

基于网络药理学探索甘露饮药方治疗复发性口腔溃疡的作用机制

林楚奇*, 张炆晗, 彭 鲜, 颜 杨, 周 琳, 周 学

南京师范大学泰州学院化学与生物工程学院, 江苏 泰州

收稿日期: 2024年3月4日; 录用日期: 2024年4月5日; 发布日期: 2024年4月16日

摘 要

目的: 运用网络药理学的方法探索甘露饮药方治疗复发性口腔溃疡(Recurrent Oral Ulcer, ROU)的活性成分及作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、BATMAN-TCM获取甘露饮药方单味中药有效成分及相关靶点, 利用PubChem、NovoPro等数据库进行活性成分靶点预测并用UniProt数据库矫正靶点, 利用人类基因数据库GeneCards筛选复发性口腔溃疡的疾病靶点, 采用Venny 2.1工具将药物靶点和疾病靶点做交集, 通过STRING数据库和Cytoscape 3.10.1软件绘制中药-成分-靶点网络以及蛋白相互作用(PPI)网络, 使用Metascape数据库进行GO富集分析和KEGG通路富集分析。结果: 共筛选出166个活性成分, 与疾病交集靶点278个。主要活性成分包括光甘草定、苏芥黄酮、黄芩新素、黄芩黄酮、去甲汉黄芩素、槲皮素、异鼠李素、山奈酚等; PPI靶点预测出的核心靶点共10个, 包括STAT3, SRC, PIK3CA, PIK3R1, PIK3CD, AKT1, EGFR, HSP90AA1, ESR1, PTPN11; KEGG富集分析显示, 与甘露饮治疗复发性口腔溃疡有关的通路包括化学致癌-受体激活通路、癌症中的蛋白聚糖、催乳素信号通路、幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导、脂肪细胞因子信号通路等。结论: 初步验证了甘露饮治疗复发性口腔溃疡药效基础, 可为复发性口腔溃疡治疗提供理论基础。

关键词

复发性口腔溃疡, 网络药理学, 甘露饮, 活性成分, 作用机制

Exploring the Mechanism of Action of Ganluyin Prescription for Recurrent Oral Ulcers Based on Network Pharmacology

Chuqi Lin*, Wenhan Zhang, Xian Peng, Yang Yan, Lin Zhou, Xue Zhou

School of Chemistry and Biological Engineering, Nanjing Normal University Taizhou College, Taizhou Jiangsu

*第一作者。

文章引用: 林楚奇, 张炆晗, 彭鲜, 颜杨, 周琳, 周学. 基于网络药理学探索甘露饮药方治疗复发性口腔溃疡的作用机制[J]. 生物医学, 2024, 14(2): 121-132. DOI: 10.12677/hjbm.2024.142014

Abstract

Objective: To explore the active ingredients and mechanism of action of Ganluyin prescription in the treatment of recurrent oral ulcer (ROU) by using the method of network pharmacology. **Methods:** we obtained the active ingredients and related targets of the single Chinese herbal medicine of Ganluyin prescription through TCMSP and BATMAN-TCM databases, and predicted the active ingredient targets using PubChem database, NovoProdatabas and target correction using UniProt database. The human gene database GeneCards was used to screen the disease targets of recurrent oral ulcer. Venny 2.1 tool was used to intersect the drug targets and disease targets, and the STRING database and Cytoscape 3.10.1 software were used to draw the traditional Chinese medicine-ingredient-target network and the protein-protein interaction (PPI) network. The Metascape database was used to analyze the enrichment of the GO and KEGG pathways. **Results:** A total of 166 active ingredients were screened, 278 targets intersecting with diseases. The main active ingredients were glabridin, moslosooflavone, neobaicalein, panicolin, norwogonin, quercetin, isorhamnetin, and kaempferol, etc. A total of 10 core targets were predicted for PPI targets, including STAT3, SRC, PIK3CA, PIK3R1, PIK3CD, AKT1, EGFR, HSP90AA1, ESR1, PTPN11. The KEGG enrichment analysis showed that the related to Ganluyin prescription for the treatment of recurrent oral ulcer pathways including chemical carcinogenesis - receptor activation, proteoglycans in cancer, prolactin signaling pathway, epithelial cell signaling in helicobacter pylori infection, adipocytokine signaling pathway, etc. **Conclusion:** The preliminary validation of the pharmacodynamic basis of Ganluyin prescription for the treatment of recurrent oral ulcer can provide a theoretical basis for the treatment of recurrent oral ulcers.

Keywords

Recurrent Oral Ulcer, Network Pharmacology, Ganluyin Prescription, Active Ingredients, Mechanism of Action

Copyright © 2024 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)又称“复发性阿弗他溃疡”, ROU主要表现为口腔内部呈圆形、椭圆形的溃疡,好发于唇部、舌、颊黏膜等部位。目前ROU病因尚不明确,多数学者认为其主要由缺少维生素、免疫因子及心理应激等因素相关[1] [2]。ROU通常采用西药进行消炎、止痛及促进溃疡部位愈合,但效果并不显著,而中药制剂甘露饮对ROU有较好的治疗作用[3] [4]。

甘露饮出自《太平惠民和剂局方·卷六》,其中多种成分相辅相成、协同作用是其药理作用的重要基础,各种潜在活性成分的含量与临床治疗效果密切相关[5]。《普济方》卷二九九引《如宜方》记载甘露饮附方组成有:枇杷叶、石斛、甘草(炙)、生地黄、黄芩、麦门冬(去心)。其主治口舌生疮,牙宣心热。有研究发现,在ROU中,表皮生长因子受体(EGFR)蛋白及基因的改变使黏膜上皮的增殖和分化受到抑制,可能与口腔溃疡的发生有密切关系[6]。还有文献记载,ROU其发病风险和多种基因的多态性相关,涉及白细胞介素家族、炎性体、Toll样受体家族以及免疫球蛋白超家族等基因[7]。

网络药理学将一靶一药模式更新为新的“网络靶向多组分”模式。通过“化合物-靶点和靶点-网络”有助于评价中药的合理性与配伍[8]。但因甘露饮附方多成分，多功能，且其治疗复发性口腔溃疡机制及相关药理学研究较少，因此本实验从现代药理及分子生物学等角度探究其作用机制。

