

基于CiteSpace分析、GC-MS和网络药理学探讨地瓜藤抗氧化的成分及其作用机制

陈书凤¹, 吴娜娜¹, 方文行¹, 鄢永欢¹, 刘影¹, 徐锋^{1,2*}

¹贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学薏苡仁资源与开发研究中心, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年4月8日; 录用日期: 2022年5月18日; 发布日期: 2022年5月25日

摘要

目的: 基于CiteSpace分析、GC-MS和网络药理学探讨地瓜藤抗氧化的成分及其作用机制。方法: 以中国知网数据库(CNKI)中收录的地瓜藤相关文献为依据, 运用CiteSpace软件对作者、机构、关键词进行可视化分析。进一步, 将GC-MS技术分析鉴定出的地瓜藤成分和文献报道成分纳入研究, 并借助TCMSP和Swiss Target Prediction数据库收集成分对应靶点, 使用Cytoscape软件对其进行可视化分析和筛选, 再进行KEGG通路分析。结果: 共纳入文献112篇, 研究团队以刘燕团队和叶林团队等为核心, 研究机构主要以云南中医学院和贵州中医药大学等为核心。关键词聚类分析显示, 研究热点主要集中在抗氧化、扦插和质地等方面。经GC-MS鉴别和文献整理, 筛选得到地瓜藤抗氧化活性成分43个, 包括槲皮素、柚皮素、芹菜素和木犀草素等, 涉及52个靶点, 可能是通过Pathways in cancer、Lipid and atherosclerosis等信号通路来发挥抗氧化作用。结论: 通过可视化分析, 直观地展现出地瓜藤的研究团队、机构和研究热点。在此基础上, 利用网络药理学发现地瓜藤可能通过多成分、多靶点和多通路来发挥抗氧化的作用, 研究结果可为阐明地瓜藤抗氧化的物质基础和作用机制提供依据。

关键词

地瓜藤, CiteSpace, 抗氧化, GC-MS, 网络药理学

The Antioxidant Components and Mechanism of *Ficus tikoua* Bur. Were Discussed Based on CiteSpace Analysis, GC-MS and Network Pharmacology

Shufeng Chen¹, Nana Wu¹, Wenxing Fang¹, Yonghuan Yan¹, Ying Liu¹, Feng Xu^{1,2*}

*通讯作者。

文章引用: 陈书凤, 吴娜娜, 方文行, 鄢永欢, 刘影, 徐锋. 基于 CiteSpace 分析、GC-MS 和网络药理学探讨地瓜藤抗氧化的成分及其作用机制[J]. 中医学, 2022, 11(3): 445-458. DOI: 10.12677/tcm.2022.113065

¹School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Research Center for Coix Seed Resources and Development, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Apr. 8th, 2022; accepted: May 18th, 2022; published: May 25th, 2022

Abstract

Objective: Based on CiteSpace analysis, GC-MS and network pharmacology, to explore the antioxidant components and mechanism of *Ficus tikoua* Bur. **Methods:** Based on the relevant literature of *Ficus tikoua* Bur. collected in CNKI database, the author, organization and keywords were visually analyzed by CiteSpace software. Further, the components of *Ficus tikoua* Bur. and literature reported components identified by GC-MS technology were included in the study, and the corresponding targets of components were collected with the help of TCMSP and Swiss target prediction database, which were visually analyzed and screened by Cytoscape software, and then analyzed by KEGG pathway. **Results:** A total of 112 literatures were included. The research team took Liu Yan's team and Ye Lin's team as the core, and the research institutions mainly took Yunnan University of traditional Chinese medicine and Guizhou University of traditional Chinese medicine as the core. **Keyword cluster analysis** showed that the research hotspots mainly focused on antioxidant, cutting and texture. After GC-MS identification and literature sorting, 43 antioxidant active components of *Ficus tikoua* Bur. were screened, including quercetin, naringin, apigenin and luteolin, involving 52 targets, which may play an antioxidant role through pathways in cancer, lipid and atherosclerosis. **Conclusion:** Through visual analysis, the research team, institutions and research hotspots of *Ficus tikoua* Bur. are intuitively displayed. On this basis, using network pharmacology, it is found that *Ficus tikoua* Bur. may play an antioxidant role through multi-component, multi-target and multi-channel. The research results can provide a basis for clarifying the material basis and action mechanism of anti-oxidation of *Ficus tikoua* Bur.

Keywords

Ficus tikoua Bur., CiteSpace, Antioxidation, GC-MS, Network Pharmacology

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

地瓜藤(*Ficus tikoua* Bur.)又名地石榴、地果、地枇杷、地板藤等,为桑科(Moraceae)榕属植物,在我国主要分布于云南、湖北、广西、贵州、西藏、四川、甘肃等地。该药材始载于明初兰茂所著的《滇南本草》,另外《全国中草药汇编》《中药大辞典》《云南中草药》和2018版《贵州省中药材、民族药材质量标准》等也有收载[1][2][3][4]。地瓜藤是彝、壮、苗、哈尼等少数民族的习用药材,其性凉、味苦、微涩,具有清热利湿、收敛止痢、解毒消肿的功效,主要用于痢疾、泄泻、黄疸、水肿、风湿疼痛、无名肿毒,具有良好的开发应用价值[5]。

目前关于地瓜藤的研究时间跨度较大,研究的热点和方向尚未得到系统的追踪,不利于地瓜藤研究的深入开展。本文首先依据中国知网数据库(CNKI)使用 CiteSpace 软件对地瓜藤的文献数据进行可视化分

