焦辨证法治疗 ROU(分为上焦心火炽盛, 中焦(脾虚阴火上乘、胃火炽盛上炎、中焦寒热错杂), 下焦肾水虚不治火)取得了显著疗效[10]。中医治疗本病的优势主要是采取辨证论治为主, 辨明脏腑寒热虚实分而治之。其中脾胃乃机体气机之中枢, 脾主升清, 胃主降浊, 若其功能失调, 升降失司, 则运化失度, 湿热内蕴, 久郁化火, 后循经上炎于口而发生溃疡, 或使其迁延难愈。故中焦脾胃功能异常是 ROU 的重要病机之一。

半夏泻心汤是调节机体寒热的代表方剂, 临床多应用于治疗中焦寒热错杂之证, 对于 ROU 属此证型者也每获良效[11]。目前认为引发 ROU 的病因主要包括维生素缺乏、粘膜创伤、化学物质、压力、焦虑、免疫疾病和炎症等[12]。本研究借助网络药理学技术探讨半夏泻心汤治疗 ROU 的作用机制, 从半夏泻心汤-组成-活性成分-关键靶点-复发性口腔溃疡关系网络获知, JUN、STAT3、AKT1、TP53、MAPK3、RELA、MAPK1、TNF 等靶点及 beta-sitosterol、wogonin、kaempferol、formononetin、quercetin、beta-carotene、licochalcone a、baicalein、naringenin、acacetin、isorhamnetin、ginsenoside rh2 等半夏泻心汤主要化学活性成分较多的参与了此治疗过程。众所周知, 炎症是许多疾病的病理基础, 其在 ROU 发展中同样扮演着关键因素。STAT3 在细胞代谢、自噬、自身免疫和炎症中起关键作用, 能够在炎症反应中介导细胞因子 IL-10 及促炎因子 TNF- α 、IL-6、IL-12 和 IFN- γ 的产生, 并在 Toll 样受体(TLR)信号传导中起关键作用[13]。AKT1 是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶 B(PKB), 能够介导细胞的凋亡、增殖和转录等过程, 具有促进巨噬细胞表达抗炎细胞因子的作用[14]。TP53 是一种应激反应基因蛋白, 参与多种生物学过程, 包括细胞周期调节、细胞分化和细胞凋亡等, 并具有信号中枢的特质可以介导不同信号通路的多种靶向通路[15]。MAPK3 在调节基因表达和细胞功能中起关键作用[16], 并可调节细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 等[17]。于是, 通过靶点调节炎症反应将是治疗 ROU 的一个潜在方式。

GO 基因富集分析显示, 半夏泻心汤主要通过药物的反应、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、对乙醇的反应等生物过程恢复溃疡损伤。KEGG 信号通路预测显示, 半夏泻心汤治疗 ROU 的通路主要集中在乙型肝炎、癌症途径、TNF 信号通路、Toll 样受体信号通路、HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路等信号通路。其中 TNF 信号通路可参与细胞增殖、凋亡, 激活 NF- κ B 信号致使炎症发展[18]。HIF-1 信号通路可参与细胞凋亡、抗氧化应激过程, PI3K-Akt 信号通路可参与细胞代谢、增殖和凋亡过程及炎症[19]。Toll 样受体信号通路可调节细胞因子 IL-6 和 TNF- α 等的释放参与炎症及免疫疾病[20]。而半夏泻心汤主要化学成分如 β -谷甾醇(beta-sitosterol)被誉为“生命之钥”, 是广泛存在于天然植物中的植物甾醇, 具有抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平, 调控 TLR4 和核因子- κ B (NF- κ B)表达的作用[21]。槲皮素(quercetin)是一种黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗菌和抗癌等活性, 其可通过抑制 NF- κ B 活化和促炎细胞因子 TNF- α 、TGF- β 、IL-6、IL-1 β 等的释放及促进口腔上皮细胞的增殖、迁移等对 ROU 起到预防和治疗的作用[22]。山柰酚(kaempferol)是一种多酚, 具有较强的抗炎作用, 可通过抑制 TLR4 表达, 降低 IL-6、IL-1 β 、IL-18 和 TNF- α 水平, 增加 Nrf2 调节基因的 mRNA 表达等发挥治疗炎症疾病的作用[23]。分子对接验证表明与关键基因靶点 STAT3、AKT1、TP53 等结合比较紧密的有效成分有 11,13-Eicosadienoic acid, methyl ester (MOL010415)、1-Monolinolein (1-Monolinolein)、(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one、gadelaidic acid、Chrysanthemaxanthin 和 Protoporphyrin 等。因此, 半夏泻心汤治疗 ROU 可能是经多成分, 多靶点, 多途径共同发挥作用。