2. 材料与方法

2.1. 甘露饮中活性成分筛选及靶点预测

通过中药系统药理学技术平台 TCMSP 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)收集甘露饮药方中甘草(炙)、黄芩、枇杷叶的化学成分，基于化学成分药物代谢性质参数(ADME)，将口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为标准对化合物进行筛选，在 BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/#/home>)收集麦冬、石斛、生地黄的化学成分，并以 Score cutoff > 20 、 $P < 0.05$ 为筛选条件[9] [10]。综合前两个数据库筛选的有效活性成分，使用 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、SwissADME 数据库(<http://www.swissadme.ch/>)以 GL absorption 为“high”，并且 Druglikeness 栏目中有两项及以上“yes”为筛选条件预测首选活性成分，再在 Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)中设置属性为“Homo Sapiens”并以 Probability > 0.1 为筛选条件进行活性成分靶点预测，最后用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)矫正靶点[11] [12] [13] [14]。

2.2. 甘露饮治疗 ROU 靶点预测

以“recurrent oral ulcer”为关键词在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)中检索，并设定物种为“Homo Sapiens”获取关于复发性口腔溃疡疾病全部靶点在获得的 ROU 全部靶点信息中，对 Relevance score 进行两次中位数的筛选，最终筛选得到 ROU 疾病基因[15]。使用 Venny 在线作图工具(Venny 2.1.0) (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)将复发性口腔溃疡作用靶点与甘露饮活性成分靶点取交集从而得到甘露饮治疗复发性口腔溃疡潜在靶点[16]。

2.3. 构建“中药-成分-靶点”的可视化网络图以及构建蛋白相互作用(PPI)网络并进行拓扑网络分析

利用所获交集靶点制作 Network 以及 Type 文件，并将文件导入 Cytoscape 3.10.0 软件制作中药-成分-靶点网络图，调节参数，以圆形代表中药，红色六边形代表甘草与枇杷叶的共同靶点预测，其余六边形代表药物活性成分，菱形代表靶点，图中图形越大代表度值(degree)越大，连线越紧密。导出构建好的网络图并进行可视化分析。将筛选得到的甘露饮的治疗复发性口腔溃疡的潜在靶点基因导入 STRING Version 12.0 数据库(<https://string-db.org/>)，使用 Multiple Protein，设置种属为“Homo Sapiens”以“蛋白互作评分 ≥ 0.9 (最高信任度)”为筛选条件，在 Network display options 栏目勾选“hide disconnected nodes in the network”，将得到的数据下载 TSV 格式文件，再利用 Cytoscape 3.10.0，依据 degree 值颜色由深到浅，由大到小排序，进行拓扑网络分析筛选出核心靶点，并绘制 PPI 网络图[17]。

2.4. 基因本体(Gene Ontology, GO)富集与京都基因百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析

将 PPI 网络分析得到的核心靶点导入 Metascape 数据库(<https://metascape.org/gp/index.html>)，设置 MinOverlap 为 3，P-ValueCutoff 为 0.01，Min Enrichment 为 1.5 进行基因本体(GO)和京都基因与基因百科全书(KEGG)通路富集分析；将得到的数据进行处理，再利用微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)工具进行富集气泡图的绘制[18]。

3. 结果

3.1. 甘露饮药方活性成分及靶点筛选

通过 TCMS 数据库总共筛选出 146 个活性成分，其中甘草 92 个，黄芩 36 个，枇杷叶 18 个，共同活性成分 2 个；通过 BATMAN-TCM 数据库总共筛选出 26 个活性成分，其中麦冬 18 个，石斛 5 个，生地黄 3 个。综合两个数据库，共得到甘露饮药方活性成分 166 个，见表 1。

Table 1. Basic information of active ingredients of Ganluyin prescription

表 1. 甘露饮药方各味药活性成分基本信息

编号	MolID	分子名称	OB%	DL
GC-01	MOL001484	Inermine	75.18	0.54
GC-02	MOL001792	DFV	32.76	0.18
GC-03	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
GC-04	MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67
GC-05	MOL000239	Jaranol	50.83	0.29
GC-06	MOL002565	Medicarpin	49.22	0.34
GC-07	MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31
GC-08	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
GC-09	MOL003656	Lupiwighteone	51.64	0.37
HQ-01	MOL001689	acacetin	34.97	0.24
HQ-02	MOL000173	wogonin	30.68	0.23
HQ-03	MOL000228	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	55.23	0.2
HQ-04	MOL002714	baicalein	33.52	0.21
PPY-01	MOL012556	23-trans-p-coumarylformic acid	36.08	0.32
PPY-02	MOL012577	(2R,3R,10S)-2,10-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-3,4,9,10-tetrahydro-2H-pyrano[6,5-h]chromen-8-one	65.26	0.93
PPY-03	MOL012578	Cinchonain 1a	30.12	0.93
PPY-04	MOL012579	(4R,8R,9R)-4,8-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-5,9-dihydroxy-4,8,9,10-tetrahydro-3H-pyrano[6,5-h]chromen-2-one	58.16	0.93
MD-01		Ophiopogonone B		
MD-02		Ophiopogonin A		
MD-03		Uridine		
MD-04		6-Aldehydo-Isoophipogonone B		
SDH-01		Campesterol		
SDH-02		Gamma-Aminobutyric Acid		
SDH-03		Rehmaglutin C		
SH-01		24-Hydroxy-11-Deoxyglycyrrhetic Acid		
SH-02		Dendrobine		
SH-03		Dendramine		
SH-04		6-Hydroxydendroxine		
SH-05		Dendrine		

注：此表只列举了甘露饮药方各味药的部分活性成分

利用 Pubchem 数据库、SwissADME 数据库、SwissTargetPrediction 数据库得到 6 味药物靶点, 包括, 甘草 4599 个靶点、黄芩 1760 个靶点、枇杷叶 457 个靶点、麦冬 305 个靶点、石斛 47 个靶点、生地黄 216 个靶点, 去除重复值后得到 1094 个靶点。