析,绘制了地瓜藤的相关知识图谱,并发现了地瓜藤的主要药理研究领域。进一步应用 GC-MS 技术对地瓜藤乙酸乙酯萃取部位进行成分鉴定,并将地瓜藤报道的化学成分也纳入整理。最后,应用网络药理学探讨地瓜藤的抗氧化的主要活性成分及作用机制,为地瓜藤的进一步开发利用提供依据。

2. 研究方法

2.1. CiteSpace 可视化分析

2.1.1. 数据整理

以中国知网数据库(CNKI)为数据来源,以“摘要”和“全文”进行检索,检索词为(“地瓜藤” or “地板藤” or “地果” or “地石榴” or “*Ficus tikoua* Bur.”),检索关于地瓜藤发表的中英文全部文献,排除重复发表的文献,最终获得文献 112 篇。

2.1.2. 可视化分析

可视化通过 CiteSpace 5.8.R3 软件实现,分别对作者、机构、关键词进行可视化分析。参数设置为:时间分区(Time Slicing):1990~2022 年,每 1 年为一个分区;分别选择作者(Author)、机构(Institution)、关键词(Keyword)作为节点类型(Node Types);提取节点阈值选择(Selection Criteria):Top N PerSlice,网络裁剪功能(Pruning):选择寻径算法(Pathfinder),每个切片的网络进行裁剪(Pruning sliced network)。

2.2. GC-MS 分析

2.2.1. 药材与试剂

地瓜藤于贵州中医药大学后山采集,经贵州民族大学王祥培教授鉴定为桑科(Moraceae)榕属植物地瓜藤(*Ficus tikoua* Bur.)的干燥藤茎;石油醚(20190501,天津市科密欧化学试剂开发中心),乙酸乙酯(2020828,天津市富宇精细化工有限公司),甲醇(20190221,国药集团化学试剂有限公司)。

2.2.2. 地瓜藤乙酸乙酯部位的制备

称取地瓜藤药材 5080.06g,按照中药的传统煎煮方法,煎煮 3 次、过滤后、合并滤液,应用旋转蒸发仪浓缩滤液。先用石油醚萃取至无色,再应用乙酸乙酯萃取至无色,旋转蒸发仪回收有机试剂,分别获取地瓜藤石油醚部位和乙酸乙酯部位,乙酸乙酯部位的得膏率为 0.33%。

2.2.3. 地瓜藤乙酸乙酯部位的 GC-MS 分析

取一定量的地瓜藤乙酸乙酯部位浸膏,加甲醇和三氯甲烷溶解,采用 HP6890/5975C 型 GC/MS 联用仪(美国安捷伦公司)进行 GC-MS 分析。

2.2.4. 相色谱 - 质谱联用分析条件

色谱柱为 Agilent HP-5MS (60 m × 0.25 mm × 0.25 μm)弹性石英毛细管柱,初始温度 40℃ (保留 2 min),以 3.5℃/min 升温至 215℃,再以 8℃/min 升温至 310℃,运行时间:74 min;汽化室温度 230℃;载气为高纯 He (99.999%);柱前压 16.03 psi,载气流量 1.0 mL/min,分流比 10:1,溶剂延迟时间:6 min。

离子源为 EI 源;离子源温度 230℃;四极杆温度 150℃;电子能量为 70 eV;发射电流 34.6 μA;倍增器电压 1941 V;接口温度 240℃;质量范围 29~500 amu。组分质谱数据采用 Nist17 和 Wiley275 库进行定性分析,峰面积归一法进行定量分析。

2.3. 网络药理学分析与验证

2.3.1. 地瓜藤中活性成分的整理及靶点筛选

通过 GC-MS 鉴别和查阅文献整理地瓜藤的成分,优先通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)查询成

分作用靶点,成分没被 TCMSP 平台收录,则结合 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获取成分的靶点。最后,将筛选得到的靶点转化成 UniProt 数据库蛋白质 ID 格式。

2.3.2. 网络构建及拓扑分析

为了阐明地瓜藤中化学成分与蛋白靶点之间的关系,本研究通过 PPI (<http://www.genome.jp/kegg/>)数据库分析,将筛选得到的地瓜藤化学成分和成分相关的靶点连接成“成分-靶点”网络。利用 Cytoscape 3.9.0 软件将以上网络进行可视化分析,并进行筛选,筛选标准为:选择节点度值(Degree)和介数中心度(Betweenness centrality)大于所有节点 2 倍中位数值,同时满足接近中心度(Closeness centrality)大于所有节点中位数值的目标作为地瓜藤抗氧化的潜力靶点。

2.3.3. 通路分析

利用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)对筛选所得的化合物靶点进行 KEGG 通路分析。

3. 结果

3.1. 作者共现、机构共现和研究热点分析

构建作者共现图谱(见图 1),纳入的文献共涉及作者 268 人,连线数为 586,密度为 0.0164。对地瓜藤有研究的团队包括刘燕团队、叶林团队、刘呈雄团队等,团队内部的合作较为密切,而团队间的合作较少,分布较散。