5. 总结

综上所述, 中药复方治疗疾病的分子机制十分复杂, 利用网络药理学技术进行网络构建、网络分析

和网络验证找出关键药物成分和靶点是一种有效的方法[24], 有利于进一步的实验研究及临床验证。

基金项目

贵州省科技创新人才团队(黔科合平台人才[2020] 5010)。

参考文献

- [1] Slebioda, Z., Szponar, E. and Kowalska, A. (2014) Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **62**, 205-215. <https://doi.org/10.1007/s00005-013-0261-y>
- [2] Jin, Y., Lin, X., Song, L., et al. (2017) The Effect of Pudilan Anti-Inflammatory Oral Liquid on the Treatment of Mild Recurrent Aphthous Ulcers. *Evidence-Based Complementary and alternative medicine*, **2017**, Article ID: 6250892. <https://doi.org/10.1155/2017/6250892>
- [3] Bo, Z., Xiang, Q., Shan-Ming, R., et al. (2015) Investigation on Molecular Mechanism of Fibroblast Regulation and the Treatment of Recurrent Oral Ulcer by Shuizhongcao Granule-Containing Serum. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, **2015**, Article ID: 324091. <https://doi.org/10.1155/2015/324091>
- [4] 周雨慧, 李晓宁, 宋梦蝶, 张丽 郭林慧 王涵, 等. 中医药治疗复发性口腔溃疡研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1207-1211.
- [5] 王微微, 张彤, 浦益琼. 经典名方半夏泻心汤的历史沿革研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(9): 2213-2217.
- [6] 雷雪莉, 蔡林. 半夏泻心汤的临床研究进展[J]. 黔南民族医专学报, 2021, 34(3): 230-232.
- [7] 艾一多, 周雯姣, 王荷兰, 韩莉莉, 项凤梅. 项凤梅运用半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡心得体会[J]. 中医药通报, 2018, 17(4): 29-30.
- [8] 但文超, 何庆勇, 曲艺, 李安琪, 郭建波, 丁宇坤. 基于网络药理学的枳术丸调治血脂异常的分子机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(11): 2396-2405.
- [9] 王华宁. 龙祖宏教授辨治复发性口腔溃疡探析[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(18): 52-53.
- [10] 巩美鱼, 齐文升. 运用三焦脏腑辨证理论治疗复发性口腔溃疡[J]. 光明中医, 2021, 36(4): 628-630.
- [11] 魏巍, 何晓明. 半夏泻心汤治疗复发性口腔溃疡 63 例体会[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(22): 47.
- [12] Dudding, T., Haworth, S., Lind, P.A., et al. (2019) Genome Wide Analysis for Mouth Ulcers Identifies Associations at Immune Regulatory Loci. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1052. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08923-6>
- [13] Hillmer, E.J., Zhang, H., Li, H.S., et al. (2016) STAT3 Signaling in Immunity. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **31**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.05.001>
- [14] Babaev, V. R., Ding, L., Zhang, Y., et al. (2019) Loss of 2 Akt (Protein Kinase B) Isoforms in Hematopoietic Cells Diminished Monocyte and Macrophage Survival and Reduces Atherosclerosis in *Ldl* Receptor-Null Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **39**, 156-169. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312206>
- [15] Lu, T., Kim, P. and Luo, Y. (2017) Tp53 Gene Mediates Distinct Dopaminergic Neuronal Damage in Different Dopaminergic Neurotoxicant Models. *Neural Regeneration Research*, **12**, 1413-1417. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.215243>
- [16] Long, J., Liao, G., Wang, Y., et al. (2019) Specific Protein 1, c-Abl and ERK1/2 form a Regulatory Loop. *J Cell Sci*, **132**, jcs222380. <https://doi.org/10.1242/jcs.222380>
- [17] Bode, J.G., Ehling, C. and Häussinger, D. (2012) The Macrophage Response towards LPS and Its Control through the p38^{MAPK}-STAT3 Axis. *Cellular Signalling*, **24**, 1185-1194. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.01.018>
- [18] Van Quickelberghe, E., De Sutter, D., van Loo, G., et al. (2018) A Protein-Protein Interaction Map of the TNF-Induced NF-κB Signal Transduction Pathway. *Scientific Data*, **5**, Article No. 180289. <https://doi.org/10.1038/sdata.2018.289>
- [19] Zhang, Z., Yao, L., Yang, J., et al. (2018) PI3K/Akt and HIF1 Signaling Pathway in Hypoxia Ischemia (Review). *Molecular Medicine Reports*, **18**, 3547-3554. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
- [20] Narayanan, K.B. and Park, H.H. (2015) Toll/Interleukin-1 Receptor (TIR) Domain-Mediated Cellular Signaling Pathways. *Apoptosis*, **20**, 196-209. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
- [21] Yin, Y., Liu, X., Liu, J., et al. (2018) Beta-Sitosterol and Its Derivatives Repress Lipopolysaccharide/d-Galactosamine-Induced Acute Hepatic Injury by Inhibiting the Oxidation and Inflammation in Mice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 1525-1533. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.073>
- [22] Zhang, J., Hong, Y., Liuyang, Z., et al. (2021) Quercetin Prevents Radiation-Induced Oral Mucositis by Upregulating

-
- BMI-1. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 2231680. <https://doi.org/10.1155/2021/2231680>
- [23] Alam, W., Khan, H., Shah, M.A., *et al.* (2020) Kaempferol as a Dietary Anti-Inflammatory Agent: Current Therapeutic Standing. *Molecules*, **25**, Article No. 4073. <https://doi.org/10.3390/molecules25184073>
- [24] Luo, T.T., Lu, Y., Yan, S.K., *et al.* (2020) Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **26**, 72-80. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3064-0>