3.2. 复发性口腔溃疡疾病靶点的获取以及甘露饮治疗复发性口腔溃疡的靶点预测

通过 GeneCards 数据库筛选得到 1343 个复发性口腔溃疡基因靶点; 使用 Venny 2.1.0 构建 Venn 图(见图 1), 共得到药物与疾病交集靶点 278 个, 见表 2。

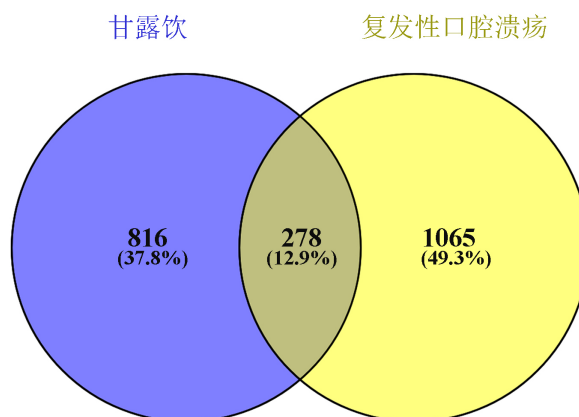


Figure 1. Venn diagram of disease-drug intersection targets
图 1. 疾病与药物交集靶点 Venn 图

Table 2. 278 potential targets for 166 active ingredients
表 2. 166 个活性成分的 278 个潜在靶点

潜在靶点				
CA9	CTSD	TLR8	MMP2	PDGFRB
NR3C1	NTRK1	TLR7	MET	FLT4
JAK3	EDNRA	XDH	CXCR1	TEK
JAK1	MMP3	CA2	ALK	AURKA
PGR	MMP9	CYP1B1	AKT1	BRAF
AR	MMP1	ABCG2	ABCB1	EPHB4
CCR1	NOS1	ACHE	APEX1	GSR
MDM2	GCK	IGF1R	MCL1	LCK
MTOR	ATP12A	EGFR	TERT	NOS2
PIK3CA	CCR5	AVPR2	TYR	IKBKB
TRPV1	SMO	F2	PLG	NTRK2
SCN9A	PPARG	ALOX5	ESR2	CYP1A1
HMGCR	SLC6A3	MPO	PARP1	OPRM1
TACR1	KIT	PIK3R1	TTR	SHBG
MAPK14	VDR	SRC	TOP1	PTGS1

续表

FLT3	SYK	PTK2	ESR1	SERPINE1
JAK2	CYP2C9	KDR	PTGS2	CXCR4
CDK2	CYP3A4	MMP13	CFTR	CTSB
PIK3CG	PIK3CD	PLK1	ERBB2	ABL1
IRAK4	AGTR1	CDK1	CCND1	PRKDC

注：此表只列出了部分潜在靶点

3.3. “中药 - 成分 - 靶点”网络构建以及 PPI 网络分析

利用 Cytoscape 3.10.0 软件制作“中药 - 成分 - 靶点”网络，分析结果显示，总共 405 个节点，2889 条边；节点大小与度值(degree)相关，依照 degree 值各单位药从大小排名为甘草、黄芩、麦冬、石斛、生地黄、枇杷叶，见图 2。在所有化合物中，依据 degree 值排名前 10 的为 GC42、GCC40、HQ20、HQ23、HQ21、HQ19、HQ3、A1、A2、A3，见表 3。在所有靶点中排名前 11 位的为雌激素受体 β (ESR2)、雌激素受体 α (ESR1)、三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 超家族成员 2 (ABCG2)、乙酰胆碱酯酶(ACHE)、表皮生长因子受体(EGFR)、三磷酸腺苷结合盒转运体(ABCB1)、碳酸酐酶 2 (CA2)、细胞色素 P450 家族成员 1B1 (CYP1B1)、FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)、基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、间质上皮转化因子(MET)。预测这些关键化合物和靶点在甘露饮对复发性口腔溃疡的治疗调控网络中起着至关重要的作用。