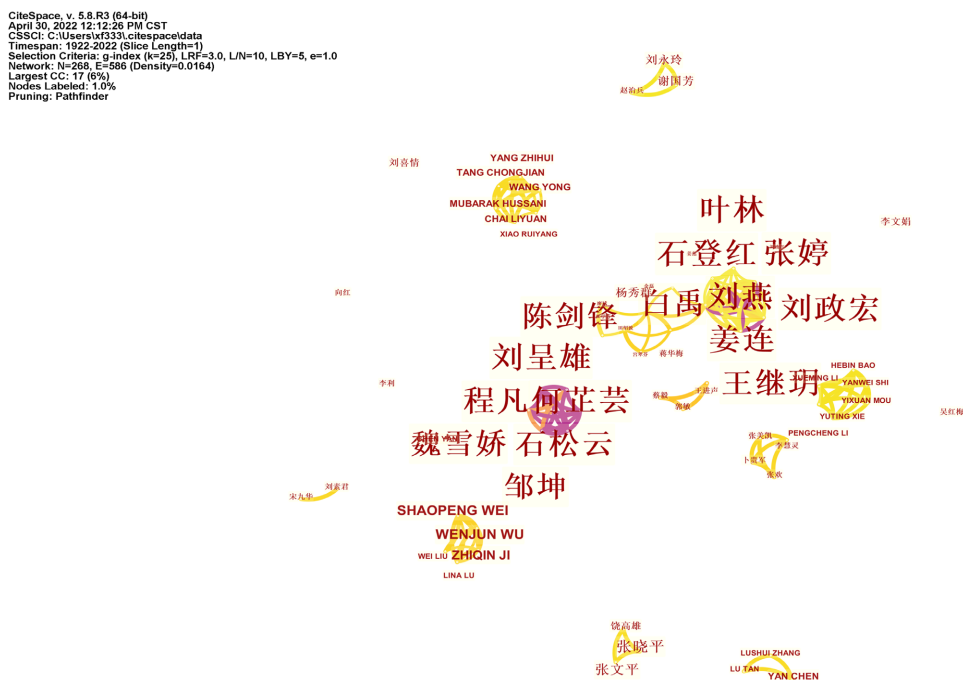


Figure 1. Author co-occurrence atlas

图 1. 作者共现图谱

构建了机构共现图谱(见图 2),纳入的文献涉及 106 个机构,发文量较多的机构包括三峡大学、贵阳学院、云南中医学院和贵州中医药大学等,表明地瓜藤资源的开发利用处于快速发展的状态。

CiteSpace, v. 5.8.R3 (64-bit)
 April 30, 2022 12:18:28 PM CST
 CSRC: C:\Users\w3271\OneDrive\Documents\workspace\data
 Timespan: 1952.2022 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: g-index (k=25), LRF=3.0, L/N=10, LBγ=5, α=1.0
 Network: k=198, m=0 (Density=0.0016)
 Largest CC: 3 (2%)
 Nodes Labeled: 1.1%
 Pruning: Pathfinder



Figure 2. Organization co-occurrence map
图 2. 机构共现图谱

利用关键词聚类来反映地瓜藤的研究热点，共有 160 个关键词，连线数为 336，密度为 0.0264。采用 LLR 算法，生成关键词的聚类图谱，得到了 7 个关键词聚类群标签(见图 3)，结果表明地瓜藤的研究热点主要集中在抗氧化、扦插和质地等方面，在 2000 年后对地瓜藤的关注逐渐增加，但是整体的研究进展较为缓慢(见图 4)。平均轮廓值(S 值) = 0.9431 > 0.5，代表聚类合理，表明聚类图谱在一定程度上能展现地瓜藤的研究热点。

3.2. 地瓜藤乙酸乙酯萃取部位的 GC-MS 分析结果

按照上述 GC-MS 联用的分析条件进样分析，得到地瓜藤乙酸乙酯部位的总离子流图(见图 5)。通过 Nist17 和 Wiley275 标准谱图库及人工谱图解析，确定地瓜藤乙酸乙酯部位中的各个化学成分，通过峰面积归一化法从总离子流图中计算各化学成分的相对百分含量，化学成分及相对百分含量结果见表 1。从地瓜藤乙酸乙酯部位中共鉴定出 40 个化合物，其含量较高的是 4-甲氧基-7H-咪唑[3,2-g][1]苯并吡喃-7-酮(9.137%)、3,5,5-三甲基-4-(3-氧丁基)-2-环己烯-1-酮(2.231%)和(Z, Z, Z)-9,12,15-十八碳三烯酸(2.327%)等成分。

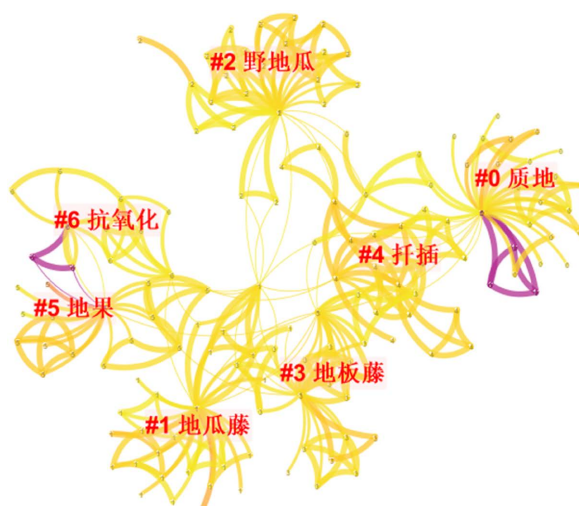


Figure 3. Clustering map of keywords
图 3. 关键词的聚类图谱

CiteSpace, v. 5.8.R3 (64-bit)
 March 28, 2022 9:41:25 PM CST
 C:\Users\13331\citespace\data
 Timespan: 1922-2022 (Slice Length=1)
 Selection Criteria: q-index (e=5), LRF=3.0, L/N=10, LBY=5, e=1.0
 Network: N=160, E=665 (Density=0.0523)
 Largest CC: 147 (91%)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: Pathfinder
 Modularity Q=0.7559
 Weighted Mean Silhouette S=0.9431
 Harmonic Mean(Q, S)=0.8392