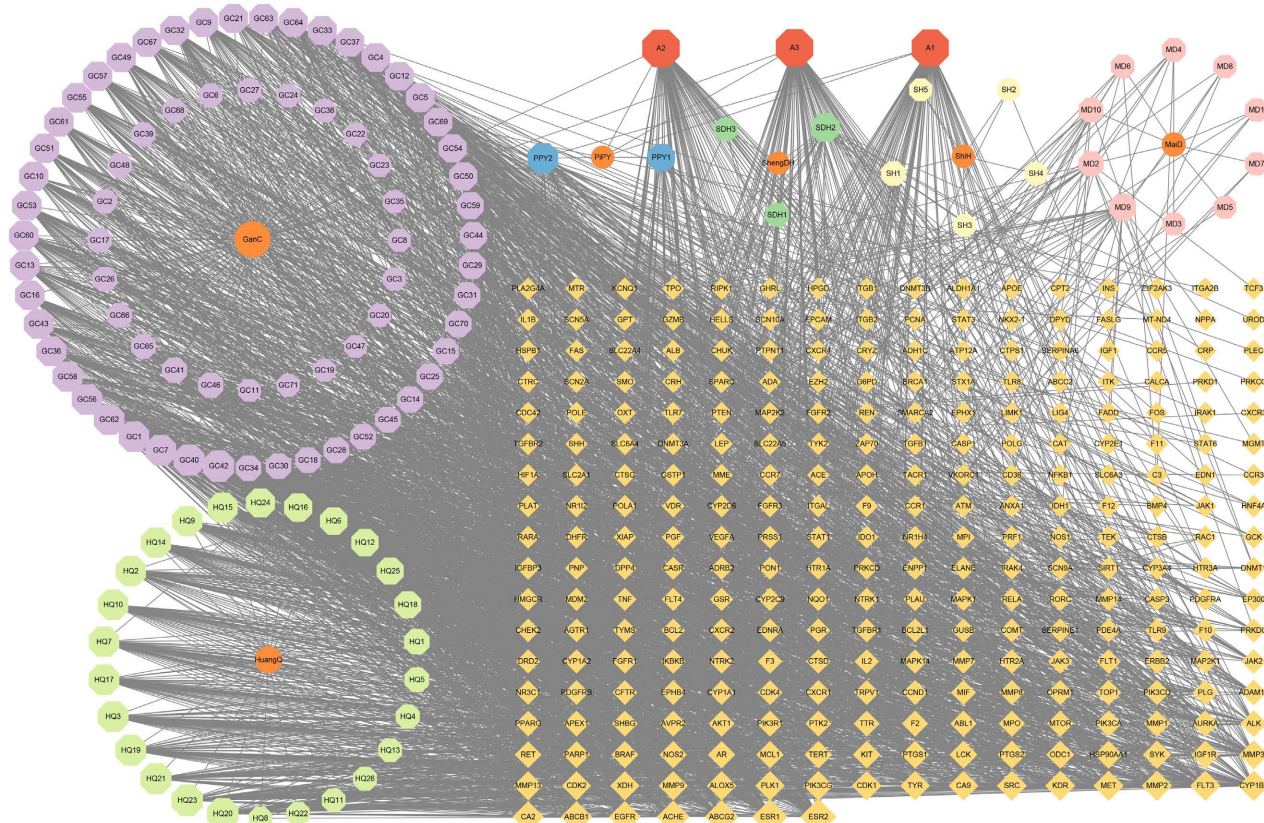


Figure 2. Chinese medicine-ingredient-target network diagram

图 2. 中药 - 成分 - 靶点网络图

Table 3. Basic information of main effective compounds in Ganluyin prescription
表 3. 甘露饮药方中主要有效化合物基本信息

药物	编号	MOL ID	分子英文名称	分子中文名称	OB (%)	DL
甘草	GC42	MOL004908	glabridin	光甘草定	53.25	0.47
甘草	GC40	MOL004905	3,22-Dihydroxy-11-oxo-delta(12)-oleanene-27-alpha-methoxycarbonyl-29-oic acid		34.32	0.55
黄芩	HQ20	MOL002933	5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone		36.56	0.27
黄芩	HQ23	MOL008206	moslosooflavone	苏荠黄酮	44.09	0.25
黄芩	HQ21	MOL002934	neobaicalein	黄芩新素	104.34	0.44
黄芩	HQ19	MOL002932	panicolin	黄芩黄酮	76.26	0.29
黄芩	HQ3	MOL000525	norwogonin	去甲汉黄芩素	39.40	0.21
枇杷叶 与甘草 共有	A1	MOL000098	quercetin	槲皮素	46.43	0.28
	A2	MOL000354	isorhamnetin	异鼠李素	49.60	0.31
	A3	MOL000422	kaempferol	山奈酚	41.88	0.24

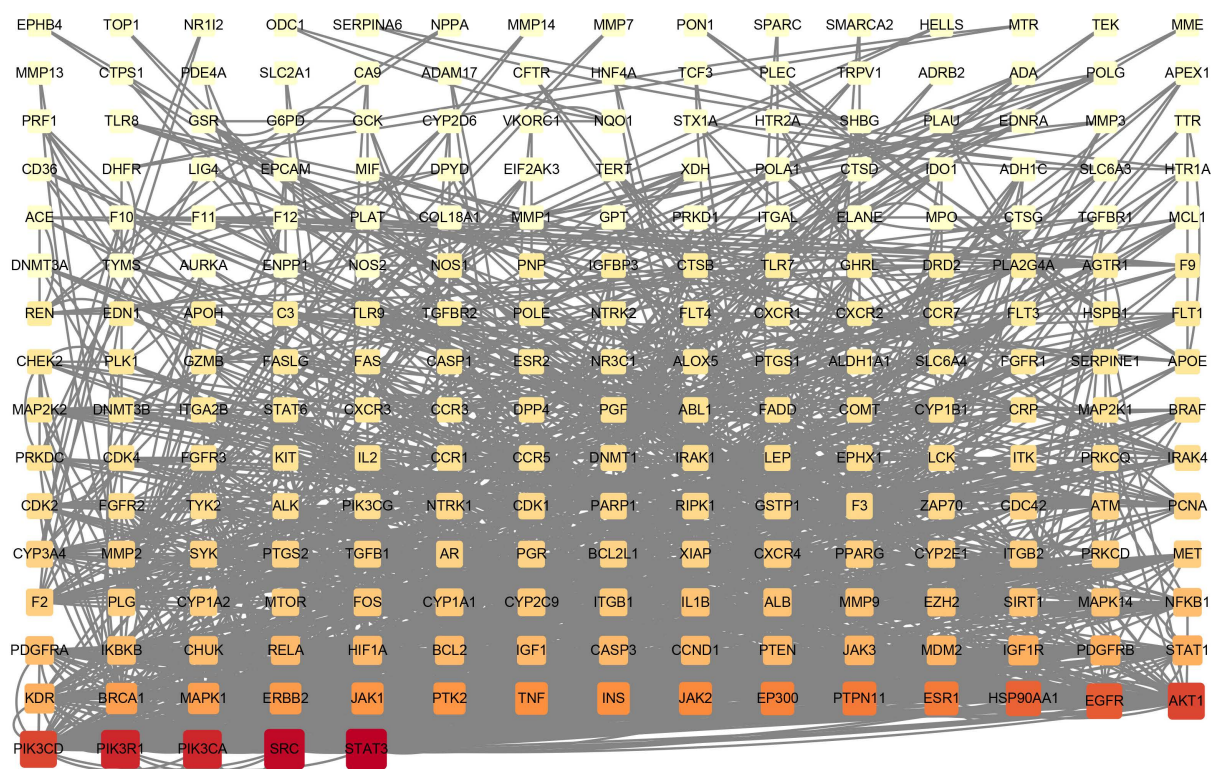


Figure 3. PPI network diagram
图 3. PPI 网络图

利用 STRING Version 12.0 数据库和 Cytoscape 3.10.0 软件, 构建 PPI 网络图筛选出核心靶点, 得到排名前 10 位的靶点分别为信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、非受体酪氨酸激酶(SRC)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、酰基肌醇-3-激酶催化亚基 (PIK3CD)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、表皮生长因子受体(EGFR)、热休克蛋白 90AA1 (HSP90AA1)、

雌激素受体 1 (ESR1)非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 11 (PTPN11), 见表 4。预测这些靶点在甘露饮治疗复发性口腔溃疡中可能具有重要作用, 见图 3。

Table 4. Information on potential targets of Ganluyin for the treatment of ROU

表 4. 甘露饮治疗 ROU 潜在靶点信息

节点	基因	Degree	节点	基因	Degree
1	STAT3	82	6	AKT1	64
2	SRC	80	7	EGFR	58
3	PIK3CA	72	8	HSP90AA1	56
4	PIK3R1	72	9	ESR1	50
5	PIK3CD	64	10	PTPN11	50

3.4. 关键靶点 GO 富集分析和 KEGG 通路分析结果

利用微生信进行富集气泡图的绘制得到 GO 生物学过程 BP (biological process), 结果参与的生物过程包括激素反应、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、防御反应调节、细胞迁移正调控、细胞因子产生的正向调节、蛋白激酶 B 信号的正向调节、磷脂酰肌醇 3-激酶信号传导、核蛋白的正向调控、miRNA 转录的调节、葡萄糖输入的正向调节、肿瘤坏死因子的产生正向调节等。GO 分子功能 MF (molecular function), 包括激酶结合、一氧化氮合酶调节剂活性、蛋白磷酸酶结合、激酶激活剂活性、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子的结合活性、ATP 酶结合、胰岛素受体结合等。GO 细胞组分 CC (cellular component), 包括细胞质核周区、细胞边缘、磷脂酰肌醇-3-激酶复合物等, 见图 4~6。