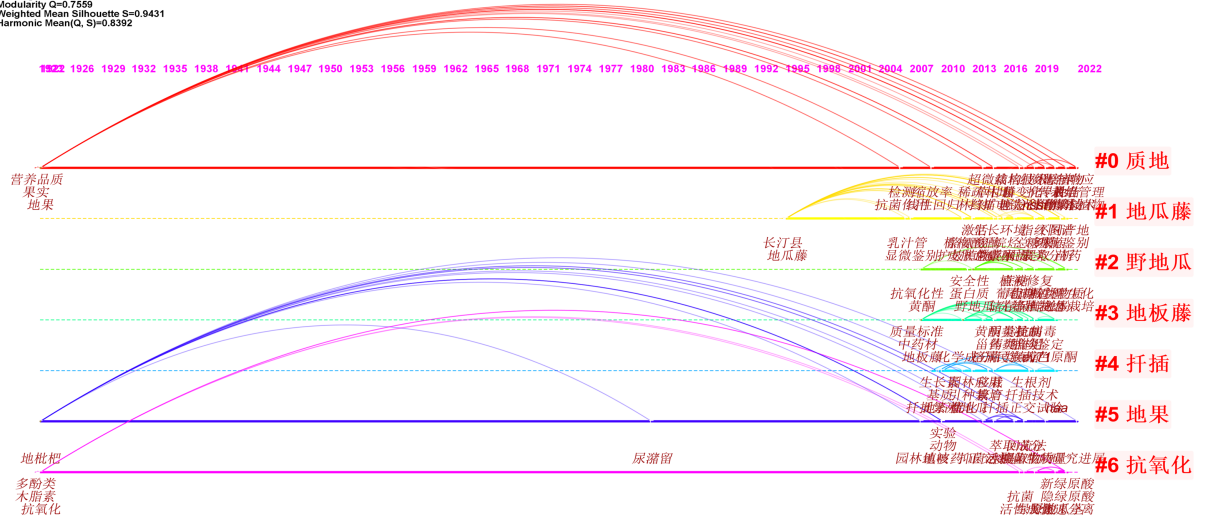


Figure 4. Time area distribution map
 图 4. 时间区域分布图

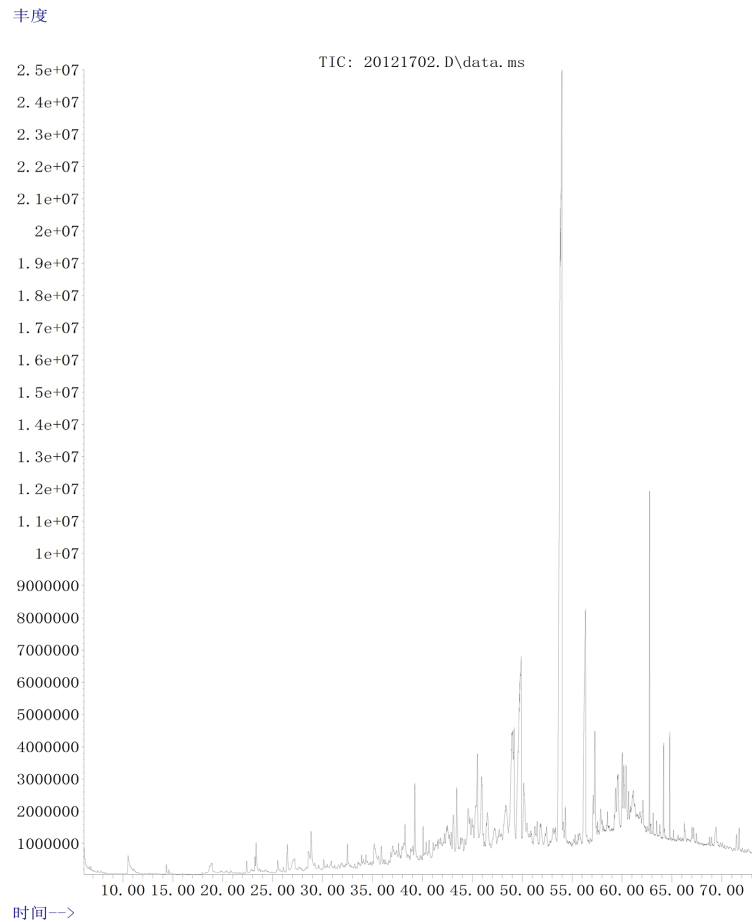


Figure 5. GC-MS total ion flow diagram of ethyl acetate part of *Ficus tikoua* Bur.
 图 5. 地瓜藤乙酸乙酯部位 GC-MS 总离子流图

Table 1. Chemical constituents in the ethyl acetate part of *Ficus tikoua* Bur.**表 1.** 地瓜藤乙酸乙酯部位中的化学成分