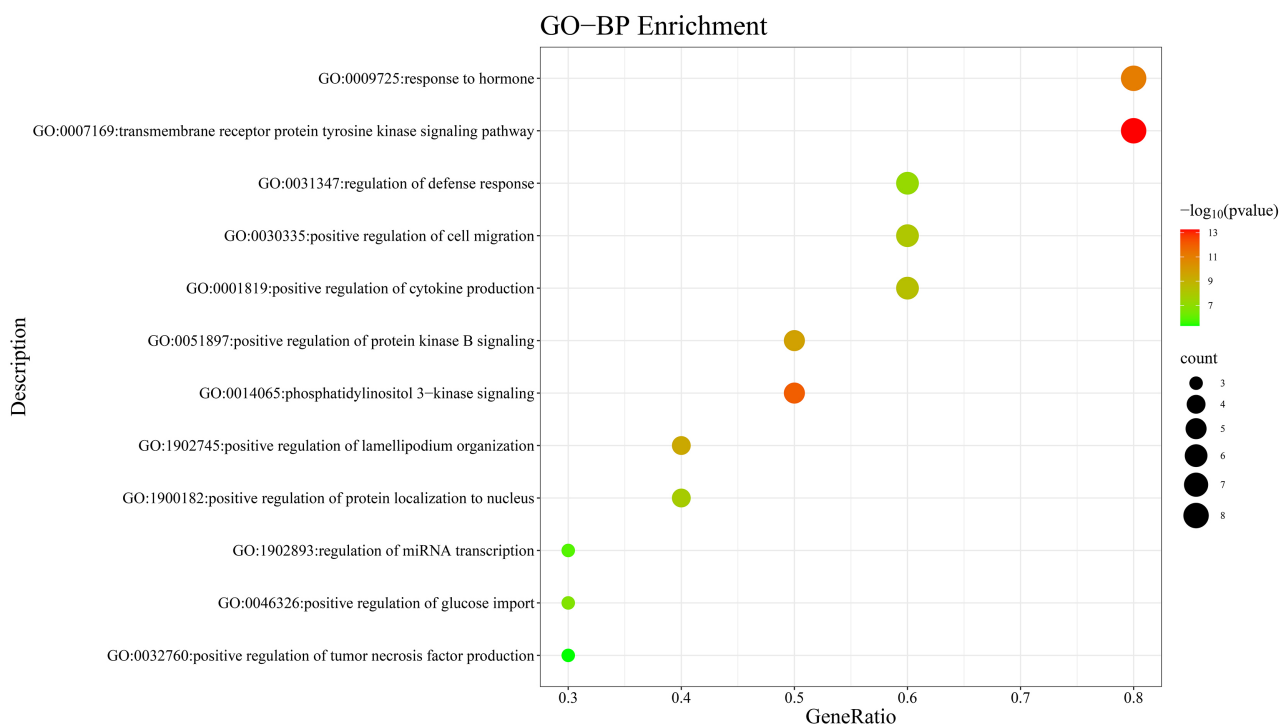


Figure 4. GO-BP enrichment analysis

图 4. GO-BP 富集分析

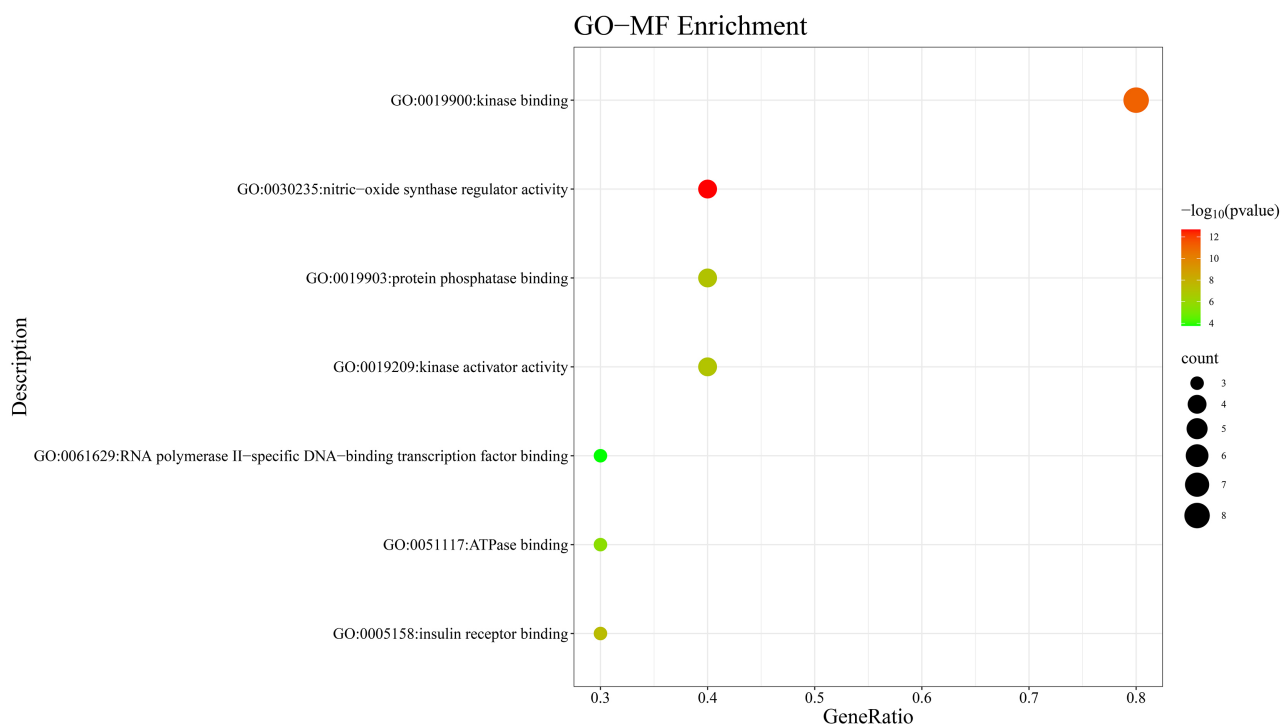


Figure 5. GO-MF enrichment analysis

图 5. GO-MF 富集分析

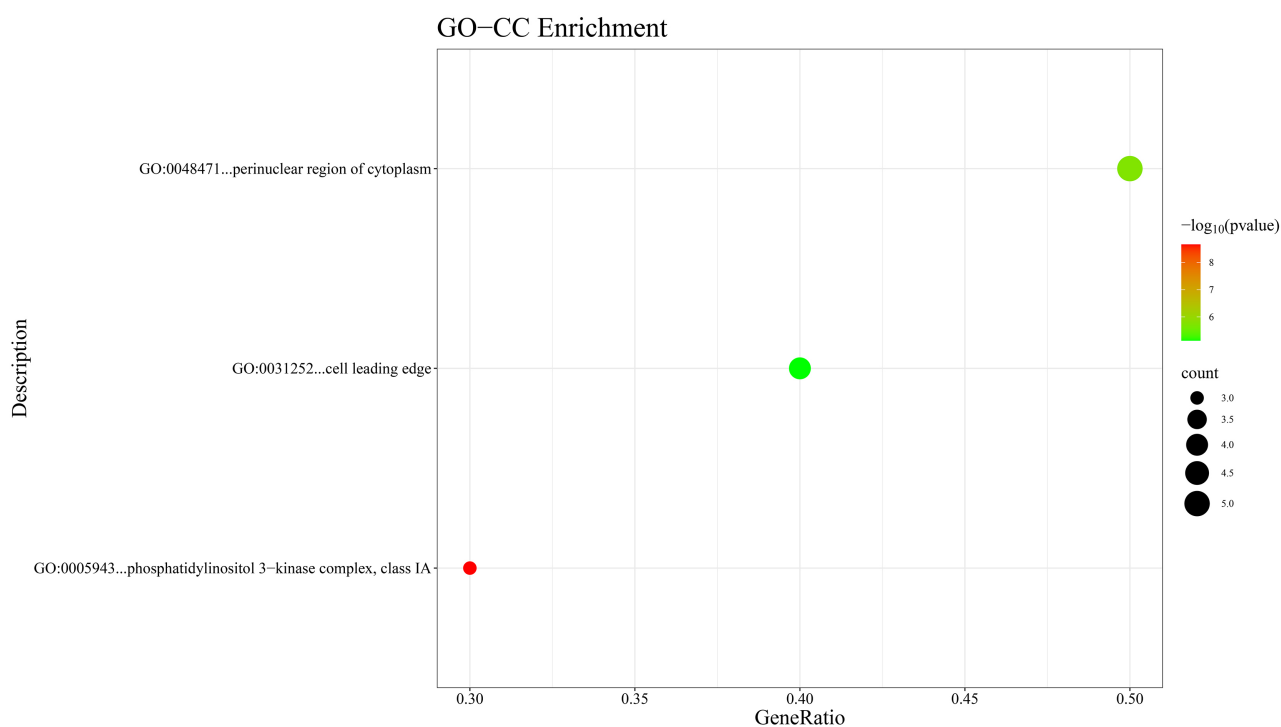


Figure 6. GO-CC enrichment analysis

图 6. GO-CC 富集分析

KEGG 调控通路结果包括化学致癌 - 受体激活通路、癌症中的蛋白聚糖、催乳素信号通路、幽门螺

杆菌感染中的上皮细胞信号传导、脂肪细胞因子信号通路等，见图 7。

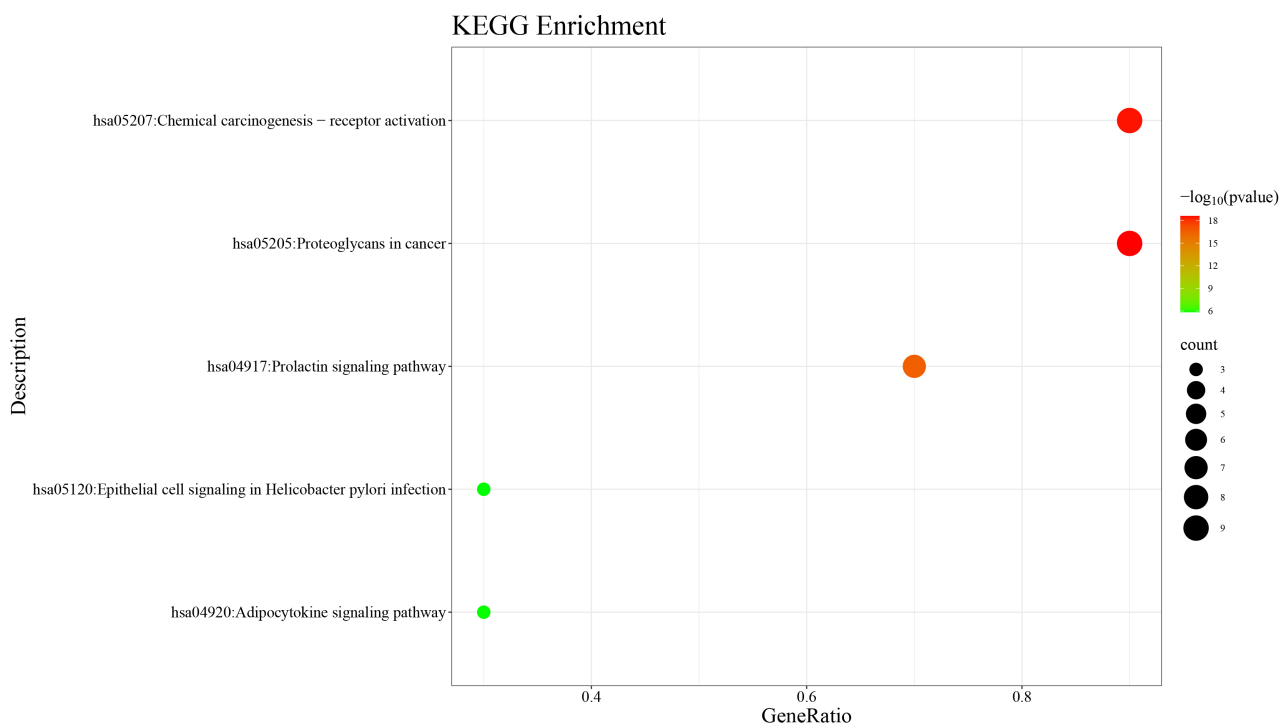


Figure 7. KEGG enrichment analysis

图 7. KEGG 富集分析

4. 讨论

目前临床治疗复发性口腔溃疡多采用补充维生素联合干扰素增强免疫力，溃疡严重者辅助激素贴膜外敷控制病情进展[19]。甘露饮是治疗复发性口腔溃疡的重要方法之一。《黄帝内经》中写道：脾通于口、脾主口、脾开窍于口、心通于舌。基于上述理论，中医认为口疮主要病位在脾，舌病回归五脏属心病，复发性口腔溃疡属心脾热盛[20]。本项目研究的甘露饮治疗复发性口腔溃疡的成分包括甘草、黄芩、枇杷叶、麦冬、石斛、生地黄。通过此次研究，从中药-成分-靶点网络图中可分析出甘露饮治疗复发性口腔溃疡的主要药理成分包括光甘草定、3,22-Dihydroxy-11-oxo-delta(12)-oleanene-27-alpha-methoxy carbonyl-29-oic acid、5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone、苏荠黄酮、黄芩新素、黄芩黄酮、去甲汉黄芩素、槲皮素、异鼠李素、山奈酚。有研究表明，炎症反应各个阶段的许多分子受触发核因子(NF- κ B)调节，包括 TNF- α 。山奈酚是一种四羟基黄酮，它具有抗癌，抗菌，抗氧化，抗炎等作用，其作用机制为山奈酚抑制 IKK β 的激活，阻断 IKB α 的磷酸化，阻止 NF- κ B 进入细胞核，从而降低炎症介质的释放[21]。异鼠李糖的消炎作用主要是抑制 NF- κ B 途径。槲皮素通过调节谷胱甘肽(GSH)水平，以谷胱甘肽作为氢的受体，一旦氧自由基在体内产生，超氧化物歧化酶就会迅速捕捉 O $^{2-}$ ，转化为 H $_2$ O $_2$ 进一步转化为水，使其具有抗氧化作用[22]。有研究表明，在讨论槲皮素对大鼠肾缺血/再灌注(I/R)实验中证明了槲皮素治疗的谷胱甘肽水平明显增加，NF- κ B 等水平降低，具有抗炎方面的作用[23]。槲皮素还可影响信号传到通路，通过抑制巨噬细胞中的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)，从而抑制多种炎症通路[24]。由此可见，甘露饮对复发性口腔溃疡具有一定的改善作用。

在 PPI 网络中度值较高的基因靶点有 STAT3, SRC, PIK3CA, PIK3R1, PIK3CD, AKT1, EGFR,

HSP90AA1, ESR1, PTPN11。其中 STAT3 是参与各胚层发育(包括骨骼、牙齿发育)、免疫细胞分化发育、肿瘤等各种病理生理过程,是调节细胞增殖、分化、存活,以及自身免疫和炎症的关键因子[25]。有研究表面 SRC 和 EGFR 可以直接结合,从而相互磷酸化进而诱导细胞生存和迁移信号通路[26]。PIK3R1 已被证实与胃肠道肿瘤、肝癌、卵巢癌、乳腺癌等的发生发展关系[27]。ESR1 突变将引起雌激素受体(ER)活性的提高和 ER 表达的上调[28]。HSP90AA1 结合细菌脂多糖并介导 LPS 诱导的炎症反应,包括单核细胞分泌 TNF。

GO-BP 分析主要涉及激素反应、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、防御反应调节、细胞迁移正调控、细胞因子产生的正向调节、蛋白激酶 B 信号的正向调节、磷脂酰肌醇 3-激酶信号传导、核蛋白的正向调控、miRNA 转录的调节、葡萄糖输入的正向调节、肿瘤坏死因子的产生正向调节等;GO-MF 分析主要涉及激酶结合、一氧化氮合酶调节剂活性、蛋白磷酸酶结合、激酶激活剂活性、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子的结合活性、ATP 酶结合、胰岛素受体结合等;GO-CC 分析主要涉及细胞质核周区、细胞边缘、磷脂酰肌醇-3-激酶复合物;KEGG 分析主要涉及化学致癌-受体激活通路、癌症中的蛋白聚糖、催乳素信号通路、幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导、脂肪细胞因子信号通路等。由此可知,甘露饮治疗复发性口腔溃疡是多种成分作用于靶点,多通路的复杂过程,该研究为甘露饮治疗复发性口腔溃疡提供了依据及参考。