序号	化合物	分子式	保留时间/(min)	百分含量%
1	2-ethyl-Furan(2-乙基呋喃)	C ₆ H ₈ O	7.476	0.029
2	Propanoic acid, ethyl ester(丙酸乙酯)	C ₅ H ₁₀ O ₂	7.779	0.038
3	Hexanal(己醛)	C ₆ H ₁₂ O	10.519	1.105
4	Acetic acid, butyl ester(乙酸丁酯)	C ₆ H ₁₂ O ₂	11.084	0.206
5	Cyclohexanone(环己酮)	C ₆ H ₁₀ O	14.347	0.187
6	3-Methylcyclopentyl acetate(3-甲基环戊酯乙酸酯)	C ₈ H ₁₄ O ₂	14.609	0.102
7	2-pentyl-Furan(2-戊基呋喃)	C ₉ H ₁₄ O	18.679	0.140
8	Hexanoic acid(己酸)	C ₆ H ₁₂ O ₂	18.928	0.532
9	Heptanoic acid(庚酸)	C ₇ H ₁₄ O ₂	22.858	0.114
10	2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-Pyran-4-one(2,3-二氢-3,5-二羟基-6-甲基-4H-吡喃-4-酮)	C ₆ H ₈ O ₄	25.550	0.137
11	(E)-2-Nonenal((E)-2-壬烯醛)	C ₉ H ₁₆ O	26.085	0.096
12	1-phenyl-1-Propanone(1-苯基-1-丙酮)	C ₉ H ₁₀ O	26.421	0.194
13	Octanoic acid(辛酸)	C ₈ H ₁₆ O ₂	27.013	0.282
14	Benzoic acid(苯甲酸)	C ₇ H ₆ O ₂	27.189	0.491
15	Catechol(儿茶酚)	C ₆ H ₆ O ₂	28.6	0.745
16	2,3-dihydro-Benzofuran(2,3-二氢苯并呋喃)	C ₈ H ₈ O	28.851	1.106
17	3-ethyl-4-methyl-1H-Pyrrole-2,5-dione(3-乙基-4-甲基-1H-吡咯-2,5-二酮)	C ₇ H ₉ NO ₂	29.224	0.137
18	Benzeneacetic acid(苯乙酸)	C ₈ H ₈ O ₂	30.315	0.056
19	Nonanoic acid(壬酸)	C ₉ H ₁₈ O ₂	30.874	0.184
20	Indole(吲哚)	C ₈ H ₇ N	31.832	0.050
21	2-Methoxy-4-vinylphenol(2-甲氧基-4-乙烯基苯酚)	C ₉ H ₁₀ O ₂	32.495	0.388
22	Benzaldehyde, 4-hydroxy-(4-羟基苯甲醛-)	C ₇ H ₆ O ₂	35.189	1.099
23	Vanillin(香兰素)	C ₈ H ₈ O ₃	35.887	0.471
24	2-methoxy-4-(1-propenyl)-Phenol(2-甲氧基-4-(1-丙烯基)苯酚)	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	37.612	0.429
25	Dodecanoic acid(十二烷酸)	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	41.516	0.137
26	4-hydroxy-3,5-dimethoxy-Benzaldehyde(4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲醛)	C ₉ H ₁₀ O ₄	44.985	0.931
27	3,5,5-trimethyl-4-(3-oxobutyl)-2-Cyclohexen-1-one(3,5,5-三甲基-4-(3-氧丁基)-2-环己烯-1-酮)	C ₁₃ H ₂₀ O ₂	45.52	2.231
28	4-(3-hydroxybutyl)-3,5,5-trimethyl-2-Cyclohexen-1-one(4-(3-羟基丁基)-3,5,5-三甲基-2-环己烯-1-酮)	C ₁₃ H ₂₂ O ₂	46.502	1.550
29	4-methoxy-7H-Furo[3,2-g][1]benzopyran-7-one(4-甲氧基-7H-呋喃[3,2-g][1]苯并吡喃-7-酮)	C ₁₂ H ₈ O ₄	56.34	9.137
30	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-(9,12-十八碳二烯酸 (Z,Z)-)	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	57.122	1.114

Continued

31	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z, Z, Z)-(9,12,15-十八碳三烯酸, (Z, Z, Z) -)	$C_{18}H_{30}O_2$	57.288	2.327
32	Octadecanoic acid(十八酸)	$C_{18}H_{36}O_2$	57.54	0.183
33	(+)-Marmesin((+) -马梅辛)	$C_{14}H_{14}O_4$	60.413	1.820
34	(E)-3,3'-Dimethoxy-4,4'-dihydroxystilbene((E)-3,3'-二甲氧基-4,4'-二羟基二苯乙烯)	$C_{16}H_{16}O_4$	64.172	1.109
35	1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methyl-9,10-Anthracenedione(1,8-二羟基-3-甲氧基-6-甲基-9,10-蒽二酮)	$C_{16}H_{12}O_5$	64.252	0.160
36	Heptacosane(庚烷)	$C_{27}H_{56}$	65.161	0.127
37	Octacosane(二十八烷)	$C_{28}H_{58}$	66.253	0.187
38	4-(4-Hydroxy-3-methoxystyryl)-2,6-dimethoxyphenol(4-(4-羟基-3-甲氧基苯乙烯基)-2,6-二甲氧基苯酚)	$C_{17}H_{18}O_5$	67.011	0.311
39	3,4-Divanillyltetrahydrofuran(3,4-二苯胺基四氢呋喃)	$C_{20}H_{24}O_5$	67.179	0.294
40	Triacontane(三十烷)	$C_{30}H_{62}$	68.769	0.123

3.3. 地瓜藤成分和靶点网络及其拓扑参数分析

经 GC-MS 分析和文献整理地瓜藤的化学成分共 45 个纳入分析。通过 TCMSP 平台查询及结合 Swiss Target Prediction 数据库得到 1214 个靶点。通过 Cytoscape 构建出地瓜藤成分和靶点间的交互网络，采用不同颜色和形状图形使其可视化，经成分和靶点互作分析发现 43 个成分有直接作用靶点(见图 6)。其中，