基金项目

江苏省自然科学基金面上项目“CG18262 通过转录调控 Imd 通路 MAPK 通路交互参与先天免疫稳态维持的分子机制”(项目编号: BK20211128);江苏省大学生创新创业训练计划项目“基于网络药理学探索甘露饮药方成分治疗口腔溃疡的作用机制”(项目编号: 202313843019Y)。

参考文献

- [1] 贾艳霞,刘宁静,耿晓丽,等.复发性口腔溃疡病人血清维生素 D 水平与免疫功能的相关性[J].护理研究,2023,37(13):2438-2440.
- [2] Zhou, H. and Lin, X. (2023) Oral Mucosal Diseases and Psychosocial Factors: Progress in Related Neurobiological Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, **51**, Article 3000605231218619. <https://doi.org/10.1177/03000605231218619>
- [3] 曲丽娜,卢富,曾堃,陈建钢,田平林,谭劲.荆门上清丸治疗复发性口腔溃疡上焦实热证的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2023,43(2):283-288.
- [4] 翟晓存,缪诗涵,成德康.愈疡泻火止痛汤治疗复发性口腔溃疡患者的疗效分析[J].中国中医药科技,2024,31(1):162-164.
- [5] 黄亚,宿怀予,范秀,周荣,廖昌军.甘露饮中六种有效成分提取及含量测定[J].中国测试,2019,45(6):81-87.
- [6] 孙鹏,付小兵,陈伟,等.表皮生长因子受体蛋白和基因在口腔复发性阿弗他溃疡中表达的变化及意义[J].口腔医学,2004,24(1):5-7.
- [7] 吴丰苏,汪玉红,刘青,等.IL-23 受体基因单核苷酸多态性与复发性口腔溃疡相关[J].细胞与分子免疫学杂志,2017,33(10):1404-1408. <https://doi.org/10.13423/j.cnki.cjcmmi.008462>
- [8] 张婉婉,张子建,张旭,等.基于网络药理学与分子对接技术探讨齿痛消炎灵颗粒治疗牙周炎的作用机制[J].现代药物与临床,2023,38(9):2163-2174. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1407.r.20230920.0939.010.html>, 2023-09-23.
- [9] Ru, J., Li, P., Wang, J., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [10] Liu, Z.Y., Guo, F.F., Wang, Y., et al. (2016) BATMAN-TCM: A Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 21146. <https://doi.org/10.1038/srep21146>
- [11] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., et al. (2023) PubChem 2023 Update. *Nucleic Acids Research*, **51**, D1373-D1380.

- <https://doi.org/10.1093/nar/gkac956>
- [12] Daina, A., *et al.* (2017). SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports*, 7, Article No. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [13] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) SwissTargetPrediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, 47, W357-W364. <https://academic.oup.com/nar/article/47/W1/W357/5491750>
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [14] Apweiler, R., Bairoch, A., Wu, C.H., *et al.* (2004) UniProt: The Universal Protein Knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 32, D115-D119. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh131>
- [15] Belinky, F., Bahir, I., Stelzer, G., Zimmerman, S., Rosen, N., Nativ, N., Dalah, I., Iny Stein, T., Rappaport, N., Mituyama, T., Safran, M. and Lancet, D. (2013) Non-Redundant Compendium of Human ncRNA Genes in GeneCards. *Bioinformatics*, 29, 255-261. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bts676>
- [16] Oliveros, J.C. (2007-2015) Venny. An Interactive Tool for Comparing Lists with Venn's Diagrams. <https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>
- [17] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Lyon, D., *et al.* (2018) STRING V11: Protein-Protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets. *Nucleic Acids Research*, 47, D607-D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- [18] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A.H., Tanaseichuk, O., Benner, C. and Chanda, S.K. (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, 10, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- [19] 金钊, 艾黄萍, 李凌峰, 等. 加味封髓汤对胆热脾虚型复发性口腔溃疡口腔微生态菌群和细胞免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 77-79. <https://doi.org/10.13193/J.Issn.1673-7717.2023.08.016>
- [20] 石莉. 复发性口腔溃疡中医辨证分型研究概述[J]. 西部中医药, 2023, 36(7): 154-157.
- [21] 陈丹. 山奈酚的抗炎镇痛作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2021. <https://doi.org/10.27253/D.Cnki.Gnjzu.2021.000840>
- [22] 付连港, 曾建国. 槲皮素体内的抗氧化活性研究及在医药领域的应用[J]. 工业微生物, 2024, 54(1): 8-10.
- [23] Kinaci, M.K., Erkasap, N., Kucuk, A., Koken, T. and Tosun, M. (2012) Effects of Quercetin on Apoptosis, NF- κ B and NOS Gene Expression in Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3, 249-254. <https://doi.org/10.3892/etm.2011.382>
- [24] 廖永安, 吉燕华, 刘清华, 等. 槲皮素治疗急性肾损伤研究进展[J/OL]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20230506.006>, 2023-08-28.
- [25] 郭纯钰, 应培挺, 郭莉. STAT3 基因突变相关免疫性疾病的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2024(2): 81-87. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1746.R.20230811.1745.004.html>, 2024-03-01.
- [26] 胡玉洁, 魏兰懿, 陈君君, 等. 中药单体调控非受体酪氨酸激酶抗肿瘤的研究进展[J]. 医药导报, 2024, 43(1): 106-114.
- [27] 田甜, 陈港军, 胡创, 等. PIK3R1 基因低甲基化在肺腺癌中的临床意义[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2023, 44(4): 358-370. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1282.N.20230928.1128.002.html>, 2023-10-14.
- [28] 张海智, 林丹霞, 曾德. ESR1 基因突变与雌激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗耐药的关系及治疗策略的研究进展[J]. 汕头大学医学院学报, 2021, 34(2): 126-128. <https://doi.org/10.13401/j.cnki.jsumc.2021.02.015>