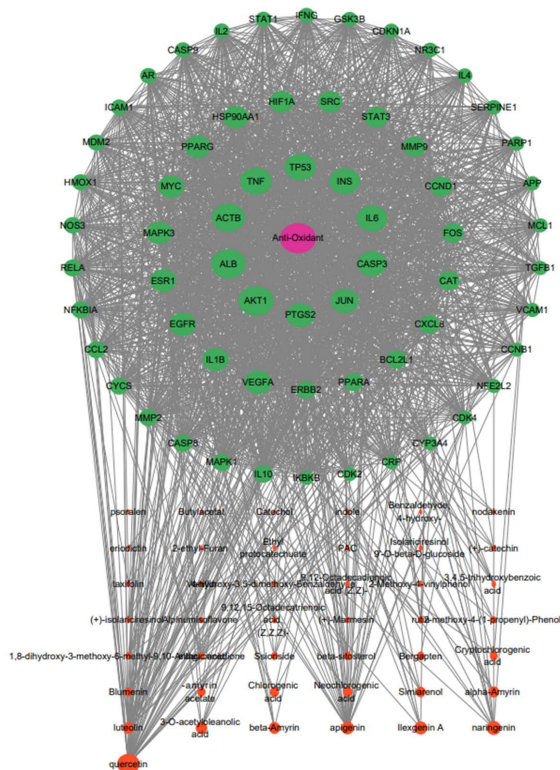


Figure 6. Network diagram of “component target pharmacological activity” of *Ficus tikoua* Bur.
图 6. 地瓜藤的“成分-靶点-药理活性”网络图

紫色为药理活性，红色为化学成分，绿色为药物的作用蛋白靶标。对网络中所有节点的拓扑参数分析结果显示，节点度值、介数中心度和接近中心度的中位数分别为 32、0.000973 和 0.483301。按节点度值和介数中心度的中位数的 2 倍，及满足接近中心度数值大于所有节点中位数值筛选，共得到地瓜藤中成分的重要靶点 52 个，结果见表 2。

Table 2. Topological parameter analysis of potential targets in the “component target pharmacological activity” network of anti-inflammatory KHJ of *Ficus tikoua* Bur.

表 2. 地瓜藤 KHJ 抗炎的“成分 - 靶点 - 药理活性”网络中潜在作用靶点的拓扑参数分析

靶点名称	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Degree
AKT1	0.040334	0.662478	196
ALB	0.048066	0.658929	192
ACTB	0.023523	0.641739	183
TNF	0.02389	0.630769	173
INS	0.024331	0.625424	167
TP53	0.017762	0.621212	171
IL6	0.01973	0.620168	167
CASP3	0.01861	0.620168	158
JUN	0.017066	0.615	152
PTGS2	0.042082	0.615	151
ESR1	0.022565	0.604918	141
VEGFA	0.010179	0.603928	148
IL1B	0.011482	0.598055	144
EGFR	0.019297	0.596123	144
PPARG	0.016073	0.595161	138
HSP90AA1	0.019344	0.592295	138
MYC	0.009066	0.589457	139
MAPK3	0.008894	0.589457	139
SRC	0.008958	0.585714	128
HIF1A	0.008574	0.582938	132
STAT3	0.005986	0.576563	125
MMP9	0.008244	0.576563	119
FOS	0.009357	0.572093	114
CAT	0.014277	0.567692	112
CCND1	0.005303	0.56682	117
BCL2L1	0.003592	0.56422	105
MMP2	0.005896	0.558245	96
CXCL8	0.003961	0.557402	106

Continued

CASP8	0.003684	0.557402	96
PPARA	0.007859	0.556561	102
ERBB2	0.003611	0.554054	101
MAPK1	0.005327	0.552395	98
IL10	0.003283	0.549925	99
NOS3	0.005551	0.549925	92
RELA	0.00492	0.547478	95
APP	0.007615	0.546667	73
CYCS	0.0032	0.545858	96
HMOX1	0.00368	0.542647	88
AR	0.006486	0.539474	83
NR3C1	0.005436	0.538686	76
ICAM1	0.002249	0.537901	84
PRKCA	0.007378	0.535559	68
MDM2	0.002006	0.534783	87
IFNG	0.012562	0.534009	79
CYP3A4	0.007019	0.534009	70
IL2	0.002567	0.533237	80
IL4	0.002302	0.530935	76
KDR	0.003397	0.527897	65
PARP1	0.002107	0.527143	74
PGR	0.003235	0.527143	68
MPO	0.002253	0.523404	66
CDK4	0.001971	0.521924	71

3.4. 靶点 KEGG 信号通路分析

将 52 个潜在靶点上传到 DAVID 数据库中, 进行 KEGG 通路分析, 共得到 P 值 ≤ 0.05 的信号通路 152 条, 排名靠前的信号通路包括 Pathways in cancer、Lipid and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、Human cytomegalovirus infection、Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection、Bladder cancer、Proteoglycans in cancer、Fluid shear stress and atherosclerosis 和 IL-17 signaling pathway 等。结果见表 3。

Table 3. Partial results of KEGG analysis of *Ficus tikoua* Bur.

表 3. 地瓜藤 KEGG 分析的部分结果

Term	Count	%	P-Value
Pathways in cancer	34	65.4	2.9E-27

Continued

Lipid and atherosclerosis	23	44.2	5.4E-22
AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	18	34.6	8.8E-21
Human cytomegalovirus infection	22	42.3	4.2E-20
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	21	40.4	5.5E-20
Bladder cancer	14	26.9	7E-20
Proteoglycans in cancer	21	40.4	1.7E-19
Fluid shear stress and atherosclerosis	18	34.6	3.1E-18
IL-17 signaling pathway	16	30.8	6.4E-18
Hepatitis B	18	34.6	4.3E-17
Chemical carcinogenesis-receptor activation	19	36.5	2E-16
Endocrine resistance	15	28.8	4.7E-16
HIF-1 signaling pathway	15	28.8	2.3E-15
PI3K-Akt signaling pathway	21	40.4	8.3E-15
Hepatitis C	16	30.8	1.8E-14
Chagas disease	14	26.9	2.9E-14
C-type lectin receptor signaling pathway	14	26.9	3.7E-14
Influenza A	16	30.8	6.4E-14
Measles	15	28.8	7.3E-14
TNF signaling pathway	14	26.9	1E-13
Prostate cancer	13	25	4.6E-13
Pancreatic cancer	12	23.1	8.1E-13
EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	12	23.1	1.3E-12
Apoptosis	14	26.9	1.3E-12
Yersinia infection	14	26.9	1.4E-12
Th17 cell differentiation	13	25	1.7E-12
Non-alcoholic fatty liver disease	14	26.9	6.9E-12
Epstein-Barr virus infection	15	28.8	1.3E-11
MAPK signaling pathway	17	32.7	1.3E-11
Relaxin signaling pathway	13	25	1.5E-11
Salmonella infection	16	30.8	1.6E-11
Pertussis	11	21.2	2.7E-11
T cell receptor signaling pathway	12	23.1	2.8E-11
Leishmaniasis	11	21.2	3E-11
Estrogen signaling pathway	13	25	3.3E-11
Human T-cell leukemia virus 1 infection	15	28.8	4.6E-11
Toxoplasmosis	12	23.1	6.3E-11

Continued

Breast cancer	13	25	6.9E-11
Colorectal cancer	11	21.2	9.4E-11
Pathogenic Escherichia coli infection	14	26.9	1.5E-10
Thyroid hormone signaling pathway	12	23.1	1.5E-10
Inflammatory bowel disease	10	19.2	1.8E-10
Shigellosis	15	28.8	1.9E-10
Prolactin signaling pathway	10	19.2	3.6E-10
Non-small cell lung cancer	10	19.2	4.6E-10
Platinum drug resistance	10	19.2	5.2E-10
Toll-like receptor signaling pathway	11	21.2	6.4E-10

4. 讨论与结论

本文首先利用 Citespace 软件,对 CNKI 数据库收录的关于地瓜藤研究的文献进行可视化分析。在整理文献时,发现地瓜藤的别名较多,给文献收集带来了不小的麻烦。通过对地瓜藤研究的作者、机构和关键词分别进行可视化分析,作者分析发现相对于其他药材,关注地瓜藤的学者较少,但是随着时间的推移,地瓜藤的文献量总体呈上升趋势,研究者主要是团队内展开合作,而团队之间的合作较少。机构可视化分析发现地瓜藤研究主要还是集中在少数的研究机构,以三峡大学、贵阳学院、云南中医学院和贵州中医药大学为核心,机构之间应该加强合作形成合力,促进地瓜藤的开发利用。关键词可视化分析发现地瓜藤的研究热点主要集中在抗氧化、扦插和质地等方面,可见地瓜藤的药理研究主要集中在抗氧化方面,可能与地瓜藤含有丰富的黄酮类成分相关[6][7]。

本实验通过对地瓜藤乙酸乙酯萃取部位进行 GC-MS 分析,从乙酸乙酯部位中共鉴定出 40 种化合物,其含量相对较多的成分依次为: 4-甲氧基-7H-咪唑[3, 2-g][1]苯并吡喃-7-酮(9.137%)、2,3-二氢苯并咪唑(1.106%)、4-羟基苯甲醛(1.099%)、3,5,5-三甲基-4-(3-氧丁基)-2-环己烯-1-酮(2.231%)、4-(3-羟基丁基)-3,5,5-三甲基-2-环己烯-1-酮(1.550%)、(Z,Z)-9,12-十八碳二烯酸(1.114%)、(Z,Z,Z)-9,12,15-十八碳三烯酸(2.327%)、(+)-马梅辛(1.820%)和(E)-3,3'-二甲氧基-4,4'-二羟基二苯乙烯(1.109%)等。本次实验进行 GC-MS 分析的结果与文献报道的地瓜藤乙酸乙酯部位的成分上有较大的差异[8],主要体现在鉴别化合物的种类和数量的差异,可能与地瓜藤的来源和地瓜藤的前处理相关,本次实验中地瓜藤乙酸乙酯部位的是萃取地瓜藤的传统水煎液而来。据报道,鉴别的成分儿茶酚和香兰素等具有良好的抗氧化活性,值得深入研究[9][10]。

网络药理学能通过文献挖掘和生物信息网络的构建,用于中药(民族药)的药效物质基础的识别和作用机制的研究[11]。本研究通过筛选、整理出地瓜藤潜力成分 45 个,并使用 Cytoscape 软件构建“成分-靶点”网络进行可视化分析和筛选,发现 43 个成分有抗氧化的直接作用靶点,表明这些化合物可能是地瓜藤抗氧化的活性成分,其中环己酮、苯甲酸、槲皮素、柚皮素、芹菜素、木犀草素、儿茶酚和香兰素等 8 个成分已有文献报道具有抗氧化活性[9][10][12]-[17]。地瓜藤抗氧化的潜在靶点达 52 个,其中 CAT、TP53、Hsp90、MAPK3、HIF1A、PPARA、HMOX1 和 PARP1 等 8 个靶点已有相关文献报道具有抗氧化作用[18]-[25]。表明地瓜藤是多成分、多靶点发挥抗氧化作用。经 KEGG 通路分析发现,地瓜藤的作用途径较多。同时,也提示地瓜藤可能应用于治疗肿瘤、动脉粥样硬化、糖尿病并发症和病毒感染等的治疗,应重视地瓜藤的药用价值开发。

综上所述,本实验基于 CiteSpace 分析,发现地瓜藤的药理研究热点集中于抗氧化方面,运用 GC-MS 技术和网络药理学初步阐释了地瓜藤抗氧化的成分及作用机制,可为其进一步开发利用提供参考。

致 谢

在本实验完成之际,我要感谢我的指导老师徐锋老师,从本文方案的设计、实施、完成和定稿,老师都一直悉心教导我,帮助我,相当有亲和力的老师让我可以很自如地与他交流实验中遇到各种问题,老师渊博的专业知识,严谨的治学态度,精益求精的工作作风对我的影响深远。本实验老师倾注了大量心血,多次与我探讨实验存在的问题及给予指导,在此,真诚的向徐老师表示感谢!

同时还要感谢各位任课老师,正是因为您们的悉心教导,才给了我完成本实验所需的理论基础和实验操作技能;也要感谢实验室的各位师兄师姐和同学们,在实验过程中给我的意见和帮助,让我顺利完成该实验。

最后祝愿所有老师工作一帆风顺,同学学业有成。

基金项目

贵州中医药大学大学生创新创业训练计划项目(贵中医大创合字(2021)107 号;贵中医大创合字(2021)88 号);贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2021]209);贵州省基础研究项目(黔科合基础-ZK[2022]一般 497)。

参考文献

- [1] 《滇南本草》整理组. 滇南本草第二卷[M]. 昆明: 云南人民出版社, 1977.
- [2] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编上册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978.
- [3] 江苏新医学院. 中药大辞典上册[M]. 上海: 上海科技出版社, 1986.
- [4] 云南省卫生局革命委员会. 云南中草药[M]. 昆明: 云南人民出版社, 1971.
- [5] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 506.
- [6] 向红, 王绪英. 地果黄酮类化合物的含量及抗氧化作用测定[J]. 六盘水师范高等专科学校学报, 2007, 19(3): 16-18.
- [7] 杨秀群, 谢国芳, 吴倩, 等. 野地瓜不同部位活性成分、抗氧化能力及其相关性分析[J]. 食品与机械, 2020, 36(5): 169-174.
- [8] 成英, 宋九华, 刘素君. 地瓜藤提取物的 GC-MS 成分研究[J]. 乐山师范学院学报, 2014, 29(12): 51-53.
- [9] 王成涛, 张婵, 尹胜, 等. 儿茶酚对运动发酵单胞菌抗氧化防御体系的影响[J]. 中国食品学报, 2014, 14(8): 21-26.
- [10] 刘军海, 李志洲, 王俊宏. 微波提取香草兰豆荚中香兰素及其抗氧化活性研究[J]. 食品科技, 2016, 41(8): 210-216.
- [11] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [12] 贺卓. 分子和细胞水平上解析环己醇与环己酮对蚯蚓抗氧化系统的影响及作用机理[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2020.
- [13] 黄灵杰, 彭焕伟, 张克英, 等. 苯甲酸对球虫攻毒肉鸡生长性能、免疫功能及血清抗氧化能力的影响[J]. 动物营养学报, 2021, 33(3): 1396-1407.
- [14] 肖颖, 余英才, 余雄英, 等. 异鼠李素和槲皮素抗氧化活性研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1118-1120.
- [15] 林宝琴, 邱春亿. 柚皮素对 ARPE-19 和 HUVEC 细胞的抗氧化作用[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(10): 1963-1967.
- [16] 刘爽, 崔卫正. 芹菜素对链脲佐菌素致糖尿病大鼠调节血脂和抗氧化作用研究[J]. 中国医药, 2015, 10(7): 985-989.
- [17] 孙霁寒, 王兆丹, 孙桂菊, 等. 木犀草素对高血脂症 SD 大鼠肝脏脂肪变性及其抗氧化水平的影响[J]. 食品工业科技, 2019, 40(11): 308-312+317.
- [18] 周峰, 颜扬礼, 黄凯, 等. 山银花不同萃取部位抗炎、抗氧化体外活性评价及化学成分分析[J]. 食品工业科技, 2021, 42(8): 81-87.
- [19] 宋长友. 大黄素对团头鲂代谢、免疫及抗氧化调节作用的差异蛋白质组学研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京

- 农业大学, 2015.
- [20] 刘心起. 热应激对肉鸡心脏、肝脏抗氧化功能及 Hsp90 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 洛阳: 河南科技大学, 2019.
- [21] 李云洲. 外源水杨酸诱导 RNAi 与 MAPK3 级联信号抗番茄黄化曲叶病毒研究[D]: [博士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2017.
- [22] 杨志华, 彭源嘉, 高保东, 等. KGF 和 HIF-1 α 联合对大鼠肠缺血再灌注致肠黏膜氧化应激损伤的防护作用[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(2): 1-6+11.
- [23] 张建军. 蛇床子素对小鼠酒精性脂肪肝的治疗作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2010.
- [24] 廖生洁, 陈江龙, 张靖淇, 等. HMOX1 在晶状体上皮细胞中的抗氧化功能[J]. 湖北理工学院学报, 2021, 37(5): 48-51+54.
- [25] 侯栋. PARP1 在卵巢癌的表达及抗氧化作用研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2